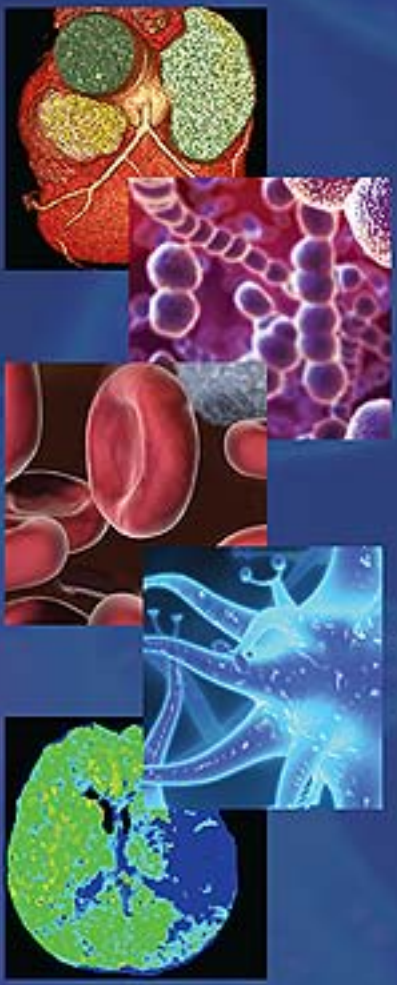
17ª edición

HARRISON MANUAL DE MEDICINA



Fauci
Braunwald
Kasper
Hauser
Longo
Jameson
Loscalzo

Mc Graw Hill

17ª edición

HARRISON MANUAL de MEDICINA

EDITORES

Anthony S. Fauci, MD, ScD(HON)

Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director,
National Institute of Allergy and Infectious Diseases,
National Institutes of Health, Bethesda

Eugene Braunwald, MD, ScD(HON)

Distinguished Hersey Professor of Medicine
Harvard Medical School; Chairman, TIMI Study Group,
Brigham and Women's Hospital, Boston

Dennis L. Kasper, MD, MA(HON)

William Ellery Channing Professor of Medicine,
Professor of Microbiology and Molecular Genetics,
Harvard Medical School; Director, Channing Laboratory,
Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston

Stephen L. Hauser, MD

Robert A. Fishman Distinguished Professor and Chairman,
Department of Neurology, University of California, San Francisco,
San Francisco

Dan L. Longo, MD

Scientific Director, National Institute on Aging,
National Institutes of Health, Bethesda and Baltimore

J. Larry Jameson, MD, PhD

Professor of Medicine;
Vice President for Medical Affairs and Lewis Landsberg Dean,
Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago

Joseph Loscalzo, MD, PhD

Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine,
Harvard Medical School; Chairman, Department of Medicine;
Physician-in-Chief, Brigham and Women's Hospital, Boston

Revisión técnica:

Dr. Gonzalo García de Casasola Sánchez

Jefe de Medicina Interna y de Urgencias
Hospital Infanta Cristina
Parla (Madrid)
Profesor de Patología General y Patología Médica
Facultad de Medicina Universidad San Pablo CEU

Dr. Juan Antonio Puerto Sebastián

Facultativo Especialista de Área
Hospital Comarcal de Vinaroz
Castellón

17ª edición

HARRISON MANUAL de MEDICINA

EDITORES

Anthony S. Fauci, MD, ScD(HON)

Eugene Braunwald, MD, ScD(HON)

Dennis L. Kasper, MD, MA(HON)

Stephen L. Hauser, MD

Dan L. Longo, MD

J. Larry Jameson, MD, PhD

Joseph Loscalzo, MD, PhD

Traducción:

Martha Elena Araiza Martínez

José Luis González Hernández

Ana María Pérez Tamayo Ruiz

MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA
MADRID • NUEVA YORK • SAN JUAN • SANTIAGO
AUCKLAND • LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI
SAN FRANCISCO • SIDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TORONTO

Director editorial: Javier de León Fraga
Corrección de estilo: Elia Olvera Martínez, Gabriela Enríquez Cotera, Rita Gabriela León Jiménez
Supervisora de edición: Norma Leticia García Carbajal
Composición y formación: Ediciones y Recursos Tecnológicos, S.A. de C.V.
Supervisora de producción: Ángela Salas Cañada

NOTA

Los trabajos del doctor Fauci y del doctor Longo como autores se realizaron fuera del ámbito de sus funciones como empleados del gobierno estadounidense. Estos trabajos representan sus puntos de vista personal y profesional y no necesariamente los del gobierno estadounidense.

HARRISON. MANUAL DE MEDICINA
Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin autorización escrita del editor.

Educación

DERECHOS RESERVADOS © 2010, respecto a la decimoséptima edición en español por,
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.
A subsidiary of *The McGraw-Hill Companies, Inc.*
Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 17, Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón
C.P. 01376, México, D.F.
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana Reg. Núm. 736

ISBN 978-607-15-0274-2

Translated from the seventeenth English edition of:
Harrison's Manual of Medicine, 17th ed
Copyright © 2008, 2005, 2002, 1998, 1995, 1991, 1988 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All Rights Reserved
ISBN: 978-0-07-147743-7

1234567890 09876543210
Impreso en México Printed in Mexico

CONTENIDO

Colaboradores xiii
Prefacio xv
Agradecimientos xvii

SECCIÓN 1 ATENCIÓN DEL PACIENTE HOSPITALIZADO

1 Valoración inicial e indicaciones de internamiento para el paciente de medicina general 1
2 Electrólitos y equilibrio acidobásico 3
3 Imágenes diagnósticas en medicina interna 22
4 Procedimientos que los internistas realizan a menudo 25
5 Principios de medicina de cuidados intensivos 30
6 El dolor y su tratamiento 34
7 Valoración del estado nutricional 39
8 Alimentación enteral y parenteral 41
9 Transfusión y aféresis 44
10 Atención paliativa y al final de la vida 46

SECCIÓN 2 URGENCIAS MÉDICAS

11 Colapso cardiovascular y muerte súbita 55
12 Choque 58
13 Septicemia y choque séptico 63
14 Edema pulmonar agudo 66
15 Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda 69
16 Insuficiencia respiratoria 71
17 Confusión, estupor y coma 74
18 Accidente vascular cerebral 79
19 Hemorragia subaracnoidea 88
20 Hipertensión de la presión intracraneal y traumatismo craneoencefálico 90
21 Compresión de la médula espinal 94
22 Encefalopatía hipóxica isquémica 96
23 Estado epiléptico 98
24 Cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar 100
25 Hipoglucemia 103
26 Urgencias en enfermedades infecciosas 105
27 Urgencias oncológicas 112
28 Anafilaxia 116
29 Mordeduras, venenos, picaduras y envenenamientos marinos 117
30 Hipotermia y congelación 127

31 Intoxicación y sobredosis de fármacos 130
32 Bioterrorismo 160

SECCIÓN 3 MANIFESTACIONES FRECUENTES EN LOS PACIENTES

33 Dolor torácico 175
34 Dolor abdominal 179
35 Cefalea 183
36 Dolor de espalda y cuello 189
37 Fiebre, hipertermia, escalofríos y eritema 199
38 Dolor y edema de articulaciones 203
39 Síncope 207
40 Mareo y vértigo 211
41 Pérdida visual aguda y diplopía 215
42 Debilidad y parálisis 218
43 Temblor y discinesias 222
44 Afasias y trastornos relacionados 224
45 Trastornos del sueño 226
46 Disnea 231
47 Tos y hemoptisis 233
48 Cianosis 239
49 Edema 240
50 Náuseas, vómito e indigestión 244
51 Pérdida de peso 247
52 Disfagia 249
53 Diarrea, estreñimiento y malabsorción 253
54 Hemorragia de tubo digestivo 259
55 Ictericia y valoración de la función hepática 263
56 Ascitis 271
57 Hiperazoemia y anormalidades urinarias 274
58 Anemia y policitemia 280
59 Linfadenopatía y esplenomegalia 283
60 Fatiga generalizada 288

SECCIÓN 4 OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA

61 Trastornos frecuentes de la visión y la audición 293
62 Sinusitis, faringitis, otitis y otras infecciones de las vías respiratorias superiores 301

SECCIÓN 5 DERMATOLOGÍA

63 Exploración general de la piel 309
64 Trastornos cutáneos frecuentes 314

SECCIÓN 6 HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

65 Examen de frotis sanguíneo y médula ósea 321
66 Trastornos de los eritrocitos 323
67 Leucocitosis y leucopenia 329
68 Trastornos hemorrágicos y trombóticos 332
69 Quimioterapia para cáncer 339
70 Leucemias mieloides, mielodisplasia y síndromes mieloproliferativos 344
71 Neoplasias malignas linfoides 352
72 Cáncer de piel 364
73 Cáncer de cabeza y cuello 367
74 Cáncer pulmonar 368
75 Cáncer de mama 374
76 Tumores del tubo digestivo 379
77 Cáncer de las vías genitourinarias 391
78 Cánceres ginecológicos 395
79 Hiperplasia y carcinoma prostáticos 399
80 Cáncer de sitio primario desconocido 401
81 Síndromes paraneoplásicos endocrinos 405
82 Síndromes paraneoplásicos neurológicos 407

SECCIÓN 7 ENFERMEDADES INFECCIOSAS

83 Diagnóstico de las enfermedades infecciosas 411
84 Tratamiento antibacteriano 422
85 Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria 428
86 Infecciones en el hospedador inmunocomprometido 432
87 Endocarditis infecciosa 440
88 Infecciones intraabdominales 448
89 Diarreas infecciosas 451
90 Enfermedades de transmisión sexual e infecciones del aparato reproductor 462
91 Infecciones de piel, tejidos blandos, articulaciones y huesos 477
92 Infecciones neumocócicas 486

93 Infecciones estafilocócicas 489
94 Infecciones estreptocócicas y enterocócicas, difteria y otras infecciones causadas por corinebacterias y especies relacionadas 496
95 Infecciones por meningococos y *Listeria* 504
96 Infecciones causadas por *Haemophilus, Bordetella, Moraxella* y microorganismos del grupo HACEK 508
97 Enfermedades causadas por bacterias entéricas gramnegativas, *Pseudomonas* y *Legionella* 513
98 Infecciones causadas por diversos bacilos gramnegativos 522
99 Infecciones anaeróbicas 528
100 Nocardiosis y actinomicosis 535
101 Tuberculosis y otras infecciones micobacterianas 538
102 Enfermedad de Lyme y otras infecciones por espiroquetas excepto sífilis 549
103 Rickettsiosis 554
104 Micoplasmosis 560
105 Clamidiasis 561
106 Infecciones por virus del herpes 564
107 Infecciones por citomegalovirus y virus de Epstein-Barr 572
108 Gripe y otras enfermedades víricas del aparato respiratorio 577
109 Sarampión, rubéola, parotiditis e infecciones por parvovirus 584
110 Infecciones por enterovirus 588
111 Infecciones víricas transmitidas por insectos y animales 592
112 Infección por VIH y SIDA 600
113 Micosis 618
114 Infecciones por *Pneumocystis* 633
115 Infecciones por protozoos 636
116 Helmintosis e infestaciones por ectoparásitos 648

SECCIÓN 8 CARDIOLOGÍA

117 Exploración física del corazón 661
118 Electrocardiografía 665
119 Exploración incruenta del corazón 669
120 Cardiopatías congénitas en el adulto 674
121 Valvulopatías cardiacas 678
122 Miocardiopatías y miocarditis 684
123 Enfermedad pericárdica 688
124 Hipertensión 693
125 Síndrome metabólico 699

126 Infarto miocárdico con elevación del segmento ST 700
127 Angina inestable e infarto miocárdico sin elevación del ST 709
128 Angina estable crónica 712
129 Bradiarritmias 717
130 Taquiarritmias 720
131 Insuficiencia cardiaca congestiva y cardiopatía pulmonar 730
132 Enfermedades de la aorta 736
133 Vasculopatías periféricas 739
134 Hipertensión pulmonar 742

SECCIÓN 9 NEUMOLOGÍA

135 Fisiología respiratoria y estudios para el diagnóstico pulmonar 747
136 Asma 753
137 Neumopatías de origen ambiental 756
138 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 759
139 Neumonía y absceso pulmonar 764
140 Tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda 769
141 Neumopatías intersticiales 772
142 Enfermedades de la pleura y el mediastino 777
143 Trastornos de la ventilación 781
144 Apnea del sueño 783

SECCIÓN 10 NEFROLOGÍA

145 Estrategia ante el paciente con una neuropatía 785
146 Insuficiencia renal aguda 789
147 Nefropatía crónica y uremia 794
148 Diálisis 796
149 Trasplante renal 798
150 Glomerulopatías 801
151 Nefropatías tubulares 808
152 Infecciones de vías urinarias 815
153 Enfermedad renovascular 820
154 Nefrolitiasis 826
155 Obstrucción de vías urinarias 829

SECCIÓN 11 GASTROENTEROLOGÍA

156 Úlcera péptica y trastornos relacionados 831
157 Enfermedades intestinales inflamatorias 836
158 Enfermedades colónicas y anorrectales 840
159 Colelitiasis, colecistitis y colangitis 844
160 Pancreatitis 849
161 Hepatitis aguda 854
162 Hepatitis crónica 859
163 Cirrosis y hepatopatía alcohólica 868
164 Hipertensión portal 872

SECCIÓN 12 ALERGIAS, INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y REUMATOLOGÍA

165 Enfermedades asociadas a hipersensibilidad inmediata 877
166 Enfermedades por deficiencia inmunitaria primaria 881
167 Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y otras enfermedades del tejido conjuntivo 885
168 Vasculitis 891
169 Espondilitis anquilosante 895
170 Artritis psoriásica 897
171 Artritis reactiva 899
172 Osteoartritis 900
173 Gota, seudogota y enfermedades relacionadas 903
174 Otros trastornos musculoesqueléticos 907
175 Sarcoidosis 910
176 Amiloidosis 913

SECCIÓN 13 ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

177 Trastornos de la hipófisis anterior e hipotálamo 917
178 Diabetes insípida y síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética 923
179 Trastornos de la glándula tiroides 925
180 Trastornos de la glándula suprarrenal 933
181 Obesidad 939
182 Diabetes mellitus 942
183 Trastornos del aparato reproductor masculino 947
184 Trastornos del aparato reproductor femenino 952
185 Hipercalciemia e hipocalciemia 959

186 Osteoporosis y osteomalacia 965
187 Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia 968
188 Hemocromatosis, porfirias y enfermedad de Wilson 975

SECCIÓN 14 NEUROLOGÍA

189 La exploración neurológica 979
190 Neuroimágenes 986
191 Convulsiones y epilepsia 988
192 Enfermedad de Alzheimer y otras demencias 995
193 Enfermedad de Parkinson 1002
194 Trastornos atáxicos 1007
195 Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la motoneurona 1010
196 Trastornos del sistema nervioso autónomo 1013
197 Neuralgia del trigémino, parálisis de Bell y otros trastornos de los pares craneales 1020
198 Enfermedades de la médula espinal 1026
199 Tumores del sistema nervioso central 1031
200 Esclerosis múltiple 1035
201 Meningitis y encefalitis agudas 1042
202 Meningitis crónica 1052
203 Neuropatías periféricas, incluido el síndrome de Guillain-Barré 1055
204 Miastenia grave 1065
205 Enfermedades musculares 1068

SECCIÓN 15 PSIQUIATRÍA Y TOXICOMANÍA

206 Trastornos psiquiátricos 1077
207 Medicamentos psiquiátricos 1085
208 Trastornos de la alimentación 1093
209 Alcoholismo 1095
210 Abuso de narcóticos 1099

SECCIÓN 16 PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES Y MANTENIMIENTO DE LA SALUD

211 Detección sistemática de las enfermedades 1103
212 Inmunización y consejos para viajeros 1107
213 Prevención de las enfermedades cardiovasculares 1118
214 Prevención y detección oportuna del cáncer 1121

215 Suspensión del tabaquismo. 1126
216 Salud de la mujer 1128

SECCIÓN 17 REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS

217 Reacciones adversas a los medicamentos 1131

SECCIÓN 18 VALORES DE LABORATORIO

218 Valores de laboratorio de importancia clínica 1141

Índice 1173

COLABORADORES

EDITORES ASOCIADOS

TAMAR F. BARLAM, MD
Associate Professor of Medicine
Boston University School of Medicine, Boston

ANNE R. CAPPOLA, MD, SCM
Assistant Professor of Medicine
Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism
University of Pennsylvania School of Medicine
Philadelphia

S. ANDREW JOSEPHSON, MD
Assistant Professor of Neurology, Director, Neurohospitalist Program
University of California, San Francisco
San Francisco

CAROL A. LANGFORD, MD, MHS
Director, Center for Vasculitis Care and Research
Department of Rheumatic and Immunologic Diseases
Cleveland Clinic Foundation, Cleveland

LEONARD S. LILLY, MD
Associate Professor of Medicine
Harvard Medical School
Chief, Brigham/Faulkner Cardiology
Brigham & Women's Hospital, Boston

DAVID B. MOUNT, MD
Assistant Professor of Medicine
Harvard Medical School
Associate Physician, Brigham & Women's Hospital
Renal Division Staff Physician, VA Boston Healthcare System, Boston

EDWIN K. SILVERMAN, MD, PHD
Associate Professor of Medicine
Channing Laboratory and Pulmonary and Critical Care Division
Department of Medicine, Brigham & Women's Hospital
Harvard Medical School, Boston

Los números indican los capítulos escritos por el colaborador o en los que fue coautor

TAMAR F. BARLAM, MD
13, 26, 29, 37, 62, 83-111, 113-116, 139, 152, 212

EUGENE BRAUNWALD, MD
11, 12, 14, 33, 46-49, 117-124, 126-131, 134, 143, 144, 217

ANNE R. CAPPOLA, MD, SCM
7, 8, 24, 25, 30, 51, 177-188, 216

ANTHONY S. FAUCI, MD
28, 32, 38, 55, 56, 63, 64, 112, 159-176

STEPHEN L. HAUSER, MD
6, 17-23, 35, 36, 39-45, 61, 82, 189-207, 209, 210, 215

J. LARRY JAMESON, MD, PHD
1, 3, 4, 7, 8, 24, 25, 30, 31, 51, 60, 125, 177-188, 208, 211, 216, 218

S. ANDREW JOSEPHSON, MD
6, 17-23, 35, 36, 39-45, 61, 82, 189-207, 209, 210, 215

DENNIS L. KASPER, MD
13, 26, 29, 37, 62, 83-111, 113-116, 139, 152, 212

CAROL A. LANGFORD, MD
28, 32, 38, 55, 56, 63, 64, 112, 159-176

LEONARD S. LILLY, MD
11, 33, 117-124, 127-133, 213

DAN L. LONGO, MD
9, 10, 27, 34, 50, 52-54, 58, 59, 65-81, 156-158, 214

JOSEPH LOSCALZO, MD, PHD
2, 5, 15, 16, 57, 132, 133, 135-138, 140-142, 145-151, 153-155

DAVID B. MOUNT, MD
2, 57, 145-151, 153-155

EDWIN K. SILVERMAN, MD, PHD
5, 15, 16, 135-138, 140-142

PREFACIO

La obra *Harrison/Principios de Medicina Interna (HPMI)* ofrece toda la información importante para comprender los aspectos biológicos y clínicos que permiten brindar una atención de calidad al paciente. Sigue siendo el principal libro de texto para estudiantes y médicos. Debido a la rapidez con que crecen los conocimientos médicos y al poco tiempo con que cuenta el médico en el entorno moderno de la atención de la salud, que le exige atender a un gran número de pacientes, no siempre está en condiciones de leer publicaciones completas sobre las enfermedades y su cuadro clínico, manifestaciones y tratamientos antes o incluso inmediatamente después de ver al paciente. Por este motivo, entre otros, en 1988 los editores condensaron por primera vez las porciones clínicas de *HPMI* en un volumen de bolsillo, el *Manual de Medicina de Harrison.* De manera similar a las otras seis ediciones anteriores, esta nueva edición del manual, extraída de la 17a edición de *HPMI*, presenta las características fundamentales del diagnóstico, las manifestaciones clínicas y el tratamiento de las principales enfermedades con las que podrá toparse el médico.

Los editores subrayan que el *Manual* no debe sustituir el análisis profundo del problema clínico, sino que sirve como una fuente de resúmenes informativos y bien diseñados que son de utilidad "al instante" y que preparan al lector para realizar un análisis más profundo con la lectura posterior más extensa. El *Manual* ha ganado más popularidad con los años; su popularidad y valor se deben en parte a su formato abreviado, que ha resultado ser muy útil para el diagnóstico inicial, la descripción breve de la patogenia y el resumen del tratamiento cuando el tiempo es escaso. El cambio más evidente en esta nueva edición del *Manual* es su aspecto: el formato de color permite a los lectores ubicar y utilizar con más rapidez la información de cada uno de los capítulos. El *Manual* ha sido elaborado para referirse con facilidad al texto completo de la 17a. edición de *HPMI* y los editores recomiendan consultar el libro de texto completo —o *Harrison's On Line*— en cuanto el tiempo lo permita.

Al igual que con las ediciones anteriores, el objetivo de esta nueva edición del *Manual* es mantener el paso con la evolución continua y algunas veces rápida del ejercicio de la medicina interna. En este respecto, se analizó y actualizó cada capítulo de la edición anterior; además, se hicieron revisiones sustanciales y se agregaron capítulos cuando fue necesario. En la sección 1 sobre *Atención del paciente hospitalizado*, se agregó un capítulo nuevo titulado "Atención paliativa y al final de la vida". La sección 2 sobre *Urgencias médicas* ahora comprende un capítulo titulado "Compresión de la médula espinal". En la sección 3, *Manifestaciones frecuentes en los pacientes*, se añadieron capítulos sobre "Temblor y discinesias" y "Fatiga generalizada". En la sección 7, *Enfermedades infecciosas*, el capítulo sobre "Infección por VIH y SIDA" se revisó de manera extensa para reflejar los importantes avances que han habido en el tratamiento a partir de la última edición. En la sección 8, *Cardiología*, se agregaron capítulos sobre "Exploración incruenta del corazón", "Cardiopatías congénitas en el adulto" y "Síndrome metabólico". En la sección 9, *Neumología*, se añadió un capítulo nuevo sobre "Apnea del sueño" y en la sección 16, *Prevención de las enfermedades y mantenimiento de la salud*, se agregaron capítulos nuevos sobre "Prevención de las enfermedades cardiovasculares" y "Suspensión del tabaquismo".

En reconocimiento de la función tan importante que tiene la información digital para aliviar las demandas de tiempo que se imponen a los médicos, las últimas tres ediciones del *Manual*, incluida la actual, están disponibles también en formato PDA. Además, existe una versión de la 17a edición del *Manual* que se puede utilizar con la plataforma del iPhone.

En el año 2006, salió a la venta *Harrison's Practice* en reconocimiento al uso cada vez más generalizado de los métodos electrónicos en los hospitales. Este recurso digital tan innovador ofrece abundante información clínica de consulta junto al lecho del paciente. Su formato a manera de resumen y su naturaleza condensada lo convierten en un recurso ideal para encontrar y utilizar información médica compleja con rapidez. En su conjunto, ahora *Harrison* se encuentra disponible en una gran variedad de formatos concebidos para satisfacer diversos niveles del entrenamiento médico y una gran variedad de contextos de atención de la salud.

AGRADECIMIENTOS

Los editores y McGraw-Hill desean expresar su agradecimiento al departamento de redacción cuya ayuda y paciencia hizo posible la publicación oportuna de esta edición:

De las oficinas de los editores: Pat Duffey; Gregory K. Folkers; Julie McCoy; Elizabeth Robbins, MD; Kathryn Saxon; Kristine Shontz, y Stephanie Tribuna.

De McGraw-Hill: James F. Shanahan, Mariapaz Ramos Englis, Catherine Saggese, M. Lorraine Andrews, y Eileen Scott, quien ha formado parte del HMOM desde la 11a. edición.

Los editores también expresan su agradecimiento a los colaboradores de las ediciones anteriores de este manual, cuyo trabajo constituyó la base de numerosos capítulos: Joseph B. Martin, MD, PhD; Kurt Isselbacher, MD; Jean Wilson, MD; Daryl R. Gress, MD; Michael Sneller, MD; John W. Engstrom, MD; Kenneth Tyler, MD; Sophia Vinogradov, MD; Dan B. Evans, MD; Punit Chadha, MD; Glenn Chertow, MD; James Woodrow Weiss, MD.

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(res) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente.

SECCIÓN 1 ATENCIÓN DEL PACIENTE HOSPITALIZADO

1 Valoración inicial e indicaciones de internamiento para el paciente de medicina general

Los pacientes ingresan al hospital cuando: 1) acuden al médico con un desafío diagnóstico complejo que no puede resolverse en forma segura o efectiva en la institución ambulatoria, o 2) padecen alguna enfermedad aguda y requieren pruebas diagnósticas, intervenciones y tratamientos hospitalarios. La decisión de hospitalizar a un paciente incluye la identificación del servicio clínico óptimo (p. ej., medicina interna, urología, neurología), el nivel de atención (observación, piso general, telemetría, unidad de cuidados intensivos) y los consultantes necesarios. La hospitalización siempre debe ir acompañada de una comunicación clara con el paciente y su familia, tanto para obtener información como para esbozar los acontecimientos que se espera ocurran en el hospital. A menudo los pacientes tienen varios médicos, y según la naturaleza de los problemas clínicos deben contactarse para obtener los antecedentes médicos relevantes y ayudar con la atención clínica durante o después del internamiento.

La variedad de enfermedades que atienden los médicos internistas es enorme. Durante un solo día en un servicio ordinario de medicina general, no es inusual que los médicos, sobre todo los residentes en formación, internen a 10 pacientes con 10 diagnósticos distintos que afectan 10 sistemas orgánicos diferentes. Por esta diversidad de enfermedades es importante ser sistemático y consistente en cuanto al abordaje de cualquier internamiento nuevo.

Muchas veces los médicos se preocupan por tener errores de comisión. Los ejemplos incluyen la prescripción de un antibiótico inapropiado para un paciente con neumonía o hacer un cálculo erróneo de la dosis de heparina para un paciente con trombosis venosa profunda (*deep venous thrombosis*, DVT) de inicio reciente. Sin embargo, también son frecuentes los errores de omisión y pueden hacer que a los pacientes se les nieguen intervenciones que salvarían su vida. Algunos ejemplos sencillos incluyen la falta de verificación de un perfil de lípidos en un paciente con cardiopatía coronaria, la omisión de una prescripción de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) a un diabético con albuminuria, u olvidar la administración de calcio, vitamina D y un bisfosfonato oral a un paciente con fractura de cadera secundaria a osteoporosis.

La medicina hospitalaria casi siempre se enfoca en el diagnóstico y tratamiento de problemas médicos agudos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tiene problemas médicos múltiples que afectan distintos sistemas orgánicos y tiene importancia idéntica prevenir las complicaciones intrahospitalarias. La prevención de las complicaciones intrahospitalarias frecuentes, como DVT, úlceras pépticas, infecciones por catéteres, caídas, delirio y úlceras de decúbito, constituye un aspecto importante de la atención de todos los pacientes del servicio de medicina general.

Una estrategia constante para el proceso de hospitalización ayuda a garantizar indicaciones completas y claras, que puedan registrarse e implementarse en forma oportuna. A continuación se muestra un listado de verificación sugerido para las indicaciones de internamiento; incluye varias intervenciones enfocadas en la prevención de complicaciones intrahospitalarias. Los sistemas computadorizados para indicaciones de internamiento también son útiles cuando se diseñan para sugerir conjuntos estructurados de indicaciones para el internamiento. Sin embargo, no deben usarse para excluir otras indicaciones ajustadas según las necesidades de un paciente específico.

Listado de verificación:

- Internar en: servicio (medicina general, oncología, unidad de cuidados intensivos); indicar estado (agudo o para observación).
- Diagnóstico: señalar el diagnóstico probable que conduce a esta hospitalización en particular.
- Médico: nombre del médico tratante, residente, interno, estudiante, médico de atención primaria, así como de los consultantes.
- Requerimientos de aislamiento: indicar aislamiento respiratorio o de contacto, y razón para tal indicación.
- Telemetría: incluir indicaciones para telemetría y especificar parámetros de monitoreo.
- Signos vitales (*vital signs*, VS): frecuencia de verificación; especificar también necesidad de oximetría de pulso y VS ortostáticos.
- Acceso intravenoso (IV) y soluciones IV, o indicaciones de nutrición parenteral total (*total parenteral nutrition*, TPN; véase el cap. 2).
- Terapeutas: necesidad de terapias respiratoria, de lenguaje, física u ocupacional.
- Alergias: especificar también el tipo de reacción adversa.
- Pruebas de laboratorio: biometría hemática, química sanguínea, pruebas de coagulación, tipo sanguíneo y pruebas cruzadas, análisis general de orina, pruebas especiales.
- Estudios: tomografía computadorizada (*computerized tomography*, CT; indicar si requiere contraste), ultrasonido, angiografía, endoscopia, etcétera.
- Actividad: instrucciones para soporte de peso y ambulación, precauciones para caídas o convulsiones, restricciones.
- Indicaciones de enfermería: llamar al interno si (*x/y/z*), también solicitar registro de ingresos y egresos, peso diario, cuantificación de glucemia.
- Dieta: incluir indicaciones de ayuno y alimentación por sonda. Señalar si se reanuda la dieta después de las pruebas.
- Prevención de úlcera péptica: inhibidor de la bomba de protones o misoprostol para pacientes con riesgo alto.
- Heparina u otra modalidad (warfarina, botas compresivas, medias elásticas) para profilaxis de DVT.
- Diferir todas las sondas de Foley y catéteres centrales que no sean indispensables, para prevenir infecciones yatrógenas.
- Cuidado de la piel: prevenir úlceras por presión mediante protecciones en los talones, colchones de aire y atención de heridas por parte del personal de enfermería.
- Espirometría incentiva: prevenir atelectasias y neumonía intrahospitalaria.
- Calcio, vitamina D y bisfosfonatos si se usan esteroides, si hay fractura ósea u osteoporosis.
- Inhibidor de la ECA y ácido acetilsalicílico: uso en casi todos los pacientes con enfermedad coronaria o diabetes.
- Perfil de lípidos: valorar y tratar hiperlipidemia en todos los pacientes con trastornos cardiacos y vasculares.
- ECG: en casi todos los pacientes mayores de 50 años al momento del ingreso.
- Radiografías: radiografía torácica, serie abdominal; evaluar catéteres centrales y cánula endotraqueal.
- Indicaciones avanzadas: reanimación completa o indicaciones de no reanimar; especificar si se rescinden para algún procedimiento.
- Medicamentos: emitir las indicaciones farmacológicas con precisión.

Podría ser conveniente recordar algunas indicaciones sobre las vías de administración: de inmediato, una vez al día, con horario, IV y por razón necesaria (prn). Para ayudar a los colegas de otra guardia, incluir indicaciones relevantes para administración "prn" de paracetamol, difenhidramina, ablandadores fecales o laxantes, así como medicamentos para dormir. Debe especificarse si algún medicamento deba aplicarse de inmediato, ya que es probable que los fármacos de rutina que se indiquen "una vez al día" se administren hasta el día siguiente, a menos que se incluya la indicación "de inmediato" o "la primera dosis ahora".

2 Electrólitos y equilibrio acidobásico

SODIO

En la mayor parte de los casos, los trastornos de la concentración del sodio [Na^+] se deben a alteraciones en la homeostasis del H_2O, las cuales cambian la proporción relativa entre Na^+ y H_2O. En contraste, los trastornos propios del equilibrio del Na^+ se relacionan con cambios en el volumen del líquido extracelular, ya sea hipovolemia o hipervolemia. El mantenimiento del "volumen circulante efectivo" se logra en gran medida por cambios en la excreción urinaria de sodio, mientras que el equilibrio del H_2O se alcanza mediante cambios de su ingesta y excreción urinaria (**cuadro 2-1**). Puede haber confusión por la coexistencia de defectos tanto en el equilibrio del H_2O como del sodio. Por ejemplo, es posible que un paciente hipovolémico tenga una concentración urinaria apropiada de sodio debida al aumento de la reabsorción tubular renal del NaCl filtrado; un aumento concomitante de la arginina vasopresina (AVP) circulante —parte del sistema de protección del volumen efectivo (**cuadro 2-1**)— induce retención renal del H_2O ingerida y desarrollo de hiponatriemia.

Hiponatriemia. Se define como una concentración de sodio ([Na^+]) sérica <135 mmol/L y está entre las alteraciones electrolíticas más frecuentes en pacientes hospitalizados. Los síntomas incluyen náusea, vómito, confusión, letargo y desorientación; si es intensa (<120 mmol/L) o súbita, puede haber convulsiones, herniación cerebral, coma o muerte (véase Hiponatriemia sintomática aguda, más adelante). La hiponatriemia casi siempre se debe al aumento de la AVP circulante o de la sensibilidad renal a la misma, o ambas situaciones; una excepción notable es el caso de la ingesta baja de solutos ("potomanía por cerveza"), en la que una excreción urinaria muy baja de solutos es inadecuada para mantener la excreción de una cantidad suficiente de H_2O libre. La [Na^+] sérica por sí misma no aporta información diagnóstica sobre el contenido corporal total de Na^+; la hiponatriemia es, ante todo, un trastorno de la homeostasis del H_2O. Por lo tanto, los pacientes con hiponatriemia se clasifican en tres categorías diagnósticas según el estado clínico del volumen: hiponatriemia hipovolémica, euvolémica e hipervolémica (**fig. 2-1**). Las tres variantes de

CUADRO 2-1 REGULACIÓN DE OSMOLALIDAD FRENTE A REGULACIÓN DE VOLUMEN

	Regulación osmolar	Regulación de volumen
Qué se percibe	Osmolalidad plasmática	Volumen circulante "efectivo"
Sensores	Osmorreceptores hipotalámicos	Seno carotídeo Arteriola aferente Aurícula
Efectores	AVP Sed	Sistema nervioso simpático Sistema renina-angiotensina-aldosterona ANP/BNP ***AVP***
Qué se altera	Osmolalidad urinaria Ingesta de H_2O	Excreción urinaria de sodio Tono vascular

Nota: véase el texto para conocer detalles. AVP, arginina vasopresina; ANP, péptido auricular natriurético; BNP, péptido cerebral natriurético.
Fuente: adaptado con autorización a partir de Rose BD, Black RM (eds). *Manual of Clinical Problems in Nephrology.* Boston: Little Brown, 1988.

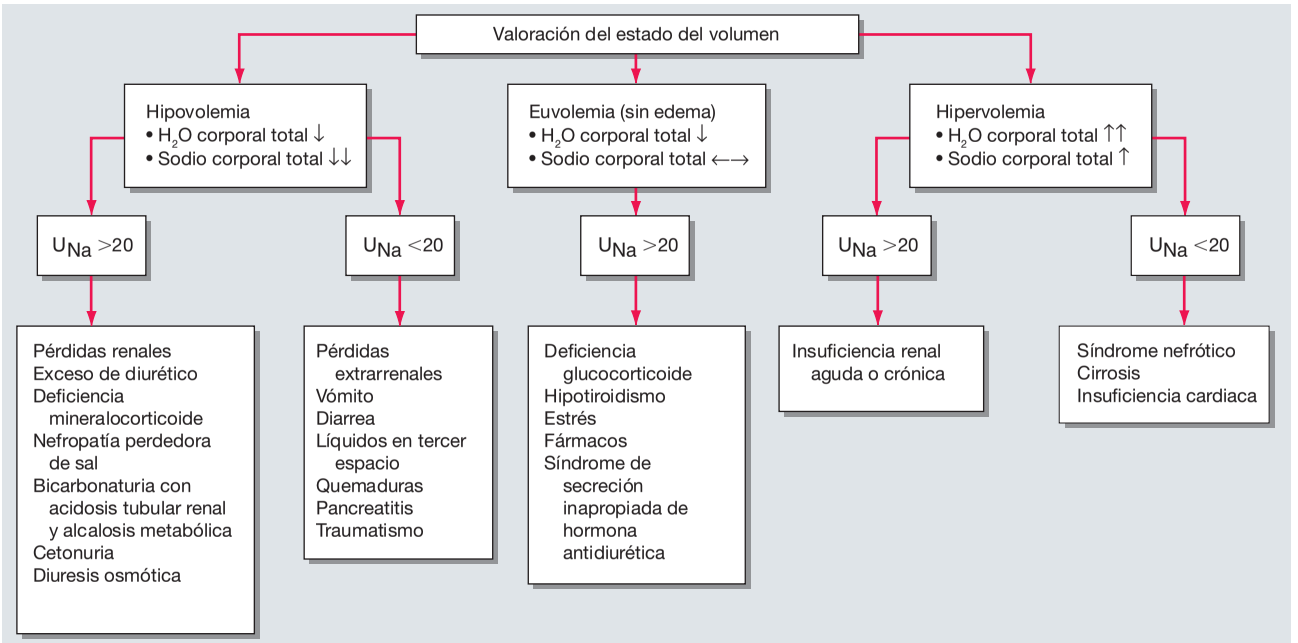


FIGURA 2-1. Abordaje diagnóstico en hiponatriemia. Véase el texto para conocer los detalles. (*Tomada con autorización a partir de Schrier RW: Atlas of Diseases of the Kidney. Philadelphia: Blackwell Science, 1999.*)

hiponatriemia comparten el aumento "no osmótico" exagerado de la AVP circulante en presencia de osmolalidad sérica baja. Un dato notable es que a menudo la hiponatriemia es multifactorial; los estímulos no osmóticos con importancia clínica que pueden inducir la liberación de AVP y aumentar el riesgo de hiponatriemia incluyen fármacos, dolor, náusea y ejercicio extenuante.

Los estudios de laboratorio de un paciente con hiponatriemia deben incluir una medición de la osmolalidad sérica para descartar "seudohiponatriemia" secundaria a hiperlipidemia o hiperproteinemia. También debe cuantificarse la glucosa sérica; el sodio sérico disminuye 1.4 m*M* por cada 100 g/100 ml de incremento de la glucosa a causa de la salida de H_2O celular inducida por este carbohidrato. La presencia de hiperpotasiemia sugiere insuficiencia suprarrenal o hipoaldosteronismo; el aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN) y de la creatinina sugiere una etiología renal. Los electrólitos y osmolalidad urinarios son datos clave en la evaluación inicial de la hiponatriemia. En particular, una concentración urinaria de Na^+ <20 meq/L es congruente con hiponatriemia hipovolémica en ausencia clínica de algún síndrome "hipervolémico" ávido de sodio, como la insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF; **fig. 2-1**). Una osmolalidad urinaria <100 mosm/kg sugiere polidipsia y, en casos raros, disminución en la ingesta de solutos; la osmolalidad urinaria >400 mosm/kg sugiere que el exceso de AVP tiene un papel dominante, mientras que los valores intermedios coinciden más con una fisiopatología multifactorial (p. ej., exceso de AVP con polidipsia como componente). Por último, en las situaciones clínicas apropiadas, también deben valorarse las funciones tiroidea, suprarrenal e hipofisaria.

Hiponatriemia hipovolémica. La hipovolemia de etiología renal y extrarrenal se relaciona con hiponatriemia. Las causas renales de hipovolemia incluyen insuficiencia suprarrenal primaria e hipoaldosteronismo, nefropatías perdedoras de sal (p. ej., nefropatía por reflujo, necrosis tubular aguda no oligúrica), diuréticos y diuresis osmótica. La cuantificación de sodio en una muestra aleatoria de orina suele ser >20 meq/L en estos casos, pero puede ser <20 meq/L en la hiponatriemia relacionada con diuréticos si la toma se hace mucho después de la administración del fármaco. Las causas no renales de hiponatriemia hipovolémica incluyen pérdidas gastrointestinales (p. ej., vómito, diarrea, drenaje por sonda) y pérdidas tegumentarias (transpiración, quemaduras); en estos casos, el sodio urinario casi siempre es <20 meq/L.

La hipovolemia causa activación neurohumoral profunda, la cual estimula sistemas que conservan el volumen circulante efectivo, como el eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA), el sistema nervioso simpático y la AVP (**cuadro 2-1**). El aumento de la AVP circulante sirve para aumentar la retención del H_2O libre ingerida, lo que causa hiponatriemia. El tratamiento óptimo de la hiponatriemia hipovolémica es la administración de volumen, casi siempre con un cristaloide isotónico, como la solución de NaCl al 0.9% (solución salina normal). Si los datos del interrogatorio sugieren que la hiponatriemia es "crónica", o sea que ha estado presente más de 48 horas, debe tenerse cuidado de evitar la corrección excesiva (véase más adelante), lo cual ocurre con facilidad cuando los niveles de AVP se desploman en respuesta a la reanimación con volumen; de ser necesaria, la administración de desmopresina (DDAVP) y H_2O libre reinduce o detiene la corrección de la hiponatriemia (véase más adelante).

Hiponatriemia hipervolémica. Los trastornos edematosos (CHF, cirrosis hepática y síndrome nefrótico) a menudo se relacionan con grados leves a moderados de hiponatriemia ($[Na^+]$ = 125 a 135 mmol/L). A veces, los pacientes con CHF grave o cirrosis grave presentan una $[Na^+]$ sérica <120 mmol/L. La fisiopatología es similar a la de la hiponatriemia hipovolémica, excepto porque el "volumen circulante efectivo" disminuye por los factores etiológicos específicos, como la disfunción cardiaca, la vasodilatación periférica en la cirrosis y la hipoalbuminemia en el síndrome nefrótico. El grado de hiponatriemia es un índice indirecto de la activación neurohumoral relacionada (**cuadro 2-1**) y un indicador pronóstico importante en la hiponatriemia hipervolémica.

El tratamiento consiste en la corrección del trastorno subyacente (p. ej., reducción de la poscarga en la insuficiencia cardiaca, paracentesis intensiva en la cirrosis, tratamiento inmunomodulador en algunos tipos de síndrome nefrótico), restricción de sodio, terapia diurética y, en algunos casos,

restricción de H_2O. Los antagonistas de la vasopresina (p. ej., tolvaptán y conivaptán) también son efectivos para normalizar la hiponatriemia relacionada con la cirrosis y la CHF.

Hiponatriemia euvolémica. El síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH) caracteriza a la mayoría de los cuadros de hiponatriemia euvolémica. Otras causas de hiponatriemia euvolémica incluyen hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal secundaria a enfermedad hipofisaria. Un hecho notable es que la corrección de las concentraciones de glucocorticoides en esta última puede inducir una caída rápida del nivel de AVP circulante y una corrección excesiva de la $[Na^+]$ sérica (véase más adelante).

Causas frecuentes del SIADH incluyen neumopatías (p. ej., neumonía, tuberculosis, derrame pleural) y trastornos del sistema nervioso central (SNC); p. ej., tumor, hemorragia subaracnoidea, meningitis; el SIADH también se presenta por neoplasias malignas (p. ej., carcinoma pulmonar de células pequeñas), y fármacos (p. ej., inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, nicotina, vincristina, clorpropamida, carbamazepina, analgésicos narcóticos, agentes antipsicóticos, ciclofosfamida, ifosfamida). El tratamiento óptimo de la hiponatriemia euvolémica incluye la corrección del trastorno subyacente. La restricción del H_2O hasta <1 L/día es crucial para el tratamiento, aunque a veces es inefectiva o mal tolerada. Sin embargo, los antagonistas de la vasopresina siempre son efectivos para normalizar la $[Na^+]$ sérica en el SIADH. Las alternativas incluyen la administración concomitante de diuréticos de asa para inhibir el mecanismo de contracorriente y reducir la concentración urinaria, combinados con tabletas orales de sales para abrogar las pérdidas de tales compuestos inducidas por el diurético y la hipovolemia concurrente.

Hiponatriemia sintomática aguda. La hiponatriemia sintomática aguda constituye una urgencia médica; la caída súbita de la $[Na^+]$ sérica puede rebasar la capacidad del cerebro para regular el volumen de sus células, lo que conduce a edema cerebral, convulsiones y muerte. Las mujeres, en especial las premenopáusicas, son proclives a estas secuelas; en comparación, las consecuencias neurológicas son raras en los varones. Muchos de estos pacientes desarrollan hiponatriemia por causas yatrógenas que incluyen administración de líquidos hipotónicos durante el periodo posoperatorio, prescripción de un diurético tiazídico, preparación para colonoscopia o uso transoperatorio de soluciones para irrigación que contienen glicina. La polidipsia aunada a alguna causa de aumento de la AVP también puede producir hiponatriemia, al igual que el incremento del consumo de H_2O en caso de ejercicio extenuante, como en un maratón. El uso recreativo del éxtasis (metilenedioximetanfetamina, MDMA) puede desencadenar hiponatriemia aguda, que en poco tiempo induce tanto liberación de AVP como aumento de la sed.

Los síntomas graves pueden aparecer con aumentos relativamente modestos de la $[Na^+]$ sérica, como valores entre 120 y 130 mg/100 ml. La náusea y el vómito son síntomas prodrómicos frecuentes de complicaciones más graves. Un trastorno concurrente importante es la insuficiencia respiratoria, que puede ser hipercápnica por depresión del SNC o normocápnica por edema pulmonar neurógeno no cardiógeno; la hipoxia consecuente amplifica el impacto de la encefalopatía hiponatriémica.

Rx Hiponatriemia

Hay tres consideraciones críticas para el tratamiento de la hiponatriemia. Primera, la presencia o ausencia, y la gravedad de los síntomas determinan la urgencia terapéutica (véase antes, Hiponatriemia sintomática aguda). Segunda, los pacientes con hiponatriemia con duración >48 h ("hiponatriemia crónica") tienen riesgo de desarrollar síndrome por desmielinización osmótica, casi siempre mielinólisis central pontina, si el Na^+ sérico se corrige >10 a 12 m*M* en el transcurso de las primeras 24 h o >18 m*M* en las primeras 48 h. Tercera, es posible que la respuesta a las intervenciones, como a la solución salina hipertónica o a los antagonistas de la vasopresina, sea muy impredecible, por lo que es imperativa la vigilancia frecuente del Na^+ sérico (cada 2 a 4 h).

El tratamiento de la hiponatriemia sintomática aguda debe incluir solución salina hipertónica para aumentar con rapidez el Na^+ sérico a una velocidad de 1 a 2 m*M*/h hasta un incremento total de 4 a 6 m*M*; esta elevación casi siempre es suficiente para suprimir los síntomas agudos, después de lo cual aplican los lineamientos terapéuticos para hiponatriemia "crónica" (véase más adelante). Se desarrollaron varias ecuaciones y algoritmos para estimar la velocidad necesaria de administración de la solución salina hipertónica; una estrategia usual es calcular el "déficit de Na^+", en la que déficit $Na^+ = 0.6 \times$ peso corporal $\times$ ([Na^+] deseada – [Na^+] inicial). Sin importar el método que se use para determinar la velocidad de administración de la solución salina hipertónica, el aumento en la [Na^+] sérica puede ser muy impredecible, ya que la fisiología subyacente cambia con rapidez. La [Na^+] sérica debe vigilarse cada 2 a 4 h durante y después del tratamiento con solución salina hipertónica. La administración de oxígeno complementario y el apoyo ventilatorio también pueden ser cruciales en la hiponatriemia aguda si el paciente desarrolla edema pulmonar o insuficiencia respiratoria hipercápnica. Los diuréticos de asa intravenosos ayudan a tratar el edema pulmonar agudo y también incrementan la excreción de H_2O libre porque interfieren con el sistema renal multiplicador de contracorriente. Hay que señalar que los antagonistas de la vasopresina no tienen sitio en el tratamiento de la hiponatriemia aguda.

La velocidad de corrección debe ser en comparación más lenta en la hiponatriemia crónica ($<$10 a 12 m*M* en las primeras 24 h y $<$18 m*M* en las primeras 48 h), a fin de evitar el síndrome de desmielinización osmótica. Los antagonistas de la vasopresina son muy efectivos en el SIADH y en la hiponatriemia hipervolémica por insuficiencia cardiaca o cirrosis. En caso que los pacientes tengan una corrección excesiva de la [Na^+] sérica como respuesta a antagonistas de la vasopresina, solución salina hipertónica o solución salina isotónica (en la hiponatriemia hipovolémica crónica), es seguro reinducir o estabilizar la hiponatriemia mediante el uso de DDAVP, un agonista de la vasopresina, y H_2O libre, por lo general como solución de glucosa a 5% por vía intravenosa. De nuevo, la vigilancia estrecha de la respuesta de la [Na^+] sérica es indispensable para ajustar el tratamiento.

Hipernatriemia. Este trastorno rara vez se relaciona con hipervolemia, en cuyo caso la causa casi siempre es yatrógena; por ejemplo, por administración de bicarbonato sódico hipertónico. Es más frecuente que la hipernatriemia resulte de un déficit combinado de H_2O y volumen, con pérdidas de H_2O mayores que las de Na^+. Los ancianos con disminución de la sed, acceso limitado a los líquidos o ambas situaciones, tienen más riesgo de hipernatriemia por limitación de la ingesta de H_2O libre. Las causas frecuentes de pérdida renal de H_2O son la diuresis osmótica secundaria a hiperglucemia, diuresis posterior a obstrucción, o fármacos (contraste radiográfico, manitol, etc.); en la diabetes insípida (DI) central o nefrógena hay diuresis de H_2O libre (cap. 58). En pacientes con hipernatriemia por pérdida renal de H_2O es indispensable cuantificar las pérdidas diarias *persistentes*, además de calcular la deficiencia inicial de H_2O (**cuadro 2-2**).

Rx Hipernatriemia

La estrategia para la corrección de la hipernatriemia se esboza en el **cuadro 2-2**. Como en el caso de hiponatriemia se recomienda corregir con lentitud el déficit de H_2O para evitar el compromiso neurológico, con normalización de la [Na^+] sérica en 48 a 72 h. Según la presión sanguínea o el estado del volumen, a veces es apropiado iniciar con soluciones salinas hipotónicas (solución salina al 0.225 o 0.45%); la glucosa sanguínea debe vigilarse en pacientes tratados con volúmenes altos de glucosa al 5%, para detectar hiperglucemia. El cálculo de la eliminación urinaria de H_2O libre de electrólitos ayuda a estimar la pérdida diaria continua de H_2O en pacientes con DI nefrógena o central (**cuadro 2-2**). Otras formas de tratamiento son útiles en algunos casos de hipernatriemia. Los enfermos con DI central responden a la administración intranasal de DDAVP. La poliuria de los pacientes estables con DI nefrógena debida a litio disminuye con

CUADRO 2-2 CORRECCIÓN DE LA HIPERNATRIEMIA

Deficiencia de H_2O

1. Calcular H_2O corporal total (TBW): 50-60% del peso corporal (kg) según la composición corporal
2. Calcular déficit de H_2O libre: $[(Na^+ 140)/140] \times TBW$
3. Administrar el déficit en 48-72 h

Pérdidas persistentes de H_2O

4. Calcular eliminación de H_2O libre, C_eH_2O:

$$C_eH_2O = V\left(1 - \frac{U_{Na} + U_K}{S_{Na}}\right)$$

donde V es el volumen urinario, U_{Na} es $[Na^+]$ urinaria, U_K es $[K^+]$ urinaria y S_{Na} es $[Na^+]$.

Pérdidas insensibles

5. ~ 10 ml/kg/día: menos si tiene ventilación mecánica, más si hay fiebre

Total

6. Agregar componentes para determinar déficit de H_2O y pérdida persistente de H_2O; corregir la deficiencia de H_2O en 48-72 h y reponer las pérdidas diarias de H_2O

amilorida (2.5 a 10 mg/día), hidroclorotiazida (12.5 a 50 mg/día) o ambas combinadas. Se cree que estos diuréticos aumentan la reabsorción proximal de H_2O y disminuyen el aporte distal de solutos, lo que limita la poliuria; la amilorida también disminuye el ingreso de litio a las células principales en la región distal de la nefrona mediante la inhibición del canal epitelial del sodio sensible a la amilorida (ENaC). Sin embargo, es notable que la mayoría de los pacientes con DI nefrógena inducida por litio pueden adaptarse bien si aumentan su ingesta de H_2O. En ocasiones se han utilizado fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para tratar la poliuria por DI nefrógena; disminuyen el efecto negativo de las prostaglandinas locales sobre la concentración urinaria; no obstante, el potencial nefrotóxico de estos fármacos casi siempre los hace una opción terapéutica menos atractiva.

POTASIO

Puesto que el potasio (K^+) es el catión intracelular principal, la discusión sobre los trastornos del equilibrio del K^+ debe tomar en cuenta los cambios del intercambio de las reservas intracelulares y extracelulares de este ion (el K^+ extracelular constituye $<2\%$ del contenido corporal total de K^+). La insulina, los agonistas adrenérgicos β_2 y la alcalosis tienden a fomentar la captación celular de K^+; acidosis, insulinopenia e hiperosmolalidad aguda (p. ej., después del tratamiento con manitol o glucosa al 50%) fomentan la salida o la reducción de la captación de K^+. Un corolario es que la necrosis tisular y la liberación consecuente de K^+ pueden desencadenar hiperpotasiemia intensa, sobre todo en presencia de lesión renal aguda. La hiperpotasiemia debida a rabdomiólisis es muy frecuente por la enorme reserva de K^+ en el músculo; la hiperpotasiemia también puede ser prominente en el síndrome de lisis tumoral.

Los riñones tienen un papel predominante en la excreción de K^+. Aunque el potasio se transporta a todo lo largo de la nefrona, son las células principales del segmento conector y la porción cortical del tubo colector las que desempeñan un papel dominante en la excreción de K^+. La entrada apical de Na^+ a las células principales a través del ENaC genera una diferencia de potencial luminal negativa que conduce la salida pasiva del potasio a través de los canales apicales específicos. *Esta relación es clave para comprender los trastornos del potasio junto a la cama misma del paciente.*

Por ejemplo, la disminución del aporte distal de Na^+ tiende a limitar la capacidad para excretar K^+, lo que causa hiperpotasiemia. Las anormalidades en la RAA pueden inducir hipopotasiemia o hiperpotasiemia. La aldosterona tiene una influencia importante sobre la excreción de potasio, al aumentar la actividad de los ENaC y amplificar la fuerza impulsora para la secreción de K^+ a través de la membrana luminal de las células principales.

Hipopotasiemia. El cuadro 2-3 esboza las causas principales de hipopotasiemia. Las arritmias auriculares y ventriculares son las complicaciones más graves de la hipopotasiemia. Los pacientes con deficiencia concurrente de Mg o que reciben digoxina tienen un riesgo muy alto de arritmias. Otras manifestaciones clínicas incluyen debilidad muscular, la cual puede ser marcada cuando la $[K^+]$ sérica es <2.5 mmol/L y, cuando la hipopotasiemia es sostenida, hipertensión, íleo, poliuria, formación de quistes renales e incluso insuficiencia renal.

CUADRO 2-3 CAUSAS DE HIPOPOTASIEMIA

I. Disminución de ingesta
   A. Inanición
   B. Ingestión de arcilla
II. Redistribución al interior de las células
   A. Acidobásico
      1. Alcalosis metabólica
   B. Hormonal
      1. Insulina
      2. Agonistas adrenérgicos β_2 (endógenos o exógenos)
      3. Antagonistas adrenérgicos α
   C. Estado anabólico
      1. Administración de vitamina B_{12} o ácido fólico (producción de eritrocitos)
      2. Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (producción de leucocitos)
      3. Nutrición parenteral total
   D. Otras
      1. Seudohipopotasiemia
      2. Hipotermia
      3. Parálisis periódica hipopotasiémica
      4. Parálisis periódica tirotóxica
      5. Toxicidad por bario
III. Aumento de la pérdida
   A. No renal
      1. Pérdida gastrointestinal (diarrea)
      2. Pérdida tegumentaria (sudor)
   B. Renal
      1. Aumento del flujo distal: diuréticos, diuresis osmótica, nefropatías perdedoras de sal
      2. Aumento de la excreción de potasio
         a. Exceso mineralocorticoide; hiperaldosteronismo primario, hiperaldosteronismo secundario (hipertensión maligna, tumores secretores de renina, estenosis de la arteria renal, hipovolemia), exceso mineralocorticoide aparente (hereditario, orozuz, tabaco mascado, carbenoxolona), hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Cushing, síndrome de Bartter, síndrome de Gitelman
         b. Aporte distal de aniones no reabsorbidos: vómito, aspiración nasogástrica, acidosis tubular renal proximal (tipo 2), cetoacidosis diabética, inhalación de pegamento (abuso de tolueno), derivados de penicilina
         c. Otras: anfotericina B, síndrome de Liddle, hipomagnesiemia

Por lo general, la causa de la hipopotasiemia se evidencia a partir de los datos del interrogatorio, la exploración física y las pruebas de laboratorio básicas. Sin embargo, la hipopotasiemia persistente a veces requiere una evaluación sistemática más minuciosa (**fig. 2-2**). La valoración inicial mediante laboratorio debe incluir electrólitos, BUN, creatinina, osmolalidad sérica, Mg^{2+}, Ca^{2+} y biometría hemática completa, así como pH, osmolalidad, creatinina y electrólitos urinarios. Es necesario conocer la osmolalidad sérica y la urinaria para calcular el gradiente transtubular del K^+ (*transtubular potassium gradient*, TTKG), el cual debe ser <3 en presencia de hipopotasiemia (véase también Hiperpotasiemia). Las pruebas adicionales, como Mg^{2+} y Ca^{2+} urinarios y concentraciones plasmáticas de renina y aldosterona, se requieren en casos específicos.

Rx Hipopotasiemia

Por lo general, la hipopotasiemia puede controlarse mediante la corrección del proceso patológico subyacente (p. ej., diarrea) o el retiro del medicamento nocivo (p. ej., diurético de asa o tiazídico), combinada con administración complementaria de KCl oral. Sin embargo, la hipopotasiemia es refractaria a la corrección cuando hay deficiencia de Mg, la cual debe corregirse; la pérdida renal de ambos cationes puede ser en particular prominente después de alguna lesión tubular renal, como en la nefrotoxicidad por cisplatino. Si no es posible suspender el tratamiento con diurético de asa o tiazídico, puede agregarse un agente ahorrador del potasio en el túbulo distal, como amilorida o espironolactona. La inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) en pacientes con CHF atenúa la hipopotasiemia inducida por diurético y brinda protección contra las arritmias cardiacas. Si la hipopotasiemia es intensa (<2.5 mmol/L) o si no es posible o tolerable la complementación oral, puede administrarse KCl intravenoso a través de una vena central con vigilancia cardiaca en la unidad de cuidados intensivos, a un ritmo no mayor de 20 mmol/h. El KCl siempre debe administrarse en soluciones salinas, no con glucosa; el aumento en la insulina inducido por la glucosa causaría exacerbación aguda de la hipopotasiemia.

Hiperpotasiemia. Las causas de la hiperpotasiemia se delinean en el **cuadro 2-4**; en la mayor parte de los casos se debe a la disminución de la excreción renal de K^+. No obstante, los aumentos del K^+ en la dieta pueden tener un efecto importante en personas susceptibles, como los diabéticos con hipoaldosteronismo hiporreninémico y nefropatía crónica. Los fármacos que influyen en la RAA también son causa importante de hiperpotasiemia, sobre todo por las tendencias actuales para la administración conjunta de estos agentes, por ejemplo, espironolactona o bloqueadores del receptor de la angiotensina con un inhibidor de la ACE en enfermedad cardiaca o renal.

La prioridad primaria del tratamiento de la hiperpotasiemia es valorar la necesidad de tratamiento urgente (cambios ECG, K^+ ≥6.0 m*M*, o ambos). En este caso, debe realizarse un estudio integral para identificar la causa (**fig. 2-3**). El interrogatorio y la exploración física deben enfocarse en los fármacos (p. ej., inhibidores de la ACE, AINE, trimetoprim-sulfametoxazol), dieta y complementos dietéticos (p. ej., sustituto de sal), factores de riesgo para insuficiencia renal, reducción del gasto urinario, presión sanguínea y estado del volumen. Las pruebas de laboratorio iniciales deben incluir electrólitos, BUN, creatinina, osmolalidad sérica, Mg^{2+}, Ca^{2+} y biometría hemática completa, así como pH, osmolalidad, creatinina y electrólitos urinarios. Una $[Na^+]$ urinaria <20 meq/L sugiere que el aporte distal de sodio es un factor limitante para la excreción de K^+; la restitución del volumen con solución salina al 0.9% o el tratamiento con furosemida podrían ser efectivos para reducir la $[K^+]$ sérica al aumentar el aporte distal de sodio. Es necesario conocer la osmolalidad sérica y urinaria para calcular el TTKG. Los valores esperados del TTKG dependen mucho de los datos de la historia clínica: <3 en presencia de hipopotasiemia y >7 a 8 en caso de hiperpotasiemia.

$$\text{TTKG} = \frac{[K^+]_{\text{urinaria}} \times \text{osm}_{\text{sérica}}}{[K^+]_{\text{sérica}} \times \text{osm}_{\text{urinaria}}}$$

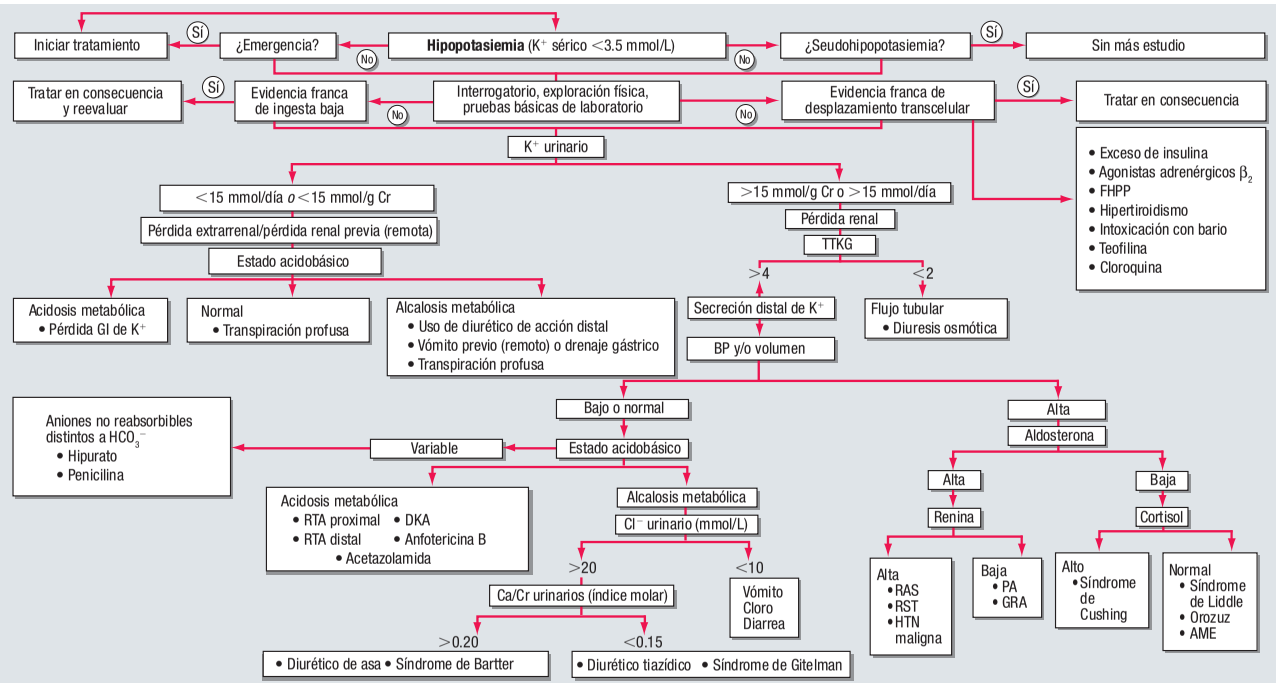


FIGURA 2-2. Abordaje diagnóstico en hipopotasiemia. Véase el texto para conocer los detalles. FHPP, parálisis periódica hipopotasiémica familiar; GI, gastrointestinal; TTKG, gradiente transtubular de potasio; CCD, porción cortical del tubo colector; BP, presión sanguínea; RTA, acidosis tubular renal; DKA, cetoacidosis diabética; RAS, estenosis de la arteria renal; RST, tumor secretor de renina; HTN, hipertensión; PA, aldosteronismo primario; GRA, aldosteronismo remediable con glucocorticoide; AME, exceso aparente de mineralocorticoide. [*Tomada con autorización a partir de Mount DB, Zandi-Nejad K. Disorders of potassium balance. En The Kidney, 8th ed., BM Brenner (ed). Philadelphia: Saunders, 2008.*]

CUADRO 2-4 CAUSAS PRINCIPALES DE HIPERPOTASIEMIA

I. "Seudohiperpotasiemia"
   A. Fuga celular: trombocitosis, leucocitosis, hemólisis *in vitro*
   B. Defectos hereditarios del transporte de la membrana eritrocitaria
II. Desplazamiento del interior al exterior de las células
   A. Acidosis
   B. Hiperosmolalidad: medio de contraste radiográfico, glucosa hipertónica, manitol
   C. Antagonistas adrenérgicos β_2 (no selectivos cardiacos)
   D. Intoxicación por digoxina u ouabaína
   E. Parálisis periódica hiperpotasiémica
III. Excreción inadecuada
   A. Inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona; aumento del riesgo de hiperpotasiemia cuando se usan en combinación
      1. Inhibidores de la ACE
      2. Inhibidores de renina, alisquirén (combinados con inhibidores de la ACE o ARB)
      3. ARB
      4. Bloqueo del receptor mineralocorticoide: espironolactona, eplerenona
      5. Bloqueo del ENaC: amilorida, triamtereno, trimetoprim, pentamidina
   B. Disminución del aporte distal
      1. Insuficiencia cardiaca congestiva
      2. Depleción de volumen
      3. AINE, ciclosporina
   C. Hipoaldosteronismo hiporreninémico
      1. Enfermedades tubulointersticiales: SLE, anemia drepanocítica, uropatía obstructiva
      2. Diabetes, nefropatía diabética
      3. Fármacos: AINE, bloqueadores β, ciclosporina
      4. Nefropatía crónica, edad avanzada
   D. Resistencia renal a mineralocorticoide
      1. Enfermedades tubulointersticiales: SLE, amiloidosis, anemia drepanocítica, uropatía obstructiva, síndrome posterior a necrosis tubular aguda
      2. Hereditarias: seudohipoaldosteronismo tipo I: defectos del receptor mineralocorticoide o los ENaC
   E. Insuficiencia renal avanzada con GFR baja
   F. Insuficiencia suprarrenal primaria
      1. Autoinmunitaria: enfermedad de Addison, endocrinopatía poliglandular
      2. Infecciosa: VIH, CMV, TB, micosis diseminada
      3. Infiltrativa: amiloidosis, enfermedad maligna, cáncer metastásico
      4. Inducida por fármacos: heparina, heparina de bajo peso molecular
      5. Hereditaria: hipoplasia suprarrenal congénita, hiperplasia suprarrenal lipoidea congénita, deficiencia de sintetasa de aldosterona
      6. Hemorragia o infarto suprarrenal: puede ocurrir en el síndrome antifosfolípido

Nota: ACE, enzima convertidora de angiotensina; ARB, bloqueador del receptor de la angiotensina; CMV, citomegalovirus; ENaC, canal de sodio epitelial sensible a amilorida; GFR, tasa de filtración glomerular; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; AINE, antiinflamatorio no esteroideo; SLE, lupus eritematoso sistémico; TB, tuberculosis.

Rx Hiperpotasiemia

La consecuencia más importante de la hiperpotasiemia es la alteración de la conducción cardiaca, con riesgo de paro cardiaco bradiarrítmico. La **figura 2-4** muestra patrones electrocardiográficos seriados en hiperpotasiemia; las manifestaciones de la hiperpotasiemia en el ECG deben considerarse una urgencia médica real y tratarse como tal. Sin embargo, los cambios en el ECG por hiperpotasiemia son muy insensibles, sobre todo en pacientes con nefropatía crónica. Por

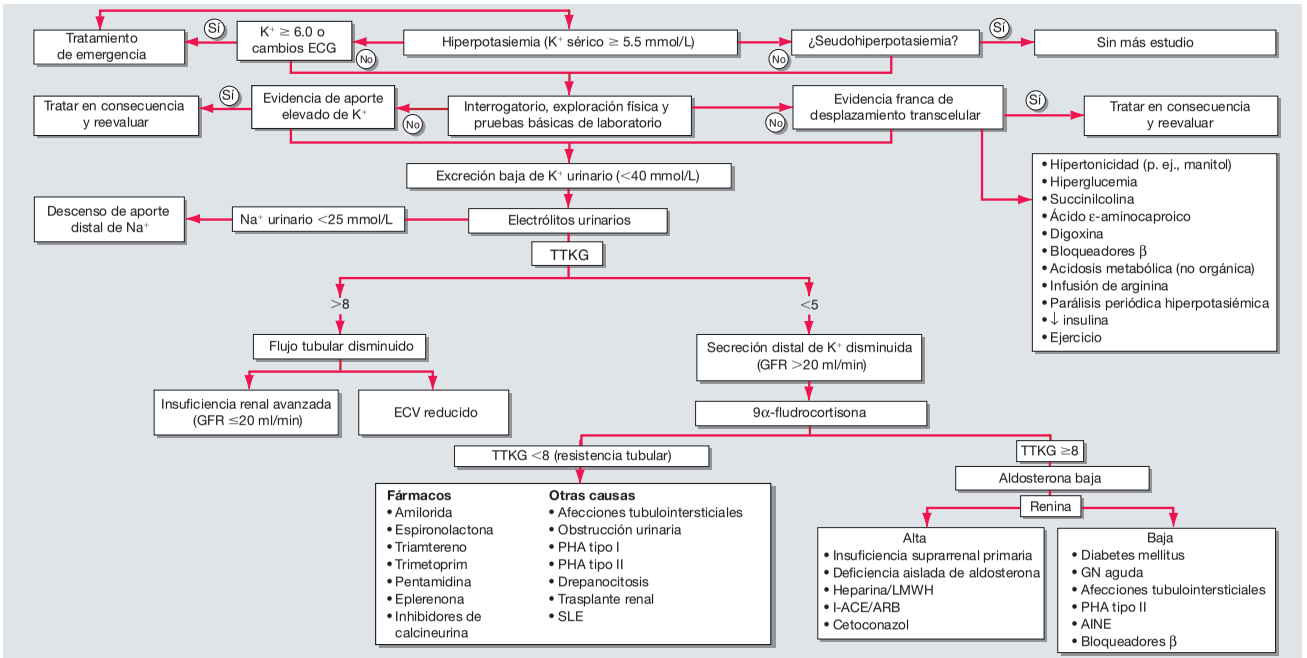


FIGURA 2-3. Abordaje diagnóstico en hiperpotasiemia. Véase el texto para conocer los detalles. ECG, electrocardiograma; TTKG, gradiente transtubular de potasio; GFR, tasa de filtración glomerular; ECV, volumen circulante efectivo; GN, glomerulonefritis; AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; LMWH, heparina de bajo peso molecular; I-ACE, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARB, bloqueador del receptor de la angiotensina II; PHA, seudohipoaldosteronismo; SLE, lupus eritematoso sistémico. [*Tomada con autorización a partir de Mount DB, Zandi-Nejad K. Disorders of potassium balance. En The Kidney, 8th ed., BM Brenner (ed). Philadelphia: Saunders, 2008.*]

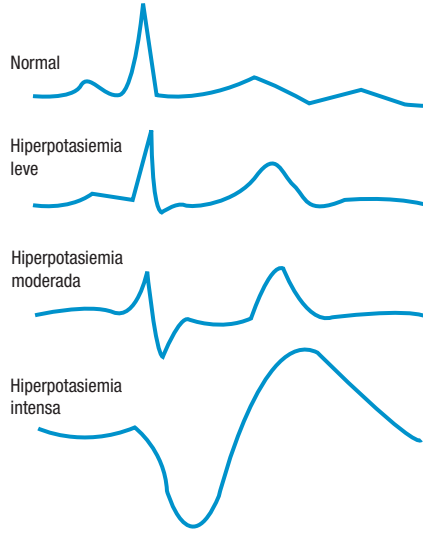


FIGURA 2-4. Diagramas de ECG con concentraciones normal y alta de potasio sérico. Las ondas T picudas (derivaciones precordiales) van seguidas de ondas R bajas, QRS ancho, PR prolongado, pérdida de onda P y, por último, onda sinusal.

estas limitaciones, los pacientes con hiperpotasiemia significativa ($K^+ \geq 6$ a 6.5 mmol/L) que carecen de cambios en el ECG también deben recibir tratamiento agresivo.

El manejo urgente de la hiperpotasiemia requiere un ECG de 12 derivaciones, hospitalización, monitoreo cardiaco continuo y tratamiento inmediato. La terapéutica para la hiperpotasiemia se divide en tres categorías: 1) antagonismo de los efectos cardiacos de la hiperpotasiemia, 2) reducción rápida de la $[K^+]$ mediante redistribución al interior de las células y 3) eliminación del K^+ del organismo. El **cuadro 2-5** resume el tratamiento de la hiperpotasiemia.

TRASTORNOS ACIDOBÁSICOS (fig. 2-5)

La regulación del pH normal (7.35 a 7.45) depende tanto de los pulmones como de los riñones. Según la ecuación de Henderson-Hasselbalch, el pH es una función de la proporción entre el bicarbonato (HCO_3^-; regulado por los riñones) y la P_{CO_2} (regulada por los pulmones). La relación HCO_3/P_{CO_2} es útil para clasificar los trastornos del equilibrio acidobásico. La acidosis se debe a la ganancia o pérdida de álcali; sus causas pueden ser metabólicas (descenso del HCO_3^- sérico) o respiratorias (aumento de la P_{CO_2}). La alcalosis se produce por pérdida de ácido o adición de base, y puede ser de origen metabólico (aumento de la $[HCO_3^-]$) o respiratorio (descenso de la P_{CO_2}).

Para limitar el cambio del pH, los trastornos metabólicos inducen una respuesta compensatoria inmediata de la ventilación; la compensación renal completa de los trastornos respiratorios es un proceso más lento, de manera que las compensaciones "agudas" son de magnitud menor que las "crónicas". Los trastornos acidobásicos simples se componen de un trastorno primario y su respuesta compensatoria. En los trastornos mixtos existe una combinación de trastornos primarios.

La etiología de los trastornos acidobásicos casi siempre resulta evidente a partir de los datos del interrogatorio, la exploración física y las pruebas básicas de laboratorio. La evaluación inicial

CUADRO 2-5 TRATAMIENTO DE LA HIPERPOTASIEMIA

Mecanismo	Tratamiento	Dosis	Inicio	Duración	Comentarios
Estabilizar potencial de membrana	Calcio	Gluconato de Ca 10%, 10 ml en 10 min	1-3 min	30-60 min	Repetir en 5 min si persisten cambios ECG; evitar en toxicidad por digoxina.
Captación celular de K^+	Insulina regular	10 U con 50 ml de glucosa 50% si la glucemia <250 mg/100 ml	30 min	4-6 h	Puede repetirse en 15 min; iniciar glucosa 10% IV a 50-75 ml/h para evitar hipoglucemia de rebote.
	Agonista β_2	Albuterol nebulizado, 10-20 mg en 4 ml de solución salina	30 min	2-4 h	Puede ser sinérgico o aditivo a la insulina; no debe usarse como tratamiento único; usar con cuidado si hay cardiopatía; puede causar taquicardia e hiperglucemia.
Eliminación de K^+	Sulfonato sódico de poliestireno	30-60 mg VO en sorbitol 20%	1-2 h	4-6 h	Puede inducir colitis isquémica y necrosis colónica formulado en enema y durante el posoperatorio.
	Furosemida	20-250 mg IV	15 min	4-6 h	Depende de la respuesta y función renal adecuadas.
	Hemodiálisis		Inmediato		La eficacia depende del tratamiento previo de hiperpotasiemia (con descenso de K^+ sérico), de dializador usado, de flujo sanguíneo y de velocidad de dializado, y de gradiente de K^+ entre suero y dializado.

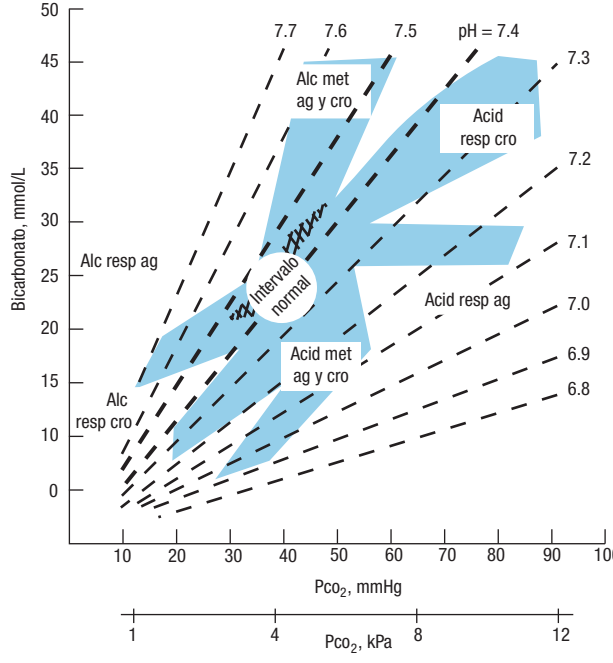


FIGURA 2-5. Nomograma que muestra bandas para trastornos acidobásicos respiratorios y metabólicos no complicados en sujetos sin intervención. Cada banda de confianza representa el promedio ±2 desviaciones estándar (SD) para la respuesta compensatoria de los sujetos normales o pacientes ante un trastorno primario determinado. Ag, aguda; cro, crónica; resp, respiratoria; met, metabólica; acid, acidosis; alc, alcalosis. (*Tomada de Levinsky NG. HPIM-12, p. 290; modificada a partir de Arbus GS. Can Med Assoc J, 1973;109:291.*)

mediante laboratorio depende del trastorno acidobásico dominante, pero en caso de acidosis y alcalosis metabólicas debe incluir cuantificación de electrólitos, BUN, creatinina, albúmina, pH urinario y electrólitos urinarios. No siempre es necesario medir los gases arteriales (*arterial blood gas*, ABG) en pacientes con un trastorno acidobásico simple, como acidosis metabólica leve en presencia de insuficiencia renal crónica. Sin embargo, es necesario contar con ABG y electrólitos séricos para hacer una evaluación completa de trastornos acidobásicos más complejos. Debe estimarse la respuesta compensatoria a partir de los ABG; la fórmula de Winter [$P_{aCO_2} = (1.5 \times [HCO_3^-]) + 8 \pm 2$] es muy útil para valorar la respuesta respiratoria ante la acidosis metabólica. También hay que calcular la brecha aniónica; brecha aniónica = $[Na^+] - ([HCO_3^-] + [Cl^-])$ = aniones no cuantificados − cationes no cuantificados. La brecha aniónica debe ajustarse según los cambios de la concentración de la albúmina, un anión no medido abundante. "Brecha aniónica ajustada" = brecha aniónica + ~ 2.5 × (4 – albúmina en mg/100 ml). Otras pruebas de apoyo ayudan a aclarar la variante específica de acidosis con brecha aniónica (véase más adelante).

Acidosis metabólica. La concentración baja de bicarbonato en la acidosis metabólica se debe a la adición de ácidos (orgánicos o inorgánicos) o a la pérdida de HCO_3^-. Las causas de la acidosis metabólica suelen clasificarse con base en la presencia o ausencia de aumento de la brecha aniónica (**cuadro 2-6**). La acidosis con aumento de brecha aniónica (>12 mmol/L) se debe al aporte

CUADRO 2-6 ACIDOSIS METABÓLICA

Acidosis sin brecha aniónica		Acidosis con brecha aniónica	
Causa	**Indicio**	**Causa**	**Indicio**
Diarrea	Interrogatorio, $\uparrow K^+$	DKA	Hiperglucemia, cetonas
Enterostomía	Drenaje		
RF	Nefropatía crónica temprana	RF	Nefropatía crónica tardía
RTA		Acidosis láctica (lactato-L)	Cuadro clínico + ↑ lactato sérico
Proximal	$\downarrow K^+$, presencia de otros defectos tubulares proximales (síndrome de Fanconi)	Cetoacidosis alcohólica	Interrogatorio, cetonas + leve, brecha osm +
		Inanición	Interrogatorio, acidosis leve, cetonas +
Distal-hipopotasiémica	$\downarrow K^+$, hipercalciuria, UpH > 5.5	Salicilatos	Interrogatorio, tinnitus, concentración sérica alta, cetonas +, lactato +
Distal-hiperpotasiémica	$\uparrow K^+$, PRA/aldo normal, UpH > 5.5		
Distal-hipoaldosteronismo hiporreninémico	$\uparrow K^+$, ↓PRA/aldo, UpH < 5.5	Metanol	AG amplia, alcalosis respiratoria concurrente, retinitis, tamiz toxicológico +, brecha osm +
Por dilución	Expansión masiva de volumen con solución salina		
Ureterosigmoidostomía	Asa ileal obstruida	Etilenglicol	RF, síntomas SNC, tamiz toxicológico +, cristaluria, brecha osm +
Hiperalimentación	Infusión de aminoácidos		
Acetazolamida, NH_4Cl, HCl de lisina, HCl de arginina, HCl de sevelamer	Antecedente de administración de estos agentes	Acidosis láctica-D	Enfermedad de intestino delgado, síntomas neurológicos prominentes
		Propilenglicol	Infusiones IV, p. ej., lorazepam; brecha osm +, RF,
		Aciduria piroglutámica, 5-oxoprolinuria	AG amplia, paracetamol crónico

Nota: RTA, acidosis tubular renal; PRA, actividad plasmática de renina; UpH, pH urinario; DKA, cetoacidosis diabética; RF, insuficiencia renal; SNC, sistema nervioso central; AG, brecha aniónica; osm gap, brecha osmolar.

de ácido (distinto al HCl) y aniones no medidos. Etiologías frecuentes incluyen cetoacidosis [cetoacidosis diabética (*diabetic ketoacidosis*, DKA), inanición, alcohol], acidosis láctica, intoxicación (salicilatos, etilenglicol y metanol) e insuficiencia renal.

Las causas raras y recién reconocidas de acidosis con brecha aniónica incluyen acidosis D-láctica, toxicidad por propilenglicol y 5-oxoprolinuria (también conocida como aciduria piroglutámica). La acidosis D-láctica (aumento del enantiómero D del lactato) puede ocurrir en pacientes con extirpación, enfermedad o derivación del intestino delgado, lo que incrementa el aporte de carbohidratos al colon. La multiplicación intestinal excesiva de microorganismos que transforman los carbohidratos en D-lactato desencadena la acidosis D-láctica; esto ocasiona una gran variedad de síntomas neurológicos que se resuelven después de un tratamiento antibiótico adecuado para la modificación de la flora intestinal. El propilenglicol es un solvente común en las formulaciones intravenosas de diversos fármacos, en particular el lorazepam. Los pacientes que reciben dosis elevadas de estos fármacos pueden desarrollar acidosis metabólica hiperosmolar con brecha aniónica, debida sobre todo al aumento del lactato y a menudo acompañada de insuficiencia renal. La aciduria piroglutámica (5-oxoprolinuria) es una acidosis con brecha aniónica aumentada debida a la disfunción del ciclo del glutamilo gamma, que restituye el glutatión intracelular; la 5-oxoprolina es un producto intermedio de ese ciclo. Los defectos hereditarios del ciclo del glutamilo gamma se acompañan de 5-oxoprolinuria; los defectos adquiridos aparecen durante el tratamiento con paracetamol debido a la depresión del ciclo por el descenso del glutatión y la síntesis excesiva de 5-oxoprolina. La resolución se logra tras suspender el paracetamol; el tratamiento con *N*-acetilcisteína para reponer las reservas de glutatión acelera la recuperación.

La diferenciación de las diversas acidosis con brecha aniónica depende de la situación clínica y las pruebas de laboratorio de rutina (**cuadro 2-6**), junto con las mediciones de lactato sérico, cetonas, tamices toxicológicos (si se sospecha ingestión de etilenglicol o metanol) y osmolalidad sérica. La acidosis D-láctica puede diagnosticarse con un ensayo específico para el enantiómero D; la 5-oxoprolinuria se diagnostica con base en la situación clínica y se confirma mediante análisis con cromatografía de gases/espectroscopia de masa (*gas chromatographic/mass spectroscopic analysis*, GC/MS) de la orina, una prueba para detección pediátrica disponible en muchos sitios para identificación de defectos congénitos del metabolismo (casi siempre "ácidos orgánicos en orina").

Es probable que los sujetos con intoxicación por etilenglicol, metanol o propilenglicol tengan una "brecha osmolar", definida como una diferencia >10 mosm/kg entre la osmolalidad sérica calculada y la cuantificada. Osmolalidad calculada = $2 \times Na^+ +$ glucosa/18 + BUN/2.8. Es importante señalar que los pacientes con cetoacidosis alcohólica y acidosis láctica presentan también en ocasiones aumento moderado de la brecha osmolar; otra posibilidad es que los individuos hayan metabolizado por completo el etilenglicol o el metanol en el momento de la presentación, y exista aumento de brecha aniónica mas no de la osmolar. Sin embargo, la disponibilidad rápida de la cifra de osmolalidad sérica medida ayuda para valorar y tratar con rapidez estas urgencias médicas.

La acidosis con brecha aniónica normal puede ser resultado de la pérdida de HCO_3^- a través del tubo digestivo. La diarrea es por mucho la causa más frecuente, pero otros trastornos gastrointestinales acompañados de pérdidas externas de líquidos ricos en bicarbonato pueden inducir deficiencias intensas de álcali, como el íleo secundario a obstrucción intestinal, en el que pueden acumularse litros de líquido alcalino en el lumen del intestino. Varias formas de enfermedad renal se vinculan con acidosis sin brecha aniónica debido a una menor reabsorción tubular del HCO_3^- filtrado, reducción de la excreción de amonio (NH_4^+) o ambas. Las etapas tempranas de la nefropatía progresiva a menudo se acompañan de acidosis sin brecha aniónica, con desarrollo de ésta en la insuficiencia renal más avanzada. También existe acidosis sin brecha aniónica en la acidosis tubular renal y en caso de lesión tubulointersticial, como ocurre después de necrosis tubular aguda, nefritis intersticial alérgica u obstrucción urinaria. Por último, puede haber acidosis sin brecha aniónica debida a cargas de ácidos exógenos después de la expansión rápida de volumen con soluciones salinas, administración de NH_4Cl (componente del jarabe para la tos), clorhidrato de lisina o tratamiento con clorhidrato de sevelamer, un agente quelante del fosfato.

El cálculo de la brecha aniónica urinaria puede ayudar en la evaluación de la acidosis metabólica hiperclorémica, junto con una medición del pH urinario. La brecha aniónica urinaria se define como $([Na^+] + [K^+]) - [Cl^-]$ = [aniones no cuantificados] − [cationes no cuantificados] en orina; el ion NH_4^+ es el catión urinario principal no cuantificado en la acidosis metabólica, en la que la brecha aniónica urinaria puede tener valores negativos altos. Por tanto, una brecha aniónica negativa sugiere pérdidas GI de HCO_3^-, con una respuesta renal apropiada y aumento de la excreción de NH_4^+; una brecha aniónica positiva sugiere acidificación urinaria inapropiada, como se ve en la insuficiencia renal o la acidosis tubular renal distal. Una limitación importante es que la excreción renal rápida de aniones no medidos en la acidosis con brecha aniónica, que se observa de manera característica en la cetoacidosis diabética, puede reducir la brecha aniónica sérica y generar un valor positivo de la brecha aniónica urinaria a pesar de la excreción urinaria adecuada de NH_4^+; esto podría conducir al diagnóstico erróneo de acidosis tubular renal.

Rx Acidosis metabólica

El tratamiento de la acidosis metabólica depende de su causa y gravedad. La cetoacidosis diabética responde a la administración de insulina y a la hidratación agresiva; es indispensable prestar mucha atención a la $[K^+]$ sérica y administrar KCl, dado que la corrección de la insulinopenia puede inducir hipopotasiemia profunda. La administración de álcali en las acidosis con brecha aniónica es controversial, y rara vez es adecuada en la cetoacidosis diabética. Es razonable tratar la acidosis láctica grave con HCO_3^- intravenoso a una velocidad suficiente para mantener un pH >7.20; el tratamiento de la acidosis láctica moderada con HCO_3^- es causa de controversia. Sin embargo, el bicarbonato intravenoso es apropiado para disminuir la acidosis D-láctica, la toxicidad por etilenglicol y metanol, y la 5-oxoprolinuria.

La acidosis metabólica crónica debe tratarse cuando la $[HCO_3^-]$ es <18 a 20 mmol/L. En los pacientes con nefropatía crónica existe cierta evidencia de que la acidosis promueve el catabolismo proteínico y podría agravar la enfermedad ósea. Es probable que el citrato de sodio tenga mejor sabor que el $NaHCO_3$ oral, aunque el primero debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal avanzada ya que aumenta la absorción de aluminio. El tratamiento oral con $NaHCO_3$ casi siempre se inicia con 650 mg tres veces al día y se ajusta en ascenso para mantener la $[HCO_3^-]$.

Alcalosis metabólica. La alcalosis metabólica se debe a la elevación primaria de la $[HCO_3^-]$ sérica, y se distingue de la acidosis respiratoria crónica —con aumento compensatorio de la reabsorción renal de HCO_3^-— por el incremento concomitante del pH sanguíneo (normal o bajo en la acidosis respiratoria crónica). La administración de álcalis exógenos (HCO_3^-, acetato, citrato o lactato) puede desencadenar alcalosis si la capacidad normal para excretar HCO_3^- disminuye o si su reabsorción renal aumenta. Un problema con un resurgimiento reciente es el "síndrome por leche alcalina", una tríada de hipercalciemia, alcalosis metabólica e insuficiencia renal aguda debida a la ingestión de carbonato de calcio, casi siempre para el tratamiento o prevención de la osteoporosis.

La alcalosis metabólica se produce sobre todo por retención renal de HCO_3^-, resultado de varios mecanismos subyacentes. Por lo general, los pacientes se dividen en dos subtipos: los que responden al Cl^- y los resistentes a éste. La medición del Cl^- urinario permite hacer esta distinción en la clínica (**fig. 2-6**). Las causas típicas de la alcalosis sensible a Cl^- son de origen GI, por vómito o aspiración gástrica a través de una sonda nasogástrica, o de origen renal por tratamiento diurético. Hipovolemia, deficiencia de Cl^-, activación de la RAA e hipopotasiemia se interrelacionan para mantener esta alcalosis hipoclorémica o "por contracción". Los distintos síndromes de exceso verdadero o aparente de mineralocorticoides causan alcalosis metabólica resistente a Cl^- (**fig. 2-6**); la mayoría de estos pacientes tiene hipopotasiemia, expansión de volumen, hipertensión o todas ellas.

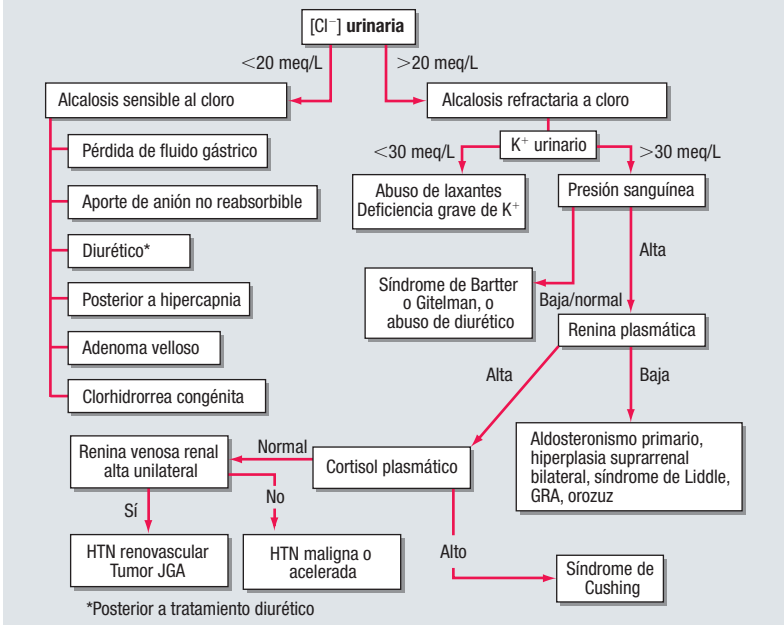


FIGURA 2-6. Abordaje diagnóstico en alcalosis metabólica. Véase el texto para conocer los detalles. JGA, aparato yuxtaglomerular; GRA, aldosteronismo remediable con glucocorticoide; HTN, hipertensión. [*Modificada con autorización a partir de Dubose TD. Disorders of acid-base balance. En The Kidney, 8th ed., BM Brenner (ed). Philadelphia: Saunders, 2008.*]

Las variantes frecuentes de alcalosis metabólica casi siempre se diagnostican con base en el interrogatorio, la exploración física y las pruebas de laboratorio básicas. Los ABG ayudan a determinar si la elevación de la [HCO_3^-] refleja alcalosis metabólica o acidosis respiratoria crónica; los ABG son necesarios para el diagnóstico de trastornos acidobásicos mixtos. La medición de los electrólitos urinarios ayuda a separar las formas sensibles de las refractarias al Cl^-. Por tanto, la [Na^+] urinaria puede ser >20 meq/L en la alcalosis con respuesta a Cl^- a pesar de la presencia de hipovolemia; sin embargo, la [Cl^-] urinaria es muy baja. Un hecho notable es que la [Cl^-] puede ser muy variable en los pacientes con alcalosis relacionada con diuréticos, según la relación temporal con la administración del fármaco. Otras pruebas diagnósticas —como renina plasmática, aldosterona y cortisol— pueden ser apropiadas en las variantes resistentes al cloro con [Cl^-] urinaria alta (**fig. 2-6**).

Rx Alcalosis metabólica

El trastorno acidobásico en la alcalosis sensible a Cl^- casi siempre responde a la infusión de solución salina, pero también debe corregirse la hipopotasiemia relacionada. Los individuos con exceso real o aparente de mineralocorticoides requieren tratamiento específico del trastorno subyacente. Por ejemplo, la hipersensibilidad de los ENaC produce el síndrome de Liddle, el cual puede responder al tratamiento con amilorida y medicamentos relacionados. A su vez, es posible que los pacientes con hiperaldosteronismo respondan al bloqueo del receptor mineralocorticoi-

de con espironolactona o eplerenona. Por último, la alcalosis grave en pacientes en la unidad de cuidados intensivos a veces amerita tratamiento con agentes acidificantes, como acetazolamida o ácido clorhídrico.

Acidosis respiratoria. La acidosis respiratoria se caracteriza por retención de CO_2 por insuficiencia de la ventilación. Las causas incluyen uso de sedantes, accidente vascular cerebral, neumopatía crónica, obstrucción de la vía respiratoria, edema pulmonar grave, trastornos neuromusculares y paro cardiorrespiratorio. Los síntomas incluyen confusión, asterixis y obnubilación.

Rx Acidosis respiratoria

El objetivo es mejorar la ventilación mediante higiene pulmonar y reversión del broncoespasmo. A veces se requiere intubación o ventilación no invasiva con presión positiva (NP-PV) en los casos agudos graves. La acidosis por hipercapnia casi siempre es leve, pero las acidosis respiratoria y metabólica combinadas causan un descenso profundo del pH. La acidosis respiratoria puede acompañar a la ventilación con volumen corriente bajo en pacientes en la unidad de cuidados intensivos, que podrían requerir una "corrección exagerada" metabólica para mantener un pH neutral.

Alcalosis respiratoria. La ventilación excesiva induce reducción primaria del CO_2 y aumento del pH en neumonía, edema pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial y asma. Son frecuentes el dolor y las etiologías psicógenas; otras causas incluyen fiebre, hipoxemia, septicemia, *delirium tremens*, salicilatos, insuficiencia hepática, ventilación mecánica excesiva y lesiones del SNC. El embarazo se relaciona con alcalosis respiratoria leve. La alcalosis respiratoria grave puede ocasionar convulsiones, tetania, arritmias cardiacas o pérdida de la conciencia.

Rx Alcalosis respiratoria

Su tratamiento debe dirigirse a los trastornos subyacentes. En los casos psicógenos a veces son necesarias la sedación o una bolsa para respiración del aire espirado.

Trastornos "mixtos". En muchas circunstancias existe más de un trastorno acidobásico. Los ejemplos incluyen acidosis metabólica y respiratoria combinadas con choque cardiógeno, alcalosis metabólica y acidosis con brecha aniónica en pacientes con vómito y cetoacidosis diabética, y acidosis metabólica con brecha aniónica y alcalosis respiratoria en pacientes con toxicidad por salicilato. Es posible que el diagnóstico sea evidente con los datos clínicos o lo sugieran las relaciones entre la P_{CO_2} y la $[HCO_3^-]$, que divergen de las encontradas en trastornos simples. Por ejemplo, la P_{CO_2} en un paciente con acidosis metabólica y alcalosis respiratoria será mucho menor que lo esperado con base en la $[HCO_3^-]$ y la fórmula de Winter $[P_{aCO_2} = (1.5 \times [HCO_3^-]) + 8 \pm 2]$.

En la acidosis "simple" con brecha aniónica, la brecha aniónica aumenta en proporción a la caída de la $[HCO_3^-]$. Un descenso menor de la $[HCO_3^-]$ sérica respecto de la brecha aniónica sugiere alcalosis metabólica concomitante. Por el contrario, un descenso mayor desproporcionado de la $[HCO_3^-]$ que de la brecha aniónica sugiere la presencia de acidosis metabólica mixta con y sin brecha aniónica. Sin embargo, hay que señalar que estas interpretaciones asumen una relación 1:1 entre aniones no medidos y descenso de la $[HCO_3^-]$, lo cual no siempre ocurre en todos los pacientes o se presenta conforme la acidosis evoluciona. Por ejemplo, la reanimación con volumen en pacientes con cetoacidosis diabética casi siempre aumenta la filtración glomerular y la excreción urinaria de cetonas, lo que produce un descenso de la brecha aniónica en ausencia de acidosis sin brecha aniónica concurrente.

Para consultar una discusión más detallada, véase Singer GG, Brenner BM, Cap. 46, y DuBose TD Jr., Cap. 48, en HPMI-17. Véase también Mount DB, Zandi-Nejad K. Disorders of potassium balance, en *The Kidney*, 8th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia: Saunders, 2008, y Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med, 2007;356:2064.

3 Imágenes diagnósticas en medicina interna

Los médicos tienen una gran variedad de modalidades radiológicas a su disposición para ayudarlos a establecer un diagnóstico no invasivo. A pesar de la introducción de modalidades de imagenología muy especializadas, los estudios radiológicos como las placas de tórax y la ecografía aún desempeñan un papel vital en la estrategia diagnóstica para la atención del paciente. La mayor parte de las instituciones cuenta con tomografía computadorizada (*computerized tomography*, CT) para realizar estudios urgentes, invaluable para la valoración inicial de los pacientes con traumatismos, accidente vascular cerebral, sospecha de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) o accidente vascular cerebral isquémico. Las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI; *magnetic resonance*, MR) y las técnicas relacionadas (angiografía por MR, MRI funcional, espectroscopia por MR) brindan una resolución notable de muchos tejidos, incluidos cerebro, sistema vascular, articulaciones y la mayoría de los órganos grandes.

Este capítulo revisa las indicaciones y utilidad de los estudios radiológicos que los internistas usan con más frecuencia.

RADIOGRAFÍA TORÁCICA (fig. 3-1)

- Puede obtenerse con rapidez y debe ser parte de la valoración estándar en pacientes con molestias cardiopulmonares.
- Puede identificar trastornos que ponen en peligro la vida, como neumotórax, neumoperitoneo, edema pulmonar y disección aórtica.
- Casi siempre es normal en pacientes con embolia pulmonar aguda.
- Debe repetirse luego de cuatro a seis semanas en pacientes con neumonía aguda para documentar la resolución del infiltrado radiográfico.
- Se usa junto con la exploración física para apoyar el diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva. Los hallazgos radiográficos que respaldan el diagnóstico de insuficiencia cardiaca incluyen cardiomegalia, cefalización, líneas B de Kerley y derrames pleurales.
- Debe obtenerse todos los días en pacientes intubados para examinar la posición de la cánula endotraqueal y descartar el barotrauma.
- Ayuda a identificar la enfermedad alveolar o de la vía aérea. Los datos radiográficos de estas enfermedades incluyen opacidades heterogéneas y broncograma aéreo.
- Ayuda a documentar la naturaleza libre de los derrames pleurales. Deben obtenerse proyecciones en decúbito para descartar loculación del líquido pleural antes de intentar su extracción.

RADIOGRAFÍA ABDOMINAL

- Debe ser la modalidad de imagen inicial en un paciente con sospecha de obstrucción intestinal. Los signos de obstrucción del intestino delgado en las radiografías simples incluyen niveles

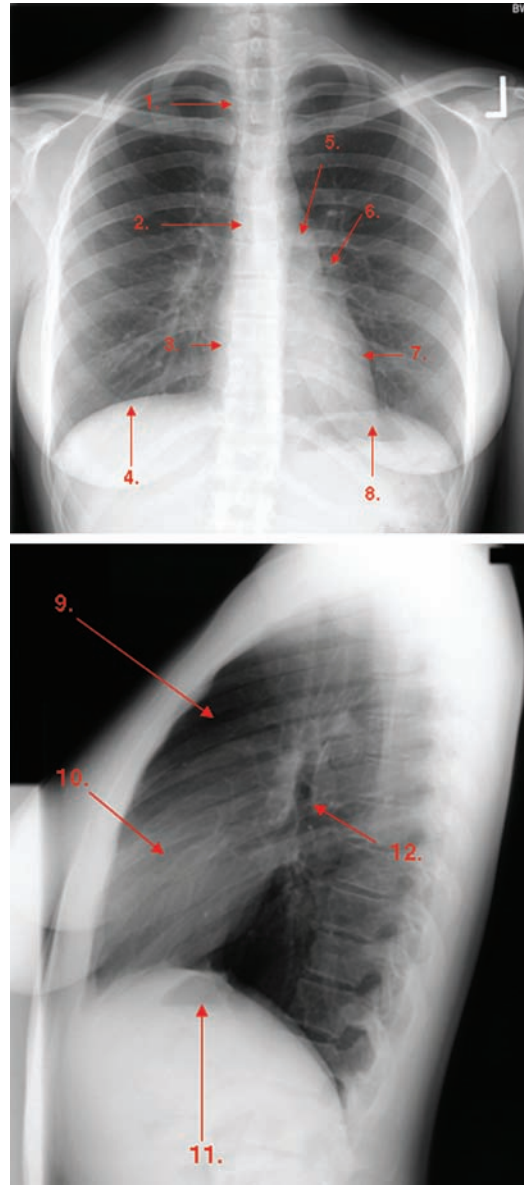


FIGURA 3-1. Radiografía torácica normal, revisión anatómica. **1.** Tráquea. **2.** Carina. **3.** Aurícula derecha. **4.** Hemidiafragma derecho. **5.** Botón aórtico. **6.** Hilio izquierdo. **7.** Ventrículo izquierdo. **8.** Hemidiafragma izquierdo (con burbuja gástrica). **9.** Espacio retroesternal. **10.** Ventrículo derecho. **11.** Hemidiafragma izquierdo (con burbuja gástrica). **12.** Bronquio del lóbulo superior izquierdo.

hidroaéreos múltiples, ausencia de distensión colónica, así como distensión y edema de pared "escalonados" de las asas del intestino delgado.
- No debe realizarse con refuerzo con bario cuando se sospecha perforación intestinal, gas en la vena porta o megacolon tóxico.
- Se usa para evaluar el diámetro intestinal:
  1. El diámetro normal del intestino delgado normal es <3 cm.
  2. El calibre normal del ciego es de hasta 9 cm; el diámetro del resto del intestino grueso es de hasta 6 centímetros.

ECOGRAFÍA

- Es más sensible y específica que la CT para valorar la presencia de litiasis biliar.
- Identifica con facilidad el tamaño de los riñones en pacientes con insuficiencia renal y permite excluir la presencia de hidronefrosis.
- Permite hacer una valoración expedita de la presencia de líquido peritoneal en pacientes con traumatismo abdominal contuso.
- Se usa junto con estudios Doppler para valorar la presencia de enfermedad arterial ateroesclerótica.
- Se utiliza para valorar las válvulas cardiacas y el movimiento de la pared.
- Debe usarse para localizar el líquido pleural o peritoneal loculado antes de su drenaje.
- Permite identificar el tamaño de los nódulos tiroideos y guiar la biopsia por aspiración con aguja fina.
- Es la modalidad de elección para valorar alteraciones escrotales conocidas o sospechadas. Debe ser la primera modalidad de imagen usada en la valoración de los ovarios.

TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA

- La CT del cerebro debe ser la modalidad radiográfica inicial para valorar al paciente con posible accidente vascular cerebral.
- Es muy sensible para diagnosticar una hemorragia subaracnoidea aguda, y en situaciones agudas es más sensible que la MRI.
- La CT cerebral es una prueba esencial en la valoración del paciente con cambios del estado mental a fin de descartar entidades como hemorragia intracraneal, efecto de masa, hematoma subdural o epidural, e hidrocefalia.
- Es mejor que la MRI para valorar lesiones óseas del cráneo y la columna.
- La CT torácica debe considerarse en la valoración del paciente con dolor torácico, para descartar entidades como embolia pulmonar o disección aórtica.
- La CT torácica es esencial para valorar nódulos pulmonares a fin de descartar la presencia de linfadenopatía torácica.
- La CT con cortes de alta resolución a través de los pulmones es la modalidad imagenológica de elección en la valoración del intersticio pulmonar en un paciente con enfermedad pulmonar intersticial.
- Puede usarse para valorar la presencia de líquido pleural y pericárdico, así como para localizar derrames loculados.
- Es útil en un paciente con dolor abdominal inexplicable para buscar trastornos como apendicitis, isquemia o infarto mesentéricos, diverticulitis o pancreatitis.
- La CT del abdomen también es la prueba de elección en la valoración de nefrolitiasis en un paciente con cólico renal.
- Es la prueba de elección para valorar la presencia de un absceso en tórax o abdomen.
- Junto con la radiografía abdominal, la CT ayuda a identificar la causa de la obstrucción intestinal.
- Permite identificar alteraciones abdominales, como intususcepción y vólvulo, en un paciente con dolor abdominal.

- Es la modalidad imagenológica de elección para valorar el retroperitoneo.
- Debe obtenerse en forma expedita en pacientes con traumatismo abdominal para valorar la presencia de hemorragia intraabdominal y valorar las lesiones de órganos abdominales.

IMAGENOLOGÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA

- Es más útil que la CT para valorar infarto isquémico, demencia, tumoraciones, enfermedades desmielinizantes y la mayoría de los trastornos espinales no óseos.
- Proporciona imágenes excelentes de articulaciones grandes, incluidas rodilla, cadera y hombro.
- Puede usarse, a menudo con CT o angiografía, para valorar posibles aneurismas aórticos y anomalías congénitas del sistema cardiovascular.
- Se está comprobando que la MRI cardiaca es útil para valorar el movimiento de la pared cardiaca y valorar la viabilidad del miocardio en la cardiopatía isquémica.
- Es preferible a la CT para valorar masas suprarrenales, como feocromocitoma, así como para facilitar la distinción entre las masas suprarrenales benignas y malignas.

4 Procedimientos que los internistas realizan a menudo

Los internistas realizan una gran variedad de procedimientos médicos, aunque las prácticas varían mucho entre las instituciones y las especialidades. Los internistas, el personal de enfermería y otros auxiliares para la atención de la salud realizan punciones venosas para hacer pruebas sanguíneas, punciones arteriales para medición de gases sanguíneos, intubación endotraqueal y sigmoidoscopia flexible, además de insertar catéteres intravenosos (IV), y sondas nasogástricas (NG) y urinarias. Estos procedimientos no se analizan en esta sección, pero requieren habilidad y práctica para minimizar la molestia al paciente y las complicaciones potenciales. En este capítulo se revisan procedimientos diagnósticos y terapéuticos más invasivos que llevan a cabo los internistas: toracocentesis, punción lumbar y paracentesis. Los especialistas realizan muchos procedimientos adicionales que requieren entrenamiento adicional y registro técnico oficial, que incluyen los siguientes:

- Alergia: pruebas cutáneas, rinoscopia.
- Cardiología: prueba de esfuerzo, ecocardiogramas, cateterismo coronario, angioplastia, inserción de férulas endovasculares y marcapasos, estudios y ablación electrofisiológicos, implantación de desfibriladores, cardioversión.
- Endocrinología: biopsia tiroidea, pruebas hormonales dinámicas, densitometría ósea.
- Gastroenterología: endoscopia proximal y distal, manometría esofágica, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, inserción de férulas, ultrasonido endoscópico, biopsia hepática.
- Hematología/oncología: biopsia de médula ósea, trasplante de células troncales, biopsia de ganglios linfáticos, plasmaféresis.
- Neumología: intubación y ventilación, broncoscopia.
- Nefrología: biopsia renal, diálisis.
- Reumatología: aspiración articular.

Cada vez se usan más ultrasonido, CT e MRI para guiar los procedimientos invasivos, y los instrumentos con fibra óptica flexible se introducen a una distancia mayor dentro del cuerpo. En la mayoría de los procedimientos médicos invasivos, incluidos los que se revisan a continuación, debe obtenerse el consentimiento informado por escrito antes de iniciar el procedimiento.

TORACOCENTESIS

El drenaje del espacio pleural puede hacerse en la cama misma del paciente. Las indicaciones para el procedimiento incluyen evaluación diagnóstica del líquido pleural, extracción de líquido pleural para alivio sintomático e instilación de agentes esclerosantes en pacientes con derrames pleurales recurrentes, casi siempre malignos.

Preparación. La familiaridad con los componentes del equipo para toracocentesis es un prerrequisito para llevar a cabo un procedimiento exitoso. Debe contarse con radiografías torácicas PA y lateral recientes con proyecciones en decúbito bilaterales para documentar el carácter libre del derrame pleural. Los derrames pleurales loculados deben localizarse mediante ultrasonido o CT antes del drenaje.

Técnica. El abordaje posterior es el preferido para tener acceso al líquido pleural. Una posición cómoda es clave para el éxito, tanto del paciente como del médico. El paciente debe sentarse en el borde de la cama, inclinado al frente con los brazos abducidos sobre una almohada colocada en un soporte. Los pacientes que se someten a toracocentesis cursan a menudo con disnea intensa y es importante valorar si pueden mantener esta posición al menos durante 10 minutos. El sitio de entrada para la toracocentesis depende de los hallazgos de la exploración física y el interrogatorio. La matidez a la percusión se usa para confirmar la extensión del derrame pleural, y el sitio de punción se ubica en el primer o segundo espacio intercostal más alto en esa área. El sitio de entrada para la toracocentesis se ubica en el borde superior de la costilla correspondiente, con lo que se evita dañar el nervio, la arteria y la vena intercostales, que corren siguiendo el borde inferior de la costilla (**fig. 4-1**).

El sitio de entrada debe marcarse con una pluma, para guiar la toracocentesis. Luego se prepara la piel y se viste con un campo estéril, mientras quien realiza el procedimiento mantiene una técnica estéril en todo momento. Se usa una aguja de calibre pequeño para anestesiar la piel, y una

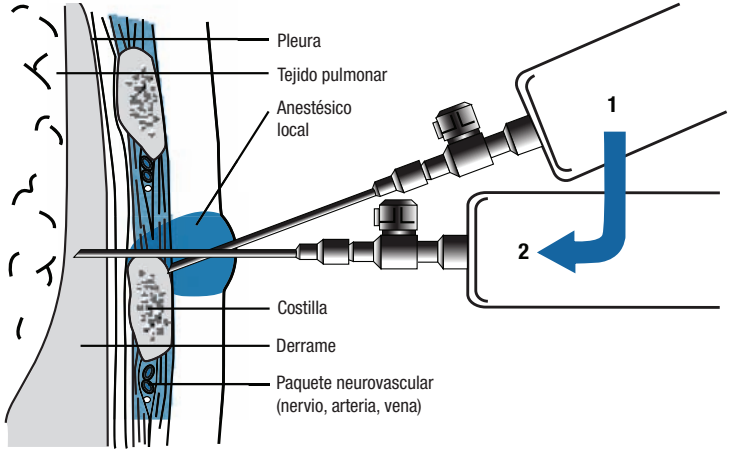


FIGURA 4-1. En la toracocentesis la aguja se introduce sobre el borde superior de la costilla, para evitar dañar el paquete neurovascular. (*Tomada de LG Gomella, SA Haist. Clinician's Pocket Reference. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2007.*)

de calibre mayor para anestesiar los tejidos profundos hasta el borde superior de la costilla. Luego la aguja se dirige por encima del borde superior de la costilla, para anestesiar los tejidos hasta la pleura parietal. Debe entrarse al espacio pleural con la aguja de anestesia, mientras se aplican volúmenes generosos de lidocaína en forma constante.

A continuación, para penetrar la piel debe usarse una aguja especial para toracocentesis conectada a una jeringa. Esta aguja debe introducirse hasta el borde superior de la costilla. Mientras se ejerce presión negativa, la aguja debe introducirse con lentitud al interior del espacio pleural. Si se realiza una punción diagnóstica, sólo es necesario obtener 30 a 50 ml de líquido antes de terminar el procedimiento. Si se trata de una toracocentesis terapéutica se utiliza una llave de tres vías para dirigir el líquido pleural aspirado hacia frascos o bolsas de recolección. En ningún momento debe extraerse más de un litro de líquido, ya que las cantidades que sobrepasan 1 a 1.5 litros pueden causar edema pulmonar por reexpansión.

Después de recolectar todas las muestras, la aguja de toracocentesis se retira y el sitio de punción se presiona al menos durante un minuto.

Recolección de muestra. La valoración diagnóstica del líquido pleural depende de la situación clínica. Todas las muestras de líquido pleural deben enviarse para conteo celular y diferencial, tinción de Gram y cultivos bacterianos. También deben hacerse mediciones de deshidrogenasa láctica y proteína para diferenciar entre derrames pleurales exudativos y trasudativos. El pH se mide si se sospecha el diagnóstico de empiema. Otros estudios en el líquido pleural incluyen cultivos micobacterianos y micóticos, cuantificación de glucosa, triglicéridos o amilasa, y citología.

Después del procedimiento. Debe obtenerse una radiografía torácica después del procedimiento para valorar la presencia de neumotórax; hay que instruir al paciente para que notifique al médico en caso de aparición de disnea inusual.

PUNCIÓN LUMBAR

La valoración del líquido cefalorraquídeo (LCR) es esencial para el diagnóstico de infección meníngea, hemorragia subaracnoidea, enfermedad neoplásica leptomeníngea y meningitis no infecciosa. Las contraindicaciones relativas para la punción lumbar incluyen infección cutánea local en la región lumbar, o sospecha de lesión con efecto de masa en la médula espinal o dentro del cráneo. Cualquier diátesis hemorrágica debe corregirse antes de llevar a cabo la punción lumbar, para prevenir la ocurrencia potencial de un hematoma epidural. Se recomienda que la cifra de plaquetas funcionales sea $>$50 000/μl y que el INR sea $<$1.5 para realizar la punción lumbar en forma segura.

Preparación. La familiaridad con los componentes del equipo para punción lumbar es un prerequisito para realizar una punción lumbar exitosa. En pacientes con deficiencias neurológicas focales o evidencia de papiledema en la exploración física, debe obtenerse una CT de cráneo antes de realizar la punción.

Técnica. Es importante la posición correcta del paciente para asegurar la punción lumbar exitosa. Pueden usarse dos posiciones distintas: decúbito lateral y sedestación. La mayor parte de las punciones lumbares de rutina debe realizarse con el paciente en decúbito lateral (**fig. 4-2**). La posición sedente puede ser preferible en los pacientes obesos. En cualquier caso, debe instruirse al paciente para que flexione la columna vertebral lo más posible. En la posición de decúbito lateral se instruye al paciente para que asuma la posición fetal con las rodillas flexionadas hacia el abdomen. Cuando está sentado, el paciente debe flexionarse sobre una mesa para cama con la cabeza flexionada sobre los brazos cruzados.

El sitio de entrada para la punción lumbar es debajo del nivel del cono medular, que se extiende hasta L1 o L2 en la mayoría de los adultos. Por tanto, puede usarse el espacio intervertebral L3-L4

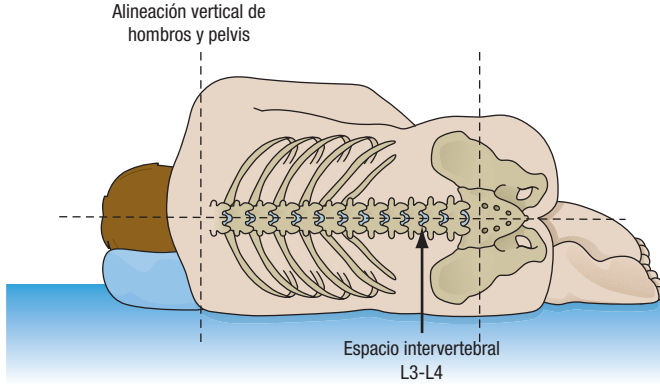


FIGURA 4-2. Posición correcta de un paciente en decúbito lateral. Nótese que los hombros y las caderas están en un plano vertical; el tronco es perpendicular a la cama. (*Tomada con autorización a partir de SE Strauss et al; JAMA 2006;296:2012.*)

o el L4-L5 como sitio de entrada. Se identifica la cresta iliaca posterosuperior y se palpa la columna en ese nivel; la altura corresponde al espacio intervertebral L3-L4 y los demás espacios intervertebrales se identifican a partir de esta referencia. El punto central del espacio, entre las apófisis espinosas, es el sitio de entrada para la aguja de punción lumbar. Este sitio de entrada debe marcarse con una pluma para guiar la punción lumbar. Se prepara la piel y se viste con campos estériles mientras quien realiza el procedimiento aplica una técnica estéril en todo momento. Luego se usa una aguja de calibre pequeño para anestesiar la piel y el tejido subcutáneo. La aguja espinal se introduce en dirección perpendicular a la piel sobre la línea media, y se profundiza despacio. El estilete de la aguja se retira con frecuencia mientras se introduce la aguja espinal. Cuando la aguja entra al espacio subaracnoideo a veces se percibe una sensación de "chasquido". Si se choca con hueso, la aguja se retira hasta estar justo debajo de la piel y se redirige en sentido caudal. Una vez que el LCR empieza a fluir puede medirse la presión de abertura. Ésta se cuantifica con el paciente en decúbito lateral; si el procedimiento se inició con el paciente sentado, debe cambiarse a la posición en decúbito lateral para hacer la medición. Después de determinar la presión de abertura, el LCR se recolecta en una serie de tubos de muestra para las distintas pruebas. Como mínimo, debe extraerse un total de 10 a 15 ml de LCR en los distintos tubos para muestra.

Una vez que se obtiene el líquido requerido se vuelve a colocar el estilete y se retira la aguja espinal.

Recolección de muestra. La valoración diagnóstica del LCR depende de la situación clínica. En general, el líquido espinal se envía siempre para conteo celular con diferencial, medición de proteína y glucosa, y cultivos bacterianos. Otros estudios especializados incluyen cultivos víricos, micóticos y micobacterianos, determinación de VDRL, antígeno criptocócico o bandas oligoclonales, y citología.

Después del procedimiento. Para disminuir la probabilidad de cefalea posterior a punción lumbar, debe instruirse al paciente para que permanezca en posición prona al menos por tres horas. En caso de cefalea, a menudo son útiles reposo en cama, hidratación y analgésicos orales. Si se presenta cefalea por punción que no responde al tratamiento, es probable que exista una fuga persistente de LCR. En este caso debe considerarse la consulta a un anestesiólogo para la inducción de un parche hemático.

PARACENTESIS

La extracción y el análisis del líquido peritoneal son invaluables en los pacientes con ascitis de inicio reciente o de etiología desconocida. También es necesaria en pacientes con ascitis previa, con descompensación de su estado clínico. Las contraindicaciones relativas incluyen diátesis hemorrágica, cirugía abdominal previa, distensión intestinal o ascitis loculada reconocida.

Preparación. Antes de realizar la paracentesis, debe corregirse cualquier diátesis hemorrágica grave. También debe aliviarse la distensión intestinal mediante una sonda nasogástrica, y la vejiga debe vaciarse antes de iniciar el procedimiento. Si se trata de una paracentesis de volumen grande, deben obtenerse frascos grandes de vacío con las mangueras conectoras adecuadas.

Técnica. La posición correcta facilita mucho la práctica de la paracentesis. Debe instruirse al paciente para que permanezca en posición supina, con la cabecera de la cama elevada a 45°. Esta posición debe mantenerse cerca de 15 minutos para permitir que el líquido de ascitis se acumule en la porción en declive del abdomen.

El sitio de entrada preferido en la paracentesis es un punto en la línea media, a la mitad entre la sínfisis del pubis y la cicatriz umbilical; esto se relaciona con la localización de la línea alba, relativamente libre de vasos sanguíneos. Debe evitarse la punción en la línea media si existe una cicatriz quirúrgica media, ya que es probable que haya neovascularización. Los sitios de entrada alternativos incluyen los cuadrantes inferiores en un punto lateral al músculo recto del abdomen, pero debe tenerse precaución para evitar los vasos sanguíneos colaterales que pudieran existir en pacientes con hipertensión portal.

Se prepara la piel y se viste con técnica estéril. La piel, el tejido subcutáneo y la pared abdominal hasta el peritoneo se infiltran con un anestésico. Se introduce la aguja de paracentesis conectada a una jeringa en la línea media, en sentido perpendicular a la piel. A fin de prevenir la fuga de líquido de ascitis, a veces es conveniente un "trayecto en Z": se tensa la piel y se penetra con la aguja, luego se libera aquella antes de continuar el avance con la aguja (lo cual causa que el trayecto de la aguja esté dividido en dos segmentos que no están alineados e impide que el líquido "escape"). Luego reinicia la introducción de la aguja despacio, mientras se aspira con la jeringa. Cuando se penetra el peritoneo se percibe que la aguja avanza con mucha mayor facilidad. Ocurrido esto, el líquido debe fluir con libertad hacia la jeringa. En la paracentesis diagnóstica es suficiente la extracción de 50 ml de líquido ascítico. En caso de paracentesis de gran volumen, a menudo se opta por el drenaje directo hacia recipientes grandes al vacío con una manguera conectora.

Después de obtener todas las muestras se retira la aguja de paracentesis y se aplica presión firme en el sitio de punción.

Recolección de muestra. Debe enviarse líquido peritoneal para conteo celular con diferencial, tinción de Gram y cultivos bacterianos. También es necesario medir la concentración de albúmina para calcular el gradiente de albúmina entre el suero y el líquido de ascitis. Según la situación clínica, otros estudios que pueden realizarse incluyen cultivos micobacterianos, cuantificación de amilasa, desaminasa de adenosina y triglicéridos, y citología.

Después del procedimiento. El paciente debe vigilarse con cuidado después del procedimiento; se le debe indicar que permanezca en posición supina en cama por varias horas. En caso de fuga persistente de líquido, el reposo continuo en cama con vendajes compresivos en el sitio de punción puede ser de utilidad. Para pacientes con disfunción hepática que se someten a paracentesis cuantiosa, la disminución súbita del volumen intravascular puede desencadenar síndrome hepatorenal. Está demostrado que la administración intravenosa de 25 g de albúmina después de la paracentesis de volumen alto disminuye la incidencia de insuficiencia renal después del procedimiento. Por último, si el análisis del líquido de ascitis revela evidencia de peritonitis bacteriana espontánea, deben administrarse antibióticos (dirigidos contra bacterias intestinales gramnegativas) y albúmina IV lo antes posible.

5 Principios de medicina de cuidados intensivos

VALORACIÓN INICIAL DEL PACIENTE EN ESTADO CRÍTICO

La atención inicial del paciente en estado crítico a menudo debe hacerse con rapidez y antes de integrar una historia clínica detallada. La estabilización fisiológica comienza con los principios del apoyo vital cardiovascular avanzado y muchas veces implica técnicas invasoras, como ventilación mecánica y tratamiento de sustitución renal para apoyar los sistemas orgánicos que fallan. Se han desarrollado diversos sistemas para calificar la gravedad de la enfermedad, como el APACHE II. Aunque estas herramientas son útiles para asegurar la similitud entre grupos de pacientes incluidos en estudios clínicos o para vigilar la calidad de la atención, su relevancia para pacientes específicos es menos clara. Estos sistemas de calificación no suelen usarse para guiar el tratamiento clínico.

CHOQUE

El choque, que se caracteriza por hipoperfusión de múltiples órganos terminales e hipoxia hística, es un problema frecuente que requiere ingreso a la unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit*, ICU). Existen varios indicadores clínicos del choque, como presión arterial media baja, taquicardia, taquipnea, temperatura baja en extremidades, alteración del estado mental, oliguria y acidosis láctica. Aunque en el choque casi siempre hay hipotensión, no existe un umbral específico de presión sanguínea que se utilice para definirlo. El choque puede ser resultado de descenso del gasto cardiaco, disminución de la resistencia vascular sistémica o ambos. Las tres categorías principales del choque son hipovolémico, cardiógeno, y de gasto alto o con resistencia vascular sistémica baja. La exploración clínica ayuda a valorar la calidad del gasto cardiaco; el pulso débil, las extremidades frías y el retraso del llenado capilar sugieren gasto cardiaco bajo. Los indicadores de gasto cardiaco alto (p. ej., aumento de la presión del pulso, extremidades calientes) relacionados con el estado de choque sugieren descenso de la resistencia vascular sistémica. El gasto cardiaco bajo puede ser consecuencia de deficiencia del volumen intravascular (p. ej., hemorragia) o disfunción cardiaca. La resistencia vascular sistémica baja a menudo se debe a septicemia, pero la hipotensión con gasto cardiaco alto también se presenta en pancreatitis, quemaduras, anafilaxis, cortocircuitos arteriovenosos periféricos y tirotoxicosis. La reanimación temprana en el choque séptico y el cardiógeno favorece la sobrevivencia; deben usarse valoraciones objetivas, como ecocardiografía o monitoreo vascular invasor para complementar la valoración clínica. La **figura 5-1** delinea el abordaje del paciente en choque.

APOYO VENTILATORIO MECÁNICO

Los pacientes graves a menudo requieren ventilación mecánica. Durante la reanimación inicial deben seguirse los principios estándar del apoyo cardiovascular avanzado. Debe considerarse la ventilación mecánica para la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, la cual puede ocurrir en el choque cardiógeno, el edema pulmonar (cardiógeno o no) o la neumonía. También hay que considerar la ventilación mecánica en caso de insuficiencia de la ventilación, la cual puede ser consecuencia del aumento de la carga en el sistema respiratorio, a menudo manifiesto por acidosis láctica o disminución de la distensibilidad pulmonar. La ventilación mecánica reduce el trabajo respiratorio; mejora la oxigenación arterial y el aporte de oxígeno a los tejidos, y reduce la acidosis. A menudo, la presión arterial media disminuye después de instituir la ventilación mecánica porque se reduce el retorno venoso a causa de la presión positiva pulmonar, por el descenso de la secreción de catecolaminas endógenas y por la administración de fármacos usados para facilitar la intubación. Como la hipovolemia a menudo contribuye a la hipotensión posterior a la intubación,

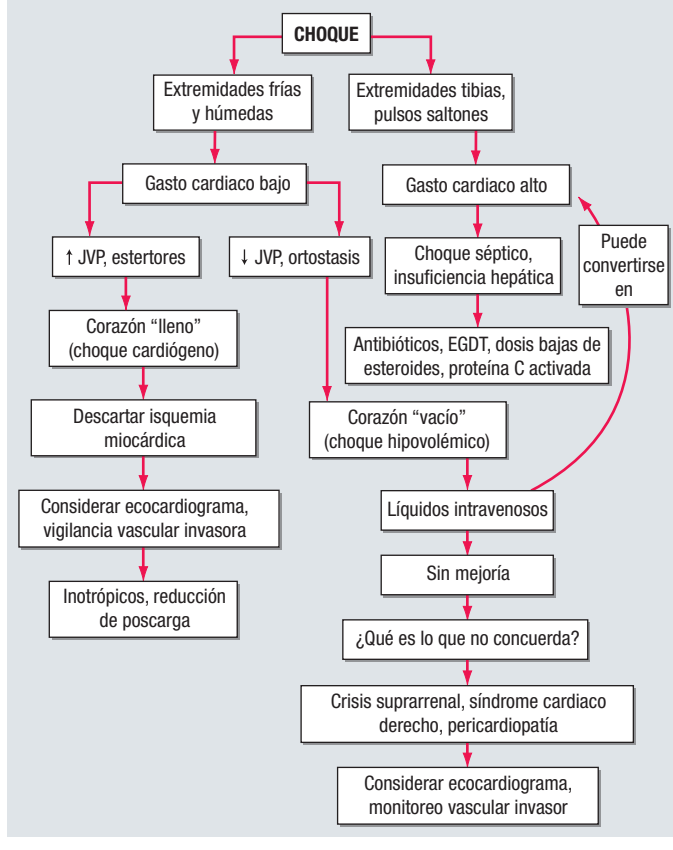


FIGURA 5-1. Abordaje del paciente en choque. JVP, pulso venoso yugular; EGDT, terapia temprana enfocada en objetivos.

debe considerarse la administración de líquido intravenoso. Los tipos principales de insuficiencia respiratoria se describen en el capítulo 16.

Rx El paciente con ventilación mecánica

Muchos pacientes con ventilación mecánica requieren tratamiento para el dolor (casi siempre con narcóticos) y la ansiedad (por lo general con benzodiazepinas, que aportan el beneficio adicional de producir amnesia). Con menos frecuencia se necesitan bloqueadores neuromusculares para facilitar la ventilación, cuando hay una asincronía extrema entre los esfuerzos respiratorios del paciente y el ventilador que no puede corregirse mediante el cambio de los parámetros del ventilador; cuando se usan bloqueadores neuromusculares es necesaria la sedación agresiva. Los bloqueadores neuromusculares deben usarse con cautela porque podrían inducir miopatía secundaria al debilitamiento prolongado.

Debe considerarse el destete del paciente del ventilador mecánico cuando mejore el proceso patológico que obligó a la intubación. El paciente intubado debe valorarse a diario para identificar la posibilidad de separarlo del ventilador. Es necesario que la oxigenación sea estable (con niveles bajos de PEEP), que la tos y los reflejos de la vía respiratoria estén conservados, y que no haya necesidad (o que haya disminuido en gran medida) de administrar agentes vasopresores antes de considerar una prueba de destete del ventilador mecánico. Por lo general, la estrategia más efectiva para el destete es una prueba de respiración espontánea, que implica 30 a 120 minutos de respiración sin apoyo ventilatorio significativo. Puede usarse un sistema respiratorio abierto con válvula en T o apoyo ventilatorio con parámetros mínimos (apoyo con presión para vencer la resistencia de la sonda endotraqueal, con o sin presión positiva continua baja [*continuous positive airway pressure*, CPAP]). Se considera que la prueba de respiración espontánea fracasa si hay taquipnea (frecuencia respiratoria >35 respiraciones/min durante >5 min), hipoxemia (saturación de O_2 <90%), taquicardia (>140 latidos/min o aumento de 20% en la frecuencia inicial), bradicardia (descenso de 20% respecto del valor inicial), hipotensión (<90 mmHg), hipertensión (>180 mmHg), aumento de la ansiedad o diaforesis. Al final de la prueba de respiración espontánea puede aplicarse el *índice de respiración rápida superficial* (*rapid shallow breathing index*, RSBI, o f/V_T), que se obtiene al dividir la frecuencia respiratoria expresada como respiraciones/min por el volumen corriente en litros, para predecir la probabilidad de destete del ventilador. Un valor f/V_T <105 al final de la prueba de respiración espontánea justifica una prueba de extubación.

FALLA ORGÁNICA MÚLTIPLE

La falla orgánica múltiple es un síndrome definido por la disfunción o insuficiencia simultánea de dos o más órganos en pacientes con una enfermedad grave. La falla de múltiples sistemas orgánicos es una consecuencia frecuente de trastornos inflamatorios sistémicos (p. ej., septicemia, pancreatitis y traumatismo). Para cumplir los criterios de falla de sistemas orgánicos múltiples, la insuficiencia orgánica debe persistir más de 24 h. El pronóstico empeora al tiempo que aumenta la duración de la falla orgánica y con el incremento del número de sistemas afectados.

VIGILANCIA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Cuando existe enfermedad grave es necesaria la vigilancia estrecha y frecuente de múltiples sistemas orgánicos. Además de la oximetría de pulso, el análisis frecuente de los gases arteriales puede revelar trastornos acidobásicos en progreso, además de valorar la calidad de la ventilación. Muchas veces se mantiene monitoreo intraarterial de la presión, para dar seguimiento a la presión sanguínea y obtener muestras para el análisis de gases arteriales u otras pruebas. Un catéter arterial pulmonar (Swan-Ganz) permite medir la presión en la arteria pulmonar, el gasto cardiaco y la resistencia vascular sistémica. Sin embargo, no se ha demostrado un beneficio para la morbilidad o la mortalidad por el uso del catéter arterial pulmonar y puede haber complicaciones raras, pero significativas, por la colocación del acceso venoso central (p. ej., neumotórax, infección) o del catéter arterial pulmonar (p. ej., arritmias cardiacas, rotura de la arteria pulmonar). Por tanto, no se recomienda la cateterización habitual de la arteria pulmonar en los pacientes en estado crítico.

En los pacientes intubados que se mantienen con ventilación mecánica en modalidades controladas por volumen es fácil vigilar la mecánica respiratoria. Los ventiladores mecánicos miden la presión máxima en la vía respiratoria de manera regular y la presión de meseta puede valorarse si se incluye una pausa al final de la inspiración. La resistencia inspiratoria de la vía respiratoria se calcula como la diferencia entre la presión máxima y la de meseta en la vía respiratoria (con ajuste según la velocidad del flujo). La resistencia alta en la vía respiratoria puede ser resultado de broncoespasmo, secreciones respiratorias y flexión de la sonda endotraqueal. La distensibilidad estática del sistema respiratorio se calcula como el volumen corriente dividido por el gradiente de presión en la vía respiratoria (presión de meseta menos presión positiva al final de la espiración [*positive end-expiratory pressure*, PEEP]). La distensibilidad baja del sistema respiratorio puede deberse a derrames pleurales, neumotórax, neumonía, edema pulmonar o auto-PEEP.

PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES DE LAS ENFERMEDADES CRÍTICAS

Los pacientes en estado crítico son proclives a diversas complicaciones que incluyen las siguientes:

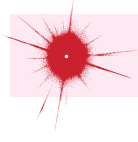
- Septicemia: A menudo relacionada con la vigilancia invasora que se realiza a estos pacientes.
- Anemia: Casi siempre se debe a inflamación crónica y pérdida sanguínea yatrógena.
- Trombosis venosa profunda: Puede ocurrir a pesar de la profilaxis estándar con heparina subcutánea o dispositivos de compresión secuencial, y puede desarrollarse en el sitio de alojamiento de los catéteres venosos centrales.
- Hemorragia gastrointestinal: Es frecuente que se formen úlceras en la mucosa gástrica en pacientes con diátesis hemorrágica, choque o insuficiencia respiratoria; tales pacientes requieren neutralización profiláctica del ácido gástrico.
- Insuficiencia renal aguda: Es una tendencia exacerbada por los medicamentos nefrotóxicos y los estudios con medio de contraste. La etiología más frecuente es la necrosis tubular aguda. La administración de dosis bajas de dopamina no protege contra el desarrollo de insuficiencia renal aguda.
- Hiperglucemia: Ocurre a menudo en presencia de nutrición parenteral; el tratamiento intensivo con insulina para mantener la normoglucemia mejora la sobrevivencia de pacientes en la ICU quirúrgica.
- Debilidad adquirida en la ICU: Se han descrito neuropatías y miopatías, que son en especial comunes en la septicemia.

DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA EN PACIENTES EN ESTADO CRÍTICO

Los pacientes graves pueden desarrollar diversos problemas neurológicos. La mayoría de los pacientes de la ICU desarrollan delirio, que se caracteriza por cambios agudos del estado mental, falta de atención, pensamiento desorganizado y alteración del nivel de conciencia. Las complicaciones neurológicas menos frecuentes, pero importantes, incluyen lesión cerebral anóxica, accidente vascular cerebral y estado epiléptico.

LIMITACIÓN O RETIRO DE LA ATENCIÓN

La abstención o retiro de la atención es un hecho frecuente en la ICU. Los avances tecnológicos han permitido mantener en la ICU a muchos pacientes con poca o ninguna probabilidad de recuperación. Cada vez más, los pacientes, sus familiares y cuidadores reconocen la validez ética de suspender la atención cuando el paciente o el sustituto encargado de la toma de decisiones determinan que los objetivos de atención del paciente ya no son alcanzables en la situación clínica imperante.



Para obtener una descripción más detallada, véase Kress JP, Hall JB, Cap. 261, pág. 1673, en HPMI-17.

6 El dolor y su tratamiento

ABORDAJE DEL PACIENTE: DOLOR

El dolor es el síntoma de enfermedad más frecuente. El tratamiento depende de la identificación de su causa, de la resolución de sus factores desencadenantes y agravantes, y de la provisión de su alivio rápido siempre que sea posible. El dolor puede ser de origen somático (piel, articulaciones, músculos), visceral o neuropático (lesiones en nervios, tractos en la médula espinal o tálamo). El **cuadro 6-1** resume las características de cada variante.

Dolor neuropático

Definiciones. *Neuralgia:* dolor en la distribución de un solo nervio, como la neuralgia del trigémino. *Disestesia:* sensaciones anormales espontáneas y desagradables. *Hiperalgesia* e *hiperestesia:* respuestas exageradas a un estímulo nociceptivo o táctil, respectivamente. *Alodinia:* percepción de los estímulos mecánicos ligeros como dolorosos, como cuando la vibración induce una sensación de dolor. La disminución de la percepción del dolor se denomina *hipoalgesia*, y la ausencia de la misma, *analgesia. Causalgia* es el dolor ardoroso intenso continuo con límites mal definidos y que se acompaña de disfunción del sistema nervioso simpático (transpiración, cambios vasculares, cutáneos y capilares: distrofia simpática) que ocurre después de una lesión en un nervio periférico.

La *sensibilización* se refiere al descenso del umbral para la activación de nociceptores primarios después de su estimulación repetida en tejidos dañados o inflamados; participan los mediadores inflamatorios. La sensibilización contribuye a la hipersensibilidad, el dolorimiento y la hiperalgesia (como en la quemadura solar).

El *dolor referido* se produce por la convergencia de señales sensitivas provenientes de la piel y las vísceras en las mismas neuronas espinales que transmiten sus señales dolorosas al cerebro. Por esta convergencia, las señales de estructuras profundas se perciben en forma errónea en una región de la piel inervada por el mismo segmento espinal.

CUADRO 6-1 CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR SOMÁTICO Y NEUROPÁTICO

Dolor somático
Casi siempre hay un estímulo nociceptivo evidente
Suele estar bien localizado
Similar a otros dolores somáticos que el paciente haya experimentado
Se alivia con antiinflamatorios o analgésicos narcóticos
Dolor visceral
Por lo general se activa por inflamación
Dolor mal localizado, casi siempre referido
Se relaciona con molestia inespecífica, como náusea o distensión
Se alivia con analgésicos narcóticos
Dolor neuropático
Sin estímulo nociceptivo evidente
Hay evidencia relacionada de daño nervioso, como disfunción sensorial, debilidad
Inusual, distinto al dolor somático, a menudo con calidad lancinante o similar a una descarga eléctrica
Sólo hay alivio parcial con analgésicos narcóticos; podría responder con antidepresivos o anticonvulsivos

Dolor crónico

Este problema a menudo es difícil de diagnosticar y podría parecer que los pacientes tienen alguna perturbación emocional. Varios factores pueden causar, perpetuar o exacerbar el dolor crónico: 1) una enfermedad dolorosa para la cual no hay curación (p. ej., artritis, cáncer, migraña, neuropatía diabética); 2) factores neurales desencadenados por alguna enfermedad somática, que persiste una vez resuelta ésta (p. ej., daño a nervios sensitivos o simpáticos); 3) trastornos psicológicos. Debe prestarse atención especial a los antecedentes médicos y la depresión. La depresión mayor es frecuente, tratable y en potencia letal (suicidio).

FISIOPATOLOGÍA: ORGANIZACIÓN DE LAS VÍAS DEL DOLOR

Los estímulos sensitivos productores del dolor (nociceptivos) en la piel y las vísceras activan terminaciones nerviosas periféricas de neuronas aferentes primarias, las cuales establecen sinapsis con neuronas de segundo orden en la médula espinal o el bulbo raquídeo (**fig. 6-1**). Estas neuronas de segundo orden forman vías ascendentes cruzadas que llegan al tálamo y se proyectan hacia la corteza somatosensitiva. Neuronas ascendentes paralelas establecen conexiones con núcleos del tallo

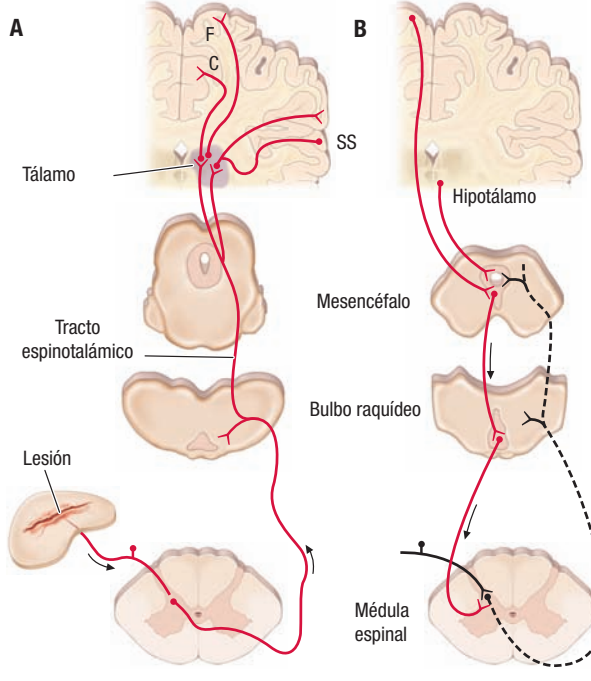


FIGURA 6-1. Vías de transmisión y modulación del dolor. *A*, sistema de transmisión para mensajes nociceptivos. Los estímulos nocivos activan la terminal periférica sensitiva del nociceptor aferente primario mediante el proceso de transducción. Luego el mensaje se transmite a través del nervio periférico hasta la médula espinal, donde establece sinapsis con las células que dan origen a la vía ascendente principal del dolor, el tracto espinotalámico. El mensaje se releva en el tálamo y se dirige a la corteza anterior del cíngulo (C), insular del lóbulo frontal (F) y somatosensitiva (SS). *B*, red moduladora del dolor. Las señales de la corteza frontal y el hipotálamo activan las células del mesencéfalo que controlan a las neuronas espinales transmisoras de dolor por mediación de las células del bulbo raquídeo.

CUADRO 6-2 FÁRMACOS PARA ALIVIO DEL DOLOR

Nombre genérico	Dosis, mg	Intervalo
Analgésicos no narcóticos: dosis e intervalos de administración usuales		
Ácido acetilsalicílico	650 VO	c/4 h
Paracetamol	650 VO	c/4 h
Ibuprofeno	400 VO	c/4-6 h
Naproxeno	250-500 VO	c/12 h
Fenoprofeno	200 VO	c/4-6 h
Indometacina	25-50 VO	c/8 h
Cetorolaco	15-60 IM/IV	c/4-6 h
Celecoxib	100-200 VO	c/12-24 h
Valdecoxib	10-20 VO	c/12-24 h

Nombre genérico	Dosis parenteral, mg	Dosis VO, mg
Analgésicos narcóticos: dosis e intervalos de administración usuales		
Codeína	30-60 c/4 h	30-60 c/4 h
Oxicodona	—	5-10 c/4-6 h
Morfina	10 c/4 h	60 c/4 h
Morfina, liberación sostenida	—	30-200 c/8-12 h
Hidromorfona	1-2 c/4 h	2-4 c/4 h
Levorfanol	2 c/6-8 h	4 c/6-8 h
Metadona	10 c/6-8 h	20 c/6-8 h
Meperidina	75-100 c/3-4 h	300 c/4 h
Butorfanol	—	1-2 c/4 h
Fentanilo	25-100 µg/h	—
Tramadol	—	50-100 c/4-6 h

	Bloqueo de captación			
Nombre genérico	5-HT	NE	Potencia sedante	Potencia anticolinérgica
Antidepresivos[a]				
Doxepina	++	+	Alta	Moderada
Amitriptilina	++++	++	Alta	La más alta
Imipramina	++++	++	Moderada	Moderada
Nortriptilina	+++	++	Moderada	Moderada
Desimipramina	+++	++++	Baja	Baja
Venlafaxina	+++	++	Baja	Nula
Duloxetina	+++	+++	Baja	Nula

Nombre genérico	Dosis VO, mg	Intervalo
Anticonvulsivos y antiarrítmicos[a]		
Fenitoína	300	Diario/a la hora de dormir
Carbamazepina	200-300	c/6 h
Oxcarbazepina	300	c/12 h

[a] Los antidepresivos, anticonvulsivos y antiarrítmicos no están aprobados por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del dolor. NE, noradrenalina.

Comentarios
Formulaciones con capa entérica disponibles
Efectos colaterales infrecuentes
Disponible sin prescripción
Los efectos tardíos pueden deberse a su semivida prolongada
Contraindicado en nefropatía
Efectos colaterales gastrointestinales frecuentes
Disponible para uso parenteral
Útil en artritis
Se retiró del mercado estadounidense en 2005

Comentarios
Náusea frecuente
Casi siempre disponible con paracetamol o ácido acetilsalicílico
Preparación oral de liberación lenta
Acción más corta que el sulfato de morfina
Acción más larga que el sulfato de morfina, se absorbe bien por VO
Sedación tardía por semivida prolongada
Se absorbe mal por VO, la normeperidina es un metabolito tóxico
Aerosol intranasal
Parche transdérmico para 72 h
Acción opioide/adrenérgica combinada

Hipotensión ortostática	Arritmias cardiacas	Dosis promedio, mg/día	Intervalo, mg/día
Moderada	Escasas	200	75-400
Moderada	Sí	150	25-300
Alta	Sí	200	75-400
Baja	Sí	100	40-150
Baja	Sí	150	50-300
Nula	No	150	75-400
Nula	No	40	30-60

Nombre genérico	Dosis VO, mg	Intervalo
Clonazepam	1	c/6 h
Gabapentina[b]	600-1 200	c/8 h
Pregabalina	150-600	c/12 h

[b] La gabapentina en dosis de hasta 1 800 mg/día está aprobada por la FDA para la neuralgia posherpética.
Nota: 5-HT, serotonina; NE, norepinefrina (noradrenalina).

encefálico, y con los núcleos ventrocaudal y medial del tálamo. Estas vías paralelas se proyectan hacia el sistema límbico y explican el aspecto emocional del dolor. La transmisión del dolor está regulada en el asta dorsal de la médula espinal por los tractos bulboespinales descendentes que contienen serotonina, noradrenalina y varios neuropéptidos.

Los agentes que modifican la percepción del dolor podrían actuar mediante la disminución de la inflamación del tejido (antiinflamatorios no esteroideos [AINE], inhibidores de la síntesis de prostaglandinas), por interferencia con la transmisión dolorosa (narcóticos) o por intensificación de la modulación descendente (narcóticos y antidepresivos). Los anticonvulsivos (gabapentina, carbamazepina) pueden ser efectivos contra sensaciones dolorosas aberrantes causadas por lesión de nervios periféricos.

Rx Dolor

DOLOR SOMÁTICO AGUDO

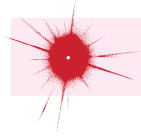
Si es moderado, casi siempre se trata de manera efectiva con analgésicos no narcóticos como ácido acetilsalicílico, paracetamol y AINE (**cuadro 6-2**). Todos inhiben la ciclooxigenasa (COX) y, salvo por el paracetamol, todos tienen acción antiinflamatoria, sobre todo en dosis altas. Para el dolor musculoesquelético subagudo y la artritis son útiles los inhibidores selectivos de la COX-2, como el celecoxib, pero conllevan incremento del riesgo cardiovascular. Los analgésicos narcóticos casi siempre son necesarios para aliviar el dolor intenso; la dosis debe ajustarse para producir una analgesia efectiva.

DOLOR CRÓNICO

Después de la evaluación debe desarrollarse un plan terapéutico explícito que incluya metas específicas y realistas para el tratamiento; por ejemplo, permitir el sueño adecuado por la noche, ser capaz de ir de compras o reincorporarse al trabajo. A veces es necesario un abordaje multidisciplinario que incluya medicamentos, asesoría, terapia física, bloqueos nerviosos e incluso cirugías para mejorar la calidad de vida del paciente. La evaluación psicológica es clave; muchas veces son útiles los paradigmas terapéuticos basados en el comportamiento. Algunos individuos ameritan referencia a una clínica del dolor; en otros, el tratamiento farmacológico aislado brinda ayuda significativa.

Los antidepresivos tricíclicos son útiles en el tratamiento del dolor crónico de etiología diversa, que incluye cefalea, neuropatía diabética, neuralgia posherpética, dolor facial atípico, dolor lumbar crónico y dolor posterior a un accidente vascular cerebral. Los anticonvulsivos o antiarrítmicos benefician a los pacientes con dolor neuropático y poca o nula evidencia de disfunción simpática (p. ej., neuropatía diabética, neuralgia del trigémino). La combinación del anticonvulsivo gabapentina y un antidepresivo, como nortriptilina, puede ser efectiva para el dolor neuropático crónico.

El uso prolongado de opioides se acepta para el dolor por enfermedad maligna, pero es controversial en el dolor crónico de otro origen. Cuando otras estrategias fallan, en estos pacientes pueden considerarse los opioides de acción prolongada, como levorfanol, metadona, morfina de liberación sostenida o fentanilo transdérmico (**cuadro 6-2**).



Para una discusión más detallada, véase Fields HL, Martin JB, Cap. 12, pág. 81, en HPMI-17.

7 Valoración del estado nutricional

La estabilidad del peso corporal requiere que la ingesta y el gasto de energía estén equilibrados en el tiempo. Las categorías principales de gasto energético son el gasto energético en reposo (*resting energy expenditure*, REE) y la actividad física; las fuentes menores incluyen el costo energético del metabolismo de los alimentos (efecto térmico del alimento o acción dinámica específica) y la termogénesis mediante tiriteo. La ingesta energética promedio es de 2 800 kcal/día para varones y cercana a 1 800 kcal/día para mujeres, aunque estas estimaciones varían con la edad, el tamaño corporal y el nivel de actividad. El gasto energético basal (*basal energy expenditure*, BEE), medido en kcal/día, puede estimarse con la fórmula de Harris y Benedict (**fig. 7-1**).

Ya se definieron las ingestas alimentarias de referencia (*dietary reference intakes*, DRI) y el aporte alimentario recomendado (*recommended dietary allowance*, RDA) para muchos nutrimentos, incluidos nueve aminoácidos esenciales, cuatro vitaminas liposolubles y 10 hidrosolubles, varios minerales, ácidos grasos, colina y agua (cuadros 70-1 y 70-2, en HPMI-17). Los requerimientos usuales de agua son de 1.0 a 1.5 ml/kcal de gasto energético en adultos, con ajustes para las pérdidas adicionales. El RDA de proteínas es 0.6 g/kg de peso corporal ideal, lo que representa 15% de la ingesta calórica total. La grasa debe aportar 30% o menos de las calorías, y la grasa saturada debe producir menos de 10% de las calorías. Al menos 55% de las calorías debe provenir de carbohidratos.

DESNUTRICIÓN

La desnutrición se produce por la ingesta insuficiente o la asimilación gastrointestinal anormal de las calorías de la dieta, por gasto energético excesivo o alteración del metabolismo de los suministros energéticos a causa de algún proceso patológico intrínseco.

Tanto los pacientes ambulatorios como los hospitalizados tienen riesgo de desnutrición si cumplen uno o más de los criterios siguientes.

- Pérdida involuntaria >10% del peso corporal usual en los tres meses previos
- Peso corporal <90% del ideal según la talla (**cuadro 7-1**)
- Índice de masa corporal (*body mass index*, BMI: peso/talla^2 en kg/m^2) <18.5

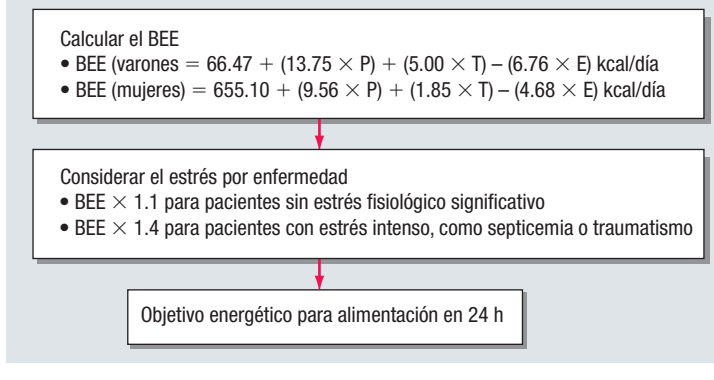


FIGURA 7-1. Cálculo de gasto energético basal (BEE) en kcal/día, estimado según la fórmula de Harris y Benedict. P, peso en kg; T, talla en cm; E, edad en años.

CUADRO 7-1 PESO IDEAL SEGÚN LA TALLA

Varones				Mujeres			
Talla[a]	Peso[a]	Talla	Peso	Talla	Peso	Talla	Peso
145	51.9	166	64.0	140	44.9	161	56.9
146	52.4	167	64.6	141	45.4	162	57.6
147	52.9	168	65.2	142	45.9	163	58.3
148	53.5	169	65.9	143	46.4	164	58.9
149	54.0	170	66.6	144	47.0	165	59.5
150	54.5	171	67.3	145	47.5	166	60.1
151	55.0	172	68.0	146	48.0	167	60.7
152	55.6	173	68.7	147	48.6	168	61.4
153	56.1	174	69.4	148	49.2	169	62.1
154	56.6	175	70.1	149	49.8		
155	57.2	176	70.8	150	50.4		
156	57.9	177	71.6	151	51.0		
157	58.6	178	72.4	152	51.5		
158	59.3	179	73.3	153	52.0		
159	59.9	180	74.2	154	52.5		
160	60.5	181	75.0	155	53.1		
161	61.1	182	75.8	156	53.7		
162	61.7	183	76.5	157	54.3		
163	62.3	184	77.3	158	54.9		
164	62.9	185	78.1	159	55.5		
165	63.5	186	78.9	160	56.2		

[a] Los valores se expresan en cm para la talla y en kg para el peso. Para obtener la talla en pulgadas, dividir entre 2.54. Para obtener el peso en libras, multiplicar por 2.2.
Fuente: adaptado con autorización a partir de GL Blackburn et al.: Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. J Parenter Enteral Nutr, 1977;1:11.

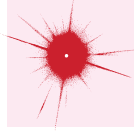
Hay dos variantes de desnutrición grave: *marasmo*, que se refiere a la inanición generalizada que ocurre ante la disminución crónica de la ingesta energética, y *kwashiorkor*, que se refiere a la desnutrición proteínica selectiva por deficiencia en la ingesta de este tipo de nutrimentos y catabolismo en caso de enfermedades agudas que ponen en riesgo la vida o trastornos inflamatorios crónicos. En el kwashiorkor está indicado el apoyo nutricional agresivo para prevenir las complicaciones infecciosas y la cicatrización deficiente de heridas.

Etiología. Las causas principales de la desnutrición son inanición, estrés por cirugía o enfermedad grave, y mecanismos mixtos. La inanición se debe a la disminución en la ingesta dietética (por pobreza, alcoholismo crónico, anorexia nerviosa, dietas de moda, depresión grave, trastornos neurodegenerativos, demencia, vegetarianismo estricto, dolor abdominal por isquemia intestinal o pancreatitis, o bien anorexia relacionada con sida, cáncer diseminado o insuficiencia renal) o a un defecto de la asimilación de la dieta (por insuficiencia pancreática, síndrome de intestino corto, enfermedad celiaca, u obstrucción esofágica, gástrica o intestinal). Los factores contribuyentes al estrés físico incluyen fiebre, traumatismo agudo, cirugía mayor, quemaduras, septicemia aguda, hipertiroidismo e inflamación del tipo que ocurre en pancreatitis, enfermedades de la colágena vascular y enfermedades infecciosas crónicas como tuberculosis o infecciones oportunistas en el sida. Existen mecanismos mixtos en sida, cáncer diseminado, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa e insuficiencia renal.

Manifestaciones clínicas

- *Generales:* pérdida de peso, atrofia muscular temporal y proximal, disminución del grosor de los pliegues cutáneos
- *Piel, pelo y uñas:* pelo desprendible (proteínas), escaso (proteínas, biotina, zinc) o rizado; tendencia a formación de equimosis, petequias y hemorragia perifolicular (vitamina C); exantema en "pintura escarapelada" en las extremidades inferiores (zinc); hiperpigmentación de la piel en áreas expuestas (niacina, triptófano); uñas cóncavas (hierro)
- *Ojos:* palidez conjuntival (anemia); ceguera nocturna, xeroftalmía y manchas de Bitot (vitamina A); oftalmoplejía (tiamina)
- *Boca y mucosas:* glositis, queilosis o ambas (riboflavina, niacina, vitamina B_{12}, piridoxina, folato), hipogeusia (zinc), inflamación y hemorragia gingivales (vitamina C)
- *Neurológicas:* desorientación (niacina, fósforo); confabulación; marcha cerebelar o dismetría (tiamina); neuropatía periférica (tiamina, piridoxina, vitamina E); pérdida de la sensibilidad a la vibración y a la posición (vitamina B_{12})
- *Otras:* edema (proteínas, tiamina), insuficiencia cardiaca (tiamina, fósforo), hepatomegalia (proteínas).

Los datos de laboratorio en la desnutrición proteínica incluyen albúmina sérica baja, disminución de la capacidad total de unión de hierro y anergia en las pruebas cutáneas. También pueden existir deficiencias de vitaminas específicas.



Para un análisis más detallado, véase Dwyer J; Necesidades de nutrientes y valoración de la alimentación, Cap. 70, pág. 437; Heimburger DC: Malnutrición y evaluación nutricional, Cap. 72, pág. 441, y Russell RM y Suter PM: Deficiencias y excesos de vitaminas y oligoelementales, Cap. 71, pág. 450, en HPMI-17.

8 Nutrición enteral y parenteral

El apoyo nutricional debe iniciarse en pacientes con desnutrición y en aquéllos con riesgo de padecerla (p. ej., trastornos que impiden la ingesta oral adecuada o quienes se encuentran en estados catabólicos, como septicemia, quemaduras o traumatismo). En la **figura 8-1** se resume una estrategia para decidir cuándo usar los diversos tipos de apoyo nutricional especializado (*specialized nutrition support*, SNS).

El *tratamiento enteral* se refiere a la alimentación por vía intestinal, con complementos orales o infusión de fórmulas a través de diversas sondas para alimentación (nasogástrica, nasoduodenal, gastrostomía, yeyunostomía o gastroyeyunostomía combinada). El *tratamiento parenteral* se refiere a la infusión de soluciones con nutrimentos en la corriente sanguínea mediante un catéter de inserción periférica (*peripherally inserted central catheter*, PICC), un catéter de inserción central exteriorizado o un catéter central insertado por un túnel o con un puerto subcutáneo. Cuando es factible, la nutrición por vía enteral es la preferible porque conserva las funciones digestiva, absorbente e inmunitaria del tubo digestivo. La nutrición parenteral a menudo está indicada en pancreatitis grave, enterocolitis necrosante, íleo prolongado y obstrucción intestinal distal.

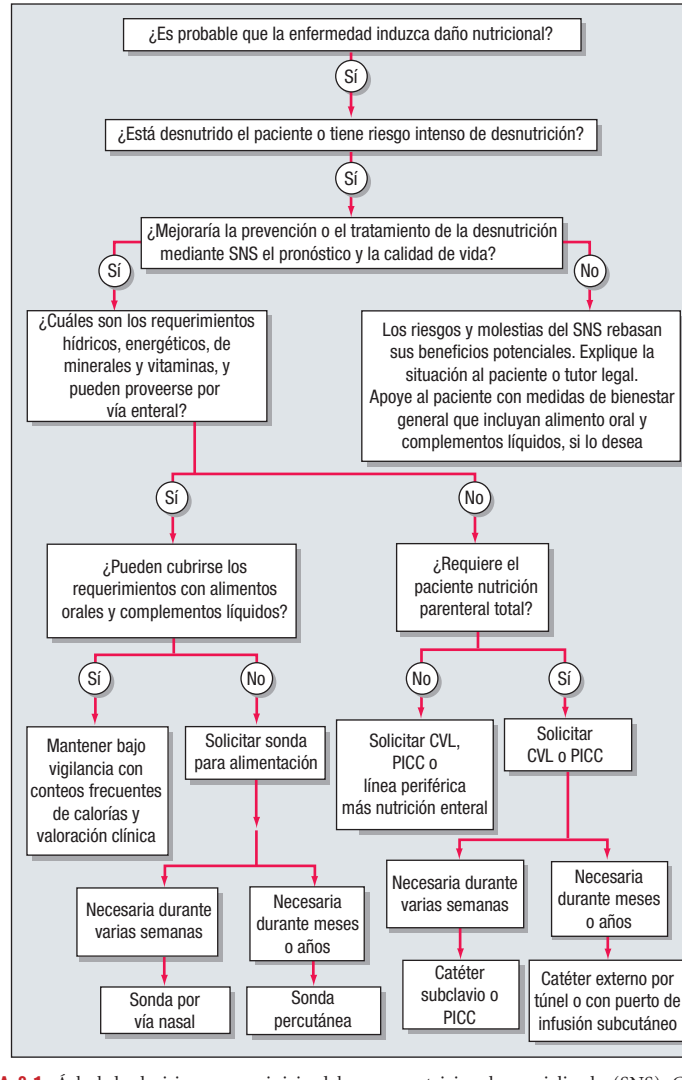


FIGURA 8-1. Árbol de decisiones para inicio del apoyo nutricional especializado (SNS). CVL, línea venosa central; PICC, catéter central de inserción periférica.

NUTRICIÓN ENTERAL

Los componentes de una fórmula enteral estándar son los siguientes:

- Densidad calórica: 1 kcal/ml
- Proteínas: ~ 14% de las calorías; caseinatos, soya, lactoalbúmina

- Grasas: ~ 30% de las calorías: aceites de maíz, soya, cártamo
- Carbohidratos: ~ 60% de las calorías; almidón de maíz hidrolizado, maltodextrina, sacarosa
- Ingesta diaria recomendada de todos los minerales y vitaminas cuando se aportan ≥1 500 kcal/día
- Osmolalidad: ~300 mosm/kg

No obstante, es posible que sea necesario modificar la fórmula según las indicaciones clínicas y enfermedades relacionadas. Después de elevar la cabecera de la cama y confirmar la posición correcta de la sonda, se inicia la infusión gástrica continua con una dieta con la mitad de la concentración final y a una velocidad de 25 a 50 ml/h. Esto puede incrementarse hasta alcanzar, según la tolerancia, la concentración normal requerida para cubrir el objetivo energético. Los riesgos principales de la alimentación enteral son aspiración, diarrea, desequilibrio electrolítico, resistencia a warfarina, sinusitis y esofagitis.

NUTRICIÓN PARENTERAL

Los componentes de la nutrición parenteral incluyen un volumen adecuado de líquidos (30 ml/kg para adultos, más cualquier pérdida anormal); energía proveniente de glucosa, aminoácidos y soluciones de lípidos; nutrimentos esenciales para pacientes graves, como glutamina, nucleótidos y productos del metabolismo de la metionina; electrólitos, vitaminas y minerales. Los riesgos del tratamiento parenteral incluyen complicaciones mecánicas por la inserción del catéter para infusión, septicemia por el catéter, sobrecarga hídrica, hiperglucemia, hiperfosfatemia, hipopotasiemia, desequilibrio acidobásico y electrolítico, colestasis, enfermedad ósea metabólica y deficiencias de micronutrimentos.

Es necesario vigilar los parámetros siguientes en todos los pacientes que reciben nutrición complementaria, ya sea enteral o parenteral:

- Equilibrio de líquidos (peso, ingresos frente a egresos)
- Glucosa, electrólitos, nitrógeno ureico en sangre (BUN; diario hasta llevar a valores estables, luego dos veces por semana)
- Creatinina sérica, albúmina, fósforo, calcio, magnesio, hemoglobina y hematócrito, leucocitos (inicial y luego dos veces por semana)
- Índice normalizado internacional (INR) (inicial, luego cada semana)
- Cuantificación de micronutrimentos según se requiera

CUADRO 8-1 TRATAMIENTO PARA DEFICIENCIAS FRECUENTES DE VITAMINAS Y MINERALES

Nutrimento	Tratamiento
Vitamina A[a,b,c]	60 mg VO, repetido uno y 14 días después si hay cambios oculares; 30 mg para lactantes de 6-11 meses 15 mg VO al día × 1 mes si existe malabsorción crónica
Vitamina C	200 mg VO al día
Vitamina E[a]	800-1 200 mg VO al día
Vitamina K[a]	10 mg IV × 1 1-2 mg VO al día o 1-2 mg IV c/semana en malabsorción crónica
Tiamina[b]	100 mg IV al día × 7 días, seguidos de 10 mg VO al día
Niacina	100-200 mg VO c/8 h por 5 días
Piridoxina	50 mg VO al día, 100-200 mg VO al día si la deficiencia se relaciona con algún medicamento
Zinc[b,c]	60 mg VO c/12 h

[a] Relacionada con malabsorción de grasas, junto con deficiencia de vitamina D.
[b] Relacionada con alcoholismo crónico; siempre restituir la tiamina antes de la administración de carbohidratos en alcohólicos, para evitar desencadenar la deficiencia aguda de tiamina.
[c] Relacionada con desnutrición proteinicocalórica.

DEFICIENCIA DE MICRONUTRIMENTOS ESPECÍFICOS

Los tratamientos específicos para las deficiencias de micronutrimentos se delinean en el **cuadro 8-1**.

Para una discusión más detallada, véase Russell RM y Suter PM, Cap. 71, pág. 441, y Bistrain BR y Driscoll DF, Cap. 73, pág. 455, en HPMI-17.

9 Transfusión y aféresis

TRANSFUSIONES

TRANSFUSIÓN DE SANGRE ENTERA

Indicada cuando la pérdida aguda de sangre es suficiente para producir hipovolemia, la sangre entera brinda capacidad para transporte de oxígeno y expansión del volumen. En la pérdida sanguínea aguda es probable que el hematócrito no refleje en forma precisa la magnitud de la hemorragia durante 48 h, hasta que se produzcan desplazamientos de líquidos.

TRANSFUSIÓN DE ERITROCITOS

Está indicada para la anemia sintomática que no responde al tratamiento específico o que requiere corrección urgente. Las transfusiones de concentrados de eritrocitos están indicadas en pacientes con sintomatología debida a enfermedad cardiovascular o pulmonar cuando la hemoglobina (Hb) es de entre 70 y 90 g/L (7 y 9 g/100 ml). Por lo general, la transfusión es necesaria cuando la Hb es <70 g/L (<7 g/100 ml). Una unidad del concentrado de eritrocitos eleva la Hb cerca de 10 g/L (1 g/100 ml). En presencia de hemorragia aguda, los paquetes de eritrocitos, el plasma fresco congelado (*fresh-frozen plasma*, FFP) y las plaquetas en proporción de 3:1:10 unidades restituyen en forma adecuada la sangre entera. La eliminación de los leucocitos disminuye el riesgo de aloinmunización y transmisión de citomegalovirus. El lavado para eliminar el plasma del donador reduce el riesgo de reacciones alérgicas. La radiación previene la enfermedad injerto contra hospedador en receptores inmunocomprometidos, ya que destruye los linfocitos alorreactivos del donador. Debe evitarse la donación por familiares.

Otras indicaciones. 1) *Tratamiento de hipertransfusión* para bloquear la producción de células defectuosas, como en talasemia o anemia drepanocítica. 2) *Exsanguinotransfusión*, en enfermedad hemolítica del recién nacido, crisis drepanocítica. 3) *Transfusión en receptores de trasplante*, para disminuir el rechazo de trasplantes de riñón cadavérico.

Complicaciones (véase el **cuadro 9-1**). 1) *Reacción a la transfusión*: inmediata o tardía, se presenta en 1 a 4% de los procedimientos; los pacientes con deficiencia de IgA tienen un riesgo particular de reacciones graves. 2) *Infección*: bacteriana (rara); hepatitis C en 1 de 1 600 000 transfusiones; transmisión de VIH en 1 de 1 960 000. 3) *Sobrecarga de volumen*. 4) *Sobrecarga de hierro*: cada unidad contiene 200 a 250 mg de hierro; puede desarrollarse hemocromatosis una vez administradas 100 unidades de concentrado de eritrocitos (menos frecuente en niños) en ausencia de pérdida sanguínea; está indicado el tratamiento para quelación del hierro con deferoxamina. 5) *Enfermedad de injerto contra hospedador*. 6) *Aloinmunización*.

CUADRO 9-1 RIESGO DE COMPLICACIONES POR TRANSFUSIÓN

	Frecuencia, episodios:unidad
Reacciones	
Febril (FNHTR)	1-4:100
Alérgica	1-4:100
Hemolítica tardía	1:1 000
TRALI	1:5 000
Hemolítica aguda	1:12 000
Hemolítica letal	1:100 000
Anafiláctica	1:150 000
Infecciones[a]	
Hepatitis B	1:63 000
Hepatitis C	1:1 600 000
VIH-1	1:1 960 000
VIH-2	Ninguno reportado
HTLV I y II	1:641 000
Paludismo	1:4 000 000
Otras complicaciones	
Alosensibilización eritrocítica	1:100
Alosensibilización HLA	1:10
Enfermedad injerto contra hospedador	Rara

[a] Los agentes infecciosos que rara vez se relacionan con una transfusión, para los que existe potencial teórico o riesgo desconocido, incluyen virus de hepatitis A, parvovirus B-19, *Babesia microti* (babesiosis), *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas), *Treponema pallidum*, herpesvirus humano 8 y virus de hepatitis G.
Nota: FNHTR, reacción febril no hemolítica a la transfusión; TRALI, lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión; HTLV, virus linfotrópico T humano; HLA, antígeno leucocítico humano.

TRANSFUSIÓN AUTÓLOGA

El uso de la sangre del paciente elimina los riesgos de la sangre donada; también es útil en pacientes con múltiples anticuerpos contra eritrocitos. El ritmo de la donación autóloga puede acelerarse con eritropoyetina (50 a 150 U/kg por vía subcutánea tres veces a la semana) si las reservas de hierro son normales.

TRANSFUSIÓN PLAQUETARIA

Las transfusiones profilácticas casi siempre se reservan para conteos plaquetarios menores de 10 000/μl (< 20 000/μl en leucemia aguda). Una unidad eleva la cifra cerca de 10 000/μl si no hay anticuerpos plaquetarios como resultado de transfusiones previas. La eficacia se valora mediante conteos plaquetarios 1 y 24 h después de la transfusión. Los pacientes con aloanticuerpos plaquetarios podrían requerir plaquetas con HLA compatible de un solo donador.

TRANSFUSIÓN DE COMPONENTES PLASMÁTICOS

El FFP es fuente de factores de coagulación, fibrinógeno, antitrombina y proteínas C y S. Se usa para corregir deficiencias de los factores de coagulación, revertir con rapidez los efectos de la warfarina y tratar la púrpura trombocitopénica trombótica (*thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP). El crioprecipitado es fuente de fibrinógeno, factor VIII y factor de von Willebrand; puede usarse cuando no se dispone de factor VIII recombinante o de concentrados de factor VIII.

HEMAFÉRESIS TERAPÉUTICA

Hemaféresis es el retiro de un constituyente celular o plasmático de la sangre; el procedimiento específico se denomina según la fracción sanguínea que se retire.

LEUCOCITAFÉRESIS

Eliminación de leucocitos; se usa más a menudo en leucemia aguda, sobre todo en casos de leucemia mieloide aguda complicados por elevación marcada (>100 000/μl) de la cifra de formas blásticas periféricas, para disminuir el riesgo de leucoestasis (fenómenos vasculares oclusivos mediados por formas blásticas que causan infarto en el sistema nervioso central o pulmones, o hemorragia). La leucocitaféresis está en proceso de sustituir a la aspiración de médula ósea para obtener células primordiales hemopoyéticas. Después del tratamiento con un agente quimioterapéutico y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, las células primordiales hemopoyéticas se movilizan de la médula a la sangre periférica; estas células se retiran de la sangre y luego se usan para la reconstitución hemopoyética después del tratamiento mieloablativo en dosis altas.

PLAQUETOFÉRESIS

Se usa en algunos pacientes con trombocitosis secundaria a trastornos mieloproliferativos con complicaciones hemorrágicas, trombóticas o ambas. Casi siempre se recurre antes a otros tratamientos. La plaquetoféresis también aumenta la producción plaquetaria en donadores de sangre.

PLASMAFÉRESIS

Indicaciones. 1) *Estados de hiperviscosidad*, como macroglobulinemia de Waldenström. 2) TTP. 3) *Trastornos por complejos inmunitarios y autoanticuerpos*, como síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis de progresión rápida, miastenia grave, tal vez síndrome de Guillain-Barré, lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica idiopática. 4) Enfermedad por aglutininas en frío, crioglobulinemia.

Para una discusión más detallada, véase Dzieczkowski JS, Anderson KC, Cap. 107, pág. 66, en HPMI-17.

10 Atención paliativa y al final de la vida

En 2006 murieron 2 425 901 personas en Estados Unidos; los índices de mortalidad van en descenso. La enfermedad cardiaca y el cáncer son las dos causas principales de muerte y en conjunto representan casi la mitad de los decesos. Cerca de 70% de los fallecimientos ocurre en personas con alguna enfermedad que se sabe los conduce a la muerte; por lo tanto, la planeación de la atención terminal es relevante e importante. Cada vez más muertes ocurren en asilos o en casa, en lugar de en el hospital.

La atención óptima depende de una valoración completa de las necesidades del paciente en los cuatro dominios afectados por la enfermedad: físico, psicológico, social y espiritual. Existen diversas herramientas para ayudar en el proceso.

La comunicación y la valoración continua de los objetivos terapéuticos son elementos clave para la atención al final de la vida. Los médicos deben ser claros acerca del resultado probable de la enfermedad, y deben presentar un programa anticipado con los objetivos y las referencias del proceso de atención. Cuando los objetivos de atención cambien de la curación a la paliación, la transición debe explicarse y defenderse con claridad. El establecimiento de objetivos se hace en siete pasos:

1. Asegurar que la información médica sea lo más completa posible y que todas las partes relevantes la comprendan.
2. Explorar los objetivos del paciente al tiempo que se confirma que sean alcanzables.
3. Explicar las alternativas.
4. Mostrar empatía mientras el paciente y su familia se ajustan al cambio de expectativas.
5. Diseñar un plan con metas realistas.
6. Seguir el plan.
7. Revisar y verificar el plan en forma periódica conforme cambia la situación del paciente.

Instrucciones anticipadas. Sólo 29% de los pacientes (y menos de un tercio de los médicos) diseña las instrucciones anticipadas que definen el nivel de intervención que el paciente está dispuesto a aceptar. Es conveniente conocer los deseos del paciente sobre el nivel de intervención antes que se presente una crisis médica. Pueden usarse dos tipos de documentos legales: la instrucción anticipada, en la que pueden conocerse las instrucciones específicas del paciente, y el poder legal duradero para atención a la salud, en el que se designa a una persona como la autoridad para tomar decisiones de salud en nombre del paciente. Estos formatos son gratuitos en Estados Unidos y están disponibles en la *National Hospice and Palliative Care Organization* (www.nhpco.org).

Síntomas físicos y su tratamiento. El cuadro 10-1 muestra los síntomas físicos y psicológicos más frecuentes entre los pacientes terminales. Los estudios sobre pacientes con cáncer avanzado muestran que los enfermos presentan un promedio de 11.5 síntomas.

Dolor. Entre 36 y 90% de los pacientes terminales tiene dolor. En el capítulo 6 se analizan los diversos tipos de dolor y su tratamiento.

CUADRO 10-1 SÍNTOMAS FÍSICOS Y PSICOLÓGICOS FRECUENTES EN LOS PACIENTES TERMINALES

Síntomas físicos	Síntomas psicológicos
Dolor	Ansiedad
Fatiga y debilidad	Depresión
Disnea	Desesperanza
Insomnio	Vacuidad
Xerostomía	Irritabilidad
Anorexia	Concentración alterada
Náusea y vómito	Confusión
Estreñimiento	Delirio
Tos	Pérdida de la libido
Edema de brazos o piernas	
Prurito	
Diarrea	
Disfagia	
Mareo	
Incontinencias fecal y urinaria	
Entumecimiento/hormigueo en manos/pies	

Estreñimiento. Hasta 90% de los pacientes terminales cursa con estreñimiento. Los medicamentos a menudo contribuyen a este problema, incluidos los opioides empleados en el tratamiento del dolor y la disnea, así como los antidepresivos tricíclicos con sus efectos anticolinérgicos. La falta de actividad, la dieta deficiente y la hipercalciemia también contribuyen. En algunas situaciones, también participa la obstrucción del tubo digestivo.

Intervenciones. Aumento de la actividad física (si es posible), hidratación adecuada; los efectos de los opioides pueden contrarrestarse con el bloqueador del receptor opioide μ metilnaltrexona; hay que descartar alguna obstrucción corregible mediante cirugía; laxantes y ablandadores fecales (**cuadro 10-2**).

Náusea. Hasta 70% de los pacientes con cáncer avanzado tiene náusea. Ésta puede ser resultado de uremia, insuficiencia hepática, hipercalciemia, obstrucción intestinal, estreñimiento intenso, infección, enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad vestibular, metástasis cerebrales, medicamentos (quimioterapia para cáncer, antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, opioides, inhibidores de la bomba de protones) y radioterapia.

Intervenciones. El tratamiento debe ajustarse según la causa. Deben suspenderse los medicamentos implicados. Si es posible, hay que solucionar los trastornos subyacentes. Si se sospecha disminución de la motilidad intestinal, la metoclopramida puede ser útil. Por lo general, la náusea que inducen los agentes quimioterapéuticos puede prevenirse con glucocorticoides y bloqueadores del receptor de la serotonina, como ondansetrón o dolasetrón. El aprepitant es útil para controlar la náusea por agentes con efecto emetógeno intenso, como el cisplatino. La náusea de origen vestibular responde a antihistamínicos (meclizina) o anticolinérgicos (escopolamina). La náusea por anticipación po-

CUADRO 10-2 MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ESTREÑIMIENTO

Intervención	Dosis	Comentario
Laxantes estimulantes		Estos agentes son estimulantes directos de la peristalsis y pueden reducir la absorción colónica de agua. Actúan en 6-12 h.
Jugo de ciruela	120-240 ml/día	
Senna	2-8 tab VO c/12 h	
Bisacodilo	5-15 mg/día VO, PR	
Laxantes osmóticos		Estos agentes no se absorben. Atraen y retienen agua en el tubo digestivo. La lactulosa puede causar flatulencia y distensión. La lactulosa actúa en un día; los productos del magnesio, en 6 h.
Lactulosa	15-30 ml VO c/4-8 h	
Hidróxido de magnesio	15-30 ml/día VO	
Citrato de magnesio	125-250 ml/día VO	
Ablandadores fecales		Estos agentes actúan al aumentar la secreción de agua y como detergentes, que incrementan la penetración del agua en las heces. Actúan en 1-3 días.
Docusato de sodio	300-600 mg/día VO	
Docusato de calcio	300-600 mg/día VO	
Supositorios y enemas		
Bisacodilo	10-15 c/día PR	Dosis fija, 135 ml (enema de Fleet)
Fosfato de sodio (enema)	c/día PR	

PR, vía rectal.

dría prevenirse con una benzodiazepina, como el lorazepam. A veces, el haloperidol es útil cuando la náusea no tiene una etiología específica única.

Disnea. Hasta 75% de los pacientes moribundos experimenta disnea. Es posible que la disnea ejerza el mayor efecto adverso en el enfermo, a menudo aún más angustiante que el dolor. Puede ser resultado de enfermedad pulmonar parenquimatosa, infección, derrames, embolia o edema pulmonar, asma o compresión de la vía respiratoria. Aunque muchas causas pueden tratarse, a menudo es imposible revertir la etiología subyacente.

Intervenciones. Cuando sea posible, deben revertirse las causas subyacentes, siempre que las intervenciones no sean más desagradables (p. ej., toracocentesis repetida) que la disnea. Lo más frecuente es que el tratamiento sea sintomático (**cuadro 10-3**).

Fatiga. La fatiga es un síntoma casi universal en los pacientes terminales. A menudo es consecuencia directa del proceso patológico (y las citocinas producidas como respuesta al mismo) y se complica por inanición, deshidratación, anemia, infección, hipotiroidismo y efectos farmacológicos. La depresión también puede contribuir a la fatiga. Las valoraciones funcionales incluyen el estado de desempeño de Karnofsky o el sistema del *Eastern Cooperative Oncology Group*, que se basa en el tiempo que el paciente pasa en la cama todos los días: 0, actividad normal; 1, sintomático, pero sin confinamiento a la cama; 2, en cama <50% del día; 3, en cama >50% del día; 4, confinamiento a la cama.

Intervenciones. El ejercicio moderado y la terapia física pueden reducir la atrofia muscular y la depresión, además de mejorar el estado anímico; si es posible, deben suspenderse los medicamentos que intensifican la fatiga; en ocasiones, los glucocorticoides pueden incrementar la energía y mejorar el estado de ánimo; la dextroanfetamina (5 a 10 mg/día) o el metilfenidato (2.5 a 5 mg/día) por la mañana aumenta el nivel de energía, pero debe evitarse por la noche porque puede inducir insomnio; en principio, el modafinilo y la L-carnitina parecen prometedores.

Depresión. Hasta 75% de los pacientes terminales experimenta depresión. Es probable que el médico sin experiencia considere que la depresión es una respuesta apropiada ante la enfermedad terminal, pero en un porcentaje importante de pacientes la depresión es más intensa y discapa-

CUADRO 10-3 MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISNEA

Intervención	Dosis	Comentario
Opioides débiles		Para pacientes con disnea leve
Codeína (o codeína con 325 mg de paracetamol)	30 mg VO c/4 h	Para pacientes sin opioide previo
Hidrocodona	5 mg VO c/4 h	
Opioides potentes		Para pacientes sin opioide previo con disnea moderada a intensa
Morfina	5-10 mg VO c/4 h 30-50% de la dosis opioide inicial c/4 h	Para pacientes que ya reciben opioides por dolor u otros síntomas
Oxicodona	5-10 mg VO c/4 h	
Hidromorfona	1-2 mg VO c/4 h	
Ansiolíticos		Administrar una dosis c/h hasta que el paciente esté relajado; luego dar una dosis para mantenimiento
Lorazepam	0.5-2.0 mg VO/SL/IV c/h, luego c/4-6 h	
Clonazepam	0.25-2.0 mg VO c/12 h	
Midazolam	0.5 mg IV c/15 min	

citante de lo usual. Los enfermos con antecedente de depresión tienen más riesgo. Varios trastornos tratables pueden desencadenar síntomas semejantes a la depresión, como hipotiroidismo, síndrome de Cushing, anormalidades electrolíticas (p. ej., hipercalciemia), al igual que algunos fármacos, como bloqueadores de la dopamina, interferón, tamoxifeno, interleucina-2, vincristina y glucocorticoides.

Intervenciones. Dextroanfetamina o metilfenidato (véase antes); inhibidores de la recaptación de serotonina, como fluoxetina, paroxetina y citalopram; modafinilo, 100 mg/día; pemolina, 18.75 mg en la mañana y al mediodía.

Delirio. El delirio es una disfunción cerebral global relacionada con alteración de la función cognitiva y la conciencia; a menudo va precedido por ansiedad. A diferencia de la demencia es de inicio súbito, se caracteriza por fluctuación en la conciencia y falta de atención; puede ser reversible. Casi siempre se manifiesta en las horas previas a la muerte. Puede deberse a encefalopatía metabólica por insuficiencia renal o hepática, hipoxemia, infección, hipercalciemia, síndromes paraneoplásicos, deshidratación, estreñimiento, retención urinaria y diseminación cancerosa en el sistema nervioso central. También es un efecto colateral frecuente de medicamentos; los agentes nocivos incluyen los de uso frecuente en pacientes moribundos, como opioides, glucocorticoides, anticolinérgicos, antihistamínicos, antieméticos y benzodiazepinas. Su identificación temprana es clave porque debe alentarse al paciente para aprovechar los periodos de lucidez en la comunicación final con sus seres queridos. La inversión de la actividad diurna-nocturna con cambios en el estado mental puede ser un signo temprano.

Intervenciones. Suspender cualquiera y todos los medicamentos innecesarios que pudieran tener este efecto colateral; proporcionar un calendario, un reloj, un periódico u otras señales orientadoras; corregir poco a poco las alucinaciones y los errores cognitivos; el **cuadro 10-4** muestra las intervenciones farmacológicas.

Atención durante las últimas horas. La evolución clínica de un paciente moribundo puede ser predecible. La **figura 10-1** muestra los cambios frecuentes e infrecuentes durante los últimos días de la vida. Si se informa a los familiares la posibilidad de que ocurran estos cambios, puede minimizarse el sufrimiento que producen. En particular, es necesario que el médico sea sensible ante el sentimiento de culpa e impotencia de los familiares. Se les debe asegurar que la enfermedad prosigue su evolución y la atención que brindan al paciente de ninguna manera es deficiente. El paciente deja de comer porque está muriendo, no muere porque haya dejado de comer. Hay que alentar a los familiares y cuidadores para comunicarse en forma directa con el paciente moribundo, ya sea que

CUADRO 10-4 MEDICAMENTOS PARA TRATAMIENTO DEL DELIRIO

Intervenciones	Dosis
Neurolépticos	
Haloperidol	0.5-5 mg c/2-12 h, VO/IV/SC/IM
Tioridazina	10-75 mg c/4-8 h, VO
Clorpromazina	12.5-50 mg c/4-12 h, VO/IV/IM
Neurolépticos atípicos	
Olanzapina	2.5-5 mg c/día o c/12 h, VO
Risperidona	1-3 mg c/12 h, VO
Ansiolíticos	
Lorazepam	0.5-2 mg c/1-4 h, VO/IV/IM
Midazolam	1-5 mg/h infusión continua, IV/SC
Anestésicos	
Propofol	0.3-2.0 mg/h infusión continua, IV

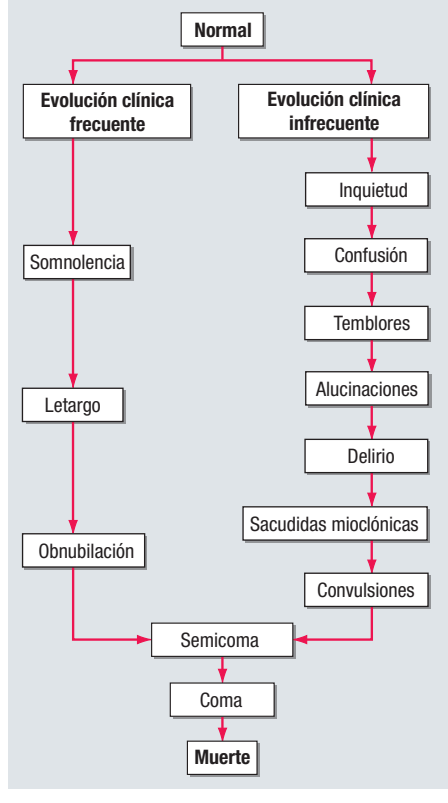
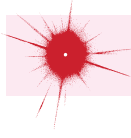


FIGURA 10-1. Evolución clínica frecuente e infrecuente en los últimos días de vida de los pacientes terminales. (*Adaptada de FD Ferris et al.: Module 4: Palliative care. En: Comprehensive Guide for the Care of Persons with HIV Disease. Toronto: Mt Sinai Hospital and Casey Hospice, 1995; consultado en: www.cpsonline.info/content/resources/hivmodule4.html.*)

se encuentre consciente o no. Sostener la mano del paciente puede ser fuente de bienestar, tanto para el paciente como para el familiar o cuidador. El **cuadro 10-5** presenta un listado de algunos cambios que se presentan en las condiciones del enfermo en las horas finales, y la recomendación para enfrentar tales cambios.

Se pueden obtener recursos adicionales para el manejo de pacientes terminales en los siguientes sitios de Internet: www.epec.net, www.eperc.mcw.edu, www.capc.org y www.nhpco.org.



Para una discusión más detallada, véase Emanuel EJ, Hauser J, Emanuel LL, Cap. 11, pág. 66, en HPMI-17.

CUADRO 10-5 MANEJO DE CAMBIOS EN LAS CONDICIONES DEL PACIENTE DURANTE LOS DÍAS Y LAS HORAS FINALES

Cambios en la condición del paciente	Complicación potencial	Posible reacción y preocupación de la familia	Recomendación e intervención
Fatiga profunda	Confinado a la cama con desarrollo de úlceras por decúbito que tienden a la infección, el mal olor y el dolor, así como dolor articular	El paciente es perezoso y se rinde.	Asegurar a la familia y cuidadores que la fatiga terminal no responde a intervenciones y no debe rechazarse. Usar un colchón de aire si es necesario.
Anorexia	Ninguna	El paciente se rinde, padecerá hambre y morirá por inanición.	Asegurar a la familia y cuidadores que el paciente no come porque está muriendo; el ayuno al final de la vida no causa sufrimiento o muerte. La alimentación forzada, ya sea oral, parenteral o enteral, no reduce los síntomas ni prolonga la vida.
Deshidratación	Mucosas secas (véase más adelante)	El paciente tendrá sed y morirá por deshidratación.	Asegurar a la familia y cuidadores que la deshidratación al final de la vida no causa sufrimiento porque los pacientes pierden la conciencia antes de tener percepción sintomática. La hidratación intravenosa puede agravar la disnea por edema pulmonar o periférico, además de prolongar el proceso de muerte.
Disfagia	Incapacidad para deglutir medicamentos orales necesarios para la atención paliativa		No forzar la ingesta oral. Suspender los fármacos innecesarios que aún se administren, como antibióticos, diuréticos, antidepresivos y laxantes. Si la deglución de pastillas se dificulta, administrar los medicamentos esenciales (analgésicos, antieméticos, ansiolíticos y psicotrópicos) mediante formulaciones orales, bucales, sublinguales o rectales.
"Estertor de muerte", respiración ruidosa		El paciente se atraganta y sofoca.	Tranquilizar a la familia y cuidadores en cuanto a que esto se debe a las secreciones en bucofaringe y que el paciente no se ahoga. Reducir las secreciones con escopolamina (0.2-0.4 mg SC c/4 h o 1-3 parches c/3 días). Cambiar de posición al paciente para permitir el drenaje de secreciones. No aspirar. La aspiración causa molestia al paciente y la familia, y casi siempre es ineficaz.

Apnea, respiración de Cheyne-Stokes, disnea		El paciente se sofoca.	Asegurar a la familia y cuidadores que los pacientes inconscientes no se sofocan ni perciben disnea. Los episodios apneicos a menudo son un cambio previo a la muerte. Pueden usarse opioides o ansiolíticos para la disnea. Es improbable que el oxígeno alivie los síntomas disneicos y puede prolongar el proceso de muerte.
Incontinencia urinaria o fecal	Lesión cutánea si transcurren varios días antes de la muerte Potencial de transmisión de agentes infecciosos a los cuidadores	El paciente está sucio, maloliente y causa repulsión.	Recuerde a la familia y cuidadores el uso de precauciones universales. Cambios frecuentes de ropa personal y de cama. Uso de pañales, sonda urinaria o sonda rectal si hay diarrea o el gasto urinario es alto.
Agitación o delirio	Inversión diurna-nocturna Se lesiona o lesiona a otros	El paciente sufre un dolor terrible y va a tener una muerte espantosa.	Asegure a la familia y cuidadores que la agitación y el delirio no siempre connotan dolor físico. Según el pronóstico y las metas terapéuticas, considerar la valoración de las causas del delirio y modificar los fármacos. Controlar los síntomas con haloperidol, clorpromazina, diazepam o midazolam.
Mucosas secas	Los labios agrietados, las úlceras bucales y la candidosis pueden causar dolor Olor	El paciente puede oler mal y causar repulsión física.	Uso de enjuague bucal con bicarbonato o preparación salival c/15-30 min. Usar nistatina tópica en candidosis. Cubrir los labios y la mucosa nasal con vaselina c/60-90 min. Usar lubricantes oftálmicos c/4 h o lágrimas artificiales c/30 min.

SECCIÓN 2 URGENCIAS MÉDICAS

11 Colapso cardiovascular y muerte súbita

El colapso cardiovascular y la muerte inesperados casi siempre se deben a fibrilación ventricular en pacientes con coronariopatía, con o sin infarto miocárdico agudo. El **cuadro 11-1** lista otras causas frecuentes. Las causas arrítmicas pueden ser resultado de trastornos electrolíticos (sobre todo hipopotasiemia), hipoxemia, acidosis o una descarga simpática masiva, como ocurre en la lesión del sistema nervioso central. Es obligatorio el inicio inmediato de la reanimación cardiopulmonar (*cardiopulmonary resuscitation*, CPR) seguido de medidas de apoyo vital avanzado (véase más adelante). Si no se inicia la reanimación cardiopulmonar en 4 a 6 min, la fibrilación ventricular, o asistolia, casi siempre es letal.

MANEJO DEL PARO CARDIACO

El apoyo vital básico (*basic life support*, BLS) debe iniciarse de inmediato (**fig. 11-1**).

- Llamar al teléfono de emergencias; obtener el desfibrilador externo automático, si está disponible pronto en el sitio.
- Abrir la boca del paciente y retirar detritos o dentaduras. Si hay estridor respiratorio, considerar la aspiración de un cuerpo extraño y realizar maniobra de Heimlich.
- Inclinar la cabeza hacia atrás, elevar el mentón e iniciar respiración boca a boca si no se cuenta con equipo de rescate (es preferible la mascarilla con bolsa para prevenir la transmisión de infecciones). Los pulmones deben insuflarse dos veces en sucesión rápida por cada 30 compresiones torácicas.

CUADRO 11-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL COLAPSO CARDIOVASCULAR Y LA MUERTE SÚBITA

1. Fibrilación ventricular causada por:
   Isquemia miocárdica (coronariopatía grave, infarto miocárdico agudo)
   Insuficiencia cardiaca
   Miocardiopatía dilatada o hipertrófica
   Miocarditis
   Displasia ventricular derecha
   Enfermedad valvular [estenosis aórtica, prolapso de válvula mitral (raro)]
   Enfermedades cardiacas infiltrativas
   Síndromes de preexcitación (Wolff-Parkinson-White)
   Síndromes con QT prolongado (congénito, inducido por fármacos)
   Síndrome de Brugada
2. Asistolia o bradicardia grave
3. Descenso marcado súbito del volumen sistólico del ventrículo izquierdo por:
   Embolia pulmonar masiva
   Taponamiento cardiaco
   Estenosis aórtica grave
4. Descenso súbito marcado en el volumen intravascular, como en:
   Rotura de aneurisma aórtico
   Disección aórtica

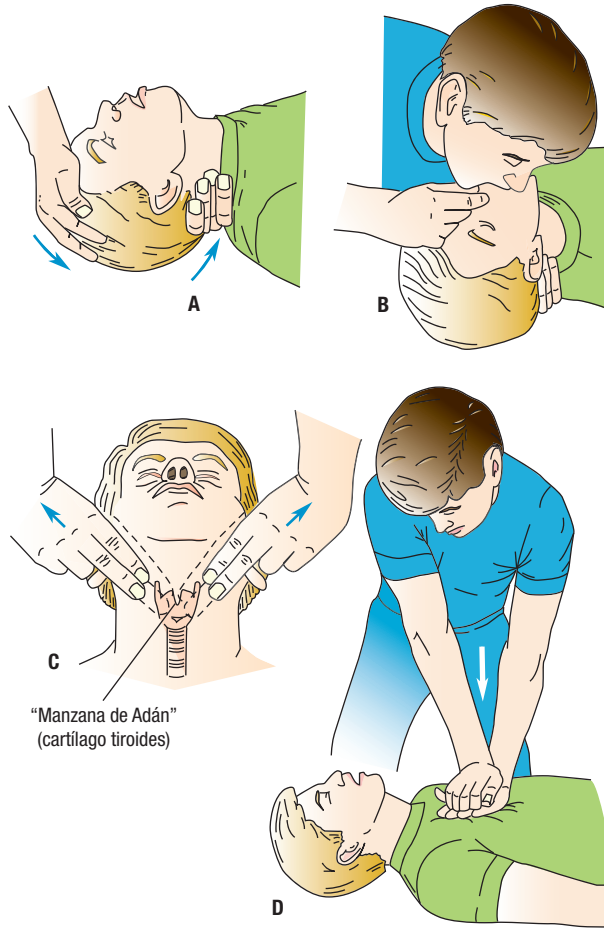


FIGURA 11-1. Principales pasos en la reanimación cardiopulmonar. *A*. Confirmar que la víctima tiene una vía respiratoria abierta. *B*. Iniciar de inmediato la reanimación respiratoria. *C*. Percibir el pulso carotídeo en la hendidura a los lados de la "manzana de Adán" o cartílago tiroides. *D*. Si no hay pulso, iniciar masaje cardiaco. Aplicar 100 compresiones por minuto con dos insuflaciones pulmonares en sucesión rápida por cada 30 compresiones. (*Tomada de J Henderson, Emergency Medical Guide, 4th ed, New York, McGraw-Hill, 1978.*)

- Si no hay pulso carotídeo, realizar compresiones torácicas (depresión 4 a 5 cm del esternón) a una frecuencia de 100 por minuto. Si hay un solo rescatador se realizan 30 compresiones antes de volver a ventilar dos veces.
- En cuanto se tenga equipo de reanimación, iniciar apoyo vital avanzado con compresiones torácicas continuas y ventilación.
- Aunque se realice de la manera más simultánea posible, la desfibrilación tiene la mayor prioridad (fig. 11-2), seguida de la instalación de un acceso intravenoso e intubación. Debe administrarse oxígeno al 100% con cánula endotraqueal, o si no puede hacerse la intubación rápida, con

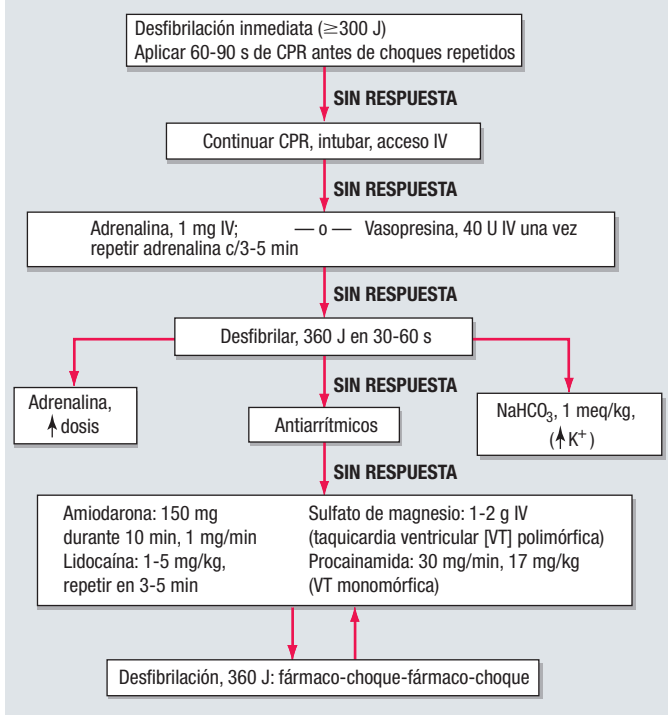


FIGURA 11-2. Tratamiento del paro cardiaco. El algoritmo de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular con hipotensión inicia con los intentos de desfibrilación. Si no surte efecto se continúa con adrenalina o vasopresina y luego con fármacos antiarrítmicos. CPR, reanimación cardiopulmonar. (*Modificada de Myerburg RJ y Castellanos A, Chap. 267, HPMI-17.*)

un dispositivo de bolsa-válvula-mascarilla; las respiraciones no deben interrumpirse por más de 30 s durante los intentos para intubar.

- El acceso intravenoso inicial debe ser por la vena antecubital, pero si no se obtiene la administración eficaz de fármacos, debe colocarse un catéter central (yugular interna o subclavia). Se administra bicarbonato de sodio intravenoso sólo si hay acidosis grave persistente (pH <7.15) a pesar de la ventilación adecuada. No se administra calcio en forma habitual, pero debe aplicarse a pacientes con hipocalciemia conocida, los que recibieron dosis tóxicas de antagonistas de los conductos del calcio o si se considera que la hiperpotasiemia aguda es el fenómeno desencadenante de la fibrilación ventricular resistente.
- En la **figura 11-3** se muestra el abordaje del colapso cardiovascular causado por bradiarritmias, asistolia o actividad eléctrica sin pulso.

SEGUIMIENTO

Si el paro cardiaco se debió a fibrilación ventricular en las primeras horas de un infarto miocárdico agudo, el seguimiento es el estándar para la atención después de un infarto miocárdico (cap. 126). Para los demás sobrevivientes de un paro por fibrilación ventricular, a menudo se recomienda una valoración amplia que incluya la valoración de la anatomía coronaria, la función ventricular

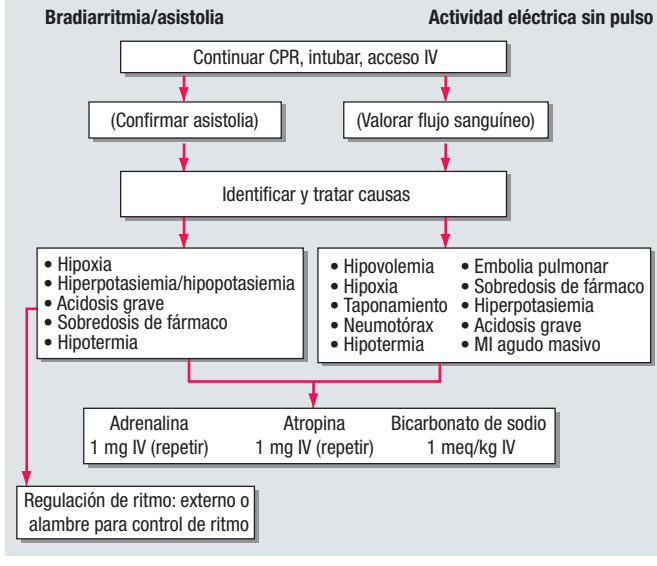
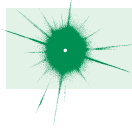


FIGURA 11-3. En los algoritmos para bradiarritmias/asistolia (izquierda) o actividad eléctrica sin pulso (derecha) lo más importante en primer lugar es el apoyo vital continuo y la búsqueda de causas reversibles. El tratamiento ulterior es inespecífico y tiene un bajo índice de éxito. CPR, reanimación cardiopulmonar; MI, infarto miocárdico. (*Modificada de Myerburg RJ y Castellanos A, Cap. 267, HPMI-17.*)

izquierda y pruebas electrofisiológicas invasoras. En ausencia de alguna causa transitoria o reversible, casi siempre está indicada la colocación de un desfibrilador cardioversor implantable.



Para obtener un análisis más detallado, véase Myerburg RJ, Castellanos A, Cap. 267, pág. 1707, en HPMI-17.

12 Choque

DEFINICIÓN

Situación de daño grave a la perfusión hística que conduce a la lesión y disfunción celulares. La disfunción de la membrana celular es una etapa final de varias formas de choque. La identificación y tratamiento rápidos son esenciales para prevenir el daño orgánico irreversible. El **cuadro 12-1** lista las causas frecuentes.

CUADRO 12-1 FORMAS FRECUENTES DE CHOQUE

Choque hipovolémico
- Hemorragia
- Deficiencia de volumen (p. ej., vómito, diarrea, abuso de diurético, cetoacidosis)
- Secuestro interno (ascitis, pancreatitis, obstrucción intestinal)

Choque cardiógeno
- Miopático (infarto miocárdico agudo, miocardiopatía dilatada)
- Mecánico (insuficiencia mitral aguda, comunicación interventricular, estenosis aórtica grave)
- Arrítmico

Choque obstructivo extracardiaco
- Taponamiento pericárdico
- Embolia pulmonar masiva
- Neumotórax a tensión

Choque por distribución (descenso profundo del tono vascular sistémico)
- Septicemia
- Sobredosis de tóxico
- Anafilaxis
- Neurógeno (p. ej., lesión de médula espinal)
- Endocrino (enfermedad de Addison, mixedema)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Hipotensión (presión sistólica <90, presión media <60), taquicardia, taquipnea, palidez, inquietud y alteración del sensorio.
- Signos de vasoconstricción periférica intensa, con pulsos débiles y extremidades frías y húmedas. En el choque por distribución (p. ej., séptico) predomina la vasodilatación y las extremidades están tibias.
- Son frecuentes la oliguria (<20 ml/h) y la acidosis metabólica.
- Lesión pulmonar aguda y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS, véase cap. 15) con edema pulmonar no cardiógeno, hipoxemia e infiltrados pulmonares difusos.

ABORDAJE DEL PACIENTE

Realizar interrogatorio sobre la causa subyacente, incluidos
- Enfermedad cardiaca conocida (coronariopatía, insuficiencia cardiaca congestiva, pericarditis).
- Fiebre o infección reciente (causante de septicemia).
- Fármacos; por ejemplo exceso de diuréticos o antihipertensivos.
- Alteraciones predispuestas a embolia pulmonar (cap. 140)
- Posible hemorragia en cualquier sitio, en especial tubo digestivo.

EXPLORACIÓN FÍSICA

- Las venas yugulares están planas en el choque hipovolémico o por distribución; la distensión venosa yugular (*jugular venous distention*, JVD) sugiere choque cardiógeno; la JVD en presencia de pulso paradójico (cap. 117) podría reflejar taponamiento cardiaco (cap. 123).
- Buscar datos de insuficiencia cardiaca (cap. 131), soplos de estenosis aórtica, insuficiencia aguda (mitral o aórtica), comunicación interventricular.
- Revisar si hay asimetría de pulsos (disección aórtica) (cap. 132).
- La hipersensibilidad o rebote en el abdomen podría indicar peritonitis o pancreatitis; los ruidos intestinales agudos sugieren obstrucción intestinal. Realizar prueba de guayaco en heces para descartar hemorragia de tubo digestivo.

- El choque séptico casi siempre se acompaña de fiebre y escalofrío. Es posible que la septicemia no cause fiebre en pacientes ancianos, urémicos o alcohólicos.
- La lesión cutánea puede sugerir patógenos específicos en el choque séptico: petequias o púrpura (*Neisseria meningitidis*), eritema gangrenoso (*Pseudomonas aeruginosa*), eritrodermia generalizada (choque tóxico por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*).

LABORATORIO

- Obtener hematócrito, leucocitos, electrólitos. Si hay hemorragia activa, revisar cifra de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, detección de coagulación intravascular diseminada.
- Los gases en sangre arterial casi siempre muestran acidosis metabólica (en choque séptico, la alcalosis respiratoria precede a la acidosis metabólica). Si se sospecha septicemia, realizar hemocultivo, análisis de orina, así como tinción de Gram y cultivos de esputo, orina y otros sitios sospechosos.
- Obtener electrocardiograma (isquemia miocárdica o arritmia aguda), radiografía torácica (insuficiencia cardiaca congestiva, neumotórax a tensión, disección aórtica, neumonía). El ecocardiograma puede ser útil (taponamiento cardiaco, insuficiencia cardiaca congestiva).
- Las mediciones de la presión venosa central o de la presión capilar pulmonar de enclavamiento (*pulmonary capillary wedge*, PCW) pueden ser necesarias para distinguir entre distintas categorías de choque (**cuadro 12-2**): la PCW promedio <6 mmHg sugiere choque hipovolémico o por distribución; la PCW >20 mmHg sugiere insuficiencia ventricular izquierda. El gasto cardiaco (por termodilución) disminuye en el choque cardiógeno e hipovolémico, y casi siempre aumenta al principio en el choque séptico.

Rx Tratamiento del choque. Véase figura 12-1

Se orienta a la mejoría rápida de la hipoperfusión hística y el daño respiratorio.

- Mediciones en serie de la presión arterial (de preferencia intraarterial), frecuencia cardiaca, vigilancia ECG continua, gasto urinario, oximetría del pulso, pruebas sanguíneas: hematócrito, electrólitos, creatinina, nitrógeno ureico en sangre, gases en sangre arterial, pH, calcio, fosfato,

CUADRO 12-2 PERFILES HEMODINÁMICOS EN ESTADOS DE CHOQUE

Diagnóstico	Presión PCW	Gasto cardiaco (CO)	Resistencia vascular sistémica	Comentarios
Choque cardiógeno	↑	↓	↑	La PCW es normal o ↓ en el infarto ventricular derecho
Taponamiento cardiaco	↑	↑	↑	Igualación de presiones diastólicas intracardiacas
Embolia pulmonar masiva	Normal o ↓	↓	↑	Las presiones cardiacas derechas pueden estar elevadas
Choque hipovolémico	↓	↓	↑	
Choque por distribución	↓	↑	↓	El CO puede ↓ más tarde si la septicemia causa disfunción ventricular derecha o si el volumen intravascular es insuficiente

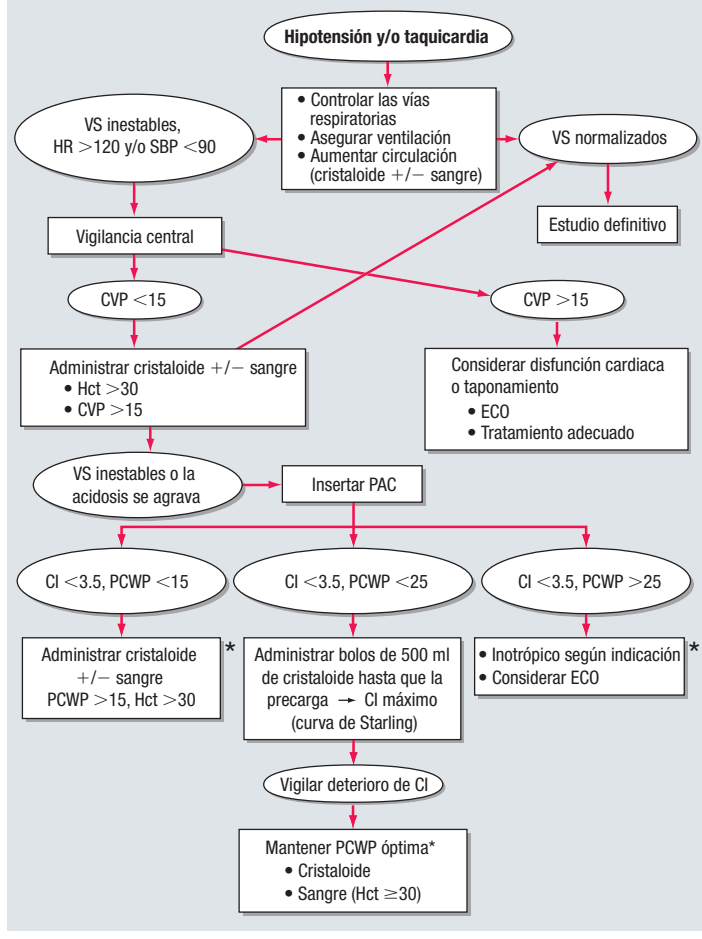


FIGURA 12-1. Algoritmo para la reanimación del paciente en choque. VS, signos vitales; HR, frecuencia cardiaca; SBP, presión sanguínea sistólica; CVP, presión venosa central; Hct, hematócrito; ECO, ecocardiograma; PAC, catéter arterial pulmonar; CI, índice cardiaco en (L/min)/m^2; PCWP, presión capilar pulmonar de enclavamiento en mmHg.
*Vigilar SV_{O2}, SVRI y RVEDVI como marcadores adicionales de la corrección de la perfusión y la hipovolemia. Considerar CI ajustado por edad. SV_{O2}, saturación de hemoglobina con O_2 en sangre venosa; SVRI, índice de resistencia vascular sistémica; RVEDVI, índice de volumen ventricular derecho al final de la diástole.

lactato, sodio urinario (<20 mmol/L sugiere deficiencia de volumen). Debe considerarse la vigilancia continua de la presión venosa central o la presión arterial pulmonar con presión PCW en serie en caso de pérdida sanguínea continua o sospecha de disfunción cardiaca.

- Instalar sonda de Foley para vigilar gasto urinario.
- Valorar el estado mental con frecuencia.

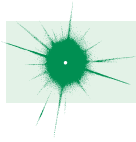
CUADRO 12-3 VASOPRESORES USADOS EN ESTADOS DE CHOQUE[a]

Fármaco	Dosis (μg/kg)/min	Notas
Dopamina	1-5	Facilita la diuresis.
	5-10	Efectos inotrópico y cronotrópico positivos; puede aumentar el consumo de O_2 y el aporte de O_2; el uso puede estar limitado por la taquicardia
	10-20	Vasoconstricción general (disminuye perfusión renal).
Noradrenalina	2-8	Vasoconstrictor potente; efecto inotrópico moderado; se cree que en el choque séptico aumenta el consumo hístico de O_2 y el aporte de O_2; puede elegirse sobre la dopamina en septicemia por su menor efecto cronotrópico; útil en choque cardiógeno con descenso de SVR, pero casi siempre se reserva para hipotensión resistente.
Dobutamina	1-20	Sobre todo para choque cardiógeno (cap. 126): inotrópico positivo; carece de actividad vasoconstrictora; más útil cuando sólo hay hipotensión leve y se desea evitar la taquicardia.
Fenilefrina	20-200	Vasoconstrictor potente sin efecto inotrópico; puede ser útil en choque por distribución (séptico).
Vasopresina	0.01-0.04 U/min[b]	A veces se usa en choque séptico resistente (por distribución); restaura el tono vascular en estados con deficiencia de vasopresina (p. ej., septicemia).

[a] El isoproterenol no se recomienda en estados de choque por la posibilidad de hipotensión y efectos arritmógenos.
[b] La dosis no se basa en el peso.
Nota: SVR, resistencia vascular sistémica.

- Aumentar la presión arterial sistólica a >100 mmHg: 1) colocar al paciente en posición de Trendelenburg inversa; 2) infusión de volumen IV (bolo de 500 a 1 000 ml), a menos que se sospeche choque cardiógeno (iniciar con solución salina normal, luego sangre entera, dextrano, o concentrado de eritrocitos, si hay anemia); continuar la sustitución de volumen según se requiera para restaurar el volumen vascular.
- Agregar fármacos vasoactivos después de optimizar el volumen intravascular: administrar vasopresores (**cuadro 12-3**) si la resistencia vascular sistémica (*systemic vascular resistance*, SVR) es baja (iniciar con noradrenalina o dopamina; para hipotensión persistente, agregar fenilefrina o vasopresina).
- Si hay insuficiencia cardiaca congestiva, agregar inotrópicos (casi siempre dobutamina) (**cuadro 12-3**); el objetivo es mantener el índice cardiaco >2.2 (L/m^2)/min [>4.0(L/m^2)/min en choque séptico].
- Administrar oxígeno a 100%: intubar con ventilación mecánica si la P_{O2} <70 mmHg.
- Si hay acidosis metabólica grave (pH <7.15), administrar $NaHCO_3$ (44.6 a 89.2 mmol).
- Identificar y tratar la causa subyacente del choque. El choque cardiógeno en infarto miocárdico agudo se trata en el capítulo 126. La revascularización coronaria urgente puede salvar la vida si hay isquemia persistente. Considerar taponamiento cardiaco (véase cap. 123).

CHOQUE SÉPTICO (véase cap. 13)



Para obtener un análisis más detallado, véase Maier RV, Cap. 264, pág. 1689, en HPMI-17.

13 Septicemia y choque séptico

DEFINICIONES

Síndrome de respuesta inflamatoria generalizada (*systemic inflammatory response syndrome,* SIRS): dos o más elementos de los siguientes.

- Fiebre (temperatura oral >38°C) o hipotermia (temperatura oral <36°C).
- Taquipnea (>24 respiraciones/min).
- Taquicardia (>90 latidos/min).
- Leucocitosis (>12 000/µl), leucopenia (<4000/ml) o >10% de formas en banda; puede haber una causa no infecciosa.

Septicemia: SIRS con una causa microbiana sospechada o comprobada.
Septicemia grave: septicemia con uno o más signos de disfunción orgánica.
Choque séptico: septicemia con presión arterial <90 mmHg o 40 mmHg menor a la presión normal al menos por 1 h, a pesar de la reanimación con líquido, o necesidad de vasopresores para mantener la presión arterial sistólica ≥90 mmHg o presión arterial media ≥70 mmHg.

ETIOLOGÍA

Los hemocultivos son positivos en 20 a 40% de los casos de septicemia y en 40 a 70% de los casos de choque séptico. De los casos con hemocultivo positivo hay una sola especie bacteriana grampositiva o gramnegativa en ~70% de los aislados; en el resto hay hongos o una mezcla de microorganismos.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La incidencia de septicemia grave y choque séptico va en aumento en Estados Unidos, con más de 700 000 casos cada año. En dos tercios de los casos, los pacientes tienen enfermedad subyacente significativa. La septicemia es un factor causal en más de 200 000 muertes al año en Estados Unidos.

La incidencia más alta de septicemia se debe al envejecimiento de la población, a la supervivencia más prolongada de pacientes con enfermedades crónicas, a una frecuencia relativamente alta de septicemia entre los pacientes con sida, a tratamientos médicos (p. ej., con glucocorticoides o antibióticos), a procedimientos cruentos (p. ej., colocación de catéter) y a la ventilación mecánica.

Las infecciones bacterianas son causa importante de muerte en todo el mundo, sobre todo entre los niños pequeños. En el África subsahariana, al menos la cuarta parte de las muertes de niños mayores de un año se debe a bacteriemia extrahospitalaria (p. ej., con especies de *Salmonella* distintas de la de tifoidea, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Escherichia coli*).

PATOGENIA Y PATOLOGÍA

Respuestas locales y sistémicas del hospedador

- Se liberan citocinas y otros mediadores que incrementan el flujo sanguíneo al sitio infectado, aumentan la permeabilidad de los vasos sanguíneos locales, atraen neutrófilos al sitio infectado y causan dolor.

- Las manifestaciones principales de la respuesta inmunitaria generalizada incluyen depósito intravascular de fibrina, trombosis y coagulación intravascular diseminada (*disseminated intravascular coagulation*, DIC); los mecanismos subyacentes son la activación de las vías de coagulación intrínseca y extrínseca; disfunción de la vía inhibidora de proteína C-proteína S; agotamiento de antitrombina y proteína C, y obstaculización de la fibrinólisis por el aumento de los niveles plasmáticos del inhibidor del activador de plasminógeno 1.

Disfunción orgánica y choque

- Lesión endotelial: se cree que la lesión endotelial generalizada es el principal mecanismo de la disfunción multiorgánica.
- El choque séptico se caracteriza por descenso de la resistencia vascular periférica a pesar del aumento en las concentraciones de catecolaminas vasopresoras. Aunque aumenta el flujo sanguíneo a los tejidos periféricos, la utilización del oxígeno en estos tejidos está muy disminuida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Hiperventilación.
- Encefalopatía (desorientación, confusión).
- Acrocianosis, necrosis isquémica de tejidos periféricos (p. ej., dedos) por coagulación intravascular diseminada.
- Piel: lesiones hemorrágicas, ampollas, celulitis. Las lesiones cutáneas pueden sugerir patógenos específicos; por ejemplo, petequias y púrpura con *Neisseria meningitidis*, ectima gangrenoso en pacientes con *Pseudomonas aeruginosa*.
- Digestivas: náusea, vómito, diarrea, íleo, ictericia colestásica.

Complicaciones principales

- *Manifestaciones cardiopulmonares*
- La discrepancia entre ventilación y perfusión, el aumento de la permeabilidad capilar alveolar, el aumento del contenido pulmonar de agua y la disminución de la distensibilidad pulmonar impiden el intercambio de oxígeno y producen el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (infiltrados pulmonares difusos progresivos e hipoxemia arterial) en cerca del 50% de los pacientes.
- Hipotensión: el gasto cardiaco normal o alto y la disminución de la resistencia vascular sistémica permiten distinguir entre choque séptico y choque cardiógeno o hipovolémico.
- La función miocárdica se deprime, con descenso en la fracción de expulsión.
- *Manifestaciones renales:* oliguria, hiperazoemia, proteinuria, insuficiencia renal por necrosis tubular aguda.
- *Coagulopatía.*
- *Manifestaciones neurológicas:* polineuropatía con debilidad motora distal en septicemia prolongada.

Datos de laboratorio

- Leucocitosis con desviación a la izquierda, trombocitopenia.
- Tiempo de protrombina prolongado, disminución de fibrinógeno, presencia de dímeros D que sugieren DIC. En la DIC, las plaquetas casi siempre disminuyen a menos de 50 000/μl.
- Hiperbilirrubinemia, aumento de aminotransferasas hepáticas, hiperazoemia, proteinuria, hipoalbuminemia.
- Acidosis metabólica, aumento del desequilibrio aniónico, incremento en la concentración de lactato, hipoxemia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo requiere aislamiento del microorganismo en sangre o un sitio de infección local. El cultivo de lesiones cutáneas infectadas ayuda a establecer el diagnóstico.

Rx Tratamiento de la septicemia y el choque séptico

Los pacientes con sospecha de septicemia deben tratarse en forma expedita, si es posible en la hora siguiente a la presentación.

1. Tratamiento antibiótico: véase el **cuadro 13-1**.
2. Retiro o drenaje de la fuente focal de infección.
   a. Retirar catéteres intravasculares permanentes; cambiar sonda de Foley y otros catéteres de drenaje; drenar fuentes locales de infección.
   b. Descartar sinusitis en individuos con intubación nasal.
   c. Realizar CT o imagen por resonancia magnética para descartar abscesos.
3. Apoyo hemodinámico, respiratorio y metabólico.
   a. Mantener el volumen intravascular con líquidos IV. Iniciar tratamiento con 1 a 2 L de solución salina normal administrada en 1 a 2 h; la presión capilar pulmonar de enclavamiento se mantiene en 12 a 16 mmHg o la presión venosa central en 8 a 12 cmH_2O, el

CUADRO 13-1 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO INICIAL PARA SEPTICEMIA GRAVE SIN CAUSA EVIDENTE EN ADULTOS CON FUNCIÓN RENAL NORMAL

Situación clínica	Regímenes antimicrobianos (tratamiento IV)
Adulto inmunocompetente	Los múltiples regímenes aceptables incluyen 1) ceftriaxona (2 g c/24 h) *o* ticarcilina-clavulanato (3.1 g c/4 a 6 h) *o* piperacilina-tazobactam (3.375 g c/4 a 6 h). 2) Imipenem-cilastatina (0.5 g c/6 h) *o* meropenem (1 g c/8 h) *o* cefepima (2 g c/12 h). Pueden *agregarse* gentamicina *o* tobramicina (5 a 7 mg/kg c/24 h) a cualquier régimen. Si el paciente es alérgico a lactámicos β, usar ciprofloxacina (400 mg c/12 h) o levofloxacina (500 a 750 mg c/12 h) *más* clindamicina (600 mg c/8 h). Si la institución tiene una incidencia alta de infecciones por MRSA, *agregar* vancomicina (15 mg/kg c/12 h) a cualesquiera de los regímenes anteriores.
Neutropenia[a] (<500 neutrófilos/μl)	Los regímenes incluyen 1) imipenem-cilastatina (0.5 g c/6 h) *o* meropenem (1 g c/8 h) *o* cefepima (2 g c/8 h); 2) ticarcilina-clavulanato (3.1 g c/4 h) *o* piperacilina-tazobactam (3.375 g c/4 h) *más* tobramicina (5 a 7 mg/kg c/24 h). Debe usarse vancomicina (15 mg/kg c/12 h) si el paciente tiene un catéter vascular infectado, si se sospecha estafilococo, si recibió profilaxis con quinolonas, si recibió quimioterapia intensiva que causa daño mucoso, si la institución tiene incidencia alta de infecciones por MRSA o si los aislados de MRSA son muy frecuentes en la comunidad.
Esplenectomía	Debe usarse cefotaxima (2 g c/6 a 8 h) *o* ceftriaxona (2 g c/12 h). Si la prevalencia local de neumococos resistentes a la cefalosporina es alta, *agregar* vancomicina. Si el paciente es alérgico a lactámicos β, debe usarse vancomicina (15 mg/kg c/12 h) *más* ciprofloxacina (400 mg c/12 h) *o* levofloxacina (750 mg c/12 h) *o* aztreonam (2 g c/8 h).
Consumidor de drogas IV	Nafcilina *u* oxacilina (2 g c/8 h) *más* gentamicina (5 a 7 mg/kg c/12 h). Si la prevalencia local de MRSA es alta o si el paciente es alérgico a lactámicos β, debe usarse vancomicina (15 mg/kg c/12 h) con gentamicina.
Sida	Debe usarse cefepima (2 g c/8 h), ticarcilina-clavulanato (3.1 g c/4 h) *o* piperacilina-tazobactam (3.375 g c/4 h) *más* tobramicina (5 a 7 mg/kg c/24 h). Si el paciente es alérgico a lactámicos β, debe usarse ciprofloxacina (400 mg c/12 h) *o* levofloxacina (750 mg c/12 h) *más* vancomicina (15 mg/kg c/12 h) *más* tobramicina.

[a] Adaptado en parte de WT Hughes et al: Clin Infect Dis, 1997; 25:551.
Nota: MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

gasto urinario en más de 0.5 ml/kg por hora, la presión arterial media >65 mmHg y el índice cardiaco ≥4 (L/min)/m². Agregar tratamiento vasopresor si es necesario. En un estudio del tratamiento temprano orientado a objetivos (*early goal-directed therapy*, EGDT) se observó que la reanimación temprana basada en el mantenimiento de la saturación de oxígeno >70% se relaciona con una mejoría significativa en la supervivencia de pacientes con septicemia grave. El tratamiento consistió en la administración rápida de líquidos IV, antibióticos y apoyo vasopresor; transfusiones para mantener el hematócrito por arriba de 30%, y el uso de dobutamina si las demás medidas no producían una saturación venosa central de oxígeno mayor de 70%.

   b. Mantener la oxigenación con apoyo del ventilador según las indicaciones. Los estudios recientes respaldan el uso de volúmenes ventilatorios bajos.
   c. Vigilar la aparición de insuficiencia suprarrenal o disminución de la reserva suprarrenal. Los índices de supervivencia pueden mejorar en los pacientes con cortisol plasmático <15 µg/100 ml si se administra cortisona (50 mg c/6 h IV). Si se observa mejoría clínica en 24 a 48 h, la mayoría de los expertos continuaría el tratamiento con hidrocortisona por cinco a siete días.

4. La proteína C activada recombinante (aPC), administrada en infusión continua de 24 µg/kg por hora durante 96 h, está aprobada para el tratamiento de la septicemia grave o el choque séptico en pacientes con calificaciones APACHE II ≥25 antes de una infusión de aPC y riesgo bajo de complicaciones hemorrágicas.
5. Apoyo general: deben administrarse complementos alimenticios a los pacientes con septicemia prolongada (que duran más de dos a tres días). Se administra heparina profiláctica para prevenir trombosis venosa profunda si no hay hemorragia activa o coagulopatía. El control estricto de la glucemia en pacientes recién sometidos a una operación mayor mejora los índices de supervivencia.

PRONÓSTICO

En general, 20 a 35% de los pacientes con septicemia grave y 40 a 60% de aquellos con choque séptico muere antes de 30 días, y se producen muertes adicionales en los primeros seis meses. La gravedad de la enfermedad subyacente influye mucho en el riesgo de muerte.

PREVENCIÓN

Las infecciones intrahospitalarias causan la mayor parte de los episodios de septicemia grave y choque séptico en Estados Unidos. Las medidas para reducir tales infecciones disminuirían la incidencia de septicemia.

Para obtener un análisis más detallado, véase Munford RS, Cap. 265, pág. 1695, en HPMI-17.

14 Edema pulmonar agudo

El desarrollo agudo de edema pulmonar alveolar que pone en peligro la vida a menudo se debe a lo siguiente:

- Aumento de la presión hidrostática en los capilares pulmonares (insuficiencia ventricular izquierda, estenosis mitral).

CUADRO 14-1 DESENCADENANTES DEL EDEMA PULMONAR AGUDO

Taquiarritmia o bradiarritmia aguda
Infección, fiebre
Infarto miocárdico agudo
Hipertensión grave
Insuficiencia mitral o aórtica aguda
Aumento del volumen circulante (ingestión de sodio, transfusión sanguínea, embarazo)
Aumento de demandas metabólicas (ejercicio, hipertiroidismo)
Embolia pulmonar
Falta de cumplimiento (suspensión súbita) de fármacos para CHF crónica

- Desencadenantes específicos (**cuadro 14-1**) que derivan en el edema pulmonar cardiógeno en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF) previa compensada o sin antecedentes cardiacos.
- Aumento de permeabilidad de la membrana alveolocapilar (edema pulmonar no cardiógeno). Para conocer las causas frecuentes, véase el **cuadro 14-2**.

DATOS FÍSICOS

El paciente se ve grave, sentado en posición erguida, taquipneico, disneico, con transpiración intensa, puede tener cianosis. Estertores pulmonares bilaterales, a veces se escucha un tercer ruido cardiaco. Esputo espumoso y teñido con sangre.

LABORATORIO

Los gases en sangre arterial tempranos muestran disminución de Pa_{O_2} y Pa_{CO_2}.

- Más tarde, con la insuficiencia respiratoria progresiva, aparece hipercapnia con acidemia progresiva.
- La radiografía torácica muestra redistribución vascular, opacidad difusa en los campos pulmonares con apariencia perihiliar "en mariposa".

VALORACIÓN

Véase **figura 14-1**.

Rx Tratamiento del edema pulmonar agudo

Es indispensable el tratamiento intensivo inmediato para que el sujeto sobreviva. Para el edema pulmonar cardiógeno deben instituirse las medidas siguientes casi al mismo tiempo.

CUADRO 14-2 CAUSAS FRECUENTES DE EDEMA PULMONAR NO CARDIÓGENO

Lesión pulmonar directa	
Traumatismo torácico, contusión pulmonar	Neumonía
Aspiración	Toxicidad por oxígeno
Inhalación de humo	Embolia pulmonar, reperfusión
Lesión pulmonar hematógena	
Septicemia	Transfusiones múltiples
Pancreatitis	Uso de drogas intravenosas, como heroína
Traumatismo no torácico	Circulación extracorpórea
Posible lesión pulmonar más aumento de presiones hidrostáticas	
Edema pulmonar de gran altitud	Edema pulmonar por reexpansión
Edema pulmonar neurógeno	

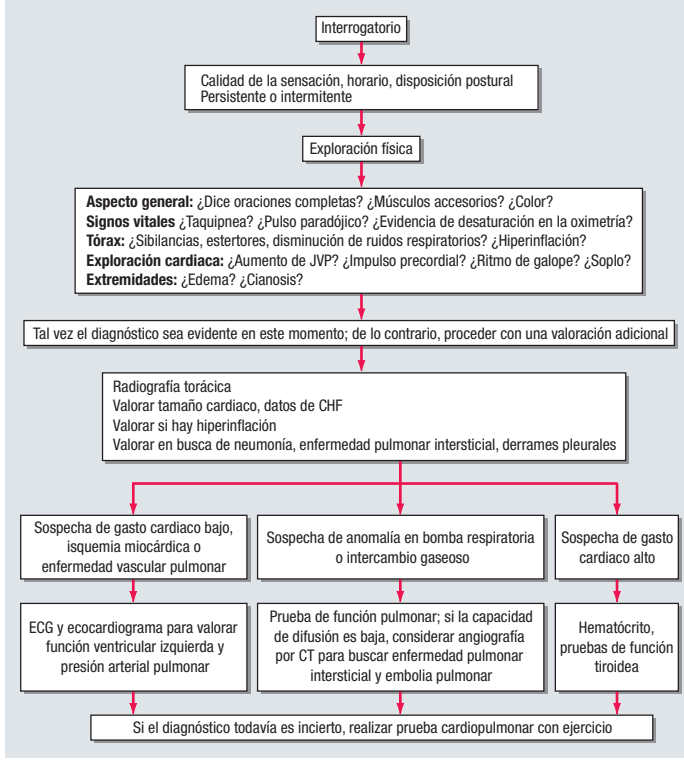


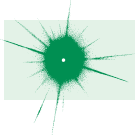
FIGURA 14-1. Algoritmo para la valoración del paciente con disnea. JVP, pulso venoso yugular; CHF, insuficiencia cardiaca congestiva; ECG, electrocardiograma; CT, tomografía computadorizada. (*Tomada de RM Schwartzstein: HPMI-17, p. 224.*)

- Posición sentada para disminuir el retorno venoso.
- Administrar oxígeno al 100% con mascarilla para alcanzar Pa_{O2} >60 mmHg; en pacientes que la toleran, la presión positiva continua en la vía respiratoria (10 cmH_2O de presión) con mascarilla mejora el pronóstico. A menudo es necesaria la ventilación asistida con mascarilla o sonda endotraqueal.
- Diurético de asa intravenoso (furosemida, 40 a 100 mg, o bumetanida, 1 mg); administrar una dosis más baja si el paciente no recibe diuréticos en forma crónica.
- Morfina 2 a 4 mg IV (repetida); valorar con frecuencia en busca de hipotensión o depresión respiratoria; debe contarse con naloxona para revertir los efectos de la morfina en caso necesario.

Tal vez se requiera tratamiento adicional si no se obtiene mejoría rápida.

- Debe buscarse y tratarse la causa subyacente del edema pulmonar cardiógeno (**cuadro 14-1**), sobre todo arritmias agudas o infección.
- Varios trastornos no cardiógenos pueden causar edema pulmonar en ausencia de disfunción cardiaca izquierda; el tratamiento se dirige al trastorno primario.
- Inotrópicos, como dobutamina (cap. 12), en el edema pulmonar cardiógeno con choque.

- Reducir el volumen intravascular mediante flebotomía (extracción de ~250 ml por la vena antecubital) si no se obtiene diuresis rápida después de administrar el diurético.
- Puede usarse nitroglicerina (sublingual 0.4 mg × 3 c/5 min) seguida de 5 a 10 µg/min IV. Como alternativa, nesiritida [2 µg/kg en bolo IV seguida de 0.01 (µg/kg)/min].
- Para el edema pulmonar resistente relacionado con isquemia cardiaca persistente, la revascularización coronaria temprana puede salvar la vida.
- En caso de edema pulmonar no cardiógeno, identificar y tratar la causa (**cuadro 14-2**).



Para obtener un análisis detallado, véase Schwartzstein RM, Cap. 33, pág. 221, y Hochman JS, Ingbar D, Cap., 266, pág. 1702, en HPMI-17.

15 Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) se desarrolla con rapidez y consiste en disnea intensa e hipoxemia; casi siempre causa falla respiratoria. Los criterios diagnósticos clave del ARDS incluyen: 1) infiltrados pulmonares bilaterales difusos en la radiografía torácica; 2) Pa_{O2} (presión parcial arterial de oxígeno en mmHg) FI_{O2} (fracción inspirada de oxígeno) ≤200 mmHg, y 3) ausencia de aumento en la presión auricular izquierda (presión capilar pulmonar de enclavamiento ≤18 mmHg). La lesión pulmonar aguda es un síndrome relacionado, pero más leve, con hipoxemia menos profunda (Pa_{O2}/FI_{O2} ≤300 mmHg) que puede transformarse en ARDS. Aunque muchos trastornos médicos y quirúrgicos pueden causar ARDS, la mayor parte de los casos (>80%) se debe a septicemia, neumonía bacteriana, traumatismo, transfusiones múltiples, aspiración de ácido gástrico y sobredosis farmacológica. Las personas con más de un factor predisponente tienen mayor riesgo de sufrir ARDS. Otros factores de riesgo incluyen edad avanzada, abuso crónico de alcohol, acidosis metabólica y gravedad general de una enfermedad importante.

EVOLUCIÓN CLÍNICA Y FISIOPATOLOGÍA

La evolución natural del ARDS tiene tres fases.

1. *Fase exudativa*. Se caracteriza por edema alveolar e inflamación leucocítica, con desarrollo ulterior de membranas hialinas por daño alveolar difuso. El edema alveolar es más prominente en las porciones inferiores de los pulmones; esto causa atelectasias y decremento en la distensibilidad pulmonar. Se producen hipoxemia, taquipnea y disnea progresiva; el aumento del espacio muerto pulmonar también puede causar hipercapnia. La radiografía torácica revela opacidades alveolares e intersticiales bilaterales difusas. El diagnóstico diferencial es amplio, pero las causas frecuentes que deben considerarse son edema pulmonar cardiógeno, neumonía y hemorragia alveolar. A diferencia del edema pulmonar cardiógeno, la radiografía torácica en el ARDS rara vez muestra cardiomegalia, derrames pleurales o redistribución vascular pulmonar. La duración habitual de la fase exudativa es de hasta siete días y casi siempre comienza 12 a 36 h después de la agresión desencadenante.

2. *Fase proliferativa.* Esta fase puede durar desde unos siete hasta 21 días después de la lesión causante. Aunque la mayoría de los pacientes se recupera, en algunos hay lesión pulmonar progresiva y datos de fibrosis pulmonar. Incluso entre los individuos que tienen mejoría rápida, la disnea y la hipoxemia a menudo persisten durante esta fase.
3. *Fase fibrótica.* Aunque casi todos los enfermos se recuperan tres a cuatro semanas después de la lesión pulmonar inicial, algunos experimentan fibrosis progresiva, lo que amerita apoyo ventilatorio prolongado y oxígeno complementario.

Rx Tratamiento del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

Los adelantos recientes en el tratamiento subrayan la importancia de la atención intensiva general de los pacientes con ARDS, además de las estrategias ventilatorias protectoras pulmonares. La atención general requiere tratamiento del problema médico o quirúrgico subyacente que originó la lesión pulmonar; reducción al mínimo de las complicaciones yatrógenas (p. ej., las relacionadas con procedimientos); profilaxis de tromboembolia venosa y hemorragia de tubo digestivo; tratamiento rápido de infecciones, y apoyo nutricional adecuado. La **figura 15-1** presenta un algoritmo para el tratamiento inicial del ARDS.

APOYO VENTILATORIO MECÁNICO

Por lo general, los individuos con ARDS necesitan apoyo ventilatorio mecánico por hipoxemia y aumento del trabajo respiratorio. Mejoró de manera sustancial el pronóstico del ARDS cuando se identificó que la sobredistensión relacionada con el ventilador mecánico de las unidades pulmonares normales que se produce con la presión positiva puede ocasionar o exacerbar la lesión pulmonar, lo que agrava el ARDS. Las estrategias ventilatorias recomendadas hoy en día reducen la distensión alveolar, pero mantienen la ventilación hística adecuada. Ya se demostró de manera clara que los volúmenes ventilatorios bajos (≤6 ml/kg del peso corporal previsible)

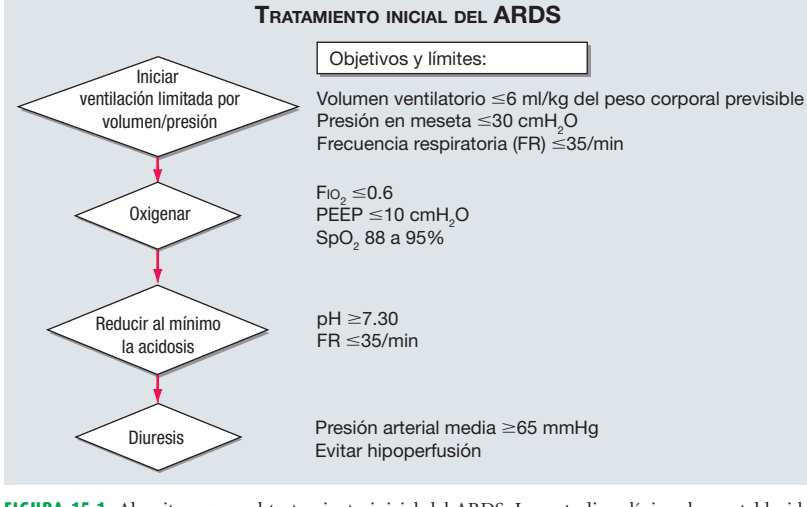


FIGURA 15-1. Algoritmo para el tratamiento inicial del ARDS. Los estudios clínicos han establecido metas terapéuticas basadas en evidencia para una estrategia por pasos en la ventilación mecánica temprana, oxigenación, corrección de acidosis y diuresis de pacientes graves con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

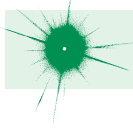
reducen la mortalidad en comparación con los volúmenes ventilatorios más altos (12 ml/kg del peso corporal previsible). En el ARDS puede haber colapso alveolar por acumulación de líquido alveolar e intersticial y pérdida del factor tensoactivo, lo que agrava la hipoxemia. Por lo tanto, los volúmenes ventilatorios bajos se combinan con el uso de presión positiva al final de la espiración (*positive end-expiratory pressure*, PEEP) en niveles que sirven para reducir al mínimo el colapso alveolar y alcanzar la oxigenación adecuada con la $F_{I_{O2}}$ más baja. No se ha demostrado que el uso de niveles de PEEP mayores de los requeridos para optimizar la oxigenación sea beneficioso. Otras técnicas que podrían mejorar la oxigenación al tiempo que reducen la distensión alveolar incluyen prolongación del tiempo inspiratorio en el respirador (ventilación con proporción invertida) y colocación del paciente en posición prona. Sin embargo, estas estrategias no tienen un efecto comprobado en el descenso de la mortalidad por síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

TRATAMIENTOS AUXILIARES

En los individuos con ARDS se incrementa la permeabilidad vascular pulmonar, lo que ocasiona edema intersticial y alveolar. Por lo tanto, sólo deben recibir los líquidos IV necesarios para mantener el gasto cardiaco adecuado y el aporte de oxígeno a los tejidos; esto se valora mediante el gasto urinario, el estado acidobásico y la presión arterial. Por ahora no hay datos convincentes que apoyen el uso de glucocorticoides u óxido nítrico en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

PRONÓSTICOS

La mortalidad por ARDS ha disminuido con las mejorías en los cuidados intensivos generales y la introducción de la ventilación con volumen ventilatorio bajo. La mortalidad actual por ARDS es de 41 a 65%; la mayor parte de los decesos se debe a septicemia e insuficiencia orgánica no pulmonar. El riesgo más alto de muerte por ARDS se relaciona con la edad avanzada, la disfunción orgánica preexistente (p. ej., enfermedad hepática crónica, inmunosupresión crónica, nefropatía crónica) y la lesión pulmonar directa (p. ej., neumonía, aspiración), en comparación con la lesión pulmonar indirecta (p. ej., septicemia, traumatismo, pancreatitis). La mayoría de los pacientes que sobrevive al ARDS no tiene discapacidad pulmonar significativa a largo plazo.



Para obtener un análisis más detallado, véase Levy BD, Shapiro SD, Cap. 262, pág. 1680, en HPMI-17.

16 Insuficiencia respiratoria

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

La insuficiencia respiratoria se define como el intercambio de gases inadecuado causado por el mal funcionamiento de uno o más componentes del sistema respiratorio.

Hay dos tipos principales de insuficiencia respiratoria: hipoxémica e hipercápnica. La insuficiencia respiratoria hipoxémica se define por la saturación arterial de oxígeno $<$90% mientras se respira una fracción inspirada de oxígeno $>$0.6. La insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda puede ser resultado de neumonía, edema pulmonar (cardiógeno o no) y hemorragia alveolar. La hipoxemia se produce por discrepancia entre la ventilación y la perfusión, y por cortocircuito intrapulmonar.

La insuficiencia respiratoria hipercápnica se caracteriza por acidosis respiratoria con pH <7.30. La insuficiencia respiratoria hipercápnica surge por el descenso en la ventilación por minuto o el aumento del espacio muerto fisiológico. Los trastornos que suelen asociarse a la insuficiencia respiratoria hipercápnica incluyen enfermedades neuromusculares, como miastenia grave, y enfermedades respiratorias relacionadas con fatiga de músculos respiratorios, como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD). En la insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda, la Pa_{CO2} casi siempre es >50 mmHg. En la insuficiencia respiratoria crónica agudizada, como ocurre a menudo en las exacerbaciones de la COPD, pueden observarse valores de Pa_{CO2} mucho más altos. En la insuficiencia respiratoria crónica agudizada, el grado de acidosis respiratoria, el estado mental y el grado de dificultad respiratoria son mejores indicadores de la necesidad de ventilación mecánica que una Pa_{CO2} específica.

MODOS DE VENTILACIÓN MECÁNICA

La insuficiencia respiratoria a menudo requiere ventilación mecánica. Suelen usarse varios modos de ventilación mecánica; los distintos modos se caracterizan por un factor activador (que el respirador percibe para iniciar una respiración ejercida por la máquina), un ciclo (que determina el final de la inspiración) y factores limitantes (valores especificados de parámetros clave que el respirador vigila y no permite que se rebasen). A continuación se describen cuatro modos de ventilación mecánica; en el **cuadro 16-1** se presenta información adicional.

- Ventilación de asistencia-control: el factor que activa la respiración producida por la máquina es el esfuerzo inspiratorio del paciente, lo cual da lugar a que se suministre una respiración sincronizada. Si no se detecta ningún esfuerzo en un intervalo predeterminado, la máquina suministra una respiración iniciada por el temporizador. El modo asistencia-control tiene ciclos regulados por volumen, con un volumen ventilatorio especificado por el operador. Uno de los factores limitativos es que el operador determina la frecuencia respiratoria mínima; los esfuerzos del paciente pueden originar frecuencias más altas. Otro de los factores restrictivos es el límite de presión en las vías respiratorias, que también ajusta el operador. Como el paciente recibe una respiración con volumen ventilatorio completo en cada esfuerzo inspiratorio, la taquipnea por el impulso no respiratorio (como el dolor) puede causar alcalosis respiratoria. En los individuos con obstrucción del flujo del aire (p. ej., asma o COPD) puede desarrollarse presión teleespiratoria positiva intrínseca.
- Ventilación mandatoria intermitente sincronizada (*synchronized intermittent mandatory ventilation*, SIMV): igual que con la ventilación de asistencia-control, la SIMV tiene ciclos regulados por volumen, con factores restrictivos semejantes. Como ocurre con la asistencia-control, el factor que active la respiración suministrada por la máquina puede ser el esfuerzo del paciente o un intervalo determinado. Sin embargo, si el siguiente esfuerzo inspiratorio del sujeto ocurre antes de que termine el intervalo para otra respiración obligatoria, sólo se permite el esfuerzo respiratorio espontáneo (sin apoyo de la máquina). Por lo tanto, el número de respiraciones suministradas por la máquina en la SIMV es limitado.
- Ventilación con control de presión (*pressure-support ventilation*, PCV): la PCV se inicia luego de un tiempo especificado y la presión inspiratoria que se aplica después de ese activador por tiempo tiene ciclos regulados también por tiempo. En este modo de ventilación, el nivel de la presión inspiratoria es un factor restrictivo especificado por el operador; el volumen ventilatorio alcanzado y la velocidad del flujo inspiratorio dependen de este límite de presión predeterminado y es probable que no se alcance un volumen ventilatorio o una ventilación por minuto específicos. En los pacientes en los que se desea una presión de las vías respiratorias limitante (p. ej., barotrauma) a menudo se usa la ventilación con control de presión.
- Ventilación con apoyo de presión (*pressure-support ventilation*, PSV): este modo de ventilación se activa por el esfuerzo inspiratorio del paciente. El ciclo de la PSV está determinado por la velocidad de flujo inspiratorio. Como no se proporciona una frecuencia respiratoria específica, este modo de ventilación puede combinarse con SIMV para asegurar que se alcance una frecuencia respiratoria adecuada en caso de depresión respiratoria.

CUADRO 16-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS MODOS USUALES DE VENTILACIÓN MECÁNICA

Modo del respirador	Variables independientes (ajustadas por el usuario)	Variables dependientes (vigiladas por el usuario)	Activador/límite del ciclo	Ventajas	Desventajas	Ajustes iniciales
ACVM[a]	F_{IO_2} Volumen ventilatorio Frecuencia ventilatoria Nivel de PEEP Patrón de flujo inspiratorio Flujo inspiratorio máximo Límite de presión	Presión máxima en vías respiratorias, Pa_{O_2}, Pa_{CO_2} Presión media de las vías respiratorias Proporción I/E	Paciente/temporizador Límite de presión	Respaldo del temporizador Sincronía paciente-respirador El paciente controla la ventilación por minuto	Inútil para la separación gradual Posibilidad de alcalosis respiratoria peligrosa	$F_{IO_2} = 1.0$[b] $V_t = 10\text{-}15$ ml/kg[a] $f = 12\text{-}15$/min PEEP = 0-5 cmH_2O Flujo inspiratorio = 60 L/min
SIMV[a]	Las mismas que para ACMV	Las mismas que para ACMV	Igual que para ACMV	El respaldo del temporizador es útil para la separación gradual	Falta de sincronía potencial	Igual que para ACMV[a]
PCV[a]	F_{IO_2} Nivel de presión inspiratoria Frecuencia ventilatoria Nivel de PEEP Límite de presión Proporción I/E	Volumen ventilatorio Velocidad, patrón de flujo Ventilación por minuto Pa_{O_2}, Pa_{CO_2}	Temporizador/paciente Temporizador/límite de presión	Presiones del sistema reguladas Útil para tratamiento de barotrauma Respaldo del temporizador	Requiere sedación intensa Inútil para separación gradual	$F_{IO_2} = 1.0$[b] PC = 20-40 cmH_2O[a] PEEP = 5-10 cmH_2O $f = 12\text{-}15$/min I/E = 0.7/1-4/1
PSV	F_{IO_2} Nivel de presión inspiratoria PEEP Límite de presión	Las mismas que para PCV + proporción I/E	Flujo inspiratorio Límite de presión	Asegura la sincronía Adecuada para separación gradual	Sin respaldo de temporizador	$F_{IO_2} = 0.5\text{-}1.0$[b] PS = 10-30 cmH_2O 5 cmH_2O es el nivel usual PEEP = 0-5 cmH_2O

[a] La ventilación a pulmón abierto implica el uso de cualesquiera de estos modos específicos con volúmenes ventilatorios (o presiones aplicadas) para alcanzar 5 a 6 ml/kg y presiones positivas al final de la espiración para alcanzar el reclutamiento alveolar máximo.
[b] Por lo general, la F_{IO_2} se ajusta al principio en 1.0, a menos que haya una indicación clínica específica para reducir al mínimo la F_{IO_2}, como el antecedente de quimioterapia con bleomicina. Una vez que se documenta la oxigenación adecuada con el análisis de gases en sangre arterial, la F_{IO_2} debe disminuirse en decrementos de 0.1 a 0.2 según se tolere, hasta que se alcance la F_{IO_2} más baja tolerable para una $Sa_{O_2} > 90\%$.

Abreviaturas: *f*, frecuencia; I/E, inspiración/espiración; F_{IO_2}, oxígeno inspirado; PEEP, presión positiva al final de la espiración; para los modos de ventilación, véase el texto; V_t, ventilación corriente.

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON VENTILACIÓN MECÁNICA

La atención general de los pacientes con ventilación mecánica se revisa en el capítulo 5, junto con la separación gradual de la ventilación mecánica. A menudo se usa una sonda endotraqueal con manguito para aplicar ventilación con presión positiva con gas acondicionado. Después de que la sonda endotraqueal ha estado colocada por un periodo prolongado, debe considerarse la traqueostomía, sobre todo para mejorar la comodidad y el manejo de las secreciones respiratorias. No existe un marco temporal absoluto para la colocación de traqueostomía, pero debe considerarse en los pacientes con probabilidad de requerir apoyo ventilatorio por más de tres semanas.

La ventilación mecánica puede causar diversas complicaciones. El barotrauma, la distensión excesiva y el daño al tejido pulmonar casi siempre surgen con presiones altas en las vías respiratorias (>50 cmH_2O). El barotrauma puede ocasionar neumomediastino, enfisema subcutáneo y neumotórax; el neumotórax casi siempre se trata con toracostomía por sonda. La neumonía relacionada con el respirador es una complicación importante de la ventilación mecánica; los patógenos frecuentes incluyen *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos, así como *Staphylococcus aureus*.

En algunas circunstancias debe considerarse la ventilación incruenta con presión positiva aplicada a través de una mascarilla nasal o facial bien ajustada para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria inminente. La ventilación con apoyo de presión casi siempre se usa para la ventilación incruenta; también puede incluirse presión positiva al final de la espiración (*positive end-expiratory pressure*, PEEP). La ventilación incruenta con presión positiva se ha usado con éxito en el tratamiento de exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 139) y parece que disminuye el riesgo de neumonía relacionada con el respirador.

Para obtener un análisis más detallado, véase Ingenito EP, Cap. 263, pág. 1684, en HPMI-17.

17 Confusión, estupor y coma

ABORDAJE DEL PACIENTE: TRASTORNOS DE LA CONCIENCIA

Los trastornos de la conciencia son frecuentes; siempre indican alguna alteración del sistema nervioso. La valoración debe establecer si existe un cambio en el nivel de conciencia (somnolencia, estupor, coma) o en el contenido de la conciencia (confusión, perseveración, alucinaciones). La *confusión* es la falta de claridad en el pensamiento con falta de atención; el término *delirio* se usa para describir un estado de confusión aguda; *estupor* es un estado en el que se requieren estímulos vigorosos para inducir una respuesta; *coma*, una condición con falta de respuesta. Los pacientes en tales estados casi siempre se encuentran graves y deben valorarse los factores etiológicos (**cuadros 17-1** y **17-2**).

DELIRIO

El delirio es un diagnóstico clínico que se hace junto al paciente; son necesarios el interrogatorio y la exploración física cuidadosos, así como centrarse en las causas frecuentes del delirio, en especial toxinas y trastornos metabólicos. Por lo general, la observación revela nivel alterado de conciencia o déficit de atención. La atención puede valorarse mediante una prueba sencilla de series de nú-

CUADRO 17-1 CAUSAS FRECUENTES DEL DELIRIO

- Toxinas
  - Medicamentos por prescripción, en especial aquellos con propiedades anticolinérgicas, narcóticos y benzodiazepinas
  - Drogas de abuso: intoxicación alcohólica y abstinencia alcohólica, opiáceos, éxtasis, LSD, GHB, PCP; cetamina, cocaína
  - Tóxicos: inhalantes, monóxido de carbono, etilenglicol, pesticidas
- Trastornos metabólicos
  - Trastornos electrolíticos: hipoglucemia, hiperglucemia, hiponatriemia, hipernatriemia, hipercalciemia, hipocalciemia, hipomagnesiemia
  - Hipotermia e hipertermia
  - Insuficiencia pulmonar: hipoxemia e hipercapnia
  - Insuficiencia hepática/encefalopatía hepática
  - Insuficiencia renal/uremia
  - Insuficiencia cardiaca
  - Deficiencias vitamínicas: B_{12}, tiamina, folato, niacina
  - Deshidratación y desnutrición
  - Anemia
- Infecciones
  - Infecciones sistémicas: infecciones urinarias, neumonía, infecciones de piel y tejidos blandos, septicemia
  - Infecciones del SNC: meningitis, encefalitis, absceso cerebral
- Trastornos endocrinos
  - Hipertiroidismo, hipotiroidismo
  - Hiperparatiroidismo
  - Insuficiencia suprarrenal
- Trastornos vasculares cerebrales
  - Estados de hipoperfusión global
  - Encefalopatía hipertensiva
  - Accidente vascular cerebral isquémico focal y hemorragias: sobre todo lesiones parietales y talámicas del lado no dominante
- Trastornos autoinmunitarios
  - Vasculitis del SNC
  - Lupus cerebral
- Trastornos relacionados con convulsiones
  - Estado epiléptico no convulsivo
  - Convulsiones intermitentes con estados posictales prolongados
- Trastornos neoplásicos
  - Metástasis difusas al cerebro
  - Gliomatosis cerebral
  - Meningitis carcinomatosa
- Hospitalización
- Delirio terminal al final de la vida

Abreviaturas: LSD, dietilamida del ácido lisérgico; GHB, hidroxibutirato γ; PCP, fenciclidina; SNC, sistema nervioso central.

meros en la misma cama; se pide al paciente que repita sucesivamente secuencias aleatorias cada vez más largas de números comenzando con dos dígitos seguidos; la repetición de cuatro dígitos o menos casi siempre indica déficit de atención, a menos que haya barreras auditivas o del idioma. El delirio pasa desapercibido en muchos casos, sobre todo en individuos que se encuentran en un estado tranquilo e hipoactivo.

Una estrategia rentable para valorar el delirio consiste en dejar que el interrogatorio y la exploración física guíen las pruebas. No hay un algoritmo individual que se adapte a todos los pacientes

CUADRO 17-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL COMA

1. Enfermedades que no causan signos neurológicos focales o de lateralización, casi siempre con funciones normales del tallo encefálico; la CT y el contenido celular del LCR son normales
   a. Intoxicaciones; alcohol, sedantes, opiáceos, etcétera
   b. Trastornos metabólicos; anoxia, hiponatriemia, hipernatriemia, hipercalciemia, acidosis diabética, hiperglucemia hiperosmolar no cetósica, hipoglucemia, uremia, coma hepático, hipercapnia, crisis de Addison, hipotiroidismo, hipertiroidismo, deficiencia nutricional profunda
   c. Infecciones sistémicas graves: neumonía, septicemia, fiebre tifoidea, paludismo, síndrome de Waterhouse-Friderichsen
   d. Choque por cualquier causa
   e. Estados posconvulsivos, estado epiléptico, epilepsia subclínica
   f. Encefalopatía hipertensiva, eclampsia
   g. Hipertermia grave, hipotermia
   h. Concusión
   i. Hidrocefalia aguda
2. Enfermedades que causan irritación meníngea con o sin fiebre, y con exceso de leucocitos o eritrocitos en el LCR, casi siempre sin signos cerebrales focales o de lateralización, ni signos del tallo encefálico; la CT o la MRI no muestran una tumoración
   a. Hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma, malformación arteriovenosa, traumatismo
   b. Meningitis bacteriana aguda
   c. Encefalitis vírica
   d. Diversas: embolia grasa, embolia por colesterol, meningitis carcinomatosa y linfomatosa, etc.
3. Enfermedades que causan signos focales del tallo encefálico o cerebrales de lateralización, con o sin cambios en el LCR; la CT y la MRI son anormales
   a. Hemorragia hemisférica (ganglionar basal, talámica) o infarto (territorio grande de la arteria cerebral media) con compresión secundaria del tallo encefálico
   b. Infarto del tallo encefálico por trombosis o embolia de la arteria basilar
   c. Absceso cerebral, empiema subdural
   d. Hemorragia epidural y subdural, contusión cerebral
   e. Tumor cerebral con edema circundante
   f. Hemorragia e infarto cerebelares y pontinos
   g. Lesión cerebral traumática diseminada
   h. Coma metabólico (véase antes) con daño focal preexistente
   i. Diversos: trombosis venosa, encefalitis por herpes simple, embolia cerebral múltiple por endocarditis bacteriana, leucoencefalitis hemorrágica aguda, encefalomielitis aguda diseminada (posinfecciosa), púrpura trombocitopénica trombótica, vasculitis cerebral, gliomatosis cerebral, apoplejía hipofisaria, linfoma intravascular, etcétera

Nota: LCR, líquido cefalorraquídeo.

debido a la gran cantidad de causas potenciales, pero el **cuadro 17-3** presenta un abordaje por pasos.

El tratamiento del paciente con delirio comienza con la corrección del factor desencadenante subyacente (p. ej., los pacientes con infecciones deben recibir los antibióticos apropiados y la corrección prudente de los trastornos electrolíticos). Algunos métodos relativamente sencillos de atención de apoyo pueden ser muy eficaces, como la reorientación frecuente por parte del personal; conservación de los ciclos de sueño y vigilia, y el intento para simular el ambiente doméstico en lo posible. Las restricciones químicas exacerban el delirio y sólo deben usarse cuando sea necesario para proteger al paciente o al personal contra posibles lesiones; por lo general, se eligen los antipsicóticos en dosis bajas.

CUADRO 17-3 VALORACIÓN POR PASOS DE UN PACIENTE CON DELIRIO

- Valoración inicial
  - Interrogatorio con atención especial a los medicamentos (incluidos los disponibles en mostrador y las plantas medicinales)
  - Exploración física general y examen neurológico
  - Biometría hemática completa
  - Panel electrolítico, incluidos calcio, magnesio y fósforo
  - Pruebas de función hepática, incluida albúmina
  - Pruebas de función renal
- Valoración primaria, que es guiada por la valoración inicial
  - Detección de infección sistémica
    - Análisis y cultivo de orina
    - Radiografía torácica
    - Hemocultivos
  - Electrocardiograma
  - Gases en sangre arterial
  - Detección toxicológica sérica y urinaria (realizar antes en sujetos jóvenes)
  - Imágenes cerebrales con MRI, con difusión y gadolinio (de preferencia) o CT
  - Sospecha de infección del SNC: punción lumbar después de imágenes cerebrales
  - Sospecha de causa relacionada con convulsiones: electroencefalograma (EEG) (si la sospecha es alta se realiza de inmediato)
- Valoración secundaria, que es guiada por la valoración inicial
  - Concentraciones de vitaminas: B_{12}, folato, tiamina
  - Pruebas endocrinológicas: hormona estimulante de la tiroides (TSH) y tiroxina libre; cortisol
  - Amoniaco sérico
  - Velocidad de eritrosedimentación
  - Pruebas serológicas autoinmunitarias: anticuerpos antinucleares (ANA), concentraciones de complemento, p-ANC, c-ANCA
  - Pruebas serológicas infecciosas: reagina plasmática rápida; pruebas micóticas y víricas si la sospecha es alta; anticuerpo contra VIH
  - Punción lumbar (si no se ha realizado aún)
  - MRI cerebral con y sin gadolinio (si no se ha hecho aún)

Nota: p-ANCA, anticuerpo citoplásmico contra neutrófilo perinuclear; c-ANCA, anticuerpo citoplásmico contra neutrófilo citoplásmico.

COMA

Ya que el coma exige atención inmediata, el médico debe aplicar una estrategia organizada. Casi todos los casos de coma tienen su origen en una amplia variedad de anormalidades bilaterales de los hemisferios cerebrales o en la disminución de la actividad del sistema reticular activador del tallo encefálico.

Interrogatorio. Debe tratar de despertarse al paciente, de ser posible, y preguntar sobre el uso de insulina, narcóticos, anticoagulantes, otros fármacos por prescripción, intento suicida, traumatismo reciente, cefalea, epilepsia, problemas médicos significativos y síntomas previos. Hay que entrevistar a los testigos y familiares, a menudo por teléfono. El antecedente de cefalea súbita seguida de pérdida de la conciencia sugiere hemorragia intracraneal; el precedente de vértigo, náusea, diplopía, ataxia y trastornos sensitivos en la mitad del cuerpo sugieren insuficiencia circulatoria basilar; el dolor torácico, las palpitaciones y el desmayo permiten suponer una causa cardiovascular.

Valoración inmediata. Deben atenderse los problemas respiratorios y cardiovasculares agudos antes de la valoración neurológica. Se evalúan los signos vitales y se inicia el apoyo apropiado. Hay que administrar tiamina, glucosa y naloxona si no hay una causa aparente inmediata del coma.

Se extrae sangre para medición de glucosa, electrólitos, calcio, así como pruebas de función renal (nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina) y hepática (amoniaco, transaminasas). Además, se busca la presencia de alcohol y otras toxinas. El análisis de gases en sangre arterial es útil en pacientes con neumopatía y trastornos acidobásicos. La fiebre, en especial con exantema petequial, sugiere meningitis. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) es esencial para el diagnóstico de meningitis y encefalitis; la punción lumbar no debe posponerse si existe la posibilidad de meningitis, pero hay que obtener antes una tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) para descartar una tumoración. Puede iniciarse la cobertura antibiótica empírica para meningitis hasta que se tengan los resultados del LCR. La fiebre con piel seca sugiere choque de calor o intoxicación con anticolinérgicos. La hipotermia indica mixedema, intoxicación, septicemia, exposición o hipoglucemia. La hipertensión pronunciada surge cuando se incrementa la presión intracraneal (*intracranial pressure*, ICP) y cuando hay encefalopatía hipertensiva.

Examen neurológico. Hay que centrarse en establecer el mejor nivel de funcionamiento del paciente y en descubrir signos que permitan un diagnóstico específico. Debe valorarse la mejor función motora y sensitiva del paciente comatoso mediante la valoración de respuestas reflejas ante estímulos nocivos; se registra cualquier respuesta asimétrica, lo cual sugiere una lesión focal. El mioclono multifocal indica la probabilidad de un trastorno metabólico, las sacudidas intermitentes a veces son el único signo de una convulsión.

Capacidad de respuesta. Se aplican estímulos de intensidad creciente para valorar el grado de respuesta y cualquier asimetría en la función sensitiva o motora. Las respuestas motoras pueden ser intencionales o reflejas. La flexión espontánea de los codos con extensión de las piernas, llamada respuesta de *descorticación*, acompaña al daño grave del hemisferio contralateral, arriba del mesencéfalo. La rotación interna de los brazos con extensión de los codos, muñecas y piernas, llamada respuesta de *descerebración*, sugiere daño mesencefálico o diencefálico. Estos reflejos posturales se presentan en estados encefalopáticos profundos.

Signos pupilares. En los pacientes comatosos, las pupilas simétricas, redondas y reactivas descartan el daño mesencefálico como causa y sugieren alguna anormalidad metabólica. Las pupilas diminutas se observan en la sobredosis de narcóticos (excepto meperidina, que produce pupilas de tamaño mediano), daño en la protuberancia anular, hidrocefalia o hemorragia talámica. La respuesta a la naloxona y la presencia de movimientos oculares reflejos (casi siempre intactos en la sobredosis farmacológica) permiten distinguir estos casos. La respuesta deficiente de una sola pupila grande, a menudo ovalada, se debe a lesiones en el mesencéfalo o compresión del tercer nervio craneal, como ocurre en la hernia transtentorial. La midriasis bilateral sin respuesta indica daño grave del mesencéfalo, sobredosis de anticolinérgico o traumatismo ocular.

Movimientos oculares. Se examinan los movimientos oculares espontáneos y reflejos. La divergencia horizontal intermitente es frecuente en la somnolencia. Los movimientos horizontales, lentos, de un lado a otro sugieren disfunción de ambos hemisferios. La desviación ocular conjugada a un lado indica daño pontino en el lado contrario o una lesión en el lóbulo frontal del mismo lado ("*los ojos miran hacia la lesión hemisférica y al lado contrario de la lesión del tallo encefálico*"). La aducción de un ojo en reposo con incapacidad para mover el ojo en sentido lateral indica parálisis del nervio abductor (VI), frecuente en el incremento de la presión intracraneal y en el daño pontino. El ojo con midriasis sin respuesta a menudo se mantiene en abducción en reposo y no puede aducirse del todo por disfunción del tercer nervio, como ocurre en la hernia transtentorial. La separación vertical de los ejes oculares (desviación oblicua) sucede en las lesiones pontinas o cerebelares. La maniobra de ojos de muñeca (reflejo oculocefálico) y los movimientos oculares inducidos por frío y calor permiten diagnosticar parálisis de la mirada o de nervios craneales en los pacientes que no mueven los ojos en forma intencional. Para valorar la maniobra de ojos de muñeca se observan los movimientos oculares en respuesta a la rotación lateral de la cabeza (no debe hacerse en individuos con posible lesión cervical); el movimiento conjugado completo de los ojos ocurre en la disfunción de ambos hemisferios. En los pacientes con función intacta del tallo encefálico, la elevación de la

cabeza a 60° sobre el plano horizontal y la irrigación del conducto auditivo externo con agua fría produce desviación tónica de la mirada al lado del oído irrigado ("prueba térmica fría"). En los pacientes conscientes causa nistagmo, vértigo y vómito.

Patrones respiratorios. El patrón respiratorio sugiere el sitio del daño neurológico. La respiración de Cheyne-Stokes (periódica) ocurre en la disfunción de ambos hemisferios y es frecuente en las encefalopatías metabólicas. Los patrones respiratorios compuestos por jadeos y otros patrones respiratorios anormales indican daño en la parte inferior del tallo encefálico; estos individuos casi siempre requieren intubación y asistencia ventilatoria.

Examen radiológico. Las lesiones que ocasionan el incremento de la presión intracraneal alteran la conciencia. La CT o las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) del cerebro a menudo son anormales en el coma, pero es posible que no sean diagnósticas; el tratamiento adecuado no debe posponerse mientras se espera la CT o la MRI. Los pacientes con alteración de la conciencia por presión intracraneal alta pueden deteriorarse con rapidez; la CT urgente es necesaria para confirmar la presencia de alguna tumoración y para guiar la descompresión quirúrgica. La CT es normal en algunos pacientes con hemorragia subaracnoidea; por lo tanto, el diagnóstico depende de la historia clínica combinada con la presencia de eritrocitos o xantocromía en el líquido cefalorraquídeo. A veces son necesarias la angiografía por resonancia magnética o la angiografía cerebral para confirmar un accidente vascular cerebral basilar como causa del coma en individuos con signos del tallo encefálico. El EEG es útil en los estados inducidos por fármacos o alteraciones metabólicas, pero rara vez es diagnóstico, salvo en el coma por convulsiones o encefalitis herpética.

MUERTE CEREBRAL

Se produce por el cese total de la función cerebral mientras se mantiene la función somática por medios artificiales y el corazón continúa el bombeo. Desde la perspectiva legal y ética, equivale a la muerte cardiorrespiratoria. El enfermo no responde a ninguna forma de estimulación (destrucción cortical diseminada), no existen reflejos del tallo encefálico (daño global del tallo encefálico) y la apnea es completa (destrucción del bulbo raquídeo). La demostración de la apnea requiere que la P_{CO2} sea lo bastante alta para estimular la respiración, al tiempo que se mantienen la P_{O2} y la presión arterial. El EEG es isoeléctrico con ganancia alta. No es necesaria la ausencia de reflejos tendinosos profundos porque es posible que la médula espinal funcione. Debe tenerse especial cuidado en descartar toxicidad farmacológica e hipotermia antes de hacer el diagnóstico de muerte cerebral. El diagnóstico sólo se establece si el estado persiste por cierto periodo acordado, casi siempre 6 a 24 h.

Para obtener un análisis más detallado, véase Josephson SA, Miller BL, Cap. 26, pág. 158, en HPMI-17 y Ropper AH, Cap. 268, pág. 1714, en HPMI-17.

18 Accidente vascular cerebral

Inicio súbito de una deficiencia neurológica por un mecanismo vascular: 85% es de origen isquémico; en 15% de los casos se trata de hemorragias primarias [subaracnoidea (cap. 19) e intraparenquimatosa]. Un déficit isquémico que se resuelve en poco tiempo se denomina *accidente isquémico transitorio* (*transient ischemic attack*, TIA); a menudo se establece 24 h como el límite entre el TIA y el accidente vascular cerebral (AVC), ya sea que haya ocurrido o no un infarto, aunque la mayor parte de los TIA dura entre 5 y 15 min. El AVC es la causa principal de discapacidad neurológica en adultos; 200 000 muertes cada año en Estados Unidos. Es mucho lo que puede hacerse para reducir la morbilidad y mortalidad mediante la prevención y la intervención urgente.

FISIOPATOLOGÍA

El accidente vascular cerebral isquémico casi siempre se debe a la oclusión embólica de vasos cerebrales importantes; la fuente del émbolo puede ser el corazón, el cayado aórtico u otras lesiones arteriales, como las arterias carótidas. Las lesiones isquémicas profundas pequeñas casi siempre se relacionan con afección intrínseca de pequeños vasos (apoplejías lagunares). Los accidentes vasculares cerebrales de flujo bajo suceden cuando hay estenosis proximal grave con colaterales insuficientes que son puestos a prueba por episodios de hipotensión sistémica. Por lo general, las hemorragias se deben a rotura de aneurismas o vasos pequeños dentro del tejido cerebral. La recuperación de un AVC depende de los vasos colaterales, la presión arterial, así como del sitio específico y el mecanismo de oclusión vascular. Si el flujo sanguíneo se restaura antes que haya muerte celular significativa, es probable que el paciente tenga sólo síntomas transitorios, o sea un accidente isquémico transitorio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Accidente vascular cerebral isquémico. En los episodios isquémicos es típico el inicio súbito y drástico de síntomas neurológicos focales. Es posible que los pacientes no busquen ayuda por sí mismos porque rara vez tienen dolor y podrían perder la apreciación de que algo malo les ocurre (*anosognosia*). Los síntomas reflejan el territorio vascular afectado (**cuadro 18-1**). La ceguera monocular transitoria (amaurosis fugaz) es una forma particular de TIA causada por isquemia retiniana; los pacientes describen una sombra que desciende sobre el campo visual.

Síndromes lagunares (AVC de vasos pequeños). Los más frecuentes son los siguientes:

- Hemiparesia motora pura de la cara, brazo y pierna (cápsula interna o protuberancia anular)
- Accidente vascular cerebral sensitivo puro (tálamo ventral)
- Hemiparesia atáxica (protuberancia anular o cápsula interna)
- Disartria, mano torpe (protuberancia o rodilla de la cápsula interna)

Hemorragia intracraneal. En algunos casos hay vómito y somnolencia, casi la mitad experimenta cefalea. Muchas veces, los signos y síntomas no se limitan a un solo territorio vascular. Las causas son diversas, pero la más frecuente es la hipertensión (**cuadro 18-2**). Las hemorragias hipertensivas casi siempre ocurren en las localizaciones siguientes:

- Putamen: hemiparesia contralateral
- Tálamo: hemiparesia con deficiencia sensitiva prominente
- Protuberancia anular: cuadriplejía, pupilas "diminutas", movimientos oculares horizontales anormales
- Cerebelo: cefalea, vómito, ataxia de la marcha

Una deficiencia neurológica que avanza de manera implacable durante 5 a 30 min sugiere hemorragia intracerebral.

Rx Tratamiento del accidente vascular cerebral

En la **figura 18-1** se indican los principios terapéuticos. Es necesario distinguir el AVC de los posibles cuadros que lo simulan, como convulsiones, migraña, tumores y trastornos metabólicos. Después de la estabilización inicial, es necesaria una tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) sin contraste de la cabeza para diferenciar el AVC isquémico del hemorrágico. En los accidentes vasculares cerebrales isquémicos grandes, las anormalidades en la CT casi siempre son evidentes en las primeras horas, pero los infartos pequeños a veces son difíciles de visualizar con esta técnica. La angiografía por CT o por resonancia magnética (*computed tomography angiography/magnetic resonance angiography*, CTA/MRA) y la perfusión ayudan a revelar oclusiones vasculares y el tejido en riesgo de infarto. Las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) con difusión son muy sensibles para identificar fenómenos isquémicos, incluso minutos después de su inicio.

CUADRO 18-1 LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DEL ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Signos y síntomas
Hemisferio cerebral, cara lateral (arteria cerebral media)
Hemiparesia Deficiencia sensitiva en la mitad del cuerpo Afasia motora (de Broca): habla vacilante con dificultad para articular; se conserva la comprensión Afasia central (de Wernicke): anomia, comprensión deficiente, habla en jerga Negligencia unilateral, apraxias Hemianopía o cuadrantopía homónima Preferencia de la mirada, ojos desviados al lado de la lesión
Hemisferio cerebral, cara medial (arteria cerebral anterior)
Parálisis del pie y la pierna sin paresia del brazo Pérdida sensitiva cortical en la pierna Reflejos de prensión y succión Incontinencia urinaria Apraxia de la marcha
Hemisferio cerebral, cara posterior (arteria cerebral posterior)
Hemianopía homónima Ceguera cortical Deficiencia de memoria Pérdida sensitiva densa, dolor espontáneo, disestesias, coreoatetosis
Tallo encefálico, mesencéfalo (arteria cerebral posterior)
Parálisis de tercer nervio y hemiplejía contralateral Parálisis o paresia del movimiento ocular vertical Nistagmo de convergencia, desorientación
Tallo encefálico, unión de protuberancia y bulbo (arteria basilar)
Parálisis facial Paresia para abducción ocular Paresia de la mirada conjugada Deficiencia sensitiva hemifacial Síndrome de Horner Disminución de sensibilidad al dolor y la temperatura en la mitad del cuerpo (con o sin afección de la cara) Ataxia
Tallo encefálico, parte lateral del bulbo (arteria vertebral)
Vértigo, nistagmo Síndrome de Horner (miosis, ptosis, disminución de transpiración) Ataxia, cae al lado de la lesión Alteración sensitiva al dolor y temperatura en la mitad del cuerpo, con o sin afección de la cara

ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO AGUDO

La atención del paciente en los centros especializados en accidentes vasculares cerebrales seguida de servicios de rehabilitación mejora los pronósticos neurológicos y reduce la mortalidad. Los tratamientos diseñados para revertir o disminuir el infarto del tejido incluyen: 1) apoyo médico, 2) trombólisis y técnicas endovasculares, 3) agentes antiplaquetarios, 4) anticoagulación y 5) protección neurológica.

CUADRO 18-2 CAUSAS DE HEMORRAGIA INTRACRANEAL

Causa	Localización	Comentarios
Traumatismo cefálico	Parénquima: lóbulos frontales, lóbulos temporales anteriores, subaracnoidea	Lesión por golpe y contragolpe durante desaceleración cerebral
Hemorragia hipertensiva	Putamen, globo pálido, tálamo, hemisferio cerebelar, protuberancia anular	La hipertensión crónica produce hemorragia en pequeños vasos (~100 µm) en estas regiones
Transformación de infarto isquémico previo	Ganglio basal, regiones subcorticales, lobular	Ocurre en 1 a 6% de accidentes vasculares cerebrales isquémicos con predilección por grandes infartos hemisféricos
Tumor cerebral metastásico	Lobular	Pulmonar, coriocarcinoma, melanoma, carcinoma de células renales, tiroideo, mixoma auricular
Coagulopatía	Cualquiera	Causa infrecuente; a menudo se relaciona con accidente vascular cerebral previo o anomalía vascular subyacente
Fármaco	Lobular, subaracnoidea	Cocaína, anfetamina, fenilpropanolamina
Malformación arteriovenosa	Lobular, intraventricular, subaracnoidea	El riesgo de hemorragia es de 2 a 4% por año
Aneurisma	Subaracnoidea, parénquima, rara vez subdural	Formas micótica y no micótica de aneurismas
Angiopatía amiloide	Lobular	Enfermedad degenerativa de vasos intracraneales; vínculo con enfermedad de Alzheimer, rara en pacientes <60 años
Angioma cavernoso	Parénquima	Múltiples angiomas cavernosos vinculados con mutaciones en genes KRIT1, CCM2 y PDCD10
Fístula arteriovenosa dural	Lobular, subaracnoidea	Causa hemorragia por hipertensión venosa
Telangiectasias capilares	Casi siempre tallo encefálico	Causa rara de hemorragia

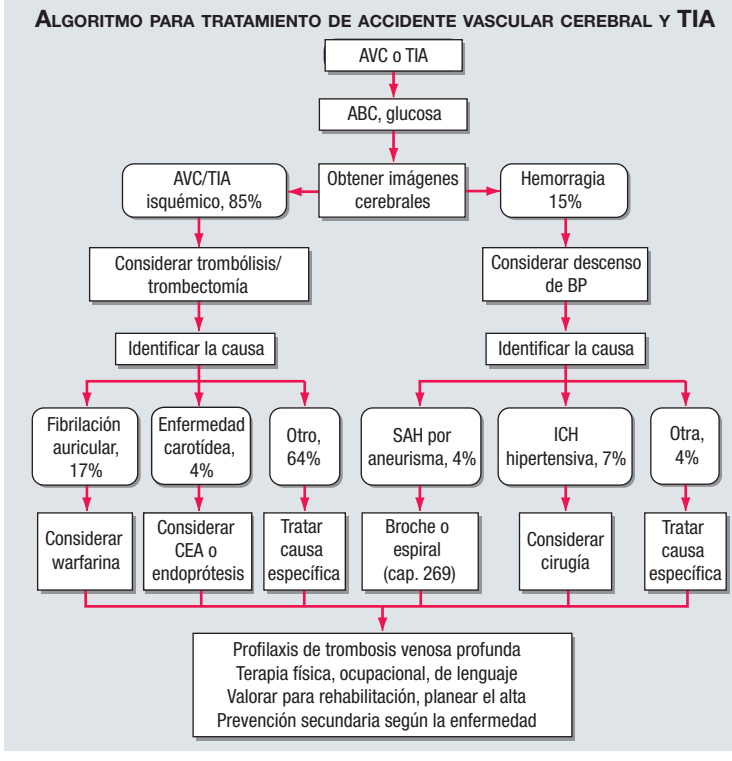


FIGURA 18-1. Tratamiento médico del accidente vascular cerebral y el accidente isquémico transitorio. Los cuadros redondeados son diagnósticos; los rectángulos son intervenciones. Los números son porcentajes de accidente vascular cerebral en general. Abreviaturas: TIA, accidente isquémico transitorio; AVC, accidente vascular cerebral; ABC, vías respiratorias, respiración, circulación; BP, presión arterial; CEA, endarterectomía carotídea; SAH, hemorragia subaracnoidea; ICH, hemorragia intracerebral.

Apoyo médico

El objetivo inmediato es optimizar la perfusión en la zona de penumbra isquémica que rodea al infarto. La presión arterial nunca debe reducirse en forma precipitada (exacerba la isquemia subyacente), sólo en las situaciones más extremas debe disminuirse en forma gradual (p. ej., hipertensión maligna con presión >220/120, o si se planea trombólisis, presión arterial >185/110 mmHg). El volumen intravascular debe mantenerse con líquidos isotónicos, ya que la restricción de volumen rara vez es útil. A veces es necesario el tratamiento osmótico con manitol para controlar el edema en grandes infartos, pero debe reponerse el volumen isotónico para evitar la hipovolemia. En el infarto (o hemorragia) cerebelar puede haber deterioro rápido por compresión del tallo encefálico e hidrocefalia, lo que requiere intervención quirúrgica.

Trombólisis y técnicas endovasculares

En algunas deficiencias isquémicas con menos de 3 h de duración, sin hemorragia según los criterios de CT, es conveniente el tratamiento trombolítico con activador hístico del plasminógeno recombinante por vía intravenosa (**cuadro 18-3**). El AVC isquémico por oclusión intracraneal

CUADRO 18-3 ADMINISTRACIÓN DE ACTIVADOR HÍSTICO DE PLASMINÓGENO RECOMBINANTE (RTPA) INTRAVENOSO PARA ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO AGUDO[a]

Indicación	Contraindicación
Diagnóstico clínico de AVC	Presión arterial sostenida >185/110 a pesar de tratamiento
Tiempo entre el inicio de síntomas y la administración del fármaco ≤3 h	Plaquetas <100 000; hematócrito <25%; glucosa <50 o >400 mg/100 ml
CT sin hemorragia ni edema en >1/3 del territorio de la arteria cerebral media	Uso de heparina antes de 48 h y PTT prolongado o INR aumentado
Edad ≥18 años	Mejoría rápida de síntomas
Consentimiento del paciente o sustituto	AVC previo o lesión cefálica en los 3 meses previos; hemorragia intracraneal previa
	Cirugía mayor en los 14 días previos
	Síntomas de AVC menor
	Hemorragia de tubo digestivo en los 21 días previos
	Infarto miocárdico reciente
	Coma o estupor

Administración de rtPA

- Acceso intravenoso con dos catéteres IV periféricos (evitar catéter arterial o central)
- Revisar elegibilidad para rtPA
- Administrar 0.9 mg/kg IV (máximo 90 mg), con 10% de la dosis total en bolo, seguido del resto en 1 h
- Vigilancia frecuente de presión arterial con manguito
- Sin otro tratamiento antitrombótico en 24 h
- En caso de que empeore el estado neurológico o no pueda controlarse la presión arterial, detener infusión, administrar crioprecipitado y repetir en forma urgente la imagen cerebral
- Evitar sondeo uretral por ≥2 h

[a] Consúltese en el envase de la activasa (activador hístico de plasminógeno) la lista completa de contraindicaciones y las dosis.
Nota: AVC, accidente vascular cerebral; CT, tomografía computarizada; INR, índice internacional normalizado; PTT, tiempo parcial de tromboplastina.

de vasos grandes conlleva altos índices de morbilidad y mortalidad; los pacientes con tales oclusiones se benefician con trombólisis intraarterial (<6 h de evolución) o embolectomía (<8 h de evolución) realizada al momento de un angiograma cerebral urgente en centros especializados. Sólo un pequeño porcentaje de individuos con AVC se atiende lo bastante pronto para aplicar estas técnicas.

Antiplaquetarios

El ácido acetilsalicílico (hasta 325 mg/día) es seguro y conlleva un beneficio pequeño, pero definitivo, en el AVC agudo.

Anticoagulación

Los estudios no apoyan el uso de heparina ni otros anticoagulantes en pacientes con AVC agudo, aunque algunos médicos aún administran este tratamiento en situaciones específicas, como TIA en presencia de fibrilación auricular.

Protección neurológica

La hipotermia es eficaz en el coma después de paro cardiaco, pero no se ha estudiado en forma adecuada en pacientes con AVC. Otros agentes neuroprotectores no muestran beneficio en estudios en seres humanos, a pesar de los datos alentadores en animales.

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL AGUDA

La CT sin contraste de la cabeza confirma el diagnóstico. Debe identificarse y corregirse en forma rápida cualquier coagulopatía. Cerca del 50% de los pacientes muere; el pronóstico depende del

volumen y la localización del hematoma. A los individuos con estupor o en coma casi siempre se les administra tratamiento provisional para aumento de la presión intracraneal. Debe obtenerse consulta neuroquirúrgica para posible evacuación urgente de un hematoma cerebelar; en otras localizaciones, los datos no apoyan la intervención quirúrgica. A veces es necesario el tratamiento para el edema y el efecto de masa con medicamentos osmóticos; los glucocorticoides no son útiles.

VALORACIÓN: IDENTIFICACIÓN DE LA CAUSA DEL ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Aunque el tratamiento inicial del accidente vascular cerebral isquémico agudo o del TIA no depende de la causa, la identificación de la etiología es indispensable para disminuir el riesgo de recurrencia (**cuadro 18-4**). Debe prestarse atención especial a la fibrilación auricular y la ateroesclerosis carotídea, ya que existen estrategias comprobadas de prevención secundaria para estas causas. Cerca de 30% de los accidentes vasculares cerebrales permanece sin explicación a pesar de la valoración extensa.

La valoración clínica debe centrarse en el sistema vascular periférico y cervical. Los estudios habituales incluyen radiografía torácica, ECG, análisis de orina, biometría hemática y plaquetas, electrólitos, glucosa, velocidad de eritrosedimentación, perfil de lípidos, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial y pruebas serológicas para sífilis. Si se sospecha un estado hipercoagulable están indicados más estudios de coagulación.

Las imágenes para valoración incluyen MRI cerebral (en comparación con CT, es más sensible para infartos pequeños en la corteza y el tallo encefálico); angiografía por resonancia magnética o CT (valorar permeabilidad de los vasos intracraneales, carótidas y vasos vertebrales extracraneales); pruebas carotídeas incruentas (estudios "dobles", combinar ecografía del vaso con estudio Doppler de las características del flujo sanguíneo), o angiografía cerebral ("prueba de referencia" para la valoración de enfermedad vascular intracraneal y extracraneal). Cuando se sospecha una causa cardiógena está indicada la ecocardiografía con atención en derivaciones de derecha a izquierda y vigilancia Holter de 24 h o vigilancia prolongada de episodios cardiacos.

PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA DE ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Factores de riesgo. La ateroesclerosis es una enfermedad sistémica que afecta las arterias de todo el cuerpo. Muchos factores influyen en el riesgo de AVC y TIA, como hipertensión, diabetes, hiperlipidemia y antecedente familiar (**cuadro 18-5**). Los factores de riesgo cardioembólico incluyen fibrilación auricular, infarto miocárdico, cardiopatía valvular y miocardiopatía. La hipertensión y diabetes también son factores de riesgo específicos para AVC lagunar y hemorragia intraparenquimatosa. El tabaquismo es un factor de riesgo importante para todos los mecanismos vasculares de AVC. *La identificación de factores de riesgo modificables y las intervenciones profilácticas para disminuir el riesgo tal vez conformen la mejor estrategia para los accidentes vasculares cerebrales en general.*

Antiplaquetarios. Los fármacos antiagregantes plaquetarios previenen los episodios aterotrombóticos, incluidos TIA y AVC, porque inhiben la formación de agregados plaquetarios intraarteriales. El ácido acetilsalicílico (50 a 325 mg/día) inhibe al tromboxano A2, una prostaglandina que agrega las plaquetas y causa vasoconstricción. El ácido acetilsalicílico, el clopidogrel (bloquea el receptor plaquetario para ADP) y la combinación de ácido acetilsalicílico más dipiridamol de liberación prolongada (inhibe la captación plaquetaria de adenosina) son los antiagregantes plaquetarios más usuales. En general, los antiplaquetarios reducen los nuevos accidentes vasculares cerebrales en 25 a 30%. Todo paciente que haya experimentado una apoplejía o TIA aterotrombótico y no tenga contraindicaciones, debe tomar un antiplaquetario en forma regular porque el riesgo anual promedio de sufrir otro AVC es de 8 a 10%.

Accidente vascular cerebral embólico. En los individuos con fibrilación auricular, la elección entre prevención con warfarina o con ácido acetilsalicílico depende de la edad y los factores de riesgo; la presencia de cualquier factor de riesgo inclina la balanza en favor del anticoagulante (**cuadro 18-6**). La anticoagulación reduce el riesgo de embolia en el infarto miocárdico agudo; la mayoría

CUADRO 18-4 CAUSAS DE ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO

Causas frecuentes	Causas infrecuentes
Trombosis	Trastornos hipercoagulables
AVC lagunar (vaso pequeño)	Deficiencia de proteína C
Trombosis de vaso grande	Deficiencia de proteína S
Deshidratación	Deficiencia de antitrombina III
Oclusión embólica	Síndrome antifosfolípido
Arteria-arteria	Mutación de factor V Leiden[a]
Bifurcación carotídea	Mutación de protrombina G20210[a]
Cayado aórtico	Neoplasia maligna sistémica
Disección arterial	Anemia drepanocítica
Cardioembólica	Talasemia β
Fibrilación auricular	Policitemia vera
Trombo mural	Lupus eritematoso sistémico
Infarto miocárdico	Homocisteinemia
Miocardiopatía dilatada	Púrpura trombocitopénica trombótica
Lesiones valvulares	Coagulación intravascular diseminada
Estenosis mitral	Disproteinemias
Válvula mecánica	Síndrome nefrótico
Endocarditis bacteriana	Enfermedad intestinal inflamatoria
Émbolo paradójico	Anticonceptivos orales
Comunicación interauricular	Trombosis del seno venoso[b]
Agujero oval persistente	Displasia fibromuscular
Aneurisma interauricular	Vasculitis
Contraste ecográfico espontáneo	Vasculitis sistémica (PAN, de Wegener, de Takayasu, arteritis de células gigantes)
	Vasculitis primaria del SNC
	Meningitis (sífilis, tuberculosis, micosis, bacteriana, zoster)
	Cardiógena
	Calcificación de válvula mitral
	Mixoma auricular
	Tumor intracardiaco
	Endocarditis caquéctica
	Endocarditis de Libman-Sacks
	Vasoespasmo por hemorragia subaracnoidea
	Fármacos: cocaína, anfetamina
	Enfermedad de Moyamoya
	Eclampsia

[a] Causa sobre todo trombosis del seno venoso.
[b] Puede relacionarse con cualquier estado hipercoagulable.
Nota: SNC, sistema nervioso central; PAN, poliarteritis nudosa.

de los médicos recomienda un curso de tres meses cuando existe infarto anterior con onda Q u otras complicaciones. Para los pacientes con válvulas prostéticas, a veces está indicada la combinación de ácido acetilsalicílico y warfarina, según el tipo y la localización de la prótesis valvular.

Tratamiento anticoagulante para accidente vascular cerebral no cardiógeno. Los datos no apoyan el uso de warfarina a largo plazo para prevenir el AVC aterotrombótico en caso de enfermedad vascular cerebral intracraneal o extracraneal.

Tratamiento quirúrgico. La endarterectomía carotídea beneficia a muchos individuos con *estenosis carotídea sintomática* grave (>70%); la disminución del riesgo relativo es cercana al 65%. Sin em-

CUADRO 18-5 FACTORES DE RIESGO PARA ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Factor de riesgo	Riesgo relativo	Reducción del riesgo relativo con el tratamiento	Número que es necesario tratar[a]	
			Prevención primaria	Prevención secundaria
Hipertensión	2-5	38%	100-300	50-100
Fibrilación auricular	1.8-2.9	68% warfarina, 21% ácido acetilsalicílico	20-83	13
Diabetes	1.8-6	Sin efecto comprobado		
Tabaquismo	1.8	50% a un año, riesgo basal cinco años después de suspenderlo		
Hiperlipidemia	1.8-2.6	16-30%	560	230
Estenosis carotídea asintomática	2.0	53%	85	N/A
Estenosis carotídea sintomática (70-99%)		65% a dos años	N/A	12
Estenosis carotídea sintomática (50-69%)		29% a cinco años	N/A	77

[a] Número que es necesario tratar para prevenir un accidente vascular cerebral cada año. No se considera la prevención de otros incidentes cardiovasculares.
Nota: N/A, no aplicable.

bargo, si el índice de AVC perioperatorio es mayor de 6% para cualquier cirujano, el beneficio se pierde. La colocación de una endoprótesis es una opción emergente que hasta ahora parece no ser inferior a la endarterectomía sólo en los pacientes de riesgo muy alto. Los resultados quirúrgicos en personas con *estenosis carotídea asintomática* son menos consistentes; en este grupo casi siempre se recomienda el tratamiento médico para disminuir los factores de riesgo de ateroesclerosis más fármacos antiplaquetarios.

CUADRO 18-6 RECOMENDACIÓN GENERAL PARA PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA EN FIBRILACIÓN AURICULAR

Edad	Factores de riesgo[a]	Recomendación
≤65 años	≥1	Warfarina, INR 2-3
	0	Ácido acetilsalicílico
65-75 años	≥1	Warfarina, INR 2-3
	0	Warfarina, INR 2-3 o ácido acetilsalicílico
>75 años		Warfarina, INR 2-3

[a] Los factores de riesgo incluyen accidente isquémico transitorio o accidente vascular cerebral previo, hipertensión, insuficiencia cardiaca, diabetes, embolia sistémica, estenosis mitral o válvula cardiaca prostética.
Fuente: Modificado con autorización de DE Singer et al.: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest, 2004;126:429S.

Para obtener un análisis más detallado, véase Smith WS, English JD, Johnston SC, Cap. 364, pág. 2513, en HPMI-17.

19 Hemorragia subaracnoidea

Salvo por el traumatismo craneoencefálico, la causa más frecuente de hemorragia subaracnoidea (*subarachnoid hemorrhage*, SAH) es la rotura de un aneurisma intracraneal (sacular); otras causas incluyen hemorragia por una malformación vascular (malformación arteriovenosa o fístula dural arteriovenosa), aneurismas infecciosos (micóticos) y extensión de una hemorragia intracerebral primaria hacia el espacio subaracnoideo. Cerca de 2% de la población tiene aneurismas y en Estados Unidos ocurren 25 000 a 30 000 casos de rotura de aneurisma que ocasiona SAH cada año; el riesgo de rotura de los aneurismas ≥10 mm es de 0.5 a 1% por año.

Presentación clínica. Cefalea súbita, intensa, a menudo con pérdida transitoria de la conciencia al inicio; con frecuencia hay vómito. La hemorragia puede dañar el tejido cerebral adyacente y causar deficiencias neurológicas focales. La parálisis progresiva del tercer nervio, casi siempre con afectación pupilar, junto con la cefalea sugiere aneurisma en la arteria comunicante posterior. Además de las presentaciones drásticas, los aneurismas pueden sufrir roturas pequeñas con fuga de sangre hacia el espacio subaracnoideo (hemorragias centinela). Las manifestaciones clínicas iniciales de SAH pueden graduarse con escalas establecidas (**cuadro 19-1**); el pronóstico empeora conforme aumenta el grado.

Valoración inicial

- La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) sin contraste es el estudio inicial de elección y casi siempre demuestra la hemorragia si se obtiene antes de 72 h. La punción lumbar es necesaria para confirmar la sospecha de SAH si la CT no muestra datos diagnósticos; la xantocromía del líquido cefalorraquídeo se observa 6 a 12 h después de la rotura y dura una a cuatro semanas.
- La angiografía cerebral es necesaria para localizar y definir los detalles anatómicos del aneurisma, y para establecer si existen otros aneurismas no rotos. La angiografía debe hacerse lo antes posible después de establecer el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea.
- El electrocardiograma revela, a veces, cambios del segmento ST y en la onda T similares a los de la isquemia cardiaca; causados por las catecolaminas circulantes y la descarga excesiva de neuronas simpáticas. Puede ocasionar miocardiopatía reversible que produce choque o insuficiencia cardiaca congestiva.

CUADRO 19-1 ESCALAS PARA GRADUACIÓN DE LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Grado	Escala de Hunt-Hess	Escala de la *World Federation of Neurosurgical Societies* (WFNS)
1	Cefalea leve, estado mental normal, sin hallazgos de nervios craneales o motores	Calificación en la Escala del Coma de Glasgow[a] (GCS) 15, sin deficiencias motoras
2	Cefalea intensa, estado mental normal, puede haber déficit de nervio craneal	GCS 13-14, sin deficiencias motoras
3	Somnoliento, confundido, puede haber déficit de nervio craneal o motor leve	GCS 13-14, con deficiencias motoras
4	Estupor, déficit motor moderado a grave, puede haber postura refleja intermitente	GCS 7-12, con o sin deficiencias motoras
5	Coma, postura refleja o flacidez	GCS 3-6, con o sin deficiencias motoras

[a] Escala del Coma de Glasgow, véase cuadro 373-2, HPMI-17.

- Deben hacerse pruebas de coagulación y obtenerse el recuento plaquetario, con corrección rápida si se documenta la hemorragia subaracnoidea.

Rx Tratamiento de la hemorragia subaracnoidea

Reparación de aneurisma

La reparación temprana del aneurisma previene la rotura y permite la aplicación segura de técnicas que mejoren el flujo sanguíneo en caso de vasoespasmo sintomático. El *International Subarachnoid Aneurysm Trial* (ISAT) demostró mejores resultados con tratamiento endovascular que con cirugía. Sin embargo, algunos aneurismas tienen morfología no susceptible al tratamiento endovascular, por lo que la cirugía aún es una opción terapéutica importante.

Tratamiento médico

Vigilancia estrecha de los electrólitos y la osmolalidad; a menudo se produce hiponatriemia ("pérdida cerebral de sal") varios días después de la SAH; puede usarse sal oral complementaria más solución salina normal intravenosa o solución salina hipertónica para contrarrestar las pérdidas renales. Los anticonvulsivos pueden iniciarse al momento del diagnóstico y continuarse al menos mientras se trata el aneurisma, aunque algunos expertos reservan esta terapéutica para los individuos que presentaron convulsión. La presión arterial debe controlarse con cuidado desde el inicio, al tiempo que se conserva el flujo sanguíneo cerebral, para disminuir el riesgo de rotura hasta que se repare el aneurisma. Todos los pacientes deben usar medias de compresión neumática para prevenir la embolia pulmonar; la heparina no fraccionada subcutánea para profilaxis de la trombosis venosa profunda puede iniciarse de inmediato después del tratamiento endovascular y en los días siguientes a la craneotomía y colocación quirúrgica de broches vasculares.

Hidrocefalia

La hidrocefalia grave a veces amerita colocación urgente de un catéter ventricular para drenaje externo del líquido cefalorraquídeo; algunos enfermos requieren una derivación permanente. El deterioro del paciente con SAH en las primeras horas o días obliga a repetir la CT a fin de valorar el tamaño ventricular.

Vasoespasmo

El vasoespasmo sintomático es la principal causa de mortalidad y morbilidad después de la rotura inicial; puede ocurrir para el día cuatro y continuar hasta el día 14, lo que ocasiona isquemia focal y posible accidente vascular cerebral. El tratamiento médico con el antagonista de los conductos del calcio nimodipina (60 mg orales c/4 h) mejora el pronóstico, tal vez porque previene la lesión isquémica y no porque reduzca el riesgo de vasoespasmo. La perfusión cerebral mejora en el vasoespasmo sintomático si se incrementa la presión arterial media con vasopresores, como fenilefrina o noradrenalina; el volumen intravascular puede expandirse con solución cristaloide, lo que aumenta el gasto cardiaco y reduce la viscosidad sanguínea al disminuir el hematócrito. Este tratamiento conocido como "triple H" (hipertensión, hemodilución e hipervolemia) se usa mucho. Si el vasoespasmo sintomático persiste a pesar del tratamiento médico óptimo pueden ser eficaces los vasodilatadores intraarteriales y la angioplastia de los vasos cerebrales.

Para obtener un análisis más detallado, véase Hemphill JC III y Smith WS, Cap. 269, pág. 1720, en HPMI-17.

20 Aumento de la presión intracraneal y traumatismo craneoencefálico

AUMENTO DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL

Se puede agregar un volumen limitado de tejido, sangre, líquido cefalorraquídeo o edema adicionales al contenido intracraneal sin que se incremente la presión intracraneal (*intracranial pressure*, ICP). El deterioro clínico o la muerte puede aparecer después de aumentos de la ICP que desvíen el contenido intracraneal, distorsionen los centros vitales en el tallo encefálico o alteren la perfusión cerebral. La presión de perfusión cerebral (*cerebral perfusion pressure*, CPP), definida como la presión arterial media (*mean arterial pressure*, MAP) menos la ICP, es la fuerza que impulsa la circulación en los lechos capilares del cerebro. El descenso de la CPP es un mecanismo fundamental de la lesión cerebral isquémica secundaria y constituye una urgencia que amerita atención inmediata. En general, la ICP debe mantenerse por debajo de 20 mmHg y la CPP debe conservarse en 60 mmHg o más.

Manifestaciones clínicas. La ICP puede aumentar en una gran variedad de trastornos, como traumatismo craneoencefálico, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidea (*subarachnoid hemorrhage*, SAH) con hidrocefalia e insuficiencia hepática fulminante.

Los síntomas de ICP alta incluyen somnolencia, cefalea (en particular, dolor constante que se agrava al despertar), náusea, vómito, diplopía y visión borrosa. Con frecuencia hay papiledema y parálisis del sexto nervio. Si no se controla puede haber hipoperfusión cerebral, dilatación pupilar, coma, deficiencias neurológicas focales, posturas anormales, respiración alterada, hipertensión sistémica y bradicardia.

Las tumoraciones que aumentan la ICP también distorsionan la anatomía del mesencéfalo y el diencéfalo, lo que causa estupor y coma. La tumoración empuja el tejido cerebral contra estructuras intracraneales fijas y hacia espacios que no ocupa en condiciones normales. Las tumoraciones en la fosa posterior, que al principio pueden causar ataxia, rigidez cervical y náusea, son especialmente peligrosas porque pueden comprimir las estructuras vitales del tallo encefálico y causar hidrocefalia obstructiva.

Los síndromes por hernia (**fig. 20-1**) incluyen los siguientes:

- *Transtentorial:* la parte medial del lóbulo temporal se desplaza por la tienda del cerebelo, lo que comprime al tercer nervio craneal y empuja al pedúnculo cerebral contra la tienda, lo que causa midriasis ipsolateral, hemiparesia contralateral y oclusión de la arteria cerebral posterior.
- *Central:* desplazamiento inferior del tálamo por la tienda del cerebelo; los signos iniciales son miosis y somnolencia.
- *A través de la hoz:* el giro del cíngulo se desplaza bajo la hoz en la línea media, lo que causa oclusión de la arteria cerebral anterior y accidente vascular cerebral.
- *A través del agujero magno:* las amígdalas cerebelares se desplazan al agujero magno, lo que produce compresión del bulbo y colapso cardiorrespiratorio.

Rx Tratamiento del aumento de la presión intracraneal

Varias intervenciones distintas pueden disminuir la ICP, y lo ideal es que se elija el tratamiento con base en el mecanismo subyacente que produjo el incremento de la ICP (**cuadro 20-1**). Por ejemplo, en la hidrocefalia por SAH, la causa principal del aumento de la ICP es la obstrucción al drenaje del líquido cefalorraquídeo (LCR); en este caso, es probable que el drenaje ventricular del LCR sea suficiente. En el traumatismo craneoencefálico y el accidente vascular cerebral, es

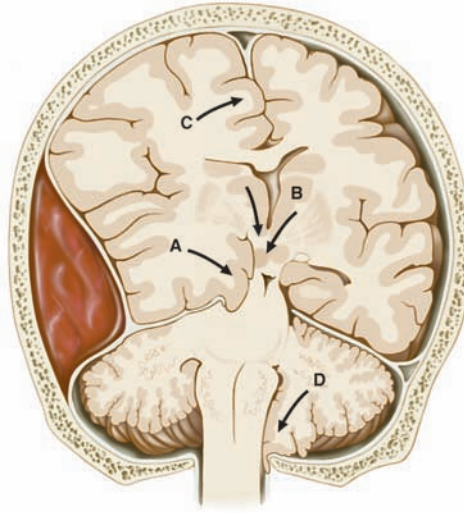


FIGURA 20-1. Tipos de hernia cerebral. *A*, transtentorial; *B*, central; *C*, a través de la hoz; *D*, a través del agujero magno.

probable que la causa principal sea el edema citotóxico, y el uso de diuréticos osmóticos como manitol es el primer paso adecuado. El aumento de la ICP puede producir isquemia del tejido; la vasodilatación consecuente conduce a un ciclo de agravación de la isquemia. Aunque resulta paradójico, la administración de vasopresores para aumentar la presión arterial media en realidad puede reducir la ICP porque aumenta la perfusión; por lo tanto, la hipertensión debe tratarse con cuidado, o no tratarse. Hay que restringir el ingreso de agua libre y tratar la fiebre en forma enérgica. Es mejor usar la hiperventilación sólo por periodos cortos hasta que pueda instituirse un tratamiento más definitivo. La vigilancia de la ICP es un recurso importante para guiar las decisiones médicas y quirúrgicas en algunos pacientes con edema cerebral (**fig. 20-2**).

Después de la estabilización y el inicio de los tratamientos mencionados, se practica una tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) (o imagen por resonancia magnética [*magnetic resonance imaging*, MRI], si es factible) para definir la causa del aumento de la presión intracraneal. A veces es necesaria la intervención quirúrgica urgente para descomprimir el contenido intracraneal. La hidrocefalia, el accidente vascular cerebelar con edema, un tumor accesible por medios quirúrgicos y la hemorragia subdural o epidural a menudo requieren un procedimiento neuroquirúrgico que salva la vida.

TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

En Estados Unidos ocurren casi 10 millones de lesiones cada año; casi 20% de ellas son lo bastante graves para causar daño cerebral.

Manifestaciones clínicas. El traumatismo craneoencefálico puede causar pérdida inmediata de la conciencia. Si es transitoria y no se acompaña de otras alteraciones cerebrales graves, aparte de un breve periodo de amnesia, se denomina *concusión*. Las alteraciones prolongadas de la conciencia pueden ser consecuencia de hematomas parenquimatosos, subdurales o epidurales, o del desgarro difuso de axones en la materia blanca. Debe sospecharse fractura craneal en individuos con rinorrea de LCR, hemotímpano y equimosis periorbitaria o mastoidea.

CUADRO 20-1 ABORDAJE POR PASOS PARA EL TRATAMIENTO DEL AUMENTO DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL[a]

Insertar un monitor de ICP: ventriculostomía o dispositivo intraparenquimatoso
Objetivos generales: mantener la ICP <20 mmHg y la CPP ≥60 mmHg
Para ICP >20 a 25 mmHg por >5 min:

1. Drenar LCR mediante ventriculostomía (si está instalada)
2. Elevar la cabecera de la cama; posición medial de la cabeza
3. Tratamiento osmótico: manitol 25 a 100 g c/4 h según se requiera (mantener osmolalidad sérica <320 mosm) o solución salina hipertónica (30 ml, bolo de NaCl 23.4%)
4. Glucocorticoides: dexametasona 4 mg c/6 h para edema angiógeno por tumor, absceso (evitar glucocorticoides en traumatismo craneoencefálico, accidente vascular cerebral isquémico y hemorrágico)
5. Sedación (p. ej., morfina, propofol o midazolam); agregar parálisis neuromuscular si es necesario (el paciente requiere intubación endotraqueal y ventilación mecánica en ese momento, si no antes)
6. Hiperventilación: hasta Pa_{CO2} 30-35 mmHg
7. Tratamiento presor: fenilefrina, dopamina o noradrenalina para mantener MAP adecuada a fin de asegurar CPP ≥60 mmHg (mantener normovolemia para reducir al mínimo los efectos sistémicos adversos de los fármacos presores)
8. Considerar tratamientos de segunda línea para la ICP alta resistente
   a. Dosis alta de barbitúrico ("coma por pentobarbital")
   b. Hiperventilación agresiva hasta Pa_{CO2} <30 mmHg
   c. Hipotermia
   d. Hemicraniectomía

[a] Durante todo el algoritmo terapéutico de la ICP, considerar la posibilidad de repetir la CT cefálica para identificar tumoraciones susceptibles de evacuación quirúrgica.
Nota: CPP, presión de perfusión cerebral; LCR, líquido cefalorraquídeo; MAP, presión arterial media; Pa_{CO2}, presión parcial arterial de dióxido de carbono.

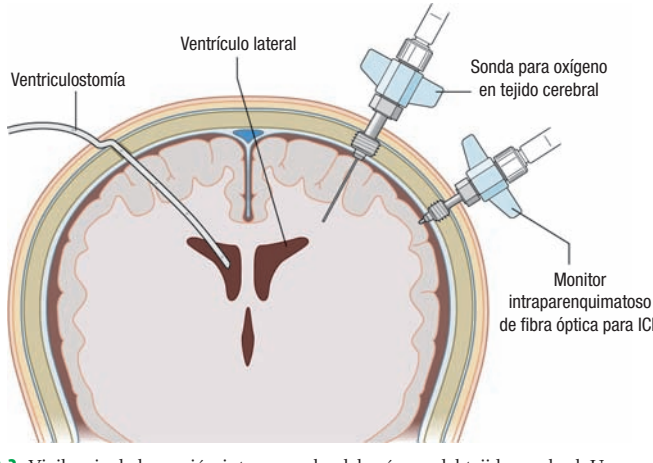


FIGURA 20-2. Vigilancia de la presión intracraneal y del oxígeno del tejido cerebral. Una ventriculostomía permite drenar el líquido cefalorraquídeo para tratar el aumento de la ICP. Los monitores de fibra óptica para vigilar la ICP y la oxigenación del tejido cerebral casi siempre se fijan con una tuerca craneal parecida a un tornillo. Pueden colocarse sondas para vigilar el flujo sanguíneo cerebral y microdiálisis (no se muestran) en forma similar a la sonda de oxigenación del tejido cerebral.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON LESIÓN CRANEOENCEFÁLICA

El personal médico que atiende a individuos con lesión craneoencefálica debe saber lo siguiente.

- La lesión de la médula espinal a menudo acompaña a la lesión craneoencefálica y debe tenerse cuidado de prevenir la compresión de la médula espinal a causa de la inestabilidad de la columna vertebral.
- La intoxicación es un acompañante frecuente de la lesión craneoencefálica traumática y, cuando es apropiado, deben hacerse pruebas para drogas y alcohol.
- Las lesiones sistémicas acompañantes, como roturas de órganos abdominales, pueden causar colapso vascular o daño respiratorio que requieren atención inmediata.

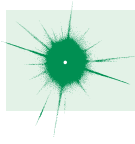
Concusión menor. El individuo con una lesión craneoencefálica menor que permanece alerta y atento después de un periodo breve de inconsciencia (<1 min) puede sufrir cefalea, mareo, desmayo, náusea y un solo episodio de vómito, dificultad para concentrarse o visión un poco borrosa. Por lo general, estos pacientes sufrieron una concusión y se espera que tengan un breve periodo de amnesia. Después de varias horas de observación, los familiares o amigos pueden acompañar a casa a los sujetos con esta categoría de lesión y observarlos durante un día. La cefalea intensa persistente y el vómito repetido casi siempre son benignos si los resultados del examen neurológico permanecen normales, pero en tales casos deben obtenerse estudios radiológicos y está justificada la hospitalización.

La edad avanzada, la presencia de dos o más episodios de vómito, un intervalo mayor de 30 min de amnesia retrógrada o anterógrada persistente, convulsiones y la intoxicación concurrente con drogas o alcohol son indicadores sensibles (pero no específicos) de hemorragia intracraneal que justifican la valoración con CT; es conveniente ser más liberal en la solicitud de CT en los niños.

Lesión de gravedad intermedia. Los individuos que no están en coma, pero presentan confusión persistente, cambios de comportamiento, estado de alerta inferior al normal, mareo extremo o signos neurológicos focales como hemiparesia, deben internarse en el hospital y enseguida someterse a una CT. Por lo general, se encuentra una contusión cerebral o un hematoma subdural. Los pacientes con lesión craneoencefálica intermedia requieren observación médica para detectar aumento de somnolencia, disfunción respiratoria y dilatación pupilar u otros cambios en el examen neurológico. El deterioro de la atención, la función intelectual, la espontaneidad y la memoria tienden a revertirse y regresar a la normalidad semanas o meses después de la lesión, aunque algunas deficiencias cognitivas pueden ser persistentes.

Lesión grave. Los enfermos en coma desde el inicio requieren atención neurológica inmediata y, a menudo, reanimación. Después de la intubación (con cuidado para no deformar la columna vertebral) se valoran la profundidad del coma, el tamaño y la reactividad pupilares, los movimientos de las extremidades y las respuestas de Babinski. En cuanto las funciones vitales lo permitan y se hayan obtenido radiografías de la columna cervical y una CT, el paciente debe trasladarse a la unidad de cuidados intensivos. Es posible que la CT sea normal en los individuos comatosos con lesiones en cizalla de la materia blanca cerebral.

El hallazgo de un hematoma epidural o subdural, o de una hemorragia intracerebral grande amerita cirugía pronta para descompresión en los pacientes que pueden salvarse. Es probable que la mejor guía para el tratamiento ulterior sea la medición directa de la presión intracraneal. Deben eliminarse todos los factores que pudieran agravar la situación; la hipoxia, la hipertermia, la hipercapnia, las posiciones anómalas de la cabeza y la presión media alta en las vías respiratorias por ventilación mecánica aumentan la ICP. El incremento persistente de la ICP después del tratamiento de estos factores indica un mal pronóstico. Algunos neurocirujanos recomiendan el uso de anticonvulsivos profilácticos, pero hay pocos datos que lo respalden.



Para obtener un análisis más detallado, véase Ropper AH, Cap. 268, pág. 1714, Hemphill JC, Smith WS, Cap. 269, pág. 1720, y Ropper AH, Cap. 373, pág. 2596 en HPMI-17.

21 Compresión de la médula espinal

ABORDAJE DEL PACIENTE: LESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

Los síntomas iniciales de la lesión de la médula espinal, dolor focal en cuello o espalda, evolucionan durante días a semanas. Luego aparecen varias combinaciones de parestesias, pérdidas sensitivas, debilidad motora y trastornos de esfínteres que evolucionan en horas o varios días. Las lesiones parciales implican daño selectivo de uno o más haces y es probable que se limiten a un lado de la médula. En los casos graves o súbitos puede haber arreflexia que refleja sección de la médula espinal, pero la hiperreflexia aparece en días a semanas. Es factible que haya un nivel sensitivo al dolor en el tronco, lo que indica la localización en la médula en un dermatoma determinado.

La máxima prioridad es descartar una compresión tratable de la médula espinal por alguna tumoración. Es más probable que la enfermedad compresiva vaya precedida por signos de advertencia del cuello o dolor de espalda, trastornos vesicales y síntomas sensitivos previos al desarrollo de la debilidad. Es más probable que las causas no compresivas causen mielopatía sin síntomas previos.

El procedimiento diagnóstico inicial consiste en obtener imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) con gadolinio, centradas en el nivel de sospecha clínica (la mielografía por tomografía computadorizada [*computed tomography*, CT] puede ser útil en individuos con contraindicaciones para MRI). A veces es conveniente obtener una imagen de toda la columna para buscar otras lesiones asintomáticas. A diferencia de un tumor, las causas infecciosas a menudo cruzan el espacio del disco intervertebral y afectan los cuerpos vertebrales adyacentes.

COMPRESIÓN NEOPLÁSICA DE LA MÉDULA ESPINAL

Ocurre en 5 a 10% de los pacientes con cáncer y es la primera manifestación de malignidad en cerca de 10% de estos sujetos. La mayor parte de los tumores son de origen epidural, ocasionados por metástasis a las vértebras adyacentes. Casi cualquier tumor maligno puede producir metástasis a la columna vertebral; los más frecuentes son los de mama, pulmones, próstata, riñones, linfoma y discrasia de células plasmáticas. La médula torácica es la que se afecta más a menudo; las excepciones son los tumores prostáticos y ováricos, que afectan más los segmentos lumbar y sacro por diseminación a través de las venas en el espacio epidural anterior. El síntoma de presentación más frecuente es dolor e hipersensibilidad localizados en la espalda, seguidos de síntomas de daño neurológico. Está indicada la MRI urgente cuando se sospecha el diagnóstico; hasta en 40% de los pacientes con compresión medular neoplásica en cierto nivel se descubre daño epidural asintomático en otro sitio, por lo que deben obtenerse imágenes de toda la columna.

Rx Tratamiento de la compresión neoplásica de la médula espinal

El tratamiento incluye glucocorticoides para reducir el edema (dexametasona, hasta 40 mg al día), radioterapia local (iniciada lo antes posible) y la terapéutica específica para el tipo de tumor subyacente. Los glucocorticoides pueden administrarse antes del estudio de imagen si la sospecha clínica es alta, y se continúan en dosis más baja hasta que se complete la radioterapia (casi siempre 3 000 cGy aplicadas en 15 fracciones diarias). La biopsia es necesaria cuando no hay antecedente de un tumor maligno subyacente; un estudio sencillo de imágenes torácicas, mamografía, medición del antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA) y CT abdominal pueden revelar el diagnóstico. Parece que la radioterapia es tan eficaz como los tratamientos quirúrgicos. Debe considerarse la intervención quirúrgica, ya sea descompresión por laminectomía o resección de cuerpo vertebral, cuando los signos de compresión medular se agravan a pesar de la radioterapia, cuando ya se aplicó la máxima dosis tolerada de radioterapia en el sitio, o cuando una fractura vertebral por compresión o la inestabilidad espinal contribuyen a la compresión de la médula espinal. El tiempo es esencial en el tratamiento; las deficiencias motoras fijas (paraplejía o cuadriplejía) establecidas por más de 12 h no suelen mejorar, y después de 48 h el pronóstico para la recuperación motora sustancial es malo; los que inician el tratamiento cuando aún caminan, casi siempre (75%) conservan esa capacidad.

ABSCESO EPIDURAL ESPINAL

Se presenta como una tríada de dolor, fiebre y debilidad progresiva de las extremidades. Casi siempre hay dolor sordo, ya sea sobre la columna o con patrón radicular. La duración del dolor antes de la presentación suele ser menor de dos semanas, aunque puede ser de varios meses o más. Por lo general hay fiebre, leucocitosis y aumento en la velocidad de eritrosedimentación. Los factores de riesgo incluyen alteración del estado inmunitario (diabetes mellitus, VIH, insuficiencia renal, alcoholismo, neoplasia maligna), abuso de drogas intravenosas e infecciones de la piel u otros tejidos blandos. La mayor parte de los casos se debe a *Staphylococcus aureus*; otras causas importantes incluyen bacilos gramnegativos, estreptococos, anaerobios, hongos y tuberculosis (enfermedad de Pott).

La MRI permite localizar el absceso. La punción lumbar sólo es necesaria si hay encefalopatía u otros signos clínicos que originen la sospecha de meningitis relacionada, un rasgo que se observa en menos del 25% de los casos. El nivel de la punción lumbar debe planearse para reducir al mínimo el riesgo de meningitis por el paso de la aguja a través de tejido infectado.

Rx Tratamiento del absceso epidural espinal

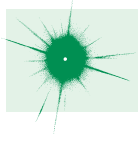
Laminectomía descompresiva con debridación combinada con tratamiento antibiótico a largo plazo. Es improbable que la evacuación quirúrgica mejore las deficiencias con más de varios días de duración. Los antibióticos deben iniciarse en forma empírica antes de la operación y luego se modifican con base en los resultados del cultivo y se continúan al menos cuatro semanas.

HEMATOMA EPIDURAL ESPINAL

La hemorragia hacia el espacio epidural (o subdural) ocasiona dolor focal agudo o radicular seguido de signos variables de un trastorno de médula espinal. Los factores predisponentes incluyen anticoagulación terapéutica, traumatismo, tumor o discrasia sanguínea; rara vez es complicación de la punción lumbar o anestesia epidural. El tratamiento consiste en la reversión rápida de cualquier trastorno hemorrágico y descompresión quirúrgica.

HEMATOMIELIA

La hemorragia hacia la sustancia de la médula espinal es resultado infrecuente de traumatismo, vasculitis, trastornos hemorrágicos, neoplasia de la médula espinal o malformación vascular intraparenquimatosa. Por lo general se manifiesta como mielopatía dolorosa. El diagnóstico es por MRI o CT. El tratamiento es de apoyo y por lo general la intervención quirúrgica es inútil; una excepción es la hematomielia secundaria a malformación vascular subyacente, para la cual está indicada la angiografía selectiva de la médula espinal seguida de intervención quirúrgica para evacuar el trombo y eliminar la lesión vascular subyacente.



Para obtener un análisis más detallado, véase Gucalp R y Dutcher J, Cap. 270, pág. 1730, en HPMI-17, y Hauser SL y Ropper AH, Cap. 372, pág. 2588, en HPMI-17.

22 Encefalopatía hipóxica isquémica

Se produce por la falta de aporte de oxígeno al cerebro debido a hipotensión o insuficiencia respiratoria. Las causas más frecuentes son infarto miocárdico, paro cardiaco, choque, asfixia, parálisis respiratoria e intoxicación por monóxido de carbono o cianuro. En algunas circunstancias predomina la hipoxia. La intoxicación por monóxido de carbono y cianuro se denomina *hipoxia histotóxica*, ya que causa daño directo a la cadena respiratoria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los grados leves de hipoxia pura (p. ej., gran altitud) causan alteración del juicio, falta de atención, incoordinación motora y, a veces, euforia. Sin embargo, cuando hay hipoxia e isquemia, como sucede en el paro circulatorio, la conciencia se pierde en segundos. Si la circulación se restaura en 3 a 5 min puede haber recuperación completa, pero con periodos más prolongados siempre hay daño cerebral permanente. Tal vez sea difícil identificar el grado preciso de hipoxia con isquemia y algunos pacientes logran una recuperación relativamente completa incluso después de 8 a 10 min de isquemia global. Es importante distinguir entre la hipoxia pura y la hipoxia con isquemia, ya que una Pa_{O_2} de tan sólo 2.7 kPa (20 mmHg) puede tolerarse bien si se desarrolla en forma gradual y se mantiene la presión arterial normal, pero los periodos cortos con circulación cerebral muy baja o ausente pueden causar daño permanente.

La exploración clínica a distintos intervalos después de una agresión (sobre todo paro cardiaco) ayuda a valorar el pronóstico (**fig. 22-1**). El pronóstico es mejor para los individuos con función íntegra del tallo encefálico, indicada por respuestas pupilares a la luz normales, y la normalidad de los reflejos oculocefálicos (ojos de muñeca), oculovestibular (térmico) y corneal (cap. 18). La ausencia de estos reflejos y la presencia de midriasis persistente sin respuesta pupilar a la luz son signos de pronóstico grave. La ausencia de reflejo pupilar a la luz o la ausencia de una respuesta motora al dolor el día tres después de la lesión siempre indican un pronóstico funesto. La ausencia bilateral de potenciales somatosensoriales evocados corticales (*somatosensory evoked potentials*, SSEP) en los primeros días también indica un mal pronóstico, al igual que la concentración sérica muy alta (>33 μg/L) del marcador neuronal específico enolasa (*neuron-specific enolase*, NSE). En la actualidad, el uso de estas dos pruebas auxiliares es limitado debido a la necesidad de realizarlas

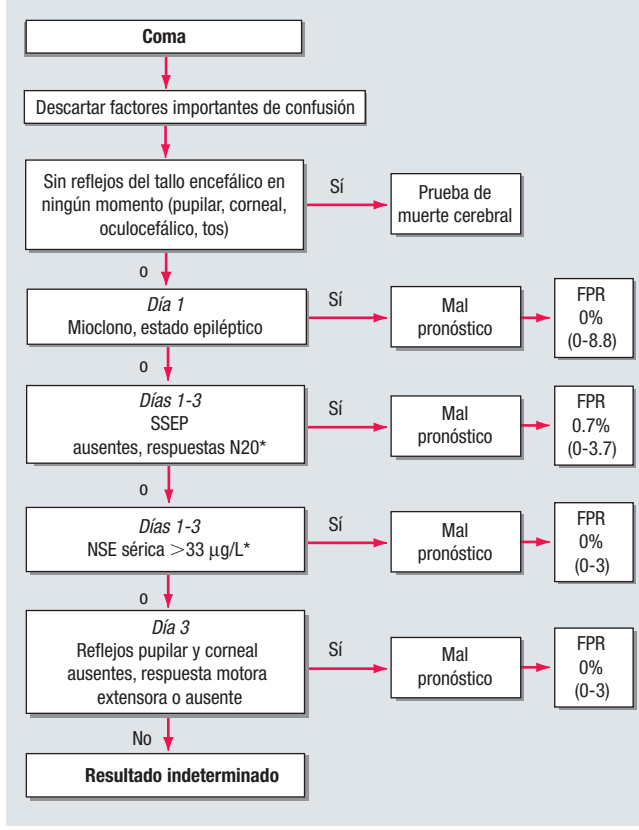


FIGURA 22-1. Pronóstico del resultado en sobrevivientes comatosos de reanimación cardiopulmonar. Los números entre paréntesis son los intervalos de confianza a 95%. Los factores de confusión podrían incluir el uso de sedantes o bloqueadores neuromusculares, tratamiento por hipotermia, insuficiencia orgánica o choque. Es probable que las pruebas señaladas con * no estén disponibles en forma oportuna y estandarizada. SSEP, potenciales evocados somatosensoriales; NSE, enolasa neuronal específica; FPR, índice de positivos falsos. [*Tomada con autorización de EFM Wijdicks et al.: Practice parameter: Prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review). Neurology, 2006; 67:203.*]

en forma oportuna y a que requieren una interpretación experta (SSEP), así como a la falta de estandarización en los métodos de laboratorio (mediciones de NSE).

Las consecuencias a largo plazo incluyen coma o estado vegetativo persistente, demencia, agnosia visual, parkinsonismo, coreoatetosis, ataxia, mioclono, convulsiones y estado amnésico. La encefalopatía posanóxica tardía es un fenómeno infrecuente en el que los enfermos parecen tener una recuperación inicial después de alguna agresión y luego sufren una recaída con evolución progresiva, a menudo caracterizada por desmielinización diseminada en los estudios de imágenes.

Tratamiento de la encefalopatía hipóxica e isquémica

- El tratamiento inicial se orienta a la restauración de la función cardiorrespiratoria normal. Esto incluye aseguramiento de una vía respiratoria libre, de oxigenación y ventilación adecuadas, así como la restauración de la perfusión cerebral, ya sea con reanimación cardiopulmonar, líquidos, fármacos presores o regulación del ritmo cardiaco.
- La hipotermia leve (33°C), iniciada lo antes posible y continuada por 12 a 24 h, puede mejorar el resultado en individuos que permanecen en coma después del paro cardiaco, según estudios en los que el ritmo inicial era sobre todo fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso. Las complicaciones potenciales son coagulopatía y mayor riesgo de infección.
- Por lo general, no se administran anticonvulsivos profilácticos, pero pueden usarse para controlar convulsiones.
- El estado epiléptico mioclónico después de una agresión hipóxica e isquémica siempre conlleva un pronóstico malo, aun cuando se controlen las convulsiones.
- La intoxicación grave por monóxido de carbono puede tratarse con oxígeno hiperbárico.
- El mioclono posterior a la hipoxia puede controlarse con clonazepam (1.5 a 10 mg/día) o valproato (300 a 1 200 mg/día) en dosis divididas.

Para obtener un análisis más detallado, véase Hemphill JC, Smith WS, Cap. 269, pág. 1720, en HPMI-17.

23 Estado epiléptico

El estado epiléptico se define como convulsiones continuas o convulsiones repetitivas y discontinuas con alteración de la conciencia en el periodo interictal. Para cumplir con la definición, la duración aceptada de la actividad convulsiva es de 15 a 30 min. Una definición más práctica es cualquier situación que requiera la administración urgente de anticonvulsivos; en el estado epiléptico convulsivo generalizado (*generalized convulsive status epilepticus*, GCSE), esto casi siempre es cuando las convulsiones duran más de 5 min.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen muchos subtipos: estado epiléptico convulsivo generalizado (p. ej., convulsiones persistentes, electrográficas generalizadas, coma y movimientos tonicoclónicos) y estado epiléptico no convulsivo (p. ej., convulsiones de ausencia persistentes o convulsiones parciales; confusión o alteración parcial de la conciencia, y anormalidades motoras mínimas). El GCSE es evidente cuando existen convulsiones manifiestas, pero es probable que después de 30 a 45 min de convulsiones continuas los signos se vuelvan cada vez más sutiles (movimientos clónicos leves de los dedos; movimientos rápidos y finos de los ojos, o episodios paroxísticos de taquicardia, midriasis e hipertensión). A veces, el electroencefalograma (EEG) es el único método de diagnóstico ante estos signos sutiles; por lo tanto, si un individuo permanece en coma después de una convulsión, debe practicarse un EEG para descartar estado epiléptico continuo. El GCSE pone en riesgo la vida cuando se acompaña de hiperpirexia, acidosis (por actividad muscular prolongada) o daño respiratorio o cardiovascular. Puede haber lesión neuronal irreversible por convulsiones persistentes, incluso cuando el paciente está paralizado por bloqueo neuromuscular.

ETIOLOGÍA

Las principales causas de GCSE son la suspensión o incumplimiento con los fármacos anticonvulsivos, trastornos metabólicos, toxicidad farmacológica, infecciones del sistema nervioso central (SNC), tumores del SNC, epilepsia resistente y traumatismo craneoencefálico.

Rx Tratamiento del estado epiléptico

El GCSE es una urgencia médica. Primero se atiende cualquier problema cardiorrespiratorio o hipertermia, se realiza una breve exploración física neurológica, se establece un acceso venoso y se envían muestras al laboratorio para detección de anormalidades metabólicas, incluidas las concentraciones de anticonvulsivos si el paciente tiene antecedente de epilepsia. Luego debe iniciarse el tratamiento anticonvulsivo sin demora (**fig. 23-1**). En paralelo, es indispensable identificar la causa de las convulsiones para prevenir la recurrencia y tratar cualquier anormalidad subyacente.

El tratamiento del estado epiléptico no convulsivo es un poco menos urgente, ya que las convulsiones continuas no se acompañan de los trastornos metabólicos graves del GCSE. Sin embargo, la evidencia señala hacia una lesión celular local en la región del foco epiléptico, por lo que el problema debe tratarse lo antes posible con la estrategia general para el estado epiléptico convulsivo generalizado.

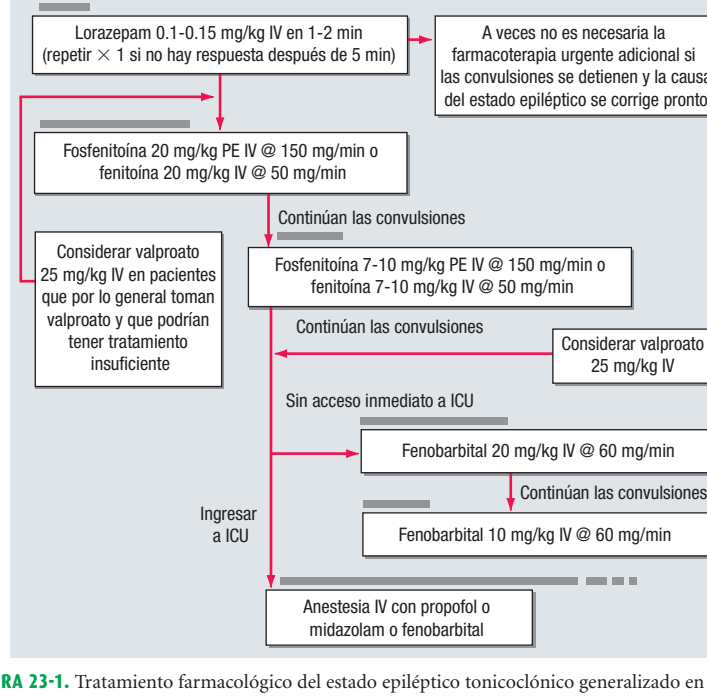
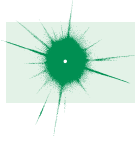


FIGURA 23-1. Tratamiento farmacológico del estado epiléptico tonicoclónico generalizado en adultos. Las barras horizontales indican la duración aproximada de las infusiones de fármacos. IV, intravenosa; PE, equivalentes de fenitoína; ICU, unidad de cuidados intensivos.

PRONÓSTICO

El índice de mortalidad en el GCSE es 20% y la incidencia de secuelas neurológicas permanentes es de 10 a 30%.



Para obtener un análisis más detallado, véase Lowenstein DH, Cap. 363, pág. 2498, en HPMI-17.

24 Cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar

La cetoacidosis diabética (*diabetic ketoacidosis*, DKA) y el estado hiperosmolar hiperglucémico (*hyperglycemic hyperosmolar state*, HHS) son complicaciones agudas de la diabetes mellitus (DM). La cetoacidosis diabética se observa sobre todo en personas con DM tipo 1 y el estado hiperosmolar hiperglucémico en aquellas con DM tipo 2. Ambos trastornos se relacionan con la deficiencia absoluta o relativa de insulina, deficiencia de volumen y alteración del estado mental. Las similitudes y diferencias metabólicas de la DKA y el HHS se resumen en el cuadro 24-1.

CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Etiología. La cetoacidosis diabética se debe a la deficiencia de insulina con aumento relativo o absoluto de glucagon, puede ser resultado de la administración inadecuada de insulina, infección

CUADRO 24-1 VALORES DE LABORATORIO EN CETOACIDOSIS DIABÉTICA Y ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO (INTERVALOS REPRESENTATIVOS AL MOMENTO DE LA PRESENTACIÓN)

	DKA	HHS
Glucosa,[a] mmol/L (mg/100 ml)	13.9-33.3 (250-600)	33.3-66.6 (600-1 200)
Sodio, meq/L	125-135	135-145
Potasio,[a] meq/L	Normal a ↑[b]	Normal
Magnesio[a]	Normal[b]	Normal
Cloro[a]	Normal	Normal
Fosfato[a]	↓	Normal
Creatinina, µmol/L (mg/100 ml)	Un poco ↑	↑ Moderado
Osmolalidad (mosm/ml)	300-320	330-380
Cetonas plasmáticas[a]	++++	±
Bicarbonato sérico,[a] meq/L	<15 meq/L	Normal a un poco ↓
pH arterial	6.8-7.3	>7.3
P_{CO2} arterial,[a] mmHg	20-30	Normal
Desequilibrio aniónico[a] [Na−(Cl + HCO_3)], meq/L	↑	Normal a un poco ↑

[a] Hay grandes cambios durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
[b] Aunque las concentraciones plasmáticas sean normales o altas al momento de la presentación, la reserva corporal total casi siempre está agotada.

(neumonía, infección urinaria, gastroenteritis, septicemia), infarto (cerebral, miocárdico, mesentérico, periférico), intervención quirúrgica, fármacos (cocaína) o embarazo.

Manifestaciones clínicas. Los síntomas iniciales de la DKA incluyen anorexia, náusea, vómito, poliuria y sed. Luego aparecen dolor abdominal, alteración del estado mental o coma franco. Los signos clásicos de DKA son respiración de Kussmaul y olor a acetona en el aliento del paciente. La hipovolemia puede causar sequedad de las mucosas, taquicardia e hipotensión. También puede haber fiebre e hipersensibilidad abdominal. Las pruebas de laboratorio revelan hiperglucemia, cetosis (hidroxibutirato β más que acetoacetato) y acidosis metabólica (pH arterial 6.8-7.3) con aumento del desequilibrio aniónico (cuadro 24-1). La deficiencia de líquidos a menudo es de 3 a 5 L. A pesar de la deficiencia corporal total de potasio, la concentración sérica de potasio al momento de la presentación puede ser normal o un poco alta como resultado de la acidosis. Son frecuentes la leucocitosis, la hipertrigliceridemia y la hiperlipoproteinemia. Por lo general, la hiperamilasemia es de origen salival, pero podría sugerir el diagnóstico de pancreatitis. La concentración medida de sodio sérico es baja como consecuencia de la hiperglucemia [descenso de 1.6 meq por cada 5.6 mmol/L (100 mg/100 ml) de incremento en la glucemia].

Rx Tratamiento de la cetoacidosis diabética

El **cuadro 24-2** muestra el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO

Etiología. La deficiencia relativa de insulina y la ingestión insuficiente de líquidos son las causas subyacentes del HHS. La hiperglucemia induce diuresis osmótica que conduce a la deficiencia marcada del volumen intravascular. El HHS a menudo se desencadena por una enfermedad concurrente grave, como infarto miocárdico o septicemia, y se complica por situaciones que impiden el acceso al agua.

Manifestaciones clínicas. Los síntomas de presentación incluyen poliuria, sed y alteración del estado mental, que va desde letargo hasta coma. Es notable la ausencia de síntomas como náusea, vómito, dolor abdominal o respiración de Kussmaul característicos de la DKA. El paciente típico es un anciano con antecedente de varias semanas de poliuria, pérdida de peso y disminución de la ingestión oral. Los datos de laboratorio se resumen en el cuadro 24-1. En contraste con la DKA, casi nunca existen acidosis ni cetonemia. Sin embargo, puede haber un pequeño desequilibrio aniónico debido a acidosis láctica y cetonuria moderada por la inanición. Aunque es probable que el sodio sérico medido sea normal o un poco bajo, el sodio sérico corregido casi siempre es alto [agregar 1.6 meq al sodio medido por cada 5.6 mmol/L (100 mg/100 ml) de incremento en la glucosa sérica].

Rx Tratamiento del estado hiperosmolar hiperglucémico

Debe buscarse y tratarse el problema desencadenante. Hay que administrar líquidos IV suficientes (1 a 3 L de solución salina normal al 0.9% en las primeras 2 a 3 h) para estabilizar las condiciones hemodinámicas. El déficit calculado de agua libre (casi siempre 9 a 10 L) debe reponerse en uno o dos días; al principio con solución salina al 0.45% y luego glucosa al 5% en agua. Casi siempre es necesario reponer el potasio. Es posible que la glucosa plasmática caiga en forma precipitada con la sola hidratación, aunque casi siempre se requiere insulina, en bolo IV inicial de 0.1 unidades/kg seguido de infusión constante (0.1 unidades/kg por hora). Si la glucemia no disminuye se duplica la velocidad de infusión de insulina. Hay que agregar glucosa al líquido

CUADRO 24-2 TRATAMIENTO DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA

1. Confirmar el diagnóstico (↑glucosa plasmática, cetonas séricas positivas, acidosis metabólica).
2. Hospitalizar; tal vez sea necesaria la unidad de cuidados intensivos para vigilancia frecuente, cuando el pH es <7.00 o si el paciente está inconsciente.
3. Valorar: electrólitos séricos (K^+, Na^+, Mg^{2+}, Cl^-, bicarbonato, fosfato)
   Estado acidobásico: pH, HCO_3^-, P_{CO2}, hidroxibutirato β
   Función renal (creatinina, gasto urinario)
4. Reponer líquidos: 2 a 3 L de solución salina 0.9% en las primeras 1 a 3 h (10 a 15 ml/kg por h); luego solución salina al 0.45% a 150 a 300 ml/h; cuando la glucemia llegue a 14 mmol/L (250 mg/100 ml), cambiar a glucosa al 5% y solución salina al 0.45% a 100 a 200 ml/h.
5. Administrar insulina de acción corta: IV (0.1 unidades/kg) o IM (0.3 unidades/kg), luego 0.1 unidades/kg por hora en infusión IV continua; aumentar dos a tres veces si no hay respuesta en 2 a 4 h. Si el potasio sérico inicial es <3.3 mmol/L (3.3 meq/L), no administrar insulina hasta que el potasio se corrija a >3.3 mmol/L (3.3 meq/L).
6. Valorar al paciente: ¿Qué desencadenó el episodio (incumplimiento terapéutico, infección, traumatismo, infarto, cocaína)? Iniciar estudio adecuado para el fenómeno desencadenante (cultivos, radiografía torácica, ECG).
7. Medir la glucosa capilar cada 1 a 2 h; medir electrólitos (sobre todo K^+, bicarbonato, fosfato) y desequilibrio aniónico cada 4 h las primeras 24 h.
8. Vigilar presión arterial, pulso, respiraciones, estado mental, ingestión de líquidos y gasto urinario cada 1 a 4 h.
9. Reponer K^+: 10 meq/h cuando el K^+ plasmático sea <5.5 meq/L, el ECG sea normal, y se confirme el flujo urinario y la creatinina normal; administrar 40 a 80 meq/h cuando el K^+ plasmático sea <3.5 meq/L o si se administra bicarbonato.
10. Continuar lo anterior hasta que el paciente se encuentre estable, la meta de glucosa sea 150 a 250 mg/100 ml y se resuelva la acidosis. La infusión de insulina puede reducirse a 0.05 a 0.1 unidades/kg por hora.
11. Administrar insulina de acción intermedia o prolongada en cuanto el paciente vuelva a comer. Permitir la superposición de la infusión de insulina y la inyección subcutánea de ésta.

Nota: ECG, electrocardiograma.
Fuente: Adaptado de M. Sperling, en *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*, American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998, y AE Kitabchi et al.: Diabetes Care, 2006;29:2739.

IV y disminuir la velocidad de infusión cuando la glucosa plasmática caiga a 13.9 mmol/L (250 mg/100 ml). La infusión de insulina se continúa hasta que el paciente vuelva a comer y pueda cambiarse a un régimen de insulina subcutánea.

Para obtener un análisis más detallado, véase Powers AC, Cap. 338, pág. 2275, en HPMI-17.

25 Hipoglucemia

La glucosa es un combustible metabólico obligado para el cerebro. Debe pensarse en hipoglucemia en cualquier paciente con confusión, alteración del nivel de conciencia o convulsiones. Las respuestas contrarreguladoras a la hipoglucemia incluyen supresión de insulina y liberación de catecolaminas, glucagon, hormona del crecimiento y cortisol.

El diagnóstico de laboratorio de la hipoglucemia casi siempre se define como una concentración plasmática de glucosa <2.5 a 2.8 mmol/L (<45 a 50 mg/100 ml), aunque la concentración absoluta de glucosa en la que aparecen síntomas varía entre un individuo y otro. Por esta razón, debe presentarse la *tríada de Whipple:* 1) síntomas compatibles con hipoglucemia, 2) concentración baja de glucosa plasmática medida con un método preciso (no con un monitor de glucosa) y 3) alivio de síntomas después de aumentar la concentración de glucosa plasmática.

ETIOLOGÍA

La hipoglucemia muy a menudo es resultado del tratamiento para la diabetes mellitus. A continuación se listan otros factores que deben considerarse en cualquier paciente con hipoglucemia:

1. Fármacos: insulina, secretagogos de insulina (sobre todo clorpropamida, repaglinida, nateglinida), alcohol, dosis altas de salicilatos, sulfonamidas, pentamidina, quinina, quinolonas.
2. Enfermedad grave: insuficiencia hepática, renal o cardiaca; septicemia, inanición prolongada.
3. Deficiencias hormonales: insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo.
4. Insulinoma: tumor de células β pancreáticas, hiperplasia de células β (conocida como nesidioblastosis, ya sea congénita, o posterior a cirugía gástrica o bariátrica).
5. Otras etiologías raras: tumores de células no β (tumores mesenquimatosos grandes o epiteliales que producen factor de crecimiento similar a insulina II, otros tumores no pancreáticos), insulina o anticuerpos contra el receptor para insulina, defectos enzimáticos hereditarios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de hipoglucemia pueden dividirse en autonómicos (adrenérgicos: palpitaciones, temblor y ansiedad; colinérgicos; sudoración, hambre y parestesia) y por glucopenia neurológica (cambios conductuales, confusión, fatiga, convulsión, pérdida de la conciencia y si la hipoglucemia es grave y prolongada, muerte). En la exploración física puede haber taquicardia, aumento de presión arterial sistólica, palidez y diaforesis.

La hipoglucemia recurrente modifica los umbrales para la aparición de síntomas autonómicos y de respuestas contrarreguladoras ante concentraciones más bajas de glucosa, por lo que la hipoglucemia pasa desapercibida. En estas circunstancias, la primera manifestación es la glucopenia neurológica, lo que pone a los pacientes en riesgo de ser incapaces de tratarse por sí mismos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del mecanismo hipoglucémico es crucial para elegir un tratamiento que prevenga la hipoglucemia recurrente (**fig. 25-1**). A menudo es necesario el tratamiento urgente en pacientes con sospecha de hipoglucemia. Sin embargo, debe extraerse sangre al momento de los síntomas, antes de administrar glucosa siempre que sea posible, para permitir la documentación de la glucemia. Si la concentración de glucosa es baja y se desconoce la causa de la hipoglucemia, deben realizarse pruebas adicionales en la sangre obtenida al momento de la hipoglucemia. Estas pruebas incluyen cuantificación de insulina, péptido C, sulfonilureas, cortisol y etanol. En ausencia de hipoglucemia espontánea documentada, el ayuno nocturno o la privación de alimento durante la

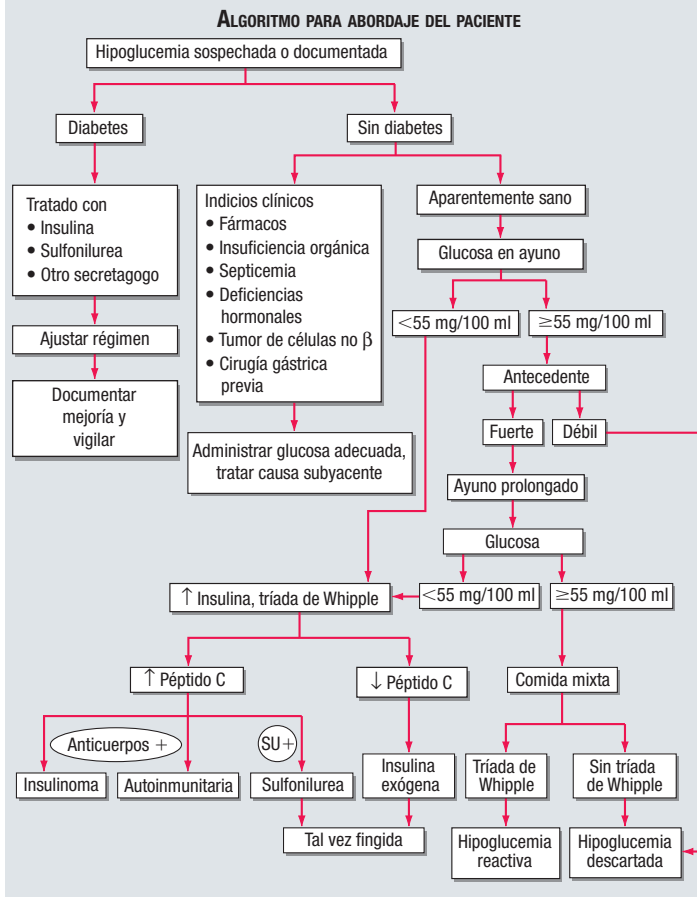


FIGURA 25-1. Abordaje diagnóstico para el paciente con sospecha de hipoglucemia con base en un antecedente de síntomas, concentración baja de glucosa plasmática o ambos.

observación en una institución ambulatoria a veces induce hipoglucemia y permite la valoración diagnóstica. De lo contrario, a veces se requiere un ayuno prolongado (hasta de 72 h) bajo supervisión cuidadosa en el hospital: esta prueba debe terminarse si la glucosa plasmática cae a menos de 2.5 mmol/L (45 mg/100 ml) y si el paciente presenta síntomas.

El cuadro 25-1 muestra la interpretación de los resultados de la prueba de ayuno.

Rx Tratamiento de la hipoglucemia

Después de tan sólo dos semanas de evitar en forma escrupulosa la hipoglucemia, ésta puede volver a identificarse en pacientes con diabetes mellitus. Esto implica que se recuperan los umbrales glucémicos ante concentraciones más altas de glucemia plasmática.

CUADRO 25-1 INTERPRETACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA HIPOGLUCEMIA

Diagnóstico	Glucosa, mmol/L (mg(100 ml)	Insulina, μU/ml	Péptido C, pmol/L	Proinsulina, pmol/L	Sulfonilurea en orina o plasma
Sin hipoglucemia	≥2.2 (≥40)	<3	<200	<5	No
Insulinoma	≤2.5 (≤45)	≥3	≥200	≥5	No
Insulina exógena	≤2.5 (≤45)	≥3[a]	<200	<5	No
Sulfonilurea	≤2.5 (≤45)	≥3	≥200	≥5	Sí
No mediada por insulina	≤2.5 (≤45)	<3	<200	<5	No

[a] A menudo muy alta.

El tratamiento urgente de la hipoglucemia requiere la administración de glucosa oral o 25 g de una solución IV al 50% seguida de infusión continua de glucosa al 5 a 10%, si es necesario el tratamiento parenteral. La hipoglucemia por sulfonilureas a menudo es prolongada, requiere tratamiento y vigilancia durante 24 h o más. Puede usarse glucagon subcutáneo o intramuscular en diabéticos. La prevención de la hipoglucemia recurrente requiere tratamiento de la causa subyacente de hipoglucemia, incluida suspensión o reducción de la dosis de fármacos causantes, tratamiento de enfermedad grave, sustitución de deficiencias hormonales e intervención quirúrgica para insulinoma u otros tumores. El tratamiento de otras formas de hipoglucemia es dietético y consiste en evitar el ayuno e ingerir pequeñas comidas frecuentes.

Para obtener un análisis más detallado, véase Cryer PE, Cap. 339, pág. 2275, en HPMI-17.

26 Urgencias en enfermedades infecciosas

GENERALIDADES

- Los pacientes febriles con infección aguda que requieren atención urgente deben valorarse y tratarse en forma apropiada al momento de la presentación para mejorar el pronóstico. Una valoración rápida de la apariencia general brinda una sensación subjetiva sobre la presencia de septicemia o toxicosis.
- *Interrogatorio:* el médico debe valorar:
  - Inicio y duración de los síntomas, cambios en la gravedad o velocidad de progresión.
  - Factores del hospedador (p. ej., alcoholismo, consumo de drogas IV) y morbilidad concomitante (p. ej., asplenia, diabetes).
  - Nicho potencial de una infección invasora (p. ej., infección de vías respiratorias superiores o influenza, traumatismo, quemadura, cuerpo extraño).
  - Antecedente de exposición (p. ej., viaje, mascotas, dieta, uso de medicamentos, antecedente de vacunación, contacto con personas enfermas, antecedentes menstruales, contactos sexuales).

- *Exploración física*
  Apariencia general (p. ej., agitación o letargo, signos vitales).
  Atención especial a la exploración de piel y tejidos blandos, examen neurológico, valoración del estado mental.
- *Estudio diagnóstico*
  Pruebas sanguíneas: cultivos, biometría hemática con diferencial, electrólitos, nitrógeno de urea sanguínea (*blood urea nitrogen*, BUN), creatinina, pruebas de función hepática, examen de frotis sanguíneo, capa leucocítica.
  Cultivos de líquido cefalorraquídeo si hay posibilidad de meningitis. En caso de signos neurológicos focales, papiledema o estado mental anormal, realizar hemocultivos, iniciar antibióticos, obtener imágenes cerebrales y luego considerar la punción lumbar.
  Tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o imagen por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) para buscar abscesos focales; cultivos de heridas o raspado de lesiones cutáneas, según indicaciones. Ningún procedimiento diagnóstico debe retrasar el tratamiento más de unos minutos.
- *Tratamiento*
  Véase el **cuadro 26-1**. El tratamiento complementario (p. ej., glucocorticoides o inmunoglobulina IV) puede reducir los índices de morbilidad y mortalidad. Debe administrarse dexametasona para meningitis bacteriana antes o con la primera dosis de antibiótico. A veces está indicada la atención quirúrgica urgente.

PRESENTACIONES ESPECÍFICAS (cuadro 26-1)

Septicemia sin un foco de infección primaria evidente

1. Choque séptico: es posible que el sitio primario no se identifique al principio; la bacteriemia y el choque son evidentes.
2. Infección abrumadora en pacientes asplénicos.
   a. El riesgo de septicemia grave se mantiene alto toda la vida, pero 50 a 70% de los casos ocurre en los primeros dos años después de la esplenectomía.
   b. *Streptococcus pneumoniae* es el microorganismo causal más frecuente, con índices de mortalidad de hasta 80%.
3. Babesiosis: antecedente de viaje a áreas endémicas, mordedura de garrapata una a cuatro semanas antes.
   a. Asplenia, edad >60 años e infección con la cepa europea de *Babesia divergens* son factores de riesgo para enfermedad grave.
   b. La garrapata *Ixodes scapularis* transmite *Babesia microti*, *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme) y *Ehrlichia*. En la enfermedad más grave pueden haber infecciones concurrentes.
   c. Los síntomas inespecíficos pueden progresar a hemólisis, ictericia, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria.
4. La tularemia y la peste pueden causar síndromes semejantes a tifoidea o sépticos con índices de mortalidad cercanos al 30%.

Septicemia con manifestaciones cutáneas

1. Exantemas maculopapulares: casi nunca son urgentes, pero pueden aparecer al comienzo de la meningococemia o la enfermedad por rickettsias.
2. Petequias
   a. Meningococemia: los niños pequeños y sus contactos domésticos tienen el riesgo más alto; existen brotes epidémicos en escuelas y cuarteles. La enfermedad meningocócica por el grupo serológico A es endémica en África subsahariana; surgen brotes epidémicos cada ocho a 12 años
      Cefalea, náusea, mialgias, alteración del estado mental, meningismo
      Las petequias inician en los tobillos, las muñecas, las axilas y las superficies mucosas, luego progresan a púrpura y coagulación intravascular diseminada

CUADRO 26-1 URGENCIAS FRECUENTES EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Síndrome clínico	Posibles causas	Tratamiento	Comentarios
Septicemia sin un foco claro			
Choque séptico	*Pseudomonas* spp., bacilos entéricos gramnegativos, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.	Vancomicina (1 g c/12 h) ***más*** gentamicina (5 mg/kg al día) ***más cualquiera*** Piperacilina/tazobactam (3.375 g c/4) ***o*** Cefepima (2 g c/12 h)	Ajustar tratamiento cuando se tengan datos del cultivo. Drotrecogina α (activada)[a] o dosis baja de hidrocortisona y fludrocortisona[b] a veces mejoran el pronóstico en pacientes con choque séptico.
Septicemia abrumadora posterior a esplenectomía	*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*	Ceftriaxona (2 g c/12 h) ***más*** Vancomicina (1 g c/12 h)	Si se identifica una cepa sensible a lactámico β, puede suspenderse la vancomicina.
Babesiosis	*Babesia microti* (EE.UU.), *B. divergens* (Europa)	***Cualquiera:*** Clindamicina (600 mg c/8 h) ***más*** quinina (650 mg c/8 h) ***o*** Atovacuona (750 mg c/12 h) ***más*** azitromicina (500 mg dosis de impregnación y luego 250 mg/día)	Atovacuona y azitromicina son tan eficaces como clindamicina y quinina, y tienen menos efectos colaterales. Tal vez sea prudente el uso de doxiciclina (100 mg c/12 h[c]) para posible infección concurrente con *Borrelia burgdorferi* o *Ehrlichia* spp.
Septicemia con hallazgos cutáneos			
Meningococemia	*Neisseria meningitidis*	Penicilina (4 mU c/4 h) ***o*** Ceftriaxona (2 g c/12 h)	Considerar la sustitución de proteína C en meningococemia fulminante.

(*continúa*)

CUADRO 26-1 URGENCIAS FRECUENTES EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS (*CONTINUACIÓN*)

Síndrome clínico	Posibles causas	Tratamiento	Comentarios
Fiebre manchada de las Montañas Rocosas (RMSF)	*Rickettsia rickettsii*	Doxiciclina (100 mg c/12 h)	Si se consideran tanto meningococemia como RMSF usar doranfenicol solo (50-75 mg/kg al día divididos en 4 dosis) ***o*** ceftriaxona (2 g c/12 h) ***más*** doxiciclina (100 mg c/12 h[c]). Si se diagnostica RMSF, la doxiciclina es un mejor fármaco comprobado.
Púrpura fulminante	*S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis*	Ceftriaxona (2 g c/12 h) ***más*** Vancomicina (1 g c/12 h)	Si se identifica una cepa sensible a lactámicos β, puede suspenderse la vancomicina.
Eritrodermia: síndrome de choque tóxico	*Streptococcus* del grupo A, *Staphylococcus aureus*	Vancomicina (1 g c/12 h) ***más*** Clindamicina (600 mg c/8 h)	Si se aísla una cepa sensible a penicilina u oxacilina, esos fármacos son mejores que vancomicina (penicilina, 2 mU c/4 h, u oxacilina, 2 g c/4 h). Debe debridarse el sitio con la bacteria toxigénica; puede usarse inmunoglobulina IV en casos graves.[d]
Septicemia con manifestaciones en tejido blando			
Fascitis necrosante	*Streptococcus* del grupo A, flora aerobia y anaerobia mixta	Penicilina (2 mU c/4 h) ***más*** Clindamicina (600 mg c/8 h) ***más*** Gentamicina (5 mg/kg al día)	Es crucial la valoración quirúrgica urgente. Si se considera *S. aureus* extrahospitalario resistente a meticilina, puede usarse vancomicina (1 g c/12 h) en lugar de penicilina en espera de los resultados del cultivo.
Mionecrosis por clostridio	*Clostridium perfringens*	Penicilina (2 mU c/4 h) ***más*** Clindamicina (600 mg c/8 h)	Es crucial la valoración quirúrgica urgente.
Infecciones neurológicas			
Meningitis bacteriana	*S. pneumoniae, N. meningitidis*	Ceftriaxona (2 g c/12 h) ***más*** Vancomicina (1 g c/12 h)	Si se identifica una cepa sensible a lactámicos β, puede suspenderse la

			vancomicina. Si el paciente es >50 años o tiene una enfermedad concurrente, agregar ampicilina (2 g c/4 h) para cobertura contra *Listeria*. La dexametasona (10 mg c/6 h × 4 días) mejora el pronóstico en adultos con meningitis (sobre todo por neumococo) y líquido cefalorraquídeo turbio, tinción de Gram positiva o recuento de leucocitos en líquido cefalorraquídeo >1 000/µl.
Absceso cerebral, infecciones intracraneales supurativas	*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., anaerobios, bacilos gramnegativos	Vancomicina (1 g c/12 h) ***más*** Metronidazol (500 mg c/8 h) ***más*** Ceftriaxona (2 g c/12 h)	Es crucial la valoración quirúrgica urgente. Si se aísla una cepa sensible a penicilina u oxacilina, esos fármacos son mejores que vancomicina (penicilina, 4 mU c/4 h, u oxacilina, 2 g c/4 h).
Paludismo cerebral	*Plasmodium falciparum*	Quinina (650 mg c/8 h) ***más*** Tetraciclina (250 mg c/8 h)	No usar glucocorticoides.
Absceso epidural espinal	*Staphylococcus* spp., bacilos gramnegativos	Vancomicina (1 g c/12 h) ***más*** Ceftriaxona (2 g c/24 h)	La valoración quirúrgica es esencial. Si se aísla una cepa sensible a penicilina u oxacilina, esos fármacos son mejores que vancomicina (penicilina, 4 mU c/4 h, u oxacilina, 2 g c/4 h).
Infecciones focales			
Endocarditis bacteriana aguda	*S. aureus* estreptococos hemolíticos β, grupo HACEK,[e] *Neisseria* spp., *S. pneumoniae*	Ceftriaxona (2 g c/12 h) ***más*** Vancomicina (1 g c/12 h)	Ajustar tratamiento cuando se tengan los datos del cultivo. La valoración quirúrgica es esencial.

[a] La drotrecogina α (activada) se administra en dosis de 24 µg/kg por hora durante 96 h. Está aprobada para pacientes con septicemia grave y riesgo alto de morir, definido por una calificación ≥25 en la *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) o insuficiencia multiorgánica.
[b] La hidrocortisona (50 mg en bolo IV c/6 h) con fludrocortisona (tableta de 50 µg al día por siete días) puede mejorar el pronóstico en la septicemia grave, sobre todo en caso de insuficiencia suprarrenal relativa.
[c] Las tetraciclinas pueden tener efecto antagónico a los lactámicos β. Ajustar el tratamiento en cuanto se confirme el diagnóstico.
[d] Aún no se establece la dosis óptima de inmunoglobulina IV, pero la dosis mediana en estudios de observación es 2 g/kg (dosis total administrada en uno a cinco días).
[e] *Haemophilus aphrophilus, H. paraphrophilus, H. parainfluenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y *Kingella kingae.*

Los índices de mortalidad rebasan 90% entre los pacientes sin meningitis que tienen exantema, hipotensión y cifra normal o baja de leucocitos y velocidad de eritrosedimentación.

b. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas; antecedente de mordedura de garrapata, viaje o actividad a la intemperie.
   Cefalea, malestar, mialgias, vómito, anorexia.
   En la enfermedad progresiva: hipotensión, edema pulmonar no cardiógeno, confusión, letargo, encefalitis, coma.
   Exantema para el día tres: máculas que se blanquean y se vuelven hemorrágicas; inician en las muñecas y tobillos, luego se diseminan a las piernas y el tronco, al final a las palmas y las plantas.
c. Otras enfermedades por rickettsias: la fiebre manchada del Mediterráneo (África) puede ser grave en ancianos o pacientes con enfermedades concurrentes; los índices de mortalidad en estas poblaciones se acercan al 50%. El tifo epidémico surge en áreas infestadas con piojos, casi siempre en un ambiente de pobreza, guerra o desastre natural; el índice de mortalidad es de 10 a 15%. El tifo de los matorrales (sureste de Asia) causa la muerte en 1 a 35% de los casos.
d. Púrpura fulminante: manifestaciones cutáneas de coagulación intravascular diseminada (*disseminated intravascular coagulation*, DIC); grandes áreas equimóticas y ampollas hemorrágicas; se relaciona con insuficiencia cardiaca congestiva, choque séptico, insuficiencia renal aguda, acidosis.

3. Ectima gangrenoso: vesículas hemorrágicas con necrosis central y ulceración en el choque séptico por *Pseudomonas aeruginosa* o *Aeromonas hydrophila.*
4. Otras infecciones urgentes relacionadas con exantema
   a. *Vibrio vulnificus* y otros vibrios no coléricos: infecciones bacteriémicas y septicemia con lesiones ampollares o hemorrágicas en las extremidades inferiores que aparecen después de la ingestión de mariscos contaminados, casi siempre en hospedadores con hepatopatía.
   b. *Capnocytophaga canimorsus:* choque séptico en individuos asplénicos, casi siempre después de mordedura de perro. Manifestaciones cutáneas: exantema, eritema multiforme, cianosis periférica, petequias.
5. Eritrodermia y síndrome de choque tóxico (*toxic shock syndrome*, TSS): exantema difuso parecido a la quemadura solar que se descama después de una o dos semanas, hipotensión, insuficiencia multiorgánica, insuficiencia renal (puede preceder a la hipotensión).
   a. Síndrome de choque tóxico por *Staphylococcus aureus:* colonización de la vagina o una herida posoperatoria; casi nunca hay una infección focal primaria; mortalidad de 5 a 15%.
   b. Síndrome de choque tóxico estreptocócico: descamación menos frecuente, mortalidad de 30 a 70%.
6. Fiebres hemorrágicas víricas: enfermedad vírica zoonótica por reservorios animales o vectores artrópodos; por ejemplo, fiebre de Lassa en África; fiebre hemorrágica por hantavirus con síndrome renal en Asia; infecciones por virus del Ébola y de Marburgo en África, y fiebre amarilla en África y Sudamérica. El dengue es la enfermedad por arbovirus más frecuente en todo el mundo. La fiebre hemorrágica por dengue es la forma más grave, con una tríada de manifestaciones hemorrágicas, fuga plasmática y recuento plaquetario menor de 100 000/μl. La mortalidad es de 10 a 20% , pero se aproxima al 40% si se desarrolla el síndrome de choque por dengue. La atención de apoyo y la reposición de volumen salvan la vida.

Septicemia con un foco primario en tejido blando o músculo

1. Fascitis necrosante
   a. Factores de riesgo: traumatismo mínimo, incisión quirúrgica, varicela, morbilidad concomitante (diabetes, enfermedad vascular periférica, consumo de drogas IV).
   b. Bacteriemia, hipotensión, hallazgos físicos mínimos comparados con la intensidad del dolor, fiebre y toxicidad; el área infectada está roja, caliente, brillante, con hipersensibilidad intensa.

c. Progresión a ampollas, necrosis; la disminución del dolor por la destrucción del nervio periférico es un signo ominoso.
d. Mortalidad: 100% sin intervención quirúrgica, 70% en caso de TSS, 25 a 30% en general.

2. Mionecrosis por clostridio
a. Puede ser secundaria a un traumatismo o intervención quirúrgica, o espontánea (relacionada con infección por *Clostridium septicum* y neoplasia maligna subyacente).
b. El dolor y la toxicidad no guardan proporción con los hallazgos físicos. Los pacientes se encuentran apáticos, taquicárdicos y taquipneicos, con una sensación de desgracia inminente.
c. Piel moteada de color bronce sobre el sitio, o lesiones ampollares; crepitación; secreción con olor mohoso o dulce; gangrena necrosante masiva, toxicidad, choque, muerte en unas horas.
d. Mortalidad: 12% (mionecrosis en extremidades) a 63 a 65% (mionecrosis del tronco o espontánea).

Infecciones neurológicas con o sin choque séptico

1. Meningitis bacteriana
a. Tríada clásica de cefalea, meningismo y fiebre en la mitad a dos tercios de los enfermos.
b. Hemocultivos positivos en 50 a 60% de los casos.
c. Muerte relacionada con coma, insuficiencia respiratoria, choque, proteína >2.5 g/L en líquido cefalorraquídeo, leucocitos periféricos <5 000/µl, concentración sérica de sodio <135 mmol/L.

2. Absceso cerebral
a. A menudo sin signos sistémicos; puede presentarse como una lesión que ocupa espacio.
b. Cefalea, signos neurológicos focales, papiledema.
c. Por focos contiguos o infección hematógena (p. ej., endocarditis).
d. El pronóstico empeora con la evolución fulminante, el diagnóstico tardío, la rotura hacia el interior de los ventrículos, los abscesos múltiples y la alteración del estado mental al momento de la presentación.

Síndromes focales con evolución fulminante

1. Mucormicosis cerebral
a. Se observa en pacientes con diabetes o neoplasias malignas.
b. Febrícula, dolor sinusal sordo, diplopía, estado mental alterado, quemosis, proptosis, lesiones en paladar duro que respetan la línea media.

2. Endocarditis bacteriana aguda
a. Se observa en individuos con neoplasia maligna, diabetes, consumo de drogas IV, alcoholismo.
b. Las causas incluyen *S. aureus, S. pneumoniae, Haemophilus* spp. y estreptococos del grupo A, B o G.
c. Destrucción valvular rápida, edema pulmonar, hipotensión, abscesos miocárdicos, alteraciones en la conducción y arritmias, vegetaciones grandes y friables, émbolos en arterias mayores con infarto de tejido.
d. Mortalidad: 10 a 40%.

3. Enfermedades respiratorias
a. Carbunco por inhalación: ensanchamiento mediastínico, infiltrados pulmonares, derrames pleurales.
b. Influenza aviar (H5N1): sureste de Asia; contacto con aves de corral; disnea progresiva y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia multiorgánica y al final la muerte (en nueve a 10 días).
c. Síndrome pulmonar por hantavirus: zonas rurales de Estados Unidos, Canadá y Sudamérica; exposición a roedores. Pródromo vírico inespecífico que puede progresar a edema pulmonar, insuficiencia respiratoria, depresión miocárdica y muerte.

Para obtener un análisis más detallado, véase Barlam TF, Kasper DL, Cap. 115, pág. 761, en HPMI-17.

27 Urgencias oncológicas

Las urgencias en el paciente con cáncer pueden clasificarse en tres categorías: efectos de la expansión tumoral, efectos metabólicos u hormonales mediados por los productos del tumor y complicaciones del tratamiento.

URGENCIAS ONCOLÓGICAS ESTRUCTURALES Y OBSTRUCTIVAS

Los problemas más frecuentes son síndrome de vena cava superior, derrame o taponamiento pericárdico, compresión de la médula espinal, convulsiones (cap. 191), aumento de la presión intracraneal, así como obstrucción intestinal, urinaria o biliar. Los últimos tres trastornos se describen en el capítulo 270 en HPMI-17.

SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR

La obstrucción de la vena cava superior reduce el retorno venoso de la cabeza, el cuello y las extremidades superiores. Cerca del 85% de los casos son resultado de cáncer pulmonar; otras causas son linfoma y trombosis de catéteres venosos centrales. Los pacientes a menudo se presentan con hinchazón facial, disnea y tos. En los casos graves, la tumoración mediastínica puede causar obstrucción traqueal. En la exploración física se observan venas dilatadas del cuello y aumento en las venas colaterales en la pared torácica anterior. La radiografía torácica confirma el ensanchamiento del mediastino superior; 25% de los enfermos tiene derrame pleural derecho.

Rx Tratamiento del síndrome de vena cava superior

La radioterapia es el tratamiento de elección para el cáncer pulmonar de células no pequeñas; la adición de quimioterapia a la radiación es eficaz en el cáncer pulmonar de células pequeñas y en el linfoma. Los síntomas recurren en 10 a 30% de los casos y pueden paliarse con una endoprótesis venosa. Los catéteres centrales coagulados que producen este síndrome deben retirarse, además de iniciar tratamiento anticoagulante. Los coágulos de los catéteres pueden prevenirse con warfarina, 1 mg al día.

DERRAME Y TAPONAMIENTO PERICÁRDICOS

La acumulación de líquido en el pericardio afecta el llenado del corazón y reduce el gasto cardiaco. El taponamiento pericárdico se presenta más a menudo en pacientes con cáncer pulmonar o mamario, leucemia o linfoma, aunque también surge como complicación tardía de la radioterapia mediastínica (pericarditis constrictiva). Los síntomas más frecuentes son disnea, tos, dolor torácico, ortopnea, así como debilidad. Los hallazgos físicos observados a menudo son derrame pleural, taquicardia sinusal, distensión venosa yugular, hepatomegalia y cianosis. El pulso paradójico, la disminución de ruidos cardiacos, el pulso alternante y el roce son menos frecuentes en la enfermedad pericárdica maligna que en la no maligna. La ecocardiografía es diagnóstica; a veces, la pericardiocentesis muestra exudado seroso o sanguinolento y la citología casi siempre muestra células malignas.

Rx Tratamiento del derrame y taponamiento pericárdicos

El drenaje del líquido del saco pericárdico puede salvar la vida hasta que pueda realizarse un procedimiento quirúrgico definitivo (desnudamiento o ventana pericárdicos).

COMPRESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

Los tumores primarios de la médula espinal son raros y, por lo general, la compresión de la médula espinal se debe a metástasis epidurales de los cuerpos vertebrales afectados por el tumor, sobre todo neoplasias primarias de próstata, pulmón, mama, linfoma y mielomas. Los pacientes se presentan con lumbalgia que se agrava al acostarse, con hipersensibilidad local. Puede haber pérdida de control intestinal y vesical. En la exploración física, a veces existe pérdida de la sensibilidad por debajo de una línea horizontal en el tronco, llamado *nivel sensitivo*, que casi siempre corresponde a una o dos vértebras por debajo del sitio de compresión. A menudo hay debilidad y espasticidad en las piernas, además de reflejos extensores hiperreactivos en la prueba de Babinski. Las radiografías de la columna vertebral a veces revelan erosión de los pedículos (signo del pestañeo de búho), lesiones líticas o escleróticas en los cuerpos vertebrales y colapso vertebral. El colapso solo no es un indicador confiable del tumor; es una manifestación frecuente de una enfermedad más común, la osteoporosis. La imagen por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) permite visualizar la médula en toda su longitud y definir la extensión de la afectación tumoral.

Rx Tratamiento de la compresión de la médula espinal (véase fig. 27-1)

La radioterapia más dexametasona, 4 mg IV u orales c/4 h, detienen o revierten los síntomas en cerca del 75% de los pacientes en los que se diagnostica el problema cuando aún caminan. Sólo 10% de los individuos parapléjicos por el tumor recupera la capacidad para caminar.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS URGENTES

La mayor parte de los síndromes paraneoplásicos tiene un inicio gradual (cap. 81). La hipercalciemia, el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, SIADH) y la insuficiencia suprarrenal pueden manifestarse como urgencias.

HIPERCALCIEMIA

Es el síndrome paraneoplásico más frecuente; ocurre en cerca del 10% de los pacientes con cáncer, en especial aquellos con cáncer pulmonar, mamario, de cabeza y cuello, renal y mieloma. Muy a menudo el mecanismo es la resorción ósea mediada por la proteína relacionada con la hormona paratiroidea; la interleucina-1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral y el factor β de crecimiento y transformación pueden tener efecto local en el hueso afectado por el tumor. Por lo general, los enfermos se presentan con síntomas inespecíficos: fatiga, anorexia, estreñimiento, debilidad. La hipoalbuminemia relacionada con neoplasias malignas puede agravar los síntomas de cualquier concentración sérica de calcio ya que habrá mayor cantidad de calcio libre, en lugar de estar unido con proteínas.

Rx Tratamiento de la hipercalciemia

La hidratación con solución salina, medicamentos contra la resorción ósea (p. ej., pamidronato, 60 a 90 mg IV durante 4 h, o zoledronato, 4 a 8 mg IV) y los glucocorticoides casi siempre reducen las concentraciones de calcio en uno a tres días. Por lo general, los efectos terapéuticos duran varias semanas. También es importante el tratamiento de la neoplasia maligna subyacente.

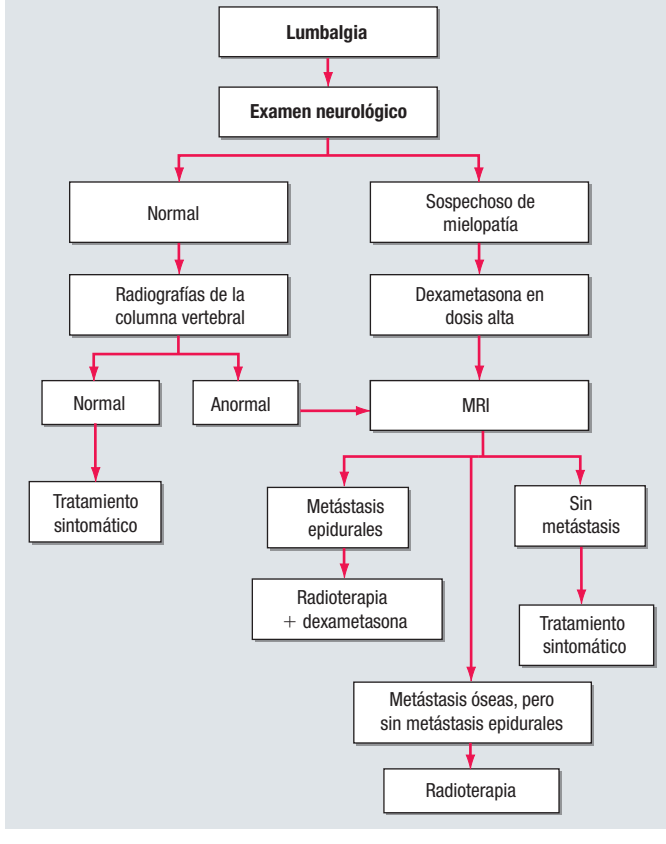


FIGURA 27-1. Tratamiento de los pacientes con cáncer y lumbalgia.

SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

Se debe a la acción de la arginina vasopresina producida por ciertos tumores (sobre todo el cáncer pulmonar de células pequeñas). El SIADH se caracteriza por hiponatriemia, orina concentrada en forma inapropiada y excreción urinaria alta de sodio en ausencia de hipovolemia. La mayoría de los pacientes con SIADH permanece asintomática. Cuando el sodio sérico cae a menos de 115 meq/L, aparecen anorexia, depresión, letargo, irritabilidad, confusión, debilidad y cambios en la personalidad.

Rx Tratamiento del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

Las formas leves se controlan con restricción de agua. La demeclociclina (150 a 300 mg orales c/6 a 8 h) inhibe los efectos de la vasopresina en el túbulo renal, pero su inicio de acción es lento (una semana). También es importante el tratamiento de la neoplasia subyacente. Si el paciente tiene cambios en el estado mental con concentraciones de sodio $<$115 meq/L, la infusión de so-

lución salina normal más furosemida para aumentar la eliminación de agua libre conduce a una mejoría más rápida. La velocidad de corrección no debe ser mayor de 0.5 a 1 meq/L por hora. Un cambio más rápido podría inducir desplazamientos de líquido que causaría daño cerebral.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

La infiltración de las glándulas suprarrenales por el tumor y su destrucción por hemorragia son las dos causas más frecuentes. Los síntomas como náusea, vómito, anorexia e hipotensión ortostática pueden atribuirse al cáncer progresivo o a los efectos colaterales del tratamiento. Ciertos tratamientos (p. ej., cetoconazol, aminoglutetimida) pueden interferir en forma directa con la síntesis de esteroides en la glándula suprarrenal.

Rx Tratamiento de la insuficiencia suprarrenal

En caso de urgencia se administra un bolo de 100 mg de hidrocortisona IV seguido de infusión continua de 10 mg/h. En circunstancias sin emergencia, pero con estrés, la dosis inicial es de 100 a 200 mg de hidrocortisona oral al día, reducida en forma gradual hasta la dosis de mantenimiento de 15 a 37.5 mg/día. A veces se requiere fludrocortisona (0.1 mg/día) en presencia de hiperpotasiemia.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

Las complicaciones del tratamiento pueden aparecer en forma aguda o surgir muchos años después de éste. La toxicidad puede relacionarse con los medicamentos administrados para tratar el cáncer o como respuesta del tumor al tratamiento (p. ej., dejar una perforación en una víscera hueca o producir complicaciones metabólicas como síndrome por lisis tumoral). Varias complicaciones terapéuticas se presentan como urgencias. En esta sección se tratarán la fiebre y la neutropenia, así como el síndrome de lisis tumoral; otras se abordan en el capítulo 270 de HPMI-17.

FIEBRE Y NEUTROPENIA

Muchos individuos con cáncer reciben fármacos mielotóxicos en el tratamiento. Cuando la cifra de granulocitos en sangre periférica es menor de 1 000/μl, el riesgo de infección aumenta en forma sustancial (48 infecciones/100 pacientes). Un paciente neutropénico que presente fiebre (>38°C) debe someterse a exploración física con atención especial en lesiones cutáneas, mucosas, sitios de catéteres IV y área perirrectal. Deben obtenerse dos juegos de hemocultivos de distintos sitios, además de una radiografía torácica; cualquier prueba adicional debe decidirse con base en los resultados del interrogatorio y la exploración física. Cualquier acumulación de líquido debe puncionarse; la orina y los líquidos necesitan examinarse al microscopio en busca de datos de infección.

Rx Tratamiento de la fiebre y la neutropenia

Después de obtener las muestras para cultivo, todos los enfermos deben recibir antibióticos de amplio espectro por vía IV (p. ej., ceftazidima, 1 g c/8 h). Si se observa un sitio evidente de infección se elige un régimen antibiótico para proteger contra los microorganismos que pudieran causar la infección. Por lo general, el tratamiento debe iniciar con uno o varios medicamentos con efecto en microorganismos grampositivos y gramnegativos. Si la fiebre se resuelve, el tratamiento se continúa hasta que la neutropenia se resuelva. La persistencia de neutropenia febril después de siete días obliga a agregar anfotericina B al régimen antibiótico.

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

Cuando los tumores de crecimiento rápido se tratan con regímenes de quimioterapia eficaz, las células tumorales muertas liberan grandes cantidades de productos de degradación del ácido nucleico (sobre todo ácido úrico), potasio, fosfato y ácido láctico. El incremento del fosfato puede causar hipocalciemia. El aumento de ácido úrico, sobre todo en presencia de acidosis, puede precipitarse en los túbulos renales y causar insuficiencia renal. La insuficiencia renal exacerba la hiperpotasiemia.

Rx Tratamiento del síndrome de lisis tumoral

La prevención es la mejor estrategia. Hay que mantener la hidratación con 3 L de solución salina, mantener el pH urinario en más de 7.0 con la administración de bicarbonato e iniciar alopurinol, 300 mg/m^2 al día 24 h antes de iniciar la quimioterapia. Una vez que se administra la quimioterapia, deben vigilarse los electrólitos séricos cada 6 h. Si después de 24 h se elevan el ácido úrico (>8 mg/100 ml) y la creatinina sérica (>1.6 mg/100 ml), la rasburicasa (oxidasa de urato recombinante), en dosis de 0.2 mg/kg IV al día, reduce la concentración de ácido úrico. Cuando el potasio sérico es mayor de 6.0 meq/L y hay insuficiencia renal, es probable que se requiera hemodiálisis. Debe mantenerse la concentración normal de calcio.

Para obtener un análisis más detallado, véase Finberg R, Cap. 82, pág. 533, y Gucalp R, Dutcher J, Cap. 270, pág. 1730, en HPMI-17.

28 Anafilaxis

DEFINICIÓN

Una reacción de hipersensibilidad sistémica que pone en peligro la vida y aparece ante el contacto con un alergeno; puede aparecer minutos después de la exposición a la sustancia nociva. Las manifestaciones incluyen dificultad respiratoria, prurito, urticaria, hinchazón de las mucosas, trastornos digestivos (como náusea, vómito, dolor y diarrea) y colapso vascular. Casi cualquier alergeno puede incitar una reacción anafiláctica, pero entre los más frecuentes están proteínas como los antisueros, las hormonas, los extractos de polen, el veneno de himenópteros, los alimentos, los fármacos (en especial antibióticos) y agentes diagnósticos. La atopia no parece predisponer a la anafilaxis por exposición a penicilina o venenos. Las reacciones anafilácticas a la transfusión se tratan en el capítulo 9.

CUADRO CLÍNICO

El tiempo hasta el inicio es variable, pero los síntomas casi siempre aparecen segundos a minutos después de la exposición al antígeno agresor:

- Respiratorios: hinchazón de mucosas, ronquera, estridor, sibilancia
- Cardiovasculares: taquicardia, hipotensión
- Cutáneos: prurito, urticaria, angioedema

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece con el antecedente de exposición a la sustancia agresora y el desarrollo subsiguiente del complejo sintomático característico.

Rx Tratamiento de la anafilaxis

Los síntomas leves, como prurito y urticaria, pueden controlarse con 0.3 a 0.5 ml de adrenalina 1:1 000 (1.0 mg/ml) por vía SC o IM, con dosis repetidas según se requieran a intervalos de 5 a 20 min en caso de una reacción grave.

Puede iniciarse una infusión intravenosa para administrar 2.5 ml de solución de adrenalina 1:10 000 a intervalos de 5 a 10 min, expansores de volumen como solución salina normal y fármacos vasopresores, como dopamina, en caso de hipotensión resistente al tratamiento.

La adrenalina tiene efectos adrenérgicos α y β, lo que produce vasoconstricción y relajación del músculo liso bronquial. Los bloqueadores β están relativamente contraindicados en personas con riesgo de reacciones anafilácticas.

En caso necesario debe administrarse lo siguiente:

- Antihistamínicos, como difenhidramina, 50 a 100 mg IM o IV
- Aminofilina, 0.25 a 0.5 g IV para el broncoespasmo
- Oxígeno
- Los glucocorticoides (metilprednisolona 0.5 a 1.0 mg/kg IV) no son útiles para las manifestaciones agudas, pero ayudan a controlar la hipotensión o el broncoespasmo persistente
- En caso de material antigénico inyectado en una extremidad, considerar el uso de un torniquete proximal al sitio, la administración de 0.2 ml de adrenalina 1:1 000 en el sitio y el retiro del aguijón del insecto, si está presente

PREVENCIÓN

Cuando sea posible, evitar el agente agresor; realizar prueba cutánea y desensibilización a materiales como penicilina y veneno de himenópteros, en caso necesario. Las personas deben usar un brazalete informativo y tener acceso inmediato a un estuche vigente de adrenalina.

Para obtener un análisis más detallado, véase Austen KF, Cap. 311, pág. 2061, en HPMI-17.

29 Mordeduras, venenos, picaduras y envenenamientos marinos

MORDEDURAS DE MAMÍFEROS

Cada año se producen cerca de 300 mordeduras de perros y gatos por cada 100 000 habitantes en Estados Unidos.

MORDEDURAS DE PERROS

Epidemiología. De todas las heridas por mordeduras de mamíferos, el 80% es infligido por perros y 15 a 20% de estas heridas se infecta.

Etiología. (Véase el **cuadro 29-1.**) Además de las infecciones bacterianas, las mordeduras de perros pueden transmitir la rabia (cap. 111) y causar tétanos (cap. 99) o tularemia (cap. 98).

Manifestaciones clínicas

- Puede haber dolor, celulitis y secreción purulenta, a veces maloliente, 8 a 24 h después de la mordedura.
- La infección casi siempre es localizada, aunque puede haber diseminación sistémica (p. ej., bacteriemia, endocarditis, absceso cerebral).
- La infección por *Capnocytophaga canimorsus* puede manifestarse como síndrome séptico, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal, sobre todo en individuos asplénicos, con disfunción hepática o inmunosupresión por alguna otra causa.

MORDEDURAS DE GATOS

Epidemiología. En más del 50% de los casos, la infección es resultado de la penetración al tejido profundo de los incisivos felinos delgados y afilados. Las mordeduras de gato tienen mayor probabilidad de causar artritis séptica y osteomielitis que las de perro.

Etiología. La microflora casi siempre es mixta, aunque el patógeno más importante es *Pasteurella multocida*. Las mordeduras de gato pueden transmitir rabia o producir tétanos. Las mordeduras y los arañazos de los gatos también transmiten *Bartonella henselae*, el microorganismo que causa la enfermedad por arañazo de gato (cap. 98), así como *Francisella tularensis*, microorganismo de la tularemia (cap. 98).

Manifestaciones clínicas. *P. multocida* produce inflamación dolorosa de rápida evolución unas cuantas horas después de la mordedura, así como secreción purulenta. Puede haber diseminación.

OTRAS MORDEDURAS DE MAMÍFEROS NO HUMANOS

- Las infecciones de la mordedura reflejan la flora bucal. Las mordeduras de los monos del Viejo Mundo (*Macaca* spp.) pueden transmitir el virus herpes B (*Herpesvirus simiae*), que ocasiona infecciones del sistema nervioso central con altos índices de mortalidad.
- Los pequeños roedores y sus depredadores son transmisores de la *fiebre por mordedura de rata*, causada por *Streptobacillus moniliformis* (en Estados Unidos) o *Spirillum minor* (en Asia). La infección con *S. moniliformis* se manifiesta tres a 10 días después de la mordedura con fiebre, escalofrío, mialgia, cefalea y artralgias migratorias; después aparece un exantema maculopapular. Las complicaciones incluyen abscesos metastásicos, endocarditis, meningitis o neumonía. El diagnóstico se hace por cultivo en medios enriquecidos y pruebas serológicas. La infección con *S. minor* causa dolor local, inflamación purpúrea con linfangitis y linfadenopatía regional una a cuatro semanas después de la mordedura, con evolución a enfermedad sistémica. El diagnóstico se establece por la detección de espiroquetas en el examen microscópico.

MORDEDURAS HUMANAS

Las mordeduras humanas se infectan con mayor frecuencia que las mordeduras de otros animales. Las lesiones por *oclusión* se producen por mordeduras reales. Las lesiones *por puño* se producen cuando el puño de un individuo golpea los dientes de otro y son muy proclives a desarrollar infecciones graves.

Etiología. Véase el cuadro 29-1.

CUADRO 29-1 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DE HERIDAS DESPUÉS DE MORDEDURAS ANIMALES Y HUMANAS

Especie que muerde	Patógenos frecuentes aislados	Antibiótico(s) preferido(s)[a]	Fármaco(s) alternativo(s) en caso de alergia a penicilina	Profilaxis recomendada para heridas tempranas no infectadas	Otras consideraciones
Perro	*Staphylococcus aureus, Pasteurella multocida*, anaerobios, *Capnocytophaga canimorsus*	Amoxicilina-clavulanato (250-500 mg orales c/8 h) o ampicilina-sulbactam (1.5-3.0 g IV c/6 h)	Clindamicina (150-300 mg orales c/6 h) más TMP-SMX (1 tableta de doble potencia c/12 h) o ciprofloxacina (500 mg orales c/12 h)	A veces[b]	Considerar profilaxis para rabia
Gato	*P. multocida, S. aureus,* anaerobios	Amoxicilina-clavulanato o ampicilina-sulbactam, mismas dosis que la mordedura de perro	Clindamicina más TMP-SMX (como en mordedura de perro) o una fluoroquinolona	Casi siempre	Considerar profilaxis para rabia. Valorar con cuidado si hay penetración articular u ósea
Humano, mordedura por oclusión	Estreptococos *viridans, S. aureus, Haemophilus influenzae,* anaerobios	Amoxicilina-clavulanato o ampicilina-sulbactam, mismas dosis que la mordedura de perro	Eritromicina (500 mg orales c/6 h) o una fluoroquinolona	Siempre	—
Humano, lesión por puño	Los mismos que por oclusión, más *Eikenella corrodens*	Ampicilina-sulbactam, mismas dosis que en mordedura de perro, o imipenem (500 mg c/6 h)	Cefoxitina[c]	Siempre	Examinar afectación de tendón, nervio o articulación
Mono	Los mismos que para la mordedura de humano	Igual que en mordedura de humano	Igual que en mordedura de humano	Siempre	En caso de macacos, considerar profilaxis para virus herpes B con aciclovir

(*continúa*)

CUADRO 29-1 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DE HERIDAS DESPUÉS DE MORDEDURAS ANIMALES Y HUMANAS (*CONTINUACIÓN*)

Especie que muerde	Patógenos frecuentes aislados	Antibiótico(s) preferido(s)[a]	Fármaco(s) alternativo(s) en caso de alergia a penicilina	Profilaxis recomendada para heridas tempranas no infectadas	Otras consideraciones
Serpiente[d]	*Pseudomonas aeruginosa, Proteus* spp., *Bacteroides fragilis, Clostridium* spp.	Ampicilina-sulbactam, igual que en mordedura de perro	Clindamicina más TMP-SMX (igual que en mordedura de perro) o una fluoroquinolona	A veces, sobre todo para serpientes venenosas	Antídoto en mordedura de serpiente venenosa
Roedor	*Streptobacillus moniliformis, Leptospira* spp., *P. multocida*	Penicilina VK (500 mg orales c/6 h)	Doxiciclina (100 mg orales c/12 h)	A veces	—

[a] Los antibióticos deben elegirse con base en los datos del cultivo, cuando esté disponible. Éstas son sugerencias para el tratamiento empírico y es necesario ajustarlas a las circunstancias individuales y las condiciones locales. Deben usarse regímenes IV para pacientes hospitalizados. Puede administrarse una sola dosis de antibiótico IV a individuos que se marchan después del tratamiento inicial.
[b] Se sugieren antibióticos profilácticos para heridas graves o extensas, heridas faciales y lesiones por aplastamiento, cuando hay afectación ósea o articular, o cuando hay enfermedades concomitantes.
[c] Puede ser peligroso para pacientes con reacción de hipersensibilidad inmediata a la penicilina.
[d] Véase cap. 391 en HPMI-17.
Nota: TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

Rx Tratamiento de las mordeduras de mamíferos

- *Tratamiento de la herida.* El cierre de la herida es motivo de controversia en las lesiones por mordedura. Después de la limpieza minuciosa, las heridas faciales casi siempre se suturan por razones cosméticas y porque el suministro sanguíneo abundante de la cara reduce el riesgo de infección. En el caso de heridas en otras partes del cuerpo, muchas autoridades no intentan el cierre primario, prefieren irrigar la herida en forma abundante, desbridar el tejido desvitalizado, retirar cuerpos extraños y aproximar los márgenes. Puede realizarse el cierre primario después de que pase el riesgo de infección.
- *Tratamiento antibiótico.* Véase el cuadro 29-1. Si se administran antibióticos profilácticos, el curso es de tres a cinco días.
- *Profilaxis adicional.* La profilaxis para rabia (inmunización pasiva con inmunoglobulina para rabia e inmunización activa con vacuna para rabia) debe aplicarse luego de consultar con las autoridades de salud pública locales y regionales. Debe considerarse un refuerzo tetánico para individuos inmunizados antes, pero sin refuerzos en los cinco años previos; para pacientes no inmunizados se aplica la vacunación primaria e inmunoglobulina tetánica.

MORDEDURAS DE SERPIENTES VENENOSAS

Etiología y epidemiología. En todo el mundo mueren más de 125 000 personas cada año a causa de lesiones por serpientes venenosas, más a menudo en regiones templadas y tropicales. Los venenos de serpiente son mezclas complejas de enzimas y otras sustancias que producen fuga vascular y hemorragia, necrosis hística, neurotoxicidad y que afectan la cascada de coagulación.

Rx Tratamiento de las mordeduras de serpientes venenosas

TRATAMIENTO EN LA ESCENA

- Trasladar a la víctima lo más pronto posible para que reciba atención definitiva.
- Mantener a la víctima inactiva para reducir al mínimo la diseminación sistémica del veneno.
- Inmovilizar la extremidad y conservarla al nivel del corazón.
- Puede usarse inmovilización compresiva (envolver toda la extremidad con un vendaje a presión de 40 a 70 mmHg y colocar una férula) si el principal efecto del veneno es neurotóxico sin efectos en el tejido local, si el rescatador tiene habilidad para esta técnica y si la víctima puede cargarse para recibir atención médica.
- *Evitar* incisiones en la herida por mordedura, enfriamiento, consumo de bebidas alcohólicas y choque eléctrico.
- Los mejores primeros auxilios: tranquilizar a la víctima, inmovilizar la extremidad, trasladar al paciente a un hospital, informar al médico y referir los signos y síntomas.

TRATAMIENTO INTRAHOSPITALARIO

- Vigilar de cerca los signos vitales, el ritmo cardiaco y la saturación de oxígeno; buscar datos de dificultad para deglutir o insuficiencia respiratoria.
- Observar el nivel de eritema e inflamación, así como el perímetro de la extremidad cada 15 min hasta que la hinchazón se estabilice.
- Tratar el choque, primero mediante reanimación con cristaloides y solución salina isotónica. Si la hipotensión persiste, intentar con albúmina al 5% y vasopresores.
- Iniciar pronto la búsqueda del antídoto específico apropiado en todos los casos de mordedura de serpiente venenosa conocida. En Estados Unidos se cuenta con asistencia las 24 h en los centros regionales para control de tóxicos.

1. Cualquier evidencia de envenenamiento sistémico (síntomas o signos sistémicos, alteraciones de laboratorio) y tal vez los hallazgos locales significativos progresivos son indicaciones para administrar el antídoto.
2. Los médicos tratantes deben buscar la asesoría de expertos en mordeduras de serpiente para conocer las indicaciones y la dosificación del antídoto. La administración del antídoto se continúa hasta que la víctima muestre mejoría definitiva. Sin embargo, la neurotoxicidad por la mordedura de una elápida (p. ej., cobra) es más difícil de revertir con el antídoto. Una vez que se establece la neurotoxicidad y es necesaria la intubación, es poco probable que la administración adicional de antídoto sea útil.
3. CroFab, un antídoto usado en Estados Unidos contra especies crotálidas norteamericanas, conlleva un riesgo bajo de respuestas alérgicas. La calidad de los antídotos varía en el mundo y los índices de reacciones anafilácticas pueden rebasar el 50%.
4. Si el riesgo de alergia es significativo se administran antes antihistamínicos IV (p. ej., difenhidramina, 1 mg/kg hasta una dosis máxima de 100 mg, más cimetidina, 5 a 10 mg/kg hasta un máximo de 300 mg) y soluciones cristaloides intravenosas para ampliar el volumen intravascular. La adrenalina debe mantenerse disponible de inmediato. El antídoto debe administrarse despacio diluido en solución por vía intravenosa, en presencia del médico por si existe alguna reacción aguda.
5. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa pueden inducir mejoría neurológica en los pacientes mordidos por serpientes con neurotoxinas postsinápticas.

- Elevar la extremidad mordida una vez que se inicie la administración del antídoto.
- Actualizar la inmunización antitetánica.
- Observar en busca de síndrome de compartimiento muscular.
- Observar en el hospital en busca de signos de envenenamiento, al menos durante 24 h. Los individuos con mordeduras "secas" deben observarse al menos 8 h porque a menudo se demora la aparición de los síntomas.

El índice general de mortalidad por mordeduras de serpientes venenosas es menor de 1% en víctimas estadounidenses que reciben el antídoto. Las serpientes de cascabel (dorso de rombos) en el este y el oeste son las causantes de la mayor parte de las muertes por mordedura de serpiente en Estados Unidos.

ENVENENAMIENTOS MARINOS

INVERTEBRADOS

Las lesiones por nematocistos (células urticantes) de los hidroideos, coral de fuego, medusas, fragata portuguesa y anémonas marinas producen síntomas similares que difieren en intensidad.

Manifestaciones clínicas. El dolor (pinchante, ardoroso, pulsátil), el prurito y la parestesia aparecen de inmediato en el sitio de contacto. Se han descrito síntomas neurológicos, digestivos, renales, cardiovasculares, respiratorios, reumatológicos y oculares.

Rx Tratamiento de los envenenamientos por invertebrados marinos

- Descontaminar la piel de inmediato con vinagre (ácido acético al 5%) o alcohol para frotamiento (isopropanol al 40 a 70%). El polvo para hornear, el ablandador de carnes sin sazonar (papaína), el jugo de limón o lima, el amoniaco casero, el aceite de oliva o el azúcar pueden ser eficaces.
- El afeitado de la piel ayuda a retirar los nematocistos.
- Después de descontaminar, a veces es útil la aplicación tópica de anestésicos, antihistamínicos y lociones con esteroides.

- Los narcóticos pueden ser necesarios para el dolor persistente.
- Los espasmos musculares responden al gluconato de calcio al 10% por vía intravenosa (5 a 10 ml) o diazepam (2 a 5 mg con aumento gradual de dosis si es necesario).

VERTEBRADOS

Los vertebrados marinos, como las rayas, el pez escorpión y el bagre, producen envenenamiento en los seres humanos.

Manifestaciones clínicas

- El dolor inmediato e intenso en el sitio puede durar hasta 48 h.
- Los síntomas sistémicos incluyen debilidad, diaforesis, náusea, vómito, diarrea, arritmia, síncope, hipotensión, calambres musculares, fasciculaciones musculares y parálisis. Los casos letales son raros.
- Las heridas por rayas pueden volverse isquémicas, con dificultad para la cicatrización.
- La picadura de un pez piedra es el envenenamiento más grave por un vertebrado marino y puede poner en peligro la vida.

Rx Tratamiento de los envenenamientos por vertebrados marinos

- Sumergir de inmediato la parte afectada en agua caliente (45°C) durante 30 a 90 min.
- Explorar, desbridar e irrigar la herida en forma vigorosa.
- Existe antídoto para los envenenamientos por pez piedra y pez escorpión.
- Permitir que las heridas cicatricen por segunda intención o retrasar el cierre primario.
- Actualizar la inmunización antitetánica.
- Considerar antibióticos empíricos contra especies de estafilococos y estreptococos en caso de heridas graves o envenenamiento en personas con mala respuesta inmunitaria.

FUENTES DE ANTÍDOTOS Y DE AYUDA

Para localizar un antídoto específico en Estados Unidos hay que comunicarse al centro de control regional para tóxicos más próximo. *Divers Alert Network* es una fuente de información útil (las 24 horas en el 919-684-8111 o *www.diversalertnetwork.org*). El antídoto para pez piedra y envenenamiento grave por pez escorpión se produce en Australia, en *Commonwealth Serum Laboratories* (*www.csl.cim.au*, 61-3-389-1911).

INTOXICACIONES MARINAS

CIGUATERA

La intoxicación por ciguatera es la intoxicación alimentaria no bacteriana más frecuente relacionada con pescado en Estados Unidos. La fuente habitual son los peces tropicales y semitropicales de los arrecifes marinos de coral; en 75% de los casos están implicados la barracuda, cubera, lucio o mero. Es posible que las toxinas no afecten la apariencia ni el sabor del pescado; son resistentes al calor, al frío, al secado por congelación y al ácido gástrico.

Manifestaciones clínicas. La mayoría de las víctimas presenta diarrea, vómito y dolor abdominal (casi siempre 2 a 6 h después de la ingestión de pescado contaminado); la intensidad de los síntomas aumenta en las 4 a 6 h siguientes. La multitud de manifestaciones incluyen signos neurológicos (p. ej., parestesia, debilidad, fasciculaciones, ataxia), exantema maculopapular o vesicular e inestabilidad hemodinámica. Un síntoma patognomónico, la inversión de la percepción del calor

y el frío, aparece en tres a cinco días y puede durar meses. La muerte es rara. El diagnóstico se establece con base en el cuadro clínico.

Rx Tratamiento de la intoxicación por ciguatera

El tratamiento es de apoyo y depende de los síntomas. Las duchas frías, la hidroxizina (25 mg orales c/6 a 8 h) o la amitriptilina (25 mg orales c/12 h) pueden aminorar el prurito y las disestesias. Durante la recuperación, el paciente debe evitar la ingestión de pescado, mariscos, aceite de pescado, salsas de pescado o mariscos, alcohol, nueces y aceites de nueces.

INTOXICACIÓN PARALÍTICA POR MARISCOS

La intoxicación paralítica por mariscos se produce por la ingestión de almejas, ostras, veneras, mejillones y otras especies que concentran toxinas químicas hidrosolubles y estables ante la temperatura y el ácido. Los pacientes presentan parestesias bucales que se extienden al cuello y las extremidades, y que cambian a entumecimiento minutos u horas después de la ingestión de mariscos contaminados. Puede haber parálisis flácida e insuficiencia respiratoria 2 a 12 horas después. El tratamiento es de apoyo. Si los enfermos se presentan horas después de la ingestión pueden ser útiles el lavado y la irrigación del estómago con 2 L de solución de bicarbonato de sodio al 2%, al igual que la administración de carbón activado (50 a 100 g) y un catártico (sorbitol, 20 a 50 g). El paciente debe mantenerse vigilado en caso de parálisis respiratoria al menos por 24 h.

INTOXICACIÓN ESCOMBROIDEA

Etiología y manifestaciones clínicas. La intoxicación escombroidea es una intoxicación histamínica debida a la conservación o refrigeración inadecuada de pescados escombroideos (p. ej., atún, caballa, jurel, pez aguja, peto, barrilete y bonito); también puede ocurrir por la exposición a pescado no escombroideo, como sardinas y arenque. Entre 15 y 90 min después de la exposición, las víctimas presentan rubor, prurito o urticaria, broncoespasmo, síntomas digestivos, taquicardia e hipotensión. Por lo general, los síntomas se resuelven en 8 a 12 h.

Rx Tratamiento de la intoxicación escombroidea

El tratamiento consiste en administración de antihistamínicos (H_1 o H_2).

MORDEDURAS Y PICADURAS DE ARTRÓPODOS

MORDEDURAS DE GARRAPATAS Y PARÁLISIS POR GARRAPATAS

Etiología y manifestaciones clínicas

- Las garrapatas son portadores importantes de enfermedades transmitidas por vectores en Estados Unidos.
- Estos artrópodos se adhieren y alimentan en forma indolora de la sangre de sus hospedadores, pero las secreciones de la garrapata pueden causar reacciones locales. Las mordeduras de garrapatas suelen producir una pequeña área de induración y eritema. A veces se desarrolla una úlcera necrótica; algunos nódulos crónicos o granulomas por garrapata ameritan excisión quirúrgica. La fiebre y el malestar inducidos por garrapatas se resuelven 36 h después de desprender al artrópodo.
- La parálisis por garrapata es flácida y ascendente; se debe a una toxina en la saliva del artrópodo que causa bloqueo neuromuscular y disminución de la conducción nerviosa. La parálisis empieza en las extremidades inferiores seis días después de la adhesión de la garrapata y asciende en forma simétrica hasta causar parálisis completa de las extremidades y nervios craneales. Los reflejos tendinosos profundos disminuyen o desaparecen, pero la exploración sensitiva y

la punción lumbar tienen resultados normales. El desprendimiento de la garrapata permite la mejoría en cuestión de horas. Si no se desprende la garrapata, al final surge parálisis respiratoria y sobreviene la muerte. A menudo, la garrapata se oculta bajo el pelo.

Rx Tratamiento de mordeduras y parálisis por garrapatas

Las garrapatas deben desprenderse con pinzas aplicadas cerca del punto de unión, el cual debe desinfectarse luego. La eliminación en las primeras 48 h de la mordedura casi siempre previene la transmisión de los microorganismos de la enfermedad de Lyme, la babesiosis, la anaplasmosis y la ehrliquiosis. La ropa protectora y la aplicación de DEET (N,N-dietiltoluamida) son medidas preventivas que pueden ser eficaces contra las garrapatas.

MORDEDURAS DE ARAÑAS

Mordeduras de araña reclusa. La mordedura de una araña reclusa parda ocasiona necrosis grave de la piel y el tejido subcutáneo. Las arañas buscan sitios oscuros y tranquilos, y sólo muerden si se les amenaza o presiona contra la piel. El veneno contiene enzimas que producen necrosis y hemólisis.

Manifestaciones clínicas

- Al principio, la mordedura es indolora, pero unas horas después aparecen dolor, purito e induración en el sitio, con zonas de isquemia y eritema.
- Puede haber fiebre y otros síntomas sistémicos inespecíficos en los tres días siguientes a la mordedura.
- Las lesiones casi siempre se resuelven en dos o tres días, pero los casos graves pueden dejar una úlcera grande y una cicatriz deprimida que tarda meses o años en curar. Las muertes son infrecuentes y se deben a hemólisis e insuficiencia renal.

Rx Tratamiento de mordeduras de araña reclusa parda

- Cuidados de la herida, aplicación de compresa fría, elevación e inmovilización floja de la extremidad afectada; deben administrarse analgésicos, antihistamínicos, antibióticos y profilaxis antitetánica, según las indicaciones.
- La administración de dapsona en las 48 a 72 h (50 a 100 mg orales c/12 h después de descartar deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato) detiene la progresión de las lesiones necróticas.

Mordeduras de araña viuda negra **Etiología y manifestaciones clínicas.** La araña viuda negra abunda en el sureste de Estados Unidos. Su cuerpo mide hasta 1 cm de largo, con 5 cm de envergadura de las patas; es de color negro brillante y tiene una marca en forma de reloj de arena en la cara ventral del abdomen. Las hembras producen una neurotoxina potente que se une de manera irreversible con los nervios e induce la liberación y el agotamiento de acetilcolina y otros neurotransmisores de las terminaciones presinápticas. En 60 min, los calambres dolorosos se diseminan desde el sitio de la mordedura hacia los músculos grandes de las extremidades y el tronco. La rigidez muscular y dolor abdominales extremos pueden simular peritonitis, pero no hay hipersensibilidad abdominal. Otras manifestaciones incluyen salivación, diaforesis, vómito, hipertensión, taquicardia y multitud de signos neurológicos. Puede haber paro respiratorio, hemorragia cerebral o insuficiencia cardiaca.

Rx Tratamiento de la mordedura de araña viuda negra

El tratamiento consiste en limpieza local de la herida, aplicación de bolsas de hielo para disminuir la velocidad de diseminación del veneno y profilaxis antitetánica. Deben administrarse

analgésicos, antiespasmódicos y otras medidas de apoyo. Existe antiveneno equino; la administración IV rápida alivia el dolor y puede salvar la vida. Sin embargo, debido al riesgo de anafilaxis y enfermedad del suero, el uso de antiveneno se reserva para los casos graves que incluyen paro respiratorio, hipertensión resistente, convulsiones o embarazo.

PICADURAS DE ESCORPIÓN (ALACRÁN)

Etiología y manifestaciones clínicas. Entre los venenos de los escorpiones en Estados Unidos, sólo el del escorpión negro (*Centruroides sculpturatus* o *C. exilicauda*) puede ser letal. La neurotoxina del escorpión abre los conductos del sodio y las neuronas disparan en forma repetida. La picadura produce poca inflamación, pero el dolor, la parestesia y la hiperestesia son prominentes. La disfunción de los nervios craneales y la hiperexcitabilidad del músculo esquelético aparecen en unas horas. Los síntomas incluyen inquietud, movimientos oculares anormales, salivación profusa, habla atropellada, diaforesis, náusea y vómito. Las complicaciones incluyen taquicardia, arritmias, hipertensión, hipertermia, rabdomiólisis y acidosis. Las manifestaciones alcanzan su nivel máximo en 5 h y ceden en uno o dos días, aunque las parestesias pueden durar semanas. Fuera de Estados Unidos, los envenenamientos por escorpión pueden inducir liberación masiva de catecolaminas endógenas con crisis hipertensivas, arritmias, edema pulmonar y daño miocárdico.

Rx Tratamiento de las picaduras de escorpión

La atención enérgica de apoyo debe incluir vendajes compresivos y compresas frías para disminuir la absorción del veneno. A veces es necesaria la administración intravenosa continua de midazolam para disminuir la agitación y los movimientos musculares involuntarios. Aún no se establece el beneficio del antídoto de escorpión en estudios controlados.

PICADURAS DE HIMENÓPTEROS

Los himenópteros incluyen los ápidos (abejas y abejorros), véspidos (avispas de diversos tipos) y hormigas. Cada año ocurren cerca de 100 muertes por picaduras de himenópteros en Estados Unidos; casi todas por reacciones alérgicas a los venenos.

Manifestaciones clínicas

- Las abejas melíferas pueden picar sólo una vez; otras abejas, véspidos y hormigas pueden picar muchas veces sucesivas.
- Las picaduras no complicadas causan dolor, una reacción de roncha y enrojecimiento y edema que cede en unas horas.
- Las picaduras múltiples pueden causar vómito, diarrea, edema generalizado, disnea, hipotensión, rabdomiólisis, insuficiencia renal y la muerte.
- No son infrecuentes las reacciones locales grandes (>10 cm) que progresan en uno o dos días y simulan celulitis, pero son reacciones de hipersensibilidad.
- Cerca del 0.4 al 4% de la población estadounidense presenta reacciones de hipersensibilidad inmediata a las picaduras de insectos. Las reacciones graves aparecen en los 10 min siguientes a la picadura e incluyen edema de las vías respiratorias superiores, broncoespasmo, hipotensión, choque y muerte.

Rx Tratamiento de las picaduras de himenópteros

- Los aguijones incrustados en la piel deben retirarse pronto por cualquier método.
- El sitio se limpia y se aplican bolsas de hielo. La elevación del sitio afectado y la administración de analgésicos, antihistamínicos orales y calamina tópica alivian los síntomas.

- Los glucocorticoides orales están indicados en caso de reacciones locales grandes.
- La anafilaxis se trata con clorhidrato de adrenalina (0.3 a 0.5 ml de una solución 1:1 000, aplicada por vía subcutánea c/20 a 30 min, según se requiera). En caso de choque profundo, está indicada la adrenalina intravenosa (2 a 5 ml de una solución 1:10 000 en bolo lento). Los pacientes deben mantenerse en observación 24 h por el riesgo de recurrencia.
- Las personas con antecedente de alergia a picaduras de insectos deben portar un estuche para picaduras y buscar atención médica de inmediato luego de usar el estuche. Los adultos con antecedente de anafilaxis deben someterse a desensibilización.

Para obtener un análisis más detallado, véase Madoff LC, Pereyra F, Cap. e15, en el *DVD de Harrison y en Harrison's Online,* y Auerbach PS, Norris RL, Cap, 391, pág. 2741, y Pollack RJ, Maguire JH, Cap. 392, pág. 2748, en HPMI-17.

30 Hipotermia y congelación

HIPOTERMIA

La hipotermia se define como la temperatura corporal central ≤35°C y se clasifica como leve (32.2 a 35°C), moderada (28 a 32.2°C) o grave (<28°C).

Etiología. La mayor parte de los casos ocurre durante el invierno en climas fríos, pero la hipotermia puede presentarse en climas ligeros y casi siempre es multifactorial. El calor se genera en casi todos los tejidos del cuerpo y se pierde por radiación, conducción, convección, evaporación y en la respiración. Los factores que impiden la generación de calor o que aumentan la pérdida del calor conducen a la hipotermia (**cuadro 30-1**).

Manifestaciones clínicas. La exposición aguda al frío causa taquicardia, aumento del gasto cardiaco, vasoconstricción periférica y aumento de la resistencia vascular periférica. Conforme la temperatura corporal disminuye a menos de 32°C, la conducción cardiaca se altera, la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco disminuyen. A menudo hay fibrilación auricular con respuesta ventricular lenta; otros cambios electrocardiográficos (ECG) son las ondas de Osborn (J). Las manifestaciones adicionales de la hipotermia incluyen hipovolemia, hipotensión, aumento de la viscosidad sanguínea (que puede causar trombosis), coagulopatía, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, trastornos acidobásicos y broncoespasmo. Las anormalidades del sistema nervioso central son diversas e incluyen ataxia, amnesia, alucinaciones, hiporreflexia y, en la hipotermia grave, electroencefalograma isoeléctrico. La hipotermia puede enmascarar otros trastornos concurrentes, como abdomen agudo, toxicidad farmacológica o lesión de la médula espinal.

Diagnóstico. La hipotermia se confirma con la medición de la temperatura central, de preferencia en dos sitios. Como casi todos los termómetros orales están calibrados sólo hasta 34.4°C, la temperatura exacta de un paciente con una lectura inicial menor de 35°C debe medirse con una sonda térmica rectal insertada a 15 cm o más y no adyacente a heces frías. Al mismo tiempo debe colocarse una sonda esofágica a 24 cm por debajo de la laringe.

CUADRO 30-1 FACTORES DE RIESGO PARA HIPOTERMIA

- Extremos de edad
  - Ancianos
  - Neonatos
- Exposición ambiental
  - Laboral
  - Deportiva
  - Ropa inadecuada
  - Inmersión en agua fría
- Fármacos y tóxicos
  - Etanol
  - Fenotiazinas
  - Barbitúricos
  - Anestésicos
  - Bloqueadores neuromusculares
- Factores endocrinos
  - Hipoglucemia
  - Hipotiroidismo
  - Insuficiencia suprarrenal
  - Hipopituitarismo
- Factores neurológicos
  - Accidente vascular cerebral
  - Trastornos hipotalámicos
  - Enfermedad de Parkinson
  - Lesión de médula ósea
- Múltiples sistemas
  - Desnutrición
  - Septicemia
  - Choque
  - Insuficiencia renal o hepática
  - Cetoacidosis diabética
  - Acidosis láctica
- Quemaduras y trastornos dermatológicos exfoliativos
- Inmovilidad o debilitamiento

Rx Tratamiento de la hipotermia

Deben iniciarse la vigilancia cardiaca y el oxígeno complementario, y evitarse la pérdida adicional de calor. La hipotermia leve se trata con recalentamiento externo pasivo y aislamiento. El paciente debe colocarse en un ambiente tibio y cubrirse con cobertores para permitir la producción endógena de calor y la restauración de la temperatura corporal normal. Con la cabeza también cubierta, la velocidad de recalentamiento casi siempre es de 0.5 a 2.0°C por hora. El recalentamiento activo es necesario en la hipotermia moderada a grave, cuando hay inestabilidad cardiovascular, en los extremos de edad y en caso de disfunción neurológica, insuficiencia endocrina o hipotermia por complicaciones de trastornos sistémicos. El recalentamiento activo puede ser externo (cobertores de calentamiento con aire forzado, fuentes de calor radiante y compresas calientes) o interno (inspiración de oxígeno humectado tibio a 40 a 45°C, administración de líquidos intravenosos a 40 a 42°C o por lavado peritoneal o pleural con líquido de diálisis o solución salina a 40 a 45°C). Las técnicas de recalentamiento interno activo más eficientes son el recalentamiento extracorpóreo por hemodiálisis y circulación extracorpórea. El recalentamiento externo puede producir una caída de la presión arterial al disminuir la vasoconstricción periférica. El volumen debe reponerse con soluciones isotónicas tibias; hay que evitar la solución de Ringer con lactato porque en la hipotermia se altera el metabolismo del lactato. Si existe la posibilidad de septicemia se administran antibióticos empíricos de amplio espectro después de obtener muestras para hemocultivo. Por lo general, las arritmias auriculares no requieren tratamiento específico. La fibrilación ventricular a menudo es resistente al tratamiento. Sólo debe aplicarse una secuencia con tres intentos de desfibrilación (2 J/kg) cuando la temperatura es menor de 30°C. Como a veces es difícil distinguir la hipotermia profunda de la muerte, los esfuerzos de reanimación cardiopulmonar y el recalentamiento interno activo deben continuarse hasta que la temperatura central sea mayor de 32°C o hasta que se estabilice la función cardiovascular.

CONGELAMIENTO

El congelamiento ocurre cuando la temperatura del tejido baja a menos de 0°C. En la práctica clínica, lo más conveniente es clasificar el congelamiento como superficial (afecta sólo la piel)

CUADRO 30-2 TRATAMIENTO DEL CONGELAMIENTO

Antes de la descongelación	Durante la descongelación	Después de la descongelación
Retirar del ambiente	Considerar analgesia parenteral y cetorolaco	Secar con suavidad y proteger la parte afectada; elevarla; colocar torundas entre los dedos de los pies en caso de maceración
Prevenir descongelación parcial y recongelación	Administrar ibuprofén, 400 mg orales	Si hay vesículas claras intactas, el líquido se reabsorbe en unos días; si se rompen, desbridar y cubrir con antibiótico o ungüento estéril de áloe vera
Estabilizar temperatura central y tratar la hipotermia	Sumergir parte en agua circulante a 37-40°C (vigilada con termómetro) que tenga jabón antiséptico hasta que haya rubor distal (10-45 min)	Dejar las vesículas hemorrágicas intactas para prevenir infección
Proteger la parte congelada, sin fricción ni masaje	Alentar al paciente a mover la región con suavidad	Continuar ibuprofén 400 mg VO (12 mg/kg/día) c/8-12 h
Corregir trastornos médicos o quirúrgicos	Si el dolor es resistente, disminuir la temperatura del agua a 33-37° y administrar narcóticos parenterales	Considerar profilaxis contra tétanos y estreptococos; elevar la parte afectada
		Hidroterapia a 37°C

o profundo (afecta tejidos profundos, músculo y hueso). Por lo general, el congelamiento se clasifica en forma retrospectiva como una quemadura (de primer a cuarto grados) una vez que se delimita la patología luego de cierto tiempo.

Manifestaciones clínicas. El cuadro clínico inicial del congelamiento puede ser engañosamente benigno. Los síntomas siempre incluyen deficiencia sensitiva que afecta el tacto suave, dolor y percepción de la temperatura. El tejido con congelamiento profundo tiene apariencia cerosa, moteada, de color amarillo o blanco violáceo. Los signos de presentación favorable incluyen cierto calor o sensibilidad con color normal. Las vesículas hemorrágicas reflejan una lesión grave en la microvasculatura e indican congelamiento de tercer grado. El diagnóstico diferencial del congelamiento incluye sabañón y pie por inmersión (de trinchera).

Rx Tratamiento del congelamiento

En el **cuadro 30-2** se resume un protocolo terapéutico para el congelamiento. El tejido congelado debe descongelarse en forma rápida y completa mediante inmersión en agua circulante a 37 a 40°C. La descongelación no debe terminarse en forma prematura a causa del dolor por reperfusión; debe administrarse ibuprofén, 400 mg, y a menudo se requieren narcóticos parenterales. Si la cianosis persiste después del recalentamiento deben vigilarse con cuidado las presiones del compartimiento hístico. Los pacientes con partes que no muestran flujo en el centelleograma con ^{99m}Tc son elegibles para activador hístico del plasminógeno.

Para un análisis más detallado, véase Danzl DF, Cap. 20, pág. 135, en HPMI-17.

31 Intoxicación y sobredosis de fármacos

El término *intoxicación* se refiere a los efectos nocivos producidos por el contacto con sustancias químicas. La *sobredosis* es el contacto con cantidades excesivas de una sustancia normalmente destinada a su consumo y no siempre implica intoxicación. La exposición a diversas sustancias químicas genera en Estados Unidos cerca de cinco millones de solicitudes de consejo médico o tratamiento cada año y alrededor del 5% de las víctimas expuestas a una sustancia química requiere hospitalización. Las intoxicaciones más graves o letales corresponden a intentos de suicidio. Hasta 30% de los ingresos psiquiátricos se debe a un intento suicida por medio de una sobredosis.

La causa principal de muerte es la intoxicación con monóxido de carbono (CO). El fármaco que con más frecuencia causa la muerte es el paracetamol. Otras muertes por medicamentos son causadas por analgésicos, antidepresivos, sedantes-hipnóticos, neurolépticos, estimulantes y drogas callejeras, fármacos cardiovasculares, anticonvulsivos, antihistamínicos y antiasmáticos. Las sustancias no farmacológicas que provocan intoxicaciones letales son los alcoholes y glicoles, los gases y los humos, las sustancias químicas, las sustancias de limpieza, los plaguicidas y productos automotrices. En cualquier paciente en coma, o con convulsiones o insuficiencia renal, hepática o medular aguda se debe descartar la posibilidad de intoxicación o sobredosis de fármacos.

DIAGNÓSTICO

Por lo general el diagnóstico correcto se establece mediante la historia clínica, la exploración física y algunos análisis de rutina y toxicología. Se debe hacer todo lo posible para definir la naturaleza precisa de la ingestión o exposición. Dentro de la *historia clínica* se investiga la hora, la vía de administración, la duración y las circunstancias (ubicación, acontecimientos que la rodean e intención) de la exposición; momento de inicio, naturaleza y gravedad de los síntomas; antecedentes personales patológicos y psiquiátricos. El *Physicians Desk Reference*, los centros regionales especializados en venenos y las farmacias locales o de los hospitales son de utilidad para identificar los ingredientes y efectos potenciales de las toxinas.

El diagnóstico de una intoxicación cuando la causa se desconoce depende básicamente del patrón. El primer paso es una exploración física centrada en el pulso, la presión arterial, la frecuencia respiratoria, la temperatura y el estado neurológico; luego se califica el estado fisiológico global como estimulado, deprimido, discordante o normal (**cuadro 31-1**).

La exploración de los ojos (en busca de nistagmo, tamaño pupilar y reacción luminosa), el abdomen (actividad intestinal y tamaño vesical) y la piel (quemaduras, ampollas, color, calor, humedad, úlceras de presión y marca de punción) reduce el diagnóstico a un solo trastorno. Deben buscarse traumatismos y otras enfermedades. Cuando la historia clínica es incierta se deben examinar todos los orificios en busca de quemaduras químicas y bolsitas de droga. Asimismo, el olor del aliento o el vómito y el color de las uñas, piel u orina ofrecen una serie de claves para el diagnóstico.

Dentro de los *primeros análisis* se solicita glucosa, electrólitos séricos, osmolalidad sérica, nitrógeno de urea sanguínea/creatinina, pruebas de funcionamiento hepático, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y gases en sangre arterial. La acidosis metabólica con desequilibrio aniónico es característica de una intoxicación avanzada por metanol, etilenglicol y salicilatos, pero también ocurre con otros fármacos y en cualquier intoxicación que genera insuficiencia hepática, renal o respiratoria; convulsiones, o choque. Un incremento del desequilibrio osmolal —que es la diferencia entre la osmolalidad sérica (que se mide por la depresión del punto de congelación) y la calculada a partir del sodio, la glucosa y el nitrógeno de urea sanguínea séricos >10 mmol/L— sugiere la presencia de algún soluto de bajo peso molecular como alcohol, glicol o cetona o de

CUADRO 31-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA INTOXICACIÓN SEGÚN EL ESTADO FISIOLÓGICO

Excitado	Deprimido	Discordante	Normal
Simpáticos	Simpaticolíticos	Asfixiantes	Exposición a sustancias no tóxicas
Simpaticomiméticos	Antagonistas adrenérgicos α_1	Inhibidores de la oxidasa de citocromo	Enfermedades psicógenas
Alcaloides de ergotamina	Agonistas adrenérgicos α_2	Gases inertes	Bombas de tiempo tóxicas
Metilxantinas	Inhibidores de la ACE	Gases irritantes	De absorción lenta
Inhibidores de la MAO	Bloqueadores de los receptores de angiotensina	Inductores de methemoglobina	Anticolinérgicos
Hormonas tiroideas	Antipsicóticos	Inhibidores de fosforilación oxidativa	Carbamazepina
Anticolinérgicos	Bloqueadores adrenérgicos β	Inductores de la AGMA	Formadores de concreciones
Antihistamínicos	Antagonistas de los conductos del calcio	Alcoholes (cetoacidosis)	Tabletas de fenitoína
Antiparkinsonianos	Glucósidos cardiacos	Etilenglicol	Bolsitas de droga
Antipsicóticos	Antidepresivos cíclicos	Hierro	Píldoras de capa entérica
Antiespasmódicos	Colinérgicos	Metanol	Lomotil
Alcaloides de belladona	Inhibidores de acetilcolinesterasa	Salicilato	Opiáceos
Antidepresivos cíclicos	Agonistas muscarínicos	Tolueno	Salicilatos
Relajantes musculares	Agonistas nicotínicos	Síndromes del SNC	Píldoras de liberación prolongada
Hongos y plantas	Opiáceos	Reacciones extrapiramidales	Distribución lenta
Alucinógenos	Analgésicos	Inhalación de hidrocarburos	Glucósidos cardiacos
Canabinoides (marihuana)	Antiespasmódicos del aparato digestivo	Isoniazida	Litio
LSD y análogos	Heroína	Litio	Metales
Mescalina y análogos	Sedantes-hipnóticos	Síndrome neuroléptico maligno	Salicilato
Hongos	Alcoholes	Síndrome de serotonina	Metabolitos tóxicos
Fenciclidina y análogos	Anticonvulsivos	Estricnina	Paracetamol
Abstinencia		Sustancias activas en la membrana	Tetracloruro de carbono
Barbitúricos			Glucósidos cianógenos
Benzodiazepinas			Etilenglicol

(*continúa*)

CUADRO 31-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA INTOXICACIÓN SEGÚN EL ESTADO FISIOLÓGICO (*CONTINUACIÓN*)

Excitado	Deprimido	Discordante	Normal
Etanol	Barbitúricos	Amantidina	Metanol
Opiáceos	Benzodiazepinas	Antiarrítmicos	Inductores de methemoglobina
Sedantes hinóticos	Precursores del GABA	Antihistamínicos	Toxinas de hongos
Simpaticolíticos	Relajantes musculares	Antipsicóticos	Insecticidas organofosforados
	Otros fármacos	Carbamazepina	Paraquat
	Productos a base de GHB	Antidepresivos cíclicos	Desorganizadores del metabolismo
		Anestésicos locales	Antineoplásicos
		Opiáceos (algunos)	Antivíricos
		Orfenadrina	Colquicina
		Antipalúdicos de quinolina	Hipoglucemiantes
			Inmunosupresores
			Inhibidores de la MAO
			Metales
			Salicilatos
			Warfarina

Nota: AGMA, alcalosis metabólica por desequilibrio aniónico; GHB, γ-hidroxibutírico; LSD, dietilamida del ácido lisérgico; GABA, ácido γ-aminobutírico; MAO, monoaminooxidasa.

algún electrólito o carbohidrato que no se ha medido. La presencia de cetosis sugiere intoxicación por acetona, alcohol isopropílico o salicilato. La hipoglucemia es causada por intoxicación con bloqueadores adrenérgicos β, etanol, insulina, hipoglucemiantes orales, quinina y salicilatos, mientras que la intoxicación con acetona, agonistas adrenérgicos β, antagonistas de los conductos del calcio, hierro, teofilina o Vacor se acompañan de hiperglucemia.

Entre los *estudios radiográficos* se realiza una radiografía de tórax para excluir aspiración o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. En la radiografía de abdomen se observan densidades radiopacas. En el caso de individuos estuporosos o comatosos está indicado realizar una tomografía computarizada o resonancia magnética de la cabeza para excluir la posibilidad de lesiones estructurales o hemorragia subaracnoidea, y cuando se sospecha de una infección del sistema nervioso central se realiza una punción lumbar. El ECG ayuda en el diagnóstico diferencial y orienta el tratamiento. El *análisis toxicológico* de orina y sangre (y en ocasiones del contenido gástrico y muestras químicas) sirve para confirmar o descartar una posible intoxicación. Existen pruebas rápidas para detectar cierto número de drogas, pero una prueba completa tarda entre 2 y 6 h, por lo que el tratamiento inmediato se basa en la historia clínica, la exploración física y los análisis de rutina. Los análisis cuantitativos son de utilidad en la intoxicación por paracetamol, acetona, alcohol (incluido el etilenglicol), antiarrítmicos, anticonvulsivos, barbitúricos, digoxina, metales pesados, litio, salicilato y teofilina, así como para carboxihemoglobina y metahemoglobina. Por lo general los resultados se obtienen en el lapso de una hora.

La respuesta a los antídotos también es útil para fines de diagnóstico. Si las alteraciones mentales y de los signos vitales se resuelven en unos cuantos minutos después de administrar por vía intravenosa dextrosa, naloxona o flumazenil, significa que se trata de hipoglucemia, intoxicación con narcóticos e intoxicación con benzodiazepinas, respectivamente. La desaparición inmediata de una reacción distónica aguda (extrapiramidal) después de administrar una dosis intravenosa de benztropina o difenhidramina, confirma que la causa es farmacológica. La desaparición de las manifestaciones centrales y periféricas de la intoxicación por anticolinérgicos con fisostigmina es diagnóstica, pero esta misma sustancia despierta a los pacientes con depresión del sistema nervioso central por cualquier causa.

Rx Tratamiento de la intoxicación y sobredosis de fármacos

Los objetivos del tratamiento son mantener normales los signos vitales, prevenir la absorción ulterior del fármaco, mejorar su eliminación, administrar determinados antídotos y prevenir la nueva exposición. En el **cuadro 31-2** se enumeran los fundamentos del tratamiento de la intoxicación. Por lo general el tratamiento se inicia antes de obtener los resultados de los análisis de rutina y toxicológicos. Los individuos con síntomas necesitan una venoclisis, oxígeno complementario, un monitor cardiaco, observación continua y, en caso de alteraciones mentales, 100 mg de tiamina (IM o IV), una ampolleta de dextrosa al 50% en agua y 4 mg de naloxona, además de los antídotos correspondientes. Los pacientes inconscientes se deben intubar. El carbón activado se administra por vía oral o mediante una sonda nasogástrica grande; el lavado gástrico se realiza con una sonda orogástrica. El tratamiento depende de la magnitud de la intoxicación. Los individuos con una intoxicación grave (coma, depresión respiratoria, hipotensión, anormalidades de la conducción cardiaca, arritmias, hipotermia o hipertermia, convulsiones); los que necesitan vigilancia estrecha, antídotos o tratamiento para incrementar la eliminación; y aquellos con deterioro clínico progresivo y problemas médicos serios se deben hospitalizar en la unidad de cuidados intensivos. En el caso de pacientes suicidas es indispensable mantenerlos bajo la observación constante de personal calificado.

Tratamiento complementario

Es importante proteger las vías respiratorias. El reflejo del vómito no constituye un indicador confiable de la necesidad de intubar. La medición de los gases en sangre arterial determina la

CUADRO 31-2 BASES DEL TRATAMIENTO DE LAS INTOXICACIONES

Medidas de apoyo	
Protección de las vías respiratorias	Tratamiento de las convulsiones
Oxigenación/respiración	Corrección de la temperatura anormal
Tratamiento de las arritmias	Corrección de las alteraciones metabólicas
Apoyo hemodinámico	Prevención de complicaciones secundarias
Cómo prevenir la absorción ulterior del veneno	
Descontaminación del aparato digestivo	Descontaminación de otros sitios
Lavado gástrico	Descontaminación ocular
Carbón activado	Descontaminación de la piel
Lavado de todo el aparato digestivo	Evacuación de las cavidades del cuerpo
Laxantes	
Dilución	
Extracción endoscópica/quirúrgica	
Cómo incrementar la eliminación del veneno	
Varias dosis de carbón activado	Extracción extracorporal
Diuresis	Diálisis peritoneal
Modificación del pH urinario	Hemodiálisis
Quelación	Hemoperfusión
	Hemofiltración
	Plasmaféresis
	Exsanguinotransfusión
	Oxígeno hiperbárico
Administración de antídotos	
Neutralización por anticuerpos	Antagonismo metabólico
Neutralización por enlace químico	Antagonismo fisiológico
Cómo prevenir una nueva exposición	
Instruir a los adultos	Notificación de los organismos reguladores
Utilizar aditamentos a prueba de niños	Enviar con el psiquiatra

necesidad de administrar oxígeno complementario y apoyo respiratorio. El edema pulmonar medicamentoso casi siempre es secundario a hipoxia, pero también contribuye la depresión miocárdica. En algunos casos se debe medir la presión de la arteria pulmonar para establecer la causa. Los desequilibrios electrolíticos se corrigen lo antes posible.

La taquicardia supraventricular con hipertensión y excitación del sistema nervioso central casi siempre es resultado del estímulo simpático, anticolinérgico o alucinógeno o de abstinencia. Cuando se acompaña de inestabilidad hemodinámica, precordialgia o isquemia en el ECG está indicado administrar tratamiento. En caso de hiperactividad simpática pronunciada se debe iniciar tratamiento con bloqueadores α y β combinados o con un bloqueador β y un vasodilatador. La fisostigmina también es útil para la hiperactividad anticolinérgica. La taquicardia supraventricular sin hipertensión casi siempre responde a la administración de líquidos.

La taquicardia ventricular es secundaria a un estímulo simpático, desestabilización de la membrana miocárdica o alteraciones metabólicas. Por lo general es bastante seguro administrar lidocaína y fenitoína. Los fármacos que prolongan el intervalo QT (quinidina, procainamida) se deben evitar en la taquicardia ventricular ocasionada por sobredosis de antidepresivos tricíclicos.

El sulfato de magnesio y la sobrestimulación con marcapasos (con isoproterenol o un marcapaso) son útiles en algunos casos de taquicardia helicoidal. Algunas arritmias son resistentes al tratamiento hasta que se corrigen las alteraciones acidobásicas y electrolíticas, la hipoxia y la hipotermia causales. Un paciente con estabilidad hemodinámica se puede mantener bajo observación sin acciones farmacológicas.

El mejor tratamiento de las convulsiones es la administración de agonistas del ácido γ-aminobutírico como benzodiazepinas o barbitúricos. Los barbitúricos se administran sólo después de intubar al paciente. Las convulsiones por sobredosis de isoniazida responden sólo a dosis altas de piridoxina IV. Las convulsiones por intoxicación con bloqueadores β o antidepresivos tricíclicos requieren fenitoína y benzodiazepinas.

Cómo prevenir la absorción de la toxina

La descontaminación del aparato digestivo y la técnica utilizada dependen del intervalo transcurrido desde la ingestión; de los efectos tóxicos existentes y pronosticados de la sustancia; de la disponibilidad, eficacia y contraindicaciones del procedimiento, y de la naturaleza, gravedad y riesgo de las complicaciones. La eficacia del carbón activado y el lavado gástrico disminuye con el tiempo y no existe información suficiente para apoyar o excluir su efecto beneficioso cuando se utilizan más de 1 h después de la ingestión. El carbón activado tiene una eficacia similar o mayor, menos contraindicaciones y complicaciones y es menos agresivo que el lavado gástrico y constituye el método preferido de descontaminación del aparato digestivo en la mayor parte de los casos.

El carbón activado se prepara en forma de suspensión en agua, ya sea solo o con algún catártico. Se administra por vía oral con un biberón (en lactantes) o un vaso, un popote o una sonda nasogástrica pequeña. La dosis recomendada es de 1 g/kg de peso, utilizando 8 ml de diluyente por gramo de carbón cuando no se dispone de una presentación ya preparada. El carbón inhibe la absorción de otros fármacos que se administran por vía oral y está contraindicado en los individuos que ingirieron alguna sustancia corrosiva.

Cuando está indicado, el lavado gástrico se realiza con una sonda orogástrica 28F en niños y 40F en adultos. En adultos o niños se usa solución fisiológica o agua corriente (en los lactantes se usa solución fisiológica). Se coloca al paciente en posición de Trendelenburg y decúbito lateral izquierdo para reducir al mínimo el riesgo de aspiración (que ocurre en 10% de los casos). El lavado está contraindicado en la ingestión de sustancias corrosivas e hidrocarburos destilados por el riesgo de neumonía por aspiración y perforación gastroesofágica.

El lavado del aparato digestivo completo es conveniente en caso de ingestión de cuerpos extraños, bolsitas de drogas y medicamentos de liberación lenta. El polietilenglicol se administra por vía oral o por sonda nasogástrica a una velocidad de 2 L/h. Las sales (citrato de magnesio) y sacáridos (sorbitol, manitol) laxantes aceleran la evacuación del recto. Para lograr la dilución de ácidos y álcalis corrosivos se pide al paciente que beba 5 ml de agua por kilogramo. Cuando un paciente ha ingerido un cuerpo extraño grande o metales pesados o cuando la bolsita que contiene drogas se rompe, se debe recurrir a una endoscopia o incluso una cirugía.

Uno de los métodos de descontaminación que más se utilizaba antes era el jarabe de ipecacuana, pero ya dejó de emplearse. La *American Academy of Pediatrics* publicó una política en 2003 que recomienda ya no considerar la ipecacuana en el tratamiento de las intoxicaciones. Algunos investigadores afirman que se debe contemplar su uso en el tratamiento casero de los individuos con ingestiones accidentales, una historia confiable, una intoxicación leve y cuando el transporte hasta el hospital será prolongado. Se administra por vía oral en dosis de 30 ml en los adultos, 15 ml en los niños y 10 ml en los lactantes. Deben vomitar en un lapso menor de 20 min. Está contraindicado cuando la permeabilidad de las vías respiratorias es marginal o en caso de depresión del sistema nervioso central, cirugía reciente del aparato digestivo, convulsiones, ingestión de sustancias corrosivas (cal), ingestión de hidrocarburos y de toxinas que actúan de manera rápida en el sistema nervioso central (alcanfor, cianuro, antidepresivos tricíclicos, propoxifeno, estricnina).

La piel y los ojos se descontaminan lavándolos con abundante agua o solución fisiológica.

CUADRO 31-3 CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS Y TRATAMIENTO DE CIERTOS SÍNDROMES TÓXICOS E INTOXICACIONES

Estado fisiológico, causas	Ejemplos	Mecanismo de acción	Características clínicas	Tratamientos específicos
Excitado				
Simpáticos (véase también el cap. 389)				
Simpaticomiméticos	Agonistas adrenergicos α_1 (descongestivos): fenilefrina, fenilpropanolamina Agonistas adrenérgicos β_2 (broncodilatadores): albuterol, terbutalina Agonistas adrenérgicos inespecíficos: anfetaminas, cocaína, efedrina	Estímulo de los receptores simpáticos centrales y periféricos de manera directa o indirecta (al estimular la liberación o inhibir la captación de noradrenalina y en ocasiones dopamina)	Estímulo fisiológico (cuadro e35-2); los agonistas α_1 selectivos provocan bradicardia refleja; los agonistas β generan hipotensión e hipopotasiemia.	Fentolamina, antagonista inespecífico de los receptores adrenérgicos α_1, para la hipertensión pronunciada por agonistas adrenérgicos α_1; propranolol, bloqueador β inespecífico, para hipotensión y taquicardia por agonistas β_2; labetalol, bloqueador β con actividad de bloqueador β, o fentolamina con esmolol, metoprolol u otro bloqueador β cardioselectivo para hipertensión con taquicardia por fármacos no selectivos (los bloqueadores β, cuando se utilizan solos, exacerban la hipertensión y el vasoespasmo por el estímulo sin oposición; benzodiazepinas; propofol.

Alcaloides de ergotamina	Ergotamina, metisergida, bromocriptina, pergolida	Estímulo e inhibición de los receptores serotonérgicos y adrenérgicos α; estímulo de los receptores dopaminérgicos	Estímulo fisiológico (cuadro e35-2); hormigueo, vasoespasmo con isquemia de extremidades (aislada o generalizada), miocárdica y cerebral que avanza a gangrena o infarto; hipotensión, bradicardia y movimientos involuntarios.	Nitroprusiato o nitroglicerina para el vasoespasmo pronunciado; prazocina (bloqueador α_1), captoprilo, nifedipina y ciproheptadina (antagonista de los receptores serotoninérgicos) para la isquemia leve o moderada de las extremidades; antagonistas de los receptores dopaminérgicos (antipsicóticos) para las alucinaciones y alteraciones del movimiento.
Metilxantinas	Cafeína, teofilina	Inhibición de la síntesis de adenosina y antagonismo a los receptores de adenosina; estímulo para la liberación de adrenalina y noradrenalina; inhibición de la fosfodiesterasa lo que ocasiona el aumento intracelular de adenosina cíclica y monofosfato de guanosina	Estímulo fisiológico (cuadro e35-2); síntomas pronunciados del aparato digestivo y efectos agonistas β (véase antes). Los efectos tóxicos aparecen con una concentración menor en la intoxicación crónica que en la aguda.	Propranolol, bloqueador β no selectivo, para la taquicardia con hipotensión; cualquier bloqueador β para la taquicardia supraventricular o ventricular sin hipotensión; la eliminación se refuerza con dosis múltiples de carbón, hemoperfusión y hemodiálisis; algunas indicaciones para hemoperfusión o hemodiálisis son signos vitales inestables, convulsiones y teofilina de 80-100 µg/ml después de una sobredosis aguda y de 40-60 µg/ml con el contacto crónico.

(*continúa*)

CUADRO 31-3 CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS Y TRATAMIENTO DE CIERTOS SÍNDROMES TÓXICOS E INTOXICACIONES (*CONTINUACIÓN*)

Estado fisiológico, causas	Ejemplos	Mecanismo de acción	Características clínicas	Tratamientos específicos
Inhibidores de la monoaminoxidasa	Fenelzina, tranilcipromina, selegilina	La inhibición de la monoaminooxidasa dificulta el metabolismo de las catecolaminas endógenas y los simpaticomiméticos exógenos	Estímulo fisiológico tardío o que avanza con lentitud (cuadro e35-2); hipotensión y bradicardia terminales en los casos más graves.	Medicamentos de acción corta (p. ej., nitroprusiato, esmolol) para la hipertensión pronunciada y la taquicardia; simpaticomiméticos de acción directa (p. ej., noradrenalina, adrenalina) para la hipotensión y bradicardia.
Anticolinérgicos				
Antihistamínicos	Difenhidramina, doxilamina, pirilamina	Inhibición de los receptores colinérgicos muscarínicos parasimpáticos posganglionares y centrales. En dosis altas, amantadina, difenhidramina, orfenadrina, fenotiazinas y antidepresivos tricíclicos poseen actividad no anticolinérgica adicional (véase más adelante)	Estímulo fisiológico (cuadro e35-2); piel y mucosas secas, ruidos intestinales reducidos, rubor y retención urinaria; mioclonía y recolección. En ocasiones aparecen efectos centrales sin disfunción autónoma considerable.	Fisostigmina, inhibidor de la acetilcolinesterasa (véase más adelante) para delirio, alucinaciones e hiperactividad neuromuscular. Algunas contraindicaciones son cardiotoxicidad no anticolinérgica (p. ej., anomalías de la conducción cardiaca, hipotensión y arritmias ventriculares).
Antiparkinsonianos	Amantadina, trihexifenidil			
Antipsicóticos	Clorpromazina, olanzapina, quetiapina, tioridazina			
Antiespasmódicos	Clinidio, diciclomina			
Alcaloides de belladona	Atropina, hiosciamina, escopolamina			
Antidepresivos cíclicos	Amitriptilina, doxepina, imipramina			
Relajantes musculares	Ciclobenzaprina, orfenadrina			
Hongos y plantas	*Amanita muscaria* y *A. pantherina,* henbano, estramonio, vulcamara			

Deprimido				
Simpaticolíticos Agonistas adrenérgicos α_2	Clonidina, guanabenz, tetrahidrozolina y otros descongestivos derivados de la imidazolina, tizanidina y otros relajantes musculares derivados de la imidazolina	Estímulo de los receptores adrenérgicos α_2, lo que inhibe el flujo simpático del sistema nervioso central; la actividad en los sitios de enlace no adrenérgicos de la imidazolina también contribuye a los efectos del sistema nervioso central	Depresión fisiológica (cuadro e35-2), miosis. En ocasiones hipertensión inicial transitoria.	Dopamina y noradrenalina para la hipotensión. Atropina para la bradicardia sintomática. Naloxona para la depresión del sistema nervioso central (que no siempre es eficaz).
Antipsicóticos	Clorpromazina, clozapina, haloperidol, risperidona, tioridazina	Inhibición de los receptores adrenérgicos α, dopaminérgicos, histaminérgicos, muscarínicos y serotoninérgicos. Algunos medicamentos también inhiben los conductos de sodio, potasio y calcio	Depresión fisiológica (cuadro e35-2), miosis, efectos anticolinérgicos (véase antes), reacciones extrapiramidales (véase más adelante), taquicardia. En ocasiones hay retraso de la conducción cardiaca (prolongación de los intervalos PR, QRS, JT y QT) con taquiarritmias ventriculares, incluida taquicardia ventricular en entorchado (torsade de pointes).	Bicarbonato de sodio y lidocaína para las taquiarritmias ventriculares con QRS prolongado. Magnesio, isoproterenol y sobreestimulación con marcapasos para taquicardia ventricular en entorchado. Evitar los antiarrítmicos de las clases IA, IC y III.

(*continúa*)

CUADRO 31-3 CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS Y TRATAMIENTO DE CIERTOS SÍNDROMES TÓXICOS E INTOXICACIONES (*CONTINUACIÓN*)

Estado fisiológico, causas	Ejemplos	Mecanismo de acción	Características clínicas	Tratamientos específicos
Bloqueadores adrenérgicos β	Bloqueadores cardioselectivos (β_1): atenolol, esmolol, metoprolol Bloqueadores no selectivos (β_1 y β_2): nadolol, propranolol, timolol Agonistas β parciales: acebutolol, pindolol Antagonistas α_1: carvedilol, labetalol Sustancias activas en la membrana: acebutolol, propranolol, sotalol	Inhibición de los receptores adrenérgicos β (efecto antiarrítmico de la clase II). Algunas sustancias poseen actividad en otros receptores o efectos sobre la membrana (véase más adelante)	Depresión fisiológica (cuadro e35-2), bloqueo auriculoventricular, hipoglucemia, hiperpotasiemia, convulsiones. Los agonistas parciales causan hipertensión y taquicardia. El sotalol prolonga el intervalo QT y causa taquiarritmias ventriculares. Después de administrar sotalol y con una sobredosis de la presentación de liberación prolongada, el inicio del cuadro clínico se retrasa.	Glucagon y calcio para la hipotensión y bradicardia sintomática. Algunas veces son eficaces la atropina, el isoproterenol, la amrinona, la dopamina, la dobutamina, la adrenalina y la noradrenalina. En los casos resistentes se utilizan dosis altas de insulina (con glucosa y potasio para conservar la euglucemia y la normopotasiemia), marcapasos eléctrico y soporte cardiovascular mecánico.
Antagonistas de los conductos del calcio	Diltiazem, nifedipina y otros derivados de la dihidropiridina, verapamilo	Inhibición de los conductos del calcio cardiovasculares lentos (tipo L) (efecto antiarrítmico de la clase IV)	Depresión fisiológica (cuadro e35-2), bloqueo auriculoventricular, isquemia e infarto de algunos órganos, hiperglucemia, convulsiones. La hipotensión por lo general es secundaria a una menor resistencia vascular en lugar de un menor gasto cardiaco. Con sobredosis de una presentación de acción prolongada el inicio se retrasa durante más de 12 h.	Calcio y glucagon para la hipotensión y bradicardia sintomática. La dopamina, la adrenalina, la noradrenalina, la atropina y el isoproterenol son menos eficaces, pero se pueden utilizar en forma complementaria. En los casos resistentes se administra amrinona, dosis altas de insulina (con glucosa y potasio para mantener la euglucemia y la normopotasiemia), marcapasos eléctrico y soporte cardiovascular mecánico.

Glucósidos cardiacos	Digoxina, esteroides cardioactivos endógenos, dedalera y otras plantas, secreciones de la piel de sapo (*Bufonidae* sp.)	Inhibición de la bomba de membrana cardiaca de Na^+, K^+-ATPasa	Depresión fisiológica (cuadro e35-2); síntomas digestivos, psiquiátricos y visuales; bloqueo auriculoventricular con o sin taquiarritmia supraventricular concomitante; taquiarritmias ventriculares; hiperpotasiemia en la intoxicación aguda. Los efectos tóxicos aparecen con una concentración menor cuando la intoxicación es crónica que cuando es aguda.	Fragmentos de anticuerpos específicos para digoxina para las arritmias con deterioro hemodinámico, bloqueo auriculoventricular Mobitz II o de tercer grado, hiperpotasiemia (>5.5 meq/L; sólo en intoxicación aguda). Algunas medidas contemporizadoras son atropina, dopamina, adrenalina, fenitoína y marcapasos cardiaco externo para las bradiarritmias y magnesio, lidocaína, fenitoína y bretilio para las taquiarritmias ventriculares. El marcapasos cardiaco interno y la cardioversión acentúan la irritación ventricular y se deben reservar sólo para los casos resistentes.
Antidepresivos cíclicos	Amitriptilina, doxepina, imipramina	Inhibición de los receptores adrenérgicos α, dopaminérgicos, GABA-érgicos, histaminérgicos, muscarínicos y serotonérgicos; inhibición de los conductos del sodio (véase sustancias activas en la membrana); inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina	Depresión fisiológica (cuadro e35-2), convulsiones, taquicardia, retraso en la conducción cardiaca (prolongación de PR, QRS, JT y QT; desviación del eje hacia la derecha con QRS terminal) con aberración y taquiarritmias ventriculares. Toxídrome anticolinérgico (véase antes).	Bicarbonato de sodio hipertónico (o solución fisiológica hipertónica) y lidocaína para las taquiarritmias ventriculares con QRS prolongado. El uso de fenitoína es motivo de controversia. Evitar los antiarrítmicos de las clases IA, IC y III.

(*continúa*)

CUADRO 31-3 CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS Y TRATAMIENTO DE CIERTOS SÍNDROMES TÓXICOS E INTOXICACIONES (*CONTINUACIÓN*)

Estado fisiológico, causas	Ejemplos	Mecanismo de acción	Características clínicas	Tratamientos específicos
Colinérgicos				
Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Insecticidas a base de carbamato (aldicarb, carbarilo, propoxur) y medicamentos (neostigmina, fisostigmina, tacrina); gases neurotóxicos (sarin, soman, tabun, VX), insecticidas organofosforados (diazinon, clopirifos, malatión)	Inhibición de la acetilcolinesterasa, lo que incrementa la acetilcolina sináptica en los receptores colinérgicos muscarínicos y nicotínicos	Depresión fisiológica (cuadro e35-2). Signos y síntomas muscarínicos: convulsiones, secreciones excesivas (lagrimeo, salivación, broncorrea y sibilancias, diaforesis) y aumento de la actividad intestinal y vesical con náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal e incontinencias fecal y urinaria. Signos y síntomas nicotínicos: hipertensión, taquicardia, calambres musculares, fasciculaciones, debilidad y parálisis. Por lo general la muerte es secundaria a insuficiencia respiratoria. Actividad de colinesterasa en las células plasmáticas y eritrocitos <50% de lo normal en la intoxicación con inhibidores de la acetilcolinesterasa.	Atropina para los signos y síntomas muscarínicos. Pralidoxima (2-PAM), reactivador de la colinesterasa, para los signos y síntomas nicotínicos por organofosforados, gases neurotóxicos o una anticolinesterasa desconocida.
Agonistas muscarínicos	Betanecol, hongos (*Bolletus, Clitocybe, Inocybe* sp.), pilocarpina	Estímulo del SNC y los receptores colinérgicos parasimpáticos posganglionares (muscarínicos)		
Agonistas nicotínicos	Lobelina, nicotina (tabaco)	Estímulo de los receptores simpáticos y parasimpáticos preganglionares y del músculo estriado (unión neuromuscular), así como colinérgicos (nicotina)		

Sedantes-hipnóticos (véase también el cap. 388)

Anticonvulsivos	Carbamazepina, etosuximida, felbamato, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenitoína, tiagabina, topiramato, valproato, zonisamida	Refuerza los efectos inhibidores del GABA al unirse al complejo de receptores de los conductos del cloruro del GABA-A neuronal y al incrementar la frecuencia o duración con que se abren los conductos del cloruro en respuesta al estímulo del GABA. El baclofén, y en cierto grado GHB, actúan a nivel del complejo de receptores GABA-B; el meprobamato, sus metabolitos carisoprodol, felbamato y orfenidrina antagonizan a los receptores excitadores de *N*-metil-D-aspartato (NDMA); la etosuximida, valproato y zonisamida reducen la conducción a través de los conductos del calcio tipo T; valproato	Depresión fisiológica (cuadro e35-2), nistagmo. En ocasiones la absorción se retrasa con carbamazepina, fenitoína y valproato. El baclofén, la carbamazepina y la orfenadrina provocan en ocasiones mioclonía, convulsiones, hipotensión y taquiarritmias.	Flumazenil para la intoxicación con benzodiazepinas y zolpidem. Benzodiazepinas y barbitúricos para las convulsiones. La eliminación del fenobarbital y quizá de otros fármacos de acción prolongada se refuerza con varias dosis de carbón. En ocasiones está indicada la hemodiálisis y la hemoperfusión para la intoxicación grave con ciertas sustancias (véase Eliminación extracorporal, en el texto). Véase antes y más adelante para el tratamiento de los efectos de los anticolinérgicos y los antagonistas de los conductos del sodio.
Barbitúricos	Acción corta: butalbarbital, pentobarbital, secobarbital Acción prolongada: fenobarbital, primadona			
Benzodiazepinas	Acción ultracorta: estazolam, midazolam, temazepam, triazolam Acción corta: alprazolam, flunitrazepam, lorazepam, oxazepam Acción prolongada: clordiazepóxido, clonazepam, diazepam, flurazepam Sustancias similares en términos farmacológicos: zaleplón, zolpidem		El hidrato de cloral causa taquiarritmias. En la intoxicación con valproato se observan AGMA, hipernatriemia, hiperosmolalidad, hiperamoniemia, hepatitis química e hipoglucemia. La carbamazepina y oxcarbazepina provocan hiponatriemia por síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.	

(*continúa*)

CUADRO 31-3 CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS Y TRATAMIENTO DE CIERTOS SÍNDROMES TÓXICOS E INTOXICACIONES (*CONTINUACIÓN*)

Estado fisiológico, causas	Ejemplos	Mecanismo de acción	Características clínicas	Tratamientos específicos
Precursores del GABA	Hidroxibutirato γ (oxibato sódico; GHB), butirolactona γ (GBL), 1,4-butanediol	Reduce la degradación del GABA y la tiagabina bloquea la captación del GABA. La carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, fenitoína, topiramato, valproato y zonisamida reducen la velocidad de recuperación de los conductos del sodio desactivados. Algunas sustancias también poseen actividad agonista α_2, anticolinérgica y antagonista de los conductos del sodio (véase antes y más adelante)	Algunas sustancias poseen efectos anticolinérgicos y antagonistas de los conductos del sodio (membrana) (véase antes y más adelante).	
Relajantes musculares	Baclofén, carisoprodol, ciclobenzaprina, etomidato, metaxolona, metocarbamol, orfenadrina, propofol, tizanidina y otros relajantes musculares derivados de la imidazolina			
Otras sustancias	Hidrato de cloral, etclorvinol, glutetimida, meprobamato, metacualona, metiprilón			

Discordante				
Asfixiantes Inhibidores de la oxidasa de citocromo	Monóxido de carbono, cianuro, sulfuro de hidrógeno	Inhibición de la oxidasa de citocromo mitocondrial, lo que bloquea el transporte de electrones y el metabolismo oxidativo. Además, el monóxido de carbono se fija a la hemoglobina y mioglobina e impide el enlace, transporte y captación de oxígeno en los tejidos (su fijación a la hemoglobina desvía la curva de disociación del oxígeno hacia la izquierda)	Signos y síntomas de hipoxia con el estímulo fisiológico inicial y depresión ulterior (cuadro e35-2); acidosis láctica; P_{O2} normal y saturación calculada de oxígeno, pero menor saturación de oxígeno por medio de cooximetría (la que se mide con el oxímetro de pulsos muestra un aumento falso, pero es menor que la normal y menor que el valor calculado). La intoxicación por monóxido de carbono a menudo se acompaña de cefalea y náuseas. La exposición a cianuro y sulfuro de hidrógeno provoca en ocasiones colapso repentino. Con la ingestión de cianuro, el aliento adquiere olor amargo a almendras y el sulfuro de hidrógeno huele a huevos podridos.	Dosis altas de oxígeno. Nitrito de amilo inhalado y nitrito de sodio y tiosulfato de sodio intravenosos (antídoto combinado contra cianuro) para el coma, acidosis metabólica y disfunción cardiovascular en caso de intoxicación por cianuro. Nitrito de amilo y sodio (sin tiosulfato) para casos similares de intoxicación por sulfuro de hidrógeno. Oxígeno hiperbárico para la intoxicación moderada o grave por monóxido de carbono y para la intoxicación por cianuro y sulfuro de hidrógeno que no responde a otras medidas.

(*continúa*)

CUADRO 31-3 CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS Y TRATAMIENTO DE CIERTOS SÍNDROMES TÓXICOS E INTOXICACIONES (*CONTINUACIÓN*)

Estado fisiológico, causas	Ejemplos	Mecanismo de acción	Características clínicas	Tratamientos específicos
Inductores de methemoglobina	Derivados de anilina, dapsona, anestésicos locales, nitratos, nitritos, óxidos de nitrógeno, nitro y nitrosohidrocarburos, fenazopiridina, antipalúdicos tipo primaquina, sulfonamidas	La oxidación del hierro de la hemoglobina de su estado ferroso (Fe^{2+}) al férrico (Fe^{3+}) evita la fijación de oxígeno, su transporte y su captación en los tejidos (la methemoglobinemia desvía la curva de disociación del oxígeno hacia la izquierda). La oxidación de la proteína hemoglobina provoca precipitación de la misma y anemia hemolítica (que se manifiesta en forma de cuerpos de Heinz y "células de mordida" en el frotis de sangre periférica)	Signos y síntomas de hipoxia con el estímulo fisiológico inicial y depresión ulterior (cuadro e35-2), cianosis de color pardo grisáceo que no responde al oxígeno con fracciones de methemoglobina >15 a 20%, cefalea, acidosis láctica (con una fracción de methemoglobina >45%), P_{O2} normal y saturación calculada de oxígeno pero saturación reducida de oxígeno y fracción alta de methemoglobina en la cooximetría (la saturación de oxígeno con el oxímetro de pulsos exhibe una elevación o reducción falsa, pero es menor que la normal y menor que la calculada).	Dosis alta de oxígeno. Azul de metileno intravenoso cuando la fracción de methemoglobina es >30%, hipoxia sintomática o isquemia (contraindicada en la deficiencia de G6PD). Exsanguinotransfusión y oxígeno hiperbárico para los casos graves o resistentes.

Inductores de AGMA	Etilenglicol	El etilenglicol provoca depresión del SNC y aumento de la osmolalidad sérica. Sus metabolitos (sobre todo el ácido glicólico causan AGMA, depresión del SNC e insuficiencia renal). La precipitación del metabolito ácido oxálico como sal de calcio en los tejidos y la orina genera hipocalciemia, edema de los tejidos y cristaluria	Al principio simula una intoxicacón por etanol; náusea, vómito, incremento del desequilibrio osmolar, cristaluria con oxalato de calcio. AGMA tardía, lumbalgia, insuficiencia renal. En los casos graves, coma, convulsiones, hipotensión y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.	En la ingestión reciente se realiza aspiración gástrica. Bicarbonato de sodio para corregir la acidemia. Tiamina, ácido folínico, magnesio y altas dosis de piridoxina para facilitar el metabolismo. Etanol o fomepizol para la AGMA, cristaluria o disfunción renal, concentración de etilenglicol >3 mmol/L (20 mg/100 ml) y para intoxicación similar a la del etanol o el incremento del desequilibrio osmolal cuando no se puede obtener una cifra. Hemodiálisis para la AGMA persistente, falta de mejoría clínica y disfunción renal. La hemodiálisis también es útil para reforzar la eliminación de etilenglicol y acortar la duración del tratamiento cuando la concentración de etilenglicol es mayor de 8 mmol/L (50 mg/100 ml).
Inductores de AGMA	Hierro	La hidratación del ion férrico (Fe^{3+}) genera H^+. El hierro que no se encuentra unido a la transferrina cataliza la formación de radicales libres lo que provoca lesión mitocondrial, peroxidación de lípidos, incremento de la permeabilidad capilar, vasodilatación y efectos adversos en los órganos	Al principio náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea. En los casos graves se acompaña de AGMA, depresión cardiovascular y del SNC, hepatitis, coagulopatía y convulsiones. En la radiografía de abdomen se observan tabletas radiopacas de hierro.	En caso de una ingestión abundante se realiza lavado del aparato digestivo completo. Endoscopia y gastrostomía cuando existen datos clínicos de intoxicación y se observa un gran número de tabletas en la radiografía. Hidratación IV. Bicarbonato de sodio para la acidemia. Deferoxamina IV para los efectos tóxicos generales, concentración de hierro >90 mmol/L (500 µg/100 ml).

(*continúa*)

CUADRO 31-3 CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS Y TRATAMIENTO DE CIERTOS SÍNDROMES TÓXICOS E INTOXICACIONES (*CONTINUACIÓN*)

Estado fisiológico, causas	Ejemplos	Mecanismo de acción	Características clínicas	Tratamientos específicos
	Metanol	El metanol provoca depresión del SNC similar al etanol y aumento de la osmolalidad sérica. Su metabolito ácido fórmico provoca AGMA y posee efectos adversos sobre la retina	Intoxicación inicial similar al etanol, náusea, vómitos y mayor desequilibrio osmolar. AGMA tardía, anormalidades visuales (nublados, manchas, ceguera) y retinianas (edema, hiperemia). Coma, convulsiones, depresión cardiovascular en los casos más graves. Posible pancreatitis.	Aspiración gástrica para la ingestión reciente. Bicarbonato de sodio para corregir la acidemia. Dosis altas de ácido folínico o folato para facilitar el metabolismo. Etanol o fomepizol para la AGMA, los síntomas visuales, una concentración de metanol >6 mmol/L (20 mg/100 ml) y para la intoxicación similar al etanol o el mayor desequilibrio osmolal si no se puede medir la concentración de inmediato. Hemodiálisis para la AGMA persistente, falta de mejoría clínica y disfunción renal. La hemodiálisis también es útil para reforzar la eliminación de metanol y acortar la duración del tratamiento cuando la concentración de metanol es mayor de 15 mmol/L (50 mg/100 ml).

	Salicilato	La mayor sensibilidad del centro respiratorio del SNC a los cambios de la P_{O_2} y P_{CO_2} estimula la respiración. La separación de la fosforilación oxidativa, la inhibición de las enzimas del ciclo de Krebs y el estímulo del metabolismo de carbohidratos y lípidos genera aniones endógenos que no se han calculado y AGMA	En un inicio, náusea, vómito, hiperventilación, potasiemia, alcaluria. Posteriormente potasiemia con alcalosis respiratoria y AGMA, así como aciduria paradójica. Acidemia tardía con depresión del SNC y aparato respiratorio. Edema cerebral y pulmonar en los casos graves. En ocasiones ocurren hipoglucemia, hipocalciemia, hipopotasiemia y convulsiones.	Hidratación IV y glucosa complementaria. Bicarbonato de sodio para corregir la acidemia. Diuresis alcalina para los efectos adversos generalizados. Hemodiálisis para el coma, edema cerebral, convulsiones, edema pulmonar, insuficiencia renal, alteraciones progresivas del equilibrio acidobásico o efectos adversos clínicos, concentración de salicilatos >7 mmol/L (100 mg/100 ml) después de una sobredosis aguda.
Síndromes del SNC Reacciones extrapiramidales	Antipsicóticos (véase antes), algunos antidepresivos cíclicos y antihistamínicos	Actividad dopaminérgica reducida del SNC con exceso relativo de actividad colinérgica	Acatisia, distonía, parkinsonismo.	Anticolinérgicos orales o parenterales como benztropina o difenhidramina.

(*continúa*)

CUADRO 31-3 CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS Y TRATAMIENTO DE CIERTOS SÍNDROMES TÓXICOS E INTOXICACIONES (*CONTINUACIÓN*)

Estado fisiológico, causas	Ejemplos	Mecanismo de acción	Características clínicas	Tratamientos específicos
Isoniazida		Interfiere con la activación y el aporte de 5-fosfato de piridoxal, cofactor para la descarboxilasa del ácido glutámico, que convierte al ácido glutámico en GABA, lo que genera una menor concentración de este neurotransmisor inhibidor del SNC; formación de complejos con piridoxina y reducción de la misma; inhibición del lactato supeditado al dinucleótido nicotina-adenina y de las deshidrogenasas de hidroxibutirato, lo que genera acumulación del sustrato	Náusea, vómito, agitación, confusión; coma, depresión respiratoria, convulsiones, cetoacidosis láctica en los casos graves.	Dosis altas de piridoxina intravenosa (vitamina B_6) para la agitación, confusión, coma y convulsiones. Diazepam o barbitúricos para las convulsiones.

Litio	Interfiere con el transporte de iones a través de la membrana, con la actividad de la ciclasa de adenilato y el Na^+, K^+-ATPasa y con la liberación de neurotransmisores	Náusea, vómito, diarrea, ataxia, coreoatetosis, encefalopatía, hiperreflexia, mioclono, nistagmo, diabetes insípida nefrógena, cloruro sérico con aumento falso y desequilibrio aniónico reducido, taquicardia. En los casos graves, coma, convulsiones, arritmias, hipertermia y encefalopatía prolongada o permanente, así como cinetosis. Comienzo tardío después de una sobredosis aguda, en especial con presentaciones de liberación prolongada. En la intoxicación crónica los efectos adversos aparecen a una menor concentración del fármaco que en la intoxicación aguda.	Lavado del aparato digestivo completo cuando la ingestión ha sido abundante. Contemplar la posibilidad de eliminarlo por vía endoscópica cuando la concentración es alta y ascendente con efectos adversos progresivos. Hidratación IV. Hemodiálisis para el coma, las convulsiones, la encefalopatía grave, progresiva o persistente o la disfunción neuromuscular, concentración máxima de litio >8 meq/L (mmol/L) después de una sobredosis aguda.

(*continúa*)

CUADRO 31-3 CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS Y TRATAMIENTO DE CIERTOS SÍNDROMES TÓXICOS E INTOXICACIONES (*CONTINUACIÓN*)

Estado fisiológico, causas	Ejemplos	Mecanismo de acción	Características clínicas	Tratamientos específicos
Síndrome por serotonina	Anfetaminas, cocaína, dextrometorfano, meperidina, inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (5HT), antidepresivos tricíclicos, tramadol, triptanos, triptófano	Refuerza la liberación de serotonina, inhibe la captación de serotonina o estimula de manera directa al SNC y a los receptores periféricos de serotonina (sobre todo 5HT-1a y 5HT-2) sola o combinada	Alteraciones mentales (agitación, confusión, mutismo, coma, convulsiones), hiperactividad neuromuscular (hiperreflexia, mioclonía, rigidez, temblores) y disfunción autónoma (dolor abdominal, diarrea, diaforesis, fiebre, rubor, hipertensión lábil, midriasis, lagrimeo, salivación, taquicardia). Algunas complicaciones son hipertermia, acidosis láctica, rabdomiólisis e insuficiencia multiorgánica.	Antagonistas de los receptores de serotonina como ciproheptadina o clorpromazina.

Sustancias activas en la membrana	Amantadina, antiarrítmicos (clases I y III; algunos bloqueadores β), antipsicóticos (véase antes), antihistamínicos (en especial difenhidramina), carbamazepina, anestésicos locales (incluida la cocaína), opiáceos (meperidina, propoxifeno), orfenadrina, antipalúdicos derivados de la quinolina (cloroquina, hidrocloroquina, quinina), antidepresivos cíclicos (véase antes)	El bloqueo de los conductos rápidos de sodio prolonga la fase 0 (despolarización) del potencial de acción cardiaco, que prolonga la duración del QRS y refuerza la taquicardia ventricular de reentrada (monomórfica). Los antiarrítmicos de las clases Ia, Ic y III también bloquean los conductos del potasio durante las fases 2 y 3 (repolarización) del potencial de acción, lo que prolonga el intervalo JT y facilita la aparición de pos-despolarizaciones tempranas y taquicardia ventricular polimórfica (taquicardia ventricular en entorchado). Los efectos similares en los canales neuronales provocan disfunción del SNC. Algunos fármacos también bloquean los receptores adrenérgicos α y colinérgicos o poseen efectos opioides (véase antes y el cap. 388)	Prolongación del QRS y JT (o ambos) con hipotensión, taquiarritmias ventriculares, depresión del SNC, convulsiones. Efectos anticolinérgicos con amantadina, antihistamínicos, carbamazepina, disopiramida, antipsicóticos y antidepresivos cíclicos (véase antes). Efectos opioides con meperidina y propoxifeno (véase el cap. 388). Quininismo (hipoacusia, acúfenos, náusea, vómito, ataxia, cefalea, rubor, diaforesis) y ceguera con antipalúdicos derivados de la quinolina.	Bicarbonato de sodio hipertónico (o solución fisiológica hipertónica) para los retrasos de la conducción cardiaca y la taquicardia ventricular monomórfica. Lidocaína para la taquicardia ventricular monomórfica (excepto cuando la causa son antiarrítmicos de la clase Ib). Magnesio, isoproterenol y sobreestimulación con marcapsos para la taquicardia ventricular polimórfica. Fisostigmina para los efectos anticolinérgicos (véase antes). Naloxona para los efectos opioides (véase el cap. 388). Extracción extracorporal de algunas sustancias (véase el texto).

Nota: AGMA, acidosis metabólica con desequilibrio aniónico; ARDS síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto; SNC, sistema nervioso central; GABA, ácido aminobutírico γ; G6PD, deshidrogenasa de glucosa 6 fosfato; MAO, monoaminoxidasa; SIADH, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

CUADRO 31-4 METALES PESADOS

Fuentes principales	Metabolismo	Efectos adversos
Arsénico		
Industrias de la fundición y microelectrónica; conservadores de madera, plaguicidas, herbicidas, fungicidas; contaminantes de pozos profundos; remedios tradicionales; y carbón; incineración de estos productos.	En los pescados y mariscos se ingiere arsénico orgánico (arsenobentaína, arsenocolina), pero carece de efectos adversos; el arsénico inorgánico se absorbe con rapidez (pulmones y aparato digestivo); es secuestrado en el hígado, el bazo, los riñones, los pulmones y el aparato digestivo; persisten residuos en la piel, el pelo y las uñas; la biometilación provoca destoxificación, pero este proceso se satura.	La intoxicación aguda con arsénico provoca necrosis de la mucosa intestinal con gastroenteritis hemorrágica, pérdida de líquidos, hipotensión, miocardiopatía tardía, necrosis tubular aguda y hemólisis. El contacto crónico con arsénico provoca diabetes, vasoespasmo, insuficiencia vascular periférica y gangrena, neuropatía periférica y cáncer de piel, pulmón, hígado (angiosarcoma), vejiga, riñón Dosis letal: 120 a 200 mg (adultos); 2 mg/kg (niños).
Cadmio		
Industrias de recubrimientos de metales, pigmentos, fundición, baterías y plásticos; tabaco; incineración de estos productos; ingestión de alimentos que concentran cadmio (granos, cereales).	Se absorbe por ingestión o inhalación; es fijado por la metalotioneína, filtrado en el glomérulo, pero reabsorbido por los túbulos proximales (por lo tanto, se excreta muy poco). Vida biológica media de 10 a 30 años. Fija grupos sulfhidrilos celulares, compite con el zinc, calcio por los sitios de fijación. Se concentra en hígado y riñones.	La inhalación aguda de cadmio provoca neumonitis después de 4 a 24 h; su ingestión aguda causa gastroenteritis. La exposición crónica genera anosmia, dientes amarillos, enfisema, aumento mínimo de las enzimas hepáticas, anemia hipocrómica microcítica que no responde al tratamiento con hierro, proteinuria, microglobulina β_2 urinaria alta, calciuria que genera insuficiencia renal crónica, osteomalacia y fracturas.

Diagnóstico	Tratamiento
Náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, delirio, coma, convulsiones; aliento con olor a ajo; hiperqueratosis, hiperpigmentación, dermatitis exfoliativa y líneas de Mees (estrías blancas transversales en las uñas); polineuritis sensitiva o motora, debilidad distal. Signo radiopaco en la radiografía abdominal; ECG, QRS ancho, QT prolongado, ST deprimido, aplanamiento de la onda T; arsénico en orina de 24 h >67 µmol/día o 50 µg/día (sin mariscos por 24 h); cuando el contacto es reciente, arsénico sérico mayor de 0.9 µmol/L (7 µg/100 ml). Arsénico alto en pelo o uñas.	En caso de ingestión aguda, lavado gástrico, carbón activado con algún laxante. Tratamiento complementario en la unidad de cuidados intensivos. Dimercaprol 3 a 5 mg/kg IM cada 4 h por dos días; cada 6 h por un día, luego cada 12 h por 10 días; otra opción: succímero oral.
Con inhalación: dolor tipo pleurítico, disnea, cianosis, fiebre, taquicardia, náusea, edema pulmonar no cardiógeno. Con ingestión: náusea, vómito, cólicos, diarrea. Dolor óseo, fracturas con osteomalacia. Si el contacto ha sido reciente, cadmio sérico >500 nmol/L (5 µg/100 ml). Cadmio urinario >100 nmol/L (10 µg/g de creatinina) o microglobulina β_2 urinaria >750 µg/g de creatinina (pero la microglobulina β_2 urinaria también se incrementa en otras nefropatías como pielonefritis).	No existe un tratamiento eficaz para la intoxicación por cadmio (la quelación es inútil; el dimercaprol exacerba en ocasiones los efectos nefrotóxicos). Evitar el contacto ulterior, tratamiento, complementario, vitamina D para la osteomalacia.

(*continúa*)

CUADRO 31-4 METALES PESADOS (*CONTINUACIÓN*)

Fuentes principales	Metabolismo	Efectos adversos
Plomo		
Elaboración de baterías automotrices, cristal de sosa, cerámica, pesas para pescar, etc.; demolición o lijado de casas o puentes pintados con pintura de plomo; elaboración del vidrio de color, plomería, soldadura; exposición ambiental a trozos de pintura, polvo casero (en casas construidas antes de 1975), campos de tiro (por el polvo de las balas), alimentos o agua almacenados en cerámica glaseada; tubería de plomo; remedios caseros y dulces contaminados con plomo; exposición a la combustión de los humos de plomo.	Se absorbe por ingestión o inhalación; el plomo orgánico (p. ej., plomo tetraetilo) se absorbe por vía transdérmica. En la sangre, 95 a 99% es secuestrado en los eritrocitos; por lo tanto, el plomo se debe medir en sangre completa (no en suero). Se distribuye ampliamente en los tejidos blandos, con una semivida ~30 días; 15% de la dosis es secuestrada en hueso con una semivida >20 años. Se excreta sobre todo por la orina, pero aparece en otros líquidos como leche mamaria. Interfiere con la fosforilación oxidativa mitocondrial, ATPasas, mensajeros supeditados al calcio; refuerza la oxidación y la apoptosis celular.	La exposición aguda con una concentración sanguínea de plomo (BPb) >60 a 80 µg/100 ml provoca deficiencia de la neurotransmisión y muerte de las neuronas (con efectos sobre el SNC y periférico); hematopoyesis deficiente y disfunción tubular renal. Cuando la concentración de exposición es mayor (esto es, BPb >80 a 120 µg/100 ml), encefalopatía aguda con convulsiones, coma y muerte. La exposición subclínica en niños (BPb 25 a 60 µg/100 ml) se acompaña de anemia; retraso mental; y deficiencias en el lenguaje, la función motriz, el equilibrio, la audición, la conducta y el rendimiento escolar. Al parecer el IQ se deteriora incluso con una concentración menor de plomo y en la mayor parte de los análisis no se ha logrado medir un umbral por arriba de límites de detección de 1 µg/100 ml. En los adultos, la exposición subclínica crónica (BPb >40 µg/100 ml) se acompaña de mayor riesgo de anemia, neuropatía periférica desmielinizante (sobre todo motriz), alteraciones en el tiempo de reacción, hipertensión, retrasos en la conducción ECG, nefritis intersticial e insuficiencia renal crónica, reducción del número de espermatozoides, aborto espontáneo.

Diagnóstico	Tratamiento
Dolor abdominal, irritabilidad, letargia, anorexia, anemia, síndrome de Fanconi, piuria, hiperazoemia en niños con una concentración sanguínea de plomo (BPb) >80 µg/100 ml; algunas veces se observan "líneas de plomo" en la placa epifisiaria de los huesos largos en la radiografía de tórax. Convulsiones y coma con una BPb >120 µg/100 ml. Retraso significativo del neurodesarrollo con una BPb de 40 a 80 µg/100 ml; se observan también síntomas asociados a una concentración más alta de plomo. En Estados Unidos, los CDC recomiendan realizar una detección en todos los niños cuando empiezan a gatear (~6 meses). Si la BPb es >10 µg/100 ml, se identifica la fuente y se llevan a cabo las acciones correspondientes. En los adultos, la exposición aguda provoca síntomas similares a los de los niños, además de cefalea, artralgias, mialgias, depresión, alteraciones de la memoria de corto plazo, pérdida de la libido. La exploración física revela una "línea de plomo" en el borde gingivodental, palidez, muñeca péndula y disfunción cognitiva (p. ej., alguna deficiencia en el mini examen mental); los análisis revelan anemia normocítica normocrómica, basófilos punteados, aumento de la protoporfirina sanguínea (libre de eritrocitos o zinc) y retraso motriz en los exámenes de la conducción nerviosa. En Estados Unidos, la OSHA obliga a realizar pruebas con regularidad a los trabajadores expuestos al plomo, eliminándolo cuando la BPb es >40 µg/100 ml.	Es indispensable identificar la fuente y corregirla. En algunos estados de la Unión Americana es obligatorio someter a detección e informar a las instituciones de salud locales sobre niños con una BPb >10 µg/100 ml y trabajadores con una BPb >40 µg/100 ml. En el individuo que sufre una gran exposición y exhibe síntomas se recomienda la quelación con DMSA (succímero) oral; en caso de intoxicación aguda se hospitaliza y se realiza quelación IV o IM con calcio edentato disódico (CaEDTA); se agrega dimercaprol para evitar el avance de la encefalopatía. No se sabe si los niños con exposición asintomática al plomo (p. ej., BPb de 20 a 40 µg/100 ml) obtienen algún beneficio de la quelación. La corrección de las deficiencias alimenticias en hierro, calcio, magnesio y zinc reducen la absorción de plomo y mejoran los efectos adversos. La vitamina C es un quelante débil pero natural.

(*continúa*)

CUADRO 31-4 METALES PESADOS (*CONTINUACIÓN*)

Fuentes principales	Metabolismo	Efectos adversos
Mercurio		
En algunas industrias químicas, metalúrgicas, de equipos electrónicos y automotrices los trabajadores se exponen a mercurio metálico, mercurioso y mercúrico (Hg^o, Hg^+, Hg^{2+}); también se encuentran en los termómetros, amalgamas dentales y baterías. El mercurio se dispersa por medio de incineración de desechos. Las bacterias del ambiente convierten al mercurio inorgánico en orgánico, que se bioconcentra en la cadena alimenticia acuática hasta contaminar al atún, el pez espada y otros peces de alta mar.	El mercurio elemental (Hg^o) no se absorbe bien; sin embargo, se volatiliza hasta formar un vapor absorbible. El mercurio inorgánico se absorbe a través del intestino y la piel. El mercurio orgánico se absorbe por inhalación e ingestión. El mercurio elemental y orgánico atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta. El mercurio es excretado en orina y heces fecales y tiene una semivida en sangre de ~60 días; sin embargo, algunos depósitos permanecen en el riñón y el cerebro durante años. El contacto con el mercurio provoca que el riñón produzca metalotioneína, que ofrece ciertos beneficios de destoxificación. El mercurio se fija a los grupos sulfhidrilo e interfiere con una gran variedad de procesos enzimáticos importantes.	La inhalación aguda de vapor de Hg^o provoca neumonitis y edema pulmonar no cardiógeno que causa la muerte, síntomas del SNC y polineuropatía. La exposición crónica es neurotóxica (mercurial); la exposición menor provoca deficiencia de la función renal, la velocidad motriz, la memoria y la coordinación. La ingestión aguda de mercurio inorgánico provoca gastroenteritis, síndrome nefrítico o insuficiencia renal aguda, hipertensión, taquicardia, así como colapso cardiovascular y muerte con una dosis de 10 a 42 mg/kg. La ingestión de mercurio orgánico provoca gastroenteritis, arritmias y lesiones en los ganglios basales, materia gris y cerebelo con una dosis mayor de 1.7 mg/kg. La exposición a cantidades abundantes durante el embarazo provoca alteraciones de la migración neuronal fetal, lo que genera retraso mental grave. La exposición leve durante el embarazo (por consumo de pescado) se acompaña de deterioro neuroconductual en los hijos. El dimetilmercurio, compuesto que se encuentra sólo en los laboratorios de investigación, es "supertóxico", unas cuantas gotas a través de la piel o inhaladas provocan degeneración cerebelosa grave y la muerte.

Nota: IQ, coeficiente intelectual; CDC, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; OSHA, *Occupational Safety and Health Administration*; SNC, sistema nervioso central.

Diagnóstico	Tratamiento
La exposición crónica al vapor de mercurio metálico genera un temblor intencional característico y *eretismo*: excitabilidad, pérdida de la memoria, insomnio, timidez y delirio ("loco como una cabra"). En las pruebas neuroconductuales: reducción de la velocidad motora, recorrido visual, memorias verbal y visual y la coordinación visuomotora. Los niños que se exponen al mercurio en cualquier forma desarrollan *acrodinia* ("enfermedad rosa"): rubor, prurito, edema, taquicardia, hipertensión, salivación o sudoración excesiva, irritabilidad, debilidad, eritemas morbiliformes, descamación de palmas de las manos y plantas de los pies. Los efectos adversos del mercurio elemental o inorgánico comienzan cuando la concentración sanguínea es mayor de 180 nmol/L (3.6 µg/100 ml) y la concentración urinaria es >0.7 µmol/L (15 µg/100 ml). Una exposición que terminó hace un año puede provocar un incremento mayor de 20 µg en la orina de 24 h después de una dosis de 2 g de succímero. El mejor método para medir la exposición al mercurio orgánico es su concentración en sangre (cuando es reciente) o pelo (cuando es crónica); los efectos neurotóxicos en los niños se derivan de la exposición fetal por el contenido de mercurio en el pelo materno >30 nmol/g (6 µg/g).	La ingestión aguda de sales mercúricas se corrige con la inducción del vómito o un lavado gástrico y con resinas de politiol (para fijar el mercurio al aparato digestivo). Además, quelación con dimercaprol (hasta 24 mg/kg/día IM dividido en varias dosis), DMSA (succímero) o penicilamina, con esquemas de cinco días separados por varios días de reposo. En caso de insuficiencia renal, corregir con diálisis peritoneal, hemodiálisis o hemodiálisis regional extracorporal y succímero. El mejor tratamiento de la intoxicación crónica por mercurio inorgánico es la *N*-acetilpenicilamina.

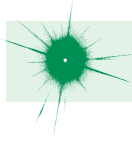
Refuerzo de la eliminación

Ante la ingestión de fármacos con circulación intestinal, como carbamazepina, dapsona, diazepam, digoxina, glutetimida, meprobamato, metotrexato, fenobarbital, fenitoína, salicilatos, teofilina y ácido valproico se administra carbón activado en dosis de 1 g/kg cada 2 a 4 h.

La alcalinización urinaria forzada aumenta la eliminación de herbicidas de ácido clorfenoxiacético, clorpropamida, diflunisal, fluoruros, metotrexato, fenobarbital, sulfonamidas y salicilatos. Se administran una o dos ampolletas de bicarbonato de sodio por litro de NaCl a 0.45% a una velocidad suficiente como para mantener el pH urinario por arriba de 7.5 y el gasto urinario en 3 a 6 ml/kg/h. Ya no se recomienda la diuresis ácida.

Cuando se trata de una intoxicación grave por barbitúricos, bromuro, hidrato de cloral, etanol, etilenglicol, alcohol isopropílico, litio, metales pesados, metanol, procainamida y salicilato, se recomienda realizar una diálisis peritoneal o hemodiálisis. La hemoperfusión está indicada en caso de sobredosis por cloranfenicol, disopiramida y sedantes hipnóticos. La exsanguinotransfusión elimina las toxinas que alteran a los eritrocitos.

En el **cuadro 31-3** se resumen las características de los síndromes de intoxicación y su tratamiento. En el **cuadro 31-4** se describen las características de las intoxicaciones por ciertos metales pesados y sus tratamientos. Se recomienda consultar a los centros de control de intoxicaciones (*http://www.aapcc.org/DNN/*) para obtener más información.



Para obtener un análisis más detallado, véase Linden CH, Burns MJ, Cap. 377, pág. 2580, y Hu H, Cap. 376, pág. 2577, en HPMI-16.

32 Bioterrorismo

BIOTERRORISMO MICROBIANO

El término *bioterrorismo microbiano* se refiere al uso de microorganismos patógenos como armas de terror contra la población civil. Las muertes en gran escala no constituyen uno de los principales objetivos del bioterrorismo, sino destruir la moral de la sociedad creando temor e incertidumbre. Los acontecimientos del 11 de septiembre de 2001, seguidos de los ataques con carbunco a través del correo estadounidense, ilustran la vulnerabilidad de la población estadounidense a los ataques terroristas, incluidos los que utilizan microorganismos. La clave para combatir un ataque bioterrorista es un sistema funcional de salud pública y orientación que permita identificar en forma rápida y contener con eficacia el ataque.

Los microorganismos que se utilizan para el bioterrorismo se pueden emplear en su forma natural o bien modificarse para reforzar su efecto nocivo. Algunas de estas modificaciones son alteraciones genéticas de los microorganismos para generar resistencia a los antimicrobianos, la creación de aerosoles de partículas finas, el tratamiento químico para estabilizar y prolongar su potencial de transmisión y las modificaciones en la diversidad de huéspedes mediante cambios en los receptores proteínicos de superficie. Ciertos métodos caen dentro de la categoría de *armamentar*, término que describe la transformación de microorganismos o toxinas para acentuar su efecto

CUADRO 32-1 CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LAS SUSTANCIAS UTILIZADAS COMO ARMAS BIOLÓGICAS

1. Mortalidad y morbilidad altas
2. Potencial de transmisión de una persona a otra
3. Dosis infecciosa baja y muy infecciosa por aerosol
4. Imposibilidad de un diagnóstico rápido
5. Falta de vacuna universal eficaz
6. Potencial para causar ansiedad
7. Disponibilidad del microorganismo y facilidad de producción
8. Estabilidad ambiental
9. Base de datos de investigación y elaboración previa
10. Posibilidad de utilizarlo como "armamento"

Fuente: Tomado de L. Borio et al: JAMA 287:2391, 2002; con autorización.

nocivo una vez que son liberadas. En el **cuadro 32-1** se resumen las características esenciales de un arma biológica eficaz.

Los centros estadounidenses para el control y prevención de enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) clasificaron a los microorganismos que se pudieran utilizar como armas biológicas en ataques bioterroristas en tres categorías: A, B y C (**cuadro 32-2**). Los elementos de la categoría A son los microorganismos de mayor prioridad. Representan el mayor riesgo para la

CUADRO 32-2 PRODUCTOS DE LAS CATEGORÍAS A, B Y C DE LOS CDC

Categoría A
- Carbunco (*Bacillus anthracis*)
- Botulismo (toxina de *Clostridium botulinum*)
- Peste (*Yersinia pestis*)
- Viruela (*Variola major*)
- Tularemia (*Francisella tularensis*)
- Fiebres hemorrágicas víricas
  - Arenavirus: Lassa, Nuevo Mundo (Machupo, Junín, Guanarito y Sabia)
  - Bunyaviridae: Crimea-Congo, Valle del Gran Rift
  - Filoviridae: Ébola, Marburgo
  - Flaviviridae: Fiebre amarilla, fiebre de Omsk, bosque de Kyasanur

Categoría B
- Brucelosis (*Brucella* spp.)
- Toxina épsilon de *Clostridium perfringens*
- Alimentos contaminados (p. ej., *Salmonella* spp., *Escherichia coli* O157:H7; *Shigella*)
- Muermo (*Burkholderia mallei*)
- Melioidosis (*B. pseudomallei*)
- Psitacosis (*Chlamydia psittaci*)
- Fiebre Q (*Coxiella burnetii*)
- Toxina ricina de *Ricinus communis* (semilla de ricino)
- Enterotoxina B de estafilococo
- Tifo (*Rickettsia prowazekii*)
- Encefalitis vírica [virus α (p. ej., encefalitis venezolana, equina oriental y occidental)]
- Agua contaminada (p. ej., *Vibrio cholerae, Cryptosporidium parvum*)

Categoría C
- Riesgo de infecciones nuevas como Nipah, hantavirus, coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave e influenza pandémica.

Fuente: *Centers for Disease Control and Prevention* y el *National Institute of Allergy and Infectious Diseases.*

seguridad nacional puesto que: 1) se pueden diseminar o transmitir con facilidad de una persona a otra, 2) tienen un índice de letalidad muy alto, 3) poseen el potencial de provocar pánico público considerable y desorganización social y 4) requieren acciones especiales y de la disposición de salud pública.

MICROORGANISMOS DE LA CATEGORÍA A

Carbunco (*Bacillus anthracis*). Carbunco como arma biológica. De muchas formas, el carbunco constituye el prototipo de arma biológica. Rara vez se disemina por contacto de una persona a otra, pero posee muchas de las características del arma biológica ideal enumeradas en el **cuadro 32-1**. Su repercusión potencial como arma biológica se ilustra con la liberación aparentemente accidental en 1979 de esporas de carbunco de las instalaciones de armas biológicas en Sverdlosk, Rusia. Como resultado de esta liberación ambiental de esporas de carbunco se produjeron cuando menos 77 casos de carbunco (de los cuales 66 fueron letales) en individuos que habitaban dentro de un área localizada a 4 km de las instalaciones y con el viento a favor. Murió ganado situado hasta a 50 km de las instalaciones. El intervalo entre la exposición probable y el inicio de los síntomas varió de dos a 43 días y la mayor parte de los casos se produjo en las siguientes dos semanas. En septiembre de 2001, los ciudadanos estadounidenses sufrieron una exposición a esporas de carbunco trasladadas por el correo de Estados Unidos. Se confirmaron 22 casos: 11 casos de carbunco inhalado (cinco murieron) y 11 casos de carbunco cutáneo (no hubo muertes). Estos casos se produjeron en individuos que abrieron cartas contaminadas y en empleados de correos dedicados al manejo de la correspondencia.

Microbiología y cuadro clínico (véanse también los caps. 131 y 214, HPMI-17).

- El carbunco es causado por infecciones con *B. anthracis*, bacilo grampositivo inmóvil y formador de esporas que se encuentra en la tierra y causa enfermedades sobre todo en el ganado vacuno, caprino y bovino.
- Las esporas pueden permanecer viables durante varias décadas en el ambiente y son difíciles de destruir con las técnicas tradicionales de descontaminación. Estas propiedades convierten al carbunco en un arma biológica ideal.
- La infección natural en el ser humano casi siempre es consecuencia del contacto con animales infectados o productos animales contaminados.

Hay tres variedades clínicas principales de carbunco:

1. El *carbunco digestivo* es infrecuente y no suele ser resultado de un ataque bioterrorista.
2. El *carbunco cutáneo* aparece tras la introducción de las esporas a través de una solución de continuidad en la piel. La lesión comienza como pápula seguida de una escara negra. Antes del advenimiento de los antibióticos, alrededor de 20% del carbunco cutáneo era letal.
3. El *carbunco por inhalación* es la variedad que con más probabilidad genera enfermedades graves y muerte en un ataque bioterrorista. Aparece después de la inhalación de esporas que se depositan en los espacios alveolares. Las esporas son fagocitadas por los macrófagos alveolares y transportadas hasta los ganglios linfáticos regionales donde germinan. Después de la germinación, las bacterias crecen en forma rápida y producen toxinas. Su diseminación hematógena ulterior provoca colapso cardiovascular y muerte. Los primeros síntomas constan de una fase prodrómica viriforme típica caracterizada por fiebre, malestar general y síntomas abdominales/torácicos que avanzan con rapidez hasta un cuadro de choque séptico. En la radiografía de tórax se observa mediastino ancho y derrames pleurales. Antes considerada 100% letal, la experiencia en Sverdlosk y los brotes por el correo estadounidense indican que si los antibióticos se inician de inmediato, la supervivencia es mayor de 50%. Sin embargo, es muy importante contemplar la posibilidad del diagnóstico de carbunco para iniciar de inmediato el tratamiento.

Rx Tratamiento del carbunco (véase el cuadro 32-3).

El tratamiento del carbunco es satisfactorio siempre y cuando la enfermedad se diagnostique a tiempo y se administren los antibióticos correspondientes.

- En la actualidad el uso de penicilina, ciprofloxacina y doxiciclina está aprobado para el tratamiento del carbunco.
- La clindamicina y la rifampicina poseen actividad *in vitro* contra el microorganismo y se pueden utilizar como parte del tratamiento.
- Los pacientes con carbunco por inhalación no son contagiosos y no requieren técnicas especiales de aislamiento.

Inmunización y prevención

- En la actualidad existe una sola vacuna autorizada: se produce a partir del sobrenadante de un cultivo sin células de una cepa atenuada de *B. anthracis* (cepa de Stern).
- La recomendación actual para la profilaxis después de la exposición es de 60 días de antibióticos (véase el cuadro 32-1); los estudios recientes en animales sugieren que la vacuna después de la exposición ofrece algunos beneficios adicionales.

Peste (*Yersinia pestis*) (véase también el cap. 98).

Peste como arma biológica. Aunque la peste carece de la estabilidad ambiental del carbunco, su naturaleza en extremo infecciosa y su índice tan alto de mortalidad la convierten en un microorganismo potencialmente importante de bioterrorismo. Como arma biológica, la peste se propagaría por aerosol y generaría peste neumónica primaria. En este tipo de ataque, la transmisión de una persona a otra por el aerosol respiratorio daría lugar a un gran número de casos secundarios.

Microbiología y características clínicas. Véase el capítulo 98.

Rx Tratamiento de la peste. Véanse el cuadro 32-3 y el capítulo 98.

Viruela (viruela mayor y viruela menor). (Véase también el capítulo 176, HPMI-17.)

Viruela como arma biológica. La viruela como enfermedad se erradicó hacia 1980 por medio de un programa mundial de vacunación. Sin embargo, una vez que se interrumpieron los programas de vacunación en Estados Unidos en 1972 (y en todo el mundo en 1980), cerca de la mitad de la población estadounidense es vulnerable a sufrir viruela en la actualidad. En vista de la naturaleza infecciosa y la mortalidad de 10 a 30% de la viruela en los individuos no vacunados, la liberación deliberada del virus podría tener efectos devastadores en la población. En ausencia de medidas eficaces para contenerla, la infección inicial de 50 a 100 personas en una primera generación de casos, se multiplicaría por 10 a 20 veces con cada generación ulterior. Estas características convierten a la viruela en un arma biológica poderosa.

Microbiología y características clínicas. Esta enfermedad es producida por uno de dos virus de DNA de doble hélice muy similares, V. mayor y V. menor. Ambos virus son miembros del género Orthopoxvirus y la familia Poxviridae. La infección por V. menor es menos grave y su índice de mortalidad es menor; por lo tanto, V. mayor es el único que se considera un arma biológica potencial. La infección por V. mayor suele ocurrir después del contacto con una persona infectada desde el momento en que aparece el eritema maculopapular por la descamación de las lesiones pustulosas. Se cree que también se puede infectar por la inhalación de las gotitas de saliva que contienen virus provenientes de las lesiones bucofaríngeas. La ropa o ropa de cama contaminadas también diseminan la infección. Entre 12 y 14 días después del contacto inicial, el paciente comienza con fiebre alta, malestar general, vómito, cefalea, lumbalgia y un eritema

CUADRO 32-3 ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN LAS ENFERMEDADES CAUSADAS POR MICROORGANISMOS DE LA CATEGORÍA A

Microorganismo	Diagnóstico	Tratamiento	Profilaxis
Bacillus anthracis (carbunco)	Cultivo, tinción de Gram, PCR, tinción de Wright de frotis periférico	*Después de la exposición*: Ciprofloxacina, 500 mg orales cada 12 h durante 60 días *o* Doxiciclina, 100 mg orales cada 12 h durante 60 días (Amoxicilina, 500 mg orales cada 8 h, tal vez es eficaz si la cepa es sensible a la penicilina) *Enfermedad activa*: Ciprofloxacina, 400 mg IV cada 12 h *o* Doxiciclina, 100 mg IV cada 12 h *más* Clindamicina, 900 mg IV cada 8 h y/o rifampicina, 300 mg IV cada 12 h; cambiar a vía oral cuando se estabilice durante 60 días en total *Estrategias antitoxina*: La neutralización de los anticuerpos monoclonales y policonales se encuentra bajo estudio	Vacuna de carbunco adsorbida Las vacunas protectoras de antígenos recombinantes se están estudiando
Yersinia pestis (peste neumónica)	Cultivo, tinción de Gram, anticuerpos fluorescentes directos, PCR	Gentamicina, 2 mg/kg IV de carga y luego 1.7 mg/kg cada 8 h IV *o* Estreptomicina, 1.0 g cada 12 h IM o IV Otras opciones son doxiciclina 100 mg cada 12 h por vía oral o IV; cloranfenicol, 500 mg cada 6 h por vía oral o IV	Doxiciclina, 100 mg orales cada 12 h (también la ciprofloxacina es activa) Vacuna fijada en formalina (autorizada por la FDA; no disponible)
Variola mayor (viruela)	Cultivo, PCR, microscopia electrónica	Medidas de apoyo; posible cidofovir, inmunoglobulina contra viruela	Vacuna

Francisella tularensis (tularemia)	Tinción de Gram, cultivo, inmunohistoquímica, PCR	Estreptomicina, 1 g IM cada 12 h *o* Gentamicina, 5 mg/kg por día dividido cada 8 h IV durante 14 días Doxiciclina 100 mg IV cada 12 h *o* Cloranfenicol, 15 mg/kg IV cada 6 h *o* Ciprofloxacina, 400 mg IV cada 12 h	Doxiciclina, 100 mg orales cada 12 h durante 14 días *o* Ciprofloxacina, 500 mg orales cada 12 h durante 14 días
Fiebres hemorrágicas víricas	RT-PCR, estudios serológicos de antígenos o anticuerpos Aislamiento vírico por los CDC o el *U.S. Army Medical Institute of Infectious Diseases* (US-AMRIID)	Medidas de apoyo Ribavirina 30 mg/kg hasta 2 g diarios, seguido de 16 mg/kg IV hasta 1 g cada 6 h durante 4 días, seguido de 8 mg/kg IV hasta 0.5 g cada 8 h durante 6 días	No existe quimioprofilaxis conocida Contemplar la posibilidad de administrar ribavirina en situaciones de alto riesgo Hay vacuna contra la fiebre amarilla
Toxina botulínica (*Clostridium botulinum*)	Bioanálisis en ratones, inmunoanálisis de toxinas	Medidas de apoyo, incluida respiración artificial 5 000 a 9 000 UI de antitoxina de equino	Administración de antitoxina

Nota: CDC, *Centers for Disease Control and Prevention* (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos); FDA, *Food and Drug Administration* (Dirección Federal de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos); PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RT-PCR, PCR de transcriptasa inversa.

maculopapular que comienza en la cara y extremidades y se extiende hasta el tronco. Las lesiones cutáneas se convierten en vesículas que a la larga se tornan pustulosas con costras. En la mucosa bucal se forman lesiones maculares que degeneran en úlceras. La viruela tiene una mortalidad de 10 a 30%. Desde el punto de vista histórico, entre 5 y 10% de los casos naturales se manifiesta en forma atípica muy virulenta, clasificada como *hemorrágica* y *maligna*. Éstas son difíciles de reconocer por sus manifestaciones atípicas. Ambas variedades comienzan de modo similar como enfermedad postrante grave que se caracteriza por fiebre alta, cefalea intensa, dolor abdominal y lumbalgia. En la variedad hemorrágica aparece eritema cutáneo seguido de petequias y hemorragia en la piel y mucosas. En la variedad maligna se forman lesiones cutáneas confluentes que no avanzan hasta la fase pustulosa. Ambas variedades suelen ser letales en un lapso de cinco a seis días.

Rx Tratamiento de la viruela

El tratamiento es sólo de apoyo. No existe tratamiento antivírico específico autorizado para la viruela, pero algunos medicamentos parecen prometedores en los estudios preclínicos de modelos en animales. La viruela es muy infecciosa para los contactos cercanos, de manera que los pacientes con sospecha de esta enfermedad se deben someter a técnicas de aislamiento estrictas.

Vacunación y prevención. La viruela se puede prevenir por medio de la vacuna. La experiencia antigua y actual indica que la vacuna de la viruela se acompaña de una frecuencia muy reducida de complicaciones graves (véase el cuadro 214-4, HPMI-17). El dilema actual que enfrenta nuestra sociedad sobre la valoración del riesgo/beneficio de la vacuna de la viruela es que, mientras que los riesgos de la vacuna se conocen, el riesgo de que alguna persona libere en forma intencional y efectiva el virus de la viruela dentro de la población general se desconoce. En vista de las complicaciones raras pero potencialmente graves de la vacuna frente al nivel actual de peligro, las autoridades de salud pública han decidido que no está indicado vacunar a la población general.

Tularemia (*Francisella tularensis*).

(Véase también el cap. 98.)

Tularemia como arma biológica. La tularemia se ha estudiado como elemento biológico desde mediados del siglo XX. Según se informa, tanto Estados Unidos como la antigua Unión Soviética tenían programas de investigación sobre este microorganismo como posible arma biológica. Se dice que el programa soviético se extendió hasta la era de la biología molecular y que quizá algunas cepas de *F. tularensis* se sometieron a ingeniería genética para que fueran resistentes a los antibióticos más utilizados. *F. tularensis* es muy transmisible y puede causar morbilidad y mortalidad considerables. Estos hechos convierten a este microorganismo en una posible arma biológica que se puede diseminar por aerosol o al contaminar el agua y los alimentos.

Microbiología y características clínicas. Véase el capítulo 98.

Rx Tratamiento de la tularemia.

Véase el **cuadro 32-3** y el capítulo 98.

Fiebres hemorrágicas víricas.

(Véase también el cap. 111.)

Virus que causan fiebres hemorrágicas como armas biológicas. Se ha informado que diversos virus que causan fiebres hemorrágicas fueron transformados en armas en la Unión Soviética y en Estados Unidos. Los estudios realizados en primates no humanos indican que se puede establecer la enfermedad con unos cuantos viriones y producir preparaciones en aerosol.

Microbiología y características clínicas. Véase el capítulo 111.

Rx Tratamiento de las fiebres hemorrágicas víricas. Véanse el cuadro 32-3 y el capítulo 111.

Botulismo (*Clostridium botulinum*). (Véase también el cap. 99.)

Toxina botulínica como arma biológica. En un ataque bioterrorista es probable que el botulismo se dispersara como aerosol o se utilizara para contaminar los alimentos. También es posible contaminar los depósitos de agua, pero probablemente la toxina sería degradada por el cloro utilizado para purificar el agua potable. Esta toxina también se desactiva si se calientan los alimentos a más de 85°C por más de 5 min. Estados Unidos, la antigua Unión Soviética e Irak reconocen haber estudiado la toxina botulínica como posible arma biológica. Única entre los elementos de la categoría A puesto que no es un microorganismo vivo, la toxina botulínica es una de las toxinas más potentes y letales que se conocen. Se calcula que un gramo de toxina basta para matar a un millón de personas si se dispersa en forma correcta.

Microbiología y características clínicas. Véase el capítulo 99.

Rx Tratamiento de la toxina botulínica. Véanse el cuadro 32-3 y el capítulo 99.

MICROORGANISMOS DE LAS CATEGORÍAS B y C. (Véase el cuadro 32-2.)

La siguiente prioridad son los microorganismos de la categoría B que comprenden a gérmenes moderadamente fáciles de diseminar, que producen una morbilidad moderada y mortalidad reducida y que requieren una mayor capacidad para el diagnóstico.

La tercera prioridad para la biodefensa son los microorganismos de la categoría C. Éstos comprenden microorganismos nuevos, como el coronavirus que causa el síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome*, SARS) o un virus de influenza pandémico, para los cuales la población general carece de inmunidad. En el futuro existe la posibilidad de transformar por medio de ingeniería genética a los microorganismos de la categoría C para su diseminación a gran escala. Es importante subrayar que estas categorías son empíricas y, conforme a las circunstancias futuras, la prioridad de determinado microorganismo puede cambiar.

PREVENCIÓN Y PREVISIÓN

Como ya se mencionó, en un ataque bioterrorista se puede utilizar una gran variedad de microorganismos contra la población civil. En medicina es importante mantener un alto índice de sospecha ante un cuadro clínico poco usual o ante un grupo de enfermedades raras que quizá no son aleatorias, sino el primer signo de un ataque bioterrorista. Algunos indicadores de un ataque bioterrorista son los siguientes:

- La aparición de enfermedades infrecuentes en poblaciones sanas.
- La aparición de un número inesperadamente grande de una infección rara.
- La aparición en una población urbana de una infección que suele confinarse al ambiente rural.

En vista de la importancia del diagnóstico rápido y el tratamiento oportuno en muchas de estas enfermedades, es importante que el equipo médico notifique de inmediato sobre cualquier caso sospechoso de bioterrorismo a las autoridades de salud locales y estatales o a los CDC (888-246-2675).

BIOTERRORISMO QUÍMICO

Un peligro potencial que deben tomar en consideración los profesionales de salud pública y los médicos es el uso de productos químicos en la guerra como armas de terror contra la población civil. Este peligro es ejemplificado por el empleo de sustancias neurotóxicas y mostaza de azufre por Irak contra el ejército iraní y los civiles kurdos, así como los ataques con sarín en 1994-1995 en Japón.

En el capítulo 215, HPMI-17 y la página de los CDC en *www.bt.cdc.gov/agent/agentlistchem.asp* se ofrece una descripción detallada de los diversos productos químicos utilizados en la guerra. En esta sección sólo se describirán los vesicantes y las sustancias neurotóxicas, puesto que son los que se consideran las sustancias que probablemente serán utilizadas en un ataque terrorista.

VESICANTES (MOSTAZA DE AZUFRE, MOSTAZA NITROGENADA, LEWISITA)

La mostaza de azufre es el prototipo de este grupo de productos químicos utilizados en la guerra y fue utilizada por primera vez en los campos de batalla de Europa durante la Primera Guerra Mundial. Esta sustancia constituye un peligro en forma de vapor y líquido para las superficies epiteliales. Los órganos más afectados son la piel, los ojos y las vías respiratorias. El contacto con una gran cantidad de mostaza de azufre tiene efectos adversos sobre la médula ósea. La mostaza de azufre se disuelve con lentitud en medios líquidos como el sudor o las lágrimas, pero una vez disuelta forma compuestos que reaccionan con las proteínas y membranas celulares y, lo que es más importante, con el DNA. Gran parte del daño biológico que provoca esta sustancia es resultado de la alquilación del DNA y de sus enlaces cruzados en las células que se dividen con rapidez en el epitelio corneal, la piel, el epitelio de la mucosa bronquial, el epitelio del aparato digestivo y la médula ósea. La mostaza de azufre reacciona con el tejido dentro de los primeros minutos después de que penetra al organismo.

Características clínicas. Los efectos tópicos de la mostaza de azufre se observan en la piel, las vías respiratorias y los ojos. La absorción de esta sustancia genera efectos en la médula ósea y el aparato digestivo (el aparato digestivo se lesiona en forma directa cuando la mostaza de azufre se ingiere en alimentos o bebidas contaminados).

- *Piel:* el eritema es la manifestación más leve e incipiente; luego aparecen vesículas que se unen para formar ampollas; el contacto con dosis altas genera necrosis y coagulación dentro de las ampollas.
- *Vías respiratorias:* en un principio y cuando la exposición es leve, las únicas manifestaciones en las vías respiratorias son sensación urente en las narinas, epistaxis, dolor sinusal y dolor faríngeo. En caso de exposición a una concentración más alta se lesiona la tráquea y las vías respiratorias inferiores con laringitis, tos y disnea. Si la exposición es mayor se produce necrosis de la mucosa de las vías respiratorias con formación ulterior de seudomembranas y obstrucción. La invasión bacteriana de la mucosa respiratoria desnuda genera infecciones secundarias.
- *Ojos:* los ojos son los órganos más sensibles a la lesión por la mostaza de azufre. El contacto con una concentración reducida genera sólo eritema e irritación. Una concentración mayor provoca conjuntivitis cada vez más grave, fotofobia, dolor por blefaroespasmo y lesión corneal.
- Algunas manifestaciones del aparato digestivo son náusea y vómito, con duración hasta de 24 h.
- Supresión de la médula ósea, que alcanza su punto máximo entre siete y 14 días después del contacto y que puede generar septicemia por leucopenia.

Rx Tratamiento de la mostaza de azufre

Es indispensable descontaminar de inmediato para reducir al mínimo el daño. La ropa se retira de inmediato y la piel se lava con agua y jabón. Los ojos se enjuagan con abundante agua o solución fisiológica. El tratamiento médico es sólo de apoyo. Las vesículas cutáneas se dejan intactas.

Las ampollas grandes se deben desbridar y tratar con antibióticos tópicos. Cuando la exposición ha sido grave, el paciente necesitará los mismos cuidados intensivos que el paciente quemado. En los casos de exposición respiratoria leve o moderada, algunos enfermos necesitan oxígeno. En caso de laringoespasmo o lesión grave de las vías respiratorias inferiores se deberá intubar y conectar al respirador. Las seudomembranas se retiran por medio de succión; los broncodilatadores son útiles para el broncoespasmo. La supresión medular grave responde al factor estimulante de colonias de granulocitos o al trasplante de células madre.

PRODUCTOS NEUROTÓXICOS

Los productos neurotóxicos organofosforados son las sustancias químicas más letales utilizados en la guerra y funcionan al inhibir la acetilcolinesterasa sináptica y crear una crisis colinérgica aguda. Los productos "clásicos" son tabún, sarín, somán, ciclosarina y VX. Estas sustancias son líquidos a temperatura y presión ambiente. Con excepción de VX, son muy volátiles y el derrame incluso de una pequeña cantidad representa un peligro grave por sus vapores.

Mecanismo. Los principales efectos letales de estas sustancias son resultado de la inhibición de la acetilcolinesterasa. En la sinapsis colinérgica, la enzima acetilcolinesterasa funciona como botón de "apagado" para regular la transmisión colinérgica sináptica. La inhibición de esta enzima permite la acumulación de la acetilcolina liberada, lo que ocasiona un estímulo excesivo órgano-terminal y genera lo que se denomina en la clínica como *crisis colinérgica.*

Características clínicas. Las manifestaciones clínicas de la exposición a una sustancia neurotóxica son idénticas cuando la exposición es a vapor o a líquido. Las primeras manifestaciones comprenden miosis, visión borrosa, cefalea y secreciones bucofaríngeas abundantes. Una vez que el producto penetra en la circulación (por lo general por inhalación de vapores), aparecen manifestaciones de sobrecarga colinérgica como náusea, vómito, cólicos abdominales, sacudidas musculares, dificultad para respirar, inestabilidad cardiovascular, pérdida del conocimiento, convulsiones y apnea central. Después de la exposición a los vapores los síntomas comienzan en forma rápida (en segundos o minutos). El contacto con sustancias neurotóxicas líquidas difiere en cuanto a la velocidad con que empiezan las manifestaciones y su orden. El contacto de una sustancia neurotóxica con la piel íntegra provoca diaforesis circunscrita seguida de fasciculaciones musculares localizadas. Una vez en el músculo, el producto penetra en la circulación y causa los síntomas antes descritos.

Rx Tratamiento de las sustancias neurotóxicas

Las sustancias neurotóxicas tienen una semivida circulante corta, por lo que el paciente debe mejorar de manera rápida si el contacto se interrumpe y se administran las medidas complementarias y los antídotos correspondientes. Por lo tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda por una sustancia neurotóxica comprende descontaminación, soporte respiratorio y antídotos.

1. *Descontaminación:* Las técnicas son las mismas que las que se describieron antes para la mostaza de azufre.
2. *Apoyo respiratorio:* La muerte por el contacto con una sustancia neurotóxica casi siempre es secundaria a insuficiencia respiratoria. La ventilación se complica por la mayor resistencia de las vías respiratorias y la mayor cantidad de secreciones. Se debe administrar atropina antes de instituir la respiración mecánica.
3. *Antídotos* (véase el **cuadro 32-4**):
   a. *Atropina:* Por lo general es el anticolinérgico de elección para el tratamiento de la intoxicación aguda por sustancias neurotóxicas. La atropina invierte de manera rápida la sobrecarga colinérgica en las sinapsis muscarínicas pero tiene muy pocos efectos en las sinapsis

CUADRO 32-4 RECOMENDACIONES PARA ADMINISTRAR ANTÍDOTOS DESPUÉS DE LA EXPOSICIÓN A PRODUCTOS NEUROTÓXICOS

Edad del paciente	Antídotos		Otros tratamientos
	Efectos leves/moderados[a]	Efectos pronunciados[b]	
Lactantes (0-2 años)	Atropina: 0.05 mg/kg IM, *o* 0.02 mg/kg IV; *y* cloruro 2-PAM: 15 mg/kg IM *o* IV en forma lenta	Atropina: 0.1 mg/kg IM, *o* 0.02 mg/kg IV; *y* Cloruro de 2-PAM: 25 mg/kg IM *o* 15 mg/kg IV en forma lenta	Ventilación asistida después de los antídotos cuando la exposición ha sido grave. Repetir atropina (2 mg IM o 1 mg IM para lactantes) a intervalos de 5 a 10 min hasta que han disminuido las secreciones y la respiración es cómoda o la resistencia de las vías respiratorias se ha normalizado. Fentolamina para la hipertensión inducida por 2-PAM (5 mg IV para adultos; 1 mg IV para niños).
Niños (2 a 10 años)	Atropina: 1 mg IM *o* 0.02 mg/kg IV *y* cloruro de 2-PAM[c]: 15 mg/kg IM *o* IV en forma lenta	Atropina: 2 mg IM *o* 0.02 mg/kg IV; *y* cloruro de 2-PAM[c]: 25 mg/kg IM, o 15 mg/kg IV en forma lenta	Diazepam para las convulsiones: (0.2 a 0.5 mg IV para lactantes menores de 5 años: 1 mg IV para niños mayores de 5 años; 5 mg IV para adultos).
Adolescentes (>10 años)	Atropina: 2 mg IM *o* 0.02 mg/kg IV *y* cloruro de 2-PAM[c]: 15 mg/kg IM *o* IV lentamente	Atropina: 4 mg IM, *o* 0.02 mg/kg IV *y* cloruro de 2-PAM[c]: 25 mg/kg IM, o 15 mg/kg IV en forma lenta	
Adultos	Atropina 2 a 4 mg IM *o* IV; *y* cloruro de 2-PAM: 600 mg IM o 15/mg/kg IV en forma lenta	Atropina: 6 mg IM; *y* cloruro de 2-PAM: 1 800 mg IM, *o* 15 mg/kg IV en forma lenta	
Ancianos, frágiles	Atropina: 1 mg IM; *y* cloruro de 2-PAM: 10 mg/kg IM *o* 5-10 mg/kg IV en forma lenta	Atropina: 2-4 mg IM; *y* cloruro de 2-PAM: 25 mg/kg IM, *o* 5-10 mg/kg IV lentamente	

[a] Algunos efectos leves/moderados son diaforesis circunscrita, fasciculaciones musculares, náusea, vómito, debilidad, disnea.
[b] Los efectos pronunciados comprenden pérdida del conocimiento, convulsiones, apnea, parálisis flácida.
[c] Si la dosis calculada excede a la dosis IM del adulto, hacer el ajuste correspondiente.
Nota: Cloruro de 2-PAM es cloruro de pralidoxima o cloruro de protopam.
Fuente: Estado de Nueva York, Departamento de Salud.

nicotínicas. Por lo tanto, la atropina permite corregir con rapidez los efectos respiratorios potencialmente letales de los gases neurotóxicos pero tal vez sea inútil para los efectos neuromusculares. La dosis inmediata de carga es de 2 a 6 mg intramusculares, que se repiten cada 5 a 10 min hasta que mejoran la respiración y las secreciones. En el individuo con síntomas leves caracterizados por miosis y sin síntomas generales, casi siempre basta la aplicación de gotas oculares de atropina u homoatropina.

b. *Tratamiento con oximas:* Las oximas son nucleófilos que ayudan a restablecer la función enzimática normal al reactivar la colinesterasa, cuyo sitio activo ha sido ocupado y fijado por la sustancia neurotóxica. La oxima disponible en Estados Unidos es cloruro de 2-prali-doxima (2-PAM Cl). El tratamiento con 2-PAN provoca en ocasiones hipertensión.
c. *Anticonvulsivos:* Las convulsiones causadas por las sustancias neurotóxicas no responden a los anticonvulsivos tradicionales como fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, valproato y lamotrigina. La única clase de medicamentos eficaces para el tratamiento de las convulsiones por productos neurotóxicos son las benzodiazepinas. La única benzodiazepina que ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos para el tratamiento de las convulsiones es el diazepam (aunque se ha demostrado que otras benzodiazepinas funcionan igual de bien en modelos animales de convulsiones por productos neurotóxicos).

BIOTERRORISMO CON RADIACIONES

La tercera categoría de armas que se pueden utilizar en un ataque terrorista corresponde a los aparatos nucleares o que generan radiaciones. Pueden ocurrir dos tipos principales de ataques. El primero es utilizar un aparato de dispersión radiológica que disemina el material radiactivo sin detonar una explosión nuclear. Estos aparatos utilizan explosivos convencionales para dispersar los radionúclidos. El segundo, que es el menos probable, es el uso de armas nucleares contra la población civil.

TIPOS DE RADIACIÓN

La *radiación* α consta de partículas pesadas con carga positiva que contienen dos protones y dos neutrones. Por su gran tamaño, las partículas α tienen un poder de penetración limitado. Las telas y la piel del ser humano impiden la penetración de las partículas α en el organismo. Sin embargo, cuando las partículas α penetran pueden causar daño celular considerable.

La *radiación* β consta de electrones y puede viajar sólo distancias cortas en los tejidos. Las capas de plástico y las telas detienen la mayor parte de las partículas β. Las partículas β de mayor energía pueden lesionar el estrato basal de la piel de manera similar a una quemadura térmica.

Los *rayos* γ y los *rayos x* son variedades de radiación electromagnética descargada a partir de núcleos atómicos. Algunas veces se le llama *radiación penetrante* y los rayos tanto γ como x penetran en la materia y constituyen los principales tipos de radiación que provoca exposición de cuerpo completo (véase más adelante).

Las *partículas de neutrones* son pesadas y sin carga; a menudo son emitidas durante una detonación nuclear. Su potencial para penetrar en los tejidos es variable y depende de su energía. Es menos probable que sean generadas en diversos contextos de bioterrorismo por radiación.

Las unidades más utilizadas de radiación son el *rad* y el *gray*. El rad es la energía que se deposita dentro de la materia viviente y es igual a 100 ergs/g de tejido. El rad ha sido sustituido por la unidad SI del gray (Gy). 100 rad = 1 Gy.

TIPOS DE EXPOSICIÓN

La *exposición de cuerpo completo* corresponde al depósito de radiación en todo el cuerpo. Las partículas alfa y beta tienen un poder de penetración limitado y no provocan una exposición significa-

tiva de cuerpo completo a menos que penetren en cantidades abundantes. La exposición de cuerpo completo a rayos γ, rayos x o partículas de neutrones altamente energéticos penetran en el cuerpo, lo que lesiona diversos órganos y tejidos.

La *contaminación externa* es secundaria a la precipitación de partículas radiactivas que caen sobre la superficie del cuerpo, la ropa y el pelo. Ésta es la variedad dominante de contaminación que seguramente ocurrirá en un ataque terrorista en el que se utilice un dispositivo para dispersarla. Las sustancias contaminantes más probables emitirían radiaciones α y β. Las partículas α no penetran la piel y, por lo tanto, provocarían daño general mínimo. Las partículas β provocan quemaduras cutáneas significativas. Las partículas γ no sólo generan quemaduras de la piel sino también causan lesiones internas considerables.

La *contaminación interna* tiene lugar cuando el material radiactivo es inhalado, ingerido o puede penetrar en el cuerpo por una solución de continuidad de la piel. La principal vía de entrada de la contaminación interna es el aparato respiratorio, y el órgano que se encuentra en mayor peligro es el pulmón. El material radiactivo que penetra en el aparato digestivo es absorbido según su estructura química y solubilidad. Este tipo de contaminación penetra por la piel cuando hay heridas o quemaduras que han interrumpido la solución de continuidad cutánea. El material radiactivo absorbido viaja por todo el cuerpo. Los órganos que tienden a fijar y retener dicho material son el hígado, el riñón, el tejido adiposo y el hueso.

La *exposición circunscrita* es secundaria al contacto cercano entre material en extremo radiactivo y una parte del cuerpo, lo que ocasiona una lesión definida en la piel y las estructuras profundas.

ENFERMEDAD AGUDA POR RADIACIÓN

Las acciones recíprocas entre la radiación y los átomos provocan ionización y formación de radicales libres que lesionan los tejidos al desorganizar los puentes químicos y las estructuras moleculares en la célula, incluido el DNA. La radiación provoca muerte celular; las células que se recuperan poseen mutaciones del DNA y son más propensas a la transformación maligna. La sensibilidad celular a la lesión por radiación aumenta de manera directamente proporcional a su velocidad de multiplicación. La médula ósea y las mucosas del aparato digestivo tienen una actividad mitótica importante y, por lo tanto, se encuentran más predispuestas a la lesión por radiación que los tejidos que se dividen con mayor lentitud como el hueso y el músculo. La enfermedad aguda por radiación aparece después de la exposición de cuerpo completo o de la mayor parte del cuerpo a una radiación ionizante. Las características clínicas de esta enfermedad reflejan la dosis y el tipo de radiación, además de las regiones del cuerpo expuestas.

Características clínicas. Esta enfermedad se acompaña de signos y síntomas generados por la lesión de tres órganos y sistemas principales: aparato digestivo, médula ósea y sistema neurovascular. El tipo y la dosis de radiación y la parte del cuerpo expuesta definen el cuadro clínico dominante.

- La enfermedad aguda por radiación tiene cuatro fases:
  1. La *fase prodrómica* ocurre entre horas y cuatro días después de la exposición y dura de varias horas a días. Algunas de sus manifestaciones son náusea, vómito, anorexia y diarrea.
  2. La *fase latente* sigue a la prodrómica y se acompaña de muy pocos síntomas. Por lo general tiene una duración de dos semanas, pero se puede prolongar hasta seis semanas.
  3. Después de la fase latente sigue la *fase de la enfermedad.*
  4. La última fase de la enfermedad aguda por radiación es la *muerte* o la *recuperación.*
- Entre mayor es la dosis de radiación, más corta o grave será la fase.
- Con una dosis reducida (0.7 a 4 Gy) aparece supresión medular, que constituye la enfermedad principal. Algunos individuos exhiben hemorragia o infección secundaria a trombocitopenia y leucopenia. En la mayoría de los pacientes la médula ósea se recupera. El tratamiento es de apoyo (transfusiones, antibióticos, factores estimulantes de colonias).

- Con la exposición a 6 a 8 Gy, el cuadro clínico es más complicado; la médula ósea no siempre se recupera y muchos pacientes mueren. Con frecuencia se lesiona la mucosa del aparato digestivo, lo que causa diarrea, hemorragia, septicemia y desequilibrio hidroelectrolítico, que complica el cuadro clínico.
- La exposición de cuerpo completo a más de 10 Gy por lo general es letal. Además de lesionar en forma grave la médula ósea y el aparato digestivo, causa un síndrome neurovascular que se caracteriza por colapso vascular, convulsiones y muerte (sobre todo en dosis mayores de 20 Gy).

Rx Tratamiento de la enfermedad aguda por radiación

El tratamiento de la enfermedad aguda por radiación es en gran parte de apoyo (**fig. 32-1**).

1. Las personas contaminadas de manera externa o interna deben ser descontaminadas lo antes posible. La ropa contaminada se retira; es importante que la persona se bañe o lave toda la piel. Se debe utilizar un detector de radiaciones para buscar contaminación residual. Después

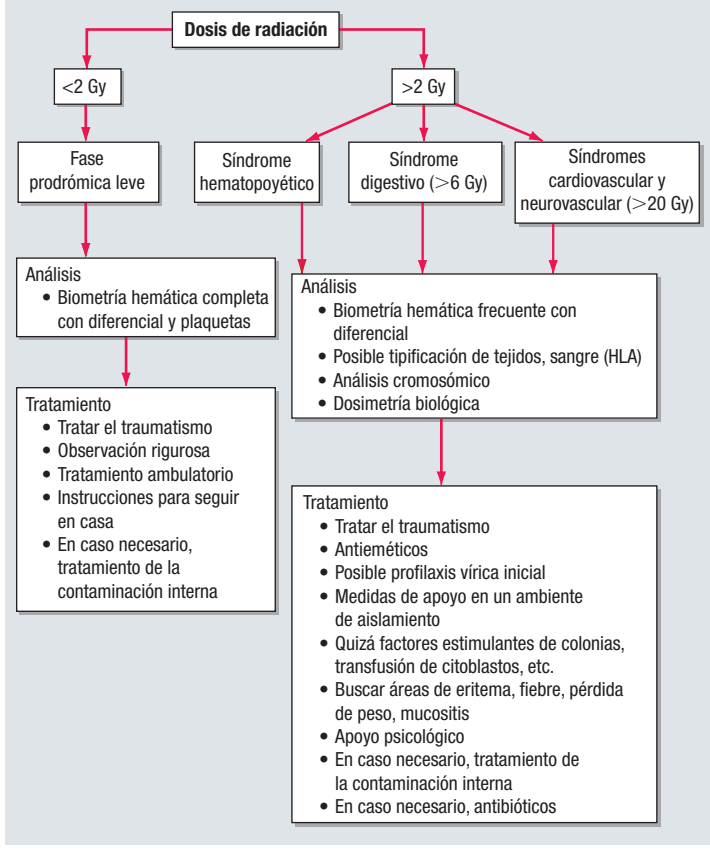
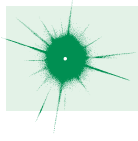


FIGURA 32-1. Principios generales del tratamiento de las víctimas de radiaciones.

del tratamiento de urgencia y la descontaminación del paciente, el personal médico también se debe descontaminar.

2. El tratamiento del sistema hematopoyético comprende medidas adecuadas para la neutropenia e infección, transfusión de productos hematológicos conforme sea necesario y factores de crecimiento hematopoyético. En estos casos se desconoce la utilidad del trasplante de médula ósea.
3. La nutrición parenteral parcial o total es adecuada para los individuos con una lesión grave de la mucosa digestiva.
4. El objetivo del tratamiento de la contaminación interna por isótopos radiactivos es reducir la absorción y reforzar la eliminación del material ingerido (cuadro 216-2, HPMI-17).
   a. El aparato digestivo se limpia con lavado gástrico, eméticos o purgantes, laxantes, resinas de intercambio iónico y antiácidos con aluminio.
   b. La finalidad de administrar *bloqueadores* es prevenir la penetración del material radiactivo en los tejidos (p. ej., yoduro de potasio, que bloquea la captación de yoduro radiactivo en la tiroides).
   c. Los *diluyentes* reducen la absorción del isótopo radiactivo (p. ej., agua en el tratamiento de la contaminación por tritio).
   d. Los *movilizadores* son más eficaces cuando se administran de inmediato; sin embargo, pueden surtir efecto hasta dos semanas después de la exposición. Algunos ejemplos son los fármacos antitiroideos, los glucocorticoides, el cloruro de amonio, los diuréticos, los expectorantes y los inhalantes. Todos éstos deben inducir la liberación de isótopos radiactivos de los tejidos.
   e. Los *quelantes* se adhieren a diversos materiales radiactivos, después de lo cual los complejos son excretados del cuerpo.



Para un análisis más detallado véanse Lane HC, Fauci AS, Cap. 214, pág. 1343; Hurst CG, Newmark J, Romano JA, Cap. 215, pág. 1352, Tochner ZA, Glatstein E, Cap. 216, pág. 1358, en HPMI-17.

SECCIÓN 3 MANIFESTACIONES FRECUENTES EN LOS PACIENTES

33 Dolor torácico

La correlación entre la intensidad del dolor torácico y la gravedad de su causa es mínima. En el **cuadro 33-1** se enumeran las enfermedades que provocan dolor torácico.

CAUSAS CON POTENCIAL DE SER GRAVES

En las **figuras 33-1** y **33-2** se muestra el diagnóstico diferencial del dolor torácico. Es de utilidad clasificar el dolor torácico como: 1) nuevo, agudo y sostenido; 2) recurrente, episódico, y 3) persistente, en ocasiones durante varios días.

Isquemia del miocardio. Angina de pecho. Presión retroesternal, dolor opresivo, constrictivo, con irradiación típica al brazo izquierdo; por lo general de esfuerzo, en especial después de las comidas o con el estrés emocional. Es característico que se alivie con el reposo y la nitroglicerina.

Infarto agudo del miocardio (caps. 126 y 127). Similar a la angina pero suele ser más pronunciado, tiene duración mayor (≥30 min) y no desaparece de inmediato con el reposo o la nitroglicerina. A menudo se acompaña de S_3 y S_4.

CUADRO 33-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS CON DOLOR TORÁCICO AGUDO EN QUIENES SE DESCARTA INFARTO DEL MIOCARDIO

Diagnóstico	Porcentaje
Enfermedades gastroesofágicas[a]	42
Reflujo gastroesofágico	
Trastorno de la motilidad esofágica	
Úlcera péptica	
Cálculos biliares	
Cardiopatía isquémica	31
Síndromes de la pared torácica	28
Pericarditis	4
Pleuritis/neumonía	2
Embolia pulmonar	2
Cáncer pulmonar	1.5
Aneurisma aórtico	1
Estenosis aórtica	1
Herpes zoster	1

[a] En orden de frecuencia.
Fuente: Fruergaard P et al: Eur Heart J. 1996;17:1028.

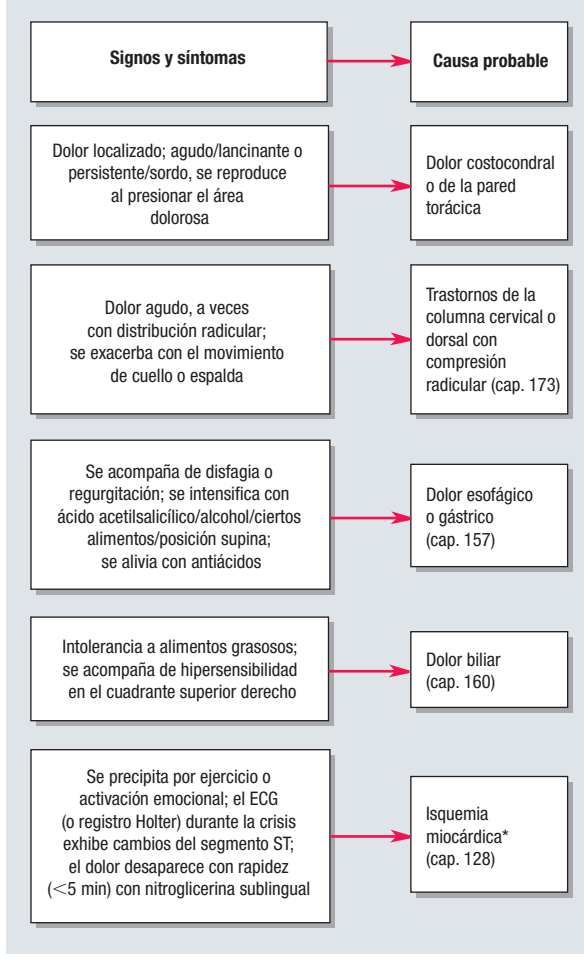


FIGURA 33-1. Diagnóstico diferencial del dolor torácico recurrente. *Cuando se sospecha isquemia miocárdica, también debe descartarse valvulopatía aórtica (cap. 121) y miocardiopatía hipertrófica obstructiva (cap. 122) en caso de que exista un soplo sistólico.

Embolia pulmonar (cap. 140). Puede ser retroesternal o lateral, de naturaleza pleurítica y acompañarse de hemoptisis, taquicardia e hipoxemia.

Disección aórtica (cap. 132). Muy intenso, en el centro del tórax, agudo y "desgarrador", con irradiación hacia la espalda y sin modificación con cambios de posición. En ocasiones se acompaña de debilidad o ausencia de pulsos periféricos.

Enfisema mediastínico. Dolor retroesternal agudo e intenso; a menudo se acompaña de crepitación audible.

FIGURA 33-2. Diagnóstico diferencial del dolor torácico agudo.

Pericarditis aguda (cap. 123). Por lo general retroesternal, constante y opresivo. A menudo tiene un componente pleurítico que aumenta con tos, inspiración profunda o posición supina, y disminuye al sentarse; con frecuencia se escucha un frote pericárdico de uno, dos o tres componentes.

Pleuritis. Debido a inflamación; con menos frecuencia se relaciona con un tumor o neumotórax. Por lo general, es un dolor unilateral, lacerante, superficial, que se intensifica con la tos y la respiración.

CAUSAS MENOS GRAVES

Dolor costocondral. En la cara anterior del tórax, por lo general bien localizado, en ocasiones breve, punzante o sordo y constante. Puede reproducirse al presionar la unión costocondral o condroesternal. En el síndrome de Tietze (costocondritis) las articulaciones presentan edema, eritema y dolor.

Dolor de la pared torácica. Por distensión de los músculos o ligamentos a causa de un ejercicio extenuante o por una fractura costal traumática; se acompaña de hipersensibilidad local.

Dolor esofágico. Molestia torácica profunda; se acompaña en ocasiones de disfagia y regurgitación.

Trastornos emocionales. Dolor fijo y continuo o punzante, breve y pasajero; se acompaña de fatiga o tensión emocional.

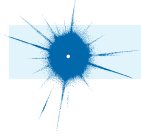
OTRAS CAUSAS

1) Disco cervical; 2) osteoartritis de la columna cervical o dorsal; 3) trastornos abdominales, úlcera péptica, hernia hiatal, pancreatitis, cólico biliar; 4) traqueobronquitis, neumonía; 5) enfermedades de la mama (inflamación, tumor); 6) neuritis intercostal (herpes zoster).

ESTRATEGIA ANTE EL PACIENTE CON DOLOR TORÁCICO

Una historia clínica minuciosa sobre el comportamiento del dolor, lo que lo precipita y lo que lo alivia, ayuda en el diagnóstico del dolor torácico recurrente. En la **figura 33-2** se mencionan algunas claves para el diagnóstico y la investigación del dolor torácico agudo que pone en peligro la vida.

Durante la evaluación inicial se debe realizar un ECG para distinguir con rapidez a los pacientes con infarto del miocardio con elevación del ST, en quienes suele justificarse el tratamiento de reperfusión inmediato (cap. 126).



Para una discusión más detallada, véase Lee TH, Cap. 13, pág. 87, en HPMI-17.

34 Dolor abdominal

Las causas del dolor abdominal son numerosas y van desde urgencias agudas y peligrosas hasta enfermedades funcionales crónicas o trastornos de diversos órganos y sistemas. Ante un caso de dolor agudo es necesario valorar con rapidez las etiologías más probables e iniciar de inmediato el tratamiento correspondiente. En las situaciones menos agudas puede adoptarse una estrategia más detallada y prolongada. En el **cuadro 34-1** se enumeran las causas más frecuentes de dolor abdominal.

CUADRO 34-1 CAUSAS FRECUENTES DE DOLOR ABDOMINAL

Inflamación de la mucosa o el músculo de vísceras huecas: enfermedad péptica (úlceras, erosiones, inflamación), gastritis hemorrágica, reflujo gastroesofágico, apendicitis, diverticulitis, colecistitis, colangitis, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), gastroenteritis infecciosa, linfadenitis mesentérica, colitis, cistitis o pielonefritis

Distensión o espasmo viscerales: obstrucción intestinal (adherencias, tumores, intususcepción), obstrucción apendicular con apendicitis, hernia estrangulada, síndrome de intestino irritable (hipertrofia y espasmo musculares), obstrucción biliar aguda, obstrucción del conducto pancreático (pancreatitis crónica, cálculos), obstrucción ureteral (cálculo renal, coágulo hemático), salpinges (embarazo tubario)

Trastornos vasculares: tromboembolia mesentérica (arterial o venosa), disección o rotura arterial (p. ej., aneurisma aórtico), obstrucción por presión externa o torsión (p. ej., vólvulo, hernia, tumor, adherencias, intususcepción), hemoglobinopatía (en especial anemia drepanocítica)

Distensión o inflamación de las superficies viscerales: cápsula hepática (hepatitis, hemorragia, tumor, síndrome de Budd-Chiari, síndrome de Fitz-Hugh-Curtis), cápsula renal (tumor, infección, infarto, oclusión venosa), cápsula esplénica (hemorragia, absceso, infarto), páncreas (pancreatitis, seudoquiste, absceso, tumor), ovario (hemorragia intraquística, embarazo ectópico, absceso)

Inflamación peritoneal: infección bacteriana (víscera perforada, enfermedad pélvica inflamatoria, ascitis infectada), infarto intestinal, irritación química, pancreatitis, víscera perforada (en especial, estómago y duodeno), inflamación reactiva (absceso contiguo, incluidas diverticulitis, infección o inflamación pleuropulmonar), serositis (colagenopatías vasculares, fiebre familiar del Mediterráneo), ovulación (mittelschmerz)

Trastornos de la pared abdominal: traumatismo, hernia, inflamación o infección muscular, hematoma (traumatismo, tratamiento con anticoagulantes), tracción mesentérica (p. ej., adherencias)

Venenos: intoxicación con plomo, mordedura de viuda negra

Alteraciones metabólicas: uremia, cetoacidosis (diabética, alcohólica), crisis addisoniana, porfiria, angioedema (deficiencia de esterasa C1), abstinencia de narcóticos

Alteraciones neurológicas: herpes zoster, tabes dorsal, causalgia, compresión o inflamación de las raíces raquídeas (p. ej., artritis, hernia de disco, tumor, absceso), trastorno psicógeno

Dolor referido: de corazón, pulmones, esófago, genitales (p. ej., isquemia cardiaca, neumonía, neumotórax, embolia pulmonar, esofagitis, espasmo o rotura esofágicos)

ABORDAJE DEL PACIENTE: DOLOR ABDOMINAL

HISTORIA CLÍNICA

La historia clínica es crucial para el diagnóstico. Los datos de la exploración física no siempre ofrecen información suficiente o producen confusión, y los resultados de los estudios de laboratorio o radiográficos requieren tiempo y en ocasiones son inútiles.

CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR ABDOMINAL

Duración y patrón

Estos elementos ofrecen señales sobre la naturaleza y la gravedad del proceso, aunque algunos cuadros abdominales agudos son insidiosos o se acompañan de dolor crónico.

El tipo y la ubicación del dolor ofrecen una orientación general sobre la naturaleza de la enfermedad. El *dolor visceral* (por distensión de una víscera hueca) es poco circunscrito y a menudo se percibe en la línea media. El dolor intestinal tiende a ser de tipo cólico; cuando se origina en un punto proximal a la válvula ileocecal se ubica por arriba y alrededor del ombligo. El dolor que se origina en el colon se percibe en el hipogastrio y los cuadrantes inferiores. El dolor por obstrucción biliar o de los ureteros hace que el paciente sufra dolor muy intenso. El *dolor somático* (por inflamación peritoneal) suele ser más agudo y más localizado a la región enferma (p. ej., apendicitis aguda, distensión de la cápsula hepática, renal o esplénica), se exacerba por los movimientos y provoca que el paciente permanezca quieto. Su patrón de irradiación puede ser útil: hombro derecho (origen hepatobiliar), hombro izquierdo (esplénico), centro de la espalda (pancreático), flancos (vías urinarias proximales), zona inguinal (genital o vías urinarias distales).

Factores que precipitan o reducen el dolor

Debe interrogarse sobre la relación entre dolor y alimentación (p. ej., gastrointestinal proximal, biliar, pancreático o por isquemia intestinal), defecación (colorrectal), micción (genitourinario o colorrectal), respiración (pleuropulmonar, hepatobiliar), posición (pancreático, reflujo gastroesofágico, musculoesquelético), ciclo menstrual o menarca (tuboovárico, endometrial, endometriosis), ejercicio (isquemia coronaria o intestinal, musculoesquelético), medicamentos o ciertos alimentos (trastornos de la motilidad, intolerancia a alimentos, reflujo gastroesofágico, porfiria, insuficiencia suprarrenal, cetoacidosis, toxinas) y estrés (trastornos de la motilidad, dispepsia no ulcerosa, síndrome de intestino irritable).

Síntomas concomitantes

Hay que detectar fiebre o escalofríos (infección, enfermedad inflamatoria, infarto), pérdida de peso (tumor, enfermedad inflamatoria, malabsorción, isquemia), náusea o vómito (obstrucción, infección, enfermedad inflamatoria o metabólica), disfagia u odinofagia (esofágico), saciedad precoz (gástrico), hematemesis (esofágico, gástrico, duodenal), estreñimiento (colorrectal, perianal, genitourinario), ictericia (hepatobiliar, hemolítico), diarrea (enfermedad inflamatoria, infección, malabsorción, tumores secretores, isquemia, genitourinario), disuria, hematuria o secreción vaginal o peniana (genitourinario), hematoquezia (colorrectal o, en raras ocasiones, urinario), trastornos dermatológicos, articulares, oftálmicos (enfermedad inflamatoria, infección bacteriana o vírica).

Factores predisponentes

Interrogar sobre los antecedentes familiares (enfermedades inflamatorias, tumores, pancreatitis), hipertensión y ateroesclerosis (isquemia), diabetes mellitus (trastornos de la motilidad, cetoacidosis), enfermedades del tejido conjuntivo (trastornos de la motilidad, serositis), depresión (trastornos de la motilidad, tumores), tabaquismo (isquemia), interrupción reciente del tabaquismo (enfermedad inflamatoria), alcoholismo (trastornos de la motilidad, enfermedad hepatobiliar, pancreática, gastritis, úlcera péptica).

EXPLORACIÓN FÍSICA

Examinar el abdomen en busca de traumatismos o cirugías previas, traumatismos agudos; distensión abdominal, líquido o aire; hipersensibilidad directa, por rebote y referida; dimensiones de hígado y bazo; tumores, soplos, alteraciones de los ruidos intestinales, hernias, masas arteriales. En la exploración rectal, buscar la presencia y ubicación de hipersensibilidad, tumores, sangre (macroscópica u oculta). En las mujeres debe realizarse una exploración ginecológica. *Exploración general:* buscar datos de inestabilidad hemodinámica, desequilibrio acidobásico, deficiencia nutricional, coagulopatía, oclusión arterial, estigmas de hepatopatía, disfunción cardiaca, linfadenopatía y lesiones cutáneas.

ESTUDIOS SISTEMÁTICOS DE LABORATORIO Y RADIOLOGÍA

La elección depende del contexto clínico (en especial, intensidad del dolor, rapidez de inicio) y podría comprender biometría hemática completa, electrólitos séricos, perfil de coagulación, glucemia y análisis bioquímicos de la función hepática, renal y pancreática, radiografía de tórax para determinar la presencia de alguna afección en corazón, pulmones, mediastino y pleura. El electrocardiograma es útil para excluir la posibilidad de dolor referido por cardiopatía; radiografías simples de abdomen para valorar desplazamiento o distensión intestinal, patrón hidroaéreo, aire libre en cavidad peritoneal, tamaño del hígado y calcificaciones abdominales (p. ej., cálculos biliares o renales, pancreatitis crónica).

ESTUDIOS ESPECIALES

Comprenden ecografía abdominal (para visualizar conductos biliares, vesícula biliar, hígado, páncreas y riñones); tomografía computadorizada (CT, *computerized tomography*) para identificar tumoraciones, abscesos, datos de inflamación (engrosamiento de la pared intestinal, visualización de vasos mesentéricos, linfadenopatía), aneurisma aórtico; radiografías con bario (trago de bario, serie gastrointestinal proximal, tránsito intestinal, enema baritado); panendoscopia, sigmoidoscopia o colonoscopia; colangiografía (endoscópica, percutánea o por resonancia magnética [MRI, *magnetic resonance imaging*]), angiografía (directa o por CT o MRI), y gammagrafía con isótopos radiactivos. En algunos casos es necesario realizar biopsia percutánea, laparoscopia y laparotomía exploradora.

DOLOR ABDOMINAL AGUDO Y GRAVE

El dolor abdominal intenso de inicio agudo o el dolor acompañado de síncope, hipotensión o aspecto séptico, requiere una valoración rápida y ordenada. Debe descartarse la posibilidad de obstrucción, perforación o estallamiento de una víscera hueca, disección o rotura de un vaso importante (sobretodo de un aneurisma aórtico), ulceración, sepsis abdominal, cetoacidosis y crisis suprarrenal.

Anamnesis y exploración física breves. Los datos más importantes de la historia clínica son edad, momento de inicio del dolor, actividad que realizaba el paciente cuando el dolor comenzó, ubicación y tipo de dolor, irradiación, presencia de náusea, vómito o anorexia, modificación de síntomas en el tiempo, cambios del hábito intestinal y antecedentes menstruales. La exploración física debe centrarse en el aspecto general del paciente [inquietud intensa por dolor (litiasis ureteral), inmovilidad (peritonitis, perforación)], postura (en el paciente que se inclina hacia delante existe la posibilidad de pancreatitis o perforación gástrica hacia la retrocavidad de los epiplones), presencia de fiebre o hipotermia, hiperventilación, cianosis, peristalsis, hipersensibilidad directa o por rebote, masa abdominal pulsátil, soplos abdominales, ascitis, sangre en recto, hipersensibilidad rectal o pélvica, y datos de coagulopatía. Los estudios de laboratorio más importantes son hematócrito (algunas veces es normal tras una hemorragia aguda o alto en la deshidratación), conteo leucocitario con diferencial, gases arteriales, electrólitos séricos, nitrógeno de urea en sangre (BUN, *blood urea nitrogen*), creatinina, glucosa, lipasa o amilasa, y examen general de orina. En las mujeres en edad

reproductiva debe practicarse una prueba de embarazo. Los estudios radiográficos requieren incluir placa simple de abdomen en posición supina y de pie (decúbito lateral izquierdo cuando no es posible que el paciente permanezca de pie) para valorar el calibre del intestino y la presencia de aire libre en el peritoneo, proyección lateral para valoración del diámetro de la aorta, CT (cuando se cuenta con ella) para identificar datos de perforación intestinal, inflamación, infarto de un órgano sólido, hemorragia retroperitoneal, absceso o tumor. La paracentesis abdominal (o el lavado peritoneal en caso de traumatismo) puede mostrar datos de hemorragia o peritonitis. La ecografía abdominal (cuando se cuenta con ella) revela evidencia de abscesos, colecistitis, obstrucción biliar o ureteral o hematoma, y además es útil para determinar el diámetro de la aorta.

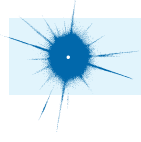
Estrategias para el diagnóstico. El primer punto es decidir si el paciente se encuentra estable desde el punto de vista hemodinámico. En caso contrario, debe sospecharse algún accidente vascular grave, como un aneurisma aórtico abdominal sangrante. Estos pacientes deben recibir medidas limitadas de reanimación y ser trasladados de inmediato para una exploración quirúrgica. Si el paciente se encuentra estable desde el punto de vista hemodinámico, el siguiente punto es establecer si hay rigidez abdominal. La rigidez abdominal casi siempre se debe a perforación u obstrucción. Este diagnóstico por lo general se establece por medio de una radiografía simple de tórax y otra de abdomen.

Cuando el abdomen no presenta rigidez, las causas pueden agruparse según la localización deficiente o precisa del dolor. Si el dolor no está circunscrito debe descartarse la posibilidad de un aneurisma aórtico. De ser así, la CT ayuda a establecer el diagnóstico; en caso contrario debe descartarse la posibilidad de apendicitis u obstrucción incipiente, isquemia mesentérica, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis y problemas metabólicos.

El dolor circunscrito al epigastrio puede ser de origen cardiaco o derivar de inflamación o perforación esofágica, gastritis, úlcera péptica, cólico biliar o colecistitis, o pancreatitis. El dolor localizado al cuadrante superior derecho corresponde a cualquiera de estas enfermedades y además a pielonefritis o nefrolitiasis, absceso hepático, absceso subdiafragmático, embolia pulmonar o neumonía, o bien puede ser de origen musculoesquelético. Las posibilididades adicionales en caso de dolor localizado al cuadrante superior izquierdo son infarto o rotura esplénico, esplenomegalia, y úlcera gástrica o péptica. El dolor en el cuadrante inferior derecho puede deberse a apendicitis, divertículo de Meckel, enfermedad de Crohn, diverticulitis, adenitis mesentérica, hematoma en la vaina del recto, absceso del psoas, absceso o torsión ováricos, embarazo ectópico, salpingitis, síndromes febriles familiares, litiasis ureteral o herpes zoster. El dolor en el cuadrante inferior izquierdo puede ser causado por diverticulitis, perforación de neoplasia u otras entidades ya mencionadas.

Rx Tratamiento del dolor abdominal agudo y grave

La prioridad es administrar líquidos intravenosos, corregir los desequilibrios acidobásicos que ponen en riesgo la vida, y valorar la necesidad de una cirugía de urgencia; el seguimiento cuidadoso con valoración frecuente (cuando sea posible, por la misma persona) resulta esencial. Es necesario aliviar el dolor. El uso de narcóticos es controversial. En forma tradicional, los narcóticos se diferían hasta establecer el diagnóstico y definir el plan de tratamiento, puesto que el hecho de enmascarar los signos podría retrasar la toma de acciones necesarias. Sin embargo, la evidencia de que los narcóticos en realidad enmascaran el diagnóstico es muy escasa.



Para consultar una discusión más detallada, véase Silen W, Cap. 14, pág. 91, en HPMI-17.

35 Cefalea

ABORDAJE DEL PACIENTE: CEFALEA

La cefalea es una de las razones principales por las que los pacientes buscan atención médica. Puede ser primaria o secundaria (**cuadro 35-1**). El primer paso es distinguir las causas benignas de las afecciones graves. En el **cuadro 35-2** se enumeran los síntomas que despiertan la sospecha de una condición grave. La intensidad del dolor rara vez tiene utilidad diagnóstica; la mayoría de los pacientes que acuden a urgencias con el peor dolor de cabeza de su vida padece de migraña. La ubicación de la cefalea en ocasiones sugiere la lesión de ciertas estructuras locales (dolor temporal en la arteritis de células gigantes, dolor facial en la sinusitis). Tanto un aneurisma roto (inicio instantáneo) como la cefalea en racimos (que alcanza su punto máximo en 3 a 5 min) y la migraña (que se establece en un lapso de minutos u horas) difieren en cuanto al tiempo para alcanzar la intensidad máxima. Que el dolor se desencadene por algún factor ambiental sugiere que la etiología es benigna.

En la valoración de la cefalea es importante realizar una exploración neurológica completa. Cuando los resultados son anormales o se sospecha una causa grave, está indicado realizar algún estudio de imagen (tomografía computadorizada [CT, *computerized tomography*] o resonancia magnética [MRI, *magnetic resonance imaging*]). Cuando existe posibilidad de meningitis (rigidez cervical, fiebre) o hemorragia subaracnoidea (después de un estudio de imagen negativo) se requiere una punción lumbar (LP, *lumbar puncture*). También es importante valorar el estado psicológico del paciente, puesto que existe cierta relación entre el dolor y la depresión.

MIGRAÑA

Se trata de un síndrome de cefalea benigna y recurrente acompañada de otros síntomas de disfunción neurológica en combinaciones diversas. Es la segunda causa más común de cefalea; afecta a cerca de 15% de las mujeres y a 6% de los hombres. En el **cuadro 35-3** se enumeran los criterios para el diagnóstico de migraña. Por lo general, comienza durante la infancia, adolescencia o juventud, pero la primera crisis puede ocurrir a cualquier edad. A menudo los antecedentes familiares son positivos. Las mujeres podrían ser más propensas a sufrir crisis durante el ciclo menstrual. La tríada clásica es: síntomas visuales (escotomas o centelleos), sensitivos o motores prodrómicos, cefalea pulsátil unilateral, náusea y vómito. En la mayor parte de los casos no existe aura visual y, por lo tanto, se dice que padecen "migraña común". La fotofobia y la fonofobia son comunes. Algunas veces aparece vértigo. También puede haber alteraciones neurológicas focales sin cefalea o vómito (equivalentes de migraña). Una crisis típica dura entre cuatro y 72 horas, así como el alivio

CUADRO 35-1 CAUSAS FRECUENTES DE CEFALEA

Cefalea primaria		Cefalea secundaria	
Tipo	**%**	**Tipo**	**%**
Migraña	16	Infección generalizada	63
Tensional	69	Traumatismo craneoencefálico	4
Histamínica	0.1	Trastornos vasculares	1
Punzante idiopática	2	Hemorragia subaracnoidea	<1
De esfuerzo	1	Tumor cerebral	0.1

Fuente: Tomado con autorización de J Olesen et al: *The Headaches.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.

CUADRO 35-2 SÍNTOMAS DE CEFALEA QUE SUGIEREN UN TRASTORNO DE FONDO GRAVE

Se trata de la "peor" cefalea de la vida
Primera cefalea intensa
Aumenta de manera subaguda en días o semanas
Exploración neurológica anormal
Fiebre o signos generalizados inexplicables
Vómito que precede a la cefalea
Dolor inducido por flexionarse, levantar objetos, toser
Dolor que altera el sueño o se manifiesta de inmediato al despertar
Enfermedad sistémica conocida
Comienza después de los 55 años
Se acompaña de hipersensibilidad circunscrita, p. ej., en la región de la arteria temporal

después del sueño. Las crisis pueden desencadenarse por vino, queso, chocolate, anticonceptivos, estrés, ejercicio o viajes.

Rx Migraña

Existen tres estrategias terapéuticas para la migraña: medidas no farmacológicas (como evitar los factores específicos que desencadenan la migraña en cada paciente; los pacientes pueden obtener información en *www.achenet.org*); tratamiento medicamentoso en las crisis agudas (**cuadros 35-4** y **35-5**), y profilaxis (**cuadro 35-6**). En la mayoría de los pacientes con migraña, es necesario administrar tratamiento farmacológico, pero en algunos basta con evitar o regular los factores ambientales desencadenantes. Los principios generales del tratamiento farmacológico son los siguientes: 1) los índices de respuesta varían de 60 a 90%; 2) la elección del fármaco inicial es empírica: depende de la edad, las enfermedades concomitantes y el perfil de efectos colaterales; 3) es posible que se requieran varios meses para valorar la eficacia de cada tratamiento profiláctico; 4) cuando en una crisis aguda se requieren medicamentos adicionales 60 min después de la primera dosis, la dosis inicial debe aumentarse en la crisis ulterior. Las crisis agudas de migraña leve o moderada a menudo responden a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que se venden sin receta, cuando se administran en una fase temprana de la crisis. Los triptanos se utilizan mucho, pero a menudo el dolor recurre después de un alivio inicial. La recurrencia es menor con los derivados de la ergotamina, pero los efectos colaterales son más frecuentes. Para la profilaxis, una primera elección buena para las personas jóvenes con dificultad para dormir son los antidepresivos tricíclicos; en los ancianos, el fármaco de primera elección para la profilaxis suele ser el verapamilo.

CUADRO 35-3 CRITERIOS SIMPLIFICADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE MIGRAÑA

Crisis repetidas de cefalea con duración de 4 a 72 h en pacientes con exploración física normal, sin otra causa razonable de cefalea, y:

Cuando menos dos de los siguientes signos:	Además por lo menos uno de los siguientes signos:
Dolor unilateral	Náusea/vómito
Dolor pulsátil	Fotofobia y fonofobia
Aumenta con el movimiento	
Intensidad moderada o alta	

Fuente: Adaptado de la International Headache Society Classification (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2004).

CUADRO 35-4 TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA AGUDA

Fármaco	Posología
Analgésicos simples	
Paracetamol, ácido acetilsalicílico, cafeína	2 tabletas o comprimidos c/6 h(máx: 8/día)
AINE	
Naproxeno	220-550 mg VO c/12 h
Ibuprofeno	400 mg VO c/3-4 h
Ácido tolfenámico	200 mg VO. Puede repetirse transcurridas 1-2 h
Agonistas 5-HT$_1$	
Orales	
Ergotamina	1 tableta sublingual de 2 mg al inicio y c/30 min (máx: 3/día, 5/semana)
Ergotamina 1 mg, cafeína 100 mg	1 o 2 tabletas al inicio, luego 1 tableta c/30 min (máx: 6/día, 10/semana)
Naratriptán	1 tableta de 2.5 mg al inicio; puede repetirse después de 4 h
Rizatriptán	1 tableta de 5 a 10 mg al inicio; puede repetirse después de 2 h (máx: 30 mg/día)
Sumatriptán	1 tableta de 50 a 100 mg al inicio; puede repetirse después de 2 h (máx: 200 mg/día)
Frovatriptán	1 tableta de 2.5 mg al inicio; puede repetirse después de 2 h (máx: 5 mg/día)
Almotriptán	1 tableta de 12.5 mg al inicio; puede repetirse después de 2 h (máx: 25 mg/día)
Eletriptán	40 u 80 mg
Zolmitriptán	1 tableta de 2.5 mg al inicio; puede repetirse después de 2 h (máx: 10 mg/día)
Nasales	
Dihidroergotamina	Antes de aplicar el aerosol nasal debe purgarse la bomba cuatro veces; se aplica una aspersión (0.5 mg) seguida 15 min después por otra
Sumatriptán	5 a 20 mg mediante cuatro aspersiones de 5 mg o una de 20 mg (puede repetirse después de 2 h, sin exceder 40 mg/día)
Zolmitriptán	5 mg en una sola aspersión (puede repetirse después de 2 h, sin exceder 10 mg/día)

(*continúa*)

CUADRO 35-4 TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA AGUDA (*CONTINUACIÓN*)

Fármaco	Posología
Parenteral	
Dihidroergotamina	1 mg IV, IM o SC al inicio y c/h (máx: 3 mg/día, 6 mg/semana)
Sumatriptán	6 mg SC al inicio (puede repetirse después de 1 h; máx: dos dosis/24 h)
Antagonistas dopaminérgicos	
Orales	
Metoclopramida	5-10 mg/día
Proclorperazina	1-25 mg/día
Parenteral	
Clorpromazina	0.1 mg/kg IV a 2 mg/min; máx: 35 mg/día
Metoclopramida	10 mg IV
Proclorperazina	10 mg IV
Otros	
Orales	
Paracetamol, 325 mg, *más* diclorofenazona, 100 mg, *más* isometepteno, 65 mg	2 cápsulas al inicio seguidas por 1 cápsula c/h (máx: 5 cápsulas)
Nasales	
Butorfanol	1 mg (una aspersión en una narina); puede repetirse si es necesario en 1-2 h
Parenterales	
Narcóticos	Formulaciones y posologías múltiples; véase el cuadro 6-2

Nota: algunas veces los antieméticos (p. ej., domperidona, 10 mg, u ondansetrón) o procinéticos (p. ej., metoclopramida, 10 mg) constituyen complementos útiles.
Abreviaturas: AINE, antiinflamatorios no esteroideos; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; máx, máximo.

Cefalea tensional. Es frecuente en todos los grupos de edad. El dolor es holocefálico y se describe como sensación de opresión bilateral o como una banda apretada. Persiste durante varias horas o días; por lo general, se intensifica con lentitud. Suele responder a analgésicos simples como paracetamol, ácido acetilsalicílico o AINE. Muchas veces está ligado al estrés; responde a ciertas medidas conductuales, incluida la relajación. En la profilaxis de la cefalea crónica de tipo tensional puede ser útil la amitriptilina.

Cefalea histamínica. Es una variedad rara de cefalea primaria; su frecuencia en la población general es de 0.1%. Se caracteriza por episodios de dolor retroorbitario recurrente, profundo, nocturno y unilateral. Por lo general, se trata de un joven (es tres veces más frecuente en hombres) que despierta después de 2 a 4 h de sueño con dolor intenso, epífora unilateral, y congestión nasal y conjuntival. Rara vez se acompaña de molestias visuales, náusea o vómito. A diferencia de la migraña, los pacientes con cefalea histamínica tienden a desplazarse durante las crisis. Una de sus características principales es la periodicidad. El dolor persiste entre 30 y 120 min, pero tiende a recurrir a la misma hora de la noche o varias veces cada 24 h durante cuatro a ocho semanas (racimo). Después de varios meses o años sin dolor, puede aparecer otro racimo de cefaleas. El alcohol provoca 70%

CUADRO 35-5 CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LOS TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS PARA LA MIGRAÑA AGUDA

Situación clínica	Opciones terapéuticas
Fallan AINE/otros analgésicos	**Primer nivel** Sumatriptán, 50-100 mg VO Almotriptán, 12.5 mg VO Rizatriptán, 10 mg VO Eletriptán, 40 mg VO Zolmitriptán, 2.5 mg VO **Efecto más lento/tolerancia mayor** Naratriptán, 2.5 mg VO Frovatriptán, 2.5 mg VO **Cefalea poco frecuente** Ergotamina, 1-2 mg VO Dihidroergotamina, 2 mg en aerosol nasal
Náusea temprana o dificultad para deglutir las tabletas	Zolmitriptán, 5 mg en aerosol nasal Sumatriptán, 20 mg en aerosol nasal Rizatriptán, 10 mg en oblea
Recurrencia de cefalea	Ergotamina, 2 mg (más efectiva PR; por lo general, con cafeína) Naratriptán, 2.5 mg VO Almotriptán, 12.5 mg VO Eletriptán, 40 mg
El paciente no tolera el tratamiento	Naratriptán, 2.5 mg Almotriptán, 12.5 mg
Vómito temprano	Zolmitriptán, 5 mg en aerosol nasal Sumatriptán, 25 mg PR Sumatriptán, 6 mg SC
Cefalea vinculada con la menstruación	**Profilaxis** Ergotamina VO por la noche Parches de estrógenos **Tratamiento** Triptanos Dihidroergotamina en aerosol nasal
Síntomas que evolucionan con gran rapidez	Zolmitriptán, 5 mg en aerosol nasal Sumatriptán, 6 mg SC Dihidroergotamina, 1 mg IM

de los casos. La profilaxis se basa en verapamilo (40 a 80 mg c/12 h al inicio), litio (600 a 900 mg/día), prednisona (60 mg/día durante siete días, seguida por una reducción rápida) o ergotamina (un supositorio de 1 o 2 mg una o dos horas antes de la crisis esperada). Durante la crisis aguda es útil administrar un flujo alto de oxígeno (10 a 12 L/min durante 15 a 20 min) o sumatriptán (6 mg SC o 20 mg en aerosol nasal). Muchos casos refractarios responden a la estimulación cerebral profunda de la materia gris hipotalámica posterior.

Cefalea conmocional. Es frecuente después de accidentes automovilísticos u otros traumatismos craneoencefálicos; no suele acompañarse de lesión grave ni de pérdida del conocimiento. Cefalea, mareo, vértigo, alteraciones de la memoria, concentración deficiente e irritabilidad; remite en forma característica tras semanas o meses. La exploración neurológica y los estudios de neuroimagen son normales. No es un trastorno funcional; su causa se desconoce y el tratamiento no suele ser satisfactorio.

CUADRO 35-6 TRATAMIENTOS PREVENTIVOS DE LA MIGRAÑA[a]

Fármaco	Dosis	Posología
Pizotifén[b]	0.5-2 mg/día	Aumento de peso Somnolencia
Betabloqueador		
Propranolol	40-120 mg c/12 h	Reducción de energía Cansancio Síntomas posturales *Contraindicado en asma*
Tricíclicos		
Amitriptilina	10-75 mg por la noche	Somnolencia
Dotiepina	25-75 mg por la noche	
Nortriptilina	25-75 mg por la noche	***Nota:*** algunos pacientes sólo necesitan una dosis total de 10 mg, aunque por lo general se requieren 1-1.5 mg/kg
Anticonvulsivos		
Topiramato	25-200 mg/día	Parestesias Síntomas cognitivos Pérdida de peso Glaucoma Precaución en nefrolitiasis
Valproato	400-600 mg c/12 h	Somnolencia Aumento de peso Temblor Caída del pelo Malformaciones fetales Anormalidades hematológicas o hepáticas
Gabapentina	900-3 600 mg/día	Mareo Sedación
Serotoninérgicos		
Metisergida	1-4 mg/día	Somnolencia Calambres en miembros inferiores Caída del pelo Fibrosis retroperitoneal (necesario suspender 1 mes cada 6 meses)
Flunarizina[b]	5-15 mg/día	Somnolencia Aumento de peso Depresión Parkinsonismo
No existe evidencia convincente en estudios controlados		
Verapamilo		
Los estudios con testigos demuestran que *carece de efecto*		
Nimodipina		
Clonidina		
Inhibidores de la captación de serotonina: fluoxetina		

[a] Se enumeran los fármacos profilácticos más utilizados con dosis razonables y efectos colaterales. No todos los medicamentos están aprobados por la FDA; deben consultarse los reglamentos y lineamientos locales.
[b] No está disponible en Estados Unidos.

Cefalea por punción lumbar. Es típico que comience entre 24 y 48 h después de una LP; ocurre en 10 a 30% de estos procedimientos. Postural: inicia cuando el paciente se sienta o se pone de pie, disminuye al acostarse. La mayor parte de los casos tiene remisión espontánea en menos de una semana. En 85% de los pacientes es útil la administración intravenosa de cafeína (500 mg IV; repetir 1 h después si no hay respuesta); los cuadros refractarios responden de inmediato con un parche epidural hemático.

Cefalea por tos. Es un dolor de cabeza intenso y transitorio que aparece al toser, flexionarse, levantar objetos, estornudar o agacharse; dura de segundos a varios minutos; es más común en hombres que en mujeres. Por lo general es benigna, pero se acompaña de un tumor en la fosa posterior en ~ 25% de los sujetos. Contemplar la posibilidad de realizar una MRI cerebral.

Cefaleas que responden a la indometacina. Un grupo de enfermedades que responde de manera intensísima a la indometacina son:

- *Hemicrania paroxística:* episodios de cefalea unilateral intensa y de corta duración, por lo general retroorbitaria y acompañada de fenómenos autónomos como epífora y congestión nasal.
- *Hemicrania continua:* dolor unilateral moderado y continuo intercalado con dolor intenso, que algunas veces se acompaña de características autonómicas.
- *Cefalea punzante primaria:* dolor punzante confinado a la cabeza o rara vez a la cara, que dura segundos o minutos.
- *Cefalea primaria por tos.*
- *Cefalea primaria de esfuerzo:* sus características son similares a la cefalea por tos y la migraña; suele desencadenarse por cualquier tipo de ejercicio.

DOLOR FACIAL

La causa más frecuente de dolor facial es la dental: se desencadena por el contacto con alimentos calientes, fríos o dulces. La exposición repetida al frío induce dolor odontológico. La neuralgia del trigémino consta de episodios paroxísticos de dolor semejante a descargas eléctricas en la distribución del nervio trigémino; la neuralgia occipital se caracteriza por dolor occipital lancinante. Estos trastornos se describen en el capítulo 197.

Para consultar una discusión más detallada, véase Goadsby PJ y Raskin NH, Cap. 15, pág. 95, en HPMI-17.

36 Dolor de espalda y cuello

LUMBALGIA

En Estados Unidos, el costo de la lumbalgia es de ~100 000 millones de dólares anuales. En las personas menores de 45 años de edad, los síntomas de la espalda constituyen la causa más frecuente de incapacidad; cerca de 1% de la población estadounidense se encuentra discapacitada por causalgia.

Tipos de lumbalgia

- *Dolor local:* provocado por la distensión de las estructuras sensibles al dolor que comprimen o irritan las terminaciones nerviosas; el dolor (p. ej., por laceraciones, distensión) se ubica cerca de la porción afectada de la espalda.
- *Dolor referido a la espalda:* de origen abdominal o pélvico; el dolor de espalda no se modifica con los movimientos de rutina.
- *Dolor de columna vertebral:* limitado a la espalda o referido a las extremidades inferiores o los glúteos. Los trastornos del tercio superior de la columna lumbar refieren del lumbar al tercio superior de la columna lumbar, la región inguinal o la cara anterior de los muslos. Las enfermedades del tercio inferior de la columna lumbar refieren el dolor a los glúteos o cara posterior de los muslos.
- *Causalgia radicular:* irradiado de la columna vertebral a las extremidades inferiores en territorios específicos de las raíces nerviosas. La tos, los estornudos, el hecho de levantar objetos pesados o los esfuerzos desencadenan el dolor.
- *Dolor con espasmo muscular:* causas diversas; se acompaña de músculos paraespinales tensos y postura anormal.

Exploración física. Incluye al abdomen, pelvis y recto en busca de un origen visceral para el dolor. La inspección en ocasiones revela escoliosis o espasmo muscular. La palpación despierta dolor sobre el segmento enfermo de la columna. Algunas veces el dolor de cadera se confunde con dolor de columna; la rotación interna/externa manual de la extremidad inferior a nivel de la cadera (rodilla y cadera en flexión) reproduce el dolor de cadera.

El signo de Laségue —elevación pasiva de la pierna extendida en decúbito dorsal; en esta maniobra se estiran las raíces nerviosas L5/S1 y el nervio ciático que pasa por detrás de la cadera; este signo es positivo cuando la maniobra reproduce el dolor. Signo de Laségue cruzado: positivo cuando la maniobra en una pierna reproduce síntomas en la pierna opuesta o los glúteos; la lesión del nervio o la raíz nerviosa se ubica en el lado doloroso. El signo de Laségue invertido: extensión pasiva de la pierna hacia atrás con el paciente de pie; la maniobra estira las raíces nerviosas de L2-L4 y el nervio femoral que pasa por delante de la cadera.

Exploración neurológica —busque atrofia focal, debilidad, pérdida de los reflejos, sensibilidad reducida en la distribución de una dermatoma. En el **cuadro 36-1** se resumen las características en caso de radiculopatía.

Laboratorio. En la lumbalgia aguda (<3 meses) rara vez está indicado realizar análisis "de rutina" y radiografías de columna lumbar, pero cuando existen factores de riesgo indicando la posibilidad de una enfermedad de fondo grave sí se deben llevar a cabo (**cuadro 36-2**). La resonancia magnética y la mielografía con tomografía computadorizada son los estudios de elección para la definición anatómica de las enfermedades de la columna. La electromiografía (EMG) y los estudios de la conducción nerviosa son útiles para evaluar la función del sistema nervioso periférico.

Causa. Hernia de disco lumbar. Es una causa frecuente de lumbalgia y dolor de extremidades inferiores; por lo general se ubica a nivel de L4-L5 o L5-S1. La pérdida de la sensibilidad en las dermatomas, la reducción o pérdida de los reflejos tendinosos profundos o el patrón en miotoma de debilidad son más informativos que el patrón del dolor para ubicarlo. Suele ser unilateral; es bilateral cuando es una hernia central grande que comprende varias raíces nerviosas y provoca síndrome de la cola de caballo (cap. 198). Las indicaciones quirúrgicas son: 1) debilidad motora progresiva por lesión de las raíces nerviosas, 2) deficiencia motriz progresiva en el EMG, 3) función intestinal o vesical anormal, 4) dolor incapacitante de la raíz nerviosa no obstante el tratamiento conservador de cuando menos cuatro semanas y 5) dolor incapacitante recurrente a pesar del tratamiento conservador. Los últimos dos criterios son controversiales.

Estenosis raquídea. Es el conducto raquídeo estrecho que provoca claudicación neurógena, por ejemplo dolor de espalda, glúteos y/o piernas al caminar o permanecer de pie que disminuye al sentarse. Los síntomas por lo general son bilaterales. A diferencia de la claudicación vascular, los síntomas son desencadenados al ponerse de pie sin caminar. A diferencia de la hernia de disco

CUADRO 36-1 RADICULOPATÍA LUMBOSACRA: CARACTERÍSTICAS NEUROLÓGICAS

Raíces nerviosas lumbosacras	Datos de la exploración física			Distribución del dolor
	Reflejos	**Sensitivos**	**Motores**	
L2[a]	—	Tercio superior de la cara anterior del muslo	Psoas (flexión de cadera)	Cara anterior del muslo
L3[a]	—	Tercio inferior de la cara anterior del muslo Cara anterior de rodilla	Psoas (flexión de cadera) Cuadríceps (extensión de rodilla) Aducción del muslo	Cara anterior del muslo, rodilla
L4[a]	Cuadríceps (rodilla)	Cara medial de pantorrilla	Cuadríceps (extensión de rodilla)[b] Aducción de muslo Tibial anterior (dorsiflexión del pie)	Rodilla, porción medial de pantorrilla Cara anterolateral del muslo
L5[c]	—	Superficie dorsal—pie Cara lateral de pantorrilla	Peroneal (eversión del pie)[b] Tibial anterior (dorsiflexión del pie) Glúteo medio (abducción de cadera) Dorsiflexores del dedo gordo del pie	Porción lateral de pantorrilla, dorsal del pie, posterolateral del muslo, glúteos
S1[c]	Gastrocnemio/sóleo (tobillo)	Superficie plantar—pie Cara lateral—pie	Gastrocnemio/sóleo (flexión plantar del pie)[b] Abductor del dedo gordo del pie (flexores del dedo gordo)[b] Glúteo mayor (extensión de cadera)	Parte inferior del pie, posterior de la pantorrilla, posterior del muslo, glúteos

[a]Signo invertido de la pierna recta elevada: véase "Exploración de espalda".
[b]Estos músculos reciben la mayor parte de su inervación de esta raíz.
[c]Signo de la pierna recta elevada: véase "Exploración de espalda.

CUADRO 36-2 LUMBALGIA AGUDA: FACTORES DE RIESGO DE QUE SE TRATE DE UNA CAUSA ESTRUCTURAL IMPORTANTE

Historia clínica
El dolor aumenta durante el reposo o la noche
Antecedente de cáncer
Antecedente de infección crónica (especialmente de pulmón, vías urinarias, piel)
Antecedente traumático
Incontinencia
Edad mayor de 50 años
Uso de drogas intravenosas
Uso de glucocorticoides
Antecedente de una deficiencia neurológica rápidamente progresiva
Exploración física
Fiebre inexplicable
Pérdida de peso inexplicable
Hipersensibilidad a la percusión de la columna vertebral
Tumor abdominal rectal o pélvico
Signo de Patrick o signo de percusión del talón
Signo de la pierna recta elevada convencional o invertido
Deficiencia neurológica focal progresiva

lumbar, los síntomas disminuyen al sentarse. Frecuentemente se acompaña de deficiencias neurológicas focales; rara vez se observan deficiencias neurológicas graves (parálisis, incontinencia). La estenosis es secundaria a factores adquiridos (75%), congénitos o mixtos. El tratamiento sintomático basta para los casos leves. La cirugía está indicada cuando el dolor interfiere con las actividades de la vida diaria o cuando aparecen signos neurológicos focales. La mayoría de los pacientes sometidos a cirugía manifiesta un alivio cuando menos de 75% del dolor de espalda y piernas; en 25% la estenosis se forma nuevamente en los siguientes cinco años.

Traumatismo. El término *esguince* o *distensión lumbar* se utiliza para describir a las lesiones leves y autolimitadas que se acompañan de lumbalgia. Las *fracturas vertebrales* traumáticas provocan compresión de los cuerpos vertebrales; puede haber fracturas tipo estallido que abarcan los cuerpos vertebrales y los elementos de la columna posterior. Las fracturas vertebrales a menudo se acompañan de deterioro neurológico; está indicado operar pronto. La tomografía computadorizada se utiliza como herramienta para detectar enfermedades de la columna vertebral en caso de un traumatismo moderado o intenso, puesto que es superior a las radiografías de rutina para estos casos. La mayor parte de los casos de fracturas no traumáticas se debe a osteoporosis; otras causas son osteomalacia, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, mieloma múltiple o carcinoma metastático; el uso de glucocorticoides predispone a la fractura de los cuerpos vertebrales. El contexto clínico, los hallazgos de la exploración física y los estudios imagenológicos establecen el diagnóstico.

Espondilolistesis. Deslizamiento de la porción anterior de la columna vertebral en sentido anterógrado, dejando detrás a los elementos posteriores; niveles L4-L5 > L5-S1; causa lumbalgia o radiculopatía/síndrome de la cola de caballo (véase el cap. 198).

Osteoartritis. Dolor de espalda con los movimientos de la columna vertebral acompañado de rigidez. Aumenta con la edad; los datos radiográficos no se correlacionan con la intensidad del dolor. Síndrome de la faceta articular: signos y síntomas radiculares, compresión nerviosa por hipertrofia unilateral de las facetas articulares y osteofitos. Al perderse la altura del disco intervertebral disminuyen las dimensiones verticales del agujero intervertebral; el pedículo descendente comprime a la raíz nerviosa saliente.

Metástasis vertebrales. La causalgia constituye el síntoma neurológico más frecuente en los pacientes con cáncer generalizado y algunas veces constituye la principal molestia. El dolor no disminuye con el reposo. Los cánceres más comunes de columna son los carcinomas metastáticos,

CUADRO 36-3 CAUSAS VISCERALES DE LUMBALGIA

Estómago (pared posterior)—vesícula—cálculos biliares
Páncreas—tumor, quiste, pancreatitis
Retroperitoneal—hemorragia, tumor, pielonefritis
Vascular—aneurisma aórtico abdominal, trombosis de la arteria y vena renales
Colon—colitis, diverticulitis, neoplasias
Ligamentos uterosacros—endometriosis, carcinoma
Posición anormal del útero
Dolor menstrual
Infiltración neoplásica de los nervios
Neurosis por radiación de tumores/nervios
Próstata—carcinoma, prostatitis
Riñón—cálculos renales, enfermedades inflamatorias, neoplasias, infección

mieloma múltiple y linfomas. La resonancia magnética o la mielografía con tomografía computadorizada exhibe las metástasis de los cuerpos vertebrales; no se extiende hasta los espacios de los discos intervertebrales.

Osteomielitis vertebral. Causalgia que no disminuye con el reposo; hipersensibilidad circunscrita de la columna vertebral, velocidad de sedimentación globular acelerada. En menos de 50% de los casos se identifica el origen primario de la infección (pulmón, vías urinarias o piel); el uso de drogas intravenosas es un factor de riesgo. Frecuentemente se acompaña de destrucción de los cuerpos vertebrales y el espacio intervertebral. El absceso epidural lumbar se manifiesta por causalgia y fiebre; la exploración física es normal o exhibe algunos datos radiculares, lesión medular o síndrome de la cola de caballo. El mejor método para establecer la extensión del absceso es la resonancia magnética.

Aracnoiditis lumbar. Algunas veces es secundaria a la inflamación del espacio subaracnoideo; la fibrosis provoca aglomeración de las raíces nerviosas, se observa mejor con resonancia magnética; el tratamiento es poco satisfactorio.

Trastornos inmunitarios. Espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, síndrome de Reiter, artritis psoriásica y enfermedad intestinal inflamatoria crónica. La espondilitis anquilosante se encuentra típicamente en varones menores de 40 años con causalgia nocturna y rigidez matutina; el dolor no disminuye con el reposo pero mejora con el ejercicio.

Osteoporosis. Pérdida de la sustancia ósea por hiperparatiroidismo, uso crónico de glucocorticoides, inmovilización, otras enfermedades o por la edad (en especial en las mujeres). Algunas veces la única manifestación es la causalgia que aumenta con los movimientos. Se extiende también a la parte superior de la columna.

Enfermedades viscerales. (Cuadro 36-3.) La pelvis refiere el dolor a la región sacra, la porción inferior del abdomen hacia la región mesolumbar, la porción superior del abdomen hacia la región dorsal inferior o superior. No existen signos locales; los movimientos normales de la columna vertebral son indoloros. Un aneurisma aórtico abdominal roto contenido, puede producir causalgia aislada.

Otras. Lumbalgia crónica sin causa evidente; trastornos psiquiátricos, algunas veces abuso de sustancias.

Rx Tratamiento de la lumbalgia

LUMBALGIA AGUDA

Menos de tres meses de duración; 85% de los casos se recupera completamente. El tratamiento es controversial; existen pocos estudios clínicos comparativos. En la figura 36-1 se muestran algoritmos. En ausencia de "factores de riesgo" (cuadro 36-2), el tratamiento inicial es sintomático y no es necesario realizar estudios de diagnóstico. Las infecciones de columna, fracturas, tumores o deficiencias neurológicas rápidamente progresivas requieren de una valoración urgente.

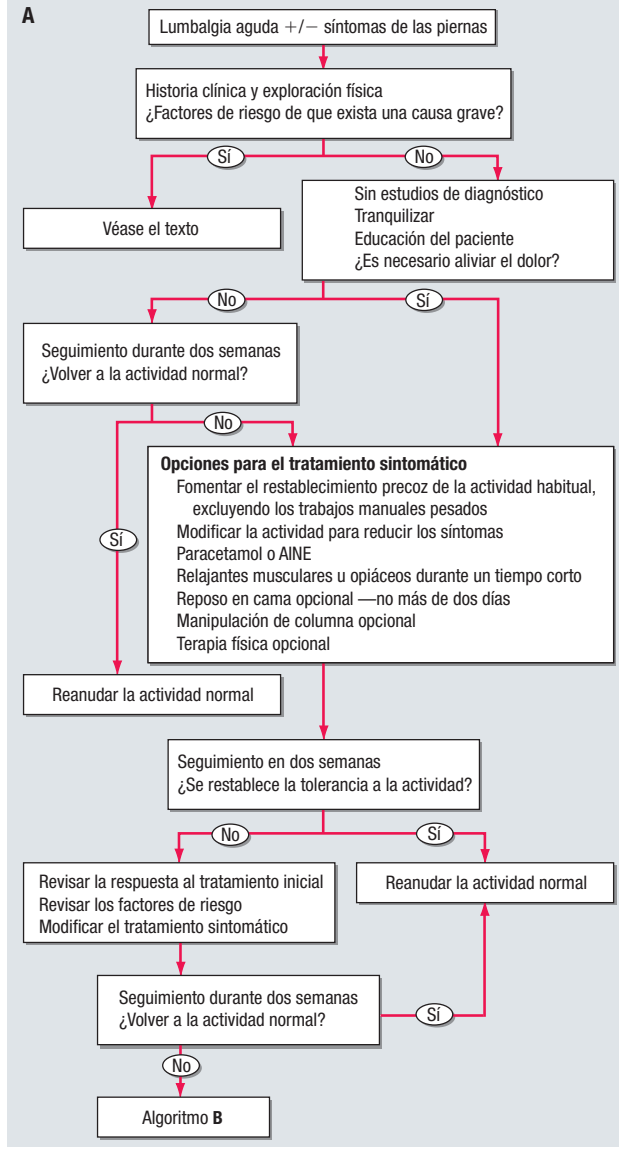


FIGURA 36-1. Algoritmos para el tratamiento de la lumbalgia aguda, edad ≥18 años. *A.* Síntomas <3 meses, primeras 4 semanas. *B.* Tratamiento semanas 4 a 12. ①, Punto de entrada del algoritmo *C* posoperatorio o si el paciente se niega a operarse. *C.* Opciones quirúrgicas. (AINE, antiinflamatorios no esteroideos; BH, biometría hemática completa; ESR, velocidad de sedimentación globular; EGO, examen general de orina; EMG, electromiografía; NCV, estudios de velocidad de la conducción nerviosa; MRI, resonancia magnética; CT, tomografía computadorizada; SNC, sistema nervioso central).

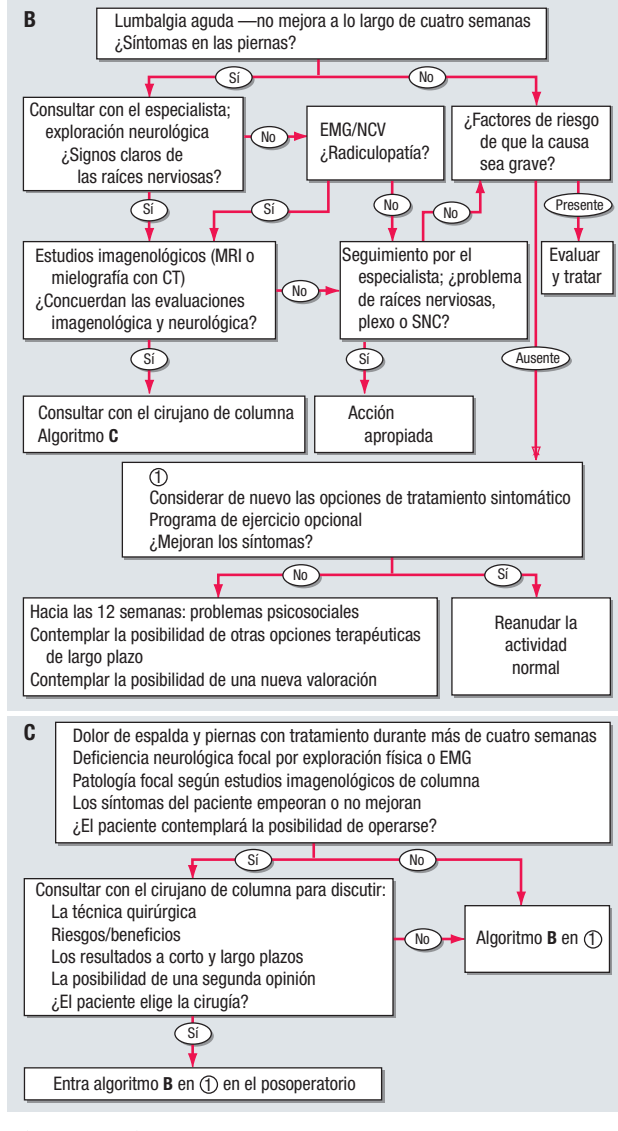


FIGURA 36-1. (*Continuación*)

Los estudios clínicos no han demostrado que el reposo en cama mayor de dos días ofrezca algún beneficio. Posibles beneficios con la actividad precoz: acondicionamiento cardiovascular, nutrición de los discos y cartílagos intervertebrales, fuerza ósea y muscular, elevación de las endorfinas. En los estudios tampoco se ha demostrado que la tracción o la modificación de la postura ofrezca beneficios. Tampoco se ha comprobado que ayuden acupuntura, ultrasonido, diatermia,

estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, masaje, biorretroalimentación, imanes o estímulos eléctricos. La autoaplicación de hielo o calor o el uso de plantillas es opcional dado su costo y riesgo tan reducidos. Una opción razonable es un esquema corto de manipulación de columna lumbar o terapia física. Se sabe que la suspensión temporal de las actividades que aumentan el esfuerzo mecánico de la columna vertebral (cargar objetos pesados, hacer esfuerzos en un banco, permanecer sentado/inclinado/girando por tiempo prolongado) alivia los síntomas. Tampoco se conoce la utilidad de la educación ("escuela de espalda") para la prevención a largo plazo.

El tratamiento farmacológico de la lumbalgia aguda comprende antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol (cap. 6). Los relajantes musculares (ciclobenzaprina) ofrecen beneficios a corto plazo (4-7 días) pero la somnolencia que inducen limita su uso. Los opiáceos no son mejores que los antiinflamatorios no esteroideos o el paracetamol en estos casos. En ocasiones los glucocorticoides epidurales alivian el dolor temporalmente, pero no se han comprobado sus beneficios más allá de un mes. Los glucocorticoides por vía general, opiáceos y antidepresivos tricíclicos no están indicados como tratamiento inicial.

LUMBALGIA CRÓNICA

Dolor que se prolonga durante más de tres meses; el diagnóstico diferencial incluye a la mayor parte de las enfermedades antes descritas. Por lo general la causa de la lumbalgia crónica se puede establecer por medio de neuroimágenes y EMG/estudios de la conducción nerviosa; el diagnóstico de radiculopatía se confirma cuando los resultados concuerdan con los hallazgos de la exploración física. El tratamiento no se debe basar únicamente en las neuroimágenes: hasta 33% de los adultos jóvenes asintomáticos muestra una hernia de disco lumbar en la tomografía o resonancia magnética.

Para el tratamiento no se puede utilizar una sola estrategia algorítmica. Es necesario identificar la causa de fondo; cuando no se encuentra una causa específica se recurre al tratamiento conservador. Las medidas farmacológicas en general son similares a las que se describieron en la lumbalgia aguda. Los esquemas a base de ejercicios ("trabajo a base de resistencia") permiten a algunos pacientes volver a su trabajo, reducen el dolor y aumentan la distancia que pueden caminar. La hidroterapia es útil en algunas ocasiones. Muchos pacientes manifiestan alivio del dolor a corto plazo con los estímulos eléctricos percutáneos, que no se han estudiado en forma concienzuda. En un estudio no ciego de pacientes con ciática crónica se observó que la cirugía acelera el alivio de los síntomas hasta aproximadamente dos meses; sin embargo, un año después no se observaron mayores ventajas de la cirugía sobre el tratamiento médico conservador; casi todos los pacientes (95%) en ambos grupos se recuperó por completo.

DOLOR DE CUELLO Y HOMBRO

Casi siempre es secundario a enfermedades de la columna cervical y los tejidos blandos del cuello; típicamente es precipitado por los movimientos y algunas veces se acompaña de hipersensibilidad focal y limitación de los movimientos.

Causa. Traumatismo de la columna cervical. Cualquier traumatismo de la columna cervical (fractura, subluxación) aumenta el riesgo de compresión; por consiguiente es importante inmovilizar de inmediato el cuello para reducir al mínimo los movimientos de los segmentos inestables de la columna cervical.

El *latigazo* es secundario a un traumatismo (por lo general accidentes automovilísticos) que provoca la distensión o esguince de los músculos y ligamentos cervicales por hiperflexión o hiperextensión. Este diagnóstico no se aplica a pacientes con fracturas, hernia de disco, traumatismo craneoencefálico o pérdida del conocimiento.

Hernia de disco cervical. La hernia de un disco intervertebral cervical constituye una causa frecuente de dolor o adormecimiento de cuello, hombro, brazo o mano. A menudo se acompaña de dolor cervical (que aumenta con el movimiento), rigidez y limitación de la amplitud de los movimientos

CUADRO 36-4 RADICULOPATÍA CERVICAL: CARACTERÍSTICAS NEUROLÓGICAS

Raíz nerviosa cervical	Datos de la exploración física			Distribución del dolor
	Reflejo	**Sensitivos**	**Motrices**	
C5	Bíceps	Sobre la porción lateral del deltoides	Supraespinoso[a] (abducción inicial del brazo) Infraespinoso[a] (rotación externa del brazo) Deltoides[a] (abducción del brazo) Bíceps (flexión del brazo)	Cara lateral del brazo, medial de la escápula
C6	Bíceps	Pulgar, dedo índice Porción radial de la mano/antebrazo	Bíceps (flexión del brazo) Pronador redondo (rotación interna del antebrazo)	Cara lateral del antebrazo, pulgar, dedo índice
C7	Tríceps	Dedos medios Dorso del antebrazo	Tríceps[a] (extensión del brazo) Extensores de la muñeca[a] Extensor de los dedos[a] (extensión de los dedos)	Cara posterior del brazo, dorsal del antebrazo, lateral de la mano
C8	Flexores de los dedos	Dedo meñique Porción medial de la mano y el antebrazo	Abductor corto del dedo pulgar (abducción D1) Primer interóseo dorsal (abducción de D2) Abductor corto de los dedos (abducción de D5)	Cuarto y quinto dedos, porción medial del antebrazo
T1	Flexores de los dedos	Axila y porción medial del brazo	Abductor corto del dedo pulgar (abducción de D1) Primer interóseo dorsal (abducción de D2) Abductor corto de los dedos (abducción de D5)	Porción medial del brazo, axila

[a]Estos músculos reciben la mayor parte de su inervación a partir de esta raíz.

del cuello. Con la compresión nerviosa, el dolor se irradia hasta el hombro o el brazo. La rotación externa y lateral del cuello reduce el agujero intervertebral y reproduce los síntomas radiculares (signo de Spurling). En las personas jóvenes, la radiculopatía aguda por un disco intervertebral roto a menudo es traumática. Una *radiculopatía subaguda* no suele ser secundaria a un incidente traumático específico y por lo general es secundaria a hernia de disco y espondilosis. Las características clínicas de las lesiones de las raíces nerviosas cervicales se resumen en el **cuadro 36-4.**

Espondilosis cervical. La osteoartritis de la columna cervical provoca dolor de cuello irradiado a la porción posterior de la cabeza, hombros o brazos; algunas veces genera cefalea en la región occipital posterior. Otras veces se acompaña de radiculopatía y mielopatía combinadas. La sensación eléctrica provocada por la flexión del cuello que se irradia a lo largo de la columna vertebral (síntoma de Lhermitte) suele indicar lesión medular. La resonancia magnética o la mielografía con tomografía computadorizada permite definir las anormalidades anatómicas y el EMG y los estudios de la conducción nerviosa miden la gravedad y ubican los niveles de la lesión de las raíces nerviosas.

Otras causas de dolor de cuello. Comprenden a la *artritis reumatoide* de las articulaciones apofisiarias cervicales, espondilitis anquilosante, *herpes zoster, neoplasias* que envían metástasis a la columna cervical, infecciones (osteomielitis y absceso epidural) y *enfermedades metabólicas óseas.* Otras veces el dolor de cuello es referido del corazón con isquemia coronaria (síndrome de angina cervical).

Estrecho torácico superior. Es la región anatómica que contiene a la primera costilla, la arteria y vena subclavias, el plexo braquial, la clavícula y el vértice del pulmón. Cuando se lesiona aparece dolor postural o laboral en el hombro y la región supraclavicular. El *síndrome neurógeno verdadero del estrecho torácico superior* es secundario a la compresión del tronco inferior del plexo braquial por una banda anómala de tejido; el tratamiento consiste en la sección quirúrgica de la banda. El *síndrome arterial del estrecho torácico superior* es secundario a la compresión de la arteria subclavia por una costilla cervical; el tratamiento se realiza por medio de trombólisis o anticoagulación y la escisión quirúrgica de la costilla cervical. El *síndrome cuestionable del estrecho torácico superior* comprende a un gran número de pacientes con dolor crónico de hombro y brazo de causa desconocida; la cirugía es controversial y el tratamiento no suele ser satisfactorio.

Plexo braquial y nervios. El dolor que provoca una lesión del plexo braquial o de los nervios periféricos braquiales simula el que se origina en la columna cervical. La *infiltración neoplásica* puede producir este síndrome, así como la *fibrosis posradiación* (a menudo se acompaña de dolor). La *neuritis braquial aguda* consta de dolor intenso y agudo en el hombro o la escápula, seguido varios días después de debilidad de la porción proximal del brazo y los músculos de la cintura escapular inervados por el plexo braquial superior; frecuentemente es precedido por una infección o vacuna.

Hombro. En ausencia de signos de radiculopatía, el diagnóstico diferencial comprende dolor mecánico del hombro (tendinitis, bursitis, laceración del manguito de rotadores, luxación, capsulitis adhesiva y compresión del manguito por debajo del acromion) y dolor referido (irritación subdiafragmática, angina, tumor de Pancoast). Con frecuencia el dolor mecánico empeora durante la noche, se acompaña de hipersensibilidad de hombro y aumenta con la abducción, rotación interna o extensión del brazo.

Rx Tratamiento del dolor de cuello y hombro

El tratamiento sintomático del dolor de cuello comprende la administración de analgésicos y/o un collar cervical blando. Las indicaciones para la cirugía de la hernia de disco cervical y lumbar son similares, pero en el caso de columna cervical está indicada una estrategia agresiva cuando existe peligro de una lesión medular. La cirugía de la *hernia de disco cervical* consiste en un abordaje anterior con discectomía seguida de fusión anterior de los cuerpos intervertebrales; otra opción aceptable es la laminectomía parcial posterior simple con disectomía. Existe otra técnica quirúrgica en la que se implanta un disco artificial, pero todavía no ha sido aprobada en Estados Unidos. El riesgo acumulado de radiculopatía o mielopatía ulterior en los segmentos cervicales adyacentes

a la fusión es de 3% anual. La *radiculopatía cervical no progresiva* por una hernia de disco cervical se puede tratar de manera conservadora con un índice muy elevado de éxito. La *espondilosis cervical* con radiculopatía cervical compresiva por lo general se corrige por medio de descompresión quirúrgica para interrumpir el avance de los signos neurológicos. La *mielopatía espondilótica* se trata con descompresión anterior y fusión o laminectomía, puesto que la mielopatía avanza en 20 a 30% de los pacientes que no refieren tratamiento. En un estudio prospectivo en el que se comparó la cirugía con el tratamiento conservador para la mielopatía espondilótica cervical leve, no se encontraron diferencias en cuanto al resultado después de dos años de seguimiento.

Para una descripción más detallada véase Engstrom JW, Cap. 16, pág. 107, en HPMI-17.

37 Fiebre, hipertermia, escalofríos y eritema

FIEBRE

Definiciones. *Temperatura:* La temperatura corporal normal se mantiene (≤37.2°C en la mañana y ≤37.7°C por la tarde) gracias al equilibrio del centro termorregulador hipotalámico que equilibra la producción excesiva de calor como resultado de la actividad metabólica muscular y hepática y la disipación de calor a partir de la piel y los pulmones.

Fiebre: elevación de la temperatura corporal normal combinada con un punto de ajuste hipotalámico superior. Con frecuencia la causa es alguna infección.

Fiebre de origen desconocido:

1. *Fiebre de origen desconocido clásica:* tres consultas ambulatorias o tres días en hospitalización sin descubrir la causa de la fiebre; o una semana de realizar una investigación ambulatoria agresiva e inteligente con resultados improductivos, temperatura mayor de 38.3°C en varias ocasiones y duración de la fiebre mayor de tres semanas.
2. *Fiebre de origen desconocido hospitalaria:* cuando menos tres días de investigación y dos días de incubación de los cultivos sin lograr descubrir la causa de la fiebre en un paciente hospitalizado con una temperatura mayor de 38.3°C en varias ocasiones y sin infección al ingreso.
3. *Fiebre de origen desconocido neutropénica:* cuando menos tres días de investigación y dos días de incubación de los cultivos sin lograr descubrir la causa de la fiebre en un paciente con una temperatura mayor de 38.3°C en varias ocasiones, cuya cuenta de neutrófilos es menor de 500/µl o en el que se espera que descienda hasta esta cifra en los siguientes uno o dos días.
4. *Fiebre de origen desconocido ligada al VIH:* la investigación correspondiente no logra revelar la causa de la fiebre en un paciente con VIH y temperatura mayor de 38.3°C en varias ocasiones a lo largo de más de cuatro semanas para pacientes ambulatorios y más de tres días para pacientes hospitalizados.

Hiperpirexia: temperatura mayor de 41.5°C con alguna infección grave pero con mayor frecuencia con una hemorragia del sistema nervioso central.

Causa. La mayor parte de las fiebres es resultado de alguna infección autolimitada (por lo general vírica) que se identifica fácilmente.

- *Fiebre de origen desconocido clásica:* conforme la duración de la fiebre se prolonga, disminuye la probabilidad de que la causa sea infecciosa. Las causas que se deben excluir son:

1. Infección: p. ej., tuberculosis extrapulmonar; EBV, CMV o VIH; abscesos ocultos; endocarditis; micosis
2. Neoplasias: p. ej., linfomas y cánceres hematológicos, hepatoma, carcinoma de células renales
3. Enfermedades inflamatorias no infecciosas diversas
   a. Trastornos reumatológicos generalizados o vasculitis: p. ej., enfermedad de Still, lupus eritematoso
   b. Enfermedades granulomatosas: p. ej., hepatitis granulomatosa, sarcoidosis, enfermedad de Crohn
   c. Enfermedades diversas: p. ej., embolia pulmonar, síndromes febriles hereditarios, fiebre medicamentosa, fiebres simuladas

- *Fiebre hospitalaria de origen desconocido*
  Infecciosas: p. ej., cuerpos extraños o catéteres infectados, colitis por *Clostridium difficile*, sinusitis
  No infecciosas: fiebre medicamentosa, embolia pulmonar
- *Fiebre neutropénica de origen desconocido:* los pacientes neutropénicos son propensos a padecer infecciones bacterianas y micosis focales, bacteriemia, infecciones perianales e infecciones por catéteres. Más de 50 a 60% de los pacientes con neutropenia febril padece infecciones y 20% sufre de bacteriemia.
- *Fiebre de origen desconocido con VIH:* más de 80% de los pacientes se infecta, pero otras causas posibles son la fiebre medicamentosa y el linfoma.

Patogenia. El punto hipotalámico de ajuste es mayor. El paciente siente frío por la vasoconstricción periférica y es necesario que tenga escalofríos para elevar la temperatura corporal hasta un nuevo punto de programación. Una vez que el punto de programación desciende al resolverse o corregirse la fiebre, comienzan la vasodilatación periférica y la diaforesis.

Fiebre causada por:

- Pirógenos exógenos (p. ej., endotoxinas de lipopolisacáridos)
- Pirógenos endógenos [p. ej., interleucina (IL)1, factor de necrosis tumoral] inducidos por pirógenos exógenos
- Prostaglandina E_2 (en el SNC eleva el punto hipotalámico de ajuste; en los tejidos periféricos causa mialgias y artralgias)

VALORACIÓN DEL PACIENTE: FIEBRE

Se debe realizar una historia clínica detallada, prestando atención a la cronología de los eventos (p. ej., en caso de eritema: el sitio de inicio y la dirección y velocidad de diseminación; véase más adelante) y la relación de los síntomas con los medicamentos, el contacto con mascotas, los contactos con enfermos, los contactos sexuales, viajes, traumatismos y presencia de prótesis. Se debe realizar una exploración física minuciosa. La temperatura se mide por vía oral o rectal, pero siempre en el mismo sitio.

En los pacientes con fiebre, la exploración de la piel suele ser reveladora. Es importante prestar atención a cualquier eritema, definiendo con precisión sus características principales.

1. Tipo de lesión (p. ej., mácula, pápula, nódulo, vesícula, pústula, púrpura, úlcera)
2. Clasificación del eritema
   a. Erupción maculopapular de distribución central (p. ej., sarampión, rubéola)
   b. Erupción periférica (p. ej., ricketsiosis exantemática americana, sífilis secundaria)
   c. Eritema descamativo confluente (p. ej., síndrome de choque tóxico)
   d. Erupciones vesiculobulosas (p. ej., varicela, infección primaria por herpes simple, ricketsiosis exantemática)

e. Urticarias: Las reacciones por hipersensibilidad no suelen acompañarse de fiebre. La presencia de fiebre sugiere enfermedad del suero, conjuntivopatías o infección (hepatitis B, infección por enterovirus o parásitos)
f. Erupciones nodulares (p. ej., candidosis diseminada, criptococosis, eritema nodoso, síndrome de Sweet)
g. Erupciones purpúricas (p. ej., meningococemia aguda, infección por ecovirus 9, gonococemia diseminada)
h. Erupciones con úlceras o escaras (p. ej., ricketsiosis como tifus; tularemia; carbunco)

Diagnóstico. En la mayor parte de los casos, la historia clínica, exploración física y resultados de los análisis (incluida la biometría hemática con diferencial, velocidad de sedimentación, proteína C reactiva) permiten establecer el diagnóstico o bien el paciente se recupera espontáneamente. En la **figura 37-1** aparece una estrategia para el diagnóstico del paciente con fiebre de origen desconocido.

Rx Tratamiento de la fiebre

La infección diagnosticada debe tratarse apropiadamente. En los pacientes con fiebre de origen desconocido es importante evitar el tratamiento empírico cuando los signos vitales son estables y no existe neutropenia. Sin embargo, ante un caso de cirrosis, asplenia, uso de inmunosupresores o un viaje raro reciente se puede empezar con tratamiento empírico.

El tratamiento de la fiebre y sus síntomas con antipiréticos es inocuo y no retrasa la resolución de las infecciones víricas y bacterianas comunes. Es adecuado reducir la fiebre para aliviar los síntomas y reducir la demanda de oxígeno en los pacientes con problemas cardiovasculares o pulmonares de fondo y para prevenir las convulsiones en los niños con este antecedente. El tratamiento antipirético debe ser regular y no intermitente, puesto que por lo contrario empeoran los escalofríos y la diaforesis.

Por otro lado, el hecho de diferir los antipiréticos es útil para valorar la eficacia terapéutica de determinado antibiótico o para observar una serie de indicadores clínicos importantes como el patrón recurrente en el paludismo o la inversión de la hora habitual de los puntos máximo y mínimo de la temperatura en la fiebre tifoidea y la tuberculosis diseminada.

Algunos antipiréticos efectivos son el ácido acetilsalicílico, los antiinflamatorios no esteroideos y los glucocorticoides. Se prefiere el paracetamol puesto que no oculta los signos de inflamación, no altera la función plaquetaria ni se acompaña de síndrome de Reye.

La mayor parte de las enfermedades autoinmunitarias y todas las autoinflamatorias se acompañan de fiebre recurrente. Estas fiebres responden de manera dramática al tratamiento con anticitocinas que bloquean la actividad de IL-1β. Sin embargo, este tratamiento en forma crónica (p. ej., para artritis reumatoide o enfermedad de Crohn) reduce la respuesta febril aumentando la predisposición a ciertas infecciones, como tuberculosis.

Pronóstico. Cuando no es posible identificar el origen de la fiebre en más de seis meses, por lo general el pronóstico es positivo. Los síntomas debilitantes mejoran con los antipiréticos.

HIPERTERMIA

Definiciones y causa. *Hipertermia:* punto de ajuste fijo combinado con elevación incontrolable de la temperatura corporal excediendo la capacidad del cuerpo para perder calor. En la hipertermia no participan moléculas pirógenas.

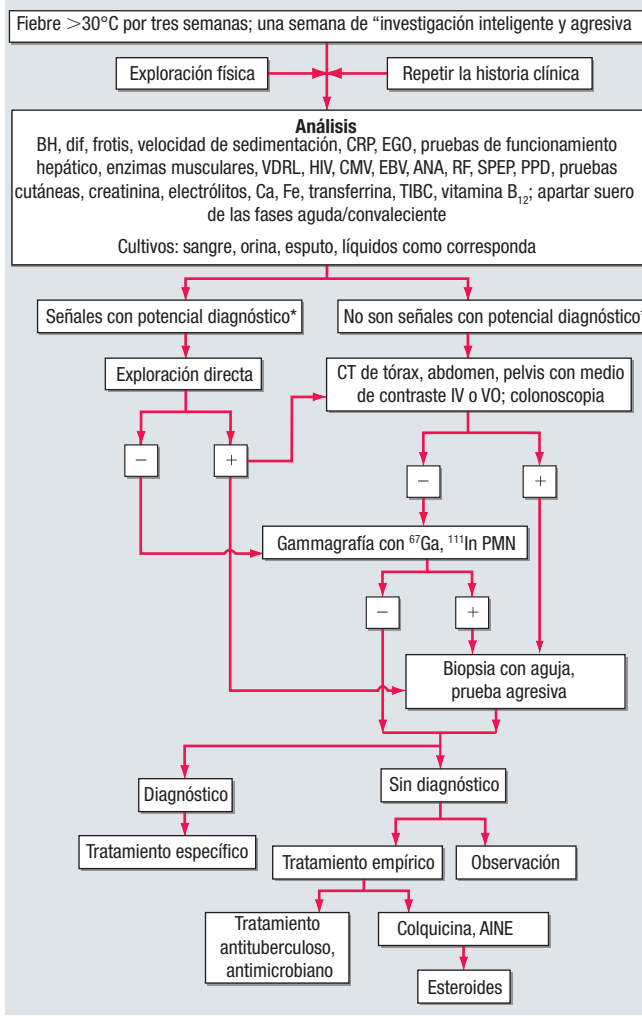


FIGURA 37-1. Abordaje del paciente con fiebre de origen desconocido clásica. *"Las señales con potencial diagnóstico", como las describe EMHA DeKleijn y col. (Medicine 76:401, 1997), son los datos principales de la historia clínica, signos circunscritos o síntomas más importantes.
Abreviaturas: CRP, proteína C reactiva; dif, diferencial; RF, factor reumatoide; SPEP, electroforesis de proteínas séricas; Tb, tuberculosis; TIBC, capacidad fijadora de hierro total.

Golpe de calor: falla termorreguladora en un ambiente cálido

- *De esfuerzo:* aparece al hacer ejercicio en un ambienta cálido o muy húmedo
- *Sin esfuerzo:* típica de personas muy jóvenes o ancianos, especialmente durante las ondas cálidas. En Estados Unidos, entre 1979-1997 se atribuyeron 7 000 muertes al golpe de calor.

Los ancianos, personas confinadas a la cama o a áreas poco ventiladas y sin aire acondicionado y aquellos que consumen anticolinérgicos, antiparkinsonianos o diuréticos son los más propensos.

- *Medicamentosa:* causada por ciertos medicamentos como inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos, anfetaminas, cocaína y otras drogas ilícitas.

Hipertermia maligna: respuesta hipertérmica y generalizada al halotano y otros anestésicos inhalados en pacientes con una anormalidad genética.

Síndrome maligno neuroléptico: síndrome causado por el uso de sustancias neurolépticas (p. ej., haloperidol) que consta de rigidez muscular cérea, efectos colaterales extrapiramidales, disregulación autonómica e hipertermia.

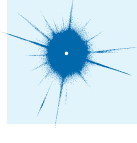
Características clínicas/diagnóstico. Temperatura central elevada acompañada de los antecedentes correspondientes (exposición a calor, ciertos tratamientos farmacológicos) y piel seca, alucinaciones, delirio, dilatación pupilar, rigidez muscular y/o elevación de la fosfocinasa de creatina. A diferencia de los pacientes con fiebre, el paciente hipertérmico tiene antecedente de exposición al calor o tratamiento con fármacos que interfieren con la termorregulación; su piel se encuentra caliente pero seca, y los antipiréticos no reducen la temperatura corporal. En algunos pacientes con fiebre, la piel es fría por vasoconstricción o bien es caliente y húmeda. En los pacientes con fiebre los antipiréticos casi siempre reducen algo la temperatura corporal.

Rx Tratamiento de la hipertermia

Enfriamiento físico:

- Baños con esponja, ventiladores, sábanas enfriadoras, baño de hielo
- Líquidos IV, enfriamiento interno por medio de lavado gástrico o peritoneal con solución fisiológica helada
- En casos extremos hemodiálisis o circulación extracorporal

Para la hipertermia maligna: interrumpir la anestesia y administrar dantroleno (1-2.5 mg/kg cada 6 h cuando menos durante 24 a 48 h) *más* procainamida por el peligro de fibrilación ventricular. El dantroleno también es útil en el síndrome neuroléptico maligno y la hipertermia por medicamentos y algunas veces ayuda en el síndrome por serotonina y tirotoxicosis.



Para una descripción más detallada, véase Kaye KM, Kaye ET, Cap. e5 en el *DVD de Harrison* y *Harrison's Online*; y Dinarello CA, Porat R, Cap. 17, pág. 117; Kaye ET, Kaye EM, Cap. 18, pág. 121; y Gelfand JA, Callahan MV, Cap. 19, pág. 130, en HPMI-17.

38 Dolor y edema de articulaciones

Las molestias musculoesqueléticas son muy frecuentes en los consultorios ambulatorios y constituyen una de las principales causas de discapacidad y ausentismo laboral. El dolor articular se debe estudiar de manera uniforme, minuciosa y lógica para aumentar al máximo las posibilidades de obtener un diagnóstico preciso y planear el seguimiento y tratamiento correspondientes. Algunas

veces el dolor y el edema articular es manifestación de una enfermedad ubicada principalmente en el sistema musculoesquelético y otras refleja una enfermedad generalizada.

VALORACIÓN INICIAL DE UNA MOLESTIA MUSCULOESQUELÉTICA (véase fig. 38-1)

1. *Articular frente a no articular.* ¿El dolor se ubica en una articulación o en alguna estructura periarticular, como un tejido blando o músculo?

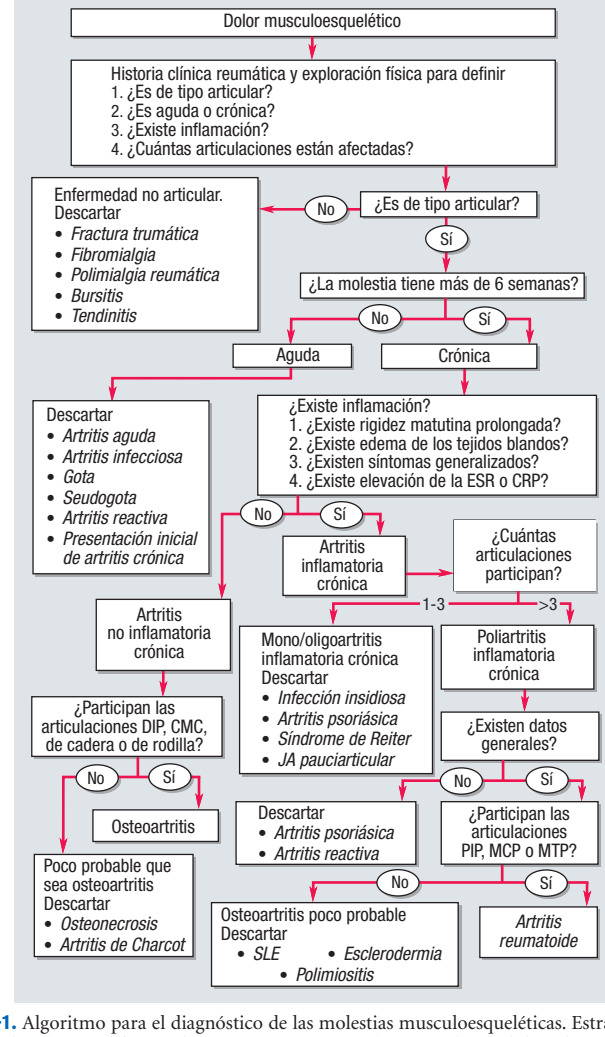


FIGURA 38-1. Algoritmo para el diagnóstico de las molestias musculoesqueléticas. Estrategia para establecer un diagnóstico diferencial (se muestra en *cursivas*). ESR, velocidad de sedimentación globular; CRP, proteína C reactiva; DIP, interfalángica distal; CMC, carpometacarpiana; PIP, interfalángica proximal; MCP, metacarpofalángica; MTP, metatarsofalángica; SLE, lupus eritematoso generalizado; JA, artritis juvenil.

2. *Inflamatoria frente a no inflamatoria*. Se sospecha de una enfermedad inflamatoria ante la presencia de signos circunscritos de inflamación (eritema, calor, edema); datos generalizados (rigidez matutina, fatiga, fiebre, pérdida de peso), o datos de laboratorio de inflamación (trombocitosis, ESR acelerada o elevación de la proteína C reactiva).
3. *Aguda (≤6 semanas) frente a crónica*.
4. *Circunscrita frente a generalizada*.

HISTORIA CLÍNICA

- Edad, sexo, raza y antecedentes familiares
- Inicio de los síntomas (repentino o insidioso), evolución (crónica constante, intermitente, migratoria, aditiva) y duración (aguda frente a crónica)
- Número y distribución de las estructuras afectadas: monoarticular (una articulación), oligoarticular (2-3 articulaciones), poliarticular (>3 articulaciones); simetría
- Otras características articulares: rigidez matutina, efecto del movimiento, características que aumentan o disminuyen los síntomas
- Síntomas extrarticulares: p. ej., fiebre, eritema, pérdida de peso, cambios visuales, disnea, diarrea, disuria, adormecimiento, debilidad
- Acontecimientos recientes: p. ej., traumatismos, administración de fármacos, viajes, otras enfermedades

EXPLORACIÓN FÍSICA

Es importante realizar una exploración física completa prestando especial atención a la piel, mucosas, uñas (que en ocasiones revelan lesiones características de psoriasis) y ojos. Un examen detallado y minucioso de las articulaciones afectadas y no afectadas y de las estructuras periarticulares; esto se realiza de manera ordenada desde la cabeza hasta los pies o desde las extremidades hacia el esqueleto axial; especialmente se debe buscar la presencia o ausencia de:

- Calor y/o eritema
- Edema
- Engrosamiento sinovial
- Subluxación, luxación, deformidad articular
- Inestabilidad articular
- Limitación en las esferas activa y pasiva de movimientos
- Crepitación
- Cambios periarticulares
- Cambios musculares incluida debilidad y atrofia

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Ante un trastorno monoarticular, traumático, inflamatorio o crónico o cuando se acompaña de cambios neurológicos o manifestaciones generalizadas, es necesario realizar una valoración adicional.

- En todas las evaluaciones incluir BH, ESR o proteína C reactiva
- En caso de que existan datos clínicos sugestivos, incluir: factor reumatoide, ANA, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA), antiestreptolisina O, anticuerpos de Lyme
- Cuando existe o se sospecha de una enfermedad generalizada: pruebas de funcionamiento renal/hepático, EGO
- Ácido úrico: útil únicamente cuando se diagnostica gota y se contempla el tratamiento
- CPK, aldolasa: cuando existe dolor muscular, debilidad
- Aspiración y análisis del líquido sinovial: está indicado en caso de monoartritis aguda o cuando se sospecha la posibilidad de una artropatía infecciosa o por cristales. Se examina su: 1) aspecto, viscosidad; 2) cuenta celular y diferencial (sospecha de articulación séptica cuando los leucocitos

son <50 000 µl); 3) cristales utilizando microscopio polarizante; 4) tinción de Gram, cultivos (**fig. 38-2**).

IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA

La radiología convencional utilizando placas simples constituye una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico y clasificación de las enfermedades articulares (**cuadro 38-1**).

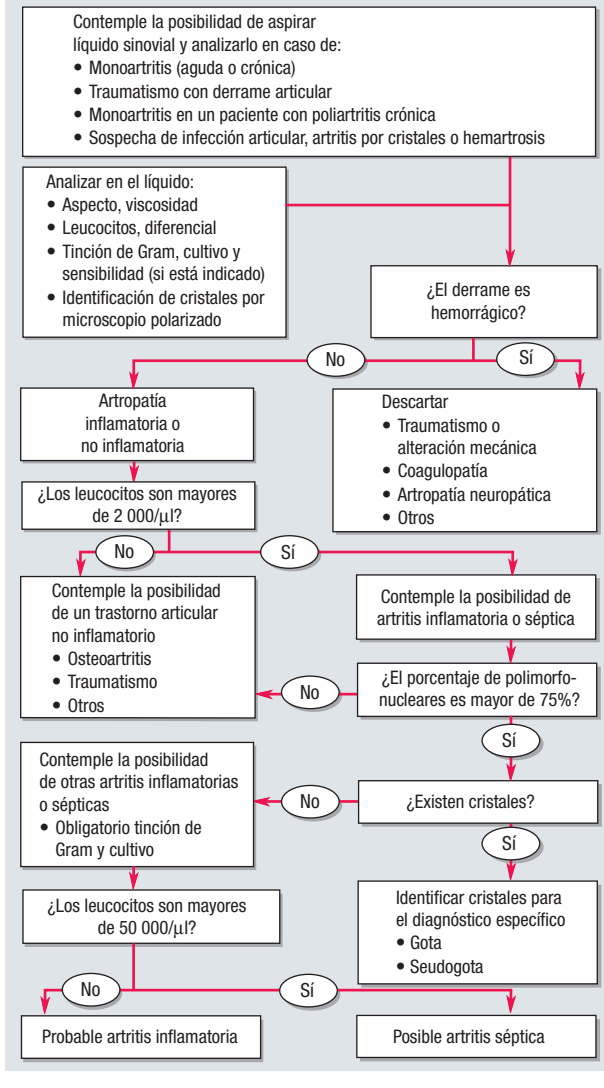


FIGURA 38-2. Algoritmo para el empleo e interpretación de la aspiración y análisis del líquido sinovial.

CUADRO 38-1 APLICACIONES DE LA RADIOLOGÍA CONVENCIONAL EN LAS ENFERMEDADES ARTICULARES

- Traumatismo
- Sospecha de infección articular u ósea crónica
- Discapacidad articular progresiva
- Lesión monoarticular
- Valoración basal de una enfermedad articular crónica
- Cuando se están contemplando modificaciones terapéuticas (p. ej., para artritis reumatoide)

En determinados casos clínicos se realizan otros procedimientos imagenológicos como ecografía, gammagrafía con isótopos radiactivos, tomografía computadorizada y resonancia magnética.

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL PACIENTE ANCIANO

En el anciano, la valoración de las enfermedades articulares y musculoesqueléticas constituye un reto especial puesto que en este grupo de edad el inicio a menudo es insidioso y los trastornos son crónicos, padecen otras enfermedades que causan confusión y muchos de los resultados de los exámenes en la población geriátrica son variables. Si bien casi todas las enfermedades musculoesqueléticas pueden afectar a los ancianos, determinadas enfermedades son especialmente frecuentes. Al valorar a un paciente geriátrico con molestias musculoesqueléticas es importante identificar las consecuencias reumáticas posibles de sus demás enfermedades y tratamientos.

Para una descripción más detallada véase, Cush, JJ, Lipsky PE, Cap. 325, pág. 2149, en HPMI-17.

39 Síncope

El *síncope* es la pérdida transitoria del conocimiento y el tono postural por hipoperfusión cerebral. Puede ser repentino, sin aviso, o bien ser precedido de algunos síntomas previos como aturdimiento, debilidad, náusea, visión borrosa, acúfenos o diaforesis. El término *desfallecimiento* se refiere a los síntomas prodrómicos que preceden a la pérdida del conocimiento en el síncope. El paciente con síncope se encuentra pálido, con un pulso débil, rápido o irregular y la respiración es casi imperceptible; algunas veces exhibe movimientos mioclónicos o clónicos transitorios. Recupera el conocimiento rápidamente si se le mantiene en posición horizontal y se restablece la perfusión cerebral.

VALORACIÓN DEL PACIENTE CON SÍNCOPE

En algunos casos la causa del síncope se manifiesta únicamente en el momento del acontecimiento, dejando muy pocos signos, si es que deja alguno, para el momento en que el médico revisa al paciente. En primer lugar se deben descartar las causas graves; algunas de éstas son una hemorragia interna masiva o un infarto del miocardio, que en ocasiones son indoloros, y arritmias cardiacas. En los ancianos, un desmayo repentino sin ninguna causa evidente debe despertar la sospecha de un bloqueo cardiaco completo o una taquiarritmia. La pérdida del

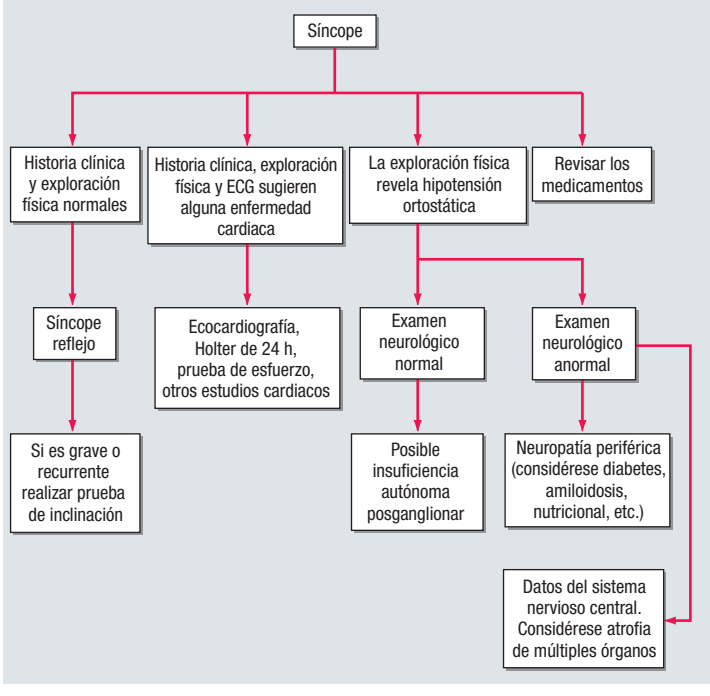


FIGURA 39-1. Valoración del paciente con síncope.

conocimiento en determinadas situaciones, como durante una punción venosa o durante la micción, sugiere que se trata de una anormalidad benigna del tono vascular. La posición del paciente en el momento del síncope es importante; por ejemplo, cuando el síncope ocurre en posición supina es poco probable que sea de causa vasovagal y sugiere una arritmia o convulsión. También se deben tomar en consideración los medicamentos, incluidos los fármacos que se venden sin receta o los suplementos, prestando especial atención a los cambios recientes. Otros síntomas como impotencia, dificultades intestinales o vesicales, alteraciones de la sudoración o una exploración neurológica anormal sugieren una causa neurógena primaria. En la **figura 39-1** se muestra un algoritmo para el síncope.

ETIOLOGÍA

Por lo general la hipoperfusión cerebral transitoria es resultado de algún trastorno del tono vascular o el volumen sanguíneo, incluido el síncope vasovagal y la hipotensión postural, trastornos cardiovasculares como arritmias cardiacas o, en raras ocasiones, enfermedad cerebrovascular (**cuadro 39-1**). Sin embargo, en ocasiones la causa del síncope es multifactorial.

Síncope neurocardiógeno (vasovagal y vasodepresor). Es el desmayo común que experimentan las personas sanas y que causa alrededor de 50% de los episodios de síncope. A menudo es recurrente y es provocado por un ambiente cálido o hacinado, alcohol, fatiga, dolor, hambre, permanecer de pie durante un tiempo prolongado o por situaciones de estrés.

CUADRO 39-1 CAUSAS DE SÍNCOPE

I. Alteraciones del tono vascular o del volumen sanguíneo
  A. Síncopes reflejos
    1. Neurocardiógeno
    2. Situacional
      Tos
      Micción
      Defecación
      Valsalva
      Deglución
    3. Hipersensibilidad del seno carotídeo
  B. Hipotensión ortostática
    1. Medicamentosa (antihipertensivos o vasodilatadores)
    2. Insuficiencia autónoma pura (hipotensión ortostática idiopática)
    3. Atrofia de varios sistemas
    4. Neuropatía periférica (diabética, alcohólica, nutricional, amiloidea)
    5. Desacondicionamiento físico
    6. Simpatectomía
    7. Hipovolemia
II. Enfermedades cardiovasculares
  A. Causas estructurales y obstructivas
    1. Embolia pulmonar
    2. Hipertensión pulmonar
    3. Mixoma auricular
    4. Estenosis de la válvula mitral
    5. Enfermedades miocárdicas (infarto agudo y masivo del miocardio)
    6. Restricción o constricción miocárdica del ventrículo izquierdo
    7. Taponamiento o restricción pericárdica
    8. Obstrucción de la válvula aórtica
    9. Estenosis de la válvula aórtica
    10. Miocardiopatía obstructiva hipertrófica
  B. Arritmias cardiacas
    1. Bradiarritmias
      a. Bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular, paro sinusal, síndrome del seno enfermo
      b. Bloqueo auriculoventricular
    2. Taquiarritmias
      a. Taquicardia supraventricular con enfermedad cardiovascular estructural
      b. Fibrilación auricular con síndrome de Wolff-Parkinson-White
      c. Aleteo auricular con conducción auriculoventricular 1:1
      d. Taquicardia ventricular
III. Enfermedad cerebrovascular
  A. Insuficiencia vertebrobasilar
  B. Jaqueca de la arteria basilar
IV. Otros trastornos que simulan síncope
  A. Metabólicos
    1. Hipoxia
    2. Anemia
    3. Reducción del dióxido de carbono por hiperventilación
    4. Hipoglucemia
  B. Psicógenos
    1. Crisis de ansiedad
    2. Desmayos histéricos
  C. Convulsiones

Hipotensión postural (ortostática). Las circunstancias que lo precipitan son ponerse de pie repentinamente desde la posición de decúbito o ponerse de pie tranquilamente. Es la causa del síncope en 30% de los ancianos; un factor que a menudo contribuye es el uso de fármacos múltiples con antihipertensivos y antidepresivos; quizá también participa el desacondicionamiento físico. Acompaña también a los trastornos del sistema nervioso autónomo, ya sea periférico (diabetes, trastornos nutritivos o polineuropatía amiloidea) o centrales (atrofia de órganos múltiples, enfermedad de Parkinson). Algunos casos son idiopáticos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Crisis de ansiedad. Con frecuencia simula un presíncope, si bien los síntomas no se acompañan de palidez facial ni disminuyen al acostarse. Las crisis a menudo se reproducen por hiperventilación y se acompañan de algunos síntomas de pánico como sensación de peligro inminente, sensación de asfixia, palpitaciones y adormecimiento de los dedos o la región peribucal.

Convulsiones. El diagnóstico diferencial comprende síncope y convulsiones generalizadas. Es más probable que se trate de síncope cuando el acontecimiento fue provocado por dolor agudo o ansiedad u ocurrió al levantarse de la posición de decúbito o sedente. Las convulsiones son independientes de la postura. Muchos pacientes con síncope describen una transición estereotípica de la vigilia a la pérdida del conocimiento que ocurre a lo largo de varios segundos. Las convulsiones se producen repentinamente sin transición o bien son precedidas por un aura que comprende sensación de elevación epigástrica, percepción de olores raros o pensamientos fugaces. El síncope se acompaña de palidez, mientras que las convulsiones se acompañan de cianosis. La duración de la pérdida del conocimiento es muy breve (p. ej., segundos) en el síncope y más prolongada (p. ej., $>$5 min) en una convulsión. En las convulsiones los pacientes se caen con frecuencia y sufren de incontinencia, lo que es raro en el síncope. Después de una convulsión a menudo aparece cefalea y aturdimiento con confusión mental, lo que no sucede después de un síncope.

Hipoglucemia. La hipoglucemia pronunciada suele ser secundaria a una enfermedad grave. La glucemia en el momento de la crisis es diagnóstica.

Desmayo histérico. La crisis por lo general es precedida por un episodio manifiesto de ansiedad. Se distingue del síncope vasopresor por la ausencia de cambios en el pulso y la presión arterial, así como el color de la piel.

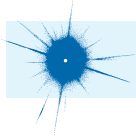
Rx Tratamiento del síncope

El tratamiento depende de la causa de fondo. Los pacientes con síncope vasovagal deben evitar las situaciones o estímulos que provocan las crisis. Pueden prevenir los episodios causados por hipovolemia, consumiendo líquidos y sal antes del acontecimiento que lo provoca.

En el síncope vasovagal resistente es necesario administrar farmacoterapia. Los medicamentos más utilizados son los antagonistas adrenérgicos β (25-50 mg de metoprolol cada 12 h; 25-50 mg de atenolol diario; o 10-20 mg de nadolol cada 12 h; todas son dosis de inicio); también son efectivos los inhibidores de la captación de serotonina (20-40 mg diario de paroxetina o 25 a 50 mg diario de sertralina) o bupropión SR (150 mg diario). El mineralocorticoide, hidrofludrocortisona (0.1-0.2 mg diario) o el agonista α proamatina (2.5 a 10 mg cada 8 o 12 h) son útiles en los pacientes refractarios con síncope vasovagal recurrente, pero sus efectos colaterales, incluida la elevación de la presión arterial en reposo, limitan su aplicación. Los estudios clínicos más recientes sugieren que la respuesta al tratamiento farmacológico varía según la

edad. En los pacientes cuyos episodios de síncope vasovagal son frecuentes o se acompañan de asistolia prolongada, se debe colocar un marcapasos permanente.

El tratamiento de la hipotensión ortostática se revisa en el capítulo 196.



Para una revisión mas detallada, véase Carlson MD, Cap. 21, pág. 139, en HPMI-17.

40 Mareo y vértigo

VALORACIÓN DEL PACIENTE CON MAREO O VÉRTIGO

Los pacientes utilizan el término *mareo* para describir a una gran variedad de sensaciones de inestabilidad o falta de equilibrio durante la marcha. Por lo general es posible distinguir entre *desmayo* (presíncope, cap. 39) y *vértigo* (ilusión o alucinación de un movimiento del cuerpo o el ambiente, por lo general sensación de estar girando) por medio de una historia clínica detallada.

Cuando el significado de "mareo" es incierto, es útil realizar pruebas de provocación. La maniobra de Valsalva, la hiperventilación o los cambios posturales que provocan ortostasis reproducen la sensación de desmayo. Una prueba provocadora sencilla para reproducir vértigo es la rotación rápida en una silla giratoria. El vértigo benigno de posición se identifica colocando la cabeza volteada de un paciente en decúbito en extensión sobre el borde de la cama para despertar el vértigo y el nistagmo característicos. Cuando se sospecha que la causa del vértigo es central (p. ej., no existen signos de vértigo periférico pero sí otras anormalidades neurológicas), se debe descartar de inmediato algún problema central. Por lo general el primer estudio es una resonancia magnética de la fosa posterior y, según los resultados, se lleva a cabo una angiografía vertebrobasilar o potenciales evocados. Los estudios de la función vestibular, incluida la electronistagmografía (con calor) ayudan a distinguir entre las causas centrales y periféricas.

SENSACIÓN DE DESMAYO

La sensación de desmayo por lo general se describe como aturdimiento seguido de visión borrosa y balanceo postural acompañado de sensación de calor, diaforesis y náusea. Es un síntoma que traduce una irrigación u oxigenación deficiente o, en raras ocasiones, un aporte insuficiente de glucosa en el cerebro. Puede ocurrir antes de un síncope de cualquier causa (cap. 39) y con la hiperventilación o hipoglucemia. En algunos casos raros el aturdimiento constituye el aura de una convulsión. El aturdimiento crónico es una molestia somática frecuente en los pacientes con depresión.

VÉRTIGO

Por lo general es secundario a un trastorno del sistema vestibular; también contribuyen las anormalidades del sistema visual o somatosensorial. Con frecuencia se acompaña de náusea, inestabilidad postural y ataxia durante la marcha; en ocasiones es provocado o empeora con los movimientos de la cabeza.

CUADRO 40-1 CARACTERÍSTICAS DE LOS VÉRTIGOS CENTRAL Y PERIFÉRICO

Signo o síntoma	Periférico (laberinto)	Central (tallo cerebral o cerebelo)
Dirección del nistagmo concomitante	Unidireccional; fase rápida opuesta a la lesión[a]	Bidireccional o unidireccional
Nistagmo horizontal puro sin componente de torsión	Raro	Frecuente
Nistagmo vertical o puro de torsión	Nunca	Algunas veces
Fijación visual	Inhibe al nistagmo y al vértigo	Sin inhibición
Magnitud del vértigo	Pronunciado	A menudo leve
Dirección del giro	Hacia la fase rápida	Variable
Dirección de la caída	Hacia la fase lenta	Variable
Duración de los síntomas	Finita (minutos, días, semanas) pero recurrente	Algunas veces crónico
Acúfenos y/o hipoacusia	Frecuente	Por lo general ausente
Anormalidades concomitantes del SNC	No	Muy frecuente (p. ej., diplopía, hipo, neuropatías craneales, disartria)
Causas comunes	Vértigo postural paroxístico benigno, infección (laberintitis), neuronitis de Ménière, isquemia, traumatismo, toxina	Vascular, desmielinizante, neoplasia

[a]En la enfermedad de Ménière, la dirección de la fase rápida es variable.

El *vértigo fisiológico* es secundario a un movimiento desconocido (mareo de la navegación) o a un desequilibrio en el sistema de información visual-propioceptiva-vestibular (vértigo de altura, vértigo visual durante una escena de persecución en una película). El vértigo verdadero casi nunca constituye un síntoma previo al sincope.

El *vértigo patológico* es causado por una lesión del sistema nervioso periférico (laberinto u octavo par) o central. El primer paso en el diagnóstico es distinguir entre ambas (**cuadro 40-1**).

Vértigo periférico. Por lo general es intenso y se acompaña de náuseas y vómito. Otras veces aparecen acúfenos, sensación de plenitud auricular o pérdida de la audición. Casi siempre se observa un nistagmo espasmódico característico. El nistagmo no cambia de dirección con la mirada, suele ser horizontal con un componente de torsión y su última fase se aleja del lado de la lesión. Es inhibido por la fijación visual. El paciente siente que gira hacia el lado contrario de la lesión y tiende a mostrar dificultad para caminar, cayéndose hacia el lado de la lesión, especialmente en la oscuridad o con los ojos cerrados. No existen otras anomalías neurológicas.

La *disfunción laberíntica unilateral aguda* es causada por infecciones, traumatismos o isquemia. Con frecuencia la causa es inespecífica y se utiliza el término inespecífico *laberintitis aguda* (o neuritis vestibular) para describirla; se ha culpado al virus tipo 1 del herpes simple. Las crisis son breves y dejan al paciente con vértigo leve por varios días: en algunos casos los episodios son recurrentes. La *disfunción laberíntica bilateral aguda* suele ser secundaria a fármacos (aminoglucósidos) o alcohol. La *disfunción laberíntica aguda recurrente* con signos y síntomas de problemas

CUADRO 40-2 VÉRTIGO POSTURAL PAROXÍSTICO BENIGNO Y VÉRTIGO POSTURAL CENTRAL

Características	BPPV	Central
Latencia[a]	3-40 s	No: vértigo y nistagmo inmediato
Fatiga[b]	Sí	No
Dependencia[c]	Sí	No
Intensidad del vértigo	Pronunciada	Leve
Reproducibilidad[d]	Variable	Buena

[a] Es el intervalo que transcurre entre el cambio de la posición de la cabeza y el comienzo de los síntomas.
[b] Desaparición de los síntomas conservando la posición nociva.
[c] Los síntomas disminuyen con los ensayos subsecuentes.
[d] Probabilidad de reproducir los síntomas durante una sesión de exploración física.

cocleares suele ser secundaria a *enfermedad de Ménière* (vértigo recurrente acompañado de acúfenos e hipoacusia). El vértigo postural casi siempre es precipitado por la posición de decúbito. El *vértigo paroxístico benigno postural* del canal semicircular posterior es especialmente frecuente; el patrón del nistagmo es distintivo (**cuadro 40-2**). En algunos casos, el vértigo postural paroxístico benigno aparece después de un traumatismo, pero por lo general es idiopático; desaparece espontáneamente después de varias semanas o meses. Los schwannomas del octavo par craneal (neuroma acústico) se acompañan de síntomas auditivos como hipoacusia y acúfenos, algunas veces con debilidad facial y pérdida sensitiva por la lesión del séptimo y quinto pares craneales. En los pacientes con vértigo incapacitante crónico y agorafobia, crisis de pánico y una exploración neurológica normal sin nistagmo se debe descartar la posibilidad de *vértigo psicógeno*.

Vértigo central. Se identifica por la presencia de signos anormales del tallo cerebral o del cerebelo como disartria, diplopía, disfagia, hipo, u otras anomalías de los pares craneales, debilidad o ataxia de las extremidades; según la causa, algunos casos se acompañan de cefalea. El nistagmo puede ser de casi cualquier tipo (p. ej., vertical o multidireccional) pero por lo general es horizontal sin un componente de torsión y cambia de dirección con la mirada. El nistagmo central no es inhibido por la fijación. El vértigo central puede ser crónico, leve y no suele acompañarse de acúfenos ni hipoacusia. En ocasiones es secundario a problemas vasculares, desmielinizantes o neoplásicos. Otras veces es manifestación de jaqueca o, en raras ocasiones, de epilepsia del lóbulo temporal.

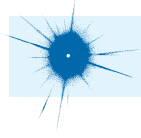
Rx Tratamiento del vértigo

El tratamiento del vértigo agudo consta de reposo en cama (uno o dos días máximo) y supresores vestibulares (**cuadro 40-3**). Cuando el vértigo persiste más allá de unos cuantos días, la mayoría de los médicos aconseja la deambulación con el fin de inducir un mecanismo compensador central, no obstante la molestia a corto plazo que percibe el paciente. El vértigo postural paroxístico benigno responde de manera dramática a los ejercicios posturales como el procedimiento de Epley diseñado para vaciar las partículas del canal semicircular (*www.charite.de/ch/neuro/vertigo.html*). La enfermedad de Ménière responde a una alimentación con poca sal (1 g diario) o a un diurético. Los episodios recurrentes de vértigo con jaqueca se tratan con fármacos contra la migraña (cap. 35). Existe información sugiriendo que los glucocorticoides mejoran la probabilidad de recuperación en la neuritis vestibular.

CUADRO 40-3 TRATAMIENTO DEL VÉRTIGO

Fármaco[a]	Posología[b]
Antihistamínicos	
Meclizina	25-50 mg cada 8 h
Dimenhidrinato	50 mg cada 12-24 h
Prometazina[c]	Supositorio de 25-50 mg o IM
Benzodiazepinas	
Diazepam	2.5 mg cada 8 a 24 h
Clonazepam	0.25 mg cada 8 a 24 h
Fenotiazinas	
Proclorperazina[c]	5 mg IM o supositorio de 25 mg
Anticolinérgicos[d]	
Escopolamina transdérmica	Parche
Simpaticomiméticos[d]	
Efedrina	25 g diarios
Preparaciones combinadas[d]	
Efedrina y prometazina	25 mg diarios de cada uno
Ejercicio	
Maniobras posturales[e]	
Rehabilitación vestibular[f]	
Otras	
Diuréticos o reducción de la sal (1 g/día)[g]	
Antimigrañosos[h]	
Cirugía del oído interno[i]	
Glucocorticoides[c]	100 mg diarios durante tres días, reduciendo lentamente 20 mg cada tercer día

[a] Todos los medicamentos están aprobados por la *U.S. Food and Drug Administration*, pero la mayor parte no ha sido aprobado para el tratamiento del vértigo.
[b] Dosis habitual (a menos que se mencione lo contrario) de inicio en adultos; la dosis de mantenimiento se logra aumentando gradualmente.
[c] Sólo para el vértigo agudo.
[d] Sólo para cinetosis.
[e] Para el vértigo postural paroxístico benigno.
[f] Para el vértigo fuera de Ménière y postural.
[g] Para la enfermedad de Ménière.
[h] Para vértigo con jaqueca (véase el cap. 35 para obtener una lista de los antimigrañosos profilácticos).
[i] Para la fístula perilinfática y los casos de enfermedad de Ménière rebelde al tratamiento.



Para una descripción más detallada, véase Daroff RB, Cap. 22, pág. 144, en HPMI-17.

41 Pérdida visual aguda y diplopía

VALORACIÓN DEL PACIENTE

Es muy importante medir con precisión la agudeza visual en cada ojo (con lentes). Además, deben examinarse pupilas, movimientos oculares, alineación ocular y campos visuales. La exploración con lámpara de hendidura permite excluir la posibilidad de infección corneal, traumatismo, glaucoma, uveítis y catarata. Para el examen oftalmoscópico con el fin de inspeccionar la papila y la retina, es necesario dilatar la pupila con topicamida al 1% y fenilefrina al 2.5%; el riesgo de provocar una crisis de glaucoma de ángulo cerrado es remota.

La definición del campo visual por medio de visualización digital permite ubicar las lesiones en la vía visual (**fig. 41-1**); en algunos casos es necesario recurrir a una prueba formal con un perímetro. El objetivo es definir si la lesión se ubica por delante, en o por detrás del quiasma óptico. Un escotoma confinado a un ojo es secundario a una lesión anterior que afecta al nervio óptico o al globo ocular. La prueba mediante oscilación de la fuente de luz podría revelar un defecto pupilar aferente. Para el diagnóstico casi siempre bastan el interrogatorio clínico y la exploración oftálmica. Cuando existe hemianopsia bitemporal, la lesión se ubica en el quiasma óptico (p. ej., adenoma hipofisario, meningioma). La pérdida de campos visuales homónimos indica una lesión retroquiasmática que se extiende a la vía óptica, el cuerpo geniculado lateral, las radiaciones ópticas o la corteza visual (p. ej., accidente vascular, tumor, absceso). En cualquier paciente con hemianopsia bitemporal u homónima se recomienda realizar estudios de neuroimagen.

PÉRDIDA VISUAL TRANSITORIA O REPENTINA

1. La *amaurosis fugaz* (*ceguera monocular transitoria;* accidente isquémico transitorio de la retina) suele ser secundaria a una embolia retiniana o a una estenosis pronunciada de la carótida ipsolateral. La obstrucción prolongada de la arteria central de la retina provoca el aspecto clásico del fondo ocular con la retina infartada de aspecto lechoso y la fóvea color rojo cereza. Cualquier paciente con compromiso de la circulación retiniana debe evaluarse de inmediato en busca de factores de riesgo de accidente vascular cerebral (p. ej., ateroma carotídeo, cardiopatía, fibrilación auricular).
2. La *insuficiencia vertebrobasilar* y la embolia en la circulación posterior pueden confundirse con amaurosis fugaz, puesto que muchos pacientes adscriben en forma errónea sus síntomas a uno de los ojos, cuando de hecho afectan al hemicampo derecho o izquierdo de ambos ojos. Cuando se interrumpe la circulación de la corteza visual, la visión se torna gris, en ocasiones con centelleos u otros síntomas que simulan *migraña*. En ocasiones, la historia clínica es la única guía para llegar a un diagnóstico correcto. Debe interrogarse a los pacientes sobre el patrón y la duración precisos de la pérdida visual, así como respecto de otros síntomas neurológicos como diplopía, vértigo, adormecimiento o debilidad.
3. La *hipertensión maligna* puede inducir pérdida visual por la presencia de exudados, hemorragias, manchas algodonosas (infartos focales en la capa de fibras nerviosas) y edema de la papila.
4. En la *oclusión de la vena central de la retina* o de alguna de sus ramas, el examen de fondo de ojo revela venas ingurgitadas y flebíticas, con hemorragias retinianas extensas.
5. En la *degeneración macular* senil, que se caracteriza por drusas y cicatrización extensa del epitelio pigmentario, la fuga de sangre o líquido desde las membranas neovasculares subretinianas puede inducir pérdida visual central repentina.
6. La presencia de fosfenos y moscas vítreas puede indicar un *desprendimiento vítreo* reciente. La separación del humor vítreo de la retina constituye un acontecimiento involutivo frecuente

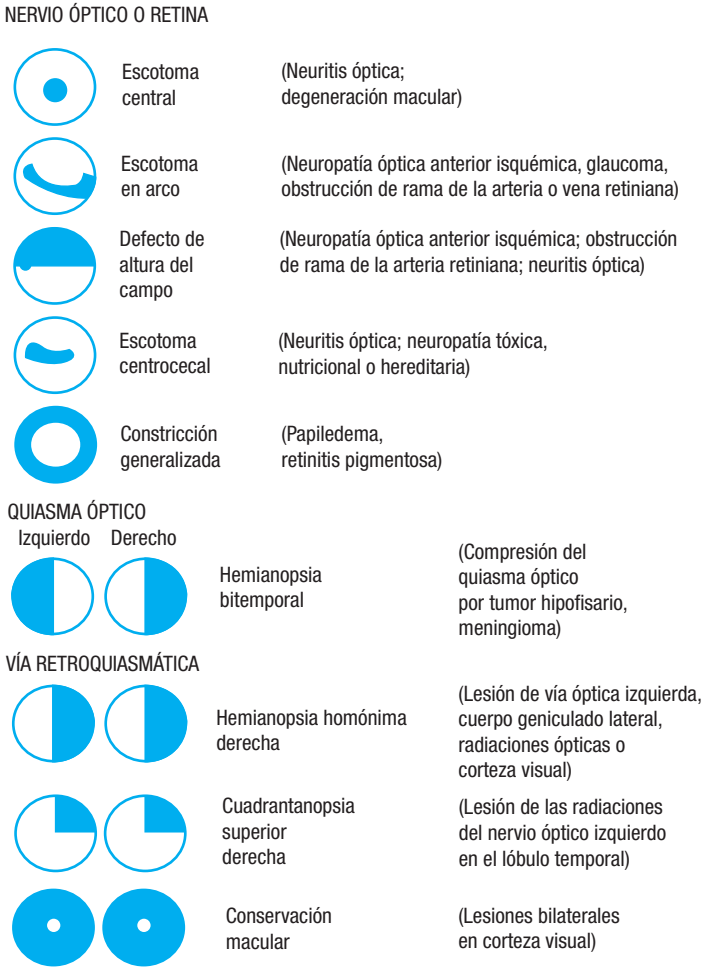


FIGURA 41-1. Defectos de los campos visuales debidos a lesiones de las vías ópticas.

en los ancianos. Es inocuo, a menos que provoque una tracción suficiente capaz de causar *desprendimiento de la retina*.

7. En los pacientes diabéticos, algunas veces se forma una *hemorragia vítrea* por neovascularización retiniana.
8. El término *papiledema* se refiere al edema de papila debido a hipertensión intracraneana. Con frecuencia se acompaña de oscurecimiento visual transitorio, pero la agudeza visual no se modifica a menos que sea pronunciado, prolongado, o se acompañe de exudados o hemorragia maculares. Deben obtenerse neuroimágenes para excluir un tumor intracraneal. Si son negativas se recurre a una punción lumbar para confirmar la hipertensión intracraneal. El *seudotumor cerebral* (hipertensión intracraneal idiopática) es un diagnóstico de exclusión. La

mayoría de las pacientes son mujeres jóvenes y obesas; algunas padecen trombosis ocultas del seno venoso cerebral. El tratamiento consiste en acetazolamida, punciones lumbares repetidas y pérdida de peso. En algunas pacientes es necesario realizar una derivación lumboperitoneal o una fenestración de la vaina del nervio óptico.

9. La *neuritis óptica* es una causa frecuente de edema unilateral de la papila y pérdida visual. Cuando la inflamación es retrobulbar, el fondo tiene aspecto normal en la exploración inicial. La paciente típica es una mujer de 15 a 45 años, con dolor que se desencadena con los movimientos oculares. En las pacientes con enfermedad grave los glucocorticoides, como la metilprednisolona (1 g/día durante tres días) seguida de prednisona oral (1 mg/kg/día durante 11 días), aceleran la recuperación pero no modifican la agudeza visual final (que se determina seis meses después de la crisis). Cuando la resonancia magnética exhibe varias lesiones desmielinizantes debe contemplarse la posibilidad de administrar tratamiento para esclerosis múltiple (cap. 200). La neuritis óptica que afecta ambos ojos de manera simultánea o secuencial sugiere neuromielitis óptica.
10. La *neuropatía óptica anterior isquémica* (AION, *anterior ischemic optic neuropathy*) es un infarto de la cabeza del nervio óptico debido a hipoperfusión de las arterias ciliares posteriores. Estos pacientes sufren pérdida visual repentina, a menudo al despertar, y cursan con edema indoloro de la papila. Es importante distinguir entre una AION idiopática y una arterítica. Esta última se debe a *arteritis temporal de células gigantes* y requiere tratamiento inmediato con glucocorticoides para prevenir la amaurosis. En el paciente anciano con edema agudo de la papila o síntomas sugestivos de polimialgia reumática debe medirse la velocidad de sedimentación globular.

VISIÓN DOBLE (DIPLOPÍA)

Primer paso: esclarecer si la diplopía persiste en alguno de los ojos después de cubrir el ojo opuesto; si el resultado es positivo, el diagnóstico es diplopía monoocular, casi siempre debida a alguna enfermedad intrínseca del ojo sin consecuencias graves para el paciente.

En un paciente con diplopía durante la exploración física, las pruebas de movilidad casi siempre revelan alguna anomalía de los desplazamientos oculares. No obstante, si el grado de separación angular entre las imágenes dobles es pequeño, la limitación de los movimientos oculares es sutil y difícil de identificar. En estos casos, vale la pena recurrir a una prueba con el ojo cubierto. Mientras el paciente fija la mirada en un objetivo lejano se cubre un ojo mientras que en el otro se observa el movimiento de corrección para fijar la mirada. En ausencia de este movimiento, el procedimiento se repite para el ojo contrario. Cuando la diplopía es genuina esta prueba revela falta de alineación ocular, en especial al voltear o inclinar la cabeza hasta la posición que genera los síntomas más intensos.

En el **cuadro 41-1** se resumen las causas más frecuentes de diplopía. Los datos de la exploración física en las parálisis aisladas de los nervios motores oculares son:

- Par craneal III: ptosis y desviación de la mirada hacia abajo y afuera, con diplopía vertical y horizontal. La presencia de una pupila midriática sugiere compresión directa del tercer par; en estos casos debe descartarse con urgencia la posibilidad de un aneurisma de la arteria comunicante posterior.
- Par craneal IV: diplopía vertical con ciclotorsión; el ojo afectado tiene elevación discreta, y se observa limitación de la depresión cuando el ojo se mantiene en aducción. Algunos pacientes inclinan la cabeza hacia el lado opuesto (p. ej., inclinan la cabeza hacia la izquierda en la paresia del cuarto par derecho).
- Par craneal VI: diplopía horizontal con estrabismo; el ojo afectado no se puede abducir.

En los pacientes con hipertensión o diabetes a menudo se producen parálisis aisladas de algún nervio motor ocular. Casi siempre se resuelven en forma espontánea transcurridos algunos meses.

La ocurrencia aparente de parálisis múltiples de los nervios motores oculares, u oftalmoplejía difusa, sugiere la posibilidad de miastenia grave. En esta enfermedad las pupilas siempre son nor-

CUADRO 41-1 CAUSAS FRECUENTES DE DIPLOPÍA

Accidente vascular en el tallo cerebral (desviación oblicua, parálisis nuclear o fascicular)
Infarto microvascular (parálisis de pares craneales III, IV o VI)
Tumor (tallo cerebral, seno cavernoso, fisura orbitaria superior, órbita)
Esclerosis múltiple (oftalmoplejía internuclear, parálisis de nervios oculares motores)
Aneurisma (par III)
Hipertensión intracraneal (par VI)
Inflamación posvírica
Meningitis (bacteriana, micótica, granulomatosa, neoplásica)
Fístula o trombosis del seno cavernoso
Herpes zoster
Síndrome de Tolosa-Hunt
Síndrome de Wernicke-Korsakoff
Botulismo
Miastenia grave
Síndrome de Guillain-Barré o Fisher
Enfermedad de Graves
Seudotumor orbitario
Miositis orbitaria
Traumatismo
Celulitis orbitaria

males. No siempre se acompaña de debilidad generalizada. Las parálisis múltiples de los nervios oculares motores deben investigarse por medio de neuroimágenes con foco en el seno cavernoso, la fisura orbitaria superior y el ápice orbitario, donde los tres nervios se encuentran en gran proximidad. La diplopía que no puede explicarse por la parálisis de un solo nervio motor ocular también puede relacionarse con meningitis carcinomatosa o micótica, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Fisher o síndrome de Tolosa-Hunt.

Para consultar una discusión más detallada, véase Horton JC, Cap. 29, pág. 180, en HPMI-17.

42 Debilidad y parálisis

VALORACIÓN DEL PACIENTE

La *debilidad* es la reducción de la fuerza en uno o más músculos. El término *parálisis* indica una debilidad tan pronunciada que el músculo no puede contraerse, mientras que el término *paresia* se refiere a la debilidad leve o moderada. Los prefijos "hemi" se refieren a una mitad del cuerpo, "para" a ambas extremidades inferiores, y "cuadri" a las cuatro extremidades. El sufijo "plejía" significa debilidad pronunciada o parálisis.

El paciente suele confundir la tendencia a la *fatiga muscular* excesiva o la limitación de la función, debida a dolor o rigidez articular, con la debilidad. Algunas veces requiere más tiempo para ejercer su fuerza máxima, y esta *bradicinesia* puede tomarse por debilidad. Asimismo, la hiposensibilidad propioceptiva exagerada podría confundirse con debilidad puesto que no

CUADRO 42-1 SIGNOS QUE DISTINGUEN EL ORIGEN DE LA DEBILIDAD

Signo	Neurona motora superior	Neurona motora inferior	Miopática
Atrofia	Ausente	Pronunciada	Leve
Fasciculaciones	Ausentes	Frecuentes	Ausentes
Tono muscular	Espasticidad	Disminuido	Normal/disminuido
Distribución de la debilidad	Piramidal/regional	Distal/segmentaria	Proximal
Reflejos tendinosos	Hiperactivos	Hipoactivos/ausentes	Normales/hipoactivos
Signo de Babinski	Presentes	Ausente	Ausente

existe la información de retroalimentación adecuada sobre la dirección y la fuerza de los movimientos. Por último, la *apraxia*, trastorno en que existe dificultad para planear e iniciar un movimiento especializado o aprendido, algunas veces se interpreta como debilidad.

La historia clínica debe centrarse en el ritmo con que apareció la debilidad, la presencia de síntomas neurológicos sensitivos y de otro tipo, los antecedentes farmacológicos, las enfermedades predisponentes y los antecedentes familiares.

La debilidad o parálisis de manera típica se acompaña de otras anomalías neurológicas que ayudan a precisar el sitio de la lesión responsable (**cuadro 42-1**). Es importante distinguir la debilidad generada por trastornos de la neurona motora superior (es decir, neuronas motoras

CUADRO 42-2 CAUSAS FRECUENTES DE DEBILIDAD

Neurona motora superior

Corteza: isquemia, hemorragia, tumoración intrínseca (cáncer primario o metastático, absceso), tumor extrínseco (hematoma subdural), degenerativa (esclerosis lateral amiotrófica)
Materia blanca subcortical/cápsula interna: isquemia, hemorragia, tumor intrínseco (cáncer primario o metastático, absceso), inmunológica (esclerosis múltiple); infecciosa (leucoencefalopatía multifocal progresiva)
Tallo cerebral: isquemia, inmunológica (esclerosis múltiple)
Médula espinal: compresión extrínseca (espondilosis cervical, cáncer metastático, absceso epidural), inmunológica (esclerosis múltiple, mielitis transversa), infecciosa (mielopatía por sida), mielopatía por HTLV-1, tabes dorsal); deficiencia nutricional (degeneración combinada subaguda)

Unidad motora

Neurona motora raquídea: degenerativa (esclerosis lateral amiotrófica); infecciosa (poliomielitis)
Raíces raquídeas: compresiva (discopatía degenerativa); inmunológica (síndrome de Guillain-Barré); infecciosa (polirradiculopatía por sida, enfermedad de Lyme)
Nervios periféricos: metabólica (diabetes mellitus, uremia, porfiria), tóxica (etanol, metales pesados, diversos medicamentos, difteria), nutricional (deficiencia de vitamina B_{12}), inflamatoria (poliarteritis nudosa), hereditaria (Charcot-Marie-Tooth), inmunitaria (paraneoplásica, paraproteinemia), infecciosa (polineuropatía por sida y mononeuritis múltiple); compresiva (pinzamiento)
Unión neuromuscular: inmunitaria (miastenia grave); tóxica (botulismo, aminoglucósidos)
Músculo: inflamatoria (polimiositis, miositis por cuerpos de inclusión), degenerativa (distrofia muscular), tóxica (glucocorticoides, etanol, AZT), infecciosa (triquinosis), metabólica (hipotiroidismo, parálisis periódica), congénita (enfermedad musculoesquelética proximal y del tronco ([*central core disease*])

CUADRO 42-3 DISTINCIÓN CLÍNICA DE LA DEBILIDAD CON BASE EN SU PUNTO DE ORIGEN EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Ubicación de la lesión	Patrón de la debilidad	Signos concomitantes
Neurona motora superior		
Corteza cerebral	Hemiparesia (predominio en cara y brazo, o pierna)	Pérdida sensorial unilateral; convulsiones, hemianopsia o cuadrantanopsia homónima, afasia, apraxia, desviación preferencial de la mirada
Cápsula interna	Hemiparesia (cara, brazo y pierna por igual)	Pérdida sensorial unilateral; hemianopsia o cuadrantanopsia homónima
Tallo cerebral	Hemiparesia (brazo y pierna; la cara podría no afectarse)	Vértigo, náusea y vómito, ataxia y disartria, movimientos oculares anormales, disfunción de pares craneales, alteración del estado de conciencia, síndrome de Horner
Médula espinal	Cuadriparesia cuando es mesocervical o superior Paraparesia si es cervical distal o dorsal	Nivel sensitivo; disfunción intestinal y vesical
	Hemiparesia bajo el nivel de la lesión (Brown-Séquard)	Dolor contralateral/pérdida de la sensibilidad a la temperatura bajo el nivel de la lesión
Unidad motora		
Neurona motora raquídea	Debilidad difusa, en ocasiones altera control del lenguaje y la deglución	Fasciculaciones y atrofia muscular; sin pérdida sensitiva
Raíz nerviosa	Debilidad con patrón radicular	Pérdida sensitiva en dermatomas; en lesiones compresivas es frecuente el dolor radicular
Nervio periférico		
Polineuropatía	Debilidad distal, por lo general con predominio en pies (más que en manos); casi siempre simétrica	Pérdida sensitiva distal, más frecuente en manos que en pies
Mononeuropatía	Debilidad en la distribución de un solo nervio	Pérdida de la sensibilidad en la distribución de un solo nervio
Unión neuromuscular	Debilidad con fatiga muscular, por lo general con afección ocular que genera diplopía y ptosis	Sin pérdida sensitiva; sin cambios de los reflejos
Músculo	Debilidad proximal	Sin pérdida sensitiva; hiporreflexia sólo cuando es grave; en ocasiones hipersensibilidad muscular

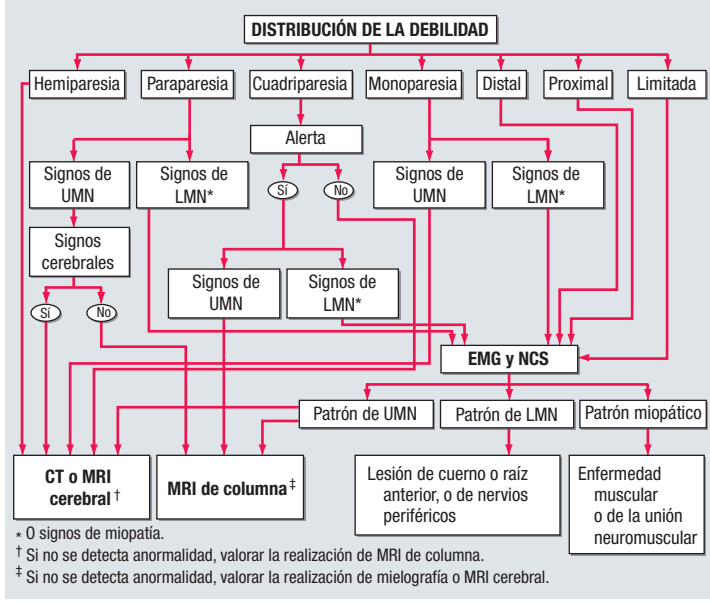
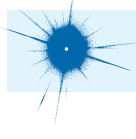


FIGURA 42-1. Algoritmo para la valoración inicial del paciente con debilidad. EMG, electromiografía; LMN, neurona motora inferior; NCS, estudios de conducción nerviosa; UMN, neurona motora superior.

de la corteza cerebral y sus axones que descienden a través de la materia blanca subcortical, la cápsula interna, el tallo cerebral y la médula espinal) de aquélla por trastornos de la unidad motora (esto es, las neuronas motoras inferiores ubicadas en el cuerno anterior de la médula espinal, y sus axones en las raíces raquídeas y los nervios periféricos, la unión neuromuscular y el músculo esquelético).

En el **cuadro 42-2** se enumeran causas comunes de debilidad de acuerdo con el sitio primario de patología. En el **cuadro 42-3** se resumen los patrones de las lesiones que afectan diversas regiones del sistema nervioso.

En la **figura 42-1** se muestra un algoritmo para el estudio inicial del paciente con debilidad.



Para consultar una discusión más detallada, véase Aminoff MA, Cap. 23, pág. 147, en HPMI-17.

43 Temblor y discinesias

VALORACIÓN DEL PACIENTE CON TEMBLOR Y DISCINESIAS

Se dividen en dos: variedades rígidas acinéticas, con rigidez muscular y movimientos lentos, y variedades hipercinéticas, con movimientos involuntarios. En ambas variedades se conserva la fuerza. La mayor parte de los movimientos anormales proviene de alteraciones en los circuitos de los ganglios basales; las causas más frecuentes son enfermedades degenerativas (hereditarias e idiopáticas), medicamentosas, insuficiencia de varios órganos y sistemas, infección del SNC e isquemia. A continuación se resumen las características clínicas de las diversas discinesias.

Bradicinesia. Incapacidad para iniciar cambios en la actividad o para realizar movimientos voluntarios ordinarios rápida y fácil. Los movimientos son lentos y hay poca movilidad automática, como el parpadeo y la oscilación de los brazos al caminar. La causa más frecuente es la enfermedad de Parkinson (cap. 193).

Temblor. Oscilación rítmica de una parte del cuerpo por contracciones musculares intermitentes, casi siempre en la porción distal de las extremidades y con menos frecuencia en la cabeza, lengua o mandíbula. El temblor evidente durante el reposo, con una frecuencia de cuatro a cinco movimientos por segundo, suele deberse a enfermedad de Parkinson. El temblor postural fino de ocho a 10 movimientos por segundo en ocasiones es una exageración del temblor fisiológico normal o indica temblor esencial familiar. El temblor intencional, que es más pronunciado durante los movimientos voluntarios hacia un objetivo, acompaña a las enfermedades de la vía cerebelosa.

Temblor esencial. Es la discinesia más común. Es importante distinguir el temblor esencial del temblor que acompaña a la enfermedad de Parkinson incipiente (cuadro 43-1). La fisiopatología del temblor esencial se desconoce. Aproximadamente 50% de los casos tiene antecedentes heredofamiliares con un patrón hereditario autosómico dominante. Muchos casos son leves y no requieren tratamiento. Cuando obstaculiza las actividades de la vida diaria como comer y escribir, el tratamiento con primidona (25-100 mg/día) o propranolol (20 a 80 mg diario) provoca mejoría en 50% de los pacientes. En algunas enfermedades resistentes, el tratamiento quirúrgico es efectivo.

Distonía. Consta de contracciones musculares involuntarias repetidas que a menudo provocan torsión con una postura anormal. Las distonías son generalizadas o focales.

CUADRO 43-1 CARACTERÍSTICAS DEL EXAMEN AVANZADO: DISTINCIÓN ENTRE EL TEMBLOR ESENCIAL Y EL TEMBLOR DE PARKINSON

	Temblor esencial	Temblor de Parkinson
Velocidad	5 a 10 Hz	4 a 6 Hz
Simetría	Bilateral	Por lo general asimétrico
Componente más frecuente	Postural	En reposo
Otros síntomas de Parkinson	Ausentes	Presentes
Mejora con el alcohol	Frecuente	Pocas veces
Antecedentes heredofamiliares	Casi siempre	Por lo general ausentes

Las distonías focales son frecuentes e incluyen blefaroespasmo; disfonía espasmódica de las cuerdas vocales; distonía bucomandibular de la cara, labios, lengua y mandíbula; distonía cervical de los músculos del cuello (tortícolis), y distonías de las extremidades que se utilizan de manera específica en determinada actividad, como el calambre del escritor, al tocar cierto instrumento o tirar cerca del hoyo en el golf.

La distonía idiopática con torsión es una variedad básicamente infantil de distonía generalizada con herencia autosómica dominante que predomina en familias de judíos ashkenazíes; la mayor parte está ligada a una mutación en el gen *DYT1* en el cromosoma 9. Otras distonías generalizadas son provocadas por determinados fármacos como antieméticos y medicamentos utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

El tratamiento de las distonías focales comprende inyecciones de toxina botulínica en los músculos afectados. Todos los tipos de distonía responden a los anticolinérgicos (p. ej., 20 a 120 mg diarios de trihexifenidil), benzodiazepinas, baclofén o anticonvulsivos. Algunos casos rebeldes responden al tratamiento quirúrgico, incluida la estimulación cerebral profunda (DBS).

Coreoatetosis. Combinación de corea (movimientos espasmódicos y rápidos) y atetosis (movimientos lentos de contorsión). Por lo general ambos coexisten, aunque uno predomina. Los movimientos de corea son los movimientos involuntarios que predominan en la corea reumática (de Sydenham) y en la enfermedad de Huntington. El lupus eritematoso generalizado es la enfermedad que con mayor frecuencia provoca corea, pero también se observa en los pacientes con hipertiroidismo, diversos trastornos autoinmunitarios, infecciones que incluyen el VIH, alteraciones metabólicas y con el uso de diversos medicamentos. El hemibalismo es una variedad violenta de corea que comprende movimientos violentos de lanzamiento en un lado del cuerpo; la causa más frecuente es una lesión (a menudo infarto o hemorragia) del núcleo subtalámico. La atetosis predomina en algunos tipos de parálisis cerebral. El uso prolongado de neurolépticos genera una discinesia tardía, en la que los movimientos coreoatetósicos se limitan a las áreas bucal, lingual y mandibular.

Enfermedad de Huntington (HD). Trastorno autosómico dominante progresivo y letal que se caracteriza por disfunción motora, conductual y cognitiva. Comienza entre los 25 y 45 años de edad. La característica principal de este trastorno es la presencia de movimientos involuntarios coreiformes rápidos, sin un patrón y semiintencionales con disartria, alteraciones de la marcha y anomalías oculomotoras. Durante las fases tardías, la corea disminuye y surgen distonía, rigidez, bradicinesia, mioclonía y espasticidad. Finalmente, los pacientes padecen alteraciones conductuales y cognitivas que son incapacitantes. Esta enfermedad se hereda de manera autosómica dominante y es causada por una expansión en el número de repeticiones de poliglutamina (CAG) en la secuencia de codificación del gen de *Huntington* en el cromosoma 4.

El tratamiento es multidisciplinario y comprende asesoramiento médico, neuropsiquiátrico, social y genético tanto de los pacientes como de sus familiares. Los bloqueadores dopaminérgicos reducen la corea, pero muchas veces agravan los síntomas motores y su perfil de efectos colaterales es desfavorable. La psicosis se corrige con neurolépticos atípicos. En la actualidad no existen medicamentos que modifiquen la enfermedad.

Tics. Contracciones musculares estereotipadas, espontáneas, breves, rápidas y recurrentes. El síndrome de Gilles de la Tourette (TS) es una enfermedad neuroconductual con tics múltiples que comprenden tics motores (especialmente contracciones de la cara, cuello y hombros), tics vocales (gruñidos, palabras) y "tics conductuales" (coprolalia, ecolalia). Algunos pacientes sienten la necesidad irresistible de expresar tics pero pueden suprimirlos voluntariamente durante un periodo corto. Empiezan entre los dos y los 15 años de edad y a menudo disminuyen o incluso desaparecen durante la adultez. El tratamiento farmacológico sólo está indicado cuando los tics son incapacitantes e interfieren con la calidad de la vida. Casi siempre el tratamiento comienza con clonidina a una dosis reducida o guanfacina (0.5-2 mg diario). Cuando estos fármacos no son efectivos se utilizan neurolépticos.

Asterixis. Interrupciones arrítmicas y breves de la contracción muscular voluntaria sostenida, que por lo general se observan como ausencia breve de la postura de las muñecas en dorsiflexión con los brazos extendidos. Esta "agitación hepática" se puede observar en cualquier encefalopatía por intoxicación medicamentosa, insuficiencia orgánica o infección del SNC. El tratamiento consiste en corregir la causa subyacente.

Mioclonía. Movimientos espasmódicos, irregulares, rápidos (<100 ms), breves, como sacudidas que suelen ser multifocales. Al igual que la asterixis, a menudo indica la presencia de una encefalopatía difusa. Después de un paro cardiaco, la hipoxia cerebral difusa provoca mioclonía multifocal. La lesión medular también puede generar mioclonía. En las personas sanas, la mioclonía suele aparecer al despertar o cuando se duermen. El tratamiento de la mioclonía sólo está indicado cuando dificulta la función y consiste en corregir la causa de fondo o eliminar el factor agresor. Algunos de los medicamentos utilizados son ácido valproico (1 200 a 3 000 mg/día), piracetam (8 a 20 g/día), clonazepam (2 a 15 mg/día) o primidona (500 a 1 000 mg diario).

Para una descripción más detallada, véase Olanow CW, Cap. 367, pág. 2560, en HPMI-17.

44 Afasias y trastornos relacionados

Las afasias son alteraciones en la comprensión o producción del lenguaje hablado o escrito. Durante la exploración física se debe valorar el lenguaje espontáneo (fluidez), comprensión, repetición, capacidad para nombrar cosas, lectura y escritura. En el **cuadro 44-1** se muestra un sistema de clasificación. Casi en todas las personas diestras y en muchos de los zurdos la zona del lenguaje se ubica en el hemisferio izquierdo.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Afasia de Wernicke. Si bien el lenguaje suena gramatical, melódico y sin esfuerzo (fluido), es prácticamente incomprensible por los errores en el uso de las palabras, la estructura, el tiempo y la presencia de errores parafásicos y neologismos ("jerga"). La comprensión del material escrito y hablado es muy deficiente, así como la lectura, la escritura y la repetición. El paciente por lo general no es consciente de su déficit. Algunas veces se acompaña de deficiencias sensitivas del lóbulo parietal y hemianopsia homónima. Rara vez existen alteraciones motoras.

La lesión se ubica en la región posterior a la cisura de Silvio. Su causa más común es la embolia de la división inferior de la arteria cerebral media dominante; con menos frecuencia se trata de una hemorragia intracerebral, traumatismo craneoencefálico grave o tumor.

Afasia de Broca. El lenguaje es escaso (no fluido), lento, difícil, interrumpido por numerosas pausas para encontrar la palabra correcta y casi siempre disártrico; en ocasiones se reduce a un gruñido o a una sola palabra. La designación y repetición también son deficientes. En la mayoría de los pacientes la escritura es defectuosa. La comprensión del lenguaje escrito y hablado está relativamente conservada. A menudo el paciente conoce su deficiencia y se siente frustrado por ella. Cuando las lesiones son grandes se acompaña de una hemiparesia intensa y los ojos se desvían hacia el lado de

CUADRO 44-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS AFASIAS Y CONDICIONES RELACIONADAS

	Comprensión	Repetición del lenguaje hablado	Designación	Fluidez
De Wernicke	Deficiente	Deficiente	Deficiente	Conservada o aumentada
De Broca	Conservada (excepto la gramática)	Deficiente	Deficiente	Reducida
Global	Deficiente	Deficiente	Deficiente	Reducida
Conducción	Conservada	Deficiente	Deficiente	Conservada
Transcortical no fluida (motora)	Conservada	Conservada	Deficiente	Deficiente
Transcortical fluida (sensitiva)	Deficiente	Conservada	Deficiente	Conservada
Aislamiento	Deficiente	Ecolalia	Deficiente	Sin lenguaje intencional
Anómica	Conservada	Conservada	Deficiente	Conservada con excepción de pausas para encontrar las palabras
Sordera verbal pura	Deficiente únicamente para el lenguaje hablado	Deficiente	Conservada	Conservada
Alexia pura	Deficiente únicamente para la lectura	Conservada	Conservada	Conservada

Fuente: M-M Mesulam: HPMI-17, pág. 164.

la lesión. Por lo general existe una debilidad menor contralateral de la cara y del brazo. Rara vez se acompaña de hipoestesia y los campos visuales se encuentran intactos.

La lesión abarca a la circunvolución frontal inferior dominante (área de Broca), aunque a menudo también participan las áreas cortical y subcortical a lo largo de la cisura de Silvio y de la ínsula. Frecuentemente la causa es una lesión vascular de la división superior de la arteria cerebral media; con menos frecuencia la causa es un tumor, hemorragia intracerebral o absceso.

Afasia global. Existe deficiencia de todos los aspectos del lenguaje. El paciente no puede leer, escribir o repetir y su comprensión auditiva es deficiente. El lenguaje es mínimo o carece de fluidez. Casi siempre se acompaña de hemiplejía, hipoestesia unilateral y hemianopsia homónima. Este síndrome representa una disfunción combinada de las áreas de Wernicke y Broca, casi siempre como resultado de la obstrucción proximal de la arteria cerebral media que irriga al hemisferio dominante (con menos frecuencia se debe a hemorragia, traumatismo o tumor).

Afasia de conducción. El lenguaje es fluido pero parafásico, la comprensión del lenguaje hablado se encuentra íntegra y la repetición es muy deficiente, al igual que la designación y la escritura. Esta lesión respeta las áreas de Wernicke y Broca pero las desconecta desde el punto de vista funcional.

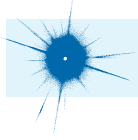
La mayor parte de los casos es de tipo embólico y comprende a la circunvolución supramarginal del lóbulo parietal dominante, lóbulo temporal superior dominante o fascículo longitudinal superior.

EXÁMENES DE LABORATORIO

La tomografía computadorizada y la resonancia magnética casi siempre permiten identificar la ubicación y naturaleza de la lesión causal.

Rx Tratamiento de la afasia

La terapia del lenguaje es útil en el tratamiento de algunos tipos de afasia. Cuando la lesión es causada por un accidente cerebrovascular la recuperación de la función del lenguaje casi siempre alcanza su punto máximo entre dos y seis meses, después de los cuales el avance es muy limitado.



Para una descripción más detallada, véase Mesulam M-M, Cap. 27, pág. 162, en HPMI-17.

45 Trastornos del sueño

Los trastornos del sueño están entre los problemas más frecuentes a los que se enfrenta el médico. Más de 50% de los adultos padece cuando menos alteraciones intermitentes del sueño y entre 50 y 70 millones de estadounidenses sufren de algún trastorno crónico del sueño.

ABORDAJE DEL PACIENTE

Los pacientes se quejan de: 1) dificultad para conciliar y mantener el sueño (insomnio); 2) sueño, fatiga o cansancio excesivo durante el día; 3) fenómenos conductuales que ocurren durante el sueño [sonambulismo, trastorno conductual del sueño REM, movimientos periódicos de las piernas durante el sueño, etc.], o 4) trastornos del ritmo circadiano por desajuste de horario, cambio de turno o síndrome de la fase tardía del sueño. La parte principal para el diagnóstico es la historia clínica minuciosa sobre los hábitos del sueño y los informes provenientes de la pareja del paciente (p. ej., ronquidos intensos, dormirse mientras maneja). Los pacientes con somnolencia excesiva deben evitar conducir un auto hasta lograr un tratamiento efectivo. A menudo es útil que lleven un diario sobre el sueño-trabajo-fármacos cuando menos durante dos semanas. Diariamente deben anotar el horario de trabajo y sueño (incluidas las siestas diurnas y despertares nocturnos) además del uso de medicamentos y alcohol, incluida la cafeína y los hipnóticos. Para valorar la apnea del sueño, narcolepsia, trastorno conductual del sueño REM, los movimientos periódicos de las piernas y otras enfermedades, es necesario realizar registros objetivos en el laboratorio del sueño.

INSOMNIO

El insomnio, o sueño deficiente, se subdivide en la dificultad para conciliar el sueño (*insomnio inicial*), despertares frecuentes o prolongados (*insomnio de conservación del sueño*) o somnolencia

persistente a pesar de un sueño de duración adecuada (*sueño no reparador*). Un problema de insomnio de una o varias noches se denomina *insomnio transitorio* y por lo general es secundario a situaciones de estrés o a un cambio en el horario del sueño o del entorno (p. ej., los desfases horarios). El *insomnio de corta duración* es el que persiste entre unos pocos días y tres semanas; a menudo se acompaña de estrés más prolongado como en la recuperación de una intervención quirúrgica o de una enfermedad de corta evolución. El *insomnio de larga duración (crónico)* se prolonga durante varios meses o años y, a diferencia del insomnio de corta duración, requiere una evaluación detallada en busca de la causa de fondo. Con frecuencia el insomnio crónico va y viene, con exacerbaciones espontáneas o inducidas por estrés.

Insomnio adaptativo (insomnio agudo). El *insomnio agudo* aparece después de un cambio en el entorno en donde se duerme (p. ej., en un hotel desconocido o en la cama de un hospital) o antes o después de un acontecimiento importante o de una situación que provoca ansiedad. El tratamiento es sintomático, con hipnóticos intermitentes y resolución del factor que provoca estrés. La *higiene del sueño inadecuada* se caracteriza por un patrón de comportamiento antes de dormir y/o en el ambiente de la alcoba que no induce el sueño. En lugar de medicamentos hipnóticos, el paciente debe evitar las actividades estresantes antes de acostarse, reservar la alcoba para dormir y mantener un horario regular para levantarse.

Insomnio psicofisiológico. Estos pacientes están preocupados puesto que sienten que no pueden dormir lo suficiente durante la noche. En ellos es importante prestar atención rigurosa a la higiene del sueño y a corregir las conductas adversas antes de acostarse. El tratamiento de elección en estos casos es el tratamiento conductual.

Drogas y medicamentos. Quizá la causa farmacológica más frecuente de insomnio es la cafeína. El alcohol y la nicotina también pueden interferir con el sueño, aunque muchos pacientes utilizan estas sustancias para relajarse y facilitar el sueño. Diversos medicamentos que se venden con receta como los antidepresivos, simpaticomiméticos y glucocorticoides pueden producir insomnio. Además, la supresión repentina de los hipnóticos, especialmente después de utilizar dosis elevadas de benzodiazepinas de semivida corta, provoca insomnio de rebote. Es por esta razón que la dosis de los hipnóticos se debe reducir poco a poco y durante un tiempo prolongado.

Discinesias. Los pacientes con *síndrome de las piernas inquietas* manifiestan disestesias profundas en las pantorrillas o en los pies acompañadas de una necesidad irresistible de mover las extremidades afectadas; estos síntomas empeoran durante la noche. En cerca de 33% de los casos, varios miembros de la familia padecen el mismo problema. El tratamiento se realiza con dopaminérgicos (pramipexol, 0.25 a 1.0 mg diario a las 20:00 h o ropinirol, 0.5 a 4.0 mg diarios a las 20:00 h). Los *movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño* (PLMS) consisten en extensiones estereotipadas del dedo gueso del pie y dorsiflexión del pie que recurren cada 20 a 40 segundos durante el sueño no REM. Las opciones terapéuticas comprenden dopaminérgicos o benzodiazepinas.

Otros trastornos neurológicos. Diversos trastornos neurológicos alteran el sueño por mecanismos indirectos e inespecíficos (p. ej., dolor del cuello o dorsalgia) o por desorganización de las estructuras nerviosas centrales que participan en la generación y la regulación del sueño en sí. Las enfermedades más comunes son la demencia de cualquier causa, *epilepsia, enfermedad de Parkinson* y *migraña*.

Alteraciones psiquiátricas. Aproximadamente 80% de los pacientes con alteraciones psiquiátricas se queja de alteraciones del sueño. El diagnóstico de fondo puede ser depresión, manías, trastornos de ansiedad o esquizofrenia.

Enfermedades médicas. En el *asma*, las variaciones diarias de la resistencia de las vías respiratorias aumenta considerablemente los síntomas asmáticos durante la noche, en especial durante

el sueño. El tratamiento del asma con compuestos a base de teofilina, agonistas adrenérgicos o glucocorticoides también puede alterar el sueño de manera independiente. Los glucocorticoides inhalados que no modifican el sueño constituyen una acción atractiva en lugar de los fármacos por vía oral. La *isquemia cardiaca* también se acompaña de alteraciones del sueño; la isquemia misma en ocasiones es resultado de un mayor tono simpático por apnea del sueño. Estos pacientes se quejan de pesadillas o sueños vívidos. La *disnea paroxística nocturna* es secundaria a isquemia cardiaca que provoca congestión pulmonar exacerbada por la posición de decúbito. Otras causas son *neumopatía obstructiva crónica, fibrosis quística, hipertiroidismo, menopausia, reflujo gastroesofágico, insuficiencia renal crónica* e *insuficiencia hepática.*

Rx Tratamiento del insomnio

Insomnio sin causa identificable

El insomnio primario es un diagnóstico de exclusión. El tratamiento es de tipo conductual para la ansiedad y condicionamiento negativo; farmacoterapia y/o psicoterapia para los trastornos emotivos/ansiedad; subrayando la buena higiene del sueño, y con hipnóticos intermitentes para las exacerbaciones del insomnio. La terapia cognitiva insiste en comprender la naturaleza del sueño normal, el ritmo circadiano, el uso de luminoterapia e imágenes visuales para bloquear los pensamientos indeseables. Las modificaciones conductuales comprenden la limitación de la hora para acostarse, establecer horarios y un ambiente cuidadoso para dormir. El uso razonable de agonistas de los receptores benzodiazepínicos con semivida corta es efectivo en algunos casos. Las opciones comprenden zaleplon (5 a 20 mg), zolpidem (5 a 10 mg) o triazolam (0.125 a 0.25 mg). Su uso se limita a un máximo de dos a cuatro semanas para el insomnio agudo o uso intermitente para el insomnio crónico. Algunos pacientes mejoran con dosis bajas de antidepresivos con un efecto sedante.

HIPERSOMNIAS (SOMNOLENCIA EXCESIVA DURANTE EL DÍA)

Algunas veces es difícil distinguir entre somnolencia y molestias subjetivas de fatiga. La somnolencia diurna se puede medir en un laboratorio del sueño utilizando una prueba de latencia múltiple del sueño (MSLT), donde se mide varias veces durante el día la latencia del sueño bajo circunstancias estandarizadas. En el **cuadro 45-1** se resumen las causas más frecuentes.

Síndromes de apnea del sueño. La disfunción respiratoria durante el sueño constituye una causa frecuente de somnolencia diurna excesiva y/o alteraciones durante el sueño nocturno y afecta aproximadamente a 2 a 5 millones de personas en Estados Unidos. Los episodios pueden ser secundarios a obstrucción de las vías respiratorias (*apnea obstructiva del sueño*), a ausencia del esfuerzo respiratorio (*apnea del sueño central*) o a una combinación de ambos factores (*apnea del sueño mixta*). La obstrucción se exacerba con la obesidad, posición supina, sedantes (especialmente, alcohol), obstrucción nasal e hipotiroidismo. La apnea del sueño es más frecuente en varones con sobrepeso y en ancianos y no se diagnostica en 80 a 90% de las personas que la padecen. El tratamiento consiste en corregir los factores antes descritos, con aparatos de presión positiva para la vía respiratoria, dispositivos bucales y, algunas veces, por métodos quirúrgicos (cap. 142).

Narcolepsia. Se trata de un trastorno con somnolencia diurna excesiva y participación de fenómenos ligados al sueño REM en el estado de vigilia (cataplejía, alucinaciones hipnagógicas y parálisis durante el sueño). La *cataplejía* es la pérdida repentina del tono muscular en los brazos, piernas o cara y es precipitada por algunos estímulos emocionales como risa o tristeza. Los síntomas de narcolepsia (**cuadro 45-2**) suelen comenzar durante la segunda década de la vida, aunque la edad varía de cinco a 50 años. Su prevalencia es de uno por 4000 y tiene una base genética. Casi todos los narcolépticos con cataplejía poseen HLA DQB1*0602. Las neuronas hipotalámicas que contie-

CUADRO 45-1 VALORACIÓN DEL PACIENTE CON SOMNOLENCIA DIURNA EXCESIVA

Hallazgos de la historia clínica y exploración física	Valoración diagnóstica	Diagnóstico	Tratamiento
Obesidad, ronquidos, hipertensión	Polisomnografía con vigilancia respiratoria	Apnea obstructiva del sueño	Presión positiva continua de las vías respiratorias; cirugía de ORL (p. ej., uvulopalatofaringoplastia); aparatos dentales; tratamiento farmacológico (p. ej., protriptilina); pérdida de peso
Cataplejía, alucinaciones hipnagógicas, parálisis del sueño, antecedentes heredofamiliares	Polisomnografía con prueba con latencia múltiple del sueño	Síndrome de narcolepsia-cataplejía	Estimulantes (p. ej., modafinil, metilfenidato); antidepresivos supresores de REM (p. ej., protriptilina); asesoramiento genético
Piernas inquietas, alteraciones del sueño, alguna enfermedad predisponente (p. ej., deficiencia de hierro o insuficiencia renal)	Búsqueda de una enfermedad predisponente	Síndrome de las piernas inquietas	Tratamiento de la enfermedad predisponente, si es posible; agonistas dopaminérgicos (p. ej., pramipexol, ropinirol)
Alteraciones del sueño, enfermedades predisponentes (p. ej., asma) y/o tratamiento médico predisponente (p. ej., teofilina)	Registro diario del ciclo sueño-vigilia	Insomnios (véase el texto)	Tratamiento de la enfermedad predisponente y/o cambio en el tratamiento, si es posible; terapia conductual; agonistas de los receptores de benzodiazepinas de acción corta (p. ej., zolpidem)

Nota: ORL, oídos, nariz, garganta; REM, movimiento ocular rápido.
Fuente: Tomado de CA Czeisler et al: HPMI-17, p. 174.

CUADRO 45-2 PREVALENCIA DE LOS SÍNTOMAS EN LA NARCOLEPSIA

Síntomas	Prevalencia (%)
Somnolencia diurna excesiva	100
Alteraciones del sueño	87
Cataplejía	76
Alucinaciones hipnagógicas	68
Parálisis del sueño	64
Alteraciones de la memoria	50

Fuente: Modificado de TA Roth, L Merlotti en SA Burton et al (eds), *Narcolepsy 3*a *International Symposium: Selected Symposium Proceedings,* Chicago, Matrix Communications, 1989.

nen al neuropéptido hipocretina (orexina) regulan el ciclo de sueño/vigilia y se han implicado en la narcolepsia. Diversos estudios del sueño confirman una corta latencia diurna del sueño y una transición rápida al sueño REM.

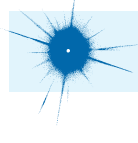
Rx Tratamiento de las hipersomnias

La somnolencia se corrige con modafinilo, un fármaco nuevo que promueve la vigilia; la dosis habitual es de 200 a 400 mg/día en una sola dosis. Otras opciones son los estimulantes más antiguos como el metilfenidato (10 mg c/12 h o 20 mg c/6 h) o la dextroanfetamina, especialmente en los casos resistentes al tratamiento. La cataplejía, las alucinaciones hipnagógicas y la parálisis del sueño responden a los antidepresivos tricíclicos protriptilina (10 a 40 mg/día) y clomipramina (25 a 50 mg/día) y al inhibidor selectivo de la captación de serotonina, fluoxetina (10 a 20 mg/día). Otra opción es el hidroxibutirato-γ administrado al acostarse y cuatro horas después, es efectivo para reducir los episodios catapléjicos diurnos. Otras medidas de previsión útiles son un horario nocturno adecuado para dormir y siestas cortas.

TRASTORNOS DEL RITMO CIRCADIANO

Las alteraciones en la cronología del sueño, en lugar de inducirlo, también pueden causar insomnio o hipersomnia. Estos trastornos pueden ser: 1) orgánicos por un defecto del marcapasos circadiano hipotalámico o del ingreso de estímulos, o 2) ambientales por un cambio en la exposición a estímulos (ciclo luz/oscuridad). Algunos ejemplos de esta última causa son el desajuste horario y los cambios de turno. La somnolencia por cambio de turno se puede corregir con modafinilo (200 mg entre 30 y 60 minutos antes de empezar cada turno nocturno) y con exposición suficiente a luz brillante. Los programas de seguridad deben promover la educación sobre el sueño, subrayando los peligros relacionados con el trabajo nocturno.

El paciente con *síndrome de fase tardía del sueño* duerme muy tarde y despierta con una estructura del sueño por lo demás normal. Responde a la fototerapia con luz brillante durante la mañana o melatonina durante la tarde. En el *síndrome de fase avanzada del sueño* el paciente se duerme temprano por la tarde y despierta temprano por la mañana. Estos pacientes mejoran con fototerapia brillante durante la tarde.



Para una descripción más detallada, véase Czeisler CA, Winkleman JW, Richardson GS, Cap. 28, pág. 171, en HPMI-17.

46 Disnea

DEFINICIÓN

Percepción anormalmente incómoda de la respiración; su intensidad se mide al establecer la cantidad de esfuerzo físico necesaria para provocar la sensación. La disnea se presenta cuando el trabajo para respirar es excesivo.

CAUSAS

Cardiopatía

- Por lo general la disnea se debe a aumento de la presión capilar pulmonar y en ocasiones por fatiga de los músculos respiratorios. Tanto la capacidad vital como la elasticidad pulmonar disminuyen y la resistencia de las vías aéreas aumenta.
- Empieza como falta de aliento al realizar un esfuerzo → ortopnea → disnea paroxística nocturna y disnea en reposo.
- El diagnóstico depende de la cardiopatía, p. ej., antecedente de IM, presencia de S3, S4, soplos, cardiomegalia, distensión yugular, hepatomegalia y edema periférico (cap. 131). Por lo general es útil medir de manera objetiva la función ventricular (ecocardiografía, ventriculografía con isótopos radiactivos).

Obstrucción de la vía respiratoria (cap. 138)

- Se puede presentar con obstrucción en cualquier nivel, desde las vías respiratorias extratorácicas hasta la periferia pulmonar.
- La presencia de disnea aguda con dificultad para *inhalar* sugiere obstrucción de las vías respiratorias *superiores*. La exploración física revela estridor durante la inspiración y retracción de la fosa supraclavicular.
- La disnea intermitente aguda con sibilancias espiratorias sugiere obstrucción intratorácica reversible por asma.
- La disnea crónica de esfuerzo lentamente progresiva es característica del enfisema y de la insuficiencia cardiaca congestiva.
- La disnea de esfuerzo con tos crónica y expectoración es típica de la bronquitis crónica y de la bronquiectasia.

Neumopatía parenquimatosa difusa (cap. 141). Muchas neumopatías parenquimatosas, desde la sarcoidosis hasta la neumoconiosis, provocan disnea. Al principio de la enfermedad la disnea casi siempre se presenta al realizar algún esfuerzo. La exploración física revela taquipnea y estertores al final de la inspiración.

Embolia pulmonar (cap. 140). El síntoma más frecuente de la embolia pulmonar es la disnea. Es posible que se presenten varios episodios leves de disnea con la embolia pulmonar recurrente; la taquipnea es frecuente.

Enfermedades de la pared torácica o de los músculos respiratorios (cap. 142). La xifoescoliosis pronunciada provoca disnea crónica, a menudo con cardiopatía pulmonar (*cor pulmonale*) crónica. La deformidad de la columna vertebral debe ser muy pronunciada para alterar la función respiratoria.

Los pacientes con parálisis diafragmática bilateral tienen aspecto normal mientras permanecen de pie, pero se quejan de ortopnea intensa y presentan movimientos respiratorios paradójicos anormales en posición supina.

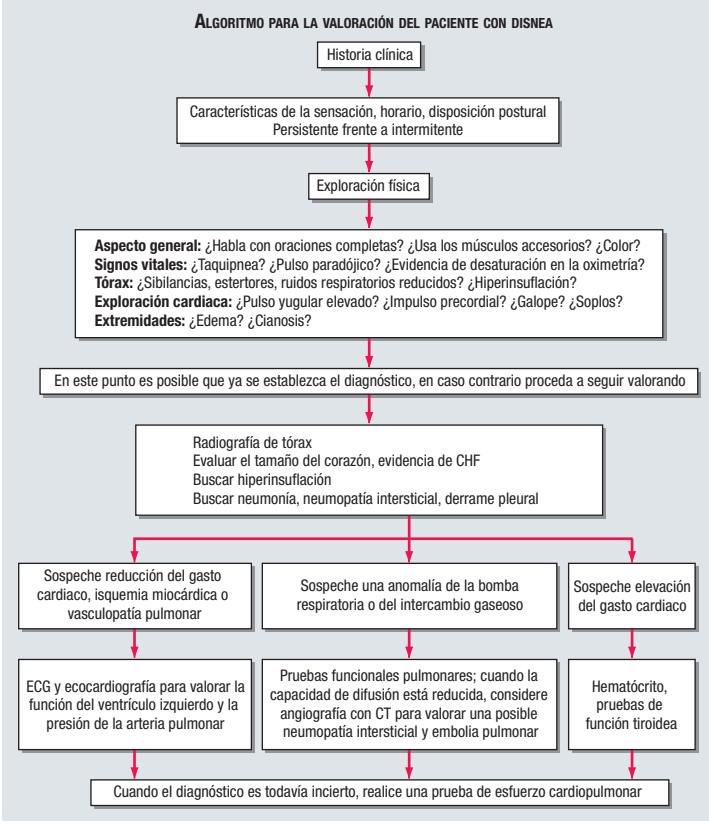


FIGURA 46-1. Algoritmo para la valoración del paciente con disnea. CHF, insuficiencia cardiaca congestiva; ECG, electrocardiograma. (*Adaptada de RM Schwartzstein, D Feller-Kopman*, en *Primary Cardiology, 2d ed. E Braunwald, L Goldman (eds): Philadelphia; Saunders, 2003.*)

CUADRO 46-1 DISTINCIÓN ENTRE DISNEA CARDIACA Y PULMONAR

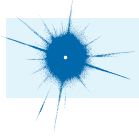
- *Historia clínica detallada:* La disnea de la neuropatía suele ser más gradual que la de la cardiopatía; en ambas son frecuentes las exacerbaciones nocturnas.
- *Exploración física:* Por lo general evidencia de cardiopatía o neuropatía. Es posible no existan hallazgos físicos durante el reposo en los casos en los que sólo se presentan síntomas con el ejercicio.
- *Péptido natriurético cerebral:* Se eleva en la disnea cardiaca mas no en la pulmonar.
- *Pruebas funcionales pulmonares:* Las neumopatías rara vez provocan disnea a menos que los resultados de las pruebas de neumopatía obstructiva (FEV_1, FEV_1/FVC) o restrictiva (capacidad pulmonar total) estén disminuidos (<80% de lo pronosticado).
- *Rendimiento ventricular:* En la disnea cardiaca la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo durante el reposo y/o el ejercicio disminuye.

VALORACIÓN DEL PACIENTE CON DISNEA (véase la fig. 46-1)

Pida al paciente que describa la cantidad de esfuerzo físico necesario para provocar la sensación y si varía en diversas circunstancias.

- Cuando se sospecha obstrucción aguda de las vías respiratorias superiores es útil obtener una placa lateral de cuello o realizar un examen con fibra óptica de las vías respiratorias superiores.
- Cuando se trata de una obstrucción crónica de las vías respiratorias superiores, la curva de flujo-volumen muestra un umbral inspiratorio del flujo, lo que sugiere una obstrucción extratorácica variable.
- La disnea por enfisema se manifiesta por una reducción del flujo espiratorio (FEV_1) y a menudo por reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (D_{LCO}).
- Las pruebas funcionales pulmonares en los pacientes con disnea intermitente por asma pueden ser normales cuando están asintomáticos.
- La disnea cardiaca por lo general comienza como falta de aliento durante el esfuerzo extenuante y avanza gradualmente (a lo largo de meses o años) hasta disnea de reposo.
- Algunos pacientes con disnea por una cardiopatía y neumopatía manifiestan ortopnea. La disnea paroxística nocturna al despertar es característica de la insuficiencia cardiaca congestiva.
- La disnea de la neumopatía obstructiva crónica tiende a ser más gradual que la de las cardiopatías.
- Cuando la causa es incierta se deben realizar pruebas funcionales pulmonares. Si el diagnóstico permanece incierto a menudo es útil una prueba de esfuerzo pulmonar.
- El tratamiento depende de la causa.

En el cuadro 46-1 se resume la distinción entre las disneas cardiaca y pulmonar.



Para una descripción más detallada véase, Schwartzstein RM, Cap. 33, pág. 221, HPMI-17.

47 Tos y hemoptisis

TOS

Es producida por el estímulo inflamatorio, mecánico, químico y térmico de los receptores de la tos.

Etiología

- *Inflamatorias:* edema e hiperemia de las vías respiratorias y de los alvéolos por laringitis, traqueítis, bronquitis, bronquiolitis, neumonitis, absceso pulmonar.
- *Mecánicas:* inhalación de partículas (polvo) o compresión de las vías respiratorias (neoplasias pulmonares, cuerpos extraños, granulomas, broncoespasmo).
- *Químicas:* inhalación de vapores irritantes, incluido el humo del cigarro.
- *Térmicas:* inhalación de aire muy caliente o frío.

VALORACIÓN DEL PACIENTE CON TOS

DIAGNÓSTICO (fig. 47-1)

La *historia clínica* debe incluir:

- *Duración:* aguda o crónica
- *Presencia de fiebre* o *sibilancias*
- *Cantidad y características del esputo:* cuando cambian las características, el color o el volumen del esputo en un paciente que fuma que tiene "tos de fumador" se debe investigar.

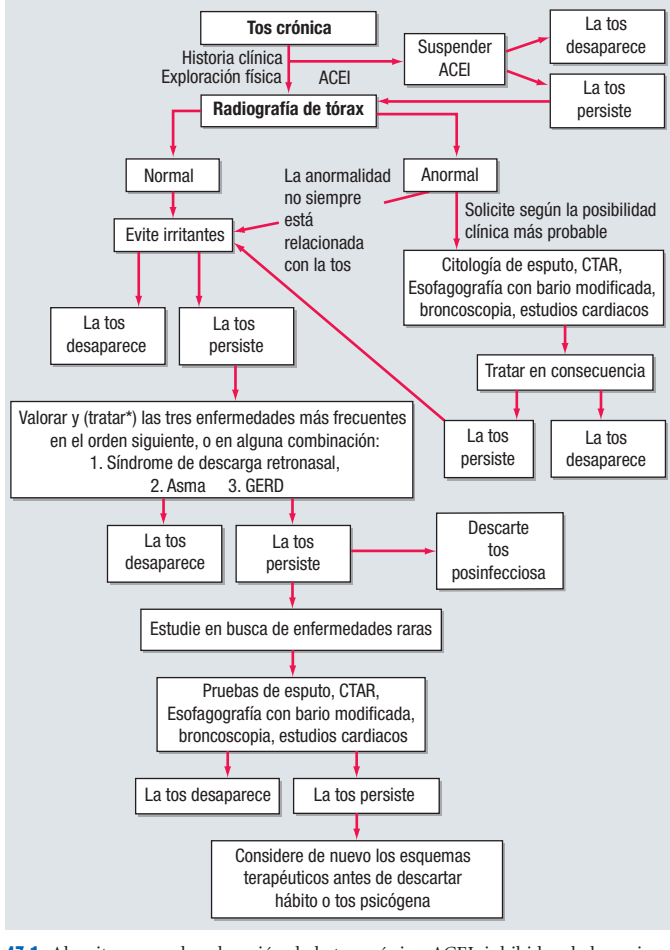


FIGURA 47-1. Algoritmo para la valoración de la tos crónica. ACEI, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; GERD, enfermedad por reflujo gastroesofágico; CTAR, tomografía computadorizada de alta resolución. *El tratamiento está dirigido a un diagnóstico presuncional o se administra en forma empírica. [*Adaptada de RS Irwin: Chest 114 (suppl):1335, 1998, con autorización.*]

- *Patrón temporal* o *estacional:* la tos estacional sugiere la posibilidad de "asma con tos".
- *Factores de riesgo que sugieren la enfermedad de fondo:* las exposiciones ambientales sugieren asma ocupacional o neumopatía intersticial.
- *Antecedentes personales patológicos:* el antecedente de neumonías recurrentes indica bronquiectasias, especialmente cuando se acompañan de esputo purulento o copioso. Cualquier cambio en las características de la tos por tabaquismo crónico despierta la sospecha de carcinoma broncógeno. La insuficiencia cardiaca congestiva crónica provoca tos.
- *Fármacos:* ¿el paciente recibe inhibidores de la ACE? Provoca tos crónica en 5 a 20% de los casos.

Una tos de corta duración acompañada de fiebre sugiere una infección vírica o bacteriana aguda. La tos persistente después de una enfermedad vírica sugiere tos posinflamatoria. Una causa frecuente de tos crónica es la descarga retronasal. La tos nocturna sugiere sinusitis crónica o reflujo esofágico.

En la *exploración física* se examinan las vías respiratorias tanto superiores como inferiores y el parénquima pulmonar.

- El estridor sugiere obstrucción de las vías respiratorias superiores; las sibilancias sugieren broncoespasmo como causa de la tos.
- Los estertores a la mitad de la inspiración indican patología de las vías respiratorias (p. ej., bronquitis crónica).
- Los estertores finos al final de la inspiración sugieren fibrosis intersticial e insuficiencia cardiaca.
- La radiografía de tórax exhibe la presencia de una neoplasia, infección, patología intersticial o la adenopatía hiliar de la sarcoidosis.
- La tomografía computadorizada de alta resolución es útil ante un caso de tos crónica inexplicable.
- Las pruebas funcionales pulmonares revelan obstrucción o restricción.
- El estudio del esputo indica la presencia de cáncer o infección.
- La broncoscopia con fibra óptica es útil para definir las causas endobronquiales.

Complicaciones 1) Síncope por reducción transitoria del retorno venoso; 2) rotura de una bula enfisematosa con neumotórax; 3) fracturas costales: ocurren también en personas sanas.

Rx Tratamiento de la tos (Véase la fig. 47-2)

- Siempre que sea posible, el tratamiento de la tos debe corresponder al de la causa de fondo. Eliminar los inhibidores de la ACE y el tabaquismo.
- Cuando no es posible encontrar ninguna causa se puede intentar un esquema con un anticolinérgico inhalado (p. ej., ipratropio, dos a cuatro inhalaciones cada 6 h), un agonista β inhalado (p. ej., albuterol) o un esteroide inhalado (p. ej., triamcinolona). La eficacia de los esteroides inhalados tarda entre siete y 10 días cuando se utilizan para la tos irritativa.
- La tos productiva con grandes cantidades de esputo no se debe suprimir. El esputo se expulsa con mayor facilidad por medio de hidratación, expectorantes y dispositivos mecánicos. En el asma o en la bronquitis crónica es útil administrar glicerol yodado (30 mg cada 6 h).
- Cuando los síntomas causados por tos irritativa son intensos, la tos se puede suprimir con algún antitusígeno narcótico como codeína, 15 a 30 mg hasta cada 6 h o uno no narcótico como dextrometorfano (15 mg cada 6 h).

HEMOPTISIS

Comprende tanto al esputo sanguinolento como a la expectoración con sangre macroscópica.

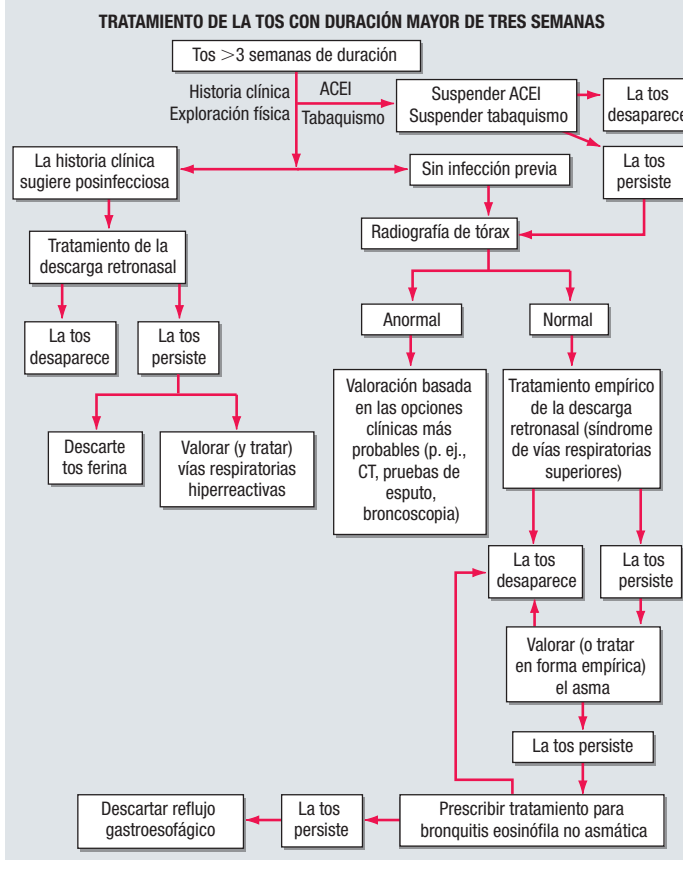


FIGURA 47-2. Algoritmo para el tratamiento de la tos con duración mayor de tres semanas. La tos con duración entre tres y ocho semanas se considera subaguda; la tos de más de ocho semanas se considera crónica. ACEI, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. (*De SE Weinberg, DA Lipson, en HPMI-17, p. 226.*)

Etiología (Cuadro 47-1) Dos causas frecuentes son la bronquitis y la neumonía. Otras veces la causa es una neoplasia, especialmente en los fumadores y cuando la hemoptisis es persistente. La hemoptisis es rara en las metástasis pulmonares. Otras causas son tromboembolias pulmonares e infecciones. La vasculitis que afecta al pulmón provoca hemoptisis difusa. Entre 5 y 15% de los pacientes con hemoptisis permanece sin diagnóstico.

VALORACIÓN DEL PACIENTE CON HEMOPTISIS

DIAGNÓSTICO (fig. 47-3)

Es indispensable establecer que la sangre proviene del aparato respiratorio. A menudo es espumosa y la hemoptisis es precedida por deseo de toser.

CUADRO 47-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HEMOPTISIS

Origen fuera de las vías respiratorias inferiores
- Hemorragia de las vías respiratorias superiores (nasofaríngea)
- Hemorragia del aparato digestivo

Origen traqueobronquial
- Neoplasia (carcinoma broncógeno, tumor metastático endobronquial, sarcoma de Kaposi, carcinoide bronquial)
- Bronquitis (aguda o crónica)
- Bronquiectasias
- Broncolitiasis
- Traumatismo de las vías respiratorias
- Cuerpo extraño

Parénquima pulmonar
- Absceso pulmonar
- Neumonía
- Tuberculosis
- Micetoma
- Síndrome de Goodpasture
- Hemosiderosis pulmonar idiopática
- Granulomatosis de Wegener
- Neumonitis lúpica
- Contusión pulmonar

Causa vascular primaria
- Malformación arteriovenosa
- Embolia pulmonar
- Elevación de la presión venosa pulmonar (especialmente estenosis mitral)
- Rotura de la arteria pulmonar por manipulación con un catéter con punta de globo colocado en la arteria pulmonar

Causas diversas/raras
- Endometriosis pulmonar
- Coagulopatía generalizada, uso de anticoagulantes o trombolíticos

Fuente: Adaptado de SE Weinberger, *Principles of Pulmonary Medicine*, 3d ed, Philadelphia, Saunders, 1998.

- La historia clínica sugiere el diagnóstico: una hemoptisis crónica en una mujer joven asintomática sugiere adenoma bronquial.
- La presencia de hemoptisis, pérdida de peso y anorexia en un fumador sugiere carcinoma.
- La presencia de hemoptisis con dolor pleurítico agudo sugiere infarto; si se acompaña de fiebre o escalofríos con esputo sanguinolento sugiere neumonía.

La *exploración física* también orienta hacia el diagnóstico: un frote pleural despierta la posibilidad de embolia pulmonar o alguna otra lesión pleural (absceso pulmonar, coccidioidomicosis, lesión cavitaria, vasculitis); un soplo diastólico sugiere estenosis mitral; las sibilancias circunscritas sugieren carcinoma broncógeno.

La valoración inicial incluye una radiografía de tórax. Una radiografía normal no excluye la posibilidad de un tumor o bronquiectasias como origen del sangrado. La radiografía de tórax exhibe en ocasiones un nivel hidroaéreo que sugiere un absceso o atelectasia distal a un carcinoma obstructivo. Después se realiza una tomografía computadorizada de tórax.

La mayoría de los pacientes se debe someter a una broncoscopia con fibra óptica. La broncoscopia rígida es útil cuando la hemorragia es masiva o cuando proviene de una lesión de las vías respiratorias proximales y si se contempla la posibilidad de intubar al paciente.

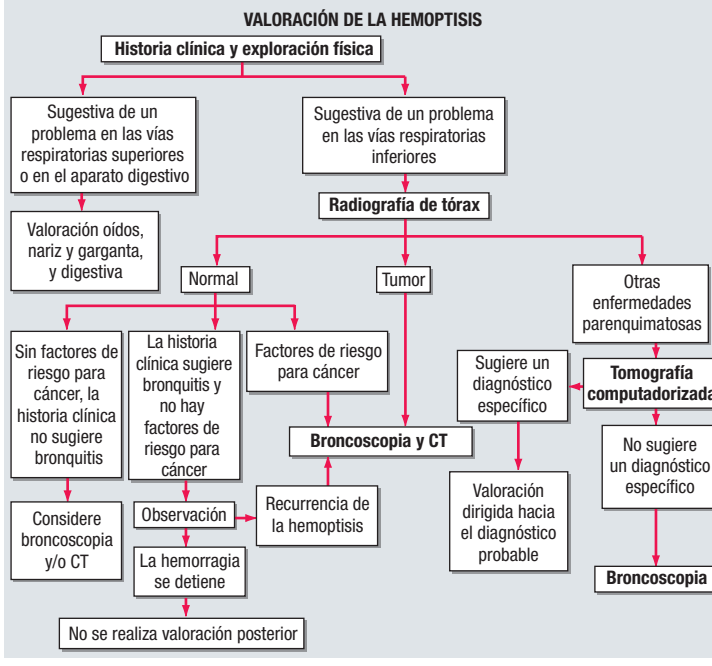


FIGURA 47-3. Algoritmo para la valoración de la hemoptisis. (*De SE Weinberg, DA Lipson, en HPMI-17, p. 228.*)

Rx Tratamiento de la hemoptisis

- Corregir la enfermedad de fondo.
- Los pilares son el reposo en cama y la supresión de la tos con algún opiáceo (15 a 30 mg de codeína o 5 mg de hidrocodona cada 4 a 6 h).
- Los pacientes con hemoptisis masiva (más de 600 ml diario) y los pacientes con problemas respiratorios por aspiración de sangre deben ser vigilados en forma intensiva teniendo a la mano el equipo de succión e intubación para proceder a la intubación selectiva y aislar al pulmón hemorrágico en caso necesario. Ante una hemoptisis masiva, la prioridad es conservar el intercambio gaseoso, para lo cual en ocasiones se necesita una cánula endotraqueal con doble luz.
- La elección del tratamiento médico o quirúrgico depende del sitio anatómico de la hemorragia y de la función pulmonar basal del paciente.
- Una hemorragia periférica circunscrita se puede cohibir con la colocación broncoscópica de un catéter con globo en la vía respiratoria lobar o segmentaria. Cuando la hemorragia es central se corrige por medio de coagulación con láser. Algunos pacientes con problemas pulmonares graves son candidatos para un cateterismo de la arteria bronquial con embolización.

Para una descripción más detallada, véase Weinberger SE, Lipson DA, Cap. 34, pág. 225, en HPMI-17.

48 Cianosis

La cantidad circulante de hemoglobina reducida se eleva [>50 g/L (>5 g/100 ml)] provocando una coloración azulada de la piel y mucosas.

CIANOSIS CENTRAL

Es secundaria a desaturación arterial. Por lo general se manifiesta cuando la saturación arterial es ≤85% o ≤75% en personas de piel oscura.

- *Función pulmonar deficiente:* alvéolos mal ventilados o trastorno en la difusión de oxígeno; más frecuente en neumonía, edema pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); la EPOC con cianosis a menudo se acompaña de policitemia.
- *Derivación vascular anatómica:* desviación de la sangre venosa desaturada hacia la circulación arterial por una cardiopatía congénita o una fístula pulmonar AV.
- *Reducción del oxígeno inspirado:* cianosis con un ascenso a una altitud mayor de 2400 metros.
- *Hemoglobinas anormales:* metahemoglobinemia, sulfhemoglobinemia y hemoglobinas mutantes con una afinidad reducida por el oxígeno (véase HPMI-17, cap. 99).

CIANOSIS PERIFÉRICA

Ocurre con una saturación de O_2 arterial normal con una mayor extracción de O_2 del lecho capilar al disminuir la circulación circunscrita. Vasoconstricción por exposición al frío, gasto cardiaco reducido (choque, cap. 12), insuficiencia cardiaca (cap. 131) y vasculopatías periféricas (cap. 133) con obstrucción arterial o vasoespasmo (**cuadro 48-1**). La hipertensión venosa local (p. ej., tromboflebitis) o central (p. ej., pericarditis constrictiva) acentúa la cianosis.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON CIANOSIS

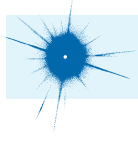
- Interrogue sobre la duración (la cianosis desde el nacimiento sugiere una cardiopatía congénita) y las exposiciones (a fármacos o sustancias químicas que generan hemoglobinas anormales).
- Distinga entre cianosis periférica y central examinando los lechos ungueales, labios y mucosas. La cianosis periférica es más intensa en los lechos ungueales y desaparece calentando las extremidades.
- Busque dedos hipocráticos (en palillo de tambor), esto es, hipertrofia selectiva del tercio distal de los dedos de las manos y pies. Esta anormalidad puede ser hereditaria, idiopática o adquirida y acompaña a diversas enfermedades como el cáncer pulmonar primario y metastático, endocarditis infecciosa, bronquiectasias y cirrosis hepática. Con frecuencia se observa una combinación de dedos hipocráticos y cianosis en las cardiopatías congénitas y en ocasiones en las neumopatías (absceso pulmonar, fístulas pulmonares AV, pero *no* en la neumopatía obstructiva no complicada).
- Examine el tórax en busca de evidencia de neumopatía, edema pulmonar o soplos relacionados con una cardiopatía congénita.
- Si la cianosis se localiza en una extremidad, busque obstrucción vascular periférica.
- Obtenga gases arteriales para medir la saturación general de O_2. Repita mientras el paciente inhala O_2 al 100%; si la saturación no se eleva por arriba de 95%, probablemente se trata

CUADRO 48-1 CAUSAS DE CIANOSIS

Cianosis central
Saturación de oxígeno arterial reducida
Presión atmosférica reducida —gran altitud
Función pulmonar deficiente
Hipoventilación alveolar
Relaciones heterogéneas entre la ventilación y perfusión pulmonares (perfusión de los alvéolos hipoventilados)
Difusión de oxígeno deficiente
Derivaciones anatómicas
Ciertos tipos de cardiopatía congénita
Fístulas arteriovenosas pulmonares
Múltiples derivaciones intrapulmonares pequeñas
Hemoglobina con una afinidad reducida por el oxígeno
Anomalías de la hemoglobina
Metahemoglobinemia —hereditaria, adquirida
Sulfhemoglobinemia —adquirida
Carboxihemoglobinemia (no cianosis verdadera)
Cianosis periférica
Gasto cardiaco reducido
Exposición al frío
Redistribución de la sangre desde las extremidades
Obstrucción arterial
Obstrucción venosa

de una derivación intravascular de sangre que se desvía de los pulmones (p. ej., derivación intracardiaca de derecha a izquierda).

- Busque hemoglobinas anormales por medio de electroforesis de hemoglobina, espectroscopia y concentración de metahemoglobina.



Para una descripción más detallada, véase Braunwald E, Cap. 35, pág. 229, en HPMI-17.

49 Edema

DEFINICIÓN

Tumefacción de los tejidos blandos por expansión anormal del líquido intersticial. El líquido del edema es un trasudado de plasma que se acumula cuando se favorece el desplazamiento del líquido del espacio vascular al intersticial. Para poder detectar un edema generalizado en un adulto debe

ser ≥3 L, es necesario que el riñón retenga sal y agua para que haya edema. Una guía importante sobre la causa del edema es su distribución.

Edema circunscrito. Limitado a un órgano o lecho vascular específico; se distingue fácilmente del edema generalizado. El edema unilateral de las extremidades suele ser secundario a obstrucción venosa o linfática (p. ej., trombosis venosa profunda, obstrucción a causa de un tumor, linfedema primario). También puede haber edema por estasis de una extremidad inferior paralizada. Las reacciones alérgicas ("angioedema") y la obstrucción de la vena cava superior son causas de edema circunscrito en la cara. El edema bilateral de las extremidades inferiores es secundario a una serie de causas circunscritas como obstrucción de la vena cava inferior, compresión por ascitis o un tumor abdominal. La ascitis (líquido libre en la cavidad peritoneal) y el hidrotórax (líquido en el espacio pleural) también se manifiestan en ocasiones en forma de edema circunscrito aislado por inflamación o neoplasia.

Edema generalizado. Hinchazón de los tejidos blandos de la mayor parte del cuerpo. El edema bilateral de las extremidades inferiores, más pronunciado después de permanecer de pie durante varias horas, y el edema pulmonar por lo general son de origen cardiaco. El edema periorbitario que se advierte al despertar suele ser secundario a nefropatía y a excreción deficiente de sodio. La ascitis y el edema de las extremidades inferiores y el escroto son frecuentes en la cirrosis o en la insuficiencia cardiaca congestiva. En la *insuficiencia cardiaca congestiva*, el gasto cardiaco reducido y el volumen arterial efectivo provocan hipoperfusión renal y elevación de la presión venosa con retención renal de sodio por vasoconstricción renal, redistribución de la circulación intrarrenal, efectos directos para retener sodio de la norepinefrina y de la angiotensina II e hiperaldosteronismo secundario.

En la *cirrosis*, las fístulas arteriovenosas provocan hipoperfusión renal, y dan como resultado retención de sodio. La ascitis se acumula cuando la mayor resistencia vascular intrahepática genera hipertensión porta. Asimismo, la hipoalbuminemia y la elevación de la presión abdominal también facilitan el edema de las extremidades inferiores.

CUADRO 49-1 MEDICAMENTOS QUE PROVOCAN LA FORMACIÓN DE EDEMA

- Antiinflamatorios no esteroideos
- Antihipertensivos
  - Vasodilatadores arteriales/arteriolares directos
    - Hidralazina
    - Clonidina
    - Metildopa
    - Guanetidina
    - Minoxidil
  - Antagonistas de los conductos del calcio
  - Antagonistas adrenérgicos α
  - Tiazolidinedionas
- Hormonas esteroideas
  - Glucocorticoides
  - Anabólicos esteroideos
  - Estrógenos
  - Progestinas
- Ciclosporina
- Hormona del crecimiento
- Inmunoterapias
  - Interleucina 2
  - Anticuerpo monoclonal OKT3

Fuente: Tomado de GM Chertow, en E Braunwald, L Goldman (eds): *Cardiology for the Primary Care Physicians,* 2a. ed, Philadelphia, Saunders, 2003.

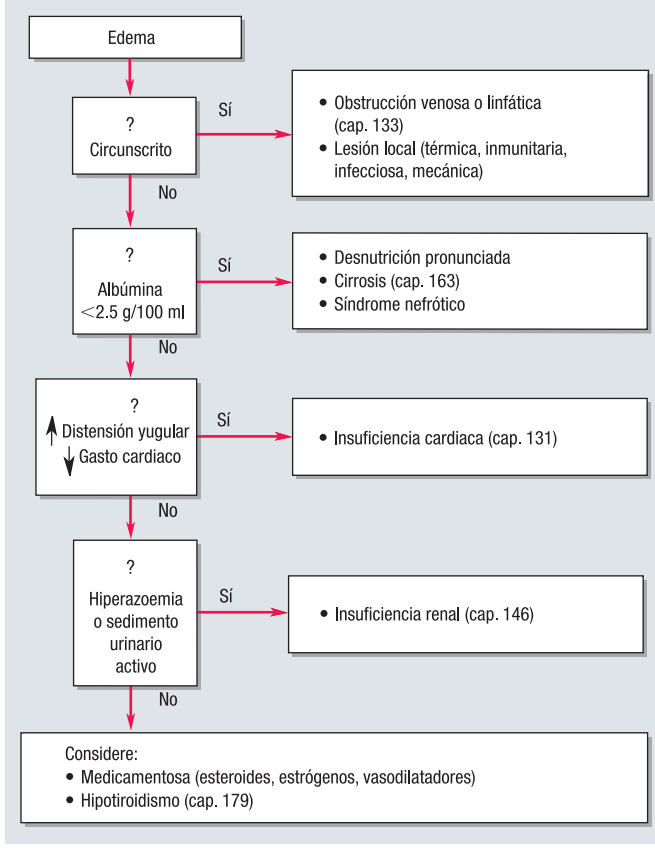


FIGURA 49-1. Valoración diagnóstica del edema.

La *insuficiencia renal* crónica o aguda se acompaña de edema, si el consumo de sodio excede la capacidad renal para excretarlo por una reducción acentuada de la filtración glomerular. La hipoalbuminemia pronunciada [<25 g/L (2.5 g/100 ml)] por cualquier causa (p. ej., síndrome nefrótico, deficiencias nutricionales, hepatopatía crónica) reduce la presión oncótica del plasma, facilitando la trasudación de líquido hacia el intersticio; la reducción del volumen sanguíneo efectivo estimula la retención renal de sodio, generando edema.

Otras causas menos frecuentes de edema generalizado: *edema idiopático*, síndrome en el cual se presenta aumento de peso en forma rápida y recurrente además de edema en mujeres de edad reproductiva; *hipotiroidismo*, en el que el mixedema se ubica típicamente en la región pretibial; *fármacos* (véase el **cuadro 49-1**).

Tratamiento del edema

La medida principal es identificar y corregir la causa de fondo del edema (**fig. 49-1**).

CUADRO 49-2 DIURÉTICOS PARA EL EDEMA

Fármaco	Dosis habitual	Comentarios
De asa (se administran por vía oral o IV)		
Furosemida	40 a 120 mg diario o cada 12 h	Acción corta; potente; efectivo con una filtración glomerular reducida
Bumetanida	0.5 a 2 mg diario o cada 12 h	Se utiliza en caso de alergia a la furosemida
Ácido etacrínico	50 a 200 mg diario	Acción prolongada
Distales, perdedores de potasio		
Hidroclorotiazida	25 a 200 mg diario	Primera elección; provoca hipopotasiemia; la filtración glomerular debe ser mayor de 25 ml/min
Clortalidona	100 mg diario o cada tercer día	Acción prolongada (hasta 72 h); hipopotasiemia; la filtración glomerular debe ser mayor de 25 ml/min
Metolazona	1 a 10 mg diario	Acción prolongada; hipopotasiemia; efectivo con una filtración glomerular reducida, especialmente cuando se combina con un diurético de ASA
Distales, excluyente de potasio		
Espironolactona	25 a 100 mg diario cada 6 h	Hiperpotasiemia; acidosis; bloquea a la aldosterona; ginecomastia, impotencia, amenorrea; empieza a actuar en 2 a 3 días; evítelo en insuficiencia renal o combinado con inhibidores de la ACE o suplementos de potasio
Amilorida	5 a 10 mg diario o cada 12 h	Hiperpotasiemia; una vez al día; menos potente que la espironolactona
Triamtereno	100 mg cada 12 h	Hiperpotasiemia; menos potente que la espironolactona; cálculos renales

La restricción de sodio en la alimentación (<500 mg diario) evita la formación ulterior de edema. El reposo en cama mejora la respuesta a la limitación de sodio en la insuficiencia cardiaca y en la cirrosis. Las medias elásticas y la elevación de las extremidades inferiores edematosas ayudan a movilizar el líquido intersticial. En caso de hiponatriemia pronunciada (<132 mmol/L), también se debe reducir el consumo de agua (<1 500 ml diario). Los diuréticos (**cuadro 49-2**) están indicados para el edema periférico pronunciado, edema pulmonar, insuficiencia cardiaca congestiva, poca restricción de sal en la alimentación. En el **cuadro 49-3** se presentan las complicaciones. La pérdida de peso por los diuréticos debe limitarse a 1 y 1.5 kg/día. Para mejorar el efecto de los diuréticos de asa es posible añadir un diurético distal ("ahorrador de potasio") o metolazona. Nótese que algunas veces el edema intestinal obstaculiza la absorción de los diuréticos orales y reduce su eficacia. Cuando se alcanza el peso deseado, la dosis del diurético se reduce.

En la *insuficiencia cardiaca congestiva* (cap. 131), evite la diuresis excesiva puesto que provoca un descenso del gasto cardiaco con hiperazoemia prerrenal. Evite también la hiperpotasiemia inducida por diuréticos, que predispone a la intoxicación digitálica.

En la *cirrosis* y otras causas hepáticas de edema, el diurético de elección es la espironolactona, pero en ocasiones causa acidosis e hiperpotasiemia. También se pueden añadir tiazidas o dosis pequeñas de diuréticos de asa. No obstante, la hipovolemia puede causar insuficiencia renal. La diuresis excesiva genera hiponatriemia, hipopotasiemia y alcalosis, que empeoran la encefalopatía hepática (cap. 163).

CUADRO 49-3 COMPLICACIONES DE LOS DIURÉTICOS

Frecuentes	Poco frecuentes
Hipovolemia	Nefritis intersticial (tiazidas, furosemida)
Hiperazoemia prerrenal	Pancreatitis (tiazidas)
Pérdida de potasio	Sordera (diuréticos de asa)
Hiponatriemia (tiazidas)	Anemia, leucopenia, trombocitopenia (tiazidas)
Alcalosis metabólica	
Hipercolesterolemia	
Hiperglucemia (tiazidas)	
Hiperpotasiemia (con conservación de potasio)	
Hipomagnesiemia	
Hiperuricemia	
Hipercalciemia (tiazidas)	
Molestias digestivas	
Eritema (tiazidas)	

Para una descripción más detallada, véase Braunwald E, Loscalzo J, Cap. 36, pág. 231, en HPMI-17.

50 Náuseas, vómito e indigestión

NÁUSEAS Y VÓMITO

El término *náuseas* se refiere al deseo inminente de vomitar y a menudo precede o acompaña al vómito. El *vómito* se refiere a la expulsión violenta del contenido gástrico a través de la boca. Las *arcadas* constituyen la actividad respiratoria rítmica y laboriosa que precede al vómito. La *regurgitación* se refiere a la expulsión suave del contenido gástrico en ausencia de náuseas y contracción muscular diafragmática abdominal. La *rumia* es la regurgitación con masticación y deglución reiterativas de los alimentos provenientes del estómago.

Fisiopatología. El contenido gástrico es propulsado hacia el esófago cuando existe relajación del fondo gástrico y del esfínter gastroesofágico, seguido de una elevación rápida de la presión intrabdominal por contracción de los músculos abdominales y diafragmáticos. La elevación de la presión intratorácica desplaza el material hasta la boca. La elevación refleja del paladar blando y el cierre de la glotis protegen a la nasofaringe y tráquea y completan el acto del vómito. El vómito es regulado por dos áreas del tallo cerebral, el centro del vómito y la zona de descarga de los quimiorreceptores. Cuando se activa la zona de descarga de los quimiorreceptores se generan impulsos en el centro del vómito, que regulan el acto físico de vomitar.

Etiología. Las náuseas y el vómito constituyen manifestaciones de un gran número de enfermedades (cuadro 50-1).

CUADRO 50-1 CAUSAS DE NÁUSEAS Y VÓMITO

Intraperitoneales	Extraperitoneales	Medicamentos/trastornos metabólicos
Trastornos obstructivos	Enfermedades cardiopulmonares	Fármacos
Obstrucción pilórica	Miocardiopatía	Quimioterapia por cáncer
Obstrucción del intestino delgado	Infarto del miocardio	Antibióticos
Obstrucción de colon	Problemas del laberinto	Antiarrítmicos
Síndrome de la arteria mesentérica superior	Cinetosis	Digoxina
Infecciones intestinales	Laberintitis	Hipoglucemiantes orales
Víricas	Cáncer	Anticonceptivos orales
Bacterianas	Trastornos intracerebrales	Enfermedades endocrinas/metabólicas
Enfermedades inflamatorias	Neoplasia maligna	Embarazo
Colecistitis	Hemorragia	Uremia
Pancreatitis	Absceso	Cetoacidosis
Apendicitis	Hidrocefalia	Enfermedades de la tiroides y paratiroides
Hepatitis	Enfermedades psiquiátricas	Insuficiencia suprarrenal
Deficiencia de la neurona motora	Anorexia y bulimia nerviosas	Toxinas
Gastroparesia	Depresión	Insuficiencia hepática
Seudobstrucción intestinal	Vómito psicógeno	Etanol
Dispepsia funcional	Vómito posoperatorio	
Reflujo gastroesofágico	Síndrome del vómito cíclico	
Cólico biliar		
Radiación abdominal		

Valoración. La historia clínica, que incluye el uso de medicamentos, la cronología y las características del vómito, es muy útil. Por ejemplo, el vómito matutino es característico del embarazo, la uremia y la gastritis alcohólica; el vómito con olor feculento significa que existe obstrucción intestinal distal o una fístula gastrocólica; el vómito en proyectil sugiere hipertensión intracraneal; el vómito durante una comida o inmediatamente después es secundario a causas psicógenas o a una úlcera péptica. Los síntomas concomitantes también son útiles: vértigo y acúfenos en la enfermedad de Ménière, reducción del dolor abdominal al vomitar en la úlcera péptica y saciedad precoz en la gastroparesia. La radiografía sugiere diversos diagnósticos como obstrucción intestinal. El tránsito esofagogástrico permite valorar la motilidad de la porción proximal del aparato digestivo y la mucosa. En ciertos casos está indicado realizar otros estudios como una gammagrafía del vaciamiento gástrico (gastroparesia diabética) y una tomografía computadorizada de cerebro.

Complicaciones. Rotura del esófago (síndrome de Boerhaave), hematemesis por un desgarro de la mucosa (síndrome de Mallory-Weiss), deshidratación, desnutrición, caries y erosiones dentales, alcalosis metabólica, hipopotasiemia y neumonitis por aspiración.

Rx Tratamiento de las náuseas y el vómito

La finalidad del tratamiento es corregir la causa específica. La eficacia de los antieméticos depende de la causa de los síntomas, de la respuesta del paciente y de los efectos colaterales. Los antihistamínicos como la meclizina y dimenhidrinato son efectivos para las náuseas por disfunción del oído interno. Los anticolinérgicos como la escopolamina son efectivos para las náuseas de la cinetosis. Los derivados del haloperidol y la fenotiacina como la proclorperazina suelen ser

efectivos para las náuseas y vómitos leves, pero la sedación, hipotensión y síntomas de Parkinson son efectos colaterales frecuentes. Los antagonistas dopaminérgicos como metoclopramida son mejores que las fenotiacinas para el tratamiento de las náuseas y vómitos excesivos y son especialmente útiles en el tratamiento de la gastroparesia. La metoclopramida IV es efectiva como profilaxis contra las náuseas cuando se administra antes de la quimioterapia. El ondansetrón y granisetrón, bloqueadores de los receptores de serotonina, y los glucocorticoides se utilizan en el tratamiento de las náuseas y vómito que acompañan a la quimioterapia del cáncer. El aprepitant, bloqueador de los receptores de neurocinina, es efectivo para las náuseas que provocan ciertos medicamentos eméticos como el cisplatino. La eritromicina es efectiva en algunos pacientes con gastroparesia.

INDIGESTIÓN

La palabra *indigestión* es un término inespecífico que comprende a una gran variedad de molestias en la parte superior del abdomen como agruras, regurgitación y dispepsia (molestia o dolor en la parte superior del abdomen). Estos síntomas son causados por reflujo gastroesofágico (GERD).

Fisiopatología. El reflujo gastroesofágico es consecuencia del reflujo de ácido proveniente del estómago hacia el esófago, disfunción motora gástrica o hipersensibilidad aferente visceral. Numerosas situaciones facilitan el reflujo gastroesofágico: el aumento del contenido gástrico (por una comida abundante, estasis gástrica o hipersecreción de ácido), ciertos factores físicos (decúbito, inclinarse), la elevación de la presión en el estómago (ropa apretada, obesidad, ascitis, embarazo) y pérdida (casi siempre intermitente) del tono del esfínter esofágico inferior (por ciertas enfermedades como esclerodermia, tabaquismo, anticolinérgicos, antagonistas de los conductos del calcio). La hernia hiatal también facilita el paso de ácido hasta el esófago.

Historia natural. Cerca de 40% de los estadounidenses manifiesta agruras una vez al mes y 7% las tiene diariamente. La dispepsia funcional se define como la dispepsia con más de tres meses de duración sin una causa orgánica. La dispepsia funcional es la causa de los síntomas en 60% de los pacientes con síntomas dispépticos. Sin embargo, las úlceras pépticas debidas a infección por *Helicobacter pylori* o por el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) constituye la causa en 15% de los casos.

El esófago no suele lesionarse, pero 5% de los pacientes desarrolla úlceras esofágicas y algunos incluso estenosis; entre 8 y 20% desarrolla metaplasia glandular de células epiteliales, llamado *esófago de Barrett*, que tiene el riesgo de convertirse en adenocarcinoma.

Algunas manifestaciones extraesofágicas son asma, laringitis, tos crónica, neumonitis por aspiración, bronquitis crónica, apnea del sueño, caries dental, halitosis e hipo.

Valoración. La presencia de disfagia, odinofagia, pérdida de peso inexplicable, vómitos recurrentes que provocan deshidratación, sangre oculta o macroscópica o un tumor palpable o adenopatía, son señales de "alarma" que requieren una valoración radiográfica, endoscópica o quirúrgica dirigida. Por lo general los pacientes con señales de alarma reciben tratamiento empírico. En las personas mayores de 45 años se busca la presencia de *H. pylori*. Cuando es positiva se les administra tratamiento para erradicar al microorganismo. Los pacientes que no responden al tratamiento contra *H. pylori*, los que son mayores de 45 años de edad y los que tienen señales de alarma casi siempre se someten a una endoscopia del tubo digestivo alto.

Rx Tratamiento de la indigestión

Algunas medidas que ayudan a prevenir el reflujo gastroesofágico son bajar de peso; elevar la cabecera de la cama y evitar las comidas abundantes, el tabaquismo, la cafeína, el alcohol, el

chocolate, los alimentos grasosos, los jugos cítricos y los NSAID. Los antiácidos se utilizan ampliamente. En los estudios clínicos se ha observado que los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) son más efectivos que los bloqueadores de los receptores de la histamina (ranitidina) en los pacientes con y sin erosiones esofágicas. En el capítulo 156 se describen los esquemas para erradicar a *H. pylori*. En el subgrupo de pacientes que padece de molestias posprandiales se puede recurrir a los estimulantes de la motilidad como metoclopramida y eritromicina.

Las técnicas quirúrgicas (fundoplicatura de Nissen, técnica de Belsey), funcionan mejor en personas jóvenes cuyos síntomas han mejorado con los inhibidores de la bomba de protones o que necesitan tratamiento por el resto de la vida. También se pueden utilizar en los pacientes que son refractarios al tratamiento médico. En los estudios clínicos no ha sido posible demostrar que uno sea superior al otro.

Para una descripción más detallada, véase Hasler WL, Cap. 39, pág. 240, en HPMI-17.

51 Pérdida de peso

La pérdida de peso significativa no intencional en una persona que se encontraba sana a menudo es un anuncio de enfermedad sistémica. La historia clínica sistemática siempre debe incluir preguntas sobre cambios en el peso corporal. Las fluctuaciones rápidas de peso en cuestión de días sugieren pérdida o aumento de líquido, mientras que los cambios a largo plazo casi siempre indican cambios en la masa corporal. La pérdida de 5% del peso corporal en un intervalo de seis a 12 meses obliga a una valoración adicional.

ETIOLOGÍA

La lista de posibles causas de la pérdida de peso es larga (**cuadro 51-1**). En los ancianos, las causas más frecuentes de pérdida de peso son depresión, cáncer y enfermedad gastrointestinal benigna. Los cánceres pulmonares y gastrointestinales son las neoplasias malignas más frecuentes en pacientes que presentan pérdida de peso. En personas más jóvenes deben considerarse diabetes mellitus, hipertiroidismo, anorexia nerviosa e infección, sobre todo por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Antes de hacer una valoración extensa es importante confirmar que hubo pérdida de peso. En ausencia de registros, los cambios en la distancia de ajuste en el cinturón o el ajuste de la ropa ayudan a determinar la pérdida ponderal.

El *interrogatorio* debe incluir preguntas sobre fiebre, dolor, disnea o tos, palpitaciones y evidencia de enfermedad neurológica. Hay que preguntar sobre síntomas gastrointestinales, incluidos dificultad para comer, disfagia, anorexia, náusea y cambio en los hábitos intestinales. Deben revisarse los antecedentes de viajes, consumo de cigarrillos, alcohol y todos los medicamentos; además se pregunta sobre enfermedades o intervenciones quirúrgicas previas, así como sobre enfermedades en familiares. Deben valorarse los factores de riesgo para VIH. También se consideran los signos de depresión, evidencia de demencia y factores sociales, como problemas financieros que pudieran afectar la ingesta de alimentos.

CUADRO 51-1 CAUSAS DE PÉRDIDA DE PESO

- Cáncer
- Causas endocrinas y metabólicas
  - Hipertiroidismo
  - Diabetes mellitus
  - Feocromocitoma
  - Insuficiencia suprarrenal
- Trastornos gastrointestinales
  - Malabsorción
  - Obstrucción
  - Anemia perniciosa
- Trastornos cardiacos
  - Isquemia crónica
  - Insuficiencia cardiaca congestiva crónica
- Trastornos respiratorios
  - Enfisema
  - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Insuficiencia renal
- Enfermedad reumatológica
- Infecciones
  - VIH
  - Tuberculosis
  - Infección parasitaria
  - Endocarditis bacteriana subaguda
- Medicamentos
  - Antibióticos
  - Antiinflamatorios no esteroideos
  - Inhibidores de la recaptación de serotonina
  - Metformina
  - Levodopa
  - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
  - Otros fármacos
- Trastornos de la boca y los dientes
- Factores relacionados con la edad
  - Cambios fisiológicos
  - Cambios en el gusto y el olfato
  - Discapacidades funcionales
- Causas neurológicas
  - Accidente vascular cerebral
  - Enfermedad de Parkinson
  - Trastornos neuromusculares
  - Demencia
- Causas sociales
  - Aislamiento
  - Dificultad económica
- Causas psiquiátricas y conductuales
  - Depresión
  - Ansiedad
  - Duelo
  - Alcoholismo
  - Trastornos de la alimentación
  - Aumento de actividad o ejercicio
- Idiopática

La *exploración física* debe iniciar con la cuantificación del peso y verificación de signos vitales. Se examina la piel en busca de palidez, ictericia, turgencia, cicatrices quirúrgicas y estigmas de enfermedad sistémica. Se realiza una valoración para identificar candidosis bucal, enfermedad dental, crecimiento de glándula tiroides y adenopatía, así como anormalidades respiratorias, cardiacas o abdominales. Todos los varones deben someterse a examen rectal, con valoración prostática; a todas las mujeres se les practica examen pélvico, y en ambos casos se realiza una prueba de sangre oculta en heces. El examen neurológico debe incluir valoración del estado mental y detección de depresión.

La *valoración de laboratorio* inicial se muestra en el **cuadro 51-2**. El tratamiento apropiado se basa en la causa subyacente de la pérdida de peso. Si no se encuentra una causa es razonable el seguimiento clínico cuidadoso, en lugar de las pruebas persistentes no enfocadas.

Rx Tratamiento de la pérdida de peso

El tratamiento de la pérdida de peso se dirige a la corrección de la causa física o circunstancia social subyacente. En situaciones específicas, los complementos nutricionales y los medicamentos (acetato de megestrol, dronabinol u hormona del crecimiento) pueden ser efectivos para estimular el apetito o aumentar el peso.

CUADRO 51-2 PRUEBAS DE DETECCIÓN PARA VALORACIÓN DE PÉRDIDA INVOLUNTARIA DE PESO

Pruebas iniciales	Pruebas adicionales
Biometría hemática completa	Prueba para VIH
Electrólitos, calcio, glucosa	Endoscopia gastrointestinal superior y/o inferior
Pruebas de función renal y hepática	Tomografía computadorizada o resonancia magnética nuclear de abdomen
Análisis de orina	Tomografía computadorizada de tórax
Hormona estimulante de la tiroides	
Radiografía torácica	
Detección de cáncer recomendada	

Para obtener una discusión más detallada, véase Reife CM, Cap. 41, pág. 255, en HPMI-17.

52 Disfagia

DISFAGIA

Disfagia es la dificultad para desplazar alimento o líquido por la boca, faringe y esófago. El paciente siente que el material deglutido se detiene en el trayecto. *Odinofagia* es el dolor durante la deglución. *Globo faríngeo* es la sensación de una masa alojada en la faringe que no afecta la deglución.

Fisiopatología. La disfagia se produce por dos mecanismos principales: obstrucción mecánica o disfunción motora. Las causas mecánicas de la disfagia pueden ser luminales (p. ej., bolo alimenticio grande, cuerpo extraño), intrínsecas al esófago (p. ej., inflamación, membranas y anillos, estenosis, tumores) o extrínsecas al esófago (p. ej., espondilitis cervical, crecimiento tiroideo o tumoración mediastínica, compresión vascular). Las anormalidades en la función motora que causan disfagia pueden relacionarse con defectos en el inicio del reflejo de la deglución (p. ej., parálisis lingual, falta de saliva, lesiones que afectan los componentes sensitivos de los nervios craneales X y XI), trastornos del músculo estriado faríngeo y esofágico (p. ej., trastornos musculares como polimiositis y dermatomiositis, lesiones neurológicas como miastenia grave, polio o esclerosis lateral amiotrófica) y trastornos del músculo liso esofágico (p. ej., acalasia, esclerodermia, distrofia miotónica).

ABORDAJE DEL PACIENTE: DISFAGIA

El interrogatorio puede aportar un diagnóstico presuntivo en cerca de 80% de los pacientes. La dificultad sólo con los sólidos implica disfagia mecánica. La dificultad con sólidos y líquidos puede ocurrir en etapas avanzadas de la disfagia mecánica, pero es un signo temprano de la disfagia motora. A veces, los pacientes pueden señalar el sitio donde se atora el alimento. La

pérdida de peso desproporcionada al grado de disfagia puede ser signo de neoplasia maligna subyacente. Es factible que la ronquera se relacione con afectación de la laringe en el proceso patológico primario (p. ej., trastornos neuromusculares), alteración neoplásica del nervio laríngeo recurrente o laringitis por reflujo gastroesofágico.

La exploración física puede revelar signos de enfermedades del músculo esquelético, neurológicas o bucofaríngeas. El examen del cuello permite descubrir tumoraciones que invadan el esófago. Los cambios cutáneos podrían sugerir la naturaleza sistémica de la enfermedad subyacente (p. ej., esclerodermia).

La disfagia casi siempre es síntoma de enfermedad orgánica y no una molestia funcional. Si se sospecha disfagia bucofaríngea, la videofluoroscopia de la deglución puede ser diagnóstica. Es posible valorar la disfagia mecánica con un trago de bario y esofagogastroscopia con biopsia endoscópica. El trago de bario y los estudios de motilidad esofágica permiten demostrar la presencia de disfagia motora.

Disfagia bucofaríngea. El paciente tiene dificultad para iniciar la deglución; el alimento se detiene al nivel de la hendidura supraesternal; puede haber regurgitación nasofaríngea y aspiración.

Las causas incluyen las siguientes: sólo para sólidos, carcinoma, vaso anormal, membrana congénita o adquirida (síndrome de Plummer-Vinson en la deficiencia de hierro), osteofito cervical; para sólidos y líquidos, barra cricofaríngea (p. ej., esfínter esofágico superior hipertenso o hipotenso), divertículo de Zenker (saculación en la línea media posterior en la intersección de la faringe y el músculo cricofaríngeo), miastenia grave, miopatía por glucocorticoide, hipertiroidismo, hipotiroidismo, distrofia miotónica, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, accidente vascular cerebral, parálisis bulbar, parálisis seudobulbar.

Disfagia esofágica. El alimento se detiene en la parte media o inferior del esternón; puede relacionarse con regurgitación, aspiración u odinofagia. Las causas incluyen las siguientes: sólo para sólidos, anillo esofágico inferior (anillo de Schatzki, con síntomas casi siempre intermitentes), estenosis gastrointestinal (se acompaña de pirosis), carcinoma, estenosis por cáusticos; para sólidos y líquidos, espasmo esofágico difuso (se presenta con dolor esofágico y es intermitente), esclerodermia (progresiva y se acompaña de pirosis), acalasia (progresiva y ocurre sin pirosis).

DOLOR TORÁCICO NO CARDIACO

De los pacientes que se presentan con dolor torácico, 30% tiene una causa esofágica en lugar de angina. Muchas veces, el interrogatorio y la exploración física no permiten distinguir el dolor cardiaco del no cardiaco. Descártese primero la enfermedad cardiaca. Las causas incluyen las siguientes: enfermedad por reflujo gastroesofágico, trastornos de la motilidad esofágica, enfermedad por úlcera péptica, cálculos biliares, enfermedad psiquiátrica (ansiedad, ataques de pánico, depresión).

Valoración. Considere una prueba terapéutica contra el reflujo (omeprazol); si no hay respuesta, se realiza vigilancia ambulatoria del pH luminal durante 24 h; si es negativa, la manometría esofágica podría demostrar un trastorno motor. A veces vale la pena hacer una prueba terapéutica con imipramina, 50 mg vía oral a la hora de acostarse. Considere la valoración psiquiátrica en algunos casos.

TRASTORNOS POR MOTILIDAD ESOFÁGICA

Es posible que los pacientes tengan un espectro de hallazgos manométricos que van desde las anormalidades inespecíficas hasta entidades clínicas definidas.

Acalasia. Obstrucción motora causada por el esfínter esofágico inferior (LES) hipertenso, relajación incompleta del LES o pérdida de la peristalsis en la porción de músculo liso del esófago. Las causas incluyen las siguientes: primaria (idiopática) o secundaria por enfermedad de Chagas, linfoma, carcinoma, seudoobstrucción intestinal idiopática crónica, isquemia, virus neurotrópicos, fármacos, toxinas, radioterapia, posterior a vagotomía.

Valoración. La radiografía torácica muestra ausencia de burbuja aérea gástrica. El trago de bario muestra esófago dilatado con estrechamiento distal en forma de pico y nivel hidroaéreo. Se practica endoscopia para descartar cáncer, sobre todo en personas mayores de 50 años de edad. La manometría muestra presión normal o alta del LES, disminución de la relajación del LES, ausencia de peristalsis.

Rx Tratamiento de la acalasia

La dilatación neumática con globo es efectiva en 85% de los casos, con riesgo de 3 a 5% de perforación o hemorragia. La inyección de toxina botulínica en la endoscopia para relajar el LES es una maniobra segura y efectiva, pero su efecto dura sólo alrededor de 12 meses. La miotomía del LES (procedimiento de Heller) es efectiva, pero 10 a 30% de los pacientes desarrolla reflujo gastroesofágico. La nifedipina, 10 a 20 mg, o el dinitrato de isosorbide, 5-10 mg sublinguales antes de las comidas, a veces evita la necesidad de dilatación o intervención quirúrgica. El sildenafil también aumenta la relajación del LES inducida por la deglución.

Trastornos espásticos. El espasmo esofágico difuso implica múltiples contracciones del cuerpo esofágico, espontáneas e inducidas por la deglución, que son de inicio simultáneo, de larga duración y recurrentes. Las causas incluyen las siguientes: primarias (idiopáticas) o secundarias a enfermedad por reflujo gastroesofágico, estrés emocional, diabetes, alcoholismo, neuropatía, radioterapia, isquemia o enfermedad vascular de la colágena.

Una variante importante es el esófago en cascanueces: contracciones peristálticas de gran amplitud (>180 mmHg), relacionadas sobre todo con dolor torácico o disfagia, pero sin relación consistente entre los síntomas y la manometría. Es probable que el trastorno se resuelva con el tiempo o que evolucione a espasmo difuso; se acompaña con mayor frecuencia de depresión, ansiedad y somatización.

Valoración. El trago de bario muestra esófago en sacacorchos, seudodivertículos y espasmo difuso. La manometría demuestra el espasmo con múltiples contracciones esofágicas de gran amplitud y duración. En el esófago en cascanueces, las contracciones son peristálticas y de gran amplitud. Si se descartó la cardiopatía puede usarse edrofonio, ergonovina o betanecol para inducir espasmo.

Rx Tratamiento de los trastornos espásticos

Por lo general, los anticolinérgicos tienen poco valor; los nitratos (dinitrato de isosorbide, 5-10 mg VO antes de las comidas) y los antagonistas del calcio (nifedipina, 10-20 mg VO antes de las comidas) son más efectivos. Los casos resistentes al tratamiento médico a veces se benefician con la dilatación con globo. Pocos pacientes requieren tratamiento quirúrgico: miotomía longitudinal del músculo circular esofágico. Es útil el tratamiento concomitante de la depresión o de otro trastorno psicológico.

Esclerodermia. La atrofia del músculo liso esofágico y la fibrosis pueden ocasionar ausencia de peristalsis esofágica, lo que conduce a incompetencia del LES con la esofagitis por reflujo y es-

tenosis consecuentes. El tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico se trata en el capítulo 50.

INFLAMACIÓN ESOFÁGICA

Esofagitis vírica. El virus del herpes tipos 1 y 2, el virus de varicela-zoster y el citomegalovirus (CMV) pueden causar esofagitis, muy frecuente en pacientes inmunocomprometidos (p. ej., con SIDA). Las manifestaciones incluyen odinofagia, disfagia, fiebre y hemorragia. El diagnóstico se hace por endoscopia con biopsia, citología con cepillo y cultivo.

Rx Tratamiento de la esofagitis vírica

Por lo general, la enfermedad se autolimita en la persona inmunocompetente; la lidocaína viscosa alivia el dolor; en los casos prolongados y en sujetos inmunocomprometidos, las esofagitis por herpes y por virus de la varicela se tratan con aciclovir, 5-10 mg/kg IV c/8 h durante 10 a 14 días, luego 200-400 mg VO cinco veces al día. La infección por CMV se trata con ganciclovir, 5 mg/kg IV c/12 h hasta la curación, lo cual puede tardar semanas. El valganciclovir oral (900 mg c/12 h) es una alternativa efectiva al tratamiento parenteral. En los sujetos que no responden, a veces es efectivo foscarnet, 60 mg/kg IV c/12 h por 21 días.

Esofagitis por *Candida*

En sujetos inmunocomprometidos y en aquellos con neoplasias malignas, diabetes, hipoparatiroidismo, hemoglobinopatía, lupus eritematoso sistémico, lesión esofágica corrosiva, la infección esofágica por *Candida* puede manifestarse con odinofagia, disfagia y candidosis bucal (50%). El diagnóstico se hace por endoscopia, con identificación de placas blancas amarillentas o nódulos en la mucosa roja friable. En la tinción con hidróxido de potasio se observan las hifas características. En los pacientes con SIDA, el desarrollo de síntomas a veces obliga a una prueba terapéutica.

Rx Tratamiento de la esofagitis por *Candida*

Las opciones efectivas incluyen nistatina oral (100 000 U/ml), 5 ml c/6 h, o clotrimazol, una tableta de 10 mg chupada c/6 h. En pacientes inmunocomprometidos, el tratamiento de elección es fluconazol, 100-200 mg VO al día por una a tres semanas; las alternativas incluyen itraconazol, 200 mg VO c/12 h, o cetoconazol, 200-400 mg VO c/24 h; a menudo es necesario el tratamiento a largo plazo. Quizá los pacientes con respuesta deficiente sí respondan a dosis más altas de fluconazol (400 mg/día) o a la anfotericina, 10-15 mg IV c/6 h hasta una dosis total de 300-500 mg.

Esofagitis relacionada con medicamentos. La doxiciclina, tetraciclina, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos, cloruro de potasio, quinidina, sulfato ferroso, clindamicina, alprenolol y alendronato pueden inducir inflamación local en el esófago. Los factores predisponentes incluyen acostarse después de tragar las píldoras con pequeños sorbos de agua y factores anatómicos que invadan el esófago y disminuyan la velocidad de tránsito.

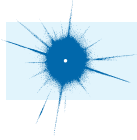
Rx Tratamiento de la esofagitis relacionada con medicamentos

Suspensión del fármaco que la provoca, uso de antiácidos y dilatación de cualquier estenosis resultante.

Esofagitis eosinofílica. La inflamación mucosa con eosinófilos y fibrosis submucosa se ve sobre todo en pacientes con alergias alimentarias. Este diagnóstico depende de la presencia de síntomas

de esofagitis más los hallazgos adecuados en la biopsia esofágica. Entre las causas se implicó a la eotaxina-3, una quimiocina eosinofílica. El tratamiento incluye un curso de 12 semanas de fluticasona deglutida (440 µg c/12 h) con un inhalador de dosis medida.

Otras causas de esofagitis en el SIDA. Las causas posibles incluyen micobacterias, *Cryptosporidium*, *Pneumocystis carinii*, úlceras esofágicas idiopáticas y úlceras gigantes (posible efecto citopático del VIH). A veces, las úlceras responden a los glucocorticoides sistémicos.



Para obtener una discusión más detallada, véase Goyal RK, Cap. 38, pág. 237; Cap. 286, pág. 1847, en HPMI-17.

53 Diarrea, estreñimiento y malabsorción

FUNCIÓN GASTROINTESTINAL NORMAL

Absorción de líquidos y electrólitos. El aporte de líquido al tubo digestivo es de 8 a 10 L al día, incluidos los 2 L que se ingieren a diario; la mayor parte se absorbe en el intestino delgado. La absorción colónica normal es de 0.05-2 L al día, con capacidad para absorber 6 L, en caso necesario. La absorción intestinal de agua sigue en forma pasiva al transporte activo de sodio, cloro, glucosa y sales biliares. Los mecanismos adicionales de transporte incluyen el intercambio Cl^-/HCO_3^-; intercambio Na^+/H^+; secreción de H^+, K^+, Cl^- y HCO_3^-; cotransporte Na^+-glucosa, y transporte activo de Na^+ a través de la membrana basolateral mediante la Na^+, K^+-ATPasa.

Absorción de nutrimentos

1. *Intestino delgado proximal:* hierro, calcio, folato, grasas (después de la hidrólisis de triglicéridos a ácidos grasos por acción de la lipasa y colipasa pancreáticas), proteínas (después de hidrólisis por las peptidasas pancreática e intestinal), carbohidratos (después de hidrólisis por efecto de amilasas y disacaridasas); los triglicéridos se absorben como micelas después de su solubilización por medio de las sales biliares; los aminoácidos y dipéptidos se absorben mediante transportadores específicos; los azúcares se absorben por transporte activo.
2. *Intestino delgado distal:* vitamina B_{12}, sales biliares, agua.
3. *Colon:* agua, electrólitos.

Motilidad intestinal. Permite la propulsión del contenido intestinal desde el estómago hasta el ano, así como la separación de los componentes para facilitar la absorción de nutrimentos. La propulsión está controlada por mecanismos neurales, miógenos y hormonales. Está mediada por el complejo motor migratorio, una onda organizada de actividad neuromuscular que se origina en la parte distal del estómago durante el ayuno y migra despacio por todo el intestino delgado. La motilidad colónica está mediada por peristalsis local para impulsar las heces. La defecación se produce por relajación del esfínter anal interno como respuesta a la distensión rectal, con control voluntario de la contracción del esfínter anal externo.

DIARREA

Fisiología. Formalmente se define como un gasto fecal mayor de 200 g al día con una dieta baja en fibra (occidental); también se usa a menudo para referirse a heces sueltas o líquidas. La diarrea está mediada por uno o más de los mecanismos siguientes.

Diarrea osmótica. Los solutos no absorbidos aumentan la presión oncótica intraluminal, lo que causa pérdida de agua; casi siempre cesa con el ayuno; la brecha osmolal fecal es mayor de 40 (véase más adelante). Las causas incluyen deficiencia de disacaridasas (p. ej., lactasa), insuficiencia pancreática, crecimiento bacteriano excesivo, ingestión de lactulosa o sorbitol, abuso de laxante polivalente, enfermedad celiaca o esprúe tropical y síndrome de intestino corto. La deficiencia de lactasa puede ser primaria (más frecuente en sujetos de raza negra y en asiáticos, casi siempre se presenta en el adulto joven) o secundaria (por gastroenteritis vírica, bacteriana o protozoaria, enfermedad celiaca, esprúe tropical, o kwashiorkor).

Diarrea secretora. La secreción activa de iones produce pérdida obligada de agua; la diarrea casi siempre es líquida, a menudo profusa, no se modifica con el ayuno; las concentraciones fecales de Na^+ y K^+ son altas, con brecha osmolal menor de 40. Las causas incluyen infecciones víricas (p. ej., rotavirus, virus Norwalk), infecciones bacterianas (p. ej., cólera, *Escherichia coli* enterotoxigénica, *Staphylococcus aureus*), protozoarios (p. ej., *Giardia, Isospora, Cryptosporidium*), trastornos relacionados con SIDA (incluyen micobacterianos e inducidos por VIH), medicamentos (p. ej., teofilina, colchicina, prostaglandinas, diuréticos), síndrome de Zollinger-Ellison (producción excesiva de gastrina), tumores productores de péptido intestinal vasoactivo (VIP), tumores carcinoides (histamina y serotonina), carcinoma medular de la tiroides (prostaglandinas y calcitonina), mastocitosis sistémica, leucemia basofílica, adenomas vellosos colónicos distales (secreción directa de líquido rico en potasio), colitis colagenosa y microscópica, diarrea por cólera (por malabsorción ileal de sales biliares).

Exudativa. Inflamación, necrosis y desprendimiento de la mucosa colónica; puede incluir un componente de diarrea secretora debida a la liberación de prostaglandina por las células inflamatorias. Por lo general, las heces contienen leucocitos polimorfonucleares, así como sangre oculta o evidente. Las causas incluyen infecciones bacterianas [p. ej., *Campylobacter, Salmonella, Shigella, Yersinia, E. coli* invasora o enterotoxigénica, *Vibrio parahaemolyticus*, colitis por *Clostridium difficile* (a menudo inducida por antibióticos)], parásitos colónicos (p. ej., *Entamoeba histolytica*), enfermedad de Crohn, proctocolitis ulcerativa, enfermedad intestinal inflamatoria idiopática, enterocolitis por radiación, agentes quimioterapéuticos para cáncer e isquemia intestinal.

Motilidad intestinal alterada. Alteración del control coordinado de la propulsión intestinal; la diarrea a menudo es intermitente o se alterna con estreñimiento. Las causas incluyen diabetes mellitus, insuficiencia suprarrenal, hipertiroidismo, enfermedades vasculares de la colágena, parasitosis, estados con aumento de secreción de gastrina o VIP, amiloidosis, laxantes (sobre todo agentes con magnesio), antibióticos (sobre todo eritromicina), agentes colinérgicos, disfunción neurológica primaria (p. ej., enfermedad de Parkinson, neuropatía traumática), impactación fecal, enfermedad diverticular y síndrome de intestino irritable. La sangre en la luz intestinal tiene efecto catártico, y la hemorragia de tubo digestivo alto causa diarrea por aumento en la motilidad.

Disminución en la superficie de absorción. Por lo general, se debe a la manipulación quirúrgica (p. ej., redistribución o resección intestinal extensa) que dejan una superficie de absorción insuficiente para la digestión de grasa y carbohidratos, y para la absorción de líquidos y electrólitos; ocurre en forma espontánea por fístulas enteroentéricas (sobre todo, gastrocólicas).

Valoración. Interrogatorio. Es preciso distinguir a la diarrea de la incontinencia fecal, del cambio en el calibre de las heces, de la hemorragia rectal y de las evacuaciones pequeñas, frecuentes, pero

CUADRO 53-1 CAUSAS INFECCIOSAS DE DIARREA EN PACIENTES CON SIDA

Patógenos no oportunistas	Patógenos oportunistas
Shigella	Protozoarios
Salmonella	*Cryptosporidium*
Campylobacter	*Isospora belli*
Entamoeba histolytica	Microsporidios
Chlamydia	*Blastocystis hominis*
Neisseria gonorrhoeae	Virus
Treponema pallidum y otras espiroquetas	Citomegalovirus
Giardia lamblia	Herpes simple
	Adenovirus
	VIH
	Bacterias
	Complejo *Mycobacterium avium*

por lo demás normales. Es indispensable hacer un interrogatorio médico cuidadoso. La alternancia de diarrea y estreñimiento sugiere obstrucción colónica fija (p. ej., por carcinoma) o síndrome de intestino irritable. La evolución súbita y aguda, a menudo con náusea, vómito y fiebre, es típica de infecciones víricas y bacterianas, diverticulitis, isquemia, enterocolitis por radiación o diarrea inducida por fármacos y puede ser la presentación inicial de la enfermedad inflamatoria intestinal. Más de 90% de las enfermedades diarreicas agudas es de causa infecciosa. Una evolución más prolongada (>4 semanas) y más insidiosa sugiere malabsorción, enfermedad inflamatoria intestinal, trastorno metabólico o endocrino, insuficiencia pancreática, abuso de laxantes, isquemia, neoplasia (estado de hipersecreción u obstrucción parcial) o síndrome de intestino irritable. Las parasitosis y ciertas formas de enteritis bacteriana también pueden ocasionar síntomas crónicos. Las heces muy fétidas u oleosas sugieren malabsorción de grasa. La impactación fecal puede causar diarrea aparente porque sólo el líquido pasa la obstrucción parcial. Varias causas infecciosas de diarrea se relacionan con inmunosupresión (**cuadro 53-1**).

Exploración física. A menudo, los signos de deshidratación son prominentes en la diarrea aguda grave. La fiebre e hipersensibilidad abdominal sugieren infección o enfermedad inflamatoria, pero muchas veces están ausentes en la enteritis vírica. La evidencia de desnutrición sugiere evolución crónica. Con frecuencia, ciertos signos se relacionan con estados de deficiencias específicas secundarios a la malabsorción (p. ej., queilosis en la deficiencia de riboflavina o de hierro, glositis en la deficiencia de vitamina B_{12} y de folato). En el **cuadro 53-2** se presentan las preguntas para los pacientes con diarrea crónica.

CUADRO 53-2 EXPLORACIÓN FÍSICA EN PACIENTES CON DIARREA CRÓNICA

1. ¿Hay manifestaciones generales que sugieran malabsorción o enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) como anemia, dermatitis herpetiforme, edema o dedos hipocráticos?
2. ¿Hay manifestaciones sugestivas de neuropatía neurovegetativa subyacente o enfermedad vascular de la colágena en las pupilas, ortostasis, piel, manos o articulaciones?
3. ¿Existe alguna anormalidad en la mucosa rectal, defectos rectales o alteración de la función del esfínter anal?
4. ¿Se observan anormalidades de la mucosa rectal o defectos en ella, o alteraciones en las funciones del esfínter anal?
5. ¿Hay manifestaciones mucocutáneas de enfermedad sistémica, como dermatitis herpetiforme (enfermedad celiaca), eritema nudoso (colitis ulcerativa), rubor (carcinoide) o úlceras bucales por IBD o enfermedad celiaca?

Examen fecal. El cultivo de patógenos bacterianos, examen en busca de leucocitos, medición de la toxina de *C. difficile* y la prueba en busca de huevecillos y parásitos son componentes importantes de la valoración de pacientes con diarrea grave, prolongada o sanguinolenta. La presencia de sangre (prueba de sangre oculta en heces) o leucocitos (tinción de Wright) sugiere inflamación (p. ej., colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, infección o isquemia). La tinción de Gram de las heces puede ser diagnóstica en caso de infección por *Staphylococcus, Campylobacter* o *Candida.* La esteatorrea (confirmada con tinción Sudán III de la muestra fecal o análisis cuantitativo de grasa fecal en 72 h) sugiere malabsorción o insuficiencia pancreática. La medición de los niveles de Na^+ y K^+ en el agua fecal ayuda a distinguir la diarrea osmótica de los otros tipos; la diarrea osmótica se acompaña de brecha osmolal fecal mayor de 40, en donde la brecha osmolal fecal = $osmoles_{séricos} [2 \times (Na^+ + K^+)_{fecales}]$.

Pruebas de laboratorio. La biometría hemática completa puede demostrar anemia (pérdida aguda o crónica de sangre, o malabsorción de hierro, folato o vitamina B_{12}), leucocitosis (inflamación), eosinofilia (enfermedad parasitaria, neoplásica e intestinal inflamatoria). Las concentraciones séricas de calcio, albúmina, hierro, colesterol, folato, vitamina B_{12}, vitamina D y caroteno; capacidad sérica de unión con hierro, y el tiempo de protrombina pueden aportar evidencia de malabsorción intestinal o mala digestión.

Otras pruebas. La prueba de absorción de D-xilosa es una forma conveniente para detección de la función absorbente del intestino delgado. La biopsia del intestino delgado es muy útil para valorar la malabsorción intestinal. Las valoraciones especializadas incluyen prueba de Schilling (malabsorción de B_{12}), prueba de lactosa H_2 en aliento (malabsorción de carbohidratos), pruebas de [^{14}C]xilosa y lactulosa H_2 en aliento (crecimiento bacteriano excesivo), prueba glucocólica en aliento (malabsorción ileal), prueba de trioleína en aliento (malabsorción de grasa), y pruebas de bentiromida y secretina (insuficiencia pancreática). La sigmoidoscopia o colonoscopia con biopsia ayuda al diagnóstico de colitis (sobre todo seudomembranosa, isquémica, microscópica); tal vez no permita diferenciar entre la colitis infecciosa y la no infecciosa (sobre todo la ulcerativa idiopática). Los estudios radiográficos con contraste con bario a veces sugieren malabsorción (engrosamiento de pliegues intestinales), enfermedad inflamatoria intestinal (ileítis o colitis), tuberculosis (inflamación ileocecal), neoplasia, fístula o trastornos en la motilidad.

Rx Tratamiento de la diarrea

En la **figura 53-1** se presenta el planteamiento para llevar a cabo el tratamiento de las enfermedades diarreicas agudas. El tratamiento sintomático incluye rehidratación vigorosa (IV o con soluciones orales de glucosa y electrólitos), restitución de electrólitos, agentes para unión con los compuestos de efecto osmótico (p. ej., caolin-pectina) y opiáceos para disminuir la motilidad intestinal (p. ej., loperamida, difenoxilato); los opiáceos están contraindicados en las diarreas infecciosas o inflamatorias. En la **figura 53-2** se presenta una estrategia para el tratamiento de la diarrea crónica.

SÍNDROMES DE MALABSORCIÓN

La malabsorción intestinal de los nutrimentos ingeridos puede ocasionar diarrea osmótica, esteatorrea o deficiencias específicas (p. ej., hierro, folato, vitaminas B_{12}, A, D, E y K). El **cuadro 53-3** presenta las causas frecuentes de malabsorción intestinal. La enteropatía perdedora de proteínas puede ser resultado de varias causas de malabsorción; se relaciona con hipoalbuminemia y puede detectarse mediante la medición de antitripsina α_1 fecal o de los niveles de albúmina radiomarcada. El tratamiento se dirige a la enfermedad subyacente.

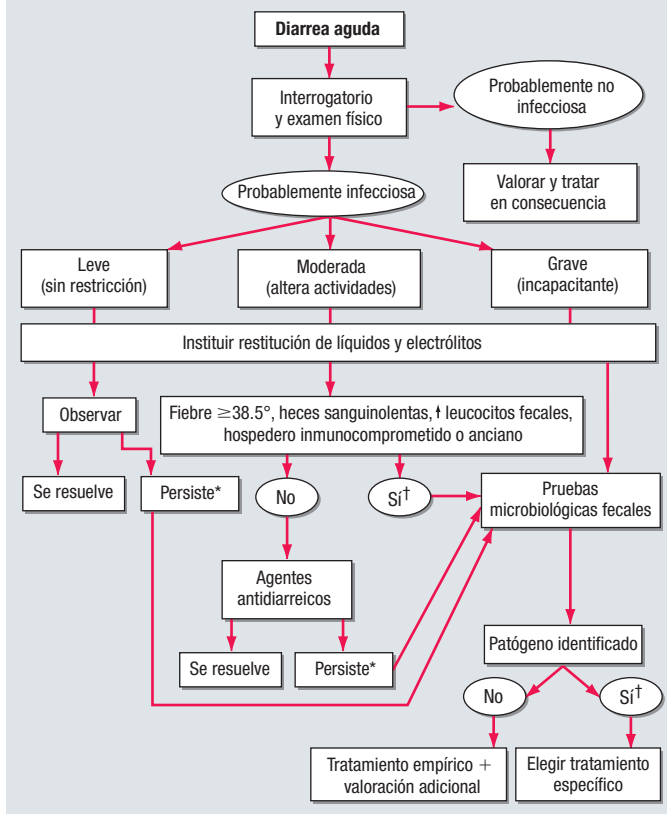


FIGURA 53-1. Algoritmo para el tratamiento de la diarrea aguda. Antes de la valoración, considere el tratamiento empírico con (*) metronidazol y con (†) quinolona.

ESTREÑIMIENTO

El estreñimiento se define como disminución en la frecuencia de evacuación a menos de una por semana, o dificultad para la defecación; puede ocasionar dolor abdominal, distensión e impactación fecal, con la obstrucción consecuente y, raras veces, perforación. El estreñimiento es una queja frecuente y a menudo subjetiva. Los factores contribuyentes incluyen inactividad, dieta baja en fibra y asignación inadecuada de tiempo para la defecación.

Causas específicas. Motilidad colónica alterada por disfunción neurológica (diabetes mellitus, lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, enfermedad de Chagas, enfermedad de Hirschsprung, seudoobstrucción intestinal idiopática crónica, megacolon idiopático), esclerodermia, fármacos (p. ej., agentes anticolinérgicos, opiáceos, antiácidos con aluminio o calcio, calcioantagonistas, complementos de hierro, sucralfato), hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hipopotasiemia, hipercalciemia, deshidratación, causas mecánicas (tumores colorrectales, diverticulitis, vólvulo,

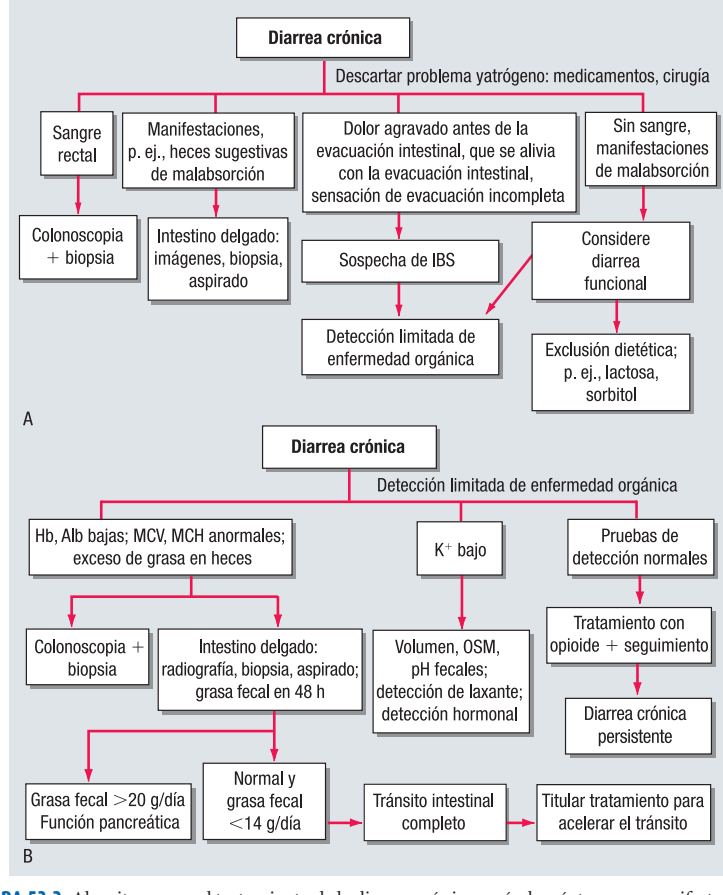


FIGURA 53-2. Algoritmo para el tratamiento de la diarrea crónica según los síntomas o manifestaciones acompañantes (*A*) o basado en una detección limitada de enfermedad orgánica (*B*). IBS, síndrome de intestino irritable; Hb, hemoglobina; Alb, albúmina; MCV, volumen corpuscular medio; MCH, hemoglobina corpuscular media; OSM, osmolalidad. (*Reimpresa a partir de M Camilleri: Clin Gastrol Hepatol, 2004:2:198.*)

hernia, intususcepción) y dolor anorrectal (por fisuras, hemorroides, abscesos o proctitis) que causan retención, estreñimiento e impactación fecal.

Rx Tratamiento del estreñimiento

En ausencia de una causa identificable, el estreñimiento puede mejorar tranquilizando al paciente, con ejercicio, aumento de la fibra dietética, agentes para aumento de volumen (p. ej., *psyllium*) y aumento de la ingesta dietética. Los tratamientos específicos incluyen eliminación de la obstrucción intestinal (fecalito, tumor), suspender agentes no esenciales que reducen la mo-

CUADRO 53-3 CAUSAS FRECUENTES DE MALABSORCIÓN

Mala digestión: pancreatitis crónica, fibrosis quística, carcinoma pancreático.
Deficiencia de sales biliares: cirrosis, colestasis, crecimiento bacteriano excesivo (síndromes de asa ciega, divertículos intestinales, trastornos por hipomotilidad), reabsorción ileal anormal (resección, enfermedad de Crohn), agentes de unión con sales biliares (colestiramina, carbonato de calcio, neomicina).
Superficie de absorción insuficiente: resección intestinal masiva, fístula gastrocólica, derivación yeyunoileal.
Obstrucción linfática: linfoma, enfermedad de Whipple, linfangiectasia intestinal.
Enfermedad vascular: pericarditis constrictiva, insuficiencia cardiaca del lado derecho, insuficiencia mesentérica arterial o venosa.
Enfermedad mucosa: infección (sobre todo *Giardia*, enfermedad de Whipple, esprúe tropical), enfermedades inflamatorias (sobre todo enfermedad de Crohn), enteritis por radiación, enteritis eosinofílica, yeyunitis ulcerativa, mastocitosis, esprúe tropical, trastornos infiltrativos (amiloidosis, esclerodermia, linfoma, esprúe colagenoso, colitis microscópica), anormalidades bioquímicas (enteropatía sensible al gluten, deficiencia de disacaridasa, hipogammaglobulinemia, abetalipoproteinemia, deficiencias para el transporte de aminoácidos), trastornos endocrinos (diabetes mellitus, hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipertiroidismo, síndrome de Zollinger-Ellison, síndrome carcinoide).

tilidad (sobre todo antiácidos con aluminio o calcio, opiáceos) o sustitución de antiácidos con magnesio por aquellos que contengan aluminio. Para el alivio sintomático, a veces se necesitan agentes con magnesio u otros catárticos. En caso de hipomotilidad o dismotilidad, o en presencia de opiáceos, son muy efectivos los agentes osmóticos (p. ej., lactulosa oral, soluciones para lavado intestinal que contienen polietilenglicol), laxantes emolientes orales o rectales (p. ej., sales de docusato) y el aceite mineral.

Para obtener una discusión más detallada, véase Camilleri M, Murray JA, Cap. 40, pág. 245, y Binder HJ, Cap. 288, pág. 1872, en HPMI-17.

54 Hemorragia de tubo digestivo

PRESENTACIÓN

1. *Hematemesis:* vómito de sangre o de sangre alterada ("posos de café") que indica hemorragia proximal al ligamento de Treitz.
2. *Melena:* evacuación de sangre alterada (negra) por el recto (se requieren >100 ml de sangre para una evacuación melénica) casi siempre indica hemorragia proximal al ligamento de Treitz, pero puede ser distal, hasta del colon ascendente; la seudomelena puede ser resultado de la ingestión de hierro, bismuto, orozuz, betabeles, moras, carbón.

3. *Hematoquezia:* hemorragia rectal de color rojo brillante o marrón, casi siempre implica hemorragia distal al ligamento de Treitz, aunque puede ser resultado de rápida hemorragia de tubo digestivo alto (>1000 ml).
4. *Prueba positiva de sangre oculta en heces con o sin deficiencia de hierro.*
5. *Síntomas de pérdida de sangre:* p. ej., obnubilación o disnea.

Cambios hemodinámicos. El descenso ortostático en la presión sanguínea >10 mmHg casi siempre indica una reducción mayor a 20% del volumen sanguíneo (con o sin síncope, mareo, náusea, transpiración, sed).

Choque. La presión sanguínea sistólica <100 mmHg casi siempre indica un descenso menor de 30% en el volumen sanguíneo (± palidez, piel fría).

Cambios de laboratorio. Es posible que el hematócrito no revele la magnitud de la pérdida sanguínea por el retraso en el equilibrio con el líquido extravascular. Leucocitosis y trombocitosis leves. El aumento del nitrógeno ureico en sangre es frecuente en la hemorragia gastrointestinal superior.

Signos pronósticos adversos. Edad mayor de 60 años, enfermedades relacionadas, coagulopatía, inmunosupresión; presentación con choque, hemorragia recidivante, inicio de hemorragia en el hospital, hemorragia por varices, estigmas endoscópicos de hemorragia reciente [p. ej., "vaso visible" en la base de la úlcera (véase más adelante)].

HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO ALTO

Causas. Frecuentes. Úlcera péptica (representa ~50%), gastropatía [alcohol, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), estrés], esofagitis, desgarro de Mallory-Weiss (desgarro mucoso en la unión gastroesofágica por arqueo), várices gastroesofágicas.

Menos frecuentes. Sangre deglutida (epistaxis); neoplasia esofágica, gástrica o intestinal; tratamiento anticoagulante y fibrinolítico; gastropatía hipertrófica (enfermedad de Ménétrier); aneurisma aórtico; fístula aortoentérica (por injerto aórtico); malformación arteriovenosa; telangiectasias (síndrome de Osler-Rendu-Weber); lesión de Dieulafoy (vaso submucoso ectásico); vasculitis; enfermedad del tejido conjuntivo (seudoxantoma elástico, síndrome de Ehlers-Danlos); discrasias sanguíneas; neurofibroma; amiloidosis; hemobilia (origen biliar).

Valoración. Después de la reanimación hemodinámica (véase más adelante y fig. 54-1).

- Interrogatorio y examen físico: fármacos (mayor riesgo de hemorragia de tubo digestivo alto o bajo con ácido acetilsalicílico y NSAID), úlcera previa, antecedente hemorrágico, antecedente familiar, manifestaciones de cirrosis o vasculitis, etc. Los ruidos intestinales hiperactivos favorecen un origen gastrointestinal.
- Aspirado nasogástrico para detectar sangre evidente si el origen no queda claro en el interrogatorio; el resultado puede ser falso negativo hasta en 16% de los pacientes si la hemorragia cesó o si el origen está en el duodeno. Es inútil hacer una prueba de sangre oculta en el aspirado.
- Endoscopia superior: exactitud >90%; permite visualizar el sitio hemorrágico y abre la posibilidad de intervención terapéutica; es obligatoria en caso de sospecha de várices, fístulas aortoentéricas; permite identificar un "vaso visible" (arteria sobresaliente en el cráter ulceroso), que conlleva un riesgo alto (~50%) de hemorragia recidivante.
- Radiografía de tubo digestivo alto con bario: exactitud ~80% para identificar una lesión, aunque no confirma el origen de la hemorragia; es una alternativa aceptable a la endoscopia en la hemorragia resuelta o crónica leve.
- Arteriografía mesentérica selectiva: cuando la hemorragia intensa impide la identificación del origen en la endoscopia.

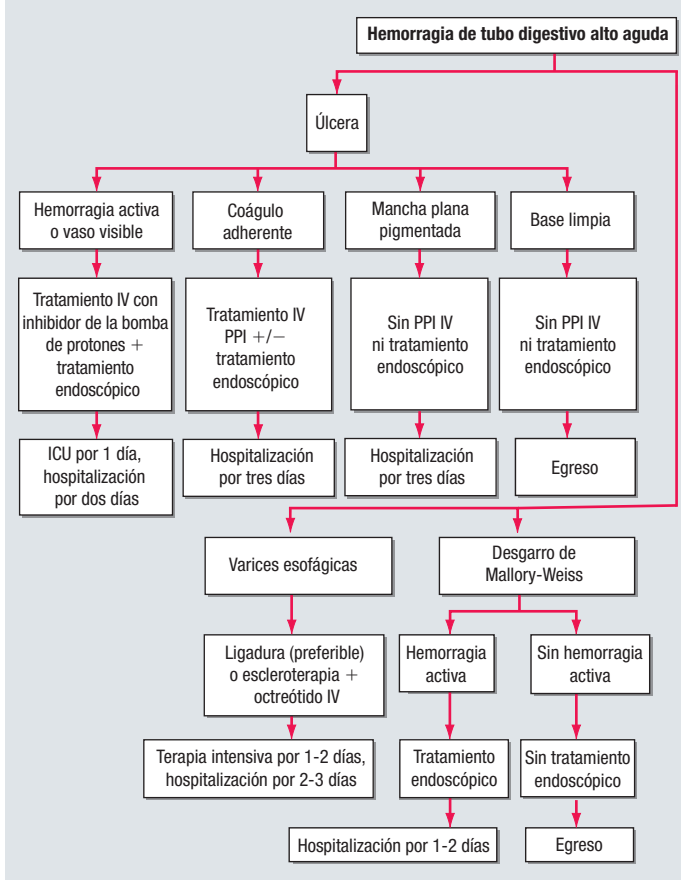


FIGURA 54-1. Algoritmo sugerido para pacientes con hemorragia de tubo digestivo alto aguda. Las recomendaciones sobre el nivel de atención y el momento para el egreso asumen que el paciente se estabilizó, ya no presenta hemorragia ni otros problemas médicos concomitantes.

- Gammagrama con radioisótopo (p. ej., eritrocitos o albúmina marcados con ^{99}Tc); se usa sobre todo como prueba de detección para confirmar que la hemorragia es lo bastante rápida para que la arteriografía tenga valor o cuando la hemorragia es intermitente y de origen desconocido.

HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO BAJO

Causas. Lesiones anales (hemorroides, fisuras), traumatismo rectal, proctitis, colitis (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, colitis infecciosa, colitis isquémica, radiación), pólipos colónicos, carcinoma colónico, angiodisplasia (ectasia vascular), diverticulosis, intususcepción, úlcera solitaria, discrasias sanguíneas, vasculitis, enfermedad del tejido conjuntivo, neurofibroma, amiloidosis, anticoagulación.

Valoración. Véase más adelante y la **figura 54-2**.

- Interrogatorio y exploración física.
- En presencia de cambios hemodinámicos, realizar endoscopia superior seguida de colonoscopia. En ausencia de cambios hemodinámicos, practicar anoscopia y sigmoidoscopia o colonoscopia flexible. Descartar hemorroides, fisura, úlcera, proctitis, neoplasia.
- Colonoscopia: a menudo es la prueba de elección, pero es posible que no se pueda realizar si la hemorragia es masiva.
- Enema con bario: no tiene aplicación en la hemorragia activa.
- Arteriografía: cuando la hemorragia es intensa (requiere una hemorragia >0.5 ml/min; tal vez se necesite un gammagrama con radioisótopo de la hemorragia previo al estudio igual que antes); define el sitio hemorrágico o vasculatura anormal.
- Exploración quirúrgica (último recurso).

Hemorragia de origen desconocido. Muchas veces, el origen es el intestino delgado. Considérese radiografía con enteroclisis del intestino delgado (radiografía cuidadosa con bario por intubación

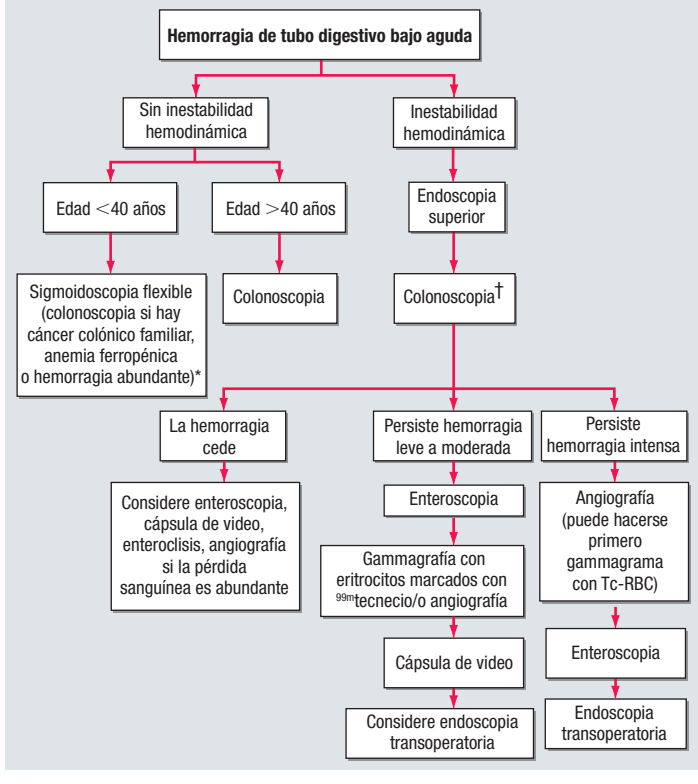


FIGURA 54-2. Algoritmo sugerido para pacientes con hemorragia de tubo digestivo bajo aguda. Las recomendaciones secuenciales en "inestabilidad hemodinámica" asumen que el resultado de una prueba no es diagnóstico antes de realizar la prueba siguiente. *Algunos sugieren colonoscopia para cualquier grado de hemorragia rectal en pacientes menores de 40 años. †Si la hemorragia masiva no brinda tiempo para el lavado colónico, proceda con la angiografía.

oral del intestino delgado), gammagrafía de Meckel, enteroscopia (endoscopia del intestino delgado) o laparotomía exploradora con enteroscopia transoperatoria.

Rx Tratamiento de la hemorragia de tubo digestivo alto y bajo

- Acceso venoso con un catéter IV de calibre grande (14-18); catéter venoso central para hemorragias mayores y en pacientes con enfermedad cardiaca. Vigilar signos vitales, gasto urinario, hematócrito (el descenso puede retrasarse). El lavado gástrico no tiene beneficio comprobado, pero limpia el estómago antes de la endoscopia. La solución salina helada puede destruir los coágulos; es preferible agua corriente a temperatura ambiente. A veces es necesaria la intubación para proteger la vía respiratoria.
- Tipo sanguíneo y pruebas cruzadas (seis unidades para hemorragia intensa).
- Preparación quirúrgica cuando la hemorragia es masiva.
- Soporte de la presión arterial con líquidos isotónicos (solución salina normal); albúmina y plasma fresco congelado en cirróticos. Concentrados eritrocitarios cuando estén disponibles (sangre entera en hemorragia masiva); mantener el hematócrito >25-30. Plasma fresco congelado y vitamina K (10 mg SC o IV) en cirróticos con coagulopatía.
- Calcio IV (p. ej., hasta 10 a 20 ml de gluconato de calcio IV durante 10-15 min) si el calcio sérico disminuye (por transfusión de sangre con citrato). El tratamiento farmacológico empírico (antiácidos, bloqueadores del receptor H_2, omeprazol) no tiene beneficio comprobado.
- Medidas específicas. *Varices*: octreótido (bolo de 50 µg, 50 µg/h en infusión por 2-5 días). Taponamiento con sonda de Sengstaken-Blakemore, esclerosis endoscópica o ligadura con banda; el propranolol o nadolol en dosis suficientes para producir bloqueo beta reduce el riesgo de hemorragia por varices inicial o recurrente (no usar en hemorragia aguda) (cap. 164). *Úlcera con vaso visible o hemorragia activa:* coagulación endoscópica bipolar, con sonda calórica o láser, o inyección de adrenalina. *Gastritis:* embolización o infusión de vasopresina de la arteria gástrica izquierda. *Telangiectasias del tubo digestivo:* etinilestradiol/noretisterona (0.05/1.0 mg VO al día), puede prevenir hemorragia recurrente, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal. *Diverticulosis:* arteriografía mesentérica con vasopresina intraarterial. *Angiodisplasia:* coagulación colonoscópica bipolar o con láser, puede regresar con la sustitución de la válvula aórtica estenótica.
- Indicaciones para cirugía urgente: hemorragia no controlada o prolongada, hemorragia recidivante grave, fístula aortoentérica. Para hemorragia por varices intratable, considérese la derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS).

Para obtener una discusión más detallada, véase Laine L, Cap. 42, pág. 257, en HPMI-17.

55 Ictericia y valoración de la función hepática

ICTERICIA

Definición. Pigmentación amarilla de la piel causada por aumento en la concentración de bilirrubina sérica, a menudo es más fácil de distinguir en las escleróticas. La ictericia en las escleróticas se

presenta cuando la concentración sérica de bilirrubina es ≥51 µmol/L (≥3 mg/dl); la coloración amarilla de la piel también se produce por aumento en la concentración sérica de caroteno, pero sin pigmentación de las escleróticas.

Metabolismo de la bilirrubina. La bilirrubina es el principal producto de degradación de la hemoglobina liberada de los eritrocitos viejos. Al principio se une con la albúmina, se transporta al hígado, se conjuga para convertirse en una forma hidrosoluble (glucurónido) por acción de la transferasa de glucuronosil, se excreta en la bilis y se convierte en urobilinógeno en el colon. La mayor parte del urobilinógeno se excreta en las heces; una pequeña parte se reabsorbe y excreta por vía renal. La bilirrubina sólo puede filtrarse en los riñones en su forma conjugada (se mide como la fracción "directa"); por tanto, el aumento de la bilirrubina sérica directa se relaciona con bilirrubinuria. El aumento en la producción y excreción de bilirrubina (incluso sin hiperbilirrubinemia, como en la hemólisis) produce concentraciones altas de urobilinógeno en orina.

Etiología. La hiperbilirrubinemia es resultado de: 1) producción excesiva; 2) anormalidades en la captación, conjugación o excreción de la bilirrubina, o 3) regurgitación de la bilirrubina no conjugada o conjugada desde los hepatocitos o conductos biliares dañados (**cuadro 55-1**).

Valoración. Los primeros pasos en la valoración del paciente con ictericia son determinar si: 1) la hiperbilirrubinemia es conjugada o no conjugada, y 2) si hay otras pruebas bioquímicas hepáticas anormales (**figs. 55-1** y **55-2, cuadros 55-2** y **55-3**). La valoración clínica esencial incluye interrogatorio (sobre todo duración de la ictericia, prurito, dolor relacionado, factores de riesgo para enfermedades de transmisión parenteral, medicamentos, consumo de etanol, antecedente de viaje, cirugía, embarazo, presencia de cualquier síntoma acompañante), exploración física (hepatomegalia, hipersensibilidad sobre la región hepática, vesícula palpable, esplenomegalia, ginecomastia, atrofia testicular, otros estigmas de hepatopatía crónica), pruebas sanguíneas hepáticas (véase más adelante) y biometría hemática completa.

CUADRO 55-1 CAUSAS DE HIPERBILIRRUBINEMIA AISLADA

I. Hiperbilirrubinemia indirecta
  A. Trastornos hemolíticos
    1. Hereditarios
      a. Esferocitosis, eliptocitosis
      b. Deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato o de cinasa de piruvato
      c. Anemia drepanocítica
    2. Adquiridos
      a. Anemias hemolíticas microangiopáticas
      b. Hemoglobinuria paroxística nocturna
      c. Anemia por acantocitos
      d. Hemólisis inmunitaria
  B. Eritropoyesis inefectiva
    1. Deficiencia de cobalamina, folato, talasemia y deficiencia grave de hierro
  C. Fármacos
    1. Rifampicina, probenecid, ribavirina
  D. Trastornos hereditarios
    1. Crigler-Najjar tipos I y II
    2. Síndrome de Gilbert
II. Hiperbilirrubinemia directa
  A. Trastornos hereditarios
    1. Síndrome de Dubin-Johnson
    2. Síndrome de Rotor

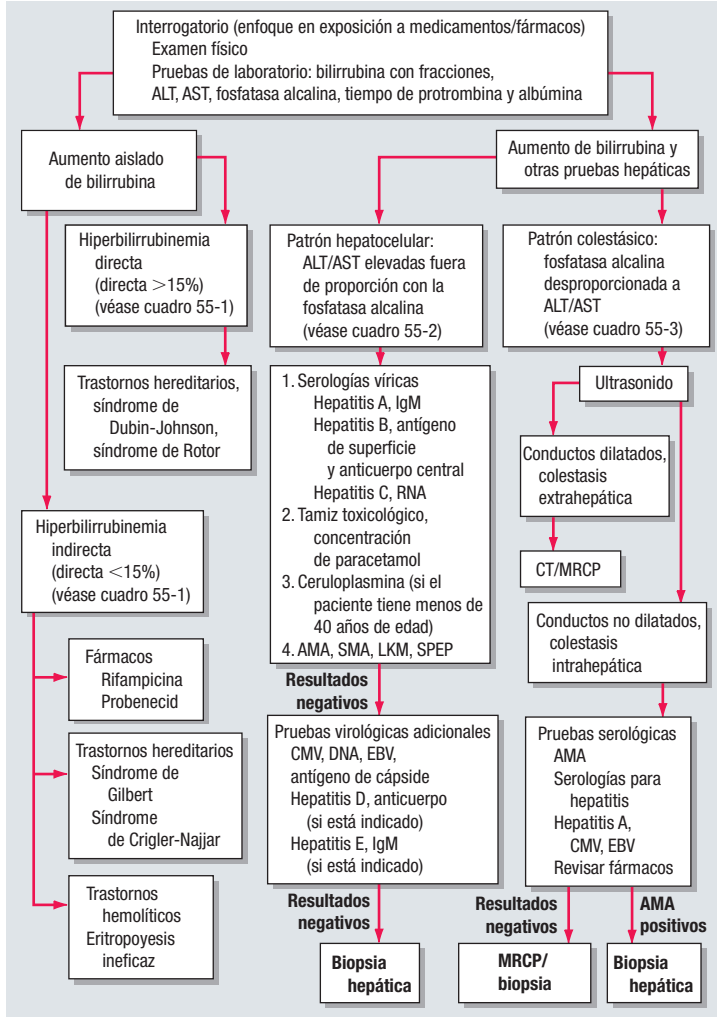


FIGURA 55-1. Valoración del paciente con ictericia. CT, tomografía computadorizada, MRCP, colangiopancreatografía por resonancia magnética; ALT, aminotransferasa de alanina; AST, aminotransferasa de aspartato; SMA, anticuerpo de músculo liso; AMA, anticuerpo contra mitocondrias; LKM, anticuerpo microsómico hepático-renal; SPEP, electroforesis de proteínas séricas; CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr.

Síndrome de Gilbert. Conjugación anormal de la bilirrubina a causa de actividad disminuida de la transferasa de glucuronosilo de UDP (uridindifosfato). El resultado es hiperbilirrubinemia no conjugada leve, casi siempre <103 μmol/L (<6 mg/100 ml). Afecta a 3 a 7% de la población; proporción varones:mujeres, 2-7:1.

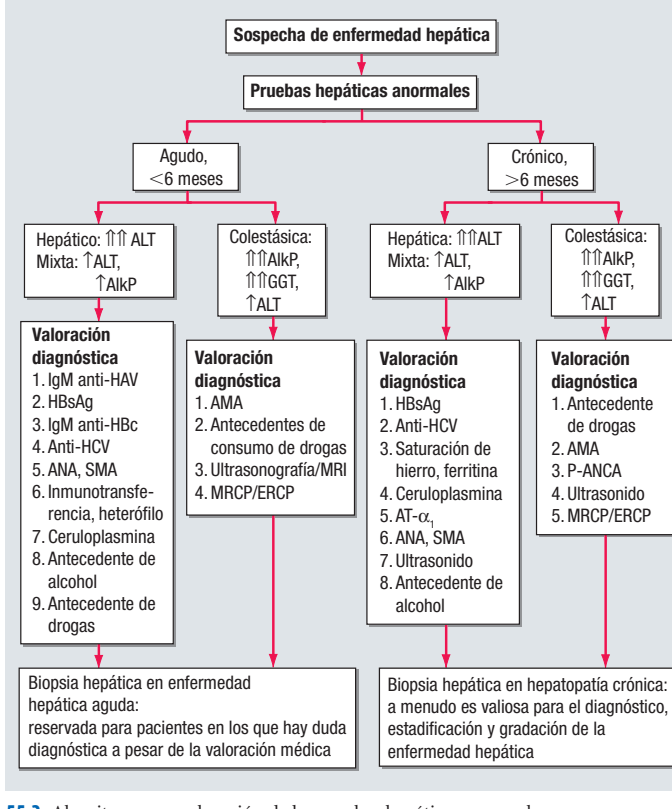


FIGURA 55-2. Algoritmo para valoración de las pruebas hepáticas anormales.

CUADRO 55-2 TRASTORNOS HEPATOCELULARES QUE PODRÍAN CAUSAR ICTERICIA

Hepatitis vírica
- Hepatitis A, B, C, D y E
- Virus de Epstein-Barr
- Citomegalovirus
- Herpes simple

Alcohol

Toxicidad farmacológica
- Predecible, dependiente de dosis, por ejemplo, paracetamol
- Impredecible, idiosincrásica, por ejemplo, isoniazida

Toxinas ambientales
- Cloruro de vinilo
- Té del arbusto de jamaica: alcaloides tipo pirrolizidina
- Kava kava
- Hongos silvestres: *Amanita phalloides* o *A. verna*

Enfermedad de Wilson

Hepatitis autoinmunitaria

CUADRO 55-3 TRASTORNOS COLESTÁSICOS QUE PUEDEN CAUSAR ICTERICIA

I. Intrahepáticos
  A. Hepatitis vírica
    1. Hepatitis colestásica fibrótica: hepatitis B y C
    2. Hepatitis A, virus Epstein-Barr, citomegalovirus
  B. Hepatitis alcohólica
  C. Toxicidad farmacológica
    1. Colestasis pura: anabólicos y anticonceptivos esteroideos
    2. Hepatitis colestásica: clorpromazina, estolato de eritromicina
    3. Colestasis crónica: clorpromazina y proclorperazina
  D. Cirrosis biliar primaria
  E. Colangitis esclerosante primaria
  F. Síndrome de conducto biliar evanescente
    1. Rechazo crónico de trasplante hepático
    2. Sarcoidosis
    3. Fármacos
  G. Hereditarias
    1. Colestasis intrahepática familiar progresiva
    2. Colestasis recurrente benigna
  H. Colestasis del embarazo
  I. Nutrición parenteral total
  J. Sepsis no hepatobiliar
  K. Colestasis posoperatoria benigna
  L. Síndrome paraneoplásico
  M. Enfermedad venosa oclusiva
  N. Enfermedad injerto contra hospedero
  O. Enfermedad infiltrativa
    1. Tuberculosis
    2. Linfoma
    3. Amiloidosis
II. Extrahepática
  A. Maligna
    1. Colangiocarcinoma
    2. Cáncer pancreático
    3. Cáncer vesicular
    4. Cáncer ampular
    5. Compromiso maligno de los ganglios linfáticos en el hilio hepático
  B. Benigna
    1. Coledocolitiasis
    2. Estenosis biliares posoperatorias
    3. Colangitis esclerosante primaria
    4. Pancreatitis crónica
    5. Colangiopatía por SIDA
    6. Síndrome de Mirizzi
    7. Enfermedad parasitaria (ascariosis)

PRUEBAS SANGUÍNEAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA

Se usan para detectar la presencia de enfermedad hepática (**fig. 55-2**), diferenciar entre los tipos de enfermedad hepática (**cuadro 55-4**), valorar la magnitud del daño hepático y seguir la respuesta al tratamiento.

Bilirrubina. Aporta información sobre la captación hepática, funciones metabólica (conjugación) y excretora; la fracción conjugada (directa) se distingue de la no conjugada mediante una prueba química (**cuadro 55-1**).

CUADRO 55-4 PATRONES DE PRUEBAS HEPÁTICAS EN TRASTORNOS HEPATOBILIARES

Tipo de trastorno	Bilirrubina	Aminotransferasas
Hemólisis /síndrome de Gilbert	Normal a 86 µmol/L (5 mg/100 ml) 85% por fracciones indirectas Sin bilirrubinuria	Normales
Necrosis hepatocelular aguda (hepatitis vírica y farmacológica, toxinas hepáticas, insuficiencia cardiaca aguda)	Ambas fracciones pueden elevarse El pico casi siempre sigue a las aminotransferasas Bilirrubinuria	Altas, a menudo >500 IU ALT > AST
Trastornos hepatocelulares crónicos	Pueden elevarse ambas fracciones Bilirrubinuria	Altas, pero casi siempre <300 UI
Hepatitis alcohólica Cirrosis	Pueden elevarse ambas fracciones Bilirrubinuria	AST:ALT >2 sugiere hepatitis o cirrosis alcohólica
Colestasis intrahepática y extrahepática (ictericia obstructiva)	Pueden elevarse ambas fracciones Bilirrubinuria	Normales o aumento moderado Rara vez >500 UI
Enfermedades infiltrativas (tumor, granulomas, obstrucción parcial del conducto biliar)	Casi siempre normal	Normales o aumento ligero

Aminotransferasas (transaminasas). La aminotransferasa de aspartato (AST; SGOT) y la aminotransferasa de alanina (ALT; SGPT) son indicadores sensibles de la lesión celular hepática; los incrementos más altos se ven en la necrosis hepatocelular (p. ej., hepatitis vírica, lesión hepática tóxica o isquémica, obstrucción aguda de vena hepática), a veces con obstrucción biliar completa súbita (p. ej., por cálculo biliar); anormalidades más leves en trastornos colestásicos, cirróticos e infiltrativos; poca relación entre el grado de daño celular hepático y la concentración de aminotransferasas. La ALT es más específica para medir la lesión hepática, ya que la AST también se encuentra en el músculo estriado y en otros órganos. La lesión hepática inducida por etanol casi siempre produce aumentos modestos con mayor incremento de AST que de ALT.

Fosfatasa alcalina. Indicador sensible de colestasis, obstrucción biliar (la enzima aumenta con más rapidez que la bilirrubina sérica) e infiltración hepática; hay incrementos leves en otras formas de enfermedad hepática; es poco específica por su amplia distribución en tejidos. También se observan elevaciones en la infancia normal, embarazo y enfermedades óseas. Pueden distinguirse las isoenzimas de tejidos específicos mediante el fraccionamiento o por las diferencias en la estabilidad al calor (la actividad de la enzima hepática es estable en condiciones que eliminan la actividad de la enzima ósea).

5′-Nucleotidasa (5′-NT). Patrón de elevación en enfermedad hepatobiliar similar al de la fosfatasa alcalina; es más específica para trastornos hepáticos; se usa para establecer si el hígado es el origen del aumento de la fosfatasa alcalina, sobre todo en niños, embarazadas, y en pacientes con posible enfermedad ósea concomitante.

Fosfatasa alcalina	Albúmina	Tiempo de protrombina
Normal	Normal	Normal
Normal o aumento <3 × normal	Normal	Casi siempre normal. Si >5 × control y no se corrige con vitamina K parenteral, sugiere mal pronóstico
Normal o aumento <3 × normal	A menudo baja	A menudo prolongado No se corrige con vitamina K parenteral
Normal o aumento <3 × normal	A menudo baja	A menudo prolongado No se corrige con vitamina K parenteral
Alta, a menudo aumento >4 × normal	Normal, a menos que sea crónica	Normal Si es prolongado, se corrige con vitamina K parenteral
Alta, a menudo aumento >4 × normal Fraccionada o confirmar el origen hepático con 5′-nucleotidasa o glutamiltranspeptidasa γ	Normal	Normal

Glutamiltranspeptidasa γ (GGT). Se relaciona con la actividad de la fosfatasa alcalina. El aumento es menos específico para colestasis que la fosfatasa alcalina o la 5′-nucleotidasa.

Factores de coagulación. (Véase también cap. 68.) Miden la actividad de factores de coagulación; su prolongación se debe a deficiencia o inactividad de los factores de coagulación. Todos los factores de coagulación, salvo el factor VIII, se sintetizan en el hígado, y la deficiencia puede presentarse en poco tiempo por una enfermedad hepática diseminada, como en la hepatitis, lesión tóxica o cirrosis. Es la mejor prueba individual para medir la función sintética del hígado; útil para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad hepática aguda. Los factores de coagulación II, VII, IX y X funcionan sólo en presencia de la vitamina K liposoluble. La prolongación del tiempo de protrombina por malabsorción de grasa se distingue de la enfermedad hepática por la respuesta completa y rápida a la restitución de la vitamina K.

Albúmina. El descenso en la concentración sérica se debe a la disminución de la síntesis hepática (hepatopatía crónica o desnutrición prolongada) o a las pérdidas excesivas en la orina o heces. Es un indicador poco sensible de la disfunción hepática aguda, ya que la semivida de esta proteína en el suero es de dos a tres semanas. En pacientes con hepatopatía crónica, el grado de hipoalbuminemia se relaciona con la gravedad de la disfunción hepática.

Globulina. A menudo hay hiperglobulinemia policlonal leve en las enfermedades hepáticas crónicas; el aumento marcado es frecuente en la hepatitis crónica activa *autoinmunitaria.*

Amoniaco. El incremento de las concentraciones sanguíneas se debe a la deficiencia en las vías de desintoxificación hepática y derivación portosistémica, como ocurre en la hepatitis fulminante,

exposición a toxinas hepáticas e hipertensión portal grave (p. ej., por cirrosis). La elevación del amoniaco sanguíneo no tiene una relación adecuada con la función hepática ni con la presencia o grado de encefalopatía aguda.

PROCEDIMIENTOS PARA OBTENER IMÁGENES HEPATOBILIARES

Ecografía. Permite el examen rápido no invasor de las estructuras abdominales; no implica exposición a radiación; su costo es relativamente bajo, el equipo es portátil; las imágenes e interpretación dependen mucho de la experiencia del examinador; es muy valioso para detectar dilatación de conductos biliares y cálculos vesiculares (>95%); es mucho menos sensible para cálculos intraductales (~60%). Es el medio más sensible para detectar la ascitis; su sensibilidad es moderada para descubrir tumoraciones hepáticas, pero es excelente para discriminar entre estructuras sólidas y quísticas; útil para dirigir los procedimientos para biopsia con aguja percutánea de lesiones sospechosas. El ultrasonido Doppler es útil para confirmar la permeabilidad y flujo en las venas portal, hepáticas y derivaciones portosistémicas. Las imágenes mejoran por la presencia de ascitis, pero se alteran si hay gas en el intestino; el ultrasonido endoscópico se afecta menos por el gas intestinal y es sensible para establecer la profundidad de la invasión tumoral en la pared intestinal.

Tomografía computadorizada. En especial es útil para detectar, diferenciar y dirigir la biopsia con aguja percutánea de tumoraciones, quistes y linfadenopatía abdominal. Las imágenes se intensifican con un medio de contraste intestinal o intravenoso y no se modifican con el gas intestinal. Es un poco menos sensible que el US para detectar cálculos en la vesícula biliar, pero más sensible para la coledocolitiasis; puede ser útil para distinguir ciertas formas de enfermedad hepática difusa (p. ej., infiltración adiposa, sobrecarga de hierro).

Resonancia magnética. Es la forma más sensible para detectar tumoraciones y quistes hepáticos; permite la diferenciación fácil entre hemangiomas y otros tumores hepáticos; es la forma no invasora más exacta de valorar la permeabilidad de las venas hepática y porta, y la invasión vascular tumoral. Permite vigilar el depósito de hierro y cobre en el hígado (p. ej., hemocromatosis, enfermedad de Wilson). La colangiografía por resonancia magnética (MRCP) permite visualizar la cabeza del páncreas, así como los conductos biliares y pancreáticos.

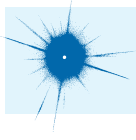
Gammagrafía con radionúclidos. Mediante el uso de varios compuestos con marca radiactiva, los distintos métodos gammagráficos permiten hacer una valoración sensible de la excreción biliar (gammagrafías HIDA, PIPIDA, DISIDA), los cambios parenquimatosos (gammagrafía hepática y esplénica con coloide de azufre y tecnecio), así como algunos procesos inflamatorios y neoplásicos (gammagrafía con galio). La gammagrafía HIDA y los relacionados son muy útiles para valorar la permeabilidad biliar y descartar la colecistitis aguda en situaciones en las que el ultrasonido no es diagnóstico. La CT, MRI y gammagrafías coloides tienen sensibilidad semejante para detectar tumores y metástasis hepáticos. La CT y la combinación de gammagrafías coloidales hepáticas y pulmonares son sensibles para detectar los abscesos subdiafragmáticos del lado derecho (suprahepáticos).

Colangiografía. Es el medio más sensible para detectar cálculos en conductos biliares, tumores biliares, colangitis esclerosantes, quistes del colédoco, fístulas y las fugas en el conducto biliar; puede realizarse por vía endoscópica (transampular) o percutánea (transhepática). Permite obtener muestras de bilis y del epitelio ductal para su análisis citológico y cultivo; también permite colocar un catéter para drenaje biliar y dilatación de estenosis. La vía endoscópica (ERCP) facilita realizar manometría del esfínter de Oddi, practicar una esfinterotomía y extraer cálculos.

Angiografía. Es la forma más exacta de medir las presiones portales, y de valorar la permeabilidad y dirección del flujo en las venas porta y hepática. Es muy sensible para detectar pequeñas lesiones vasculares y tumores hepáticos (sobre todo carcinoma hepatocelular primario). Es el "estudio de referencia" para diferenciar hemangiomas de tumores sólidos; la forma más precisa para valorar la anatomía vascular como preparación para operaciones hepatobiliares complejas (p. ej., derivación

portosistémica, reconstrucción biliar) y para establecer la posibilidad de resección de tumores hepatobiliares y pancreáticos. A menudo puede obtenerse información anatómica similar (pero no las presiones intravasculares) en forma no invasora mediante técnicas de CT y resonancia magnética.

Biopsia hepática percutánea. Es más exacta en trastornos que producen cambios en todo el hígado; está sujeta a error de muestreo en los trastornos infiltrativos focales, como metástasis; no debe ser el procedimiento inicial en el diagnóstico de colestasis.



Para obtener una descripción más detallada, véase Pratt DS, Kaplan, MM, Cap. 43, pág. 261; Ghany M, Hoofnagle JH, Cap. 295, pág. 1918, y Pratt DS, Kaplan MM, Cap. 296, pág. 1923, en HPMI-17.

56 Ascitis

DEFINICIÓN

Acumulación de líquido dentro de la cavidad peritoneal. Las cantidades pequeñas pueden ser asintomáticas; las cantidades mayores producen distensión y molestia abdominales, anorexia, náusea, saciedad temprana, pirosis, dolor en el flanco y dificultad respiratoria.

DETECCIÓN

Exploración física. Flancos abultados, onda de líquido, matidez cambiante, "signo del charco" (matidez en el abdomen que cuelga cuando el paciente se coloca a gatas). A veces se acompaña de edema en pene y escroto, hernia umbilical o inguinal, derrame pleural. La valoración debe incluir examen rectal y pélvico, valoración de hígado y bazo. En la cirrosis se observan eritema palmar y angiomas en araña. Un nódulo periumbilical (*nódulo de la hermana María José*) sugiere enfermedad metastásica de un tumor pélvico o del tubo digestivo.

Ecografía/tomografía computadorizada. Son muy sensibles, permiten distinguir el líquido de masas quísticas.

VALORACIÓN

La paracentesis diagnóstica es esencial (50-100 ml). La valoración de rutina incluye inspección, cuantificación de proteína, albúmina, glucosa, recuento celular y diferencial, tinciones de Gram y acidorresistente, cultivo, estudio de citología; en algunos casos, medir amilasa, deshidrogenasa de lactato, triglicéridos, cultivo para tuberculosis (TB). Raras veces se requiere laparoscopia, incluso laparotomía exploradora. La ascitis por insuficiencia cardiaca congestiva (p. ej., constricción pericárdica) amerita valoración mediante cateterización cardiaca derecha.

Diagnóstico diferencial. Más de 90% de los casos se debe a cirrosis, neoplasia, insuficiencia cardiaca congestiva y tuberculosis.

Enfermedades del peritoneo. Infecciones (bacteriana, tuberculosa, micótica, parasitaria), neoplasias, enfermedad del tejido conectivo, diversas (enfermedad de Whipple, fiebre familiar del Mediterráneo, endometriosis, peritonitis por almidón, etc.).

Enfermedades que no afectan al peritoneo. Cirrosis, insuficiencia cardiaca congestiva, síndrome de Budd-Chiari, hepatopatía venosa oclusiva, hipoalbuminemia (síndrome nefrótico, enteropatía perdedora de proteínas, desnutrición), diversos (mixedema, enfermedades ováricas, enfermedad pancreática, ascitis quilosa).

Clasificación fisiopatológica con base en el gradiente de albúmina entre suero y ascitis. La diferencia en las concentraciones de albúmina entre el suero y el líquido de ascitis es reflejo de los desequilibrios en las presiones hidrostáticas.

1. *Gradiente bajo* (gradiente suero-ascitis de albúmina <1.1): peritonitis bacteriana secundaria, pancreatitis, vasculitis, síndrome nefrótico.
2. *Gradiente alto* (gradiente suero-ascitis de albúmina >1.1 sugiere ascitis por hipertensión portal): cirrosis, insuficiencia cardiaca congestiva, síndrome de Budd-Chiari.

Características representativas del líquido (véase **cuadro 56-1**).

ASCITIS CIRRÓTICA

Patogenia. Factores contribuyentes: 1) hipertensión portal, 2) hipoalbuminemia, 3) linfa hepática y 4) retención renal de sodio secundaria a hiperaldosteronismo, aumento de actividad del sistema nervioso simpático (producción de renina-angiotensina). El fenómeno desencadenante puede ser la vasodilatación arterial periférica causada por endotoxina y citocinas y mediada por óxido nítrico.

Rx Tratamiento de la ascitis cirrótica

Movilización máxima ~700 ml/día (el edema periférico puede movilizarse con más rapidez).

1. Restricción estricta de sal (<2 g Na/día).
2. Para la ascitis moderada casi siempre son necesarios diuréticos: espironolactona, 100-200 mg/día VO (puede aumentarse a 400-600 mg/día si se confirma la dieta baja en sodio y no se moviliza el líquido); puede agregarse furosemida, 40-80 mg/día VO o IV, si es necesario (mayor riesgo de síndrome hepatorrenal, encefalopatía), puede aumentarse a un máximo de 120-160 mg/día hasta alcanzar el efecto o hasta que aparezcan complicaciones.
3. Vigilar el peso, sodio y potasio urinarios, electrólitos séricos y creatinina.

Si la ascitis aún está presente con las medidas previas, el cuadro se define como *ascitis resistente.* Las modalidades terapéuticas incluyen:

1. Paracentesis repetida de gran volumen (5 L) con infusiones IV de albúmina (10 g/L de líquido de ascitis extraído).
2. Considere derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS). Aunque la TIPS mejora la ascitis, no se ha demostrado que mejore la supervivencia y a menudo se relaciona con encefalopatía.

El pronóstico para pacientes con ascitis cirrótica es malo, con supervivencia menor a 50% dos años después del inicio de la ascitis. Considere trasplante hepático en los candidatos adecuados cuando inicie la ascitis (cap. 163).

COMPLICACIONES

Peritonitis bacteriana espontánea. Sospéchese en pacientes cirróticos con ascitis y fiebre, dolor abdominal, agravación de la ascitis, íleo, hipotensión, intensificación de la ictericia o encefalopatía. Un factor predisponente es la concentración baja de proteína en el líquido de ascitis (baja actividad de opsonización). El diagnóstico se sugiere por una cifra de leucocitos polimorfonucleares en líquido de ascitis >250/μl, se confirma con el cultivo positivo (casi siempre *Escherichia coli* y otras

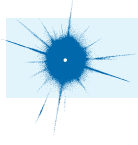
CUADRO 56-1 CARACTERÍSTICAS DEL LÍQUIDO DE ASCITIS EN VARIOS ESTADOS PATOLÓGICOS

Trastorno	Apariencia	Proteína, g/L	Gradiente de albúmina suero-ascitis, g/100 ml	Recuento celular		Otras pruebas
				Eritrocitos, >10 000/μl	Leucocitos, por μl	
Cirrosis	Color paja o teñido de bilis	<25 (95%)	>1.1	1%	<250 (90%),[a] predominio mesotelial	
Neoplasia	Color paja, hemorrágico, mucinoso o quiloso	>25 (75%)	<1.1	20%	>1 000 (50%), tipos celulares variables	Citología, bloque celular, biopsia peritoneal
Peritonitis tuberculosa	Claro, turbio, hemorrágico, quiloso	>25 (50%)	<1.1	7%	>1 000 (70%), casi siempre >70% linfocitos	Biopsia peritoneal, tinción y cultivo para bacilos acidorresistentes
Peritonitis piógena	Turbio o purulento	Si es purulento, >25	<1.1	Inusual	Predominio de leucocitos polimorfonucleares	Tinción de Gram positiva, cultivo
Insuficiencia cardiaca congestiva	Color paja	Variable, 15-53	>1.1	10%	<1 000 (90%), casi siempre mesoteliales, mononucleares	
Nefrosis	Color paja o quiloso	<25 (100%)	<1.1	Inusual	<250, mesoteliales, mononucleares	Si es quiloso, extracción de éter, tinción de Sudán
Ascitis pancreática (pancreatitis, seudoquiste)	Turbio, hemorrágico o quiloso	Variable, a menudo >25	<1.1	Variable, puede estar teñido de sangre	Variable	Aumento de amilasa en líquido ascítico y suero

[a] Como las condiciones de examen del líquido y la selección de pacientes no fueron idénticas en todas las series, las cifras de porcentaje (entre paréntesis) deben tomarse como indicación del orden de magnitud en lugar de la incidencia precisa de cualquier hallazgo anormal.

bacterias intestinales, aunque también pueden encontrarse bacterias grampositivas, que incluyen *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp.). El tratamiento inicial es cefotaxima 2 g IV c/8 h. El riesgo es más alto en pacientes con hemorragia por várices; se recomienda la profilaxis contra peritonitis bacteriana espontánea cuando un paciente presenta hemorragia de tubo digestivo alto.

Síndrome hepatorrenal (HRS). Insuficiencia renal funcional sin enfermedad renal, ocurre en 10% de los pacientes con cirrosis avanzada o insuficiencia hepática aguda. Se cree que es resultado de la alteración hemodinámica renal. Hay dos tipos: HRS tipo 1, descenso en la función renal una o dos semanas después de la presentación; HRS tipo 2 se acompaña de aumento en la creatinina sérica, pero conlleva un mejor pronóstico. Se ve a menudo en pacientes con ascitis refractaria. Tratamiento: midodrina junto con octreótido y albúmina IV. Para el HRS tipo 1 o 2, el pronóstico es malo sin trasplante hepático.



Para obtener una discusión más detallada, véase Glickman RM, Rajapaksa R, Cap. 44, pág. 266, y Bacon BR, Cap. 302, pág. 1971, en HPMI-17.

57 Hiperazoemia y anomalías urinarias

ANOMALÍAS DE LA FUNCIÓN RENAL, HIPERAZOEMIA

Hiperazoemia es la retención de productos nitrogenados de la degradación excretados por los riñones. Los niveles elevados de nitrógeno ureico en sangre (BUN) [>10.7 mmol/L (>30 mg/100 ml)] y creatinina [>133 μmol/L (>1.5 mg/100 ml)] siempre son indicativos de función renal alterada. La función renal puede estimarse mediante la determinación de la eliminación de creatinina (CL_{cr}) (normal >100 ml/min); ésta puede medirse en forma directa en la orina recolectada durante 24 h con la ecuación siguiente:

$$\text{Depuración de creatinina (ml/min)} = (\text{uCr} \times \text{uV})/(\text{sCr} \times 1440)$$

1. Donde uCr es la creatinina urinaria en mg/100 ml.
2. Donde sCr es la creatinina sérica en mg/100 ml.
3. Donde uV es el volumen urinario de 24 h en mililitros.
4. Donde 1440 representa el número de minutos en 24 h.

La determinación de qué tan "adecuada" o "completa" es la recolección se hace por el volumen urinario y el contenido de creatinina; la creatinina se produce en el músculo y se excreta a una velocidad relativamente constante. Para un varón de 20 a 50 años de edad, la excreción de creatinina debe ser 18.5-25.0 mg/kg de peso corporal; para una mujer de la misma edad, debe ser 16.5-22.4 mg/kg de peso corporal. Por ejemplo, un varón de 80 kg debe excretar entre 1500 y 2000 mg de creatinina en una recolección "adecuada". La excreción de creatinina también se modifica por la edad y la masa muscular. En particular, la creatinina es una medición imperfecta del índice de filtración glomerular (GFR), ya que se filtra en los glomérulos y se secreta por las células tubulares proximales; la contribución relativa de la secreción tubular aumenta conforme avanza la disfun-

CUADRO 57-1 LA CLASIFICACIÓN DE LA NEFROPATÍA CRÓNICA (*NATIONAL KIDNEY FOUNDATION GUIDELINES*)

Etapa de daño renal	Descripción	eGFR (ml/min por 1.73 m^2)
0	Con factores de riesgo para CKD[a]	>90
1	Con evidencia de daño renal[b]	>90
2	Disminución leve del GFR	60-89
3	Disminución moderada del GFR	30-59
4	Disminución grave del GFR	15-29
5	Insuficiencia renal	<15

[a]Diabetes, presión sanguínea alta, antecedente familiar, edad avanzada, ancestros africanos.
[b]Análisis de orina anormal, hematuria, proteinuria, albuminuria.
Nota: eGFR, índice de filtración glomerular estimado; CKD, nefropatía crónica; GFR, índice de filtración glomerular.

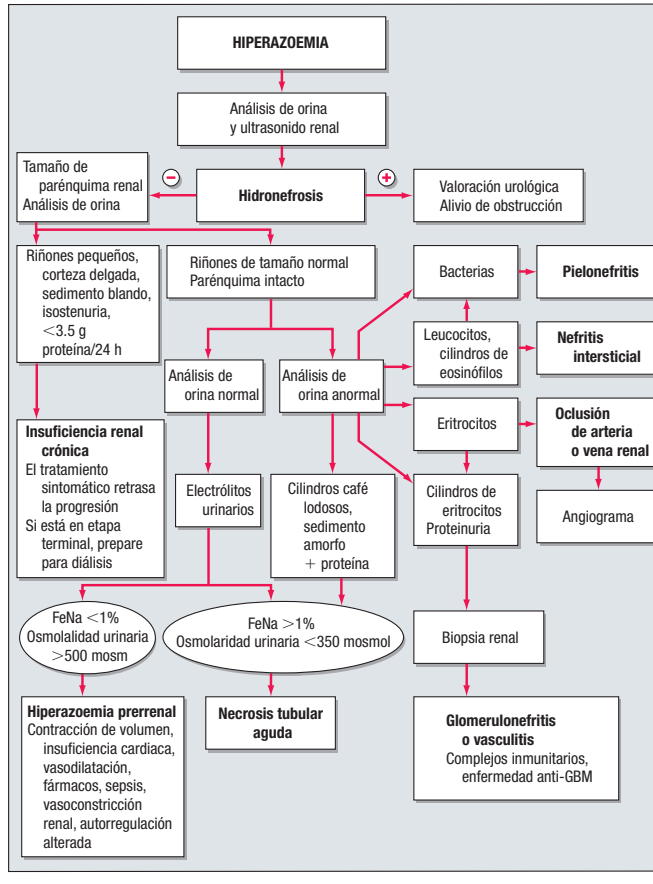


FIGURA 57-1. Abordaje del paciente con hiperazoemia. GBM, membrana basal glomerular. (*Tomada de Denker BM, Brenner, BM en HPMI-16.*)

ción renal, por lo que la depuración de creatinina aportará una sobreestimación del GFR "real" en pacientes con nefropatía crónica. Los marcadores isotópicos que se filtran y no se secretan (p. ej., iotalamato) aportan una estimación más exacta del índice de filtración glomerular.

Cockcroft-Gault desarrollaron una fórmula que permite estimar la depuración de creatinina en varones, la cual considera los descensos en el GFR relacionados con la edad, peso corporal y sexo.

$$\text{Depuración de creatinina (ml/min)} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso corporal magro (kg)}}{\text{creatinina plasmática (mg/100 ml)} \times 72}$$

Este valor debe multiplicarse por 0.85 en las mujeres.

El GFR también puede estimarse con ecuaciones basadas en creatinina sérica derivadas del *Modification of Diet in Renal Disease Study*. Ahora, gran parte de los laboratorios clínicos en Estados Unidos indica este "eGFR" con la creatinina sérica y es la base para la clasificación de la *National Kidney Foundation* para la nefropatía crónica (**cuadro 57-1**).

Las manifestaciones de función renal alterada incluyen sobrecarga de volumen, hipertensión, anomalías electrolíticas (p. ej., hiperpotasiemia, hipocalciemia, hiperfosfatemia), acidosis metabólica y trastornos hormonales (p. ej., resistencia a la insulina, deficiencia de vitamina D funcional, hiperparatiroidismo secundario). Cuando la disfunción es grave puede desarrollarse el complejo sintomático de "uremia", que incluye uno o más de los siguientes signos y síntomas: anorexia, disgeusia, náusea, vómito, letargo, confusión, asterixis, pleuritis, pericarditis, enteritis, prurito, trastornos del sueño y del gusto, hedor nitrogenado.

La **figura 57-1** muestra un abordaje para el paciente con hiperazoemia.

ANOMALÍAS EN EL VOLUMEN URINARIO

Oliguria. Esto se refiere a la disminución del gasto urinario, casi siempre definido como <400 ml al día. La oligoanuria se refiere a una disminución más marcada en el gasto urinario, <100 ml al día. La *anuria* indica ausencia completa de gasto urinario. La oliguria ocurre con mayor frecuencia en casos de hipovolemia o hipoperfusión renal, lo que causa "hiperazoemia prerrenal" e insuficiencia renal aguda (cap. 146). La anuria puede ser resultado de la obstrucción completa de las vías urinarias en ambos lados; de una catástrofe vascular (disección u oclusión arterial); trombosis de la vena renal; necrosis cortical renal; necrosis tubular aguda grave; antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y bloqueadores del receptor de la angiotensina, y choque hipovolémico, cardiógeno o séptico. La oliguria nunca es normal, ya que

CUADRO 57-2 CAUSAS PRINCIPALES DE POLIURIA

Ingesta excesiva de líquido	Diabetes insípida nefrógena
Polidipsia primaria	Exposición a litio
Yatrógena (líquidos IV)	Obstrucción de vía urinaria
Terapéutica	Necrosis papilar
Diuréticos	Nefropatía por reflujo
Diuresis osmótica	Nefritis intersticial
Hiperglucemia	Hipercalciemia
Hiperazoemia	Diabetes insípida central
Manitol	Tumor
Medios de contraste radiográfico	Posoperatoria
	Traumatismo cefálico
	Meningitis basilar
	Neurosarcoidosis

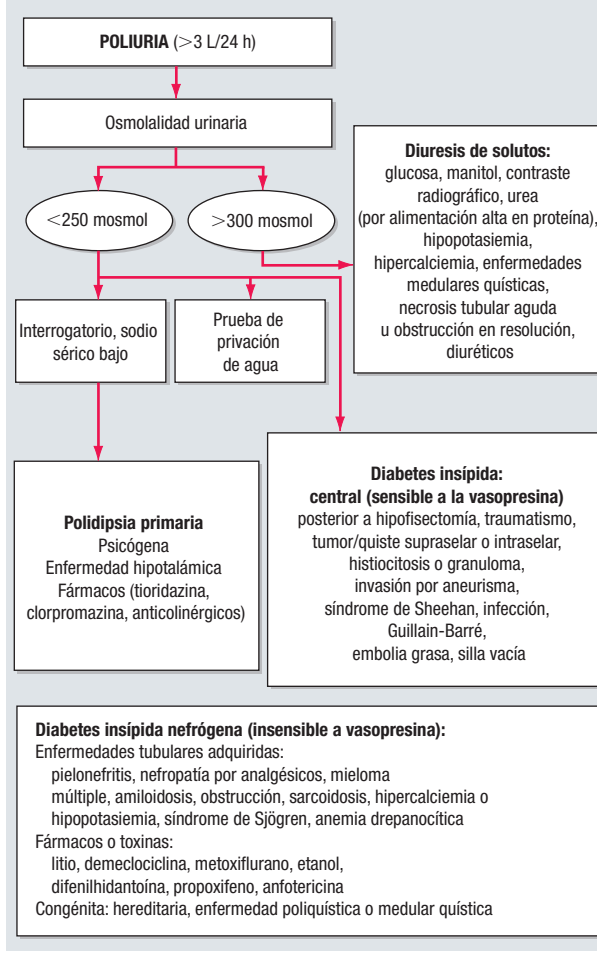


FIGURA 57-2. Abordaje del paciente con poliuria. OSM, osmolalidad. (*Tomada de Denker BM, Brenner BM en HPMI-16.*)

deben producirse al menos 400 ml de orina concentrada al máximo para excretar la carga osmolar diaria obligada.

Poliuria. La poliuria se define como el gasto urinario >3 L al día. A menudo se acompaña de nicturia y polaquiuria y debe distinguirse de otros trastornos más frecuentes relacionados con alteraciones de la vía urinaria inferior y urgencia urinaria o polaquiuria (p. ej., cistitis, prostatismo). A menudo se acompaña de hipernatriemia (cap. 2). La poliuria (**cuadro 57-2**) puede ocurrir como respuesta a la carga de solutos (p. ej., hiperglucemia) o a alguna anormalidad en la arginina vasopresina [AVP, también conocida como hormona antidiurética (ADH)]. La diabetes insípida se denomina *central* si se debe a la producción hipotalámica insuficiente de AVP, y *nefrógena* si es

resultado de la falta de sensibilidad renal a la acción de la AVP. La ingesta excesiva de líquido puede causar poliuria, pero la polidipsia primaria rara vez induce cambios en la osmolaridad plasmática, a menos que se afecte la capacidad para diluir. Las enfermedades tubulointersticiales, el tratamiento con litio y la necrosis tubular aguda en resolución o la obstrucción de vías urinarias pueden relacionarse con diabetes insípida nefrógena, que en casos más raros se debe a mutaciones en el receptor V2 AVP del canal para agua regulado por AVP, acuaporina-2.

El abordaje del paciente con poliuria se muestra en la **figura 57-2.**

ANOMALÍAS EN LA COMPOSICIÓN URINARIA

Proteinuria. Ésta es la marca distintiva de la enfermedad glomerular. Los niveles de hasta 150 mg al día se consideran normales. Las mediciones típicas son semicuantitativas, se usa una tira reactiva de sensibilidad moderada que estima la concentración de proteína; por lo tanto, el grado de hidratación podría influir en la determinación de proteína con la tira reactiva. La mayoría de las tiras reactivas para orina disponibles en el mercado detecta albúmina y no las proteínas más pequeñas, como las cadenas ligeras, que requieren una prueba con ácido sulfosalicílico. A su vez, pueden usarse pruebas más sensibles para detectar microalbuminuria, una herramienta de detección importante para la nefropatía diabética. Una proporción urinaria entre albúmina y creatinina mayor de 30 mg/g define la presencia de microalbuminuria.

Para hacer valoraciones formales de excreción urinaria de proteína es necesario recolectar orina de 24 h (véase "Anomalías de la función renal, hiperazoemia", antes). La proporción entre proteína y creatinina en una muestra aleatoria "momentánea" también aporta una estimación general de la excreción de proteína; por ejemplo, una proporción proteína/creatinina de 3.0 se relaciona con proteinuria aproximadamente de 3.0 g al día.

Los índices de excreción urinaria de proteína entre 500 mg y 3 g al día son inespecíficos y pueden encontrarse en diversas enfermedades renales (incluida nefroesclerosis hipertensora, nefritis intersticial, enfermedad vascular y otras enfermedades renales primarias con poco o ningún compromiso glomerular). Es posible detectar grados menores y transitorios de proteinuria (500 mg/día

CUADRO 57-3 PRINCIPALES CAUSAS DE HEMATURIA

Vía urinaria inferior
Cistitis bacteriana
Cistitis intersticial
Uretritis (infecciosa o inflamatoria)
Cálculo renal expulsado o en trayecto
Carcinoma de células de transición de la vejiga o estructuras proximales a ésta
Carcinoma de células escamosas de la vejiga (p. ej., después de esquistosomosis)
Vías urinarias superiores
Carcinoma de células renales
Quistes renales relacionados con la edad
Otras neoplasias (p. ej., oncocitoma, hamartoma)
Nefropatía quística adquirida
Enfermedad quística congénita, incluida la forma autosómica dominante
Glomerulopatías
Nefropatías intersticiales, incluida nefritis intersticial
Nefrolitiasis
Pielonefritis
Infarto renal
Hipercalciuria
Hiperuricosuria

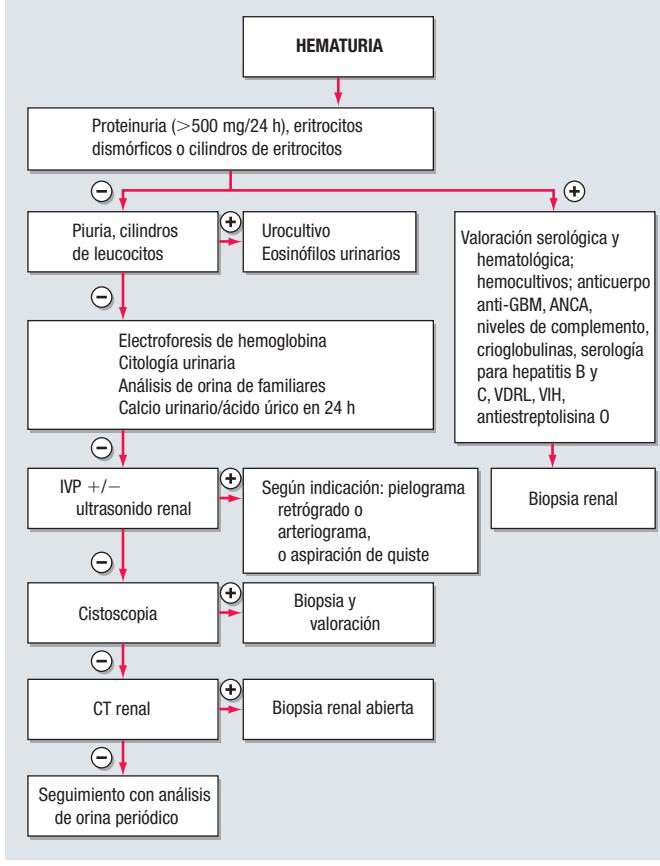


FIGURA 57-3. Abordaje del paciente con hematuria. GBM, membrana basal glomerular; ANCA, anticuerpo citoplásmico antineutrófilos; VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory*; IVP, pielograma intravenoso; CT, tomografía computadorizada.

a 1.5 g/día) después del ejercicio vigoroso, cambios en la posición corporal, fiebre o insuficiencia cardiaca congestiva. Los índices de excreción de proteína >3 g/día se conocen como *proteinuria en intervalo nefrótico*, ya que pueden acompañarse de hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y edema (síndrome nefrótico). El síndrome nefrótico puede relacionarse con diversas complicaciones extrarrenales (cap. 150). La proteinuria masiva (>10 g/día) se observa en la enfermedad de cambios mínimos, esclerosis segmentaria focal primaria (FSGS), nefropatía membranosa, glomerulopatía con colapso (subtipo de FSGS primaria) y nefropatía relacionada con virus de inmunodeficiencia humana.

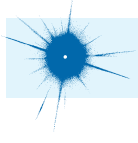
Debe usarse la inhibición farmacológica de la ACE o el bloqueo de la angiotensina II para reducir la proteinuria; la disminución exitosa de la proteinuria reduce la velocidad de progresión hasta la etapa terminal en la nefropatía diabética y otras glomerulopatías. El tratamiento específico de las causas del síndrome nefrótico se trata en el capítulo 150.

Hematuria. La hematuria macroscópica se refiere a la presencia de sangre evidente en la orina y es más característica de la enfermedad de vías urinarias inferiores y diátesis hemorrágica que de la nefropatía intrínseca (**cuadro 57-3**). Las excepciones son la rotura de un quiste en la nefropatía poliquística y los brotes de nefropatía por IgA posteriores a faringitis. Es más probable que la hematuria microscópica [>1-2 eritrocitos por campo de gran aumento] acompañada de proteinuria, hipertensión y un sedimento urinario activo (el "síndrome nefrítico") se relacione con glomerulonefritis inflamatoria, casi siempre glomerulonefritis posestreptocócica (cap. 150).

La hemoglobina libre y la mioglobina se detectan con una tira reactiva; un resultado negativo en el sedimento urinario con resultado francamente positivo con la tira reactiva para hem es característico de hemólisis o de rabdomiólisis, las cuales pueden diferenciarse con la historia clínica y las pruebas de laboratorio. Los cilindros de eritrocitos no son un hallazgo sensible, pero cuando se encuentran son muy específicos de glomerulonefritis. La especificidad del análisis urinario puede aumentar mediante el examen de la orina al microscopio con fase de contraste capaz de detectar eritrocitos dismórficos ("acantocitos") relacionados con enfermedad glomerular.

El abordaje del paciente con hematuria se muestra en la **figura 57-3.**

Piuria. Puede acompañar a la hematuria en las enfermedades glomerulares inflamatorias. La piuria aislada se observa más a menudo en presencia de infección de las vías urinarias superiores o inferiores. La piuria también se encuentra en la nefritis intersticial alérgica (a menudo con predominio de eosinófilos), rechazo de trasplante y enfermedades tubulointersticiales no alérgicas y no infecciosas, que incluye nefropatía aterotrombótica. El hallazgo de piuria "estéril" (o sea, leucocitos en orina sin bacterias) en la situación clínica apropiada, debe llevar a sospechar tuberculosis renal.



Para obtener una descripción más detallada, véase Denker BM, Brenner BM, Cap. 45, pág. 268, en HPMI-17.

58 Anemia y policitemia

ANEMIA

Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud, la anemia se define como la concentración sanguínea de hemoglobina (Hb) menor de 130 g/L (<13 g/100 ml) o hematócrito (Hct) <39% en varones adultos; Hb <120 g/L (<12 g/100 ml) o Hct <37% en mujeres adultas.

Los signos y síntomas de la anemia son diversos, dependen del nivel de anemia y del tiempo de evolución en el que se desarrolle. La anemia aguda casi siempre se debe a pérdida sanguínea o hemólisis. En la pérdida sanguínea aguda, la hipovolemia domina el cuadro clínico; la hipotensión y la hipoperfusión orgánica son los principales problemas. Los síntomas relacionados con un desarrollo más crónico varían con la edad del paciente y con el grado de suministro sanguíneo a los órganos más importantes. La anemia moderada se acompaña de fatiga, pérdida de energía, falta de aliento y taquicardia. Es probable que la piel y las mucosas se vean pálidas. Si los pliegues palmares tienen un color más claro que la piel circundante con los dedos extendidos, la concentración de Hb a menudo es menor de 80 g/L (8 g/100 ml). En pacientes con cardiopatía coronaria pueden

aparecer o aumentar los episodios de angina. Los pacientes con enfermedad carotídea pueden presentar obnubilación o mareo.

El abordaje fisiológico para el diagnóstico de la anemia se basa en la comprensión de que el descenso de eritrocitos circulantes puede ser resultado de la producción inadecuada de estas células, o del aumento en la destrucción o pérdida de glóbulos rojos. En la categoría de producción inadecuada, la eritropoyesis puede ser inefectiva a causa de un defecto en la maduración eritrocítica (que casi siempre deriva en eritrocitos demasiado pequeños o demasiado grandes), o hipoproliferativa (que casi siempre produce eritrocitos de tamaño normal, pero en cantidad insuficiente).

Las valoraciones básicas incluyen el índice de reticulocitos (RI), y revisión del frotis sanguíneo y de los índices de eritrocitos [en particular el volumen corpuscular medio (MCV)] (**fig. 58-1**).

El índice de reticulocitos es una medida de la producción de eritrocitos. La cuenta de reticulocitos se corrige según el hematócrito y la liberación temprana de reticulocitos medulares a la circulación, lo cual prolonga la vida de los reticulocitos circulantes más allá de las 24 h usuales. Por tanto, RI = (% reticulocitos × Hct/45%) × (1/factor de corrección de desviación). El factor de corrección de desviación varía según el hematócrito: 1.5 cuando el Hct = 35%, 2 para Hct = 25%, 2.5 para Hct = 15%. Un valor de RI menor de 2-2.5% implica producción inadecuada de eritrocitos para el nivel particular de anemia; un RI >2.5% indica destrucción excesiva o pérdida de eritrocitos.

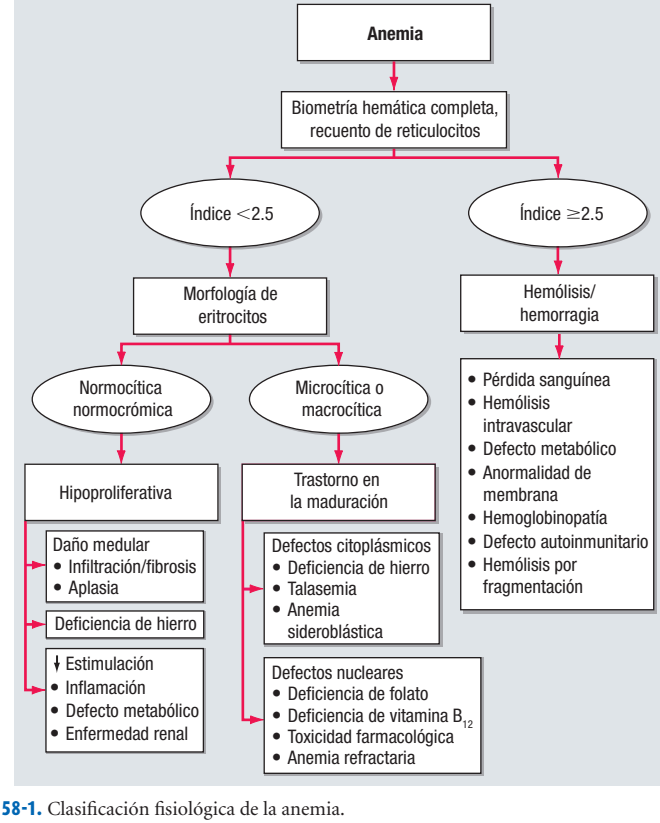


FIGURA 58-1. Clasificación fisiológica de la anemia.

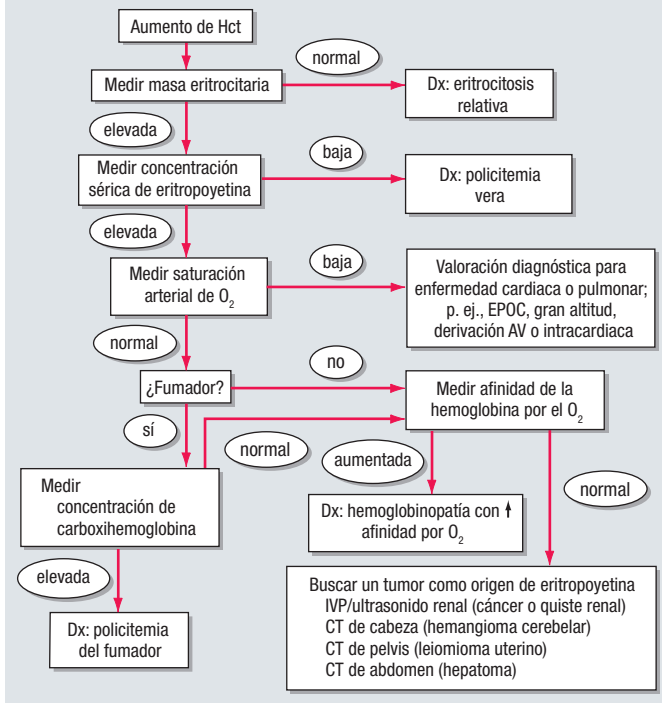


FIGURA 58-2. Un abordaje para el diagnóstico de pacientes con policitemia. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AV, auriculoventricular; IVP, pielograma intravenoso; CT, tomografía computadorizada.

Si la anemia se acompaña de RI bajo, la morfología de los eritrocitos ayuda a distinguir entre un trastorno de maduración y estados con hipoproliferación medular. Los defectos de maduración citoplásmicos, como deficiencia de hierro o problemas en la síntesis de hemoglobina, producen eritrocitos más pequeños, con MCV menor de 80; los defectos en la maduración nuclear, como la deficiencia de vitamina B_{12} y folato, y los efectos farmacológicos producen eritrocitos más grandes, con MCV mayor de 100. En los estados medulares hipoproliferativos, los eritrocitos casi siempre tienen forma normal, pero se producen muy pocos. El examen de la médula ósea a menudo ayuda en la valoración de la anemia, pero se hace con más frecuencia para diagnosticar los estados medulares hipoproliferativos.

Otras pruebas de laboratorio indicadas para valorar formas particulares de anemia dependen de la clasificación inicial basada en la fisiopatología del defecto. Éstas se describen con más detalle en el capítulo 66.

POLICITEMIA (ERITROCITOSIS)

Es un aumento en la cantidad de eritrocitos circulantes por arriba del límite normal. Debe considerarse que existe un aumento anormal de la hemoglobina cuando alcanza los 170 g/L (17 g/100 ml) en varones y 150 g/L (15 g/100 ml) en mujeres. Por lo general, la policitemia se encuentra de manera incidental en una biometría hemática sistemática. La eritrocitosis relativa, causada por pérdida de

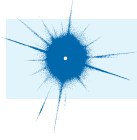
volumen plasmático (p. ej., deshidratación grave, quemaduras), no representa un aumento real en la masa de eritrocitos. La eritrocitosis absoluta es un aumento real en la masa total de eritrocitos.

Causas. Policitemia vera (un trastorno mieloproliferativo clonal), tumores productores de eritropoyetina (p. ej., cáncer renal, hemangioma cerebelar), hipoxemia crónica (p. ej., gran altitud, enfermedad pulmonar), exceso de carboxihemoglobina (p. ej., fumadores), variantes de hemoglobina de alta afinidad, síndrome de Cushing, exceso de andrógeno. La policitemia vera se distingue de la policitemia secundaria por la presencia de esplenomegalia, leucocitosis, trombocitosis, aumento en la concentración de vitamina B_{12} y descenso en la concentración de eritropoyetina. En la **figura 58-2** se presenta un abordaje para la valoración de pacientes con policitemia.

Complicaciones. Las más frecuentes son la hiperviscosidad (con disminución del aporte de O_2) con riesgo de lesión orgánica isquémica y trombosis (venosa o arterial).

Rx Tratamiento de la policitemia

Se recomienda la flebotomía para Hct ≥55%, sin importar la causa, hasta llegar al intervalo normal.



Para obtener una discusión más detallada, véase Adamson JW, Longo DL, Cap. 58, pág. 355, en HPMI-17.

59 Linfadenopatía y esplenomegalia

LINFADENOPATÍA

La exposición a un antígeno a través de una abertura en la piel o mucosa hace que el antígeno sea captado por una célula presentadora de antígeno y se transporte por canales linfáticos hasta el ganglio linfático más próximo. Los canales linfáticos pasan por todo el cuerpo, excepto el cerebro y los huesos. La linfa entra al ganglio por el vaso aferente y sale por el eferente. Cuando las células presentadoras de antígeno pasan por los ganglios linfáticos, presentan el antígeno a los linfocitos que residen ahí. Los linfocitos de un ganglio linfático se sustituyen en forma constante por linfocitos que no han tenido contacto con antígenos provenientes de la sangre. Se retienen en el ganglio mediante receptores de alojamiento especiales. Las células B pueblan los folículos linfoides en la corteza; las células T pueblan las regiones paracorticales. Cuando una célula B encuentra un antígeno al cual puede unirse la inmunoglobulina de su superficie, permanece en el folículo unos cuantos días y forma un centro germinal en el que el gen de la inmunoglobulina muta en un esfuerzo por formar un anticuerpo con mayor afinidad por el antígeno. Luego, la célula B migra a la región medular, se diferencia en una célula plasmática y secreta inmunoglobulina hacia la linfa eferente.

Cuando una célula T del ganglio encuentra un antígeno que reconoce, prolifera y se une a la linfa eferente. La linfa eferente cargada con anticuerpos y células T específicas para el antígeno incitante pasa por varios ganglios en su camino hacia el conducto torácico, el cual drena la linfa de la mayor parte del cuerpo. Desde el conducto torácico, la linfa entra a la corriente sanguínea en la vena subclavia izquierda. La linfa de la cabeza, cuello y brazo derecho drenan hacia la vena

subclavia derecha. Ya en la corriente sanguínea, el anticuerpo y las células T localizan el sitio de infección.

La linfadenopatía puede producirse por infecciones, enfermedades inmunitarias, neoplasias malignas, enfermedades por almacenamiento de lípidos y por varios trastornos de causa desconocida (p. ej., sarcoidosis, enfermedad de Castleman; **cuadro 59-1**). Los dos mecanismos principales

CUADRO 59-1 ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LINFADENOPATÍA

1. Enfermedades infecciosas
   a. Víricas: síndromes de mononucleosis infecciosa (EBV, CMV), hepatitis infecciosa, herpes simple, herpesvirus 6, virus varicela-zoster, rubéola, sarampión, adenovirus, VIH, queratoconjuntivitis epidémica, viruela vacunoide, herpesvirus 8
   b. Bacterianas: estreptococos, estafilococos, enfermedad por arañazo de gato, brucelosis, tularemia, peste, chancroide, melioidosis, muermo, tuberculosis, infección por micobacteria atípica, sífilis primaria y secundaria, difteria, lepra
   c. Micóticas: histoplasmosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis
   d. Clamidias: linfogranuloma venéreo, tracoma
   e. Parasitarias: toxoplasmosis, leishmaniosis, tripanosomosis, filariosis
   f. Rickettsias: tifo de los matorrales, viruela por rickettsia
2. Enfermedades inmunitarias
   a. Artritis reumatoide
   b. Artritis reumatoide juvenil
   c. Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
   d. Lupus eritematoso sistémico
   e. Dermatomiositis
   f. Síndrome de Sjögren
   g. Enfermedad del suero
   h. Hipersensibilidad farmacológica: difenilhidantoína, hidralazina, alopurinol, primidona, oro, carbamazepina, etcétera
   i. Linfadenopatía angioinmunoblástica
   j. Cirrosis biliar primaria
   k. Enfermedad injerto contra hospedero
   l. Relacionada con silicona
3. Enfermedades malignas
   a. Hematológicas: enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, leucemia linfocítica aguda o crónica, leucemia de células vellosas, histiocitosis maligna, amiloidosis
   b. Metastásica: de múltiples sitios primarios
4. Enfermedades por almacenamiento de lípidos: enfermedades de Gaucher, Niemann-Pick, Fabry, Tangier
5. Enfermedades endocrinas: hipertiroidismo
6. Otros trastornos
   a. Enfermedad de Castleman (hiperplasia gigante de ganglios linfáticos)
   b. Sarcoidosis
   c. Linfadenitis dermatopática
   d. Granulomatosis linfomatoidea
   e. Linfadenitis necrosante histiocítica (enfermedad de Kikuchi)
   f. Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)
   g. Síndrome de ganglios linfáticos mucocutáneos (enfermedad de Kawasaki)
   h. Histiocitosis X
   i. Fiebre familiar del Mediterráneo
   j. Hipertrigliceridemia grave
   k. Transformación vascular sinusal
   l. Seudotumor inflamatorio del ganglio linfático

Nota: EBV, virus Epstein-Barr; CMV, citomegalovirus.

de linfadenopatía son la *hiperplasia*, como respuesta a estímulos inmunológicos o infecciosos, e *infiltración*, por células cancerosas o macrófagos cargados con lípidos o con glucoproteínas.

ABORDAJE DEL PACIENTE: LINFADENOPATÍA

INTERROGATORIO

La edad, ocupación, exposición a animales, orientación sexual, antecedente de consumo de sustancias y los síntomas concomitantes influyen en el estudio diagnóstico. Es más frecuente que la adenopatía sea de origen maligno en las personas mayores de 40 años. Los granjeros tienen una incidencia elevada de brucelosis y linfoma. Los varones homosexuales pueden tener linfadenopatía relacionada con SIDA. El abuso de alcohol y tabaco aumenta el riesgo de neoplasias malignas. La fenitoína puede inducir adenopatía. La presencia concomitante de adenopatía cervical con inflamación faríngea, o con fiebre, transpiración nocturna y pérdida de peso sugieren diagnósticos particulares (mononucleosis en el primer caso, enfermedad de Hodgkin en el último).

EXPLORACIÓN FÍSICA

La localización de la adenopatía, tamaño, textura ganglionar y la presencia de hipersensibilidad son importantes para el diagnóstico diferencial. La adenopatía generalizada (tres o más regiones anatómicas) implica infección sistémica o linfoma. La adenopatía subclavia o en la región del escaleno siempre es anormal y debe someterse a biopsia. Debe practicarse biopsia inmediata a los ganglios mayores de 4 cm. Los ganglios duros como roca y fijos al tejido blando circundante casi siempre son signo de carcinoma metastásico. Por lo general, los ganglios sensibles son benignos.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Casi nunca se necesitan pruebas de laboratorio en caso de adenopatía localizada. Si existe adenopatía generalizada, debe practicarse una biopsia ganglionar por escisión para el diagnóstico, en lugar de realizar múltiples pruebas de laboratorio.

Rx Tratamiento de la linfadenopatía

Los pacientes mayores de 40 años, aquellos con adenopatía en la región del escaleno o supraclavicular, los que tienen ganglios linfáticos mayores de 4 cm y aquellos con ganglios insensibles duros deben someterse a biopsia por escisión inmediata. En personas más jóvenes con ganglios más pequeños, de consistencia gomosa o sensibles, es razonable mantener un periodo de observación de siete a 14 días. No están indicados los antibióticos empíricos. Si los ganglios se reducen, ya no es necesaria valoración adicional. Si crecen, está indicada la biopsia por escisión.

ESPLENOMEGALIA

Así como los ganglios linfáticos están especializados para combatir patógenos en los tejidos, el bazo es el órgano linfoide especializado en combatir los patógenos que se encuentran en la sangre. No tiene linfáticos aferentes. El bazo tiene áreas especializadas, como el ganglio linfático, para producir anticuerpos (folículo) y amplificar las células T para antígenos específicos (vaina linfática periarteriolar o PALS). Además, tiene un sistema reticuloendotelial bien desarrollado para eliminar partículas y bacterias cubiertas con anticuerpos. El flujo sanguíneo a través del bazo permite filtrar los patógenos de la sangre y mantener el control de calidad sobre los eritrocitos; los que son viejos e indeformables se destruyen y se entresacan las inclusiones intracelulares (a veces incluidos pa-

CUADRO 59-2 ENFERMEDADES RELACIONADAS CON ESPLENOMEGALIA AGRUPADAS POR MECANISMO PATÓGENO

Crecimiento por aumento en la demanda de la función esplénica

Hiperplasia del sistema reticuloendotelial (para eliminar eritrocitos defectuosos)
- Esferocitosis
- Anemia drepanocítica temprana
- Ovalocitosis
- Talasemia mayor
- Hemoglobinopatías
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Anemias nutricionales

Hiperplasia inmunitaria

Respuesta a la infección (vírica, bacteriana, micótica, parasitaria)
- Mononucleosis infecciosa
- SIDA
- Hepatitis vírica
- Citomegalovirus
- Endocarditis bacteriana subaguda
- Septicemia bacteriana
- Sífilis congénita
- Absceso esplénico
- Tuberculosis
- Histoplasmosis
- Paludismo
- Leishmaniosis
- Tripanosomosis
- Ehrliquiosis

Inmunorregulación alterada
- Artritis reumatoide (síndrome de Felty)
- Lupus eritematoso sistémico
- Enfermedades vasculares de la colágena
- Enfermedad del suero
- Anemias hemolíticas inmunitarias
- Trombocitopenias inmunitarias
- Neutropenias inmunitarias
- Reacciones farmacológicas
- Linfadenopatía angioinmunoblástica
- Sarcoidosis
- Tirotoxicosis (hipertrofia linfoide benigna)
- Tratamiento con interleucina-2

Hematopoyesis extramedular
- Mielofibrosis
- Daño medular por toxinas, radiación, estroncio
- Infiltración medular por tumores, leucemia, enfermedad de Gaucher

Crecimiento por flujo sanguíneo esplénico o portal anormal

Cirrosis
Obstrucción de vena hepática
Obstrucción de vena porta, intrahepática o extrahepática
Transformación cavernosa de la vena porta
Obstrucción de la vena esplénica
Aneurisma de la arteria esplénica
Esquistosomosis hepática

(*continúa*)

CUADRO 59-2 ENFERMEDADES RELACIONADAS CON ESPLENOMEGALIA AGRUPADAS POR MECANISMO PATÓGENO (*CONTINUACIÓN*)

Insuficiencia cardiaca congestiva
Equinococosis hepática
Hipertensión portal (cualquier causa, incluidas las previas): "enfermedad de Banti"
Infiltración del bazo
Depósitos intracelulares o extracelulares
Amiloidosis
Enfermedad de Gaucher
Enfermedad de Niemann-Pick
Enfermedad de Tangier
Síndrome de Hurler y otras mucopolisacaridosis
Hiperlipidemias
Infiltraciones celulares benignas y malignas
Leucemias (aguda, crónica, linfoide, mieloide, monocítica)
Linfomas
Enfermedad de Hodgkin
Síndromes mieloproliferativos (p. ej., policitemia vera)
Angiosarcomas
Tumores metastásicos (el melanoma es el más frecuente)
Granuloma eosinofílico
Histiocitosis X
Hamartomas
Hemangiomas, fibromas, linfangiomas
Quistes esplénicos
Etiología desconocida
Esplenomegalia idiopática
Beriliosis
Anemia ferropénica

tógenos como *Babesia* y *Plasmodium*) de las células en un proceso llamado *deshuesado*. En ciertas condiciones, el bazo puede generar células hemopoyéticas en lugar de la médula ósea.

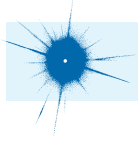
El bazo normal mide cerca de 12 cm de largo y 7 cm de ancho; en condiciones normales no es palpable. La matidez del bazo puede percibirse con la percusión entre la novena y undécima costillas con el paciente acostado sobre el lado derecho. La mejor forma de palparlo es con el paciente en posición supina con las rodillas flexionadas. El bazo puede percibirse cuando desciende durante la inspiración. El diagnóstico físico no es sensible. La CT y el ultrasonido son mejores formas de valoración.

El crecimiento del bazo se produce por tres mecanismos principales: 1) hiperplasia o hipertrofia por aumento en la demanda de la función esplénica (p. ej., esferocitosis hereditaria, en la que aumenta el requerimiento de eliminación de eritrocitos defectuosos, o en la hiperplasia inmunitaria como respuesta a infección sistémica o enfermedades autoinmunitarias); 2) congestión vascular pasiva por hipertensión portal, y (3) infiltración con células malignas, macrófagos cargados con lípidos o glucoproteínas o con sustancia amiloide (**cuadro 59-2**). El crecimiento masivo, con bazo palpable más de 8 cm por debajo del borde costal, casi siempre indica un trastorno linfoproliferativo o mieloproliferativo.

Los recuentos de eritrocitos en sangre periférica, de leucocitos y de plaquetas pueden estar normales, bajos o elevados, según el trastorno subyacente. Los descensos en una o más líneas celulares podrían indicar hiperesplenismo y aumento en la destrucción. En casos de hiperesplenismo, el bazo se extirpa y la citopenia casi siempre se revierte. En ausencia de hiperesplenismo, gran parte

de las causas de hiperesplenismo se diagnostica con base en las manifestaciones clínicas y en las alteraciones de laboratorio relacionadas con el trastorno subyacente. Rara vez se realiza esplenectomía con fines diagnósticos.

Las personas que se sometieron a esplenectomía tienen un riesgo mayor de sepsis por diversos microorganismos, incluidos neumococos y *Haemophilus influenzae*. Deben aplicarse las vacunas contra estos agentes antes de la esplenectomía. Esta operación compromete la respuesta inmunitaria a estos antígenos independientes de células T.



Para obtener una discusión más detallada, véase Henry PH, Longo DL, Cap. 60, pág. 370, en HPMI-17.

60 Fatiga generalizada

La *fatiga* es una de las quejas más frecuentes de los pacientes. Casi siempre se refiere a una sensibilidad inespecífica de falta de energía, o una sensación de llegar casi al agotamiento después de un esfuerzo relativamente pequeño. La fatiga debe distinguirse de la *debilidad* neurológica verdadera, que describe una disminución en el poder normal de uno o más músculos (cap. 42). No es infrecuente en los pacientes, sobre todo en ancianos, que se presenten con falta generalizada de progreso, la cual puede incluir elementos de fatiga y debilidad, según la causa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como las causas de fatiga generalizada son numerosas es indispensable realizar un interrogatorio, revisión por sistemas y exploración física minuciosos para reducir el campo de causas probables. El interrogatorio y la revisión por sistemas deben enfocarse en el tiempo de inicio de la fatiga y su progresión. ¿Ha durado días, semanas o meses? Es necesario revisar las actividades de la vida, ejercicio, prácticas sexuales y hábitos de sueño; también se buscan manifestaciones de depresión y demencia. Hay que revisar antecedentes de viaje y posibles exposiciones a agentes infecciosos, además de la lista de medicamentos. La revisión por sistemas a veces aporta indicios importantes sobre el compromiso de sistemas orgánicos. Los antecedentes médicos a veces muestran precursores potenciales del cuadro actual, como una neoplasia maligna o problemas cardiacos previos. En especial, en la exploración física se buscan linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, tumoraciones abdominales, palidez, exantema, insuficiencia cardiaca, soplos cardiacos, articulaciones dolorosas, puntos gatillo y evidencia de debilidad o anormalidades neurológicas. El hallazgo de debilidad verdadera o parálisis obliga a considerar trastornos neurológicos (cap. 42).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La identificación de la causa de la fatiga puede ser uno de los problemas diagnósticos más difíciles porque el diagnóstico diferencial es muy amplio, incluye infecciones, neoplasias malignas, enfermedad cardiaca, trastornos endocrinos, enfermedad neurológica y anormalidades graves de cualquier sistema orgánico, además de los efectos colaterales de muchos medicamentos (**cuadro 60-1**). Los síntomas de fiebre y pérdida de peso desvían la atención hacia causas infecciosas, mientras que los síntomas de disnea progresiva señalan causas cardiacas, pulmonares o renales. Un cuadro que incluye artralgia sugiere la posibilidad de un trastorno reumatológico. Es posible que un tumor maligno previo, considerado curado o en remisión, haya recurrido o causado metástasis

CUADRO 60-1 CAUSAS POTENCIALES DE FATIGA GENERALIZADA

Categoría de enfermedad	Ejemplos
Infección	VIH, tuberculosis, enfermedad de Lyme, endocarditis, hepatitis, sinusitis, micosis, virus Epstein-Barr (EBV), paludismo
Enfermedad inflamatoria	Artritis reumatoide, polimialgia reumática, síndrome de fatiga crónica, fibromialgia, sarcoidosis
Cáncer	Pulmonar, gastrointestinal, prostático, leucemia, linfoma, metástasis
Psiquiátrica	Depresión, alcoholismo, ansiedad crónica
Metabólica	Hipotiroidismo, hipertiroidismo, diabetes mellitus, enfermedad de Addison, hiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo, enfermedad de McArdle
Desequilibrio electrolítico	Hipercalciemia, hipopotasiemia, hiponatriemia, hipomagnesiemia
Nutrición, deficiencia de vitaminas	Inanición; deficiencia de hierro, vitamina B_{12}, ácido fólico, vitamina C (escorbuto), tiamina (beriberi)
Neurológicas	Esclerosis múltiple, miastenia grave, demencia
Cardiacas	Insuficiencia cardiaca, cardiopatía coronaria, enfermedad valvular, miocardiopatía
Pulmonares	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, embolia pulmonar crónica, sarcoidosis
Trastornos del sueño	Apnea durante el sueño, insomnio, síndrome de piernas inquietas
Gastrointestinales	Enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, hepatitis crónica, cirrosis
Hematológicas	Anemia
Renales	Insuficiencia renal
Medicamentos	Sedantes, antihistamínicos, narcóticos, bloqueadores β y muchos otros medicamentos

diseminadas. Un antecedente de cardiopatía valvular o miocardiopatía podría indicar un trastorno que se descompensó. Es factible que el tratamiento de la enfermedad de Graves haya causado hipotiroidismo. Siempre deben revisarse cambios en los medicamentos, ya sea que se hayan suspendido o iniciado en fecha reciente. Casi cualquier medicamento tiene la posibilidad de causar fatiga. Sin embargo, una relación temporal con un medicamento no elimina otras causas, ya que muchos pacientes reciben fármacos nuevos en un esfuerzo por corregir sus molestias. La evolución temporal del cuadro actual también es valiosa. Es más probable que las presentaciones indolentes a lo largo de meses o años se relacionean con una falla orgánica de progresión lenta o alteraciones endocrinas, mientras que una evolución más rápida en semanas o meses sugiere infección o neoplasia maligna.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La elección de pruebas de laboratorio e imágenes debe guiarse con el interrogatorio y la exploración física. Sin embargo, la biometría hemática con diferencial, electrólitos, nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, glucosa, calcio y pruebas de función hepática son útiles en la mayoría de los pacientes con fatiga indiferenciada, ya que estas pruebas descartan muchas causas y pueden aportar indicios sobre trastornos insospechados. De igual manera, la radiografía torácica ayuda a valorar con rapidez muchos posibles trastornos, incluidos insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar o neoplasia maligna oculta que pudieran detectarse en pulmones o estructuras óseas. Las pruebas subsiguientes dependen de los resultados iniciales y de la valoración clínica de los diagnósticos diferenciales probables. Por ejemplo, el hallazgo de anemia indicaría la necesidad de valorar si tiene características de deficiencia de hierro o hemólisis, lo que reduce las causas posibles. La hiponatriemia podría ser resultado de síndrome de secreción inadecuada de hormona

antidiurética, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal o medicamentos, o por disfunción cardiaca, pulmonar, hepática o renal subyacente. Una cifra elevada de leucocitos aumentaría la probabilidad de infección o neoplasia maligna. Por tanto, la estrategia casi siempre es aquella que reúna información en una forma secuencial, pero que sea rentable para reducir el diagnóstico diferencial en forma progresiva.

Tratamiento de la fatiga generalizada

El tratamiento se basa en el diagnóstico, si se conoce. Muchos trastornos, como las alteraciones metabólicas, nutricionales o endocrinas, pueden corregirse en poco tiempo con el tratamiento adecuado de las causas subyacentes. También puede iniciarse la terapéutica específica para muchas infecciones, como tuberculosis, sinusitis o endocarditis. Los pacientes con trastornos crónicos, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal o enfermedad hepática se benefician con intervenciones que favorecen la función del órgano o que corrigen los problemas metabólicos relacionados, y tal vez sea posible mejorar en forma gradual la condición física. En enfermos con cáncer, la fatiga puede ser consecuencia de la quimioterapia o radiación y se resuelve con el tiempo; el tratamiento de la anemia, deficiencia nutricional, hiponatriemia o hipercalciemia relacionados puede elevar el nivel de energía. El tratamiento de la depresión o trastornos del sueño, ya sean causas primarias de la fatiga o secundarias a algún trastorno médico, es beneficioso. Debe considerarse la suspensión de medicamentos que pudieran contribuir a la fatiga, aunque hay que reconocer que tal vez deban sustituirse por otros fármacos para el trastorno subyacente.

SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

El síndrome de fatiga crónica (CFS) se caracteriza por fatiga debilitante y varias molestias físicas, constitucionales y neuropsicológicas relacionadas. Existe una probabilidad dos veces más alta de que se trate de mujeres, casi siempre de 25 a 45 años de edad. Los *Centers for Disease Control and Prevention* desarrollaron criterios diagnósticos para el CFS basados en síntomas y la exclusión de otras enfermedades (**cuadro 60-2**). La causa se desconoce, aunque a menudo las manifestaciones

CUADRO 60-2 CRITERIOS DE LOS CDC[a] PARA DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

Un caso de fatiga crónica que se define por la presencia de:

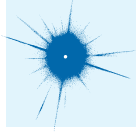
1. Fatiga persistente o recurrente sometida a valoración clínica, inexplicable, de inicio reciente o definido; que no es resultado del esfuerzo continuo; no se alivia con reposo, y produce disminución sustancial de los niveles previos de actividades laborales, educativas, sociales o personales, y
2. Cuatro o más de los síntomas siguientes que persisten o recurren durante seis o más meses consecutivos de enfermedad y que no anteceden a la fatiga:
   - Alteración de la memoria a corto plazo o concentración referida por el paciente mismo.
   - Inflamación faríngea.
   - Ganglios cervicales o axilares sensibles.
   - Dolor muscular.
   - Dolor articular múltiple sin enrojecimiento o inflamación.
   - Cefaleas con patrón o intensidad nuevo.
   - Sueño no reparador.
   - Malestar posterior a esfuerzo que dura 24 horas o más.

[a] CDC, *U.S. Centers for Disease Control and Prevention.*
Fuente: adaptado con autorización a partir de K Fukuda et al: Ann Intern Med, 1994;121:953.

clínicas aparecen después de una enfermedad vírica. Muchos estudios han intentado, sin éxito, vincular al CFS con la infección por virus Epstein-Barr, un retrovirus o un enterovirus. Existe depresión en la mitad a dos tercios de los pacientes y algunos expertos creen que, en el fondo, el CFS es un trastorno psiquiátrico.

El CFS se mantiene como un diagnóstico de exclusión y ninguna prueba de laboratorio puede establecer el diagnóstico ni medir su gravedad. Por fortuna, el CFS no parece progresar. Por el contrario, muchos pacientes experimentan una mejoría gradual y a menudo se recuperan por completo.

Los antiinflamatorios no esteroideos alivian la cefalea, el dolor difuso y la fiebre. Los antihistamínicos o descongestionantes son útiles para síntomas de rinitis o sinusitis. Aunque es probable que el paciente se resista a diagnósticos psiquiátricos, los rasgos de depresión y ansiedad pueden justificar el tratamiento. Los antidepresivos no sedantes mejoran el estado de ánimo y el trastorno del sueño; también pueden atenuar la fatiga.



Para obtener una discusión más detallada, véase Aminoff MJ, Cap. 23, pág. 147; Czeisler CA, Winkelman JW, Richardson GS, Cap. 28, pág. 171; Reife CM, Cap. 41, pág. 255; Strauss SE, Cap. 384, pág. 2703; Reus VJ, Cap. 386, pág. 2710, en HPMI-17.

SECCIÓN 4 OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA

61 Trastornos frecuentes de la visión y la audición

TRASTORNOS DEL OJO

ABORDAJE DEL PACIENTE CON TRASTORNOS OCULARES

El interrogatorio y la exploración permiten hacer un diagnóstico preciso de la mayor parte de los trastornos oculares, sin necesidad de pruebas de laboratorio ni estudios de imágenes. Este examen ocular incluye valoración de la agudeza visual, reacciones pupilares, movimientos oculares, alineación ocular, campos visuales y presión intraocular. Los párpados, conjuntiva, córnea, cámara anterior, iris y cristalino se examinan con una lámpara de hendidura. El fondo ocular se revisa con un oftalmoscopio.

La pérdida aguda de la visión o la visión doble en un paciente sin alteraciones ni inflamación ocular a menudo indica un trastorno ocular o neurológico grave y debe tratarse como urgencia (cap. 41). Aunque resulte irónico, la presencia de un ojo rojo, aunque sea doloroso, tiene menos repercusiones graves mientras se conserve la agudeza visual.

TRASTORNOS ESPECÍFICOS

Ojo rojo o doloroso. El cuadro 61-1 lista las causas frecuentes.

Traumatismo menor. Esto puede causar abrasión corneal, hemorragia subconjuntival o cuerpo extraño. Para valorar la integridad del epitelio corneal se coloca una gota de fluoresceína en el ojo y se observa con una lámpara de hendidura (con luz azul cobalto) o una linterna azul. Deben revisarse con cuidado los fondos de saco conjuntivales en busca de cuerpos extraños; para hacer esto, se jala del párpado inferior hacia abajo y el párpado superior se evierte.

CUADRO 61-1 CAUSAS DE OJO ROJO O DOLOROSO

- Traumatismo contuso o penetrante
- Exposición a sustancias químicas
- Abrasión corneal
- Cuerpo extraño
- Lente de contacto (abuso o infección)
- Exposición corneal (parálisis de 5o. o 7o. nervio, ectropión)
- Hemorragia subconjuntival
- Blefaritis
- Conjuntivitis (infecciosa o alérgica)
- Úlcera corneal
- Queratitis herpética
- Herpes zoster oftálmico
- Queratoconjuntivitis seca (ojo seco)
- Dacriocistitis
- Epiescleritis
- Escleritis
- Uveítis anterior (iritis o iridociclitis)
- Endoftalmitis
- Glaucoma agudo con cierre del ángulo
- Medicamentoso
- Pinguécula
- Pterigión
- Proptosis (tumoración retroorbitaria, celulitis orbitaria, oftalmopatía de Graves, seudotumor orbitario, fístula carótida-cavernosa)

Rx Tratamiento del traumatismo menor

Las salpicaduras de sustancias químicas y los cuerpos extraños se tratan con irrigación salina copiosa. Las abrasiones corneales a veces ameritan la aplicación de un antibiótico tópico, un fármaco midriático (ciclopentolato al 1%) y un parche ocular.

Infección. La infección de los párpados y la conjuntiva (blefaroconjuntivitis) produce enrojecimiento e irritación, pero no debe causar pérdida visual ni dolor. El adenovirus es la causa vírica más frecuente del "ojo rosa". Ocasiona una secreción líquida acuosa, mientras que la infección bacteriana produce un exudado más mucopurulento. En el examen con la lámpara de hendidura, debe confirmarse que la córnea no esté afectada, para lo cual se verifica que se mantenga clara y lustrosa. La infección corneal (queratitis) es un trastorno más grave que la blefaroconjuntivitis porque puede causar cicatrización y pérdida visual permanente. En todo el mundo, las dos principales causas de ceguera por queratitis son el tracoma por infección con clamidia y la deficiencia de vitamina A por desnutrición. En Estados Unidos, las lentes de contacto son un factor importante. Un patrón dendrítico en la tinción corneal con fluoresceína es patognomónica de queratitis por herpes simple, pero sólo se observa en una minoría de los casos.

Rx Tratamiento de la infección

Aseo manual estricto y antibióticos tópicos de amplio espectro para blefaroconjuntivitis (sulfacetamida al 10%, polimixina-bacitracina-neomicina o trimetoprim-polimixina). La queratitis requiere antibióticos empíricos (casi siempre tópicos y subconjuntivales) en espera de los resultados del cultivo de los raspados corneales. La queratitis herpética se trata con antivíricos tópicos, ciclopléjicos y aciclovir oral.

Inflamación. La inflamación ocular sin infección puede causar episcleritis, escleritis o uveítis (iritis o iridociclitis). Casi todos los casos son idiopáticos, pero algunos ocurren junto con enfermedad inmunitaria. No hay secreción. El rubor ciliar se debe a la inyección de los vasos conjuntivales profundos y episclerales cercanos al limbo corneal. El diagnóstico de uveítis depende del examen con la lámpara de hendidura, en el que se observan células inflamatorias que flotan en el humor acuoso de la cámara anterior o que están depositadas en el endotelio corneal (precipitados queráticos).

Rx Tratamiento de la inflamación

Medicamentos midriáticos (para reducir el dolor y prevenir la formación de sinequias), antiinflamatorios no esteroideos y glucocorticoides tópicos. (Nota: el tratamiento prolongado con glucocorticoides oculares puede causar catarata y glaucoma.)

Glaucoma agudo con cierre del ángulo. Se trata de una causa rara, pero a menudo mal diagnosticada, de ojo rojo y doloroso. Como la cámara anterior es poco profunda, el drenaje acuoso por el ángulo de la cámara anterior se bloquea con la parte periférica del iris. La presión intraocular aumenta en forma súbita, lo que ocasiona dolor ocular, inyección, edema corneal, oscurecimientos, cefalea, náusea y visión borrosa. El paso diagnóstico clave es la medición de la presión intraocular durante un episodio agudo.

Rx Tratamiento del glaucoma agudo con cierre del ángulo

El episodio agudo se rompe con la constricción pupilar mediante una gota de pilocarpina y el descenso de la presión intraocular con acetazolamida (vía oral o intravenosa), bloqueadores β

CUADRO 61-2 CAUSAS DE PÉRDIDA VISUAL PROGRESIVA CRÓNICA

Catarata	Tumor intraocular
Glaucoma	Retinitis pigmentosa
Degeneración macular	Membrana epirretiniana
Retinopatía diabética	Agujero macular
Tumor del nervio o quiasma óptico	

tópicos, análogos de prostaglandina y agonistas adrenérgicos α_2. Si estas medidas fallan puede usarse el láser para hacer un agujero en la parte periférica del iris a fin de aliviar el bloqueo pupilar.

Pérdida visual crónica. El cuadro 61-2 presenta las causas más frecuentes.

Catarata. Opacidad del cristalino, sobre todo por envejecimiento. El desarrollo de la catarata es más rápido en individuos con antecedente de traumatismo ocular, uveítis o diabetes mellitus. La radiación y el tratamiento con glucocorticoides pueden inducir una catarata como efecto secundario. Se trata con extracción quirúrgica y sustitución con una lente intraocular artificial.

Glaucoma. Una neuropatía óptica insidiosa que causa pérdida visual de progresión lenta, casi siempre relacionada con aumento de la presión intraocular. Sólo unos cuantos casos se deben al cierre del ángulo; la mayoría de los pacientes tiene ángulos abiertos y ninguna causa identificable del aumento de la presión. El diagnóstico se hace mediante la documentación de los escotomas arqueados (paquete de fibras nerviosas) en el examen del campo visual, la observación de la "depresión" de la papila óptica (fig. 61-1) y la medición de la presión intraocular.

Rx Tratamiento del glaucoma

En el tratamiento se usan agonistas adrenérgicos tópicos, agonistas colinérgicos, bloqueadores β, análogos de prostaglandina e inhibidores orales de la anhidrasa carbónica (para reducir la presión intraocular). El tratamiento con láser de la red trabecular en el ángulo de la cámara anterior mejora el drenaje del humor acuoso del ojo. Si el tratamiento médico y el láser fallan, debe colocarse un filtro quirúrgico (trabeculectomía) o válvula.

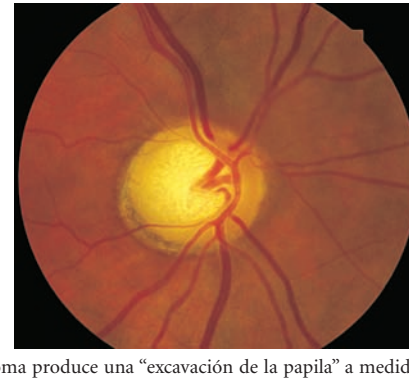


FIGURA 61-1. El glaucoma produce una "excavación de la papila" a medida que se destruye el borde neural y la depresión central se vuelve más grande y profunda. La proporción entre excavación y papila es cercana a 0.7/1.0 en este paciente. (*Tomada de JC Horton, en HPMI-17,* pág. 190.)

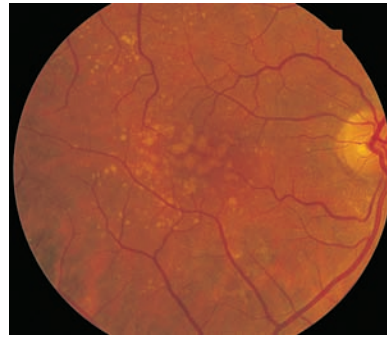


FIGURA 61-2. La degeneración macular relacionada con la edad inicia con la acumulación de *drüsen* dentro de la mácula. Se ven como depósitos amarillos dispersos. (*Tomada de JC Horton, en HPMI-17*, pág. 190.)

Degeneración macular. Existen una forma "seca" y otra "húmeda". En la forma seca, grumos de material extracelular, llamados *drüsen*, se depositan debajo del epitelio pigmentario de la retina (fig. 61-2). Conforme se acumulan, la visión se pierde de modo gradual. En la forma húmeda hay proliferación neovascular debajo del epitelio pigmentario de la retina. La hemorragia en estos vasos nuevos puede causar pérdida súbita de la visión central en el anciano, aunque por lo general la visión borrosa avanza en forma más gradual. El examen de la mácula muestra *drüsen* y hemorragia subretiniana.

Rx Tratamiento de la degeneración macular

El tratamiento con vitaminas C y E, caroteno β y cinc puede retrasar la degeneración macular seca. La degeneración macular húmeda puede someterse a terapia fotodinámica o inyección intraocular de antagonistas del factor de crecimiento endotelial vascular.

Retinopatía diabética. Es una de las principales causas de ceguera en Estados Unidos. Aparece en la mayoría de los pacientes 10 a 15 años después del inicio de la diabetes. La retinopatía diabética de fondo consiste en hemorragia intrarretiniana, exudados, infartos en la capa de fibras nerviosas (manchas algodonosas) y edema macular. La retinopatía diabética proliferativa se caracteriza por crecimiento neovascular en la superficie de la retina, lo que causa ceguera por hemorragia vítrea, desprendimiento de retina y glaucoma (fig. 61-3).

Rx Tratamiento de la retinopatía diabética

Todos los diabéticos deben someterse en forma regular a un examen oftalmológico con un especialista para vigilancia de retinopatía diabética. El edema macular se trata con aplicación de láser focal o en rejilla. La neovascularización se trata con fotocoagulación panretiniana con láser.

Tumores. Los tumores del nervio óptico o del quiasma son comparativamente infrecuentes, pero a menudo escapan a la detección porque causan pérdida visual gradual y pocos hallazgos físicos, salvo por la palidez de la papila óptica. El tumor hipofisario es la lesión más frecuente. Ocasiona pérdida visual bitemporal o monocular. El melanoma es el tumor primario más frecuente del ojo mismo.

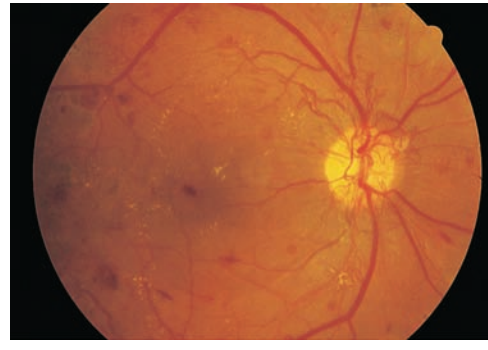


FIGURA 61-3. La retinopatía diabética produce hemorragias dispersas, exudados amarillos y neovascularización. Este paciente tiene vasos nuevos que proliferan a partir de la papila óptica y que requieren fotocoagulación urgente con láser de toda la retina. (*Tomada de AC Powers, en HPMI-17, pág. 2287.*)

Rx Tratamiento de los tumores

Los grandes tumores hipofisarios que comprimen el quiasma se extirpan por vía transesfenoidal. En algunos casos, los tumores pequeños pueden mantenerse en observación o controlarse con fármacos (p. ej., bromocriptina para prolactinoma).

TRASTORNOS AUDITIVOS

Cerca del 10% de la población adulta tiene cierta hipoacusia, hasta un tercio de los sujetos mayores de 65 años tiene hipoacusia de magnitud suficiente para requerir un auxiliar auditivo. La hipoacusia puede ser resultado de trastornos en la oreja, el conducto auditivo externo, el oído medio, el oído interno o las vías auditivas centrales. *En general, las lesiones en la oreja, el conducto auditivo externo o el oído medio causan hipoacusia de conducción, mientras que las lesiones en el oído interno o en el octavo nervio producen hipoacusia neurosensitiva.*

ABORDAJE DEL PACIENTE CON DAÑO AUDITIVO

El objetivo es determinar: 1) la naturaleza del daño auditivo (neurosensitivo, de conducción o mixto); 2) la gravedad del daño; 3) la anatomía del daño, y 4) la causa. Hay que confirmar el inicio (súbito o insidioso), progresión (rápida o lenta) y si los síntomas son unilaterales o bilaterales. Se pregunta si hay acúfenos, vértigo, desequilibrio, sensación de plenitud auricular, otorrea, cefalea y síntomas faciales o de otros nervios craneales. También son importantes los antecedentes de traumatismo cefálico, exposición a ototoxinas, exposición a ruido laboral o recreativo y antecedente familiar de daño auditivo.

La exploración debe incluir la oreja, conducto auditivo externo y membrana timpánica. El conducto auditivo externo del anciano a menudo está seco y frágil; es preferible limpiar el cerumen con aspiración conectada a una toma de pared y asas para cerumen, y evitar la irrigación. Se revisan la nariz, la rinofaringe, los nervios craneales y las vías respiratorias superiores. El derrame seroso unilateral obliga a un examen con fibra óptica de la rinofaringe para descartar una neoplasia.

Las pruebas de Weber y Rinne permiten distinguir entre hipoacusia de conducción y neurosensitiva. *Prueba de Rinne:* las puntas de un diapasón de afinación vibrante (512 Hz) se mantienen cerca del conducto auditivo externo y luego el mango se coloca sobre la apófisis mastoides. En condiciones normales y con hipoacusia neurosensitiva, la conducción aérea es más intensa que la ósea; sin embargo, en la hipoacusia de conducción, la ósea es la más fuerte. *Prueba de Weber:* el mango de un diapasón vibrante se coloca en la frente, sobre la línea media. En la hipoacusia de conducción unilateral, el tono se percibe en el oído afectado; en la hipoacusia neurosensitiva unilateral, el tono se percibe en el oído no afectado.

EVALUACIÓN DE LABORATORIO

Valoración audiológica. La *audiometría de tonos puros* valora la agudeza auditiva para tonos puros. El reconocimiento del habla requiere más disparos neurales sincrónicos de lo que se requiere para apreciar los tonos puros; la claridad auditiva se valora en la *audiometría del habla*. La *timpanometría* mide la impedancia del oído medio al sonido; es útil en el diagnóstico de derrames en el oído medio. Las *emisiones otoacústicas* (*otoacoustic emissions*, OAE), medidas con micrófonos insertados en el conducto auditivo externo, indican que las células vellosas externas del órgano de Corti se encuentran intactas, permite valorar los umbrales auditivos y distinguir la hipoacusia sensorial de la neural. La *electrococleografía* mide los potenciales evocados más tempranos generados en la cóclea y el nervio auditivo; es útil en el diagnóstico de la enfermedad de Ménière. Las *respuestas auditivas evocadas del tallo encefálico* (BAER) localizan el sitio de la hipoacusia neurosensitiva.

Estudios de imágenes. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) del hueso temporal con cortes finos de 1 mm permite definir el calibre del conducto auditivo externo, la integridad de la cadena de huesecillos, la presencia de alteración en el oído medio o mastoides, malformaciones del oído interno y erosión ósea (otitis media crónica y colesteatoma). La imagen por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) es mejor que la CT para obtener imágenes de las estructuras retrococleares, incluidos el ángulo cerebelopontino (schwannoma vestibular) y el tallo encefálico.

CAUSAS DE HIPOACUSIA (fig. 61-4)

Hipoacusia de conducción. Puede ser resultado de la obstrucción del conducto auditivo externo por cerumen, detritos y cuerpos extraños; la inflamación del recubrimiento del conducto; atresia del conducto auditivo; neoplasias del conducto; perforaciones de la membrana timpánica; interrupción de la cadena de huesecillos, como ocurre en la necrosis de la apófisis larga del yunque por traumatismo o infección; otoesclerosis, y presencia de líquido, cicatrización o neoplasias en el oído medio. La causa más probable de la hipoacusia con otorrea es otitis media o colesteatoma.

El *colesteatoma*, o sea el epitelio escamoso estratificado en el oído medio o la mastoides, es una lesión benigna de crecimiento lento que destruye el hueso y el tejido normal del oído. Un oído con secreción crónica que no responde al tratamiento antibiótico adecuado sugiere colesteatoma; es necesaria la intervención quirúrgica.

La hipoacusia de conducción con hallazgos normales en el conducto auditivo externo y membrana timpánica intacta sugiere alteración de la cadena de huesecillos. La fijación del estribo por *otoesclerosis* es causa frecuente de hipoacusia de conducción de frecuencias bajas; comienza entre el final de la adolescencia y el quinto decenio de edad. En las mujeres, la hipoacusia a menudo se detecta por primera vez durante el embarazo. Un auxiliar auditivo o la estapedectomía quirúrgica permite la rehabilitación auditiva.

La *disfunción de la trompa de Eustaquio* es frecuente y predispone a otitis media aguda (*acute otitis media*, AOM) y otitis media serosa (*serous otitis media*, SOM). El traumatismo, la AOM o la otitis media crónica son los factores que suelen causar perforación de la membrana timpáni-

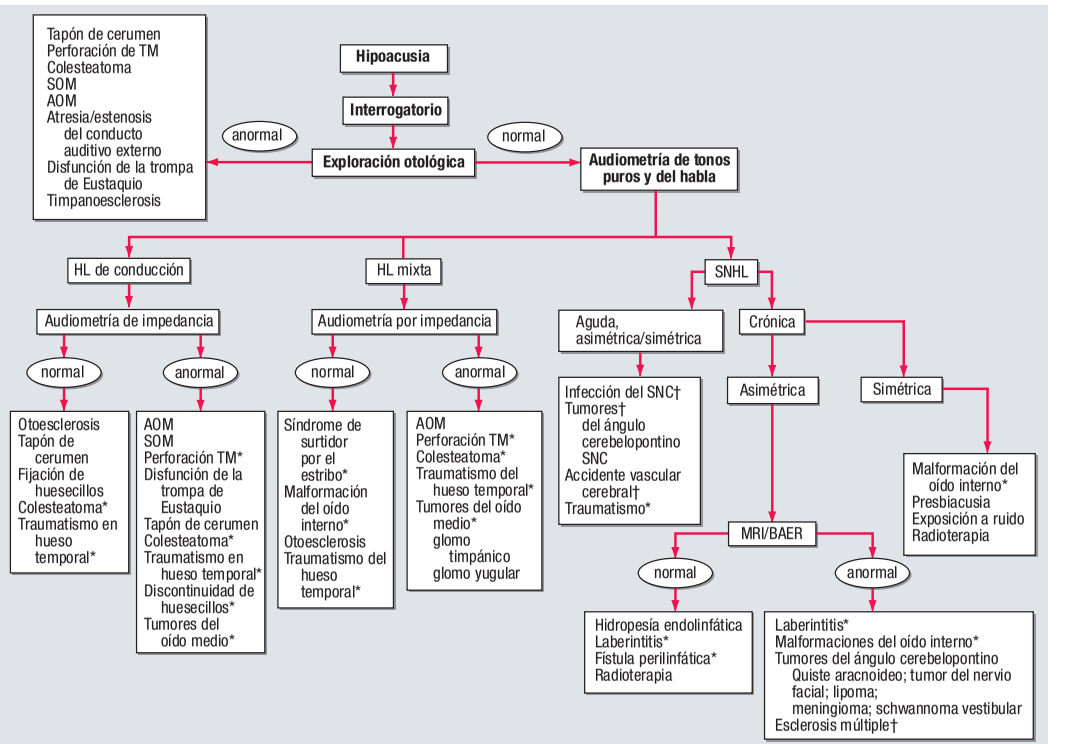


FIGURA 61-4. Un algoritmo para el abordaje de la hipoacusia. HL, hipoacusia; SNHL, hipoacusia neurosensitiva; TM, membrana timpánica; SOM, otitis media serosa; AOM, otitis media aguda. *, CT del hueso temporal; †, MRI (*tomada de AK Lalwani, en HPMI-17.*)

ca. Aunque las perforaciones pequeñas a menudo cicatrizan en forma espontánea, los defectos más grandes casi siempre requieren timpanoplastia quirúrgica (eficacia >90%). Por lo general, la otoscopia es suficiente para diagnosticar AOM, SOM, otitis media crónica, tapón de cerumen, perforación timpánica y disfunción de la trompa de Eustaquio.

Hipoacusia neurosensitiva. El daño a las células vellosas del órgano de Corti puede ser resultado del ruido intenso, infecciones víricas, fármacos ototóxicos (p. ej., salicilatos, quinina y sus análogos, antibióticos aminoglucósidos, diuréticos como furosemida y ácido etacrínico, o antineoplásicos, como cisplatino), fracturas del hueso temporal, otoesclerosis coclear, enfermedad de Ménière y envejecimiento. Las malformaciones congénitas del oído interno pueden causar hipoacusia en algunos adultos. Otras causas posibles son la predisposición genética sola o junto con influencias ambientales.

La *presbiacusia* (hipoacusia relacionada con la edad) es la causa más frecuente de hipoacusia neurosensitiva en adultos. En sus primeras etapas es típica la pérdida auditiva simétrica a las frecuencias altas; conforme progresa, la pérdida auditiva afecta a todas las frecuencias. El daño auditivo se relaciona con pérdida de la claridad. Los auxiliares auditivos brindan rehabilitación limitada; los implantes cocleares son el tratamiento de elección en los casos graves.

La *enfermedad de Ménière* se caracteriza por vértigo episódico, hipoacusia neurosensitiva fluctuante, acúfenos y sensación de plenitud auricular. Se produce por el aumento en la presión de la endolinfa por disfunción del saco endolinfático. Casi siempre hay daño auditivo neurosensitivo unilateral a las frecuencias bajas. Debe obtenerse una MRI para descartar alteraciones retrococleares, como un tumor en el ángulo cerebelopontino o un trastorno desmielinizante. El tratamiento orientado al control del vértigo; una alimentación con poca sal, diuréticos, un curso corto de glucocorticoides y la gentamicina intratimpánica son útiles. En casos que no responden, la descompresión del saco endolinfático, la laberintectomía y la sección del nervio vestibular eliminan el vértigo rotatorio. No hay un tratamiento eficaz para la hipoacusia, los acúfenos o la sensación de plenitud auricular.

Los *schwannomas vestibulares* se manifiestan con daño auditivo asimétrico, acúfenos, desequilibrio (rara vez vértigo); los tumores más grandes pueden acompañarse de neuropatía craneal (del trigémino o el facial).

La *hipoacusia neurosensitiva* también puede ser consecuencia de cualquier trastorno neoplásico, vascular, desmielinizante, infeccioso (incluido VIH), degenerativo o traumático que afecte las vías auditivas centrales.

Acúfenos. Se define como la percepción de un sonido cuando no existe tal sonido en el ambiente. Puede ser un zumbido, rugido o campanilleo, y también ser pulsátil (sincrónico con el latido cardiaco). Los acúfenos a menudo se relacionan con hipoacusia de conducción o neurosensitiva y es posible que sea el primer síntoma de un trastorno grave, como un schwannoma vestibular. Los acúfenos pulsátiles requieren valoración del sistema vascular de la cabeza para descartar tumores vasculares, como los tumores del glomo yugular, aneurismas, fístulas arteriovenosas y lesiones arteriales estenóticas; también surgen en la otitis media serosa.

Rx Tratamiento de la hipoacusia

Los auxiliares auditivos han mejorado, ahora brindan mayor fidelidad y se han miniaturizado tanto que pueden colocarse enteros dentro del conducto auditivo, lo que reduce el estigma relacionado con su uso. Los auxiliares auditivos digitalizados pueden programarse en forma individual, y los micrófonos múltiples y direccionales en el oído pueden ser útiles en ambientes ruidosos. Si el auxiliar auditivo no aporta una rehabilitación adecuada, los implantes cocleares pueden ser eficaces.

El tratamiento de los acúfenos plantea algunos problemas. Es posible aliviarlos si se enmascaran con un ruido de fondo. Los auxiliares auditivos también son útiles para suprimir los acú-

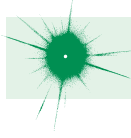
fenos, al igual que los ocultadores de acúfenos, dispositivos que presentan un sonido al oído afectado que es más placentero de oír que los acúfenos. Los antidepresivos también brindan cierto beneficio.

Los individuos con problemas auditivos a menudo se benefician con la reducción del ruido innecesario para mejorar la proporción entre señal y ruido. La lectura de labios ayuda a la comprensión del habla; el rostro de la persona que habla debe estar bien iluminado y verse con facilidad.

PREVENCIÓN

Las hipoacusias de conducción pueden prevenirse con el tratamiento antibiótico inmediato para la otitis media aguda y con la ventilación del oído medio mediante tubos de timpanostomía en caso de derrames del oído medio que duren 12 semanas o más. La pérdida de la función vestibular y la sordera por antibióticos aminoglucósidos puede prevenirse con la vigilancia de la concentración sérica máxima y mínima.

Diez millones de estadounidenses tienen hipoacusia causada por ruido, y 20 millones están expuestos a ruido peligroso en su ambiente laboral. La hipoacusia inducida por ruido puede prevenirse si se evita la exposición a ruido intenso o se usan en forma regular tapones para los oídos u orejeras llenas de líquido para atenuar el ruido intenso.



Para obtener un análisis más detallado, véase Horton JC, Cap. 29, pág. 129; y Lalwani AK, Cap. 30, pág. 196, en HPMI-17.

62 Sinusitis, faringitis, otitis y otras infecciones de las vías respiratorias superiores

Las infecciones de las vías respiratorias superiores (*upper respiratory tract infections*, URI) son enfermedades frecuentes que a menudo se tratan con antibióticos, aunque las bacterias causan sólo 25% de los casos. La prescripción inadecuada de antibióticos para las URI es una causa importante de resistencia antibiótica en los patógenos extrahospitalarios frecuentes, como *Streptococcus pneumoniae*.

INFECCIONES INESPECÍFICAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES

El "resfriado común" es un síndrome catarral leve y agudo que dura alrededor de una semana y se produce por diversos virus, como rinovirus, coronavirus, virus parainfluenza, virus influenza, adenovirus y virus sincitial respiratorio. Los síntomas incluyen rinorrea, congestión nasal, tos, inflamación faríngea, ronquera, malestar, estornudos y fiebre. Como la infección bacteriana secundaria complica sólo 0.5 a 2% de los resfriados, no están indicados los antibióticos. Sólo deben administrarse tratamientos sintomáticos.

INFECCIONES SINUSALES

La sinusitis es un trastorno inflamatorio que afecta más a menudo al seno maxilar; los siguientes sitios más frecuentes son los senos etmoidales, frontales y esfenoidales.

SINUSITIS AGUDA

Etiología y epidemiología. La sinusitis aguda, definida como una enfermedad que dura menos de cuatro semanas, casi siempre la ocasionan los mismos virus que las URI inespecíficas. *S. pneumoniae, Haemophilus influenzae* sin tipo y (en niños) *Moraxella catarrhalis* causan sinusitis bacteriana aguda. Los casos intrahospitalarios, que se relacionan con intubación endotraqueal, a menudo se deben a *Staphylococcus aureus* y bacilos gramnegativos; a menudo son de origen polimicrobiano y muy resistentes a los antibióticos. La sinusitis micótica aguda se presenta en hospedadores con mala respuesta inmunitaria (p. ej., mucormicosis rinocerebral en diabéticos o aspergilosis en pacientes neutropénicos).

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones frecuentes incluyen secreción nasal, congestión, dolor o sensación de presión facial, secreción nasal espesa purulenta y dolor dental. El dolor se localiza en el seno afectado y a menudo se agrava cuando el enfermo se inclina o se acuesta. Raras veces, la sinusitis esfenoidal o etmoidal causa dolor frontal o retroorbitario intenso, trombosis del seno cavernoso y celulitis orbitaria. La sinusitis frontal avanzada puede manifestarse como "tumor esponjoso de Pott", inflamación y edema sobre el hueso frontal. Las complicaciones que ponen en peligro la vida incluyen meningitis, absceso epidural y absceso cerebral.

Diagnóstico. Es difícil distinguir la sinusitis vírica de la bacteriana con los datos clínicos. La enfermedad que dura menos de siete días se considera vírica. De los pacientes con síntomas por más de siete días, 40 a 50% tiene sinusitis bacteriana. Si se considera la sinusitis micótica deben practicarse biopsias de las áreas afectadas. La sinusitis intrahospitalaria debe confirmarse con tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) de los senos paranasales.

℞ Tratamiento de la sinusitis aguda

La mayoría de los pacientes mejora sin tratamiento. Debe recurrirse a la farmacoterapia para facilitar el drenaje (p. ej., descongestionantes orales y tópicos). Las personas que no mejoran, o que se presentan con enfermedad grave, deben recibir antibióticos. Véase el **cuadro 62-1** con respecto a los regímenes recomendados para adultos. (Los regímenes para niños pueden encontrarse en el cuadro 31-1 en HPMI-17.) La falta de respuesta obliga al drenaje o lavado quirúrgico. Hay que considerar la intervención quirúrgica en individuos con enfermedad grave o complicaciones intracraneales. Casi siempre es necesaria la debridación extensa para la sinusitis micótica invasora en pacientes con mala respuesta inmunitaria. La enfermedad intrahospitalaria requiere fármacos activos contra *S. aureus* y bacilos gramnegativos, incluida *Pseudomonas aeruginosa*.

SINUSITIS CRÓNICA

La sinusitis con duración mayor de 12 semanas se considera crónica.

- *Sinusitis bacteriana crónica:* infecciones repetidas por limpieza mucociliar alterada. Los pacientes tienen congestión nasal constante y sensación de presión sinusal con periodos de mayor gravedad. La CT sinusal permite definir la extensión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Deben obtenerse muestras de tejido para el estudio histológico y cultivo que sirvan como guía terapéutica. Son necesarios cursos repetidos de antibióticos durante tres a cuatro semanas cada uno. Los tratamientos complementarios incluyen glucocorticoides intranasales, irrigación sinusal y valoración quirúrgica. La recurrencia es frecuente.
- *Sinusitis micótica crónica:* es una enfermedad no invasora de sujetos con mala respuesta inmunitaria. La enfermedad leve, indolora casi siempre, es curable sin antimicóticos mediante cirugía endoscópica. La afectación unilateral con micetoma dentro del seno (bola micótica) se corrige por medios quirúrgicos y, si hubo erosión ósea, con medicamentos antimicóticos. La sinusitis micótica alérgica se observa en individuos con pólipos nasales y asma.

CUADRO 62-1 LINEAMIENTOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ALGUNAS INFECCIONES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES EN ADULTOS[a]

Síndrome, criterios diagnósticos	Recomendaciones terapéuticas
Sinusitis aguda[a] Síntomas moderados (p. ej., purulencia/congestión nasal o tos) por >7 días *o* Síntomas graves de cualquier duración, incluidos inflamación facial unilateral/focal o dolor dental	*Tratamiento inicial* Amoxicilina 500 mg orales c/8 h u 875 mg orales c/12 h, *o* TMP-SMX, 1 tableta DS oral c/12 h por 10-14 días *Exposición a antibióticos en 30 días previos o prevalencia >30% de* S. pneumoniae *resistente a penicilina* Amoxicilina, 1 000 mg orales c/8 h, *o* Amoxicilina/clavulanato (liberación extendida), 2 000 mg orales c/12 h, *o* Fluoroquinolona contra neumococo (p. ej., levofloxacina, 500 mg orales c/día) *Fracaso terapéutico reciente*[d] Amoxicilina/clavulanato (liberación extendida), 2 000 mg orales c/12 h, *o* Amoxicilina, 1 500 mg c/12 h más clindamicina, 300 mg orales c/6 h, *o* Fluoroquinolona contra neumococos (p. ej., levofloxacina, 500 mg orales c/día)
Otitis media aguda[c] Líquido en el oído medio, demostrado por disminución de movilidad de la membrana timpánica, nivel hidroaéreo detrás de la membrana timpánica, membrana timpánica abultada, otorrea purulenta, *e* Inicio agudo de signos y síntomas de inflamación del oído medio, incluidos fiebre, otalgia, disminución auditiva, tinnitus, vértigo, membrana timpánica eritematosa	*Tratamiento inicial* Pura observación (sólo alivio sintomático) *o* Amoxicilina, 80-90 mg/kg c/día (hasta 2 g) orales en dosis divididas (c/8-12 h), *o* Cefdinir, 14 mg/kg c/día orales en una toma o dividida en dos al día, *o* Cefuroxima, 30 mg/kg c/día orales divididos c/12 h, *o* Azitromicina, 10 mg/kg c/día orales el día 1, seguido de 5 mg/kg c/día orales por 4 días *Exposición a antibiótico en los 30 días previos,*[c] *fracaso terapéutico reciente,*[c,d] *o enfermedad grave*[c,e] Amoxicilina, 90 mg/kg c/día (hasta 2 g) orales divididos en dos dosis, más clavulanato, 6.4 mg/kg c/día orales divididos en dos dosis, *o* Ceftriaxona, 50 mg/kg IV o IM c/día por tres días, *o* Clindamicina, 30-40 mg/kg c/día orales divididos c/8 h *o* Considerar timpanocentesis con cultivo

(*continúa*)

CUADRO 62-1 LINEAMIENTOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ALGUNAS INFECCIONES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES EN ADULTOS[a] (*CONTINUACIÓN*)

Síndrome, criterios diagnósticos	Recomendaciones terapéuticas
Faringitis aguda[b]	Penicilina V, 500 mg orales c/8 h, *o*
Sospecha clínica de faringitis estreptocócica (p. ej., fiebre, inflamación amigdalina, exudado, ganglios linfáticos cervicales anteriores grandes y sensibles, ausencia de tos o coriza)[f] *con*:	Amoxicilina, 500 mg orales c/12 h, *o* Eritromicina, 250 mg orales c/6 h, *o* Penicilina benzatínica G, dosis única de 1.2 millones de unidades IM
Antecedente de fiebre reumática *o*	
Exposición doméstica confirmada *o*	
Detección rápida positiva para estreptococo	

[a] Para obtener información detallada sobre diagnóstico y tratamiento en niños, véanse cuadros 31-1, 31-2 y 31-3 en HPMI-17.
[b] A menos que se especifique lo contrario, la duración del tratamiento casi siempre es de 10 días, con seguimiento apropiado.
[c] La duración del tratamiento es de cinco a siete días (10 días en caso de enfermedad grave); se considera la observación sólo en individuos que estaban sanos y tienen enfermedad leve.
[d] Falta de mejoría y agravación clínica después de 48 a 72 h de observación o tratamiento.
[e] Como se define a la izquierda, junto con temperatura ≥39.0°C u otalgia moderada a intensa.
[f] Algunas organizaciones apoyan el tratamiento de adultos con estos síntomas y signos sin aplicar la prueba rápida para antígeno estreptocócico.
Nota: TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; DS, doble potencia.
Fuentes: JM Hickner et al.: Ann Intern Med, 2001;134:498; JF Piccirillo: N Engl J Med, 2004;351:902; Sinus and Allergy Health Partnership; Otolaryngol Head Neck Surg, 2004;130:1; SF Dowell et al.: Pediatrics 1998;101:165; RJ Cooper et al.: Ann Intern Med, 2001;134:509, y B Schwartz et al.: Pediatrics, 1998;101:171.

INFECCIONES DEL OÍDO Y LA MASTOIDES

INFECCIONES DEL OÍDO EXTERNO

Hay que tener en cuenta las causas no infecciosas de inflamación, como traumatismo, picadura de insecto, enfermedades autoinmunitarias (p. ej., lupus) y vasculitis (p. ej., granulomatosis de Wegener), sobre todo en ausencia de adenopatía local o regional.

- *Celulitis auricular*. Hay hipersensibilidad, eritema e inflamación del oído externo, sobre todo del lóbulo, después de un traumatismo menor. Se trata con compresas tibias y antibióticos con actividad contra *S. aureus* y estreptococos (p. ej., dicloxacilina).
- *Pericondritis*. Infección del pericondrio del cartílago auricular después de un traumatismo menor (p. ej., perforación de la oreja). El tratamiento debe dirigirse a los microorganismos etiológicos más frecuentes, *P. aeruginosa* y *S. aureus*, y puede consistir en una penicilina contra *Pseudomonas* o una penicilina resistente a la penicilinasa (p. ej., nafcilina) más una quinolona contra *Pseudomonas* (p. ej., ciprofloxacina). A veces es necesario el drenaje quirúrgico; la resolución puede tardar semanas. Si la pericondritis no responde al tratamiento adecuado, considerar causas inflamatorias no infecciosas.
- *Otitis externa*
  1. La *otitis externa aguda localizada*, furunculosis en el tercio externo del conducto auditivo, casi siempre se debe a *S. aureus*.
  2. La *otitis externa difusa aguda* se conoce como "oído de nadador". *P. aeruginosa* y otras bacterias gramnegativas y grampositivas causan infección en los conductos macerados e irritados. Los pacientes presentan dolor intenso, eritema e inflamación del conducto, además

de secreción blanca grumosa por el oído. El tratamiento incluye limpieza del conducto y administración de antibióticos tópicos (p. ej., preparaciones con neomicina y polimixina) con o sin glucocorticoides para reducir la inflamación.

3. La *otitis externa crónica* casi siempre se produce por secreción persistente de una infección crónica en el oído medio, irritación repetida o infecciones crónicas infrecuentes, como tuberculosis o lepra. Los pacientes presentan prurito más que dolor.
4. La *otitis externa necrosante* o *maligna* es una enfermedad agresiva, que puede poner en peligro la vida y ocurre sobre todo en ancianos diabéticos o sujetos con mala respuesta inmunitaria. La enfermedad progresa en semanas a meses. Existen otalgia intensa y otorrea purulenta, con eritema de la oreja y conducto auditivo. A la exploración se observa tejido de granulación en la pared posteroinferior del conducto, cerca de la unión del hueso y el cartílago. Si no se trata, este trastorno tiene un alto índice de mortalidad y puede afectar la base del cráneo, las meninges, los nervios craneales y el cerebro. El microorganismo patógeno más frecuente es *P. aeruginosa*, pero también pueden causar esta enfermedad otros bacilos gramnegativos: *S. aureus, Staphylococcus epidermidis* y *Aspergillus.* Debe practicarse una biopsia con fines diagnósticos. Deben administrarse medicamentos intravenosos contra *Pseudomonas* (p. ej., piperacilina, ceftazidima) con un aminoglucósido o fluoroquinolona, más gotas antibióticas con actividad contra *Pseudomonas,* junto con glucocorticoides.

INFECCIONES DEL OÍDO MEDIO

La disfunción de la trompa de Eustaquio, a menudo relacionada con las URI, causa inflamación estéril. La infección se produce cuando hay una infección agregada vírica o bacteriana.

- *Otitis media aguda.* Una URI vírica puede causar otitis media o predisponer a la otitis media bacteriana. *S. pneumoniae* es la causa bacteriana más frecuente; le siguen en frecuencia *H. influenzae* y *M. catarrhalis.* Cada vez hay más preocupación por *S. aureus* resistente a la meticilina (*methicillin-resistant* S. aureus, MRSA) extrahospitalario como microorganismo etiológico emergente. Los pacientes tienen líquido en el oído medio. La membrana timpánica se encuentra inmóvil, eritematosa y abultada o retraída y puede perforarse en forma espontánea. Otros hallazgos incluyen otalgia, otorrea, disminución auditiva, fiebre e irritabilidad. Los individuos con afectación leve a moderada evolucionan bien con analgésicos y antiinflamatorios al principio; los antibióticos se reservan para aquellos que no mejoran en dos o tres días. La mayor parte de los casos se resuelve en una semana sin tratamiento. La amoxicilina se mantiene como el fármaco de elección, a pesar del surgimiento de la resistencia antibiótica. Véanse en el **cuadro 62-1** las opciones terapéuticas. (Los regímenes para niños pueden encontrarse en el cuadro 31-1 en HPMI-17.)
- *Otitis media serosa:* la otitis media con derrame puede persistir durante meses sin signos de infección. El tratamiento antibiótico o la miringotomía con tubos para timpanostomía se reserva para pacientes con derrames bilaterales que persisten al menos por tres meses y se relacionan con hipoacusia bilateral.
- *Otitis media crónica:* otorrea purulenta persistente o recurrente con perforación de membrana timpánica. La enfermedad activa puede causar erosión ósea, meningitis y absceso cerebral; el tratamiento es quirúrgico. La enfermedad inactiva se trata con cursos repetidos de gotas antibióticas tópicas durante los periodos con secreción.
- La *mastoiditis* se ha vuelto infrecuente en la era de los antibióticos. Las celdas aéreas mastoideas se comunican con el oído medio; los exudados purulentos pueden causar erosión del hueso circundante y cavidades semejantes a abscesos. Los enfermos tienen dolor, eritema e inflamación de la apófisis mastoides, junto con signos y síntomas de otitis media. Las complicaciones excepcionales incluyen absceso subperióstico, absceso cervical profundo y trombosis séptica del seno lateral. Deben hacerse cultivos y usar los resultados para guiar el tratamiento.

INFECCIONES DE LA FARINGE Y LA CAVIDAD ORAL

FARINGITIS AGUDA

- *Vírica.* Los virus respiratorios ocasionan enfermedad leve relacionada con síntomas inespecíficos de URI, adenopatía cervical sensible y fiebre mínima. Los virus de la influenza y adenovirus pueden causar faringitis exudativa grave con fiebre. El virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) produce inflamación faríngea y exudados con vesículas y úlceras en el paladar. Coxsackievirus A causa pequeñas vesículas en el paladar blando y la úvula que se convierten en úlceras blancas poco profundas. El virus Epstein-Barr y el citomegalovirus causan faringitis exudativa acompañada de otros signos de mononucleosis infecciosa. El VIH causa fiebre, mialgias, malestar y, a veces, exantema maculopapular.
- *Bacteriana.* El estreptococo del grupo A (*group A* Streptococcus, GAS) causa cerca del 5 al 15% de los casos de faringitis en adultos, pero es sobre todo una enfermedad de niños de cinco a 15 años de edad. Otras causas bacterianas son estreptococos de los grupos C y G, *Neisseria gonorrhoeae, Corynebacterium diphtheriae* y bacterias anaerobias. La faringitis estreptocócica varía desde enfermedad leve hasta dolor faríngeo profundo, fiebre, escalofrío, dolor abdominal y una membrana faríngea hiperémica con hipertrofia amigdalina y exudados. No hay coriza. El diagnóstico se hace mediante una prueba rápida para detección de antígeno de GAS. La mayoría de los expertos recomienda practicar a los niños un cultivo faríngeo si la prueba rápida es negativa, pero esta estrategia no se recomienda en los adultos por la baja incidencia de la enfermedad. Para conocer las opciones terapéuticas, véanse el **cuadro 62-1** y el capítulo 94. (Los regímenes para niños pueden encontrarse en el cuadro 31-3 en HPMI-17.)

INFECCIONES BUCALES

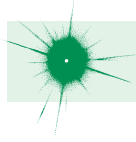
Las infecciones por herpes bucal-labial y el algodoncillo bucal causado por *Candida* se tratan en los capítulos 106 y 113, respectivamente.

INFECCIONES DE LA LARINGE Y EPIGLOTIS

- *Laringitis:* es un síndrome frecuente causado por casi todos los principales virus respiratorios y sólo raras veces por bacterias (p. ej., GAS, *C. diphtheriae* y *M. catarrhalis*). Los pacientes presentan ronquera, con tono vocal disminuido o afonía y manifestaciones de coriza. El tratamiento consiste en humidificación, reposo vocal y si se obtiene GAS en cultivo, antibiótico.
- *Crup:* enfermedad vírica marcada por inflamación de la región subglótica y afecta principalmente a niños menores de seis años.
- *Epiglotitis:* aguda, celulitis de evolución rápida de la epiglotis y estructuras adyacentes. La vacunación contra *H. influenzae* ha disminuido en más del 90% los índices de esta enfermedad en niños, pero la incidencia entre los adultos permanece estable. La epiglotitis en adultos se produce por GAS, *S. pneumoniae, Haemophilus parainfluenzae* y *S. aureus.* Los síntomas incluyen fiebre, inflamación faríngea intensa y toxicidad sistémica; a veces los enfermos babean al sentarse inclinados al frente. Es posible que aparezcan signos de obstrucción respiratoria y progresan con rapidez. Los adolescentes y adultos tienen presentaciones menos agudas que los niños. La exploración a veces revela insuficiencia respiratoria, estridor inspiratorio y retracciones de la pared torácica. Puede practicarse laringoscopia directa con fibra óptica en un ambiente controlado (p. ej., un quirófano) para hacer el diagnóstico, obtener muestras de cultivo y para colocar una sonda endotraqueal. El tratamiento se centra en la protección de las vías respiratorias. Debe hacerse cultivo de sangre y a veces de epiglotis; después de obtener las muestras se administran antibióticos intravenosos activos contra *H. influenzae* (p. ej., ampicilina/sulbactam o una cefalosporina de segunda o tercera generación) durante siete a 10 días.

INFECCIONES DE LAS ESTRUCTURAS PROFUNDAS DEL CUELLO

Estas infecciones, que incluyen la angina de Ludwig, el síndrome de Lemierre y el absceso retrofaríngeo, se describen en el capítulo 99.



Para obtener un análisis más detallado, véase Rubin MA et al., Cap. 31, pág. 205, en HPMI-17.

SECCIÓN 5 DERMATOLOGÍA

63 Exploración general de la piel

Como la valoración dermatológica depende mucho de la apariencia objetiva cutánea, la exploración física a menudo se realiza antes de hacer el interrogatorio completo a los pacientes que se presentan con un problema de la piel. Por lo general, puede establecerse el diagnóstico diferencial con base en la exploración minuciosa con descripciones precisas de las lesiones cutáneas, y precisarse con los datos pertinentes del interrogatorio. Luego se usan las pruebas de laboratorio o los procedimientos diagnósticos, cuando es apropiado, para aclarar el diagnóstico.

EXPLORACIÓN FÍSICA

El examen de la piel debe hacerse en una habitación bien iluminada, con el paciente descubierto del todo. El equipo auxiliar útil incluye una lupa de mano y una linterna de bolsillo que brinde iluminación periférica a las lesiones. Un examen ideal incluye valoración de la piel, el pelo, las uñas y las mucosas. La exploración a menudo inicia con una valoración de toda la piel vista a distancia, que luego se reduce para centrarse en las lesiones individuales.

Distribución. Como se ilustra en la **figura 63-1**, la distribución de las lesiones cutáneas puede aportar indicios valiosos para la identificación del trastorno: generalizada (enfermedades sistémicas); expuestas al sol (lupus eritematoso sistémico, fotoalérgico, fototóxico, erupción polimorfa por la luz, porfiria cutánea tardía); por dermatomas (herpes zoster); en superficies extensoras (codos y rodillas en la psoriasis); superficies flexoras (antecubital y fosa poplítea en dermatitis atópica).

Disposición y forma. Permite describir las lesiones individuales y múltiples: *lineal* (dermatitis por contacto, como por hiedra venenosa); lesión *anular:* "con forma de anillo" (eritema crónico migratorio, eritema anular centrífugo, tiña del cuerpo); *lesión en iris* o *diana:* dos o tres círculos concéntricos con tonalidad diferente (eritema multiforme); *numulares:* "con forma de moneda" (eccema numular); *morbiliforme:* "parecido a sarampión" con pequeñas pápulas que confluyen en formas inusuales (sarampión, erupción farmacológica); *herpetiforme:* vesículas, pápulas o erosiones agrupadas (herpes simple).

Lesiones primarias. Cambios cutáneos que son resultado directo del proceso patológico (**cuadro 63-1**).

Lesiones secundarias. Cambios en el área de patología primaria a menudo causados por fenómenos secundarios, como rascado, infección agregada, hemorragia (**cuadro 63-2**).

Otros términos descriptivos. Color, como violáceo, eritematoso; características físicas, como tibio, sensible, nitidez del borde, contorno de la superficie: superficie plana, pedunculada (con tallo), verrugosa (como verruga), umbilicada (con una depresión central).

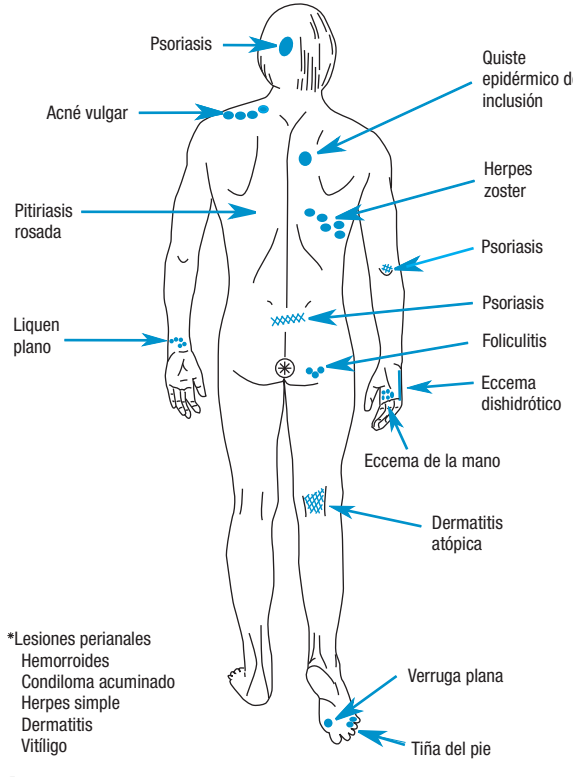


FIGURA 63-1. Distribución de algunas enfermedades y lesiones dermatológicas frecuentes.

INTERROGATORIO

Debe hacerse un interrogatorio completo, con atención especial en los puntos siguientes:

1. Evolución de las lesiones: sitio de inicio, manera en que progresó o se diseminó la erupción, duración, periodos de resolución o mejoría en erupciones crónicas
2. Síntomas relacionados con la erupción: prurito, ardor, dolor, entumecimiento; qué alivia los síntomas; hora del día en que los síntomas son más intensos
3. Medicamentos actuales o recientes, tanto por prescripción como disponibles en mostrador
4. Síntomas sistémicos relacionados (p. ej., malestar, fatiga, artralgias)
5. Enfermedades vigentes o previas
6. Antecedente de alergias
7. Presencia de fotosensibilidad
8. Revisión por sistemas
9. Antecedentes familiares
10. Antecedentes sociales, sexuales o de viajes

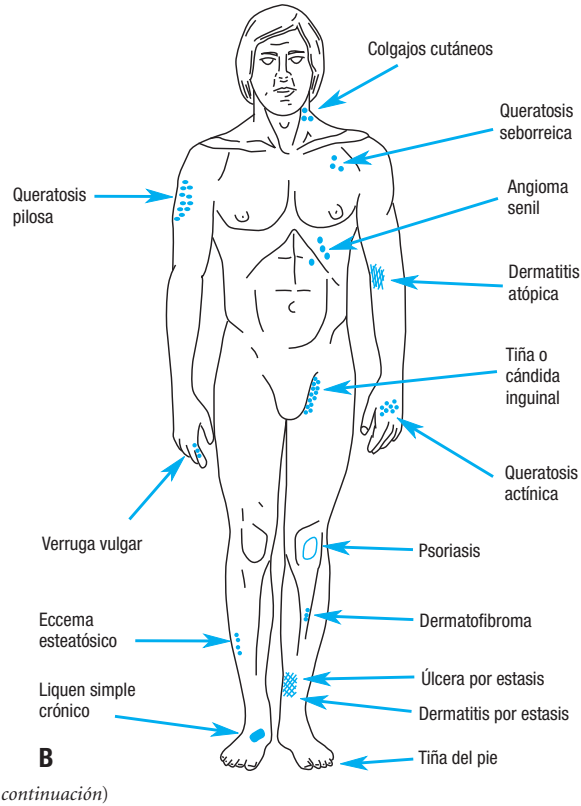


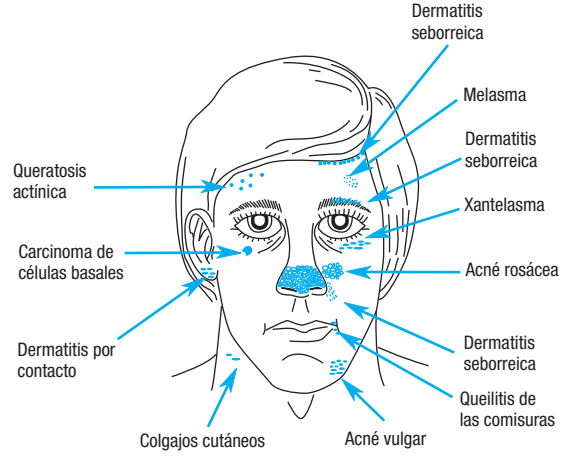
Figura 63-1. (*continuación*)

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS COMPLEMENTARIOS

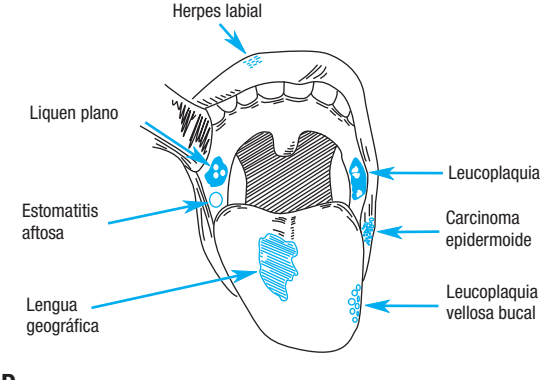
Biopsia cutánea. Procedimiento quirúrgico menor. Es muy importante la elección del sitio.

Preparación con hidróxido de potasio. Útil para la detección de dermatofitos o levaduras. Se obtiene una escama del borde de avance de una lesión descamativa mediante un raspado suave con el borde de un portaobjetos o una hoja de bisturí. En las lesiones ungueales, lo mejor es cortar la uña y raspar el detrito subungueal. Se agrega una gota de hidróxido de potasio al 10 o 20% al portaobjetos y se coloca el cubreobjetos. La laminilla puede calentarse un poco y examinarse al microscopio. Esta técnica sirve para identificar hifas en las infecciones por dermatofitos; seudohifas y levaduras en gemación en las infecciones por *Candida*, y formas de levaduras en "espagueti con albóndigas" en la tiña versicolor.

Preparación de Tzanck. Permite confirmar la presencia de virus herpes (herpes simple o herpes zoster). La lesión óptima para obtener la muestra es una vesícula temprana. La lesión se descubre con cuidado con una hoja de bisturí no. 15 y se raspa con suavidad la base de la vesícula con la curvatura de la hoja (debe mantenerse la hoja perpendicular a la superficie cutánea para prevenir una laceración). El material de raspado se transfiere a un portaobjetos y se tiñe con técnica de Wright



C



D

FIGURA 63-1. (*continuación*)

o Giemsa. Una preparación positiva presenta múltiples células multinucleadas gigantes. Deben realizarse cultivo o prueba de inmunofluorescencia para identificar el virus específico.

Diascopia. Permite valorar si una lesión se blanquea con la presión. Se presiona una lente de aumento o portaobjetos sobre la lesión y se observan los cambios en la vascularidad. Por ejemplo, los hemangiomas casi siempre se blanquean; las lesiones purpúricas, no.

Examen con luz de Wood. Útil en la detección de infecciones bacterianas o micóticas y para acentuar características de algunas lesiones cutáneas.

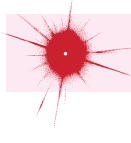
Pruebas de parche. Para documentar la sensibilidad cutánea a antígenos específicos.

CUADRO 63-1 DESCRIPCIÓN DE LESIONES CUTÁNEAS PRIMARIAS

Mácula: una lesión plana y coloreada, con diámetro <2 cm, no elevada sobre la superficie de la piel circundante. Una "peca" o efélide es el prototipo de la mácula pigmentada.
Parche: una lesión plana grande (>2 cm) con un color distinto al de la piel circundante. Difiere de la mácula sólo en su tamaño.
Pápula: lesión pequeña y sólida, <0.5 cm de diámetro, elevada sobre la superficie de la piel circundante y, por tanto, palpable (p. ej., un comedón cerrado, o punto blanco, en el acné).
Nódulo: una lesión firme más grande (0.5 a 5.0 cm) elevada sobre la superficie de la piel circundante. Difiere de la pápula sólo en su tamaño (p. ej., un nevo nevomelanocítico dérmico).
Tumor: un crecimiento sólido y elevado con diámetro >5 cm.
Placa: una lesión grande (>1 cm), elevada y con superficie plana; puede tener bordes distintivos (p. ej., psoriasis) o perderse poco a poco con la piel circundante (p. ej., dermatitis eccematosa).
Vesícula: una pequeña lesión llena de líquido, <0.5 cm de diámetro, elevada sobre el plano de la piel circundante. A menudo es visible el líquido y las lesiones son translúcidas [p. ej., vesículas en la dermatitis alérgica por contacto por *Toxicodendron* (zumaque venenoso)].
Pústula: una vesícula llena de leucocitos. *Nota*: la presencia de pústulas no siempre implica la existencia de una infección.
Ampolla: una lesión elevada, llena de líquido, translúcida >0.5 cm de diámetro.
Roncha: una pápula o placa elevada, eritematosa y edematosa, que casi siempre representa vasodilatación y aumento en la permeabilidad vascular transitoria.
Telangiectasia: un vaso sanguíneo superficial dilatado.

CUADRO 63-2 DESCRIPCIÓN DE LESIONES CUTÁNEAS SECUNDARIAS

Liquenificación: engrosamiento distintivo de la piel que se caracteriza por acentuación de los pliegues cutáneos.
Escama: acumulación excesiva de estrato córneo.
Costra: exudado seco de líquidos corporales que puede ser amarillo (costra serosa) o rojo (costra hemorrágica).
Erosión: pérdida de la epidermis que no afecta a la dermis.
Úlcera: pérdida de la epidermis y al menos una parte de la dermis subyacente.
Excoriación: erosiones lineales, angulares, que pueden estar cubiertas por costra y se deben al rascado.
Atrofia: pérdida adquirida de sustancia. En la piel, puede verse como una depresión con la epidermis intacta (o sea, pérdida de tejido dérmico o subcutáneo), o como sitios de lesiones brillantes, delicadas, arrugadas (atrofia epidérmica).
Cicatriz: cambio en la piel secundario a traumatismo o inflamación. Es posible que el sitio esté eritematoso, hipopigmentado o hiperpigmentado, según su edad o naturaleza. Los sitios con pelo pueden caracterizarse por destrucción de los folículos pilosos.



Para obtener un análisis más detallado, véase Lawley TJ, Yancey KB, Cap. 52, pág. 308, en HPMI-17.

64 Trastornos cutáneos frecuentes

TRASTORNOS PAPULOESCAMOSOS

Trastornos que se manifiestan con pápulas y escamas.

Psoriasis. Enfermedad crónica y recurrente. La lesión clásica es una placa eritematosa bien delimitada con escamas superficiales blancas-plateadas. La distribución incluye superficies extensoras (rodillas, codos y glúteos); también puede afectar las palmas y piel cabelluda (sobre todo el borde anterior de la piel cabelluda). Los hallazgos relacionados incluyen artritis psoriásica (cap. 170) y cambios ungueales (onicólisis, hoyuelos o engrosamiento de la placa ungueal con acumulación de detritos subungueales).

Rx Tratamiento de la psoriasis

Mantener la hidratación cutánea; glucocorticoides tópicos; análogo tópico de vitamina D (calcipotriol) y retinoide (tazaroteno); luz ultravioleta (PUVA cuando la UV se usa combinada con psoralenos); en caso de enfermedad grave, metotrexato o ciclosporina; también puede administrarse acitretina, pero es teratógena. Pueden considerarse efalizumab (anticuerpo monoclonal humanizado contra CD11a) o alefacept (proteína dimérica de fusión: LFA-3/IgG1 humana Fc) para la psoriasis con placa crónica moderada a grave. Etanercept (proteína dimérica de fusión: receptor TNF/IgG1 humana Fc) está aprobada para la artritis psoriásica y la psoriasis.

Pitiriasis rosada. Trastorno que se resuelve en forma espontánea y dura de tres a ocho semanas. Al principio hay un solo parche anular, color salmón, de 2 a 6 cm (parche heraldo) con un anillo de descamación periférica. Luego de días o semanas aparece una erupción generalizada que afecta el tronco y la parte proximal de las extremidades. Las lesiones individuales son similares, pero más pequeñas que el parche heraldo y se disponen en forma simétrica, con el eje longitudinal de cada lesión individual en el sentido de las líneas naturales de la piel. La apariencia puede ser similar a la sífilis secundaria.

Rx Tratamiento de la pitiriasis rosada

El trastorno se resuelve en forma espontánea, por lo que el tratamiento se dirige a los síntomas; antihistamínicos orales para el prurito; glucocorticoides tópicos; fototerapia con UV-B en algunos casos.

Liquen plano. Trastorno de causa desconocida; puede aparecer después de la administración de ciertos fármacos y en la enfermedad crónica injerto contra hospedador. Las lesiones son pruriginosas, poligonales, con superficie plana y violáceas. La evolución es variable, pero la mayoría de los pacientes tiene remisión espontánea seis a 24 meses después del inicio de la enfermedad.

Rx Tratamiento del liquen plano

Glucocorticoides tópicos.

TRASTORNOS ECCEMATOSOS

Eccema. El eccema, o dermatitis, es un patrón de reacción que se presenta con datos clínicos e histológicos variables; es la expresión final común de varios trastornos.

Dermatitis atópica. Un aspecto de la tríada atópica de la fiebre del heno, el asma y el eccema. Por lo general es una dermatitis eccematosa intermitente, crónica, muy pruriginosa con parches eritematosos escamosos, formación de vesículas, costras y fisuras. Las lesiones aparecen más a menudo en sitios de flexión, con afectación marcada de las fosas antecubital y poplítea; en los casos graves hay eritrodermia generalizada.

Rx Tratamiento del eccema y la dermatitis atópica

Evitar irritantes; procurar la hidratación cutánea; administrar glucocorticoides tópicos; tratar las lesiones infectadas [a menudo con *Staphylococcus aureus* (SA) hay que tener en cuenta las cepas resistentes a la meticilina extrahospitalarias (*community-acquired methicillin-resistant* Staphylococcus aureus, CA-MRSA)]. Glucocorticoides sistémicos sólo en caso de exacerbaciones graves que no responden al tratamiento tópico conservador.

Dermatitis alérgica por contacto. Una reacción de hipersensibilidad tardía que surge después de la exposición cutánea a una sustancia antigénica. Las lesiones aparecen en un sitio de contacto; son vesiculares, húmedas, costrosas; es frecuente la disposición linear de las vesículas. Los alergenos más frecuentes son resina de plantas del género *Toxicodendron* (hiedra venenosa, zumaque venenoso), níquel, caucho y cosméticos.

Rx Tratamiento de la dermatitis alérgica por contacto

Evitar el agente sensibilizante; administrar glucocorticoides tópicos; pensar en glucocorticoides sistémicos durante dos a tres semanas en caso de enfermedad diseminada.

Dermatitis por contacto con irritante. Inflamación de la piel por lesión directa con un agente exógeno. El área de afectación más frecuente son las manos, donde la dermatitis inicia o se agrava con la exposición crónica a agua y detergentes. Las manifestaciones incluyen sequedad cutánea, agrietamiento, eritema, edema.

Rx Tratamiento de la dermatitis por contacto con irritante

Evitar los irritantes; usar barreras (guantes protectores); administrar glucocorticoides tópicos; tratar la infección secundaria con bacterias o dermatofitos.

Dermatitis seborreica. Un proceso crónico no infeccioso caracterizado por parches eritematosos con escamas amarillentas grasosas. Las lesiones casi siempre se encuentran en el cuero cabelludo, las cejas, los pliegues nasolabiales, las axilas, la parte central del tórax y el área auricular posterior.

Rx Tratamiento de la dermatitis seborreica

Glucocorticoides tópicos sin flúor; champú que contenga alquitrán de carbón, ácido salicílico o sulfuro de selenio.

INFECCIONES

Impétigo. Una infección superficial de la piel causada por *S. aureus* o estreptococos hemolíticos β del grupo A. La lesión primaria es una pústula superficial que se rompe y forma una costra "melisérica". Las ampollas tensas se relacionan con infecciones por *S. aureus* (impétigo ampollar). Las lesiones pueden aparecer en cualquier parte, pero a menudo afectan la cara. El impétigo y la *furunculosis* (nódulo eritematoso doloroso, o divieso) han adquirido más importancia porque la incidencia de CA-MRSA va en aumento.

Rx Tratamiento del impétigo

Debridación suave de las costras adherentes con aplicaciones húmedas y antibióticos tópicos; antibióticos orales adecuados según el patógeno (cap. 84).

Erisipela. Celulitis superficial, más frecuente en la cara, caracterizada por una placa de color rojo brillante, bien delimitada, muy dolorosa. Por la localización superficial de la infección y el edema acompañante, es probable que la superficie de la placa tenga apariencia de "piel de naranja". Casi siempre se debe a la infección con estreptococos hemolíticos β del grupo A y ocurre en sitios de traumatismo o con otras alteraciones de la piel.

Rx Tratamiento de la erisipela

Antibióticos adecuados según el patógeno (cap. 84).

Herpes simple (véase también cap. 106)
Erupción recurrente caracterizada por vesículas agrupadas en una base eritematosa que progresan a erosiones; muchas veces se agrega una infección secundaria con estafilococos o estreptococos. Con frecuencia las infecciones afectan superficies mucocutáneas alrededor de la cavidad bucal, genitales o ano. También puede causar enfermedad visceral grave, como esofagitis, neumonitis, encefalitis e infección diseminada por herpes simple. La preparación de Tzanck de una vesícula temprana descubierta revela células gigantes multinucleadas.

Rx Tratamiento del herpes simple

El tratamiento difiere según las manifestaciones y el nivel de respuesta inmunitaria (cap. 106); antibióticos adecuados para infecciones secundarias, según el patógeno.

Herpes zoster (véase también cap. 106)
Erupción de vesículas agrupadas sobre una base eritematosa, casi siempre limitada a una sola dermatoma ("zona"); también puede haber lesiones diseminadas, sobre todo en pacientes con mala respuesta inmunitaria. La preparación de Tzanck revela células gigantes multinucleadas; es indistinguible del herpes simple, salvo en cultivo. Puede haber neuralgia posherpética que dura meses o años, sobre todo en el anciano.

Rx Tratamiento del herpes zoster

Difiere según las manifestaciones clínicas y el nivel de respuesta inmunitaria (cap. 106).

Infección por dermatofitos. Los hongos cutáneos pueden afectar cualquier parte del cuerpo por la infección del estrato córneo, la placa ungueal o el pelo. La apariencia varía desde descamación leve hasta dermatitis inflamatoria florida. Los sitios frecuentes de infección incluyen los pies (tiña del pie), las uñas (tiña ungueal), la ingle (tiña inguinal) o el cuero cabelludo (tiña de la cabeza). La lesión clásica de la tiña del cuerpo ("tiña") es un parche papuloescamoso eritematoso, muchas veces con zona central clara y descamación en el borde periférico de avance. A menudo se ven las hifas en la preparación con KOH, aunque la tiña de la cabeza y la tiña del cuerpo a veces requieren cultivo o biopsia.

Rx Tratamiento de la infección por dermatofitos

Depende del sitio afectado y el tipo de infección. Pueden ser eficaces los imidazoles, los triazoles y las alilaminas tópicos. También lo son la haloprogina, el ácido undecilénico, la ciclopiroxolamina y el tolnaftato, pero la nistatina no tiene actividad contra los dermatofitos. Griseofulvina, 500 mg al día, si se requiere tratamiento sistémico. El itraconazol o la terbinafina puede ser eficaz en las infecciones ungueales.

Candidosis. Infección micótica causada por un grupo de levaduras relacionadas. Las manifestaciones suelen circunscribirse a la piel, aunque en ocasiones excepcionales son sistémicas y ponen en peligro la vida. Los factores predisponentes incluyen diabetes mellitus, deficiencias inmunitarias celulares y VIH (cap. 112). Los sitios frecuentes incluyen la cavidad bucal, las áreas maceradas con humedad crónica, la zona periungueal y las áreas intertriginosas. Se diagnostica con base en el cuadro clínico y la demostración de levaduras en la preparación con KOH o cultivo.

Rx Tratamiento de la candidosis

(Véase también cap. 113.) Eliminación de factores predisponentes; nistatina o azoles tópicos; el tratamiento sistémico se reserva para pacientes con mala respuesta inmunitaria, que no responden al tratamiento o con enfermedad recurrente; la candidosis vulvovaginal a veces responde a una dosis única de 150 mg de fluconazol.

Verrugas. Neoplasias cutáneas causadas por virus del papiloma humano (*human papilloma viruses*, HPV). Casi siempre son lesiones en forma de domo, con superficie filamentosa irregular. Hay propensión a afectar la cara, los brazos y las piernas; a menudo se diseminan con el afeitado. Los HPV también causan lesiones genitales o perianales y participan en el desarrollo del cáncer cervicouterino y de genitales externos en las mujeres (cap. 90).

Rx Tratamiento de las verrugas

Crioterapia con nitrógeno líquido, queratolíticos (ácido salicílico). Para verrugas genitales, la aplicación de solución de podofilina es eficaz, pero puede causar reacciones locales intensas; también se ha usado imiquimod tópico.

ACNÉ

Acné vulgar. Casi siempre es un trastorno que se resuelve de manera espontánea y afecta a los adolescentes y adultos jóvenes. Los comedones (pequeño quiste formado en el folículo piloso) son la marca clínica distintiva; a menudo se acompaña de pápulas, pústulas o nódulos inflamatorios. En los casos graves deja cicatrices.

Rx Tratamiento del acné vulgar

Limpieza cuidadosa y eliminación de aceites; tetraciclina o eritromicina oral; antibacterianos tópicos (p. ej., peróxido de benzoílo), ácido retinoico tópico. Isotretinoína sistémica sólo para el acné noduloquística grave que no responde (riesgo de efectos adversos graves, incluido efecto teratógeno y posible relación con depresión).

Acné rosácea. Trastorno inflamatorio que afecta sobre todo la parte central de la cara y rara vez afecta a personas menores de 30 años de edad. Tendencia a rubor exagerado, con superposición final de pápulas, pústulas y telangiectasias. Puede causar rinofima y trastornos oculares.

Rx Tratamiento del acné rosácea

Pueden ser útiles la tetraciclina oral, 250 a 1 000 mg al día, metronidazol tópico y glucocorticoides tópicos sin flúor.

TRASTORNOS VASCULARES

Eritema nodoso. Paniculitis septal caracterizada por lesiones nodulares subcutáneas eritematosas, tibias y sensibles, casi siempre sobre la cara tibial anterior. Por lo general, las lesiones están al nivel de la superficie cutánea, pero están induradas y tienen la apariencia de una equimosis eritematosa o violácea. Por lo general, las lesiones se resuelven en forma espontánea en tres a seis semanas sin dejar cicatriz. Se ve a menudo en sarcoidosis, administración de ciertos fármacos (sobre todo sulfonamidas, anticonceptivos orales y estrógenos), así como en una gran variedad de infecciones, incluidas estreptocócicas y tuberculosas; también puede ser idiopático.

Rx Tratamiento del eritema nodoso

Identificación y tratamiento o eliminación de la causa subyacente. Antiinflamatorios no esteroideos para lesiones graves o recurrentes; los glucocorticoides sistémicos son eficaces, pero peligrosos si no se aprecia la infección subyacente.

Eritema multiforme. Un patrón de reacción cutánea que consiste en diversas lesiones, pero más a menudo pápulas y ampollas eritematosas. La lesión en "diana" o en "iris" es característica y consiste en círculos concéntricos de eritema y piel de color normal, muchas veces con una vesícula o ampolla central.

La distribución típica de las lesiones es acral, sobre todo en palmas y plantas. Las tres causas más frecuentes son reacción farmacológica (sobre todo penicilinas y sulfonamidas), o infección concurrente por herpes, o *Mycoplasma*. En casos excepcionales afecta las superficies mucosas y los órganos internos (eritema multiforme mayor o síndrome de Stevens-Johnson).

Rx Tratamiento del eritema multiforme

Debe buscarse el agente causante y eliminarlo, si se trata de un fármaco. En casos leves circunscritos a la piel, sólo se requiere tratamiento sintomático (antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroideos). Para el síndrome de Stevens-Johnson, a veces se usan glucocorticoides sistémicos, pero son causa de controversia; es indispensable prevenir la infección secundaria y mantener la nutrición y el equilibrio hidroelectrolítico.

Urticaria. Un trastorno frecuente, puede ser agudo o crónico; se caracteriza por placas evanescentes (las lesiones individuales duran <24 h), pruriginosas, edematosas, rosas a eritematosas con un halo blanquecino alrededor del margen de las lesiones individuales. El tamaño de las lesiones varía desde pápulas hasta lesiones gigantes confluentes (10 a 20 cm de diámetro). A menudo se deben a fármacos, infección sistémica o alimentos (sobre todo mariscos). También están implicados los aditivos de los alimentos, como el pigmento tartrazina (FD y C amarillo no. 5), benzoato o salicilatos. Si las lesiones individuales duran más de 24 h hay que pensar en el diagnóstico de vasculitis urticarial.

Rx Tratamiento de la urticaria

Véase capítulo 165.

Vasculitis. La púrpura palpable (lesiones elevadas que no se blanquean) es la marca distintiva de la vasculitis. Otras lesiones incluyen petequias (sobre todo lesiones tempranas), necrosis con ulceración, ampollas y lesiones urticariales (vasculitis urticarial). Por lo general, las lesiones son más prominentes en las extremidades inferiores. Se asocia a infecciones, enfermedad vascular de la colágena, vasculitis sistémicas primarias, tumores malignos, hepatitis B y C, fármacos (sobre todo tiazidas) y enfermedad intestinal inflamatoria. Puede manifestarse como vasculitis idiopática de predominio cutáneo.

Rx Tratamiento de la vasculitis

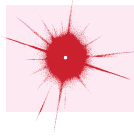
Difiere según la causa. Hay que identificar y tratar o eliminar una causa exógena o enfermedad subyacente. Si forma parte de una vasculitis sistémica se trata con base en las manifestaciones que pongan en riesgo órganos mayores (cap. 168). Debe evitarse el tratamiento inmunosupresor en la vasculitis idiopática con predominio cutáneo, ya que esta enfermedad a menudo no responde y raras veces causa disfunción orgánica irreversible.

REACCIONES FARMACOLÓGICAS CUTÁNEAS

Las reacciones cutáneas están entre las toxicidades farmacológicas más frecuentes. Su gravedad y manifestaciones son muy variadas e incluyen urticaria, fotosensibilidad, eritema multiforme, reacciones farmacológicas fijas, eritema nodoso, vasculitis, reacciones liquenoides, reacciones farmacológicas ampollares, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica. Por lo general, el diagnóstico se establece con base en la apariencia y el interrogatorio cuidadoso sobre medicamentos.

Rx Tratamiento de las reacciones farmacológicas cutáneas

Suspensión del medicamento. El tratamiento se basa en la naturaleza y gravedad de las alteraciones cutáneas.



Para obtener un análisis más detallado, véanse McCall CO, Lawley TJ, Cap. 53, pág. 312; Roujeau J-C, Stern RS, Wintroub BU, Cap. 56, pág. 343; y Bolognia JL, Braverman IM, Cap. 54, pág. 321, en HPMI-17.

SECCIÓN 6 HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

65 Examen de frotis sanguíneos y médula ósea

FROTIS SANGUÍNEOS

MORFOLOGÍA DE LOS ERITROCITOS

- Normal: 7.5 μm de diámetro. Apenas del tamaño del núcleo de un linfocito pequeño.
- *Reticulocitos* (tinción de Wright): grandes, de color azul grisáceo combinado con rosa (policromasia).
- *Anisocitosis:* variación en el tamaño de los eritrocitos; las células grandes implican retraso en la síntesis del DNA en los precursores eritroides causado por deficiencia de folato o vitamina B_{12}, o por un efecto farmacológico; las células pequeñas indican un defecto en la síntesis de hemoglobina causado por deficiencia de hierro o anormalidad en los genes de la hemoglobina.
- *Poiquilocitosis:* eritrocitos de formas anormales; los siguientes son ejemplos:
  1. *Acantocitos* (células en espuela): con espículas irregulares; en abetalipoproteinemia, hepatopatía grave, rara vez en anorexia nerviosa.
  2. *Equinocitos* (células espinosas): forma regular, proyecciones espinosas con distribución regular; en uremia, pérdida del volumen eritrocítico.
  3. *Eliptocitos:* eritrocitos elípticos; eliptocitosis hereditaria.
  4. *Esquistocitos:* (esquisocitos): células fragmentadas de diversos tamaños y formas; en anemia microangiopática o macroangiopática.
  5. *Drepanocitos:* alargados, en media luna; en anemia drepanocítica.
  6. *Esferocitos:* pequeñas células hipocrómicas que carecen de la palidez central normal; en esferocitosis hereditaria, hemólisis extravascular, como en la anemia hemolítica autoinmunitaria, deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G6PD).
  7. *Células en diana:* tinción del centro y el borde externo con un anillo intermedio pálido; en hepatopatía, talasemia, enfermedades por hemoglobina C y drepanocítica D.
  8. *Células en gota:* mielofibrosis, otros procesos infiltrativos de la médula ósea (p. ej., carcinoma).
  9. *Formación de pilas:* alineación de eritrocitos en pilas; puede ser un artefacto o resultado de paraproteinemia (p. ej., mieloma múltiple, macroglobulinemia).

INCLUSIONES ERITROCÍTICAS

- *Cuerpos de Howell-Jolly:* inclusión citoplásmica basofílica de 1 μm de diámetro que representa un fragmento nuclear residual, que casi siempre es único; en pacientes asplénicos.
- *Punteado basofílico:* múltiples inclusiones citoplásmicas basofílicas punteadas formadas por mitocondrias y ribosomas precipitados; en intoxicación por plomo, talasemia, mielofibrosis.
- *Cuerpos de Pappenheimer (hierro):* gránulos que contienen hierro, casi siempre formados por las mitocondrias y ribosomas, se parecen al punteado basofílico, pero también se tiñen con azul de Prusia; en intoxicación por plomo, otras anemias sideroblásticas.

- *Cuerpos de Heinz:* inclusiones esféricas de hemoglobina precipitada que sólo se observan con tinciones supravitales, como la violeta cristal; en deficiencia de G6PD (después de estrés oxidante, como infección o ciertos fármacos), variantes inestables de la hemoglobina.
- *Parásitos:* inclusiones citoplásmicas características; en paludismo, babesiosis.

INCLUSIONES LEUCOCÍTICAS Y ANORMALIDADES EN EL CONTORNO NUCLEAR

- *Granulaciones tóxicas:* gránulos citoplásmicos oscuros; en infección bacteriana.
- *Cuerpos de Döhle:* inclusiones citoplásmicas ovaladas azules de 1 a 2 μm; en infección bacteriana, anomalía de Chédiak-Higashi.
- *Bastones de Auer:* inclusiones citoplásmicas parecidas a bastones, eosinofílicas; en algunos casos de leucemia mieloide aguda.
- *Hipersegmentación:* los núcleos de los neutrófilos contienen más de los dos a cuatro lóbulos habituales; por lo general, más del 5% tiene cinco lóbulos o más, o una sola célula con siete lóbulos es suficiente para establecer el diagnóstico; en deficiencia de folato o vitamina B_{12}, efectos farmacológicos.
- *Hiposegmentación:* los núcleos de los neutrófilos contienen menos lóbulos de lo normal, ya sean uno o dos; en anomalía de Pelger-Hüet, seudo-Pelger-Hüet o anomalía adquirida de Pelger-Hüet en leucemia aguda.

ANORMALIDADES PLAQUETARIAS

Aglomeración plaquetaria: es un artefacto *in vitro*, a menudo fácil de detectar en el frotis; puede dar lugar a un recuento plaquetario bajo falso en los contadores celulares automáticos.

MÉDULA ÓSEA

Con la *aspiración* puede valorarse la morfología celular. La *biopsia* permite estudiar la arquitectura medular, como el grado de celularidad. La biopsia debe preceder a la aspiración para evitar un artefacto por aspiración (sobre todo hemorragia) en la muestra.

INDICACIONES

Aspiración. Anemia hipoproliferativa o sin explicación, leucopenia o trombocitopenia; sospecha de leucemia, mieloma o defecto medular; evaluación de las reservas de hierro; estudio de algunos casos de fiebre de origen desconocido.

Pruebas especiales. Tinción histoquímica (leucemias), estudios citogenéticos (leucemias, linfomas), microbiología (cultivos bacterianos, micobacterianos, micóticos), tinción con azul de Prusia (hierro) (valoración de las reservas de hierro, diagnóstico de anemias sideroblásticas).

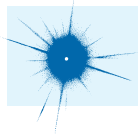
Biopsia. Se realiza además de la aspiración en caso de pancitopenia (anemia aplásica), tumor metastásico, infección granulomatosa (p. ej., micobacterias, brucelosis, histoplasmosis), mielofibrosis, enfermedad por acumulación de lípido (p. ej., enfermedad de Gaucher, de Niemann-Pick), cualquier causa de "punción seca" en la aspiración; valoración de la celularidad medular. Cuando se piensa realizar biopsia y aspiración, la biopsia debe llevarse a cabo primero por el riesgo de artefacto por hemorragia al realizar la biopsia en el sitio de aspiración.

Pruebas especiales. Tinción histoquímica (p. ej., fosfatasa ácida para carcinoma prostático metastásico), tinción de inmunoperoxidasa (p. ej., detección de inmunoglobulina o marcador superficial celular en el mieloma múltiple, leucemia o linfoma; detección de lisozima en la leucemia monocítica), tinción de reticulina (aumentada en mielofibrosis), tinción microbiológica (p. ej., tinción acidorresistente para micobacterias).

INTERPRETACIÓN

Celularidad. Se define como el porcentaje de espacio ocupado por células hemopoyéticas. Disminuye con la edad después de los 65 años, desde cerca del 50% hasta 25 o 30%, con un aumento correspondiente en la grasa.

Índice eritroide:granulocítico (E:G). El E:G normal es de 1:2; disminuye en infecciones agudas y crónicas, reacciones leucemoides (p. ej., inflamación crónica, tumor metastásico), leucemia mieloide aguda y crónica, trastornos mielodisplásicos ("preleucemia") y aplasia eritrocítica pura. Aumenta en la agranulocitosis, anemias con hiperplasia eritroide (megaloblástica, ferropénica, talasemia, hemorragia, hemólisis, sideroblástica) y eritrocitosis (producción excesiva de eritrocitos). Es normal en la anemia aplásica (aunque la médula es hipocelular), mielofibrosis (médula hipocelular), mieloma múltiple, linfoma y anemia de enfermedad crónica. Algunos centros usan el término índice M:E (mieloide:eritroide); el valor normal es 2:1 y aumenta en las enfermedades que fomentan la actividad mieloide o que inhiben la eritroide; disminuye con las que inhiben la actividad mieloide y fomentan la eritroide.



Para obtener una descripción más detallada, véase Adamson JW, Longo DL, Cap. 58, pág. 355; Holland SM, Gallin JI, Cap. 61, pág. 375; Longo DL, Cap. e11 en HPMI-17.

66 Trastornos de los eritrocitos

La anemia es un problema clínico frecuente en la medicina. Un abordaje fisiológico (descrito de manera breve en el cap. 58) representa la vía más eficiente al diagnóstico y tratamiento. Las anemias surgen porque la producción de eritrocitos es insuficiente o porque la vida de los mismos se acorta a causa de su destrucción o pérdida de la circulación.

ANEMIAS HIPOPROLIFERATIVAS

Son las anemias más frecuentes. Por lo general, la morfología de los eritrocitos es normal y el índice de reticulocitos (*reticulocyte index*, RI) es bajo. El daño medular, la deficiencia de hierro temprana y el descenso en la síntesis o acción de la eritropoyetina pueden ocasionar anemia de este tipo.

El daño medular puede ser resultado de la infiltración de la médula ósea por células tumorales o fibrosis que rebasan a los precursores eritroides normales, o por la ausencia de precursores eritroides (anemia aplásica) como consecuencia de exposición a fármacos, radiación, sustancias químicas, virus (p. ej., hepatitis), mecanismos autoinmunitarios o factores genéticos, ya sean hereditarios (p. ej., anemia de Fanconi) o adquiridos (p. ej., hemoglobinuria paroxística nocturna). La mayor parte de los casos de aplasia es idiopática. El tumor o fibrosis que infiltra la médula puede originarse en la médula misma (como en la leucemia o la mielofibrosis) o ser secundaria a procesos originados fuera de la médula ósea (como el cáncer metastásico o la mieloptisis).

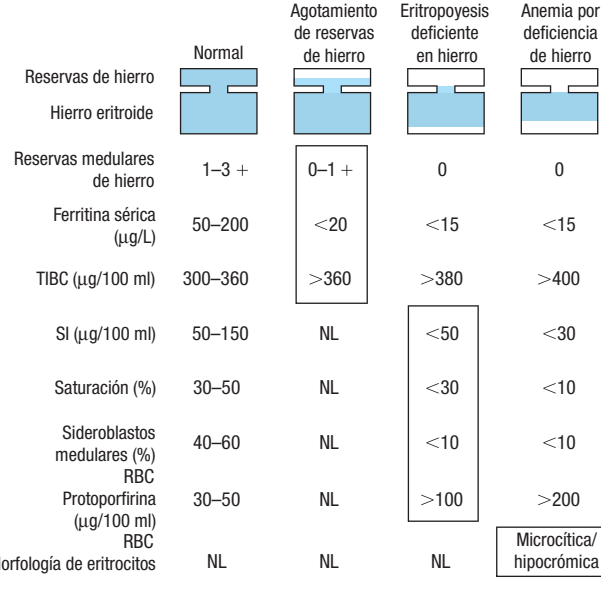


FIGURA 66-1. Pruebas de laboratorio en la evolución de la deficiencia de hierro. Las mediciones de las reservas de hierro medular, ferritina sérica y TIBC son datos sensibles en el agotamiento temprano de las reservas de hierro. La eritropoyesis deficiente en hierro se reconoce por anormalidades adicionales en el hierro sérico (SI), saturación porcentual de transferrina, el patrón de sideroblastos medulares y la concentración de protoporfirina en eritrocitos. Por último, los pacientes con anemia ferropénica presentan todas estas anormalidades más anemia caracterizada por eritrocitos microcíticos hipocrómicos. (*Tomada con autorización a partir de RS Hillman, CA Finch: Red Cell Manual, 7th ed., Philadelphia, Davis, 1996.*)

La anemia ferropénica temprana (o eritropoyesis con deficiencia de hierro) se acompaña de disminución de la concentración sérica de ferritina (<15 μg/L), aumento moderado de la capacidad total de captación de hierro (TIBC) (>380 μg/100 ml), concentración de hierro sérico <50 μg/100 ml y saturación de hierro menor de 30%, pero mayor de 10% (**fig. 66-1**). La morfología de los eritrocitos casi siempre es normal hasta que la deficiencia de hierro es grave (véase más adelante).

El descenso en la estimulación de la eritropoyesis puede ser consecuencia de la producción insuficiente de eritropoyetina [p. ej., nefropatía que destruye las células tubulares renales que la producen o estados metabólicos (deficiencia endocrina o desnutrición proteínica) en los que se produce eritropoyetina insuficiente] o de la acción inadecuada de esta hormona. La anemia de la enfermedad crónica es un trastorno frecuente. Su patogenia es multifactorial: inhibición de la síntesis de eritropoyetina, inhibición de la reutilización del hierro (que bloquea la respuesta a la eritropoyetina) e inhibición de la proliferación de colonias eritroides por citocinas inflamatorias (p. ej., factor de necrosis tumoral, interferón γ). La hepcidina, una pequeña molécula de unión al hierro producida por el hígado durante una respuesta inflamatoria de fase aguda, puede unirse al hierro e impedir su reutilización en la síntesis de hemoglobina. Las pruebas de laboratorio mostradas en el **cuadro 66-1** ayudan al diagnóstico diferencial de las anemias hipoproliferativas. La medición de hepcidina en la orina aún no es práctica ni está disponible en muchos sitios.

CUADRO 66-1 DIAGNÓSTICO DE ANEMIAS HIPOPROLIFERATIVAS

Pruebas	Deficiencia de hierro	Inflamación	Enfermedad renal	Descenso de metabolismo
Anemia	Leve a grave	Leve	Leve a grave	Leve
MCV (fl)	70-90	80-90	90	90
Morfología	Normo/ microcítica	Normocítica	Normocítica	Normocítica
SI	<30	<50	Normal	Normal
TIBC	>360	>300	Normal	Normal
Saturación (%)	<10	10-20	Normal	Normal
Ferritina sérica (µg/L)	<15	30-200	115-150	Normal
Reservas de hierro	0	2-4+	1-4+	Normal

Nota: MCV, volumen corpuscular medio; SI, hierro sérico; TIBC, capacidad total de unión con hierro.

TRASTORNOS EN LA MADURACIÓN

Son resultado de la síntesis defectuosa de hemoglobina, lo que conduce a defectos en la maduración citoplásmica y pequeños eritrocitos relativamente vacíos, o a la replicación lenta anormal de DNA, lo que origina defectos en la maduración nuclear y grandes eritrocitos llenos. Los defectos en la síntesis de hemoglobina casi siempre se deben al aporte insuficiente de hierro (deficiencia de hierro), a la menor producción de globina (talasemia) o son idiopáticos (anemia sideroblástica). Los defectos en la síntesis de DNA casi siempre se deben a problemas nutricionales (deficiencia de vitamina B_{12} y folato), exposición a tóxicos (metotrexato u otro antineoplásico) o defectos intrínsecos en la maduración medular (anemia refractaria, mielodisplasia).

Las pruebas de laboratorio que ayudan al diagnóstico diferencial de las anemias microcíticas se presentan en el cuadro 66-2. Por lo general, el volumen corpuscular medio (*mean corpuscular volume*, MCV) es 60 a 80 fl. El incremento de las concentraciones de deshidrogenasa de lactato (*lactate dehydrogenase*, LDH) y bilirrubina indirecta sugiere un aumento en la destrucción de eritrocitos y favorece una causa distinta a la deficiencia de hierro. La mejor forma de valorar el estado del hierro es con la medición del hierro sérico, TIBC y concentración de ferritina. El MCV macrocítico es >94 fl. La mejor forma de valorar el estado del folato es con la medición de la concentración eritrocítica de folato. El estado de la vitamina B_{12} se valora mejor con la medición de las concen-

CUADRO 66-2 DIAGNÓSTICO DE ANEMIA MICROCÍTICA

Pruebas	Deficiencia de hierro	Talasemia	Anemia sideroblástica
Frotis	Micro/hipo	Micro/hipo con células en diana	Variable
SI	<30	Normal a alta	Normal a alta
TIBC	>360	Normal	Normal
Saturación, %	<10	30-80	30-80
Ferritina, µg/L	<15	50-300	50-300
Patrón de hemoglobina	Normal	Anormal	Normal

Nota: SI, hierro sérico; TIBC, capacidad total de unión con hierro.

traciones séricas de esta vitamina, homocisteína y ácido metilmalónico. Las concentraciones de homocisteína y ácido metilmalónico se incrementan en la deficiencia de vitamina B_{12}.

ANEMIA POR DESTRUCCIÓN DE ERITROCITOS O HEMORRAGIA AGUDA

Hemorragia. Las causas frecuentes son traumatismos y hemorragia de tubo digestivo (puede ser oculta); son menos frecuentes las fuentes genitourinarias (menorragia, hematuria macroscópica), hemorragia interna, como la intraperitoneal por rotura de bazo u otro órgano, retroperitoneal, hemorragia del iliopsoas (p. ej., en fractura de cadera). La hemorragia aguda se acompaña de manifestaciones de hipovolemia, reticulocitosis, macrocitosis; la hemorragia crónica se relaciona con deficiencia de hierro, hipocromía y microcitosis.

Hemólisis. Las causas se listan en el **cuadro 66-3**.

1. *Anormalidades eritrocíticas intracelulares:* la mayor parte son defectos enzimáticos hereditarios [deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G6PD) > deficiencia de cinasa de piruvato], hemoglobinopatías, anemia drepanocítica y variantes, talasemia, variantes de hemoglobina inestable.
2. *Deficiencia de G6PD:* ocasiona episodios de hemólisis desencadenados por la ingestión de fármacos que inducen estrés oxidante en los eritrocitos. Incluyen antipalúdicos (cloroquina), sulfonamidas, analgésicos (fenacetina) y otros fármacos diversos (**cuadro 66-4**).
3. *Anemia drepanocítica:* se caracteriza por el cambio en un solo aminoácido en la globina β (valina por ácido glutámico en el 6o. residuo) que produce una molécula con menor solubilidad, sobre todo en ausencia de oxígeno. Aunque existen anemia y hemólisis crónica, las principales manifestaciones de la enfermedad se relacionan con oclusión vascular por eritrocitos falciformes deformados. Los infartos en los pulmones, los huesos, el bazo, la retina, el cerebro y otros órganos causan síntomas y disfunción (**fig. 66-2**).
4. *Anormalidades de membrana* (raras): anemia por acantocitos (cirrosis, anorexia nerviosa), hemoglobinuria paroxística nocturna, esferocitosis hereditaria (aumento en la fragilidad osmótica de los eritrocitos, esferocitos), eliptocitosis hereditaria (causa anemia hemolítica leve).

CUADRO 66-3 CLASIFICACIÓN DE ANEMIAS HEMOLÍTICAS[a]

	Defectos intracorpusculares	Factores extracorpusculares
Hereditaria	Hemoglobinopatías Enzimopatías Defectos en membrana o citoesqueleto	Síndrome hemolítico urémico (HUS) familiar
Adquirida	Hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH)	Destrucción mecánica (microangiopática) Agentes tóxicos Fármacos Infecciosa Autoinmunitaria

[a] Existe una correlación importante entre las causas hereditarias y los defectos intracorpusculares, ya que tales defectos se deben a mutaciones hereditarias; la única excepción es la PNH, ya que el defecto se debe a una mutación somática adquirida. También existe una fuerte correlación entre las causas adquiridas y los factores extracorpusculares; la única excepción es el HUS familiar, ya que en ese caso una anormalidad hereditaria permite la activación excesiva del complemento, con episodios de producción de complejo de ataque de membrana capaz de causar daño grave a las células normales.

CUADRO 66-4 FÁRMACOS QUE CONLLEVAN RIESGO DE HEMÓLISIS CLÍNICA EN PERSONAS CON DEFICIENCIA DE G6PD

	Riesgo definitivo	Riesgo posible	Riesgo dudoso
Antipalúdicos	Primaquina Dapsona/ clorproguanilo	Cloroquina	Quinina
Sulfonamidas/sulfonas	Sulfametoxazol Otros Dapsona	Sulfasalazina Sulfadimidina	Sulfisoxazol Sulfadiazina
Antibacterianos/ antibióticos	Cotrimoxazol Ácido nalidíxico Nitrofurantoína Niridazol	Ciprofloxacina Norfloxacina	Cloranfenicol Ácido *p*-aminosalicílico
Antipiréticos/ analgésicos	Acetanilida Fenazopiridina (piridio)	Dosis alta ácido acetilsalicílico (>3 g/día)	Ácido acetilsalicílico <3 g/día Paracetamol Fenacetina
Otros	Naftaleno Azul de metileno	Análogos de vitamina K Ácido ascórbico >1 g Rasburicasa	Doxorrubicina Probenecid

5. *Anemia inmunohemolítica* (prueba de Coombs positiva, esferocitos). Hay dos tipos: a) *Anticuerpos tibios* (casi siempre IgG): idiopática, linfoma, leucemia linfocítica crónica, lupus eritematoso sistémico, fármacos (p. ej., metildopa, penicilinas, quinina, quinidina, isoniazida, sulfonamidas). b) *Anticuerpo frío:* enfermedad por aglutinina en frío (IgM) a causa de infección por *Mycoplasma*, mononucleosis infecciosa, linfoma, idiopática; hemoglobinuria paroxística en frío (IgG) por sífilis, infecciones víricas.

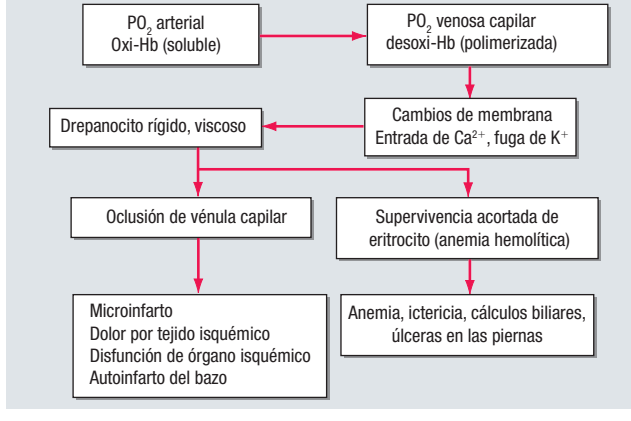


FIGURA 66-2. Fisiopatología de las crisis drepanocíticas.

6. *Traumatismo mecánico* (anemias hemolíticas macroangiopáticas y microangiopáticas; esquistocitos): válvulas cardiacas prostéticas, vasculitis, hipertensión maligna, eclampsia, rechazo de injerto renal, hemangioma gigante, esclerodermia, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico urémico, coagulación intravascular diseminada, hemoglobinuria por marcha (p. ej., corredores de maratón, intérpretes de bongó).
7. *Efecto tóxico directo:* infecciones (p. ej., paludismo, toxina de *Clostridium perfringens*, toxoplasmosis).
8. *Hiperesplenismo* (puede haber pancitopenia).

Anormalidades de laboratorio. Aumento del índice de reticulocitos, policromasia y eritrocitos nucleados en el frotis; también puede haber esferocitos, eliptocitos, esquistocitos o células en diana, acantocitos o drepanocitos, según el trastorno. Hay aumento de la bilirrubina sérica no conjugada y LDH, incremento de la hemoglobina plasmática, disminución o ausencia de haptoglobina; presencia de hemosiderina en la hemólisis intravascular, pero no en la extravascular, prueba de Coombs (anemias hemolíticas inmunitarias), prueba de fragilidad osmótica (esferocitosis hereditaria), electroforesis de hemoglobina (anemia drepanocítica, talasemia), ensayo de G6PD (mejor después de la resolución del episodio hemolítico para prevenir un resultado negativo falso).

Rx Tratamiento de la anemia

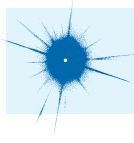
Estrategias generales

La agudeza y la gravedad de la anemia determinan si está indicado el tratamiento con transfusión de concentrado eritrocítico. La aparición rápida de anemia grave (p. ej., después de hemorragia aguda de tubo digestivo que cause hematócrito <25%, después de reposición de volumen), o el desarrollo de angina u otros síntomas son indicaciones para transfusión. El hematócrito debe aumentar 3 a 4% [Hb en 10 g/L (1 g/100 ml)] con cada unidad de concentrado eritrocítico, si se asume que no hay pérdidas continuas. Es probable que la anemia crónica (p. ej., deficiencia de vitamina B_{12}), incluso cuando es grave, no amerite transfusión si el paciente está compensado y se instituye el tratamiento específico (p. ej., vitamina B_{12}).

Trastornos específicos

1. *Deficiencia de hierro:* identificar y tratar la causa de la hemorragia, hierro oral (p. ej., $FeSO_4$, 300 mg c/8 h).
2. *Deficiencia de folato:* frecuente en desnutridos y alcohólicos; menos frecuente ahora que antes del aporte complementario de folato; ácido fólico 1 mg oral al día (5 mg al día para pacientes con malabsorción).
3. *Deficiencia de vitamina B_{12}:* puede tratarse con vitamina B_{12} parenteral, 100 µg IM c/día por siete días, luego 100 a 1 000 µg IM cada mes o con 2 mg de vitamina B_{12} cristalina oral al día. También existe una formulación inhalable.
4. *Anemia de enfermedad crónica:* tratar la causa subyacente; en la uremia, administrar eritropoyetina recombinante humana, 50 a 150 U/kg tres veces a la semana; el papel de la eritropoyetina en otras formas de anemia de enfermedad crónica es menos clara; es más probable obtener respuesta si las concentraciones de eritropoyetina sérica son bajas.
5. *Anemia drepanocítica:* la hidroxiurea, 10 a 30 mg/kg al día oral, aumenta la concentración de HbF y previene la deformación falciforme; tratamiento inmediato de infecciones; ácido fólico complementario; las crisis dolorosas se tratan con oxígeno, analgésicos (opioides), hidratación y transfusión de gran volumen; pensar en alotrasplante de médula ósea en pacientes con crisis cada vez más frecuentes.
6. *Talasemia:* transfusión para mantener Hb >90 g/L (9 g/100 ml), ácido fólico, prevención de sobrecarga de hierro mediante quelación con deferoxamina (parenteral) o deferasirox (oral); considerar esplenectomía y alotrasplante de médula ósea.

7. *Anemia aplásica:* la globulina antitimocito y la ciclosporina producen mejoría en 70% de los casos, así como trasplante de médula ósea en pacientes jóvenes con un donante compatible.
8. *Hemólisis autoinmunitaria:* glucocorticoides, a veces inmunosupresores, danazol, plasmaféresis, rituximab.
9. *Deficiencia de G6PD:* evitar agentes conocidos por desencadenar hemólisis.



Para obtener una descripción más detallada, véase Adamson JW, Cap.98; Benz EJ, Cap. 99; Hoffbrand AV, Cap. 100; Luzzato L, Cap. 101; Young NS, Cap. 102, págs. 628-671, en HPMI-17.

67 Leucocitosis y leucopenia

LEUCOCITOSIS

ABORDAJE

Revisar el frotis (¿hay células anormales?) y obtener una cuenta diferencial. Los valores normales de la concentración de leucocitos en la sangre se presentan en el cuadro 67-1.

NEUTROFILIA

Recuento absoluto de neutrófilos (polimorfonucleares y bandas) >10 000/µl. La fisiopatología de la neutrofilia comprende el aumento de la producción, el incremento en la movilización medular o el decremento en la marginación (adherencia a las paredes vasculares).

Causas. 1) *Ejercicio, estrés;* 2) *infecciones*, sobre todo bacterianas; el frotis muestra aumento en la cantidad de neutrófilos inmaduros ("desviación a la izquierda"), granulaciones tóxicas, cuerpos de Döhle; 3) *quemaduras*; 4) *necrosis hística* (p. ej., infarto miocárdico, pulmonar, renal); 5) *trastornos inflamatorios crónicos* (p. ej., gota, vasculitis); 6) *fármacos* (p. ej., glucocorticoides, adrenalina, litio); 7) *citocinas* [p. ej., factor estimulante de colonias de granulocitos (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF); 8) *trastornos mieloproliferativos* (cap. 70); 9) *metabólicas* (p. ej., cetoacidosis, uremia); 10) *otras:* neoplasias malignas, hemorragia o hemólisis aguda, después de esplenectomía.

CUADRO 67-1 VALORES NORMALES DE LA CONCENTRACIÓN DE LEUCOCITOS EN LA SANGRE

Tipo celular	Promedio, células/µl	Intervalos de confianza al 95%, células/µl	Leucocitos totales, %
Neutrófilo	3 650	1 830-7 250	30-60%
Linfocito	2 500	1 500-4 000	20-50%
Monocito	430	200-950	2-10%
Eosinófilo	150	0-700	0.3-5%
Basófilo	30	0-150	0.6-1.8%

REACCIÓN LEUCEMOIDE

Aumento extremo de la cifra de leucocitos (>50 000/µl) compuesto por neutrófilos maduros o inmaduros.

Causas. 1) *Infección* (grave, crónica, como tuberculosis), sobre todo en niños; 2) *hemólisis* (grave); 3) *neoplasias malignas* (sobre todo carcinoma mamario, pulmonar, renal); 4) *citocinas* (p. ej., G-CSF, GM-CSF). Puede distinguirse de la leucemia mieloide crónica (*chronic myeloid leukemia*, CML) por la medición de la concentración de fosfatasa alcalina leucocítica (*leukocyte alkaline phosphatase*, LAP), que se incrementa en las reacciones leucemoides y disminuye en la leucemia mieloide crónica.

REACCIÓN LEUCOERITROBLÁSTICA

Similar a la reacción leucemoide con adición de eritrocitos nucleados y esquistocitos en el frotis sanguíneo.

Causas. 1) *Mieloptisis:* invasión de la médula ósea por tumor, fibrosis, procesos granulomatosos; el frotis muestra eritrocitos "en gota"; 2) *mielofibrosis:* la misma fisiopatología que la mieloptisis, pero la fibrosis es trastorno primario de la médula ósea; 3) *hemorragia* o *hemólisis* (muy pocas veces, en casos graves).

LINFOCITOSIS

Recuento absoluto de linfocitos >5 000/µl.

Causas. 1) *Infección:* mononucleosis infecciosa, hepatitis, citomegalovirus, rubéola, tos ferina, tuberculosis, brucelosis, sífilis; 2) *trastornos endocrinos:* tirotoxicosis, insuficiencia suprarrenal; 3) *neoplasias:* leucemia linfocítica crónica (*chronic lymphocytic leukemia*, CLL), causa más frecuente del recuento linfocítico >10 000/µl.

MONOCITOSIS

Recuento absoluto de monocitos >800/µl.

Causas. 1) *Infección:* endocarditis bacteriana subaguda, tuberculosis, brucelosis, enfermedades por rickettsias (p. ej., fiebre manchada de las Montañas Rocosas), paludismo, leishmaniosis; 2) *enfermedades granulomatosas:* sarcoidosis, enfermedad de Crohn; 3) *enfermedades vasculares de la colágena:* artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (*systemic lupus erythematosus*, SLE), poliarteritis nudosa, polimiositis, arteritis temporal; 4) *enfermedades hematológicas:* leucemias, linfoma, síndromes mieloproliferativos y mielodisplásicos, anemia hemolítica, neutropenia idiopática crónica; 5) *tumores malignos.*

EOSINOFILIA

Recuento absoluto de eosinófilos >500/µl.

Causas. *Fármacos, infecciones parasitarias, enfermedades alérgicas, enfermedades vasculares de la colágena, tumores malignos, síndromes hipereosinofílicos.*

BASOFILIA

Recuento absoluto de basófilos >100/µl.

Causas. *Enfermedades alérgicas, trastornos mieloproliferativos* (sobre todo CML), *trastornos inflamatorios crónicos* (muy pocas veces).

LEUCOPENIA

Recuento total de leucocitos <4 300/µl.

NEUTROPENIA

Recuento absoluto de neutrófilos <2 000/μl (mayor riesgo de infección bacteriana con una cifra <1 000/μl). La fisiopatología de la neutropenia comprende disminución de la producción o aumento de la destrucción periférica.

Causas. 1) *Fármacos:* los antineoplásicos son la causa más frecuente, también la fenitoína, la carbamazepina, la indometacina, el cloranfenicol, las penicilinas, las sulfonamidas, las cefalosporinas, el propiltiouracilo, las fenotiazinas, el captoprilo, la metildopa, la procainamida, la clorpropamida, las tiazidas, la cimetidina, el alopurinol, la colchicina, el etanol, la penicilamina y los inmunosupresores. 2) *Infecciones:* víricas (p. ej., influenza, hepatitis, mononucleosis infecciosa, VIH), bacterianas (p. ej., fiebre tifoidea, tuberculosis miliar, septicemia fulminante), paludismo. 3) *Nutricionales:* deficiencias de vitamina B_{12} o folato. 4) *Benigna:* neutropenia cíclica leve frecuente en personas de raza negra y que no se relaciona con riesgo de infección. 5) *Enfermedades hematológicas:* neutropenia cíclica (cada 21 días; son frecuentes las infecciones recurrentes), leucemia, mielodisplasia (preleucemia), anemia aplásica, infiltración de médula ósea (causa infrecuente), síndrome de Chédiak-Higashi. 6) *Hiperesplenismo*, como en el síndrome de Felty, esplenomegalia congestiva, enfermedad de Gaucher. 7) *Enfermedades autoinmunitarias:* idiopática, lupus eritematoso sistémico, linfoma (puede haber anticuerpos contra neutrófilos).

Rx Tratamiento del paciente neutropénico febril

(Véase cap. 26.) Además de las fuentes habituales de infección hay que considerar los senos paranasales, la cavidad bucal (incluidos dientes y encías) y la región anorrectal. Está indicado el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro (p. ej., ceftazidima) después de obtener las muestras de sangre y otras apropiadas para cultivo. La neutropenia febril prolongada (>7 días) incrementa el riesgo de infecciones micóticas diseminadas; requiere la adición de un antimicótico (p. ej., anfotericina B). La duración de la neutropenia inducida por quimioterapia puede acortarse unos cuantos días con la administración de las citocinas GM-CSF o factor estimulante de colonias de granulocitos.

LINFOPENIA

Recuento absoluto de linfocitos <1 000/μl.

Causas. 1) *Enfermedad aguda causante de estrés* (p. ej., infarto miocárdico, neumonía, septicemia; 2) *tratamiento glucocorticoide;* 3) *linfoma* (sobre todo enfermedad de Hodgkin); 4) *síndromes de inmunodeficiencia:* síndromes de ataxia-telangiectasia, de Wiscott-Aldrich y de DiGeorge; 5) *tratamiento inmunosupresor:* globulina antilinfocito, ciclofosfamida; 6) *radioterapia de campo amplio* (sobre todo para linfoma); 7) *linfangiectasia intestinal* (aumento en la pérdida de linfocitos); 8) *enfermedad crónica:* insuficiencia cardiaca congestiva, uremia, lupus eritematoso sistémico, tumores malignos diseminados; 9) *insuficiencia/sustitución de médula ósea* (p. ej., anemia aplásica, tuberculosis miliar).

MONOCITOPENIA

Recuento absoluto de monocitos <100/μl.

Causas. *Enfermedad aguda causante de estrés, tratamiento glucocorticoide, anemia aplásica, leucemia* (ciertos tipos, como la de células vellosas), *antineoplásicos e inmunosupresores.*

EOSINOPENIA

Recuento absoluto de eosinófilos <50/μl.

Causas. 1) *Enfermedad aguda causante de estrés*, 2) *tratamiento glucocorticoide.*

Para obtener una descripción más detallada, véase Holland SM, Gallin JI, Cap. 61, pág. 375, en HPMI-17.

68 Trastornos hemorrágicos y trombóticos

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS

La hemorragia puede ser resultado de anormalidades en las plaquetas, los vasos sanguíneos o la coagulación. Los trastornos plaquetarios producen lesiones cutáneas petequiales y purpúricas, así como hemorragia en las superficies mucosas. La coagulación defectuosa causa equimosis, hematomas y hemorragias mucosas, en algunos trastornos también hemorragias articulares recurrentes (hemartrosis).

TRASTORNOS PLAQUETARIOS

Trombocitopenia. El recuento plaquetario normal es de 150 000 a 350 000/μl. La trombocitopenia se define como un recuento plaquetario menor de 100 000/μl. El tiempo de sangría, una medición de la función plaquetaria, aumenta en forma anormal si el recuento plaquetario es menor de 100 000/μl; una lesión o una intervención quirúrgica puede causar una hemorragia excesiva. La hemorragia espontánea es infrecuente, a menos que la cifra sea inferior a 20 000/μl; una cantidad de plaquetas menor de 10 000/μl a menudo se relaciona con hemorragia grave. El examen de la médula ósea muestra aumento en la cantidad de megacariocitos en trastornos relacionados con la destrucción acelerada de plaquetas; la cantidad es baja en los trastornos de la producción de plaquetas. La **figura 68-1** muestra la valoración de la trombocitopenia.

Causas. 1) Defectos en la producción, como en la lesión de médula ósea (p. ej., fármacos, radiación), insuficiencia medular (p. ej., anemia aplásica), invasión medular (p. ej., carcinoma, leucemia, fibrosis); 2) secuestro a causa de esplenomegalia; 3) destrucción acelerada; las causas incluyen las siguientes:

- *Fármacos*, como antineoplásicos, tiazidas, etanol, estrógenos, sulfonamidas, quinidina, quinina, metildopa.
- *Trombocitopenia inducida por heparina*, que se observa en 5% de los pacientes que reciben tratamiento más de cinco días y se debe a la agregación plaquetaria *in vivo*, a menudo por anticuerpos contra el factor plaquetario 4. Puede haber trombosis arterial y a veces también venosa.
- *Destrucción autoinmunitaria* por acción de anticuerpos; puede ser idiopática o relacionada con lupus eritematoso sistémico (*systemic lupus erythematosus*, SLE), linfoma, virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- La *púrpura trombocitopénica idiopática* (*idiopathic thrombocytopenic purpura*, ITP) tiene dos formas: un trastorno agudo de la infancia que se resuelve en forma espontánea y no requiere tratamiento específico, y un trastorno crónico de los adultos (sobre todo mujeres de 20 a 40 años). La ITP crónica puede ser resultado de autoanticuerpos contra complejos de glucoproteína IIb-IIIa o glucoproteína Ib-IX.
- *Coagulación intravascular diseminada* (*disseminated intravascular coagulation*, DIC). Hay consumo de plaquetas con agotamiento de factores de coagulación [tiempo de protrombina pro-

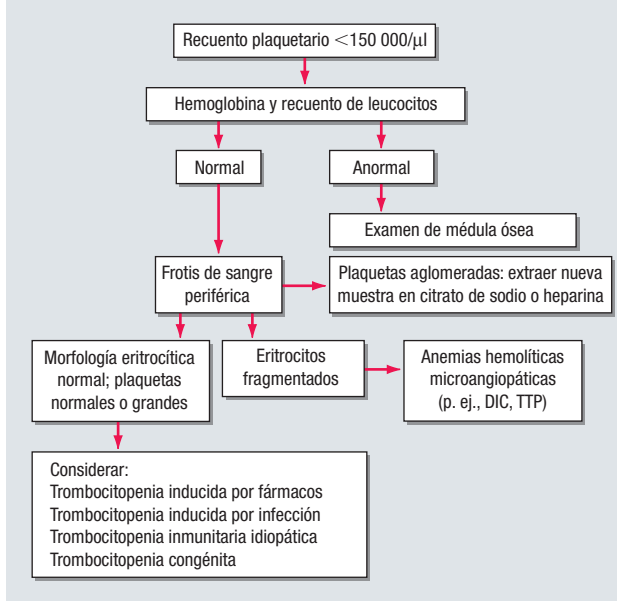


FIGURA 68-1. Algoritmo para valorar al paciente con trombocitopenia.

longado (*prothrombin time*, PT), tiempo de tromboplastina parcial (*partial thromboplastin time*, PTT) y estimulación de fibrinólisis [generación de productos de la división de la fibrina (*fibrin split products*, FSP)]. El frotis sanguíneo muestra hemólisis microangiopática (esquistocitos). Las causas incluyen infección (en especial meningocócica, neumocócica, bacteriemias gramnegativas), quemaduras extensas, traumatismo o trombosis; hemangioma gigante, retención de feto muerto, golpe de calor, transfusión de sangre incompatible, carcinoma metastásico, leucemia promielocítica aguda.

- *Púrpura trombocitopénica trombótica* (*thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP). Es un trastorno infrecuente caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, fiebre, trombocitopenia, disfunción renal (o hematuria) y disfunción neurológica causada por falta de la división normal del factor de von Willebrand (vWF)
- *Hemorragia con transfusión intensa.*

Seudotrombocitopenia. Aglomeración plaquetaria secundaria a la obtención de sangre con EDTA (0.3% de los pacientes). El examen del frotis sanguíneo establece el diagnóstico.

Trombocitosis. Recuento plaquetario >350 000/µl. Puede ser primaria (trombocitosis esencial, cap. 70) o secundaria (reactiva); esta última secundaria a hemorragia grave, deficiencia de hierro, intervención quirúrgica, esplenectomía (transitoria), tumores malignos (sobre todo enfermedad de Hodgkin, policitemia vera), enfermedades inflamatorias crónicas (p. ej., enfermedad intestinal inflamatoria), recuperación de una infección aguda, deficiencia de vitamina B_{12}, fármacos (p. ej., vincristina, adrenalina). La trombocitosis de rebote puede ocurrir en la recuperación medular después del daño ocasionado por citotóxicos o alcohol. La trombocitosis primaria a veces se complica con hemorragia o trombosis; muy pocas veces, la trombocitosis secundaria causa problemas hemostáticos.

Trastornos de la función plaquetaria. Se sugieren por el hallazgo de prolongación en el tiempo de sangría con cifra normal de plaquetas. El defecto radica en la adhesión, agregación o liberación de gránulos plaquetarios. Las causas incluyen: 1) fármacos (ácido acetilsalicílico, otros antiinflamatorios no esteroideos, dipiridamol, clopidogrel, heparina, penicilinas, en especial carbenicilina y ticarcilina); 2) uremia; 3) cirrosis; 4) disproteinemias; 5) trastornos mieloproliferativos y mielodisplásicos; 6) enfermedad de von Willebrand (vWD, véase más adelante), y 7) circulación extracorpórea.

TRASTORNOS HEMOSTÁTICOS POR DEFECTOS EN LA PARED VASCULAR

Las causas incluyen: 1) envejecimiento; 2) fármacos, por ejemplo glucocorticoides (tratamiento crónico), penicilinas, sulfonamidas; 3) deficiencia de vitamina C; 4) TTP; 5) síndrome hemolítico urémico; 6) púrpura de Henoch-Schönlein; 7) paraproteinemias, y 8) telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Osler-Weber-Rendu).

TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA

Trastornos congénitos

1. *Hemofilia A.* Incidencia, 1:5 000; deficiencia recesiva ligada al sexo del factor VIII (actividad plasmática baja del factor VIII, pero cantidad normal del antígeno relacionado con el factor VIII, vWF). Datos de laboratorio: aumento de PTT, PT normal.
2. *Hemofilia B* (enfermedad de Christmas). Incidencia, 1:30 000, recesiva ligada al sexo, se debe a deficiencia de factor IX. Datos clínicos y de laboratorio similares a la hemofilia A.
3. *Enfermedad de von Willebrand.* El trastorno de coagulación hereditario más frecuente (1:800 a 1 000), casi siempre autosómico dominante; el defecto primario es disminución de la síntesis o anormalidad química del antígeno relacionado con el factor VIII producido por las plaquetas y el endotelio, lo que deriva en disfunción plaquetaria.

Trastornos adquiridos

1. *Deficiencia de vitamina K.* Afecta la producción de factores II (protrombina), VII, IX y X. La vitamina K es un cofactor en la carboxilación de los residuos de glutamato en las proteínas del complejo de protrombina; la principal fuente de vitamina K es la alimentación (sobre todo verduras verdes), con producción menor en las bacterias intestinales. Datos de laboratorio: aumento del PTT y tiempo de protrombina.
2. *Hepatopatía.* Ocasiona deficiencias de todos los factores de la coagulación excepto el VIII. Datos de laboratorio: aumento del tiempo de protrombina; el tiempo parcial de tromboplastina es normal o alto.
3. *Otros trastornos.* Coagulación intravascular diseminada, deficiencia de fibrinógeno (hepatopatía, tratamiento con L-asparaginasa, mordeduras de serpiente de cascabel), deficiencias de otros factores, anticoagulantes circulantes (linfoma, SLE, idiopáticos), transfusión masiva (coagulopatía por dilución).

Rx Tratamiento de los trastornos hemorrágicos

Trombocitopenia causada por fármacos

Suspender los posibles agentes agresores; se espera la recuperación en siete a 10 días. Son necesarias las transfusiones plaquetarias si la cifra es menor de 10 000/μl.

Trombocitopenia inducida por heparina

Suspender pronto la heparina. Debe usarse un inhibidor directo de la trombina, como lepirudina (0.4 mg/kg en bolo, infusión 0.15 mg/kg por hora; PTT deseado de 1.5 a 2.5 × nivel inicial) o argatrobán (infusión de 2 μg/kg por minuto; PTT deseado 1.5 a 3 × nivel inicial), para el tratamiento de las trombosis. No administrar heparina de bajo peso molecular (*low-molecular-weight heparin*, LMWH), ya que los anticuerpos a menudo tienen reacciones cruzadas.

Púrpura trombocitopénica idiopática crónica

Prednisona, al principio 1 a 2 mg/kg al día, luego disminuir poco a poco para mantener un recuento plaquetario >60 000/μl. La inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg en dosis divididas en dos a cinco días) puede bloquear la destrucción fagocítica. Rituximab es eficaz en individuos resistentes a glucocorticoides. Están indicados la esplenectomía, danazol (andrógeno) u otros fármacos (p. ej., vincristina, ciclofosfamida, fludarabina) para los pacientes que no responden o los que requieren más de 5 a 10 mg de prednisona al día.

Coagulación intravascular diseminada

Lo más importante es el control de la enfermedad subyacente. Se administran plaquetas, plasma fresco congelado (*fresh-frozen plasma*, FFP) para corregir los parámetros de coagulación. La heparina puede ser beneficiosa en individuos con leucemia promielocítica aguda.

Púrpura trombocitopénica trombótica

Plasmaféresis e infusiones de FFP (intercambio plasmático), tal vez IgG intravenosa; recuperación en dos tercios de los casos. La plasmaféresis elimina los inhibidores de la enzima divisoria del vWF (ADAMTS13) y el FFP sustituye a la enzima.

Trastornos de la función plaquetaria

Eliminar o revertir la causa subyacente. La diálisis o las infusiones de crioprecipitado (10 bolsas/24 h) pueden ser útiles en la disfunción plaquetaria relacionada con uremia.

Trastornos hemostáticos

Retirar los fármacos nocivos, reponer vitamina C, plasmaféresis e infusión plasmática para púrpura trombocitopénica trombótica.

Hemofilia A

Sustitución del factor VIII en caso de hemorragia o antes de procedimiento quirúrgico; el grado y la duración de la sustitución dependen de la gravedad de la hemorragia. Administrar factor VIII para obtener un nivel del 15% (para hemorragia leve) al 50% (en hemorragia grave) del nivel de factor VIII. La duración varía entre una sola dosis de factor VIII hasta la administración dos veces al día por dos semanas. La dosis se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Dosis factor VIII} = (\text{nivel deseado} - \text{nivel inicial}) \times \text{peso (kg)} \times 0.5\ \text{U/kg}$$

Hemofilia B

Factor IX recombinante o concentrados de factor IX. Por la semivida más prolongada es suficiente la administración una vez al día. La dosis se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Dosis factor IX} = (\text{nivel deseado} - \text{nivel inicial}) \times \text{peso (kg)} \times 1\ \text{U/kg}$$

Enfermedad de von Willebrand

La desmopresina (1-desamino-8-D-arginina vasopresina) aumenta la liberación del vWF de las reservas endoteliales en la enfermedad de von Willebrand tipo 1. Se administra IV (0.3 μg/kg) o por aerosol nasal (dos disparos de 1.5 mg/ml de líquido en cada narina). Para los tipos 2A, 2M y 3, se usa crioprecipitado (producto plasmático rico en factor VIII) o concentrado de factor VIII, hasta 10 bolsas dos veces al día por 48 a 72 h, según la gravedad de la hemorragia.

Deficiencia de vitamina K

Vitamina K, 10 mg subcutánea o IV lenta.

Hepatopatía

Plasma fresco congelado.

TRASTORNOS TROMBÓTICOS

ESTADO HIPERCOAGULABLE

Considerar en individuos con episodios recurrentes de trombosis venosa [o sea, trombosis venosa profunda (*deep-venous thrombosis*, DVT), embolia pulmonar (*pulmonary embolism*, PE)]. Las causas incluyen: 1) estasis venosa (p. ej., embarazo, inmovilización); 2) vasculitis; 3) cáncer y trastornos mieloproliferativos; 4) anticonceptivos orales; 5) anticoagulante de lupus (anticuerpo contra fosfolípido, estimula la coagulación); 6) trombocitopenia inducida por heparina; 7) deficiencias de factores anticoagulantes endógenos (antitrombina III, proteínas C y S); 8) factor V de Leiden (mutación del factor V ([Arg →Glu en la posición 506]) confiere resistencia a la desactivación por la proteína C, causa el 25% de los casos de trombosis recurrente; 9) mutación en el gen de protrombina (Glu → Arg en la posición 20210), causa aumento de los niveles de protrombina, y cerca del 6% de las trombosis; 10) otros, como hemoglobinuria paroxística nocturna, disfibrinogenemias (fibrinógeno anormal).

La estrategia para el diagnóstico del paciente con DVT o embolia pulmonar se trata en el capítulo 140.

Rx Trastornos trombóticos

Corregir el trastorno subyacente siempre que sea posible; por lo demás, está indicado el tratamiento con warfarina a largo plazo.

Anticoagulantes

1. *Heparina* (**cuadro 68-1**). Intensifica la actividad de la antitrombina III; fármaco parenteral de elección. La LMWH es la preparación de elección (enoxaparina o dalteparina). Puede aplicarse por vía subcutánea, no es necesario vigilar el PTT y es menos probable que induzca la producción de anticuerpos y trombocitopenia. La dosis habitual es 100 U/kg por vía subcutánea dos veces al día. La heparina no fraccionada sólo debe administrarse si no se cuenta con LMWH. En adultos, la dosis de heparina no fraccionada es de 25 000 a 40 000 U en infusión IV continua durante 24 h después del bolo IV inicial de 5 000 U; vigilar mediante seguimiento del PTT; debe mantenerse entre 1.5 y 2 veces el límite normal. En algunos casos se recomienda la anticoagulación profiláctica para disminuir el riesgo de trombosis venosa (p. ej., posoperatorio, inmovilizado) (cuadro 68-1). Las dosis profilácticas de heparina no fraccionada son 5 000 U por vía subcutánea dos o tres veces al día. La principal complicación de la heparina no fraccionada es la hemorragia; se trata con la interrupción de la heparina. En caso de hemorragia grave, administrar protamina (1 mg/100 U de heparina); produce neutralización rápida.
2. *Warfarina*. Antagonista de la vitamina K, disminuye los niveles de los factores II, VII, IX, X, y de las proteínas anticoagulantes C y S. Se administra durante dos a tres días; impregnación inicial con 5 a 10 mg orales al día, seguida de un ajuste de la dosis diaria para mantener el PT 1.5 a 2 veces el PT de control o 2 a 3 veces el Índice Normalizado Internacional, si se usa este método. Las complicaciones incluyen hemorragia, necrosis inducida por warfarina (infrecuente, ocurre en personas con deficiencia de proteína C), efectos teratógenos. El efecto de la warfarina se revierte con la administración de vitamina K; se administra FFP si es necesaria la reversión urgente. Muchos fármacos potencian o antagonizan el efecto de la warfarina. Los medicamentos que lo potencian incluyen clorpromazina, hidrato de cloral, sulfonamidas, cloranfenicol, otros antibióticos de amplio espectro, alopurinol, cimetidina, antidepresivos tricíclicos, disulfiram, laxantes, dosis altas de salicilatos, tiroxina, clofibrato. Algunos pacientes que son sensibles a los efectos de la warfarina tienen defectos genéticos en el metabolismo del fármaco. Los fármacos antagónicos incluyen vitamina K, barbitúricos, rifampicina, colestiramina, anticonceptivos orales, tiazidas.

CUADRO 68-1 TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE CON HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR Y HEPARINA NO FRACCIONADA

Indicación clínica	Dosis y régimen de heparina	PTT buscado[a]	Dosis y régimen de LMWH[b]
Trombosis venosa, embolia pulmonar			
Tratamiento	5 000 U bolo IV; 1 000-1 500 U/h	2-2.5	100 U/kg SC c/12 h
Profilaxis	5 000 U SC c/8-12h	<1.5	100 U/kg SC c/12 h
Infarto miocárdico agudo			
Con tratamiento trombolítico	5 000 U bolo IV; 1000 U/h	1.5-2.5	100 U/kg SC c/12 h
Con trombo mural	8 000 U SC c/8 h + warfarina	1.5-2.0	100 U/kg SC c/12 h
Angina inestable	5 000 U bolo IV; 1 000 U/h	1.5-2.5	100 U/kg SC c/12 h
Profilaxis			
Cirugía general	5 000 U SC c/12 h	<1.5	100 U/kg SC antes y c/12 h
Cirugía ortopédica	10 000 U SC c/12 h	1.5	100 U/kg SC antes y c/12 h
Pacientes con CHF, MI	10 000 U SC c/12 h	1.5	100 U/kg SC antes y c/12 h

[a] El número de veces el control; asume que el PTT se estandarizó a la concentración de heparina, por lo que 1.5 a 2.5 × normal equivale a 0.2 a 0.4 U/ml; si el PTT es normal (27 a 35 s), iniciar con un bolo de 5000 U en infusión de 1 300 U/h con vigilancia de PTT; si en la revisión, el PTT es <50 s, repetir el bolo con 5000 U y aumentar la infusión en 100 U/h; si en la revisión el PTT es 50 a 60 s, aumentar la velocidad de infusión en 100 U/h; si en la revisión el PTT es 60 a 85 s, no hacer cambios; si en la revisión el PTT es 85 a 100 s, disminuir la velocidad de infusión en 100 U/h; si en la revisión del PTT es 100 a 120 s, interrumpir la infusión 30 min y disminuir la velocidad de infusión 100 U/h al reiniciar; si en la revisión el PTT es >120 s, interrumpir la infusión 60 min y disminuir la velocidad de infusión en 200 U/h al reiniciar.
[b] La LMWH no afecta el PTT y éste no se usa para ajustar la dosis.
Nota: PTT, tiempo de tromboplastina parcial; LMWH, heparina de bajo peso molecular; CHF, insuficiencia cardiaca congestiva; MI, infarto miocárdico.

3. *Fondaparinux.* Es un pentapéptido que inhibe en forma directa al factor Xa. Se administra en dosis de 2.5 mg subcutáneos al día como profilaxis y 7.5 mg subcutáneos al día para tratamiento de la trombosis; no requiere vigilancia. A diferencia de las heparinas, no se une con el factor plaquetario 4 y no induce anticuerpos que produzcan trombocitopenia inducida por heparinas.
4. *Argatrobán y lepirudina.* Son inhibidores directos de la trombina. Estos fármacos son comparables a la LMWH y a menudo se usan en individuos con trombocitopenia inducida por heparina. Ambos se vigilan con el PTT activado.

La anticoagulación intrahospitalaria casi siempre se inicia con heparina durante cuatro a 10 días; el mantenimiento ulterior es con warfarina después de una superposición de tres días. La duración del tratamiento depende del trastorno subyacente; trombosis venosa profunda en la pierna con una causa desencadenante clara, tres meses; DVT o PE proximal o idiopática, seis a 12 meses; DVT idiopática recurrente, 12 meses mínimo; enfermedad embólica con factor de riesgo vigente, por largo tiempo, indefinido.

Fibrinolíticos

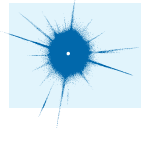
Los activadores hísticos del plasminógeno median la lisis del coágulo mediante la activación de la plasmina, la cual degrada la fibrina. Las versiones disponibles en la actualidad incluyen estreptocinasa, urocinasa, anistreplasa (complejo acetilado activador del plasminógeno estreptocinasa) y tres formas un poco distintas del activador hístico del plasminógeno recombinante (tPA): alteplasa, tenecteplasa y reteplasa. Las indicaciones incluyen el tratamiento de DVT, con menor incidencia de síndrome posflebítico (estasis venosa crónica, ulceración cutánea) que con la heparina; embolia pulmonar masiva, oclusión arterial embólica de una extremidad, tratamiento del infarto miocárdico (*myocardial infarction*, MI) agudo, angina de pecho inestable. Dosis para fibrinolíticos: 1) tPA para MI y embolia pulmonar masiva (adulto >65 kg), 10 mg en bolo IV durante 1 a 2 min, luego 50 mg IV durante 1 h y 40 mg IV en las siguientes 2 h (dosis total, 100 mg). El tPA es un poco más eficaz, pero más costoso que la estreptocinasa, para el tratamiento del MI agudo. 2) Estreptocinasa para MI agudo, 1.5 millones de UI IV en 60 min, o 20 000 UI en bolo intracoronario (*intracoronary*, IC), seguida de 2 000 UI/min IC durante 60 min. Para la embolia pulmonar o la trombosis arterial o venosa profunda, 250 000 UI durante 30 min, luego 100 000 UI/h por 24 h (PE) o 72 h (trombosis arterial o venosa profunda). 3) Urocinasa para embolia pulmonar, 4 400 UI/kg IV durante 10 min, luego 4 400 UI/kg por hora IV durante 12 h.

El tratamiento fibrinolítico casi siempre va seguido de un periodo de tratamiento anticoagulante con heparina. Los fibrinolíticos están contraindicados en individuos con hemorragia activa; accidente vascular cerebral reciente (<2-3 meses); tumor o aneurisma intracraneal, o traumatismo cefálico reciente.

Antiplaquetarios

El ácido acetilsalicílico inhibe la función plaquetaria mediante el bloqueo de la capacidad de la ciclooxigenasa (COX-1) para sintetizar tromboxano 2. Las tienopiridinas (ticlopidina y clopidogrel) inhiben la agregación plaquetaria inducida por difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP) mediante el bloqueo de su receptor ($P2Y_{12}$). El dipiridamol actúa por inhibición de la fosfodiesterasa, lo cual permite que los niveles de AMP cíclico aumenten y bloqueen la activación. Los antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) bloquean los receptores plaquetarios para integrina e impiden la agregación plaquetaria. En la actualidad se usan tres de estos fármacos: abciximab, un fragmento de anticuerpo Fab que se une con la forma activada de GPIIb/IIIa; eptifibatida, un heptapéptido cíclico que incluye la fracción tripeptídica KGD que reconoce el receptor GPIIb/IIIa, y tirofibán, un derivado de la tirosina que simula la fracción KGD.

El ácido acetilsalicílico (160 a 325 mg/día) más clopidogrel (400 mg en dosis de impregnación, luego 75 mg/día) pueden ayudar a disminuir la incidencia de fenómenos trombóticos arteriales (accidente vascular cerebral, infarto miocárdico) en pacientes de alto riesgo. Los antiplaquetarios son útiles para prevenir los accidentes vasculares cerebrales, las complicaciones de intervenciones coronarias percutáneas y la progresión de la angina inestable.



Para obtener una descripción más detallada, véase Konkle BA, Cap. 59, pág. 363; Konkle BA, Cap. 109, pág. 718; Arruda V, High KA, Cap. 110, pág. 725; y Weitz JI, Cap. 112, pág. 735, en HPMI-17.

69 Quimioterapia para cáncer

BIOLOGÍA DEL CRECIMIENTO TUMORAL

Dos características esenciales de las células cancerosas son el crecimiento descontrolado y la capacidad para producir metástasis. El fenotipo maligno de una célula es el resultado final de una serie de cambios genéticos que eliminan las salvaguardas que restringen el crecimiento celular y producen nuevas características que permiten a la célula producir metástasis, incluidos receptores de superficie para unión con membranas basales, enzimas para crear orificios en barreras anatómicas, citocinas para facilitar la movilidad y factores angiogénicos para desarrollar una nueva línea vascular vital a fin de recibir nutrimentos y oxígeno. Estos cambios genéticos casi siempre conllevan una expresión o actividad aumentada o anormal de ciertos genes conocidos como *protooncogenes* (a menudo factores de crecimiento de sus receptores, enzimas de las vías de crecimiento o factores de transcripción), deleción o desactivación de genes supresores tumorales y defectos en las enzimas de reparación del DNA. Estos cambios genéticos pueden ocurrir por mutaciones puntuales, amplificación génica, reacomodo de genes o cambios epigenéticos, como alteración de la metilación de un gen.

Una vez que las células se convierten en malignas, su cinética de crecimiento es similar a la de las células normales, pero carece de regulación. Por razones desconocidas, la cinética de crecimiento tumoral sigue una curva de Gompertz: conforme aumenta la masa del tumor, disminuye la fracción de células que se dividen. Por lo tanto, para cuando el cáncer es lo bastante grande para detectarlo por medios clínicos, su fracción de crecimiento suele ser pequeña. Por desgracia, el crecimiento tumoral casi nunca se detiene antes de alcanzar una carga tumoral letal. Las células cancerosas pasan por las mismas etapas del ciclo celular que las normales: G_1 (periodo de preparación para la síntesis de DNA), S (síntesis de DNA), G_2 (fase tetraploidea previa a la mitosis en la que se valora la integridad de la replicación del DNA) y M (mitosis). Algunas células que no entran en el ciclo celular permanecen en fase G_0, o de reposo, durante periodos prolongados. Ciertos antineoplásicos son específicos para células en ciertas fases del ciclo celular, un dato importante para diseñar regímenes quimioterapéuticos eficaces.

DESARROLLO DE RESISTENCIA FARMACOLÓGICA

La resistencia farmacológica puede dividirse en resistencia nueva o adquirida. La resistencia nueva se refiere a la tendencia de muchos de los tumores sólidos más frecuentes a ser resistentes a los antineoplásicos. En la resistencia adquirida, los tumores que al principio respondían a la quimioterapia desarrollan resistencia durante el tratamiento, casi siempre porque aparecen clonas resistentes en las poblaciones celulares tumorales (**cuadro 69-1**).

La resistencia puede ser específica a fármacos individuales por: 1) transporte defectuoso del fármaco, 2) disminución de las enzimas activadoras, 3) aumento de la desactivación del fármaco, 4) aumento en las concentraciones de enzimas blanco o 5) alteraciones en las moléculas blanco. La resistencia a múltiples fármacos surge en células que expresan en exceso glucoproteína P, una glucoproteína de membrana encargada de aumentar la salida de los fármacos de las células, pero también hay otros mecanismos.

CATEGORÍAS DE ANTINEOPLÁSICOS Y PRINCIPALES TOXICIDADES

En el **cuadro 69-2** se muestra una lista parcial de efectos tóxicos, algunos se aplican sólo a ciertos miembros de un grupo de fármacos.

CUADRO 69-1 CURABILIDAD DE CÁNCERES CON QUIMIOTERAPIA

Cánceres avanzados con cura posible
Leucemias linfoide y mieloide agudas (pediátrica /adulto)
Enfermedad de Hodgkin (niños/adultos)
Linfomas, ciertos tipos (niños/adultos)
Tumores de células germinales
Carcinoma embrionario
Teratocarcinoma
Seminoma o disgerminoma
Coriocarcinoma
Tumor trofoblástico gestacional
Tumores pediátricos
Tumor de Wilms
Rabdomiosarcoma embrionario
Sarcoma de Ewing
Neuroepitelioma periférico
Neuroblastoma
Carcinoma pulmonar microcítico
Carcinoma ovárico
Cánceres avanzados con posible cura con quimioterapia y radiación
Carcinoma epidermoide (cabeza y cuello)
Carcinoma epidermoide (ano)
Carcinoma mamario
Carcinoma del cuello uterino
Carcinoma pulmonar no microcítico (etapa III)
Carcinoma pulmonar microcítico
Cánceres con cura posible mediante quimioterapia como complemento de la cirugía
Carcinoma mamario
Carcinoma colorrectal[a]
Sarcoma osteógeno
Sarcoma de tejido blando
Cánceres con cura posible mediante quimioterapia en "dosis alta" y apoyo de citoblastos
Leucemias recidivantes, linfoide y mieloide
Linfomas recidivantes, Hodgkin y no Hodgkin
Leucemia mieloide crónica
Mieloma múltiple
Cánceres que responden al tratamiento con paliación útil, pero no curan
Carcinoma vesical
Leucemia mieloide crónica
Leucemia de células vellosas
Leucemia linfocítica crónica
Linfoma, ciertos tipos
Mieloide múltiple
Carcinoma gástrico
Carcinoma de cuello uterino
Carcinoma endometrial
Sarcoma de tejido blando
Cáncer de cabeza y cuello
Carcinoma renal
Neoplasias de células del islote
Carcinoma mamario
Carcinoma colorrectal
Tumores con poca respuesta al tratamiento en etapas avanzadas
Carcinoma pancreático
Tumores de las vías biliares
Carcinoma tiroideo
Carcinoma vulvar
Carcinoma pulmonar no microcítico
Carcinoma prostático
Melanoma
Carcinoma hepatocelular
Carcinoma corticosuprarrenal

[a] El recto también recibe radioterapia.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

Aunque los efectos de los antineoplásicos se ejercen sobre todo en la población celular maligna, todos los regímenes usados en la actualidad también tienen efectos profundos en los tejidos normales. Todo efecto colateral del tratamiento debe compararse con los beneficios potenciales esperados, y los pacientes siempre deben estar informados sobre los efectos tóxicos que podrían experimentar. Aunque la duración de ciertos efectos adversos es corta, otros, como la esterilidad y el riesgo de un tumor maligno secundario, tienen repercusiones de más largo plazo; es importante tener en cuenta estos efectos en el uso de regímenes con tratamiento complementario. La toxicidad combinada de los regímenes que comprenden radioterapia y quimioterapia es mayor que la de cada modalidad sola. La teratogénesis es motivo de preocupación especial en el tratamiento de mu-

CUADRO 69-2 EFECTOS TÓXICOS DE LOS TRATAMIENTOS PARA CÁNCER

Fármaco	Efectos tóxicos
Alquilantes	
(agregan grupos alquilos a N-7 u O-6 de guanina)	
Busulfán	Náusea, vómito, mielosupresión, esterilidad, alopecia, leucemia aguda (infrecuente), cistitis hemorrágica, fibrosis pulmonar
Clorambucilo	
Ciclofosfamida	
Ifosfamida	
Dacarbazina	
Mecloretamina	
Nitrosoureas	
Melfalán	
Bendamustina	
Antimetabolitos	
(inhiben síntesis de DNA o RNA)	
5-Fluorouracilo	Náusea, vómito, mielosupresión, ulceración bucal, toxicidad hepática, alopecia, síntomas neurológicos
Capecitabina	
Fludarabina	
Cladribina	
Citarabina	
Metotrexato	
Pemetrexed	
Hidroxiurea	
Pentostatina	
Azatioprina	
Tioguanina	
Venenos de la tubulina	
(bloquea la polimerización o despolimerización del túbulo)	
Vincristina	Náusea, vómito, mielosupresión, efecto vesicante, íleo, reacción de hipersensibilidad, neuropatía periférica, SIADH
Vinblastina	
Vinorelbina	
Paclitaxel	
Docetaxel	
Estramustina	
Inhibidores de la topoisomerasa	
(interfieren con la abertura y reparación del DNA)	
Doxorrubicina	Náusea, vómito, mielosupresión, efecto vesicante, insuficiencia cardiaca, leucemia aguda (infrecuente)
Daunorrubicina	
Idarrubicina	
Epirrubicina	
Etopósido	
Irinotecán	
Topotecán	
Mitoxantrona	
Compuestos de platino	
(forman aductos con DNA; interrumpen la reparación)	
Cisplatino	Náusea, vómito, mielosupresión, toxicidad renal, neurotoxicidad
Carboplatino	
Oxaliplatino	

(*continúa*)

CUADRO 69-2 EFECTOS TÓXICOS DE LOS TRATAMIENTOS PARA CÁNCER (*CONTINUACIÓN*)

Fármaco	Efectos tóxicos
Antibióticos	
(mecanismos diversos)	
Bleomicina	Náusea, vómito, mielosupresión, toxicidad cardiaca, fibrosis pulmonar, hipocalciemia, reacción de hipersensibilidad
Dactinomicina	
Mitramicina	
Mitomicina	
Fármacos dirigidos a receptores hormonales y nucleares	
Tamoxifeno	Náusea, vómito, bochornos, ginecomastia, impotencia
Raloxifeno	
Anastrozol	
Letrozol	
Exemestano	
Tretinoína	
Bexaroteno	
Flutamida	
Leuprolida	
Dietilestilbestrol	
Medroxiprogesterona	
Fármacos biológicos	
Interferón	Náusea, vómito, fiebre, escalofrío, fuga vascular, insuficiencia respiratoria, exantemas, enema
Interleucina-2	
Rituximab	
Trastuzumab	
Cetuximab	
Bevacizumab	
Gemtuzumab ozogamicina	
Denileukín diftitox	
Bortezomib	
Imatinib	
Dasatinib	
Nilotinib	
Gefitinib	
Erlotinib	
Sorafenib	
Sunitinib	
Temsirolimús	
Radioterapia	
Rayo externo (teleterapia)	Náusea, vómito, mielosupresión, daño hístico, cánceres secundarios tardíos, cardiopatía, esterilidad
Implantes internos (braquiterapia)	
Ibritumomab tiuxetán	
Tositumomab	
Samario-153 EDTMP	
Estroncio-89	

Nota: SIADH, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

jeres en edad reproductiva que reciben radiación o quimioterapia. Los efectos tóxicos más graves son esterilidad (frecuente; por fármacos alquilantes), leucemia aguda secundaria (infrecuente, por fármacos alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa), tumores sólidos secundarios (0.5 a 1%/año de riesgo durante al menos 25 años después del tratamiento; por radioterapia), ateroesclerosis

CUADRO 69-3 INDICACIONES PARA EL USO CLÍNICO DE G-CSF O GM-CSF

Usos preventivos
Con el primer ciclo de quimioterapia (llamada administración primaria del CSF)
- No necesario en forma rutinaria
- Se usa si la probabilidad de neutropenia febril es ≥20%
- Se usa si el paciente tenía neutropenia o infección preexistente
- Edad >65 tratado por linfoma con intención curativa u otro tumor tratado con regímenes similares
- Bajo estado de desempeño
- Quimioterapia previa extensa
- Regímenes con dosis densa en un estudio clínico o con evidencia contundente de beneficio

Con los ciclos subsiguientes si ya hubo antes neutropenia febril (llamada administración secundaria del CSF)
- No necesaria después de neutropenia de corta duración sin fiebre
- Usar si el paciente tuvo neutropenia febril en un ciclo previo
- Usar si la neutropenia prolongada (aun sin fiebre) retrasa el tratamiento

Usos terapéuticos
Pacientes neutropénicos afebriles
- Sin evidencia de beneficio

Pacientes neutropénicos febriles
- Sin evidencia de beneficio
- El médico podría sentirse obligado a usar en caso de deterioro clínico por septicemia, neumonía o infección micótica, pero el beneficio es incierto

En trasplante de médula ósea o de citoblastos de sangre periférica
- Usar para movilizar los citoblastos de la médula ósea
- Usar para acelerar la recuperación mieloide

En leucemia mieloide aguda
- G-CSF con beneficio menor o nulo
- GM-CSF sin beneficio y puede ser dañino

En síndromes mielodisplásicos
- Sin beneficio habitual
- Uso intermitente en el subgrupo con neutropenia e infección recurrente

¿Qué dosis y esquema deben usarse?
G-CSF: 5 μg/kg al día por vía subcutánea
GM-CSF; 250 $\mu g/m^2$ al día por vía subcutánea
Peg-filgrastim: una dosis de 6 mg 24 h después de quimioterapia

¿Cuándo debe iniciarse y terminarse el tratamiento?
Cuando esté indicado, iniciar 24 a 72 h después de quimioterapia
Continuar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea 10 000/μl
No usar al mismo tiempo con quimioterapia o radiación

Nota: G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.
Fuente: De la *American Society of Clinical Oncology*.

prematura (aumento al triple en el riesgo de infarto miocárdico; por radioterapia que incluya al corazón), insuficiencia cardiaca (infrecuente; por antraciclinas) y fibrosis pulmonar (infrecuente; por bleomicina).

TRATAMIENTO DE EFECTOS TÓXICOS AGUDOS

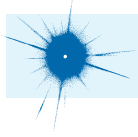
Náusea y vómito. Los medicamentos con efecto emetógeno leve a moderado: proclorperazina, 5 a 10 mg orales o 25 mg vía rectal antes de la quimioterapia. Los efectos se intensifican si también se administra dexametasona, 10 a 20 mg IV. Fármacos con efecto emetógeno intenso (como cisplati-

no, mecloretamina, dacarbazina, estreptozocina): ondansetrón, 8 mg orales c/6 h el día previo a la quimioterapia, e IV al momento de la quimioterapia, más dexametasona, 20 mg IV al momento de la quimioterapia. El aprepitant (125 mg orales el día 1, 80 mg orales los días 2 y 3, con o sin dexametasona, 8 mg), un bloqueador del receptor para sustancia P/neurocinina 1, disminuye el riesgo de vómito agudo y tardío por cisplatino.

Neutropenia. Los factores estimulantes de colonias suelen usarse cuando se ha demostrado que producen poco o ningún beneficio. Las indicaciones específicas para el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos o el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos se muestran en el **cuadro 69-3**.

Anemia. La calidad de vida mejora si se mantienen concentraciones de hemoglobina mayores de 90 g/L (9 g/100 ml). Esto se hace en forma habitual con transfusiones de concentrados eritrocíticos. La eritropoyetina, 150 U tres veces a la semana, puede mejorar las calificaciones de calidad de vida en forma independiente de la concentración de hemoglobina. Las formas de depósito de eritropoyetina permiten la administración menos frecuente. Es posible que la concentración de hemoglobina tarde hasta dos meses en aumentar. Han surgido preocupaciones sobre la capacidad de la eritropoyetina para proteger a las células hipóxicas de la muerte; los estudios muestran que su empleo produjo un menor control tumoral.

Trombocitopenia. Muy pocas veces el tratamiento induce un descenso en los recuentos plaquetarios. Por lo general, las transfusiones plaquetarias se aplican cuando la cifra es de 10 000/μl en individuos con tumores sólidos, y con una cifra de 20 000 plaquetas/μl en pacientes con leucemia aguda.



Para obtener una descripción más detallada, véase Sausville EA, Longo DL, Cap. 81, pág. 514, en HPMI-17.

70 Leucemias mieloides, mielodisplasia y síndromes mieloproliferativos

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

La leucemia mieloide aguda (*acute myeloid leukemia*, AML) es una neoplasia maligna clonal de los precursores mieloides en la médula ósea en la que se acumulan células poco diferenciadas en la médula ósea y la circulación.

Los signos y síntomas aparecen por la ausencia de células maduras que produce la médula ósea en condiciones normales, incluidos granulocitos (susceptibilidad a infecciones) y plaquetas (susceptibilidad a hemorragia). Además, si circulan grandes cantidades de mieloblastos malignos inmaduros, pueden invadir órganos y en casos raros causan disfunción. Existen subtipos morfológicos claros (**cuadro 70-1**), con manifestaciones clínicas superpuestas. Es importante señalar la propensión de los pacientes con leucemia promielocítica aguda (*acute promyelocytic leukemia*, APL) (FAB M3) a la hemorragia y coagulación intravascular diseminada, sobre todo durante la quimioterapia de inducción, a causa de la liberación de procoagulantes de sus gránulos citoplásmicos.

Incidencia y etiología. En Estados Unidos hay cerca de 13 300 casos cada año. La AML representa cerca del 80% de las leucemias agudas en adultos. La etiología se desconoce en la mayor parte de los casos. Tres factores ambientales aumentan el riesgo: exposición crónica a benceno, exposición a radiación y tratamiento previo con alquilantes (sobre todo si acompañaron a la radioterapia)

CUADRO 70-1 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud[a]	
I. AML con anormalidades genéticas recurrentes	
AML con t(8;21) (q22;q22); *RUNX1/RUNX1T1*[b]	
AML con eosinófilos medulares anormales [inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q22); *CBFB/MYH11*][b]	
Leucemia promielocítica aguda [AML con t(15;17)(q22;q12)(*PML/RARA*) y variantes][b]	
AML con anormalidades en 11q23 (*MLL*)	
II. AML con displasia en múltiples linajes	
Después de un síndrome mielodisplásico o síndrome mielodisplásico/trastorno mieloproliferativo	
Sin síndrome mielodisplásico antecedente	
III. AML y síndromes mielodisplásicos, relacionados con tratamiento	
Relacionado con alquilante	
Relacionado con inhibidor de topoisomerasa II	
Otros tipos	
IV. AML sin más clasificación	
AML con diferenciación mínima	
AML sin maduración	
AML con maduración	
Leucemia mielomonocítica aguda	
Leucemia monoblástica y monocítica aguda	
Leucemia eritroide aguda	
Leucemia megacarioblástica aguda	
Leucemia basofílica aguda	
Panmielosis aguda con mielofibrosis	
Sarcoma mieloide	
Clasificación francoangloestadounidense (FAB)	**Incidencia**
M0: leucemia con diferenciación mínima	5%
M1: leucemia mieloblástica sin maduración	20%
M2: leucemia mieloblástica con maduración	30%
M3: leucemia promielocítica hipergranular	10%
M4: leucemia mielomonocítica	20%
M4Eo: variante, aumento en eosinófilos medulares anormales	
M5: leucemia monocítica	10%
M6: eritroleucemia (enfermedad de DiGuglielmo)	4%
M7: leucemia megacarioblástica	1%

[a] ES Jaffe et al.: *World Health Organization Classification of Tumors*; Lyon, IARC Press, 2001.
[b] El diagnóstico es AML, sin importar el recuento de formas blásticas.
[c] JM Bennett et al.: Ann Intern Med, 1985;103:620.

e inhibidores de la topoisomerasa II (p. ej., doxorrubicina y etopósido). La leucemia mieloide crónica (*chronic myeloid leukemia*, CML), la mielodisplasia y los síndromes mieloproliferativos pueden evolucionar en AML. Ciertas anormalidades genéticas se relacionan con variantes morfológicas particulares: t(15;17) con APL, inv(16) con leucemia eosinofílica; otras se presentan en varios tipos. Son frecuentes las alteraciones en el cromosoma 11q23 en las leucemias que se desarrollan después de la exposición a inhibidores de la topoisomerasa II. Se observan deleciones en los cromosomas 5 o 7 en leucemias subsiguientes a radiación más quimioterapia. La anormalidad genética particular tiene una influencia importante en el resultado terapéutico. La expresión de

MDR1 (bomba de salida en resistencia a múltiples fármacos) es frecuente en los ancianos y tiene una influencia adversa en el pronóstico.

Datos clínicos y de laboratorio. Por lo general, los síntomas iniciales de la leucemia aguda han estado presentes menos de tres meses; en cerca del 25% de los pacientes con AML hubo un síndrome preleucémico. Los más frecuentes son los signos de anemia, palidez, fatiga, debilidad, palpitaciones y disnea de esfuerzo. El recuento de leucocitos puede ser bajo, normal o muy alto; no siempre hay blastocitos en la circulación; cuando el recuento leucocítico es mayor de 100×10^9 de formas blásticas, puede haber leucoestasis en los pulmones y el cerebro. Son frecuentes las infecciones piógenas menores en la piel. La trombocitopenia causa hemorragia espontánea, epistaxis, petequias, hemorragia conjuntival, hemorragia gingival y equimosis, sobre todo cuando hay menos de 20 000 plaquetas/μl. La anorexia y pérdida de peso son frecuentes, y puede haber fiebre.

A menudo existen infecciones bacterianas y micóticas; el riesgo se intensifica cuando el recuento total de neutrófilos es inferior a 5 000/μl y la interrupción de las barreras mucosas o cutáneas agrava la susceptibilidad. Es posible que las infecciones sean asintomáticas en caso de leucopenia grave y se requiere un alto grado de sospecha clínica para descubrirlas.

Cerca de un tercio de los pacientes sufre hepatoesplenomegalia. La meningitis leucémica puede presentarse con cefalea, náusea, convulsiones, papiledema, parálisis de nervios craneales.

Las anormalidades metabólicas posibles son hiponatriemia, hipopotasiemia, aumento en la deshidrogenasa láctica hiperuricemia y (raras veces) acidosis láctica. Cuando el recuento de blastocitos en sangre periférica es muy alto, puede haber hiperpotasiemia e hipoglucemia espurias (las células tumorales liberan potasio y consumen glucosa después de extraer la muestra sanguínea).

Rx Tratamiento de la leucemia mieloide aguda

La masa de células leucémicas al momento de la presentación puede ser 10^{11}-10^{12} células; cuando la cifra total de células leucémicas desciende por debajo de ~10^9, ya no pueden detectarse en sangre o médula ósea y el paciente parece estar en remisión completa (*complete remission*, CR). Por lo tanto, para erradicar la leucemia el tratamiento enérgico debe continuar después del momento en que la masa celular inicial se reduce. Las fases típicas de la quimioterapia incluyen inducción de remisión y tratamiento posterior a remisión; el tratamiento dura alrededor de un año.

Es muy importante la atención de apoyo con transfusiones de eritrocitos y plaquetas [de donantes seronegativos para citomegalovirus (CMV), si el paciente es elegible para trasplante de médula ósea], al igual que la prevención, el diagnóstico y el tratamiento oportunos y enérgicos de las infecciones. Los factores estimulantes de colonias ofrecen poco o ningún beneficio; algunos recomiendan su empleo en ancianos y en individuos con infecciones activas. La neutropenia febril debe tratarse con antibióticos de amplio espectro (p. ej., ceftazidima, 1 g c/8 h); si la neutropenia febril persiste más de siete días, debe agregarse anfotericina B.

Entre 60 y 80% de los pacientes alcanza la remisión inicial cuando se tratan con citarabina, 100 a 200 mg/m^2 al día en infusión continua durante siete días, y daunorrubicina, 45 mg/m^2 al día o idarrubicina, 12 a 13 mg/m^2 al día por tres días. La adición de etopósido mejora la duración de la remisión completa. La mitad de los pacientes tratados entra en CR con el primer ciclo terapéutico y otro 25% requiere dos ciclos. Entre 10 y 30% de los pacientes logra la supervivencia sin enfermedad en cinco años y la curación probable. Aquellos que llegan a la CR y tienen bajo riesgo de recaída [las células contienen t(8;21) o inv(16)] reciben tres o cuatro ciclos de citarabina. Aquellos con alto riesgo de recaída se consideran para alotrasplante de médula ósea.

La respuesta al tratamiento después de la recaída es corta; el pronóstico para los enfermos con recaída es malo. En la APL, la adición de ácido *trans*-retinoico (tretinoína) a la quimioterapia induce la diferenciación de células leucémicas y puede mejorar el resultado. El trióxido de arsénico también induce la diferenciación de las células de leucemia promielocítica aguda.

El trasplante de médula ósea de un gemelo idéntico o de un hermano con antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) idéntico es un tratamiento eficaz para la AML. El pro-

tocolo típico consiste en quimioterapia en dosis alta ± radiación corporal total para eliminar la médula del hospedador, seguida de infusión de la médula del donante. Los riesgos son sustanciales (a menos que la médula sea de un gemelo idéntico). Las complicaciones incluyen enfermedad injerto contra hospedador, neumonitis intersticial, infecciones oportunistas (sobre todo CMV). La comparación entre el trasplante y las dosis altas de citarabina como tratamiento posterior a la remisión no muestra una clara ventaja para ninguna de las estrategias. Hasta el 30% de los pacientes en etapa terminal con leucemia resistente alcanza una posible curación con el trasplante; los pronósticos son mejores cuando el trasplante se realiza durante la remisión. Los resultados son mejores para niños y adultos jóvenes.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

La CML es una neoplasia maligna clonal que casi siempre se caracteriza por esplenomegalia y producción de grandes cantidades de granulocitos; al principio, la evolución es poco activa, pero deriva en una fase leucémica (crisis blástica) que tiene peor pronóstico que la AML *de novo*. La velocidad de progresión a la crisis blástica es variable; la supervivencia general promedio es de cuatro años a partir del diagnóstico.

Incidencia y etiología. En Estados Unidos hay cerca de 4 800 casos cada año. Más del 90% tiene una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, lo que crea el cromosoma Filadelfia (Ph) y un producto génico de fusión llamado BCR-ABL (BCR proviene del cromosoma 9 y ABL del 22). La anormalidad cromosómica aparece en todas las células derivadas de la médula ósea, salvo en las células T. La proteína producida por el gen quimérico pesa 210 kDa en la fase crónica y 190 kDa en la transformación blástica aguda. En algunos casos, la fase crónica es asintomática y los pacientes se presentan con leucemia aguda con el cromosoma Ph.

Datos clínicos y de laboratorio. Los síntomas aparecen en forma gradual: fatiga fácil, malestar, anorexia, molestia abdominal y saciedad temprana por el bazo crecido, transpiración excesiva. Unos cuantos pacientes se identifican de manera incidental por el aumento en la cifra de leucocitos, que casi siempre es mayor de 25 000/μl, con el aumento causado por granulocitos y sus precursores hasta la etapa de mielocito; predominan las bandas y las formas maduras. Es posible que los basófilos compongan del 10 al 15% de las células en la sangre. El recuento plaquetario es normal o alto. A menudo hay anemia. La calificación de fosfatasa alcalina neutrofílica es baja. La médula es hipercelular, con hiperplasia de granulocitos. El recuento de blastocitos de la médula ósea es normal o un poco alto. Las concentraciones séricas de vitamina B_{12}, proteínas de unión con B_{12} y LDH se incrementan en proporción con los leucocitos. Cuando las cifras de leucocitos son altas, puede haber hiperpotasiemia e hipoglucemia espurias.

Evolución natural. La fase crónica dura dos a cuatro años. La fase acelerada está marcada por anemia que no guarda proporción con la actividad de la enfermedad o el tratamiento. La cifra de plaquetas disminuye; aparecen otras anormalidades citogenéticas; el recuento de blastocitos aumenta. Casi siempre en seis a ocho meses aparece una crisis blástica evidente en la que cesa la maduración y predominan las formas blásticas. El cuadro clínico es el de la leucemia aguda. La mitad de los casos se convierte en AML, un tercio tiene manifestaciones morfológicas de leucemia linfoide, en 10% hay eritroleucemia y el resto tiene células indiferenciadas. La supervivencia en la crisis blástica a menudo es menor de cuatro meses.

Rx Tratamiento de leucemia mieloide crónica

Los criterios de respuesta se muestran en el **cuadro 70-2**. El alotrasplante de médula ósea ofrece la posibilidad de curar la enfermedad en la fase crónica. Sin embargo, el primer tratamiento es imatinib, una molécula que inhibe la actividad de la cinasa de tirosina del producto del gen quimérico. Una dosis oral diaria de 400 mg produce remisión hematológica completa en más del

CUADRO 70-2 CRITERIOS DE RESPUESTA EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Hematológicos	
Respuesta completa[a]	Cifra de leucocitos <10 000/μl, morfología normal Hemoglobina y cifra plaquetaria normales
Respuesta incompleta	Recuento de leucocitos ≥10 000/μl
Citogenéticos	Porcentaje de metafases en médula ósea con t(9;22)
Respuesta completa	0
Respuesta parcial	≤35
Respuesta menor	36-85[b]
Sin respuesta	85-100
Moleculares	Presencia de transcrito *BCR/ABL* por RT-PCR
Respuesta completa	Ninguna
Respuesta incompleta	Cualquiera

[a] La respuesta hematológica completa requiere la desaparición de esplenomegalia.
[b] En ocasiones se observa hasta 15% de metafases normales al momento del diagnóstico (cuando se analizan 30 metafases).
Nota: RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

CUADRO 70-3 CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Enfermedad	Frecuencia	Hallazgos sanguíneos
Anemia resistente (RA)	5-10%	Anemia Blastocitos ausentes o raros
Anemia resistente con sideroblastos anillados (RARS)	10-12%	Anemia Sin blastocitos
Citopenia resistente con displasia de linajes múltiples (RCMD)	24%	Citopenias (2 o 3 linajes) Blastocitos ausentes o raros Sin bastones de Auer $<1 \times 10^9$/L monocitos
RCMD con sideroblastos anillados (RCMD-RS)	15%	Citopenias (2 o 3 linajes) Blastocitos ausentes o raros Sin bastones de Auer $<1 \times 10^9$/L monocitos
Anemia resistente con exceso de blastocitos-1 (RAEB-1)	40% (RAEB-1+2)	Citopenias <5% blastocitos Sin bastones de Auer $<1 \times 10^9$/L monocitos
Anemia resistente con exceso de blastocitos-2 (RAEB-2)		Citopenias 5-19% blastocitos ± Bastones de Auer $<1 \times 10^9$/L monocitos
Síndrome mielodisplásico, no clasificado (MDS-U)	Desconocida	Citopenias Blastocitos ausentes o raros Sin bastones de Auer
MDS con del(5q) aislada	Desconocida	Anemia <5% blastocitos Plaquetas normales o altas

Nota: BM, médula ósea
Fuente: Tomado de Jaffe ES et al. (eds.): *Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon, IARC Press, 2001.

90% y remisión citogenética en 76%. Si se cuenta con un donante compatible, es mejor hacer el trasplante cuando el paciente esté en remisión completa. Han surgido varios mecanismos de resistencia a imatinib y es poco probable que produzca remisiones completas cuando se usa solo. Sin embargo, el seguimiento no es suficiente para obtener conclusiones firmes.

Los individuos que ya no responden a imatinib a veces lo hacen a otros inhibidores de la cinasa de tirosina, como dasatinib (100 mg orales al día) o nilotinib (400 mg orales c/12 h). La mutación T315I en el gen *BCR/ABL* confiere resistencia a los tres inhibidores de la cinasa. Alopurinol, 300 mg al día, previene la nefropatía por urato. El único tratamiento curativo para la enfermedad es el alotrasplante de médula ósea con HLA compatible. No se sabe cuál es el momento óptimo para el trasplante, pero el trasplante en la fase crónica es más eficaz que cuando se hace en la fase acelerada o crisis blástica. El trasplante parece más eficaz en los individuos tratados en el año siguiente al diagnóstico. En el 50 al 60% de los pacientes sometidos a trasplante puede lograrse la supervivencia de largo plazo sin enfermedad. La infusión de linfocitos de donantes puede restaurar la remisión en pacientes que recaen. En enfermos sin un donante compatible, puede ser útil el trasplante autólogo con citoblastos de sangre periférica. El tratamiento de pacientes en crisis blástica con imatinib puede inducir respuesta, pero no se ha establecido su duración.

Hallazgos en la médula ósea	Pronóstico
Sólo displasia eritroide <5% blastocitos <15% sideroblastos anillados	Evolución prolongada Transformación leucémica en ~6%
Sólo displasia eritroide ≥15% sideroblastos anillados <5% blastocitos	Evolución prolongada Leucemia en ~1-2%
Displasia en ≥10% de células en ≥2 linajes <5% blastocitos Sin bastones de Auer <15% sideroblastos anillados	Evolución clínica variable Leucemia en ~11%
Displasia en ≥10% de células y ≥2 linajes ≥15% sideroblastos anillados <5% blastocitos Sin bastones de Auer	
Displasia de uno o múltiples linajes 5-9% blastos Sin bastones de Auer	Insuficiencia progresiva de médula ósea Leucemia en ~25%
Displasia de uno o múltiples linajes 10-19% blastocitos ± Bastones de Auer	Falla progresiva de médula ósea Leucemia en ~33%
Displasia en linaje mieloide o plaquetario <5% blastocitos Sin bastones de Auer	Desconocida
Megacariocitos normales o aumentados con núcleos con pocos lóbulos <5% blastocitos Sin bastones de Auer del(5q) aislada	Supervivencia prolongada

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Estas anormalidades clonales de las células medulares se caracterizan por grados variables de citopenias que afectan una o más líneas celulares. El **cuadro 70-3** muestra la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los síndromes mielodisplásicos. Otros términos que se han usado para describir una o más de las entidades incluyen *preleucemia* y *leucemia oligoblástica.*

Incidencia y etiología. Cada año ocurren cerca de 3 000 casos, sobre todo en personas mayores de 50 años de edad (mediana de edad, 68). Como en la AML, la exposición a benceno, radiación y antineoplásicos puede causar síndromes mielodisplásicos (*myelodysplastic syndromes*, MDS). Existen anormalidades cromosómicas hasta en 80% de los casos, incluidas deleción de parte o de todos los cromosomas 5, 7 y 9 (con menor frecuencia, 20 o 21), y la adición de parte o de todo el cromosoma 8.

Datos clínicos y de laboratorio. Los síntomas dependen de los linajes afectados. El 85% de los pacientes tiene anemia, 50% tiene neutropenia y cerca de un tercio tiene trombocitopenia. Las manifestaciones patológicas de los MDS son médula celular con grados variables de atipia citológica, que incluye maduración nuclear tardía, maduración citoplásmica anormal, acumulación de sideroblastos anillados (mitocondrias cargadas con hierro alrededor del núcleo), megacariocitos con uno o dos lóbulos, micromegacariocitos y aumento de mieloblastos. El **cuadro 70-3** muestra las manifestaciones que permiten identificar entidades distintas. El pronóstico se define por el porcentaje de blastocitos en la médula, el cariotipo y los linajes afectados (**cuadro 70-4**).

Rx Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos

El alotrasplante de médula ósea es el único tratamiento curativo y puede curar al 60% de los que se someten al procedimiento. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con MDS son demasiado viejos para recibir el trasplante. La 5-azacitidina (75 mg/m^2 al día × 7, cada cuatro semanas) puede retrasar la transformación a AML ocho a 10 meses. La decitabina (15 mg/m^2 en infusión IV continua c/8 h al día × 3, cada seis semanas) puede inducir respuestas que duran una mediana de un año en 20% de los casos. La lenalidomida (10 mg al día), un análogo de la talidomida con menos efectos en el sistema nervioso central, hace que una parte de los enfermos con el

CUADRO 70-4 SISTEMA DE CALIFICACIÓN PRONÓSTICA INTERNACIONAL PARA SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Factores pronósticos	
% Blastocitos medulares	<5 = 0 puntos; 5-10 = 0.5 puntos; 11-20 = 1.5 puntos; 21-30 = 2 puntos
Cariotipo[a]	Bueno = 0 puntos; intermedio = 0.5 puntos; malo = 1.5 puntos
Citopenias[b]	0/1 = 0 puntos; 2/3 = 0.5 puntos

Grupo de riesgo	Bajo	Intermedio-1	Intermedio-2	Alto
Puntos totales	0	0.5-1.0	1.5-2.0	≥2.5
Riesgo de AML	19%	30%	33%	45%
Supervivencia media, años	5.7	3.5	1.2	0.4

[a] Cariotipos buenos: normal, Y, del(5q), del(20q).
Cariotipos deficientes: ≥3 anormalidades, anormalidades en cromosoma 7.
Cariotipos intermedios: otros.
[b] Las citopenias se definen como Hb <100 g/L, plaquetas <100 000/μl, cifra absoluta de neutrófilos <1 500/μl.

síndrome 5q− dejen de depender de las transfusiones. Los sujetos con concentraciones bajas de eritropoyetina a veces responden a la eritropoyetina y una minoría de pacientes con neutropenia responde al factor estimulante de colonias de granulocitos. La atención de apoyo es la piedra angular del tratamiento.

SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS

Los tres síndromes mieloproliferativos principales son policitemia vera, mielofibrosis idiopática y trombocitosis esencial. Todos son trastornos clonales de las células primordiales hemopoyéticas y todos se relacionan con una mutación en la cinasa *JAK2* (V617F) que conduce a la activación de la cinasa. La mutación se encuentra en 90% de los pacientes con policitemia vera y en casi 45% de aquellos con mielofibrosis idiopática y trombocitosis esencial.

POLICITEMIA VERA

Es el síndrome mieloproliferativo más frecuente; se caracteriza por aumento en la masa de eritrocitos, esplenomegalia masiva y manifestaciones clínicas relacionadas con aumento de la viscosidad sanguínea, incluidos síntomas neurológicos (vértigo, acúfenos, cefalea, trastornos visuales) y trombosis (infarto miocárdico, accidente vascular cerebral, enfermedad vascular periférica; pocas veces, mesentérica y hepática). Debe distinguirse de otras causas de incremento de la masa de eritrocitos (cap. 58). La forma más fácil de hacerlo es mediante la cuantificación de la concentración sérica de eritropoyetina. La policitemia vera se acompaña de concentraciones muy bajas de eritropoyetina; en otras causas de eritrocitosis, la concentración de esta hormona es alta. La flebotomía es un tratamiento eficaz. Algunos sujetos requieren esplenectomía para controlar los síntomas y aquellos con prurito intenso a veces se benefician con psoralenos y luz ultravioleta. En 20% se desarrolla mielofibrosis, en menos del 5%, leucemia aguda.

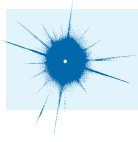
MIELOFIBROSIS IDIOPÁTICA

Esta entidad muy poco frecuente se caracteriza por fibrosis medular, metaplasia mieloide con hemopoyesis extramedular y esplenomegalia. El estudio de un frotis sanguíneo revela eritrocitos en forma de gota, eritrocitos nucleados y algunas formas granulocíticas tempranas, incluidos promielocitos. Sin embargo, muchas entidades pueden causar fibrosis medular y hemopoyesis extramedular, por lo que el diagnóstico de mielofibrosis idiopática primaria se establece sólo cuando ya se descartaron las otras múltiples causas potenciales. Las enfermedades siguientes se incluyen en el diagnóstico diferencial: CML, policitemia vera, enfermedad de Hodgkin, cáncer metastásico a la médula (sobre todo de mama y próstata), infección (sobre todo infecciones granulomatosas) y leucemia de células vellosas. Por lo general se emplea tratamiento de apoyo; no se conoce un régimen terapéutico específico.

TROMBOCITOSIS ESENCIAL

Suele descubrirse en forma incidental en un recuento plaquetario de rutina en una persona asintomática. Al igual que la mielofibrosis, muchos trastornos pueden aumentar la cifra de plaquetas; el diagnóstico es de exclusión. El recuento plaquetario debe ser mayor de 500 000/μl y es preciso que se descarten las causas conocidas de trombocitosis, incluidos CML, deficiencia de hierro, esplenectomía, tumores malignos, infección, hemorragia, policitemia vera, mielodisplasia y recuperación de deficiencia de vitamina B_{12}. Aunque casi siempre permanecen asintomáticos, los pacientes deben recibir tratamiento si padecen cefalea migrañosa, accidente isquémico transitorio u otras manifestaciones de enfermedad hemorrágica o trombótica. El interferón α es un tratamiento eficaz, al

igual que anagrelida e hidroxiurea. No debe administrarse el tratamiento sólo porque el recuento absoluto de plaquetas es alto en ausencia de otros síntomas.



Para obtener una descripción más detallada, véase Young NS, Cap. 102, pág. 663; Spivak JL, Cap. 103, pág. 671, y Wetzler M et al., Cap. 104, pág. 677, en HPMI-17.

71 Neoplasias malignas linfoides

Definición. Las neoplasias de linfocitos casi siempre representan las contrapartes malignas de células en etapas distintas de diferenciación linfocítica normal. Cuando la afectación de la médula ósea y la sangre periférica dominan el cuadro clínico, la enfermedad se clasifica como *leucemia linfoide*. Cuando los ganglios linfáticos y otros sitios extraganglionares son el principal sitio de afectación, la enfermedad se denomina *linfoma*. A veces no es clara la diferenciación entre linfoma y leucemia; por ejemplo, el linfoma linfocítico pequeño y la leucemia linfoide crónica son neoplasias del mismo tipo celular y se distinguen en forma arbitraria con base en la cantidad absoluta de linfocitos en sangre periférica ($>5 \times 10^9$/L define la leucemia).

Clasificación. Por tradición, las neoplasias linfoides han tenido clasificaciones patológicas independientes basadas en el síndrome clínico; los linfomas según los sistemas de Rappaport, Kiel o *Working Formulation*; las leucemias agudas según el sistema francoangloestadounidense (*French-American-British*, FAB); la enfermedad de Hodgkin según la clasificación de Rye. En general, los mielomas no se subdividen según los rasgos patológicos de las células neoplásicas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso un sistema de clasificación unificador que reúne todas las neoplasias linfoides en el mismo marco. Aunque el nuevo sistema basa las definiciones de entidades patológicas en los rasgos histológicos, las anormalidades genéticas, el fenotipo inmunitario y las manifestaciones clínicas, su organización se basa en la célula de origen (célula B o T) y en la etapa de maduración (precursor o madura) del tumor, características que tienen poco valor para el médico clínico. El **cuadro 71-1** lista las entidades nosológicas de acuerdo con un esquema de mayor utilidad clínica basado en las manifestaciones clínicas y la evolución natural de las enfermedades.

Incidencia. La incidencia de los tumores linfoides va en aumento. En 2008 se diagnosticaron casi 115 000 casos en Estados Unidos (**fig. 71-1**).

Etiología. Se desconoce la causa de la gran mayoría de las neoplasias linfoides. Las células malignas son monoclonales y a menudo contienen múltiples anormalidades genéticas. Algunas alteraciones genéticas son características de entidades histológicas particulares: t(8;14) en el linfoma de Burkitt; t(14;18) en el linfoma folicular; t(11;14) en el linfoma de células del manto; t(2;5) en el linfoma de células anaplásicas grandes; translocaciones o mutaciones que afectan *bcl*-6 en 3q27 en el linfoma difuso de células grandes, y otros. En la mayor parte de los casos, las translocaciones implican la inserción de un segmento de un cromosoma distante en los genes del receptor antigénico (ya sea un receptor para inmunoglobulina o de célula T) durante el reacomodo de los segmentos génicos que forman los receptores.

CUADRO 71-1 ESQUEMA CLÍNICO DE NEOPLASIAS LINFOIDES

Leucemias/linfomas linfoides crónicos
- Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño (99% células B, 1% células T)
- Leucemia prolinfocítica (90% células B, 10% células T)
- Leucemia de linfocitos granulares grandes [80% células asesinas naturales (*natural killers*, NK), 20% células T]
- Leucemia de células vellosas (99 a 100% células B)

Linfoma de poca malignidad
- Linfoma de células del centro folicular, grados I y II (100% células B)
- Linfoma linfoblástico/macroglobulinemia de Waldenström (100% células B)
- Linfoma de la zona marginal (100% células B)
  - Extraganglionar [linfoma del tejido linfático relacionado con la mucosa (MALT)]
  - Ganglionar (linfoma monocitoide de células B)
  - Linfoma de la zona marginal esplénica
- Linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide) (100% células T)

Linfoma de gran malignidad
- Linfoma difuso de células grandes (85% células B, 15% células T), incluye inmunoblástico
- Linfoma de células del centro folicular, grado III (100% células B)
- Linfoma de células del manto (100% células B)
- Linfoma mediastínico primario (tímico) de células grandes B (100% células B)
- Linfoma semejante a Burkitt (100% células B)
- Linfoma periférico de células T (100% células T)
- Linfoma angioinmunoblástico (100% células T)
- Linfoma angiocéntrico (80% células T, 20% células NK)
- Linfoma intestinal de células T (100% células T)
- Linfoma anaplásico de células grandes (70% células T, 30% células nulas)

Leucemias linfoideas/linfomas agudos
- Leucemia/linfoma de precursores linfoblásticos (80% células T, 20% células B)
- Leucemia/linfoma de Burkitt (100% células B)
- Leucemia/linfoma de células T del adulto (100% células T)

Trastornos de células plasmáticas (100% células B)
- Gammapatía monoclonal de importancia no precisada
- Plasmacitoma solitario
- Plasmacitoma extramedular
- Mieloma múltiple
- Leucemia de células plasmáticas

Enfermedad de Hodgkin (células originadas sobre todo de células B)
- Predominio de linfocitos
- Esclerosis nodular
- Celularidad mixta
- Deficiencia de linfocitos

Tres virus pueden causar algunos tumores linfoides sólidos: virus Epstein-Barr (EBV), herpesvirus humano 8 (HHV-8) (ambos virus de la familia herpes) y el virus linfotrópico humano de células T tipo I (HTLV-I, un retrovirus). El EBV tiene una relación importante con el linfoma de Burkitt africano y los linfomas que complican las inmunodeficiencias (relacionadas con enfermedad o yatrógenas). También tiene una relación incierta con la enfermedad de Hodgkin de celularidad mixta y el linfoma angiocéntrico. El HHV-8 causa una entidad rara, el linfoma de cavidad corporal, sobre todo en individuos con SIDA. El HTLV-1 se relaciona con leucemia/linfoma de células T del adulto. Tanto el virus como la enfermedad son endémicos del suroeste de Japón y el Caribe.

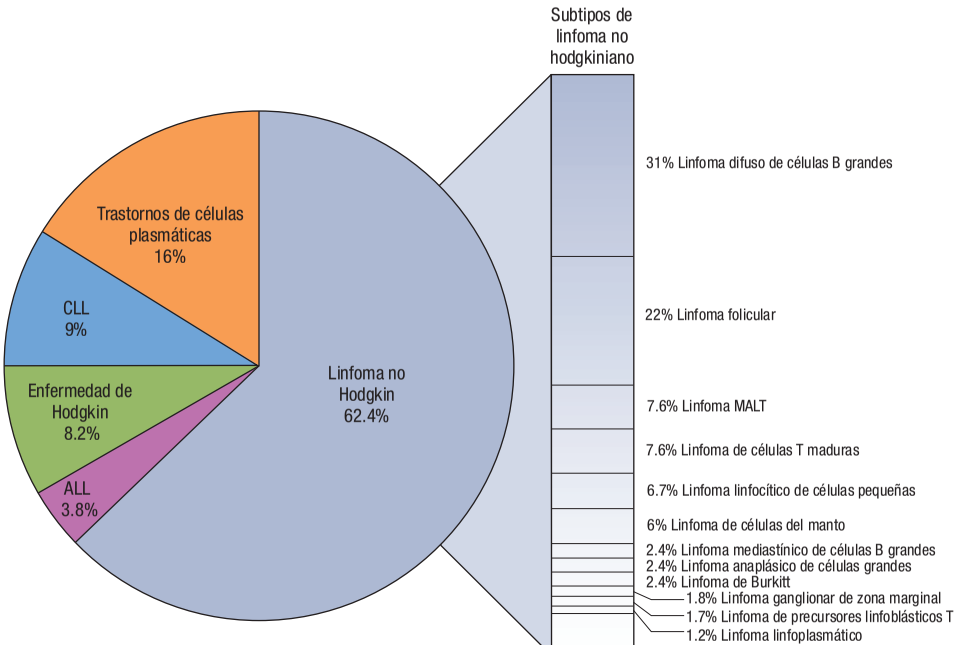


FIGURA 71-1. Frecuencia relativa de neoplasias malignas linfoideas.

La infección gástrica por *Helicobacter pylori* se asocia al tejido linfoide relacionado con la mucosa (*mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT) y tal vez con linfoma gástrico de células grandes. La erradicación de la infección produce remisiones duraderas en cerca de la mitad de los pacientes con MALT gástrico. Los linfomas MALT de otros sitios se relacionan con infección (anexos oculares, *Chlamydia psittaci*; intestino delgado, *Campylobacter jejuni*; piel, *Borrelia*) o autoinmunidad (glándulas salivales, síndrome de Sjögren; glándula tiroides, tiroiditis de Hashimoto).

Las inmunodeficiencias hereditarias o adquiridas y los trastornos autoinmunitarios predisponen a las personas al linfoma. Éste es 17 veces más frecuente en personas infectadas con VIH que en las no infectadas con el virus. La incidencia de linfoma es más alta en granjeros y personas que trabajan con carne; la enfermedad de Hodgkin es más frecuente en trabajadores de la madera.

Diagnóstico y estadificación. La biopsia por escisión es el procedimiento diagnóstico estándar; debe obtenerse tejido adecuado. El tejido se somete a tres tipos de estudios: 1) microscopia óptica para discernir el patrón de crecimiento y las características morfológicas de las células malignas; 2) citometría de flujo para valoración del fenotipo inmunitario, y 3) estudios genéticos (citogenética, extracción de DNA). Los aspirados con aguja de tumoraciones ganglionares o extraganglionares no son procedimientos diagnósticos adecuados. El diagnóstico de leucemia y la estadificación del linfoma incluye biopsias generosas de la médula ósea de ambas crestas iliacas. El diagnóstico diferencial de la adenopatía se revisa en el capítulo 59.

La estadificación varía con el diagnóstico. En la leucemia aguda, las cifras de blastocitos en la sangre periférica son el dato más significativo para valorar el pronóstico. En la leucemia crónica, las cifras de eritrocitos y plaquetas en sangre periférica son los parámetros más significativos para valorar el pronóstico. Los linfomas no Hodgkin tienen cinco factores pronósticos clínicos; los linfomas de poca o de gran malignidad comparten tres de éstos: la etapa avanzada, concentración alta de deshidrogenasa de lactato (*lactate dehydrogenase*, LDH) y edad mayor de 60 años. En el linfoma folicular, los últimos dos factores son hemoglobina menor de 120 g/L (<12 g/100 ml) y afectación en más de cuatro sitios ganglionares. En el linfoma de gran malignidad, la afectación en más de un sitio extraganglionar y el estado de desempeño predicen el pronóstico. En el mieloma, la concentración sérica de paraproteína, creatinina y microglobulina β_2 predicen la supervivencia.

LEUCEMIAS LINFOIDES/LINFOMAS CRÓNICOS

La mayor parte de estas entidades tienen una evolución natural medida en años. (La leucemia prolinfocítica es muy rara y puede ser muy agresiva.) La leucemia linfocítica crónica es la entidad más frecuente en este grupo (~15 000 casos/año) y la leucemia más frecuente en los países occidentales.

Leucemia linfocítica crónica (*chronic lymphocytic leukemia*, CLL). Por lo general se presenta como linfocitosis asintomática en individuos mayores de 60 años. La célula maligna es un linfocito B CD5+ que parece un linfocito pequeño normal. La trisomía 12 es la anormalidad genética más frecuente. El pronóstico se relaciona con la etapa, la cual se determina sobre todo por el grado en el que las células tumorales rebasan a los elementos hemopoyéticos en la médula (**cuadro 71-2**). Las células infiltran los ganglios y el bazo, así como la médula. El daño ganglionar puede relacionarse con la expresión de una molécula de adhesión que permite que las células permanezcan en el ganglio, en lugar de recircular. A menudo los pacientes tienen hipogammaglobulinemia. Hasta 20% tiene anticuerpos autoinmunitarios que pudieran ocasionar anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia o aplasia de eritrocitos. La muerte se produce por infección, insuficiencia de médula ósea o enfermedades intercurrentes. En 5%, la enfermedad evoluciona hasta linfoma de gran malignidad (síndrome de Richter) que no responde al tratamiento.

Pueden existir subgrupos de CLL dependientes de que la inmunoglobulina expresada por la célula tumoral tenga mutaciones (evolución más indolente, buen pronóstico) o que conserve la

CUADRO 71-2 ESTADIFICACIÓN DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA DE CÉLULAS B Y RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA

Etapa	Manifestaciones clínicas	Mediana de supervivencia, años
RAI		
0	Linfocitosis	12
I	Linfocitosis + adenopatía	9
II	Linfocitosis + esplenomegalia	7
III	Anemia	1-2
IV	Trombocitopenia	1-2
BINET		
A	Sin anemia/trombocitopenia, <3 sitios afectados	>10
B	Sin anemia/trombocitopenia, >3 sitios afectados	5
C	Anemia y/o trombocitopenia	2

secuencia de la línea germinal (evolución más agresiva, mala respuesta al tratamiento). Los métodos para distinguir los dos subgrupos en la clínica no están bien definidos; los tumores CD38+ tienen peor pronóstico. La expresión de ZAP-70, una cinasa de tirosina intracelular cuya presencia es normal en las células T y se expresa en forma anormal en cerca del 45% de los casos de CLL, tal vez sea una mejor manera de definir los subgrupos pronósticos. Los casos ZAP-70+ casi siempre requieren tratamiento en tres a cuatro años después del diagnóstico; los casos negativos para ZAP-70 no suelen requerir tratamiento durante ocho a 11 años.

Rx Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica

Por lo general se brinda atención de apoyo hasta que surge anemia o trombocitopenia. En ese momento están indicadas las pruebas para valorar la causa de la anemia o la trombocitopenia. El descenso en la cifra de eritrocitos o plaquetas secundario a la destrucción periférica puede tratarse con esplenectomía o glucocorticoides, sin tratamiento citotóxico en muchos casos. Si el mecanismo es la sustitución de médula ósea, está indicado el tratamiento citotóxico. La fludarabina, 25 mg/m^2 al día por vía intravenosa (IV) por cinco días cada cuatro semanas, induce respuestas en cerca del 75% de los pacientes y respuesta completa en la mitad. El rituximab (375 a 500 mg/m^2 el día 1), fludarabina (25 mg/m^2 los días 2-4 del ciclo 1 y 1-3 de los ciclos subsiguientes) más ciclofosfamida (250 mg/m^2 con fludarabina) inducen respuesta completa en casi el 70% de los casos, pero el régimen se acompaña de toxicidad medular significativa. Los glucocorticoides aumentan el riesgo de infección sin aumentar el beneficio antitumoral en forma sustancial. La inmunoglobulina IV (IVIg) mensual reduce mucho el riesgo de infección grave, pero es costosa y casi siempre se reserva para pacientes que tuvieron una infección grave. Los alquilantes también tienen actividad contra el tumor. La intención del tratamiento es paliativa en la mayor parte de los casos. Los individuos jóvenes pueden ser elegibles para tratamiento con dosis altas y trasplante autólogo o alogénico de células hemopoyéticas; se ha notado supervivencia sin enfermedad a largo plazo. El minitrasplante, en el que el régimen preparatorio produce supresión medular, pero no ablación, puede ser menos tóxico y tan activo o más en el tratamiento de la enfermedad que un régimen de dosis altas. Los anticuerpos monoclonales alemtuzumab (anti-CD52) y rituximab (anti-CD20) también tienen actividad como fármacos individuales.

Véase el capítulo 105 en HPMI-17 para obtener una descripción de las entidades menos frecuentes.

LINFOMAS DE POCA MALIGNIDAD

Estas entidades tienen una evolución natural medida en años. La mediana de supervivencia es cercana a 10 años. El linfoma folicular es el más frecuente de los linfomas de poca malignidad; representa casi un tercio de todas las neoplasias malignas linfoideas.

Linfoma folicular. Casi siempre se manifiesta como linfadenopatía periférica indolora y a menudo afecta varias regiones ganglionares. Los "síntomas B" (fiebre, sudoración, pérdida de peso) aparecen en 10%, con menor frecuencia que en la enfermedad de Hodgkin. En cerca del 25%, los ganglios presentan exacerbaciones y remisiones antes que el paciente busque atención médica. La mediana de edad es 55 años. Al momento del diagnóstico, la enfermedad ya está diseminada en 85% de los casos. El hígado y la médula ósea son sitios extraganglionares de afectación frecuente.

El tumor tiene un patrón de crecimiento folicular o nodular, reflejo de su origen en el centro folicular de la célula maligna. La mutación t(14;18) está presente en 85% de los casos, lo que deriva en la expresión excesiva de bcl-2, una proteína implicada en la prevención de la muerte celular programada. La célula B del centro folicular normal experimenta una mutación activa en las regiones variables de inmunoglobulina en un esfuerzo por generar anticuerpos con mayor afinidad para el antígeno seleccionado. Las células de linfoma folicular también tienen una tasa alta de mutación que conduce a la acumulación de daño genético. Con el tiempo, los linfomas foliculares acumulan un daño genético suficiente (p. ej., p53 mutada) para acelerar su crecimiento y convertirse en linfomas difusos de células B grandes que a menudo son resistentes al tratamiento. La mayoría de los pacientes que muere por linfoma tuvo transformación histológica. Esta transformación ocurre a un ritmo cercano al 7% por año y se atribuye a la enfermedad, no al tratamiento.

Rx Tratamiento del linfoma folicular

Sólo 15% de los pacientes tiene enfermedad localizada, pero casi todos estos sujetos pueden curarse con radiación. Aunque muchas formas terapéuticas inducen regresión tumoral en individuos con enfermedad en etapa avanzada, no está claro si algún tipo de tratamiento altera la evolución natural de la enfermedad. Todas las opciones se consideran adecuadas: ausencia de tratamiento, alquilantes individuales, análogos de nucleósidos (fludarabina, cladribina), quimioterapia combinada, radioterapia y agentes biológicos [interferón (IFN) α, anticuerpos monoclonales como rituximab, anti-CD20]. Más del 90% de los pacientes responde al tratamiento; se observan respuestas completas en 50 a 75% de los individuos que reciben tratamiento enérgico. La duración mediana de la remisión en enfermos tratados con ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona (CHOP) más rituximab es mayor de seis años. En la actualidad, los pacientes más jóvenes reciben un tratamiento experimental con dosis altas y alotrasplante o minitrasplante de citoblastos hemopoyéticos. Aún no está claro si este régimen es curativo. La radioinmunoterapia con isótopos guiados por anticuerpo contra CD20 (ibritumomab tiuxetán, ^{111}In; toxitumomab, ^{131}I) puede inducir respuestas duraderas. La quimioterapia combinada con o sin mantenimiento con interferón prolonga la supervivencia y retrasa o previene la progresión histológica, sobre todo en individuos con rasgos de mal pronóstico. Parece que las remisiones duran más con la quimioterapia más rituximab; algunos datos sugieren que las remisiones prolongadas mejoran la supervivencia.

Véase el capítulo 105 en HPMI-17 para obtener una descripción de los demás linfomas de poca malignidad.

LINFOMAS DE GRAN MALIGNIDAD

Muchas entidades patológicas comparten una evolución natural agresiva; la mediana de supervivencia sin tratamiento es de seis meses y casi todos los pacientes no tratados mueren antes de

un año. Es probable que los sujetos presenten adenopatía asintomática o síntomas referibles a la afectación de cualquier sitio ganglionar o extraganglionar; la afectación mediastínica puede causar síndrome de vena cava superior o taponamiento pericárdico; los ganglios retroperitoneales a veces obstruyen los ureteros; las tumoraciones abdominales pueden causar dolor, ascitis u obstrucción o perforación gastrointestinal; la afectación del sistema nervioso central (SNC) produce confusión, signos de nervios craneales, cefaleas, convulsiones y compresión de la médula espinal; la afectación ósea causa dolor o fracturas patológicas. Cerca del 45% de los pacientes tiene síntomas B.

El linfoma difuso de células B grandes es el diagnóstico histológico más frecuente entre los linfomas de gran malignidad y compone del 35 al 45% de todos los linfomas. Los linfomas agresivos en conjunto representan casi 60% de todos los tumores linfoides. Cerca del 85% de los linfomas agresivos se origina en células B maduras; 15% proviene de células T periféricas (postímicas).

ABORDAJE DEL PACIENTE: LINFOMA DE GRAN MALIGNIDAD

La biopsia diagnóstica oportuna es crucial. El estudio del paciente se dirige según los síntomas y patrones conocidos de enfermedad. Los individuos con afectación del anillo de Waldeyer deben someterse a valoración cuidadosa del tubo digestivo. Los pacientes con afectación ósea o medular deben someterse a punción lumbar para valorar si hay daño meníngeo en el sistema nervioso central.

Rx Tratamiento de linfomas de gran malignidad

Los linfomas de gran malignidad localizados casi siempre se tratan con cuatro ciclos de quimioterapia combinada CHOP, con o sin radioterapia del campo afectado. Cerca del 85% de estos pacientes se cura. Parece que el régimen CHOP más rituximab es incluso más eficaz que CHOP con radioterapia. El tratamiento específico para individuos con enfermedad más avanzada es motivo de controversia. El régimen de elección para la enfermedad en etapa avanzada es CHOP + rituximab. El resultado depende de la masa tumoral (casi siempre medida por las concentraciones de LDH, la etapa y el número de sitios extraganglionares) y la reserva fisiológica (por lo general medida por la edad y el estado de Karnofsky) (**cuadro 71-3**). El régimen CHOP +rituximab cura a casi dos tercios de los pacientes. El uso de un régimen de quimioterapia secuencial con dosis altas en sujetos con enfermedad de riesgo intermedio-alto y alto ha permitido la supervivencia a

CUADRO 71-3 ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL PARA LINFOMA NO HODGKINIANO

Cinco factores clínicos de riesgo:	
Edad ≥60 años	
Concentración alta de deshidrogenasa de lactato sérica	
Estado de desempeño ≥2 (ECOG) o ≤70 (Karnofsky)	
Etapa de Ann Arbor III o IV	
>1 sitio de afectación extraganglionar	
A los pacientes se les asigna un número por cada factor de riesgo presente	
Los pacientes se agrupan de manera distinta según el tipo de linfoma	
Para linfoma difuso de células B grandes:	
0, 1 factor = riesgo bajo:	35% de los casos; supervivencia a 5 años, 73%
2 factores = riesgo bajo-intermedio:	27% de los casos; supervivencia a 5 años, 51%
3 factores = riesgo intermedio-alto:	22% de los casos; supervivencia a 5 años, 43%
4, 5 factores = riesgo alto:	16% de los casos; supervivencia a 5 años, 26%
Para linfoma difuso de células B tratado con R-CHOP:	
0 factor = muy bueno:	10% de los casos; supervivencia a 5 años, 94%
1, 2 factores = bueno:	45% de los casos; supervivencia a 5 años, 79%
3, 4, 5 factores = malo	45% de los casos; supervivencia a 5 años, 55%

largo plazo en casi 75% de los pacientes en algunas instituciones. Otros estudios no confirman la importancia del tratamiento en dosis altas.

Alrededor del 30 al 45% de los pacientes que no se cura con la quimioterapia combinada estándar inicial puede salvarse con tratamiento en dosis altas y trasplante autólogo de citoblastos hemopoyéticos.

Se requieren estrategias especializadas para los linfomas en ciertos sitios (p. ej., SNC, estómago) o en ciertas circunstancias complicadas (p. ej., enfermedad concurrente, SIDA). Los linfomas que aparecen en individuos con inmunosupresión yatrógena a veces remiten cuando se suspenden los inmunosupresores. Los linfomas que aparecen después de alotrasplante de médula ósea remiten con infusiones de leucocitos de donante.

Los enfermos con linfoma voluminoso de gran malignidad y crecimiento rápido en ocasiones experimentan síndrome de lisis tumoral con el tratamiento (cap. 27); las medidas profilácticas (hidratación, alcalinización urinaria, alopurinol, rasburicasa) pueden salvar la vida.

LEUCEMIAS/LINFOMAS LINFOIDES AGUDOS

Leucemia linfoblástica y linfoma linfoblástico agudo. Estas enfermedades son más frecuentes en niños que en adultos (~5 400 casos en total por año). La mayoría de los pacientes tiene células tumorales que parecen de origen tímico y es probable que existan tumoraciones mediastínicas. Por lo general, los sujetos se presentan con inicio reciente de síntomas de insuficiencia de médula ósea (palidez, fatiga, hemorragia, fiebre, infección). Son frecuentes la hepatoesplenomegalia y la adenopatía. Es posible que los varones presenten crecimiento testicular, reflejo del compromiso leucémico. Puede haber afectación meníngea al momento del diagnóstico o desarrollarse más tarde. En ocasiones hay incremento de LDH, hiponatriemia e hipopotasiemia, además de anemia, trombocitopenia y cifras altas de blastocitos en sangre periférica. Es más frecuente que las células leucémicas sean de tipo FAB L2 en adultos que en niños, en los que predomina el tipo L1. El diagnóstico de leucemia requiere la presencia de al menos 20% de linfoblastos en la médula. El pronóstico empeora cuando la cifra inicial de leucocitos es alta, con edad mayor de 35 años, así como con la presencia de translocaciones t(9;22), t(1;19) y t(4;11). La expresión HOX11 identifica a un subgrupo de leucemia linfoblástica aguda de células T más favorable.

Rx Tratamiento de la leucemia linfoblástica y linfoma linfoblástico agudos

Para que el tratamiento dé buenos resultados se requiere una fase de inducción intensiva, profilaxis para el SNC y quimioterapia de mantenimiento que se prolongue cerca de dos años. Vincristina, L-asparaginasa, citarabina, daunorrubicina y prednisona son fármacos muy eficaces. La administración intratecal o sistémica de metotrexato en dosis altas surte efecto para la profilaxis del SNC. Es posible lograr la supervivencia a largo plazo en 60 a 65% de los casos. El papel y el momento del trasplante de médula ósea en el tratamiento primario es motivo de debate, pero hasta el 30% de los pacientes con recaídas puede curarse con el trasplante de último recurso.

Linfoma/leucemia de Burkitt. Esta enfermedad también es más frecuente en niños. Se relaciona con translocaciones que afectan al gen c-*myc* en el cromosoma 8, que se reacomoda con los genes para la cadena pesada o ligera de la inmunoglobulina. A menudo los pacientes tienen enfermedad diseminada con grandes tumoraciones abdominales, hepatomegalia y adenopatía. Si predomina un cuadro leucémico se clasifica como FAB L3.

Rx Tratamiento de linfoma/leucemia de Burkitt

La resección de las tumoraciones abdominales grandes mejora el resultado terapéutico. Los regímenes intensivos contra la leucemia que incluyen vincristina, ciclofosfamida, 6-mercaptopurina,

doxorrubicina y prednisona tienen actividad adecuada. Los regímenes CODOX-M y BFM son los más eficaces. La curación puede lograrse en 50 a 60%. Aún no está clara la necesidad de un régimen terapéutico de mantenimiento. Es importante la profilaxis para el síndrome de lisis tumoral (cap. 27).

Leucemia/linfoma de células T adultas (*adult T cell leukemia/lymphoma*, ATL). Esta enfermedad es muy rara; sólo en un pequeño porcentaje (~2%) de las personas infectadas con HTLV-1 se desarrolla la enfermedad. En algunos sujetos infectados con HTLV-1 surge paraplejía espástica por afectación de la médula espinal sin desarrollar cáncer. El síndrome clínico característico de ATL incluye cifra alta de leucocitos sin anemia ni trombocitopenia graves, infiltración cutánea, hepatomegalia, infiltrados pulmonares, daño meníngeo e infecciones oportunistas. Las células tumorales son linfocitos T CD4+ con núcleos hendidos en forma de pezuña o flor. Casi todos los pacientes presentan hipercalciemia, que se relaciona con las citocinas producidas por las células tumorales.

Rx Tratamiento de leucemia/linfoma de células T adultas

El tratamiento enérgico se asocia a toxicidad grave derivada de la inmunodeficiencia subyacente. Los glucocorticoides alivian la hipercalciemia. El tumor responde al tratamiento, pero las respuestas casi siempre son cortas. La zidovudina y el interferón tienen efecto paliativo en algunos pacientes.

TRASTORNOS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

La marca distintiva de los trastornos de células plasmáticas es la producción de moléculas de inmunoglobulina o fragmentos de células plasmáticas anormales. La molécula intacta de inmunoglobulina, la cadena pesada o la cadena ligera producida por la clona anormal de células plasmáticas, puede detectarse en el suero y la orina y se denomina componente M (por monoclonal). La cantidad de componente M en cualquier paciente refleja la carga tumoral. En algunos, la presencia de una cadena ligera clonal en la orina (proteína de Bence Jones) es el único producto tumoral detectable. Los componentes M pueden observarse en pacientes con otros tumores linfoides, cánceres no linfoides y trastornos no cancerosos, como cirrosis, sarcoidosis, parasitosis y enfermedades autoinmunitarias.

Mieloma múltiple. Es una proliferación maligna de células plasmáticas en la médula ósea (es notable que no se observe en los ganglios linfáticos). Cada año se diagnostican casi 20 000 casos nuevos. Las manifestaciones de la enfermedad se deben a la expansión tumoral, los efectos locales y remotos de los productos tumorales y la respuesta del hospedador a la neoplasia. Cerca del 70% de los pacientes tiene dolor óseo, casi siempre en la espalda y las costillas, desencadenado por el movimiento. Las lesiones óseas son múltiples, líticas y pocas veces se acompañan de respuesta osteoblástica. Por lo tanto, las gammagrafías óseas son menos útiles que las radiografías. La producción de citocinas activadoras de los osteoclastos por parte de las células tumorales induce la movilización sustancial de calcio, hipercalciemia y síntomas derivados de esto. El descenso en la síntesis y el aumento en el catabolismo de las inmunoglobulinas normales causa hipogammaglobulinemia; además, un producto tumoral aún no definido inhibe la migración de granulocitos. Estos cambios producen susceptibilidad a las infecciones bacterianas, sobre todo por neumococos, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* en pulmones, y *Escherichia coli* y otros patógenos gramnegativos en las vías urinarias. Las infecciones afectan al menos a 75% de los pacientes en algún momento de la evolución. La insuficiencia renal puede afectar a 25% de los enfermos; la patogenia es multifactorial: hipercalciemia, infección, efectos tóxicos de las cadenas ligeras, nefropatía por urato, deshidratación. Los síntomas neurológicos pueden ser resultado del aumento en

la viscosidad, crioglobulinas y raras veces del depósito de amiloide en los nervios. Hay anemia en 80% a causa de mieloptisis e inhibición de la eritropoyesis por los productos tumorales. Las anormalidades en la coagulación pueden ocasionar hemorragia.

Diagnóstico. La tríada clásica incluye plasmacitosis medular >10%, lesiones óseas líticas y presencia de componente M en suero u orina. La gammapatía monoclonal de importancia no precisada (*monoclonal gammopathy of uncertain significance*, MGUS) es mucho más frecuente que el mieloma y afecta a cerca del 6% de las personas mayores de 70 años. En general, la MGUS se relaciona con una concentración de componente M menor de 20 g/L, concentración sérica baja de microglobulina β_2, menos del 10% de células plasmáticas en médula y ausencia de lesiones óseas. El riesgo de progresión de MGUS a mieloma en toda la vida es cercano al 25%.

Estadificación. La etapa de la enfermedad influye en la supervivencia (**cuadro 71-4**).

Rx Tratamiento de mieloma múltiple

Cerca del 10% de los pacientes presenta una enfermedad de progresión muy lenta y no requiere tratamiento hasta que la concentración de paraproteína es mayor de 50 g/L o cuando hay osteopatía progresiva. Los sujetos con plasmacitoma solitario y plasmacitoma extramedular casi siempre se curan con radioterapia localizada. La atención de apoyo incluye tratamiento temprano de infecciones; control de hipercalciemia con glucocorticoides, hidratación y natriuresis; administración crónica de bisfosfonatos para contrarrestar la destrucción esquelética, y profilaxis contra la nefropatía por urato y deshidratación. El tratamiento dirigido al tumor casi siempre es paliativo. Por lo general, el régimen terapéutico inicial es con una de varias estrategias que dependerán de que el paciente sea elegible o no para tratamiento con dosis altas y trasplante autólogo de citoblastos. En el caso de los elegibles para el trasplante (evitar alquilantes): talidomida, 400 mg al día oral o 200 mg a la hora de acostarse, más dexametasona, 40 mg al día los días 1-4 de cada mes, con o sin quimioterapia como doxorrubicina liposómica; la adición de bortezomib es aún más eficaz. En el caso de los que no son elegibles para el trasplante: melfalán, 8 mg/m^2 oral durante cuatro a siete días cada cuatro a seis semanas, más prednisona. Cerca del 60% de los pacientes tiene mejoría sintomática significativa además de un descenso del 75% en el componente M. También parece que bortezomib mejora los índices de respuesta al melfalán. Las estrategias experimentales que usan pulsos consecutivos de dosis altas de melfalán más dos trasplantes sucesivos autólogos de citoblastos han logrado respuestas en cerca del 50% de los individuos menores de 65 años de edad. Es necesario el seguimiento a largo plazo para confirmar si aumenta la supervivencia. Por lo general, los enfermos que reciben tratamiento paliativo tienen una evolución crónica de dos a cinco años, seguida de una aceleración caracterizada por infiltración con células de mieloma e insuficiencia de médula ósea. El tratamiento más enérgico puede lograr una mediana de supervivencia de seis años. Las nuevas estrategias para el tratamiento de último recurso incluyen bortezomib, 1.3 mg/m^2 los días 1, 4, 8 y 11 cada tres semanas, a menudo con dexametasona, vincristina y/o doxorrubicina liposómica. La lenalidomida también tiene actividad.

Enfermedad de Hodgkin. Cada año se diagnostican cerca de 8 000 casos nuevos. La enfermedad de Hodgkin (*Hodgkin's disease*, HD) consiste en un tumor de células de Reed-Sternberg, células aneuploides que casi siempre expresan CD30 y CD15, pero también pueden expresar otros marcadores de células B o T. La mayor parte de los tumores provienen de células B en las que los genes para inmunoglobulina tuvieron un reacomodo, pero no se expresan. Casi todas las células en un ganglio crecido son células linfoides, plasmáticas, monocitos y eosinófilos normales. Se desconoce la causa, pero la incidencia en gemelos idénticos es 99 veces más alta que la concordancia esperada, lo que sugiere susceptibilidad genética. La distribución de los subtipos histológicos es: 75% con esclerosis nodular; 20% con celularidad mixta, con predominio de linfocitos, y en 5% hay deficiencia de linfocitos.

CUADRO 71-4 SISTEMAS PARA ESTADIFICACIÓN DEL MIELOMA

Sistema de estadificación Durie-Salmon

Etapa	Criterio	Carga tumoral estimada, $\times 10^{12}$ células/m^2
I	Todos los siguientes: 1. Hemoglobina >100 g/L (>10 g/100 ml) 2. Calcio sérico <3 mmol/L (<12 mg/100 ml) 3. Radiografía ósea normal o lesión solitaria 4. Producción baja de componente M a. Nivel de IgG <50 g/L (<5 g/100 ml) b. Nivel de IgA <30 g/L (<3 g/100 ml) c. Cadena ligera urinaria <4 g/24 h	<0.6 (baja)
II	No se ajusta a I ni a III	0.6-1.20 (intermedia)
III	Uno o más de los siguientes: 1. Hemoglobina <85 g/L (<8.5 g/100 ml) 2. Calcio sérico >3 mmol/L (>12 mg/100 ml) 3. Lesiones óseas líticas avanzadas 4. Producción alta de componente M a. Nivel de IgG >70 g/L (>7 g/100 ml) b. Nivel de IgA >50 g/L (>5 g/100 ml) c. Cadena ligera urinaria >12 g/24 h	>1.20 (alta

Nivel	Etapa	Mediana de supervivencia, meses
Subclasificación basada en concentración sérica de creatinina		
A <177 µmol/L (<2 mg/100 ml)	IA	61
B >177 µmol/L (>2 mg/100 ml)	IIA, B	55
	IIIA	30
	IIIB	15
Sistema de estadificación internacional		
β_2M <3.5, alb ≥3.5	I (28%)	62
β_2M <3.5, alb <3.5 *o* β_2M = 3.5-5.5	II (39%)	44
β_2M >5.5	III (33%)	29

Nota: β_2M, microglobulina β_2 sérica en mg/L, alb, albúmina sérica en g/100 ml; (#), % de pacientes que se presentan en cada etapa.

Manifestaciones clínicas. Casi siempre se presenta con crecimiento ganglionar asintomático o adenopatía acompañada de fiebre, transpiración nocturna, pérdida de peso y, a veces, prurito. La adenopatía mediastínica (frecuente en la HD esclerosante nodular) puede ocasionar tos. La enfermedad tiende a diseminarse a los grupos ganglionares contiguos. Es posible que la obstrucción de la vena cava superior o la compresión de la médula espinal sea la primera manifestación. La afectación de la médula ósea y el hígado es infrecuente.

Diagnóstico diferencial

- Infección: mononucleosis, síndromes víricos, toxoplasmosis, histoplasmosis, tuberculosis primaria.

CUADRO 71-5 EL SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN ANN ARBOR PARA LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

Etapa	Definición
I	Afectación de una sola región ganglionar o estructura linfoide (p. ej., bazo, timo, anillo de Waldeyer)
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (el mediastino es un solo sitio; los ganglios linfáticos hiliares deben considerarse "lateralizados" y, cuando se afectan a ambos lados, constituyen enfermedad en etapa II)
III	Afectación de regiones ganglionares o estructuras linfoides a ambos lados del diafragma
III_1	Afectación subdiafragmática limitada al bazo, ganglios del hilio esplénico, ganglios celiacos o ganglios portales
III_2	Afectación subdiafragmática que incluye ganglios paraaórticos, iliacos o mesentéricos, más las estructuras de III_1
IV	Afectación de sitios extraganglionares además de los designados como "E" Más de un depósito extraganglionar en cualquier sitio Cualquier daño de hígado o médula ósea
A	Sin síntomas
B	Pérdida de peso inexplicable >10% del peso corporal durante los 6 meses previos al estudio de estadificación Fiebre inexplicable, persistente o recurrente con temperatura >38°C durante el mes previo Transpiración nocturna profusa recurrente durante el mes previo
E	Afectación localizada y solitaria de tejido extralinfático, excepto hígado y médula ósea

- Otras neoplasias malignas, sobre todo cánceres de cabeza y cuello.
- Sarcoidosis: adenopatía mediastínica e hiliar.

Anormalidades inmunitarias y hematológicas

- Defectos en la inmunidad mediada por células (permanece incluso después del tratamiento eficaz del linfoma); anergia cutánea; descenso en la producción de anticuerpos contra antígenos encapsulados: *Haemophilus* y neumococos.
- Anemia; aumento de la velocidad de eritrosedimentación; reacción leucemoide; eosinofilia; linfocitopenia; fibrosis, y granulomas en la médula ósea.

Estadificación. El sistema de estadificación Ann Arbor se muestra en el **cuadro 71-5**. La enfermedad se clasifica por etapas con base en la exploración física, la radiografía torácica, la tomografía computadorizada abdominal, la biopsia de médula ósea, los exámenes con ecografía y el linfangiograma. Debe realizarse laparotomía para estadificación, sobre todo para valorar el bazo, si el paciente está en una etapa inicial según los datos clínicos, y se contempla la radioterapia. La estadificación patológica no es necesaria si el enfermo recibe quimioterapia.

Rx Tratamiento de la enfermedad de Hodgkin

Cerca del 85% de los pacientes puede curarse. El tratamiento debe estar a cargo de médicos experimentados en centros que cuenten con las instalaciones apropiadas. La mayoría de los enfermos se somete a estadificación clínica y recibe quimioterapia sola o un régimen terapéutico combinado. Aquellos con enfermedad localizada pueden tratarse con radiación sola. Los que tienen enfermedad en etapa II a menudo reciben cuatro ciclos de régimen ABVD más radioterapia del campo afectado o Stanford V, un programa combinado que emplea dosis bajas de quimioterapia. Los que tienen enfermedad en etapa II o IV reciben seis ciclos de quimioterapia combinada, casi siempre con ABVD o terapia híbrida MOPP-ABV, o con tratamiento alterno MOPP/ABVD. Los

pacientes en cualquier etapa de la enfermedad que se acompañe de una tumoración mediastínica grande (mayor de un tercio del diámetro torácico mayor) deben recibir tratamiento combinado con MOPP/ABVD o MOPP-ABV híbrido, seguido de radioterapia en manto sobre el campo. (La radiación más ABVD es demasiado tóxica para los pulmones.) Un resultado positivo persistente en la tomografía por emisión de positrones a mitad del tratamiento puede ser un índice de riesgo para la recaída y necesidad de un régimen terapéutico complementario. Cerca de la mitad de los pacientes (o más) que no se curan con el régimen de quimioterapia inicial puede rescatarse con tratamiento en dosis altas y trasplante autólogo de citoblastos.

Con el seguimiento de largo plazo ha quedado claro que más enfermos mueren por los efectos tóxicos letales tardíos vinculados con la radioterapia (infarto miocárdico, accidente vascular cerebral, cánceres secundarios) que por la enfermedad de Hodgkin. Tal vez sea posible evitar la exposición a la radiación si se usa quimioterapia combinada al comienzo de la enfermedad, así como en la etapa avanzada.

Para obtener una descripción más detallada, véase Longo DL, Cap. 105, pág. 687; Munshi NC et al., Cap. 106, pág. 700, en HPMI-17.

72 Cáncer de piel

MELANOMA MALIGNO

Es la neoplasia maligna cutánea más peligrosa; tiene alto potencial metastásico; mal pronóstico cuando hay metástasis.

Incidencia. En 2008 se diagnosticó melanoma en 62 480 personas en Estados Unidos y causó 8 420 muertes.

Factores predisponentes (cuadro 72-1)
Piel clara, exposición al sol, antecedente familiar de melanoma, síndrome de nevo displásico (trastorno autosómico dominante con múltiples nevos de aspecto característico y melanoma cutáneo, puede relacionarse con deleción 9p) y presencia de un nevo congénito gigante. Los individuos de raza negra tienen menor incidencia.

Prevención. Evitar la exposición solar disminuye el riesgo. No se ha demostrado la eficacia de los bloqueadores solares.

Tipos

1. *Melanoma de diseminación superficial:* es el más frecuente; fase de crecimiento radial inicial antes de la invasión.
2. *Melanoma en lentigo maligno:* fase de crecimiento radial muy prolongada antes de la invasión; la lesión precursora es el lentigo maligno, es más frecuente en ancianos y en áreas expuestas al sol (sobre todo la cara).
3. *Lentiginoso acral:* es la forma más frecuente en personas de piel oscura; aparece en las palmas de las manos y las plantas de los pies, las superficies mucosas, los lechos ungueales y las uniones mucocutáneas; similar al melanoma en lentigo maligno, pero con comportamiento biológico más agresivo.
4. *Nodular:* casi siempre tiene mal pronóstico por el crecimiento invasor desde el principio.

CUADRO 72-1 FACTORES DE RIESGO PARA MELANOMA CUTÁNEO

Riesgo alto (aumento >50 veces en el riesgo)
Nevo con cambios persistentes
Nevos atípicos en paciente con dos familiares con melanoma
Edad adulta (en comparación con la infancia)
Más de 50 nevos ≥2 mm de diámetro
Riesgo intermedio (aumento ~10 veces en el riesgo)
Antecedente familiar de melanoma
Nevos atípicos esporádicos
Nevos congénitos (¿ ?)
Grupo étnico blanco (en comparación con individuos de raza negra o del oriente asiático)
Antecedente personal de melanoma previo
Riesgo bajo (aumento dos a cuatro veces en el riesgo)
Inmunosupresión
Sensibilidad o exposición excesiva a la luz solar

Fuente: Adaptado de AR Rhodes et al.: JAMA, 1987;258:3146.

Apariencia clínica. Por lo general es pigmentado (rara vez amelanótico); el color de las lesiones varía, pero son frecuentes el rojo, el blanco y el azul, además del pardo y el negro. Debe sospecharse ante una lesión cutánea pigmentada mayor de 6 mm de diámetro, asimétrica, con superficie o borde irregular, o que tiene variaciones en el color.

Pronóstico. Es mejor en lesiones delgadas sin datos de diseminación metastásica; conforme aumenta el grosor o cuando hay datos de diseminación, el pronóstico se agrava. La enfermedad en etapas I y II (tumor primario sin diseminación) conlleva una supervivencia de 85% a los cinco años. La etapa III (ganglios regionales palpables con tumor) implica una supervivencia del 50% a cinco años cuando sólo hay afectación de un ganglio; de 15 a 20% cuando se afectan cuatro o más. La etapa IV (enfermedad diseminada) tiene una supervivencia menor de 5% a los cinco años.

Rx Tratamiento del melanoma maligno

Lo mejor es la identificación oportuna y la escisión local de la enfermedad localizada; los márgenes de 1 a 2 cm son tan eficaces como los de 4 a 5 cm y casi nunca requieren injerto cutáneo. La disección programada de ganglios linfáticos no ofrece ventaja para la supervivencia general en comparación con el aplazamiento de la operación hasta la recurrencia clínica. Tal vez los individuos con enfermedad en etapa II tengan una mayor supervivencia sin enfermedad con la administración complementaria de interferón α, 3 millones de unidades tres veces a la semana durante 12 a 18 meses; no se ha demostrado una ventaja general en la supervivencia. En un estudio, los pacientes con enfermedad en etapa III tuvieron mejor supervivencia con interferón complementario, 20 unidades IV al día, cinco veces durante cuatro semanas, luego 10 millones de unidades por vía subcutánea tres veces a la semana durante 11 meses. Este resultado no se confirmó en un segundo estudio. La enfermedad metastásica puede tratarse con quimioterapia o inmunoterapia. La dacarbazina (250 mg/m^2 IV al día $\times$ 5 cada tres semanas) más tamoxifeno (20 mg/m^2 oral al día) pueden inducir respuestas parciales en un tercio de los pacientes. El interferón y la interleucina-2 (IL-2) en las máximas dosis toleradas inducen respuestas parciales en 15% de los sujetos. En casos excepcionales se obtienen remisiones prolongadas con IL-2. La temozolomida es un fármaco oral relacionado con dacarbazina que tiene cierta actividad. Penetra al sistema nervioso central (SNC) y está en proceso de estudio con radioterapia para metástasis en el SNC. No hay un tratamiento curativo para la enfermedad metastásica. Las vacunas y terapias celulares adoptivas están en fase experimental.

CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES

Es la forma más frecuente de cáncer cutáneo; más a menudo en piel expuesta al sol, sobre todo la cara.

Factores predisponentes. Piel clara, exposición crónica a rayos ultravioleta, exposición a arsénico inorgánico (es decir, solución de Fowler o insecticidas, como el verde de París) o exposición a radiación ionizante.

Prevención. Evitar la exposición al sol y aplicar bloqueadores solares disminuye el riesgo.

Tipos. Cinco tipos generales: noduloulcerativo (el más frecuente), superficial (simula eccema), pigmentado (puede confundirse con melanoma), similar a morfea (lesión parecida a una placa con telangiectasia; la queratósica es la más agresiva), queratósica (carcinoma basoescamoso).

Apariencia clínica. Por lo general, una pápula lisa, perlada, translúcida con bordes enrollados y telangiectasia superficial.

Rx Tratamiento de carcinoma de células basales

Extirpación local con electrodesecación y curetaje, escisión, criocirugía o radioterapia; las metástasis son raras, pero se diseminan en forma local. Es excepcional que el carcinoma de células basales cause la muerte.

CARCINOMA EPIDERMOIDE

Menos frecuente que el de células basales, pero con mayor probabilidad de metástasis.

Factores predisponentes. Piel clara, exposición crónica a luz UV, quemadura o cicatriz previa (o sea, carcinoma de cicatriz), exposición a arsénico inorgánico o radiación ionizante. La queratosis actínica es una lesión premaligna.

Tipos. La presentación más frecuente es como un nódulo ulcerado o una erosión superficial en la piel. Las variantes incluyen las siguientes.

1. *Enfermedad de Bowen:* parche o placa eritematosa, a menudo con escamas; no invasor; la afectación se limita a la epidermis y apéndices epidérmicos (o sea, carcinoma epidermoide *in situ*).
2. *Carcinoma de cicatriz:* se sospecha ante un cambio súbito en una cicatriz previamente estable, sobre todo si hay ulceración o nódulos.
3. *Carcinoma verrugoso:* más a menudo en la cara plantar del pie; bajo grado de malignidad, pero puede confundirse con una verruga común.

Apariencia clínica. Pápula hiperqueratósica, nódulo o erosión; el nódulo puede estar ulcerado.

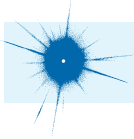
Rx Tratamiento de carcinoma epidermoide

Lo más frecuente es la escisión local y la cirugía micrográfica de Mohs; radioterapia en casos seleccionados. La enfermedad metastásica puede tratarse con radiación o terapia biológica combinada; ácido 13-*cis*-retinoico, 1 mg al día oral más IFN, 3 millones de unidades al día por vía subcutánea.

Pronóstico. Favorable si es secundario a exposición UV; menos favorable si está en áreas no expuestas al sol o se relaciona con radiación ionizante.

PREVENCIÓN DE CÁNCER CUTÁNEO

Casi todos los cánceres de piel se relacionan con la exposición solar. Hay que recomendar a los pacientes que eviten la luz solar y usen bloqueador solar.



Para obtener una descripción más detallada, véase Sober AJ et al., Cap. 83, pág. 541, en HPMI-17.

73 Cáncer de cabeza y cuello

Los cánceres epiteliales pueden originarse en las superficies mucosas de la cabeza y el cuello, como los senos paranasales, la cavidad bucal, la rinofaringe, la bucofaringe, la laringofaringe y la laringe. Por lo general se trata de cánceres epidermoides. El cáncer tiroideo se describe en el capítulo 179.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se diagnostican cerca de 48 000 casos. La cavidad bucal, la bucofaringe y la laringe son los sitios más frecuentes de lesiones primarias en Estados Unidos; en los países del Lejano Oriente y del Mediterráneo los tumores primarios rinofaríngeos son más frecuentes. El abuso de alcohol y tabaco (aun sin humo) son factores de riesgo. El virus del papiloma humano se relaciona con algunos de estos cánceres.

PATOLOGÍA

En el Lejano Oriente, el cáncer rinofaríngeo tiene rasgos histológicos característicos; es un carcinoma indiferenciado, no queratinizado e infiltrado con linfocitos llamado *linfoepitelioma*, y tiene una etiología distintiva, el virus Epstein-Barr. El cáncer epidermoide de la cabeza y el cuello puede desarrollarse a partir de lesiones premalignas (eritroplaquia, leucoplaquia) y el grado histológico afecta el pronóstico. Los pacientes que sobreviven al cáncer de cabeza y cuello a menudo padecen un cáncer secundario en esa misma región, en pulmones o esófago, lo que tal vez refleje la exposición de la mucosa aerodigestiva superior a estímulos carcinógenos similares.

ALTERACIONES GENÉTICAS

Se han observado deleciones cromosómicas y mutaciones en los cromosomas 3p, 9p, 17p y 13q: hay informes de mutaciones en p53. Es posible que haya expresión excesiva de ciclina D1; a menudo también hay expresión exagerada del receptor para factor de crecimiento epidérmico.

CUADRO CLÍNICO

La mayor parte de los casos son personas mayores de 50 años. Los síntomas varían según el sitio primario. Las lesiones en rinofaringe no suelen causar síntomas hasta cuando están muy avanzadas, en cuyo caso ocasionan otitis media serosa unilateral u obstrucción nasal y epistaxis. Los cánceres de la cavidad bucal se manifiestan como úlceras que no cicatrizan, a veces dolorosas. Las lesiones bucofaríngeas también se presentan tarde, con inflamación faríngea u otalgia. La ronquera puede ser un primer signo del cáncer laríngeo. Muy pocos pacientes se presentan con crecimiento ganglionar cervical o supraclavicular con ganglios indoloros y de consistencia pétrea. La estadi-

ficación se basa en el tamaño del tumor primario y la afectación de los ganglios linfáticos. Hay metástasis distantes en menos de 10% de los casos.

Rx Tratamiento

Hay tres categorías frecuentes de enfermedad: localizada; con avance local o regional, y recurrente o metastásica. La *enfermedad local* aparece en casi un tercio de los pacientes y se trata con intención curativa mediante cirugía o radiación. Es preferible la radioterapia para el cáncer laríngeo localizado a fin de conservar la función del órgano; la cirugía se usa más a menudo para lesiones de la cavidad bucal. En general, la supervivencia a cinco años es del 60 al 90% donde la mayor parte de las recurrencias surge antes de dos años. La *enfermedad avanzada local* es la forma de presentación más frecuente (>50%). El más eficaz es el tratamiento combinado con quimioterapia de quelación, luego intervención quirúrgica seguida de quimioterapia y radiación concomitantes. El uso de tres ciclos de cisplatino (100 mg/m^2 IV el día 1) más 5-fluorouracilo (5FU) (1 000 mg/m^2 al día en infusión continua durante 96 a 120 h) antes o durante la radioterapia es más eficaz que la cirugía más radioterapia, aunque la mucositis también es más grave; la supervivencia a cinco años es de 34 a 50%. El cetuximab más la radioterapia pueden ser más eficaces que la radiación sola. Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello a menudo están desnutridos y tienen enfermedades intercurrentes. Los sujetos con *enfermedad recurrente* o *metastásica* (alrededor del 10% de los pacientes) reciben tratamiento paliativo con cisplatino más 5FU o paclitaxel (200 a 250 mg/m^2 con apoyo de factor estimulante de colonias de granulocitos) o con quimioterapia de un solo fármaco (un taxano, metotrexato, cisplatino o carboplatino). Las tasas habituales de respuesta son de 30 a 50% y la mediana de supervivencia es cercana a tres meses.

PREVENCIÓN

La intervención más importante es hacer que los pacientes dejen de fumar. La supervivencia a largo plazo es mucho mejor en aquellos que suspenden el consumo de tabaco. El tratamiento quimiopreventivo con ácido *cis*-retinoico (tres meses con 1.5 mg/kg al día, seguido de nueve meses con 0.5 mg/kg al día por vía oral) puede inducir regresión de leucoplaquia, pero no tiene un efecto uniforme en el desarrollo de cáncer.

Para obtener una descripción más detallada, véase Vokes EE, Cap. 84, pág. 548, en HPMI-17.

74 Cáncer pulmonar

INCIDENCIA

El cáncer pulmonar se diagnosticó en cerca de 144 700 varones y 100 300 mujeres en Estados Unidos en 2008, y 86% de los pacientes muere antes de cinco años. El cáncer pulmonar, la principal causa de muerte por cáncer, se considera el 31% de todos los fallecimientos por tumores malignos en varones y 26% en mujeres. La incidencia máxima se alcanza entre los 55 y 65 años. La incidencia va en descenso en los varones y se incrementa en las mujeres.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Cuatro tipos principales representan 88% de los cánceres pulmonares primarios; epidermoide (escamoso), 29%; adenocarcinoma (incluido el bronquioalveolar), 35%; de células grandes, 9%, y de células pequeñas (o células de avena), 18%. Las características histológicas (tipos de células pequeñas o de células no pequeñas) son un factor determinante para el abordaje terapéutico. Por lo general, el tumor de células pequeñas ya está muy diseminado al momento de su presentación, en tanto es probable que el de células no pequeñas esté localizado. Por lo general, el tipo epidermoide y el de células pequeñas se presentan como tumoraciones centrales, mientras que los adenocarcinomas y los tumores de células grandes suelen manifestarse como nódulos o tumoraciones periféricas. Los tumores epidermoides y de células grandes forman cavitaciones en 20 a 30% de los pacientes.

ETIOLOGÍA

La principal causa de cáncer pulmonar es el consumo de tabaco, sobre todo de cigarrillos. Las células de cáncer pulmonar pueden tener 10 o más lesiones genéticas adquiridas, más a menudo mutaciones puntuales en oncogenes *ras*; amplificación, reacomodo o activación por transcripción de los oncogenes de la familia *myc*; expresión excesiva de *bcl-2*, *Her2/neu* y telomerasa, y deleciones que afectan los cromosomas 1p, 1q, 3p12-13, 3p14 (región del gen FHIT), 3p21, 3p24-25, 3q, 5q, 9p (inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina p16 y p15), 11p13, 11p15, 13q14 (gen *rb*), 16q y 17p13 (gen *p53*). Las pérdidas de 3p y 9p son los fenómenos más tempranos, detectables incluso en el epitelio bronquial hiperplásico; las anormalidades *p53* y las mutaciones puntuales *ras* casi siempre se observan sólo en los cánceres invasores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Sólo del 5 al 15% de los tumores puede detectarse en etapa asintomática. Los tumores endobronquiales centrales causan tos, hemoptisis, sibilancias, estridor, disnea, neumonitis. Las lesiones periféricas causan dolor, tos, disnea, síntomas de absceso pulmonar derivados de la cavitación. La diseminación metastásica del cáncer pulmonar primario puede producir obstrucción traqueal, disfagia, ronquera, síndrome de Horner. Otros problemas de diseminación regional incluyen síndrome de vena cava, derrame pleural, insuficiencia respiratoria. Las metástasis extratorácicas afectan a 50% de los individuos con cáncer epidermoide, 80% con adenocarcinoma y tumor de células grandes y a más del 95% con tumor de células pequeñas. Existen problemas clínicos derivados de metástasis cerebrales, fracturas patológicas, invasión hepática y compresión de la médula espinal. Los síndromes paraneoplásicos pueden ser un dato de presentación del cáncer pulmonar o el primer signo de recurrencia (cap. 81). Hay síntomas sistémicos en 30% e incluyen pérdida de peso, anorexia, fiebre. Los síndromes endocrinos aparecen en 12% de los casos e incluyen hipercalciemia (epidermoide), síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (células pequeñas), ginecomastia (células grandes). Los síndromes de tejido conjuntivo esquelético incluyen dedos hipocráticos en 30% (más frecuente en tumor de células no pequeñas) y osteoartropatía pulmonar hipertrófica en 1 a 10% (más a menudo adenocarcinomas), con dedos hipocráticos, dolor e inflamación.

ESTADIFICACIÓN Véase cuadro 74-1

Las dos partes de la estadificación son: 1) determinación de la localización (estadificación anatómica) y 2) valoración de la capacidad del paciente para tolerar el tratamiento antitumoral (estadificación fisiológica). Los tumores de células no pequeñas se clasifican según el Sistema de Estadificación Internacional (*International Staging System*, ISS)/TNM. Los factores T (tumor), N (afectación de ganglios regionales) y M (presencia o ausencia de metástasis distantes) se consideran en conjunto para definir los diferentes grupos de etapas. Los tumores de células pequeñas se clasifican con un sistema de dos etapas: enfermedad en etapa limitada, confinada a un hemitórax y a los ganglios linfáticos regionales, y enfermedad extensa, con afectación mayor a ésta. Los procedimientos para la estadificación general incluyen exploración cuidadosa de oídos, nariz y garganta; radio-

CUADRO 74-1 SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN INTERNACIONAL DE TUMOR, GANGLIOS, METÁSTASIS PARA CÁNCER PULMONAR

Etapa	Descripciones TNM	Tasa de supervivencia a 5 años, %	
		Etapa clínica	Etapa quirúrgico-patológica
IA	T1 N0 M0	61	67
IB	T2 N0 M0	38	57
IIA	T1 N1 M0	34	55
IIB	T2 N1 M0	24	39
IIB	T3 N0 M0	22	38
IIIA	T3 N1 M0	9	25
	T1-2-3 N2 M0	13	23
IIIB	T4 N0-1-2 M0	7	<5
	T1-2-3-4 N3 M0	3	<3
IV	Cualquier T cualquier N M1	1	<1

Descripción del estado del tumor (T)	
T0	Sin evidencia de tumor primario
TX	El tumor primario no puede valorarse o bien se demuestra por la presencia de células malignas en esputo o lavados bronquiales, pero no se visualiza en imágenes ni broncoscopio
TIS	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor <3 cm de diámetro mayor, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobular (o sea, no en bronquio principal)
T2	Tumor con cualesquiera de los siguientes: >3 cm en su diámetro mayor, afecta al bronquio principal, ≥2 cm distal a la carina, invade pleura visceral, relacionado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extienden al hilio, pero no afecta todo el pulmón
T3	Tumor de cualquier tamaño con invasión directa a cualesquiera de los siguientes: pared torácica (incluidos tumores del surco superior), diafragma, pleura mediastínica, pericardio parietal o tumor en el bronquio principal <2 cm distal a la carina, pero sin afectación de ésta, o relacionado con atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade cualesquiera de los siguientes: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, carina, o tumor con derrame maligno pleural o pericárdico,[a] o con nódulo(s) tumoral(es) satélite(s) en el lóbulo del tumor primario ipsolateral del pulmón

Descripción de la afectación de ganglios linfáticos (N)	
NX	No pueden valorarse los ganglios linfáticos
N0	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis a ganglios linfáticos peribronquiales ipsolaterales y/o hiliares ipsolaterales, y ganglios intrapulmonares afectados por extensión directa del tumor primario
N2	Metástasis a ganglios linfáticos mediastínicos ipsolaterales y/o subcarinales
N3	Metástasis a ganglio(s) linfático(s) mediastínico(s) contralateral(es), hiliares contralaterales, escalenos ipsolaterales o contralaterales, supraclaviculares

(*continúa*)

CUADRO 74-1 SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN INTERNACIONAL DE TUMOR, GANGLIOS, METÁSTASIS PARA CÁNCER PULMONAR (*CONTINUACIÓN*)

Descripción de metástasis distante (M)	
MX	No puede valorarse la presencia de metástasis distantes
M0	Sin metástasis distantes
M1	Presencia de metástasis distantes[b]

[a] La mayor parte de los derrames pleurales relacionados con cáncer pulmonar se debe al tumor. Sin embargo, en unos cuantos pacientes con múltiples exámenes citopatológicos negativos de líquido de derrame pleural o pericárdico no exudativo ni sanguinolento, en los que el juicio clínico dicta que no está relacionado con el tumor, el derrame debe eliminarse como elemento para estadificación y la enfermedad del paciente se clasifica como T1, T2 o T3.
[b] Los nódulos tumorales pulmonares metastásicos separados en el (los) lóbulo(s) del tumor no primario ipsolateral del pulmón se clasifican como M1.
Fuente: Adaptado con autorización de CF Mountain: Chest, 1997;111:1710.

grafía torácica (*chest x-ray*, CXR); tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) de tórax y abdomen, y tomografía por emisión de positrones (PET). Es posible que las CT sugieran daño de ganglios linfáticos mediastínicos y extensión pleural en el cáncer pulmonar de células pequeñas, pero la valoración definitiva de la diseminación mediastínica requiere examen histológico. No se obtienen gammagrafías con radionúclidos en forma habitual en individuos asintomáticos. Si se observa una tumoración en la CXR y no hay contraindicaciones evidentes para el tratamiento quirúrgico curativo, debe explorarse el mediastino. Las principales contraindicaciones quirúrgicas son metástasis extratorácicas, síndrome de vena cava superior, parálisis de cuerdas vocales y nervio frénico, derrames pleurales malignos, metástasis al pulmón contralateral y diagnóstico histológico de cáncer de células pequeñas.

Rx Tratamiento del cáncer pulmonar Véase cuadro 74-2

1. Cirugía en individuos con enfermedad localizada y cáncer de células no pequeñas. Sin embargo, la mayoría de los que se sometieron a lo que se pensaba era una resección curativa, al final sucumbió a la enfermedad metastásica. La quimioterapia complementaria [cisplatino, cuatro ciclos a 100 mg/m^2 más un segundo fármaco activo (etopósido, vinblastina, vinorelbina, vindesina, un taxano)] en pacientes con resección total de enfermedad en etapas IIA y IIB puede prolongar un poco la supervivencia.
2. Nódulo pulmonar solitario: los factores que sugieren la resección incluyen consumo de cigarrillos, edad ≥35 años, lesión relativamente grande (>2 cm), ausencia de calcificación, síntomas torácicos y crecimiento de una lesión en comparación con CXR antigua (**fig. 74-1**).
3. Para cáncer pulmonar de células no pequeñas etapa II imposible de resecar, la combinación de radioterapia torácica con quimioterapia basada en cisplatino disminuye la mortalidad en cerca del 25% a un año.
4. Para cáncer de células no pequeñas imposible de extirpar, enfermedad metastásica o rechazo de la intervención quirúrgica: considerar radioterapia; la adición de quimioterapia basada en cisplatino/taxano reduce el riesgo de muerte en 13% a los dos años y mejora la calidad de vida. El pemetrexed tiene actividad en individuos con enfermedad progresiva.
5. Cáncer de células pequeñas: la modalidad terapéutica de elección es la quimioterapia combinada; la respuesta después de seis a 12 semanas predice la supervivencia a mediano y largo plazos.
6. La adición de radioterapia a la quimioterapia en el cáncer pulmonar de células pequeñas y etapa limitada puede aumentar la supervivencia a cinco años de 11 a 20%.
7. La radiación craneal profiláctica mejora en 5% más la supervivencia en el cáncer pulmonar de células pequeñas y etapa limitada.
8. Obliteración con láser del tumor mediante broncoscopia en presencia de obstrucción bronquial.

CUADRO 74-2 RESUMEN DE LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA PACIENTES CON CÁNCER PULMONAR

Cáncer de células no pequeñas

Etapas IA, IB, IIA, IIB y algunos IIIA:
- Resección quirúrgica para etapas IA, IB, IIA y IIB
- Resección quirúrgica con disección completa de ganglios mediastínicos y consideración de CRx para enfermedad en etapa IIIA con "afectación N2 mínimo" (descubierta en toracotomía o mediastinoscopia)
- Considerar RT posoperatoria para pacientes con enfermedad N2
- Etapa IB: análisis de riesgos-beneficios de CRx complementaria; no siempre se aplica
- Etapa II: CRx complementaria

RT curativa potencial para pacientes "inoperables"

Etapa IIIA con tipos seleccionados de tumores en etapa T3:
- Tumores con invasión de pared torácica (T3): resección en bloque de tumor con la pared torácica afectada y consideración de RT posoperatoria
- Tumores del surco superior (de Pancoast) (T3): RT preoperatoria (30 a 45 Gy) y CRx seguida de resección en bloque de pulmón y pared torácica afectados con RT posoperatoria
- Afectación de vías respiratorias proximales (<2 cm de la carina) sin ganglios mediastínicos: resección en manga si es posible conservar el pulmón normal distal, o neumonectomía

Etapas IIIA "enfermedad N2 avanzada, voluminosa, con evidencia clínica" (descubierta antes de la operación) y enfermedad IIIB que puede incluirse en un puerto de RT tolerable: RT + CRx concurrente con potencial curativo si el estado de desempeño y las condiciones médicas generales son razonables; de lo contrario, CRx secuencial seguida de RT, o RT sola

Enfermedad etapa IIIB con invasión de la carina (T4), pero sin afectación N2:
- Considerar neumonectomía con resección traqueal en manga y anastomosis directa con el bronquio principal contralateral

Etapa IV y enfermedad IIIB más avanzada:
- RT en sitios locales sintomáticos
- CRx para pacientes ambulatorios; considerar CRx y bevacizumab para pacientes seleccionados
- Drenaje con sonda torácica de derrames pleurales malignos grandes
- Considerar la resección del tumor primario y metastásico para metástasis cerebral o suprarrenal aislada

Cáncer pulmonar de células pequeñas

Etapa limitada (buen estado de desempeño): CRx combinada + RT torácica concurrente

Etapa avanzada (buen estado de desempeño): CRx combinada

Sujetos con respuesta tumoral completa (todas las etapas): considerar RT craneal profiláctica

Pacientes con estado de desempeño bajo (todas las etapas):
- CRx combinada con dosis modificada
- RT paliativa

Broncoalveolar o adenocarcinoma con mutaciones en el receptor EGF

Gefitinib o erlotinib, inhibidor de la actividad cinasa del receptor EGF

(*continúa*)

CUADRO 74-2 RESUMEN DE LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA PACIENTES CON CÁNCER PULMONAR (*CONTINUACIÓN*)

Todos los pacientes
RT para metástasis cerebrales, compresión de la médula espinal, lesiones líticas en huesos que soportan carga, lesiones locales sintomáticas (parálisis nerviosas, obstrucción de vías respiratorias, hemoptisis, obstrucción de vena intratorácica grande, en cáncer pulmonar de células no pequeñas y en cáncer de células pequeñas que no responde a CRx)
Diagnóstico y tratamiento apropiados de otros problemas médicos y atención de apoyo en la CRx
Estímulo para suspender tabaquismo
Ingreso a estudio clínico, si es elegible

Abreviaturas: CRx, quimioterapia; EGF, factor de crecimiento epidérmico; RT, radioterapia.

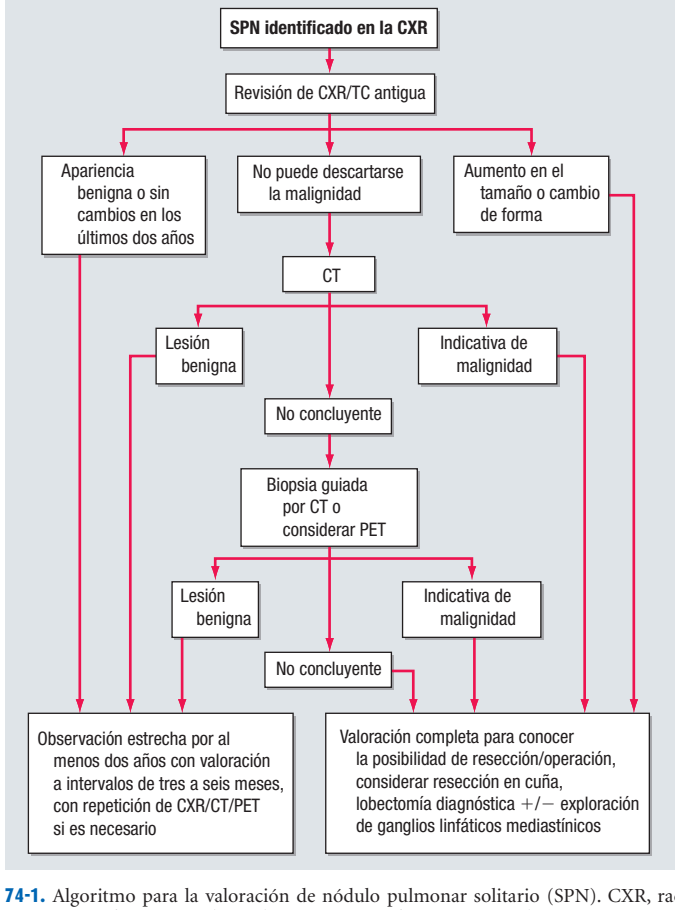
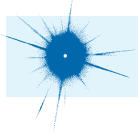


FIGURA 74-1. Algoritmo para la valoración de nódulo pulmonar solitario (SPN). CXR, radiografía torácica; CT, tomografía computadorizada; PET, tomografía por emisión de positrones.

9. Radioterapia para metástasis cerebrales, compresión medular, tumoraciones sintomáticas, lesiones óseas.
10. Hay que recomendar la suspensión del tabaquismo.
11. Los individuos con carcinoma broncoalveolar (3% de todos los pacientes con cáncer pulmonar) a menudo tienen mutaciones activas en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor*, EGF). Estos enfermos suelen responder a gefitinib o erlotinib, inhibidores del receptor del EGF).

PRONÓSTICO

Al momento del diagnóstico, sólo 20% de los pacientes tiene enfermedad localizada. La supervivencia general a cinco años es de 30% para varones y 50% para mujeres con enfermedad localizada, y 5% para los individuos con enfermedad avanzada.



Para obtener una descripción más detallada, véase Minna JD, Schiller JH, Cap. 85, pág. 551, en HPMI-17.

75 Cáncer de mama

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Es el tumor más frecuente en las mujeres; en Estados Unidos, cada año se diagnostica en 183 000 mujeres y 40 000 mueren por cáncer mamario. Los varones también sufren cáncer mamario, con una proporción entre mujeres y varones de 150:1. Este tumor es dependiente de hormonas. Las mujeres con menarca tardía, menopausia temprana y primer embarazo de término para los 18 años de edad tienen un riesgo mucho menor. La mujer estadounidense promedio tiene un riesgo aproximado de uno en nueve de desarrollar cáncer mamario en toda su vida. Las grasas alimenticias son un factor de riesgo controvertido. Los anticonceptivos orales tienen poco o ningún efecto en el riesgo y reducen el riesgo de cáncer endometrial y ovárico. La interrupción voluntaria del embarazo no aumenta el peligro. Es probable que el tratamiento de sustitución estrogénica incremente un poco el riesgo, pero al parecer los efectos beneficiosos de los estrógenos en la calidad de vida, la densidad mineral ósea y el menor riesgo de cáncer colorrectal son superados por el incremento en la enfermedad cardiovascular y trombótica. Las mujeres que reciben radioterapia antes de los 30 años tienen mayor peligro. El riesgo de cáncer mamario se incrementa cuando una hermana y la madre tuvieron la enfermedad.

GENÉTICA

Tal vez 8 a 10% de los casos de cáncer mamario sea familiar. Las mutaciones *BRCA-1* representan cerca del 5%. La *BRCA-1* se encuentra en el cromosoma 17q21 y parece participar en la reparación del DNA aunada a la transcripción. Las mujeres judías asquenazíes tienen una probabilidad del 1% de tener una mutación frecuente (deleción de adenina y guanina en la posición 185). El síndrome *BRCA-1* incluye riesgo más alto de cáncer ovárico en mujeres y cáncer prostático en varones. Es probable que *BRCA-2* en el cromosoma 11 explique del 2 al 3% de los casos de cáncer mamario. Las mutaciones se acompañan de un mayor riesgo de cáncer mamario en varones y mujeres. Las mutaciones de la línea germinal en p53 (síndrome de Li-Fraumeni) son muy raras, pero en tales familias se presentan cáncer mamario, sarcomas y otros tumores malignos. Las mutaciones

de la línea germinal en *hCHK2* y *PTEN* podrían explicar algunos casos de cáncer mamario familiar. Los cánceres mamarios esporádicos muestran muchas alteraciones genéticas, como la expresión excesiva de *HER2/neu* en 25% de los casos, mutaciones p53 en 40% y pérdida de heterocigosidad en otros loci.

DIAGNÓSTICO

Por lo general, el cáncer mamario se diagnostica mediante biopsia de un nódulo detectado en una mamografía o por palpación. Debe instarse a las mujeres para que exploren sus mamas cada mes. En las premenopáusicas, las tumoraciones cuestionables o no sospechosas (pequeñas) deben examinarse de nuevo dos a cuatro semanas después (**fig. 75-1**). Una tumoración en una premenopáusica que persiste durante todo el ciclo y cualquier tumoración en una posmenopáusica debe someterse a aspiración. Si la masa es un quiste lleno de líquido no sanguinolento que desaparece con la aspiración, la paciente regresa a la detección de rutina. Si la aspiración del quiste deja una tumoración residual o revela líquido sanguinolento, es preciso realizar mamografía y biopsia por escisión. Si la masa es sólida, la paciente se somete a mamografía y biopsia por escisión. Está demostrado que la mamografía de detección practicada en años alternos a partir de los 50 años salva vidas. La controversia sobre la mamografía de detección a partir de los 40 años tiene que ver con los hechos siguientes: 1) la enfermedad es mucho menos frecuente en el grupo de 40 a 49 años y la detección casi siempre es menos exitosa para los problemas menos frecuentes; 2) el estudio de anormalidades mamográficas en el grupo de 40 a 49 años de edad diagnostica cánceres con menor frecuencia, y 3) cerca del 50% de las mujeres que se someten a detección anual durante el quinto

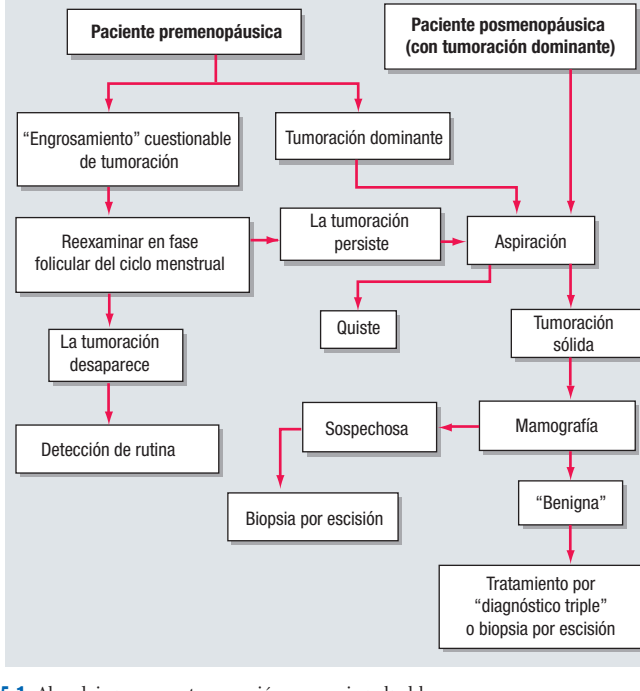


FIGURA 75-1. Abordaje para una tumoración mamaria palpable.

decenio de edad tienen alguna anormalidad en algún momento que requiere un procedimiento diagnóstico (casi siempre biopsia), pero muy pocas valoraciones revelan cáncer. Sin embargo, muchos creen en el valor de la mamografía de detección a partir de los 40 años. Después de 13 a 15 años de seguimiento, las mujeres que iniciaron la detección a los 40 años tienen un pequeño beneficio en cuanto a la supervivencia. Las mujeres con cáncer mamario familiar tienen más a menudo resultados negativos falsos en las mamografías. Las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) son un mejor recurso de detección en estas mujeres.

ESTADIFICACIÓN

El tratamiento y el pronóstico dependen de la etapa de la enfermedad (**cuadro 75-1**). A menos que la tumoración mamaria sea grande o esté fija a la pared torácica, se realiza la estadificación de la axila ipsolateral al momento de la tumorectomía (véase más adelante). En pacientes en una etapa determinada, las características individuales del tumor influyen en el pronóstico: la expresión de receptor estrogénico mejora el pronóstico, mientras que la expresión excesiva de *HER-2/neu*, la mutación en p53, la fracción de crecimiento alta y la aneuploidía agravan el pronóstico. El cáncer mamario puede diseminarse casi a cualquier sitio, pero con mayor frecuencia lo hace a los huesos, pulmones, hígado, tejido blando y cerebro.

Rx Tratamiento de cáncer de mama

En el **cuadro 75-2** se muestra el índice de supervivencia a cinco años por etapa. El tratamiento varía según la etapa de la enfermedad.

El carcinoma ductal *in situ* es un tumor no invasor presente en los conductos mamarios. El tratamiento de elección es la escisión amplia con radioterapia mamaria. En un estudio, el tamoxifén complementario redujo más el riesgo de recurrencia.

El cáncer de mama invasor puede clasificarse como operable, avanzado local y metastásico. En el cáncer mamario operable, el resultado del tratamiento primario es el mismo con mastectomía radical modificada o tumorectomía seguida de radiación mamaria. La disección axilar puede sustituirse con biopsia del ganglio centinela para valorar la afectación ganglionar. El ganglio centinela se identifica mediante la inyección de un pigmento en el sitio del tumor durante la operación; el primer ganglio en el que aparece el pigmento es el ganglio centinela. Las mujeres con tumores menores de 1 cm y ganglios axilares negativos no requieren tratamiento complementario aparte de la tumorectomía primaria y la radiación mamaria. La quimioterapia combinada complementaria por seis meses parece beneficiar a las premenopáusicas con ganglios linfáticos positivos; a las premenopáusicas y posmenopáusicas con ganglios negativos, pero con tumores grandes o factores pronósticos desfavorables, y a las posmenopáusicas con ganglios linfáticos positivos cuyos tumores no expresan receptores tumorales. Los tumores positivos al receptor estrogénico que miden más de 1 cm, con o sin afectación de ganglios linfáticos, se tratan con inhibidores de la aromatasa. Las pacientes que iniciaron el tratamiento con tamoxifeno antes que se aprobaran los inhibidores de la aromatasa deben cambiar a un inhibidor de la aromatasa después de cinco años con tamoxifeno y continuar por cinco años más.

La quimioterapia complementaria se agrega al tratamiento hormonal de mujeres con tumores positivos para receptor estrogénico y ganglios positivos, y se usa sin tratamiento hormonal en aquellas sin receptores para estrógeno y con ganglios positivos, ya sean premenopáusicas o posmenopáusicas. Se han usado varios regímenes. Parece que el más eficaz es de cuatro ciclos de doxorrubicina, 60 mg/m^2, más ciclofosfamida, 600 mg/m^2, IV el día 1 de cada ciclo de tres semanas, seguido de cuatro ciclos de paclitaxel, 175 mg/m^2, en infusión por 3 h el día 1 de cada ciclo de tres semanas. La actividad de otras combinaciones está en proceso de investigación. En las premenopáusicas, la ablación ovárica [p. ej., con goserelina, inhibidor de la hormona liberadora de hormona luteinizante (*luteinizing hormone-releasing hormone*, LHRH)] puede ser tan eficaz como la quimioterapia complementaria.

CUADRO 75-1 ESTADIFICACIÓN DE CÁNCER MAMARIO

Tumor primario (T)	
T0	Sin evidencia de tumor primario
TIS	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor ≤2 cm
T1a	Tumor >0.1 cm, pero ≤0.5 cm
T1b	Tumor >0.5, pero ≤1 cm
T1c	Tumor >1 cm, pero ≤2 cm
T2	Tumor >2 cm, pero ≤5 cm
T3	Tumor >5 cm
T4	Extensión a pared torácica, inflamación, lesiones satélite, ulceraciones
Ganglios linfáticos regionales (N)	
PN0(i−)	Sin metástasis histológica a ganglios linfáticos, IHC negativa
PN0(i+)	Sin metástasis histológica a ganglios linfáticos, IHC positiva, sin cúmulo IHC mayor de 0.2 mm
PN0(mol−)	Sin metástasis histológica a ganglios linfáticos, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR)[a]
PN0(mol+)	Sin metástasis histológica a ganglios linfáticos, hallazgos moleculares positivos (RT-PCR)[a]
PN1	Metástasis en uno a tres ganglios linfáticos axilares, o en ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por disección de ganglio centinela, pero sin datos clínicos
PN1mi	Micrometástasis (>0.2 mm, ninguna >2.0 mm)
PN1a	Metástasis en uno a tres ganglios linfáticos axilares
PN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos con daño microscópico detectado por disección de ganglio centinela, pero *sin datos clínicos*[b]
PN1c	Metástasis en uno a tres ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamarios internos con daño microscópico detectado por disección de ganglio centinela, pero sin datos clínicos.[b] (Si hay más de tres ganglios linfáticos axilares positivos, los ganglios mamarios internos se clasifican como pN3b para reflejar el aumento de carga tumoral)
pN2	Metástasis en cuatro a nueve ganglios linfáticos axilares o en ganglios mamarios internos con evidencia clínica en *ausencia* de metástasis a ganglios linfáticos axilares
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios mamarios internos ipsolaterales con evidencia clínica,[c] o en más de tres ganglios axilares con metástasis microscópica sin datos clínicos en ganglios mamarios internos, o en ganglios supraclaviculares ipsolaterales
Metástasis distante (M)	
M0	Sin metástasis distantes
M1	Metástasis distantes (incluye diseminación a ganglios supraclaviculares ipsolaterales)

(*continúa*)

CUADRO 75-1 ESTADIFICACIÓN DE CÁNCER MAMARIO (*CONTINUACIÓN*)

Grupos por etapa			
Etapa 0	TIS	N0	M0
Etapa I	T1	N0	M0
Etapa IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Etapa IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Etapa IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Etapa IIIB	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
Etapa IIIC	Cualquier T	N3	M0
Etapa IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

[a] RT-PCR, transcriptasa inversa/reacción en cadena de la polimerasa; IHC, inmunohistoquímica.
[b] La evidencia clínica se define como la detección en estudios de imágenes (excepto linfocentelleografía) o por exploración clínica.
[c] T1 incluye T1 mic.
Fuente: Usado con autorización del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, Chicago, Illinois. La fuente original de este material es el *AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition* (2002), publicado por Springer-New York, *www.springeronline.com*

El tratamiento complementario con tamoxifeno (20 mg/día por cinco años) o un inhibidor de la aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestano) se administra en premenopáusicas o posmenopáusicas con tumores que expresan receptores estrogénicos, con ganglios positivos o con ganglios negativos, pero con grandes tumores o factores de pronóstico desfavorable. El cáncer mamario recurre en casi la mitad de las pacientes con enfermedad localizada. El tratamiento complementario en dosis altas con apoyo medular no parece beneficiar ni siquiera a las mujeres con alto riesgo de recurrencia.

Las pacientes con cáncer mamario avanzado localmente se benefician con la quimioterapia combinada neoadyuvante (p. ej., CAF: ciclofosfamida 500 mg/m^2, doxorrubicina 50 mg/m^2 y 5-fluorouracilo 500 mg/m^2 todos IV los días 1 y 8 de un ciclo mensual por seis ciclos) seguido de cirugía más radioterapia mamaria.

El tratamiento para la enfermedad metastásica depende del estado de receptor estrogénico y el criterio terapéutico. No se conoce un tratamiento que cure a las pacientes con enfermedad me-

CUADRO 75-2 ÍNDICE DE SUPERVIVENCIA A CINCO AÑOS EN CÁNCER MAMARIO POR ETAPA

Etapa	Supervivencia a 5 años (porcentaje de pacientes)
0	99
I	92
IIA	82
IIB	65
IIIA	47
IIIB	44
IV	14

Fuente: Datos modificados del *National Cancer Institute* — Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER).

tastásica. Los estudios aleatorizados no muestran que el tratamiento en dosis altas con apoyo de citoblastos hemopoyéticos mejore la supervivencia. La mediana de supervivencia es cercana a 16 meses con el tratamiento convencional: inhibidores de la aromatasa para tumores con receptores estrogénicos y quimioterapia combinada para tumores sin receptores estrogénicos. Las pacientes cuyos tumores expresan *HER2/neu* tienen mayores índices de respuesta si se agrega trastuzumab (anti-*HER2/neu*) a la quimioterapia. Algunos sugieren el uso secuencial de fármacos individuales en caso de enfermedad metastásica. Los medicamentos activos en la enfermedad resistente a antraciclina y taxano son capecitabina, vinorelbina, gemcitabina, irinotecán y compuestos de platino. Las mujeres en las que la enfermedad avanza durante el tratamiento complementario con tamoxifeno podrían beneficiarse con un inhibidor de la aromatasa, como letrozol o anastrozol. La mitad de las pacientes que responde a un tratamiento endocrino responde a otro. Los bisfosfonatos reducen las complicaciones esqueléticas y podrían favorecer los efectos antitumorales de otros tratamientos. La radioterapia es útil como paliativo sintomático.

Prevención del cáncer de mama

Las mujeres con cáncer mamario tienen un riesgo de 0.5% por año de desarrollar un segundo cáncer mamario. Las pacientes con mayor riesgo de cáncer mamario pueden reducirlo en 49% si toman tamoxifeno durante cinco años. Es probable que los inhibidores de la aromatasa sean al menos tan eficaces como el tamoxifeno y están en estudio. Las mujeres con mutaciones *BRCA-1* pueden disminuir el riesgo en 90% con la mastectomía simple.

Para obtener una descripción más detallada, véase Lippman ME, Cap. 86, pág. 563, en HPMI-17.

76 Tumores del tubo digestivo

CARCINOMA ESOFÁGICO

En 2008, en Estados Unidos se diagnosticaron 16 470 casos y 14 280 muertes por este tumor; es menos frecuente en mujeres que en varones. La incidencia más alta se alcanza en regiones focales de China, Irán, Afganistán, Siberia, Mongolia. En Estados Unidos, afecta con mayor frecuencia a individuos de raza negra que a blancos; casi siempre se presenta en el sexto decenio de edad o después; la supervivencia a cinco años es menor al 5% porque casi todos los pacientes se presentan con enfermedad avanzada.

Patología. En 60% de los casos se trata de carcinoma epidermoide, más a menudo en los dos tercios superiores; menos del 40% es adenocarcinoma, casi siempre en el tercio distal, y surge en la región de metaplasia columnar (esófago de Barrett), tejido glandular o como extensión directa del adenocarcinoma gástrico proximal. El linfoma y melanoma son raros.

Factores de riesgo. Principales factores de riesgo para carcinoma epidermoide: alcoholismo, tabaquismo (la combinación tiene efecto sinérgico). Otros riesgos: ingestión de lejía y estenosis esofágica, exposición a radiación, cáncer de cabeza y cuello, acalasia, opiáceos fumados, síndrome de Plummer-Vinson, tilosis, ingestión crónica de té demasiado caliente, deficiencia de vitamina A, zinc, molibdeno. El esófago de Barrett conlleva el riesgo de adenocarcinoma.

Manifestaciones clínicas. Disfagia progresiva (primero con sólidos, luego líquidos); es frecuente la pérdida rápida de peso, dolor torácico (por diseminación mediastínica), odinofagia, aspiración pulmonar (obstrucción, fístula traqueoesofágica), ronquera (parálisis de nervio laríngeo), hipercalciemia (hipersecreción de péptido relacionado con la hormona paratiroidea en los carcinomas escamosos); la hemorragia es infrecuente, a veces grave; a menudo, la exploración no tiene datos anormales.

Diagnóstico. El trago de bario con doble contraste es útil como prueba inicial en la disfagia; la esofagogastroscopia es la prueba más sensible y específica; se confirma con la combinación de biopsia endoscópica y examen citológico de muestra obtenida con cepillado mucoso (ninguno es lo bastante sensible por sí solo); la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y la ecografía endoscópica permiten valorar la diseminación local y ganglionar.

Rx Tratamiento del carcinoma esofágico

La resección quirúrgica es factible sólo en 40% de los casos; se acompaña de un alto índice de complicaciones (fístula, absceso, aspiración). *Carcinoma epidermoide:* la resección quirúrgica después de quimioterapia [5-fluorouracilo (5FU), cisplatino] más radioterapia prolonga la supervivencia y puede mejorar el índice de curación. *Adenocarcinoma:* rara vez es posible la resección curativa; menos del 20% de los individuos con tumores resecables sobrevive cinco años. Las medidas paliativas son ablación con láser, dilatación mecánica, radioterapia y una prótesis luminal para evitar el paso por el tumor. Muchas veces es necesaria la gastrostomía o yeyunostomía para apoyo nutricional.

CARCINOMA GÁSTRICO

La mayor incidencia se observa en Japón, China, Chile, Irlanda; la incidencia va en descenso en todo el mundo, hasta la octava parte en Estados Unidos en los últimos 60 años. En 2008 hubo 21 500 casos nuevos y 10 880 muertes. Proporción varones:mujeres, 2:1; la incidencia máxima se alcanza entre el sexto y séptimo decenios; la supervivencia general a cinco años es menor del 15%.

Factores de riesgo. Mayor incidencia en grupos socioeconómicos inferiores; los estudios de emigrantes y sus descendientes sugieren un componente ambiental. Varios factores alimenticios se relacionan con el incremento de la incidencia: nitratos, alimentos ahumados, alimentos muy salados. El componente genético se sugiere por el aumento de la incidencia en familiares en primer grado de los sujetos afectados; otros factores de riesgo son gastritis atrófica, infección con *Helicobacter pylori*, gastrectomía Billroth II, gastroyeyunostomía, pólipos gástricos adenomatosos, anemia perniciosa, pólipos gástricos hiperplásicos (los últimos dos se relacionan con gastritis atrófica), enfermedad de Ménétrier; hay un ligero aumento del riesgo con el grupo sanguíneo A.

Patología. Adenocarcinoma en 85%; casi siempre es focal (polipoide, ulcerativo) y dos tercios surgen en el antro o la curvatura menor, con frecuencia ulcerativo ("tipo intestinal"); menos a menudo es infiltrativo difuso (linitis plástica) o de diseminación superficial (lesiones difusas más frecuentes en pacientes jóvenes, presenta menos variación geográfica, su pronóstico es en extremo malo). Se disemina sobre todo a ganglios locales, hígado, peritoneo; la diseminación sistémica es infrecuente. El linfoma representa 15% (el sitio extraganglionar más frecuente en individuos inmunocompetentes), ya sea como tumor de grado bajo del tejido linfoide relacionado con la mucosa (*mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT) o como linfoma difuso de gran malignidad de células B grandes. El leiomiosarcoma o tumor del estroma gastrointestinal (GIST) es raro.

Manifestaciones clínicas. Por lo general se presenta con molestia abdominal superior progresiva, a menudo con pérdida de peso, anorexia, náusea, hemorragia de tubo digestivo aguda o crónica (ulceración mucosa); disfagia (localización en cardias); vómito (afectación pilórica y extendida);

saciedad temprana; la exploración suele ser normal al comienzo de la evolución; más tarde, los signos más frecuentes son sensibilidad abdominal, palidez y caquexia; es infrecuente que haya una tumoración palpable; la diseminación metastásica a veces se manifiesta por hepatomegalia, ascitis, adenopatía supraclavicular izquierda o del grupo escaleno; una tumoración periumbilical, ovárica o prerrectal (repisa de Blumer), febrícula, anormalidades cutáneas (nódulos, dermatomiositis, acantosis nigricans o queratosis seborreica múltiple). Datos de laboratorio: anemia ferropénica en dos tercios de los pacientes; sangre oculta en heces en 80%; rara vez se acompaña de pancitopenia y anemia hemolítica microangiopática (por infiltración medular), reacción leucemoide, tromboflebitis migratoria o acantosis nigricans.

Diagnóstico. Es útil el trago de bario con doble contraste; la gastroscopia es la prueba más sensible y específica; confirmación patológica con biopsia y examen citológico de cepillados mucosos; las biopsias superficiales son menos sensibles para linfomas (a menudo submucosos); es importante distinguir las úlceras gástricas benignas de las malignas con múltiples biopsias, así como exámenes de seguimiento para demostrar la curación de la úlcera.

Rx Tratamiento del carcinoma gástrico

Adenocarcinoma: la gastrectomía ofrece la única oportunidad de curación (sólo es posible en menos de un tercio de los casos); los tumores raros que se limitan a la mucosa pueden extirparse con curación en 80%. En caso de invasión más profunda, las metástasis ganglionares disminuyen la supervivencia a cinco años al 20% de los pacientes con tumores extirpables en ausencia de diseminación metastásica evidente (**cuadro 76-1**). La CT y la ecografía endoscópica ayudan a determinar la posibilidad de extirpar el tumor. La gastrectomía subtotal tiene eficacia similar a la gastrectomía total para lesiones gástricas distales, pero con menor morbilidad; no hay beneficios claros con la extirpación del bazo y una parte del páncreas, ni con la extirpación radical de ganglios linfáticos. La quimioterapia complementaria (5FU/ácido folínico) más radioterapia después de la operación primaria producen un aumento de siete meses en la mediana de supervivencia. La quimioterapia neoadyuvante con epirrubicina, cisplatino y 5FU pueden descender la etapa del tumor y aumentar la eficacia de la cirugía. El tratamiento paliativo del dolor, la obstrucción y la hemorragia consiste en cirugía, dilatación endoscópica, radioterapia y quimioterapia.

Linfoma: el linfoma MALT de grado bajo se produce por infección con *H. pylori* y la erradicación de la infección induce remisiones completas en 50% de los casos; el resto responde a quimioterapia combinada que incluya ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona (CHOP) más rituximab. El linfoma difuso de células B grandes puede tratarse con CHOP más rituximab o con gastrectomía subtotal seguida de quimioterapia; la supervivencia a cinco años es de 50 a 60%.

Leiomiosarcoma: la resección quirúrgica es curativa en la mayoría de los pacientes. Los tumores que expresan cinasa de tirosina *c-kit* (CD117) — GIST — responden a mesilato de imatinib en un porcentaje importante de casos.

TUMORES GÁSTRICOS BENIGNOS

Son mucho menos frecuentes que los tumores gástricos malignos; los que se observan más a menudo son los pólipos hiperplásicos; los adenomas, hamartomas y leiomiomas son raros. El 30% de los adenomas y unos cuantos pólipos hiperplásicos se relacionan con tumor maligno gástrico. Los síndromes con poliposis incluyen el de Peutz-Jeghers y la poliposis familiar (hamartomas y adenomas), síndrome de Gardner (adenomas) y el de Cronkhite-Canada (pólipos cíclicos). Véase "Pólipos colónicos", más adelante.

Manifestaciones clínicas. Casi siempre son asintomáticos; a veces se presentan con hemorragia o molestia epigástrica vaga.

CUADRO 76-1 SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN PARA CARCINOMA GÁSTRICO

			Datos del *American College of Surgeons*	
Etapa	**TNM**	**Características**	**No. de casos, %**	**Supervivencia a 5 años, %**
0	TisN0M0	Ganglios negativos; limitado a la mucosa	1	90
IA	T1N0M0	Ganglios negativos; invasión de lámina propia o submucosa	7	59
IB	T2N0M0	Ganglios negativos; invasión de muscular propia	10	44
II	T1N2M0 T2N1M0	Ganglios positivos; invasión que excede la mucosa, pero dentro de la pared		
		o	17	29
	T3N0M0	Ganglios negativos; extensión a través de la pared		
IIIA	T2N2M0 T3N1-2M0	Ganglios positivos; invasión de la muscular propia o a través de la pared	21	15
IIIB	T4N0-1M0	Ganglios negativos; adherencia a tejido circundante	14	9
IV	T4N2M0	Ganglios positivos; adherencia a tejido circundante		
		o	30	3
	T1-4N0-2M1	Metástasis distantes		

Nota: TNM, tumor, ganglios, metástasis.

Rx Tratamiento de tumores gástricos benignos

Escisión endoscópica o quirúrgica.

TUMORES DEL INTESTINO DELGADO

Manifestaciones clínicas. Tumores infrecuentes (~5% de todas las neoplasias GI); casi siempre se manifiestan con hemorragia, dolor abdominal, pérdida de peso, fiebre u obstrucción intestinal (intermitente o fija); mayor incidencia de linfomas en individuos con enteropatía sensible a gluten, enfermedad de Crohn con afectación del intestino delgado, SIDA, trasplante previo de órgano, trastornos autoinmunitarios.

Patología. Por lo general son benignos; los más frecuentes son adenomas (casi siempre duodenales), leiomiomas (intramurales) y lipomas (casi siempre ileales); 50% de los tumores malignos es adenocarcinoma, por lo general en duodeno (en o cerca de la ampolla de Vater) o parte proximal de yeyuno, a menudo coexiste con adenomas benignos. Los linfomas intestinales primarios (no Hodgkin) representan 25% y se manifiestan como tumoración focal (tipo occidental), que suele ser un linfoma de células T relacionado con enfermedad celiaca previa, o como infiltración difusa (tipo Mediterráneo), que casi siempre es enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (*immunoproliferative small-intestinal disease*, IPSID; enfermedad de cadena pesada α); si es un linfoma MALT de células B relacionado con infección por *Campylobacter jejuni* puede manifestarse

como malabsorción intestinal. Los tumores carcinoides (por lo general asintomáticos) a veces causan hemorragia o intususcepción (véase más adelante).

Diagnóstico. La endoscopia y la biopsia son más útiles para tumores del duodeno y parte proximal del yeyuno; de lo contrario, el examen radiográfico con bario es la mejor prueba diagnóstica. La instilación directa de contraste en el intestino delgado (enteroclisis) a veces revela tumores que no se ven con la radiografía habitual del intestino delgado. A menudo se requiere angiografía (para detectar plexo vascular del tumor) o laparotomía para hacer el diagnóstico; la CT ayuda a valorar la extensión del tumor (sobre todo de linfomas).

Rx Tratamiento de los tumores del intestino delgado

Escisión quirúrgica. Parece que la quimioterapia complementaria es útil para el linfoma focal. Al parecer, el IPSID es curable con quimioterapia combinada empleada en caso de linfoma de gran malignidad más antibióticos orales (p. ej., tetraciclina). No se ha demostrado la utilidad de la quimioterapia o la radiación en otros tumores del intestino delgado.

PÓLIPOS COLÓNICOS

ADENOMAS TUBULARES

Están presentes en casi el 30% de los adultos; son pedunculados o sésiles, casi siempre asintomáticos; cerca del 5% causa presencia de sangre oculta en heces; pueden producir obstrucción; el riesgo general de degeneración maligna se relaciona con su tamaño (<2% si es <1.5 cm de diámetro; >10% si es >2.5 cm de diámetro) y es más alto en los pólipos sésiles. El 65% se observa en el recto y sigmoide. El diagnóstico se establece mediante enema con bario, sigmoidoscopia o colonoscopia. *Tratamiento:* colonoscopia completa para detectar lesiones sincrónicas (presentes en 30%), resección endoscópica (intervención quirúrgica si el pólipo es grande o inaccesible por colonoscopia), vigilancia de seguimiento con colonoscopia cada dos o tres años.

ADENOMAS VELLOSOS

Por lo general son más grandes que los adenomas tubulares al momento del diagnóstico; a menudo son sésiles; conllevan alto riesgo de malignidad (hasta 30% cuando son >2 cm); son más frecuentes en el lado izquierdo del colon; a veces se relacionan con diarrea secretoria rica en potasio. *Tratamiento:* igual que para los adenomas tubulares.

PÓLIPOS HIPERPLÁSICOS

Son asintomáticos; casi siempre son un hallazgo incidental en la colonoscopia; rara vez miden más de 5 mm, no tienen potencial maligno. No requieren tratamiento.

SÍNDROMES DE POLIPOSIS HEREDITARIA

Véase **cuadro 76-2**.

1. *Poliposis colónica familiar* (*familial polyposis coli*, FPC). Poliposis adenomatosa pancolónica difusa (hasta varios miles de pólipos); se hereda en forma autosómica dominante, relacionada con deleción en el gen de poliposis adenomatosa del colon (*adenomatous polyposis coli*, APC) en el cromosoma 5. Para los 40 años de edad hay carcinoma colónico en 100% por degeneración maligna del pólipo. *Tratamiento:* colectomía total profiláctica o colectomía subtotal con ileoproctostomía antes de los 30 años de edad; la resección subtotal evita la ileostomía, pero requiere vigilancia proctoscópica frecuente. Debe practicarse colonoscopia periódica o detección radiológica anual de hermanos e hijos de los pacientes con FPC hasta los 35 años de edad. Sulindac y otros antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) inducen regresión de pólipos e inhiben su desarrollo.

CUADRO 76-2 SÍNDROMES HEREDITARIOS (AUTOSÓMICOS DOMINANTES) DE POLIPOSIS GASTROINTESTINAL

Síndrome	Distribución de pólipos	Tipo histológico	Potencial maligno	Lesiones relacionadas
Poliposis adenomatosa familiar	Intestino grueso	Adenoma	Frecuente	Ninguna
Síndrome de Gardner	Intestinos grueso y delgado	Adenoma	Frecuente	Osteomas, fibromas, lipomas, quistes epidermoides, cánceres ampollares, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina
Síndrome de Turcot	Intestino grueso	Adenoma	Frecuente	Tumores cerebrales
Síndrome sin poliposis (de Lynch)	Intestino grueso (a menudo proximal)	Adenoma	Frecuente	Tumores ováricos y endometriales
Síndrome de Peutz-Jeghers	Intestinos delgado y grueso, estómago	Hamartoma	Raro	Pigmentación mucocutánea; tumores de ovario, mama, páncreas, endometrio
Poliposis juvenil	Intestinos delgado y grueso, estómago	Hamartoma, rara vez progresa a adenoma	Raro	Varias anormalidades congénitas

2. *Síndrome de Gardner.* Es una variante de FPC relacionada con tumores de tejido blando (quistes epidermoides, osteomas, lipomas, fibromas, desmoides). Hay mayor incidencia de pólipos gastroduodenales, adenocarcinoma ampollar. *Tratamiento:* igual que para FPC, vigilancia para detectar afectación del intestino delgado con prueba de sangre oculta en heces después de la colectomía.
3. *Síndrome de Turcot.* Variante rara de FPC con tumores cerebrales malignos relacionados. *Tratamiento:* igual que para poliposis colónica familiar.
4. *Síndrome sin poliposis.* Síndrome familiar con riesgo de hasta 50% de carcinoma colónico; mayor incidencia en el quinto decenio de edad; se relaciona con múltiples cánceres primarios (sobre todo endometrial); trastorno autosómico dominante; se debe a la reparación defectuosa de discrepancias en el DNA.
5. *Poliposis juvenil.* Múltiples hamartomas benignos del colon e intestino delgado; es frecuente la hemorragia intestinal. Otros síntomas son dolor abdominal, diarrea, intususcepción ocasional. Muy pocas veces recurre después de la escisión; riesgo bajo de cáncer colónico por degeneración maligna de pólipos adenomatosos esparcidos. La colectomía profiláctica es motivo de controversia.

6. *Síndrome de Peutz-Jeghers.* Numerosos pólipos hamartomatosos en todo el tubo digestivo, aunque hay más en el intestino delgado que en el colon. Es frecuente la hemorragia de tubo digestivo; aumento ligero del riesgo de desarrollo de cáncer en el tubo digestivo y en sitios ajenos a éste. No se recomienda la intervención quirúrgica profiláctica.

CÁNCER COLORRECTAL

Es el segundo cáncer interno más frecuente en los seres humanos; causa 10% de las muertes relacionadas con cáncer en Estados Unidos; la incidencia aumenta en forma drástica después de los 50 años de edad y tiene casi la misma frecuencia en varones y mujeres. En 2008 hubo 148 810 casos nuevos y 49 960 muertes.

Etiología y factores de riesgo. Casi todos los cánceres colónicos surgen de pólipos adenomatosos. Ya se definieron los pasos genéticos del pólipo a la displasia, al carcinoma *in situ* o cáncer invasor, incluida la mutación puntual en el protooncogén K-*ras*, la hipometilación del DNA que conduce a una expresión génica más intensa, pérdida alélica del gen *APC* (un supresor tumoral), pérdida alélica en el gen *DCC* (eliminado en el cáncer de colon) en el cromosoma 18 y pérdida y mutación de p53 en el cromosoma 17. El cáncer de colon hereditario sin poliposis se produce por mutaciones en los genes para reparación de discrepancia de DNA, el gen *hMSH2* en el cromosoma 2 y el gen *hMLH1* en el cromosoma 3. Las mutaciones conducen al cáncer de colon y otros cánceres. El diagnóstico requiere tres o más familiares con cáncer de colon, uno de los cuales debe ser familiar en primer grado; uno o más casos diagnosticados antes de los 50 años, y afectación de al menos dos generaciones. Los factores ambientales también participan; la prevalencia es más alta en países desarrollados, áreas urbanas, grupos socioeconómicos favorecidos; el riesgo es mayor en personas con hipercolesterolemia, coronariopatía. Hay una correlación del riesgo con la alimentación rica en grasas animales y con poca fibra, aunque no se ha demostrado el efecto directo de la dieta; el riesgo es menor con la complementación alimenticia de calcio a largo plazo y, tal vez, con la ingestión diaria de ácido acetilsalicílico. El riesgo se incrementa en familiares en primer grado de los pacientes; las familias con mayor prevalencia de cáncer, así como en las mujeres con antecedente de cáncer mamario o ginecológico y los individuos con síndromes de poliposis familiar, antecedente de colitis ulcerativa o colitis de Crohn por más de 10 años, antecedente de ureterosigmoidostomía más antiguo de 15 años. Los tumores en pacientes con antecedentes familiares importantes de neoplasias malignas a menudo se sitúan en la parte derecha del colon y muchas veces se presentan antes de los 50 años. La prevalencia es alta en individuos con bacteriemia por *Streptococcus bovis*.

Patología. Casi siempre adenocarcinoma; 75% se sitúa distal al ángulo esplénico (excepto cuando se relaciona con poliposis o síndromes de cáncer hereditario); pueden ser polipoides, sésiles, vegetantes o constrictivos; el subtipo y el grado de diferenciación no se relacionan con la evolución. El grado de invasividad en la operación (clasificación de Dukes) es el mejor factor predictivo individual del pronóstico (**fig. 76-1**). Los tumores en el recto y sigmoide pueden diseminarse pronto a los pulmones por el drenaje venoso paravertebral sistémico de esta región. Otros factores predictivos de mal pronóstico: antígeno carcinoembrionario (*carcinoembryonic antigen*, CEA) sérico preoperatorio >5 ng/ml (>5 μg/L), escasa diferenciación en el examen histológico, perforación intestinal, invasión venosa, adherencia a órganos adyacentes, aneuploidía, deleciones específicas en los cromosomas 5, 17, 18 y mutación del protooncogén *ras*. El 15% presenta defectos en la reparación del DNA.

Manifestaciones clínicas. Los cánceres en el lado izquierdo del colon se presentan más a menudo con hemorragia rectal, alteración de los hábitos intestinales (estenosis, estreñimiento, diarrea intermitente, tenesmo) y dolor abdominal o lumbalgia; los cánceres cecales o del colon ascendente con frecuencia se manifiestan con síntomas de anemia, sangre oculta en heces o pérdida de peso. Otras complicaciones: perforación, fístula, vólvulo, hernia inguinal. Datos de laboratorio: anemia en 50% de las lesiones del lado derecho.

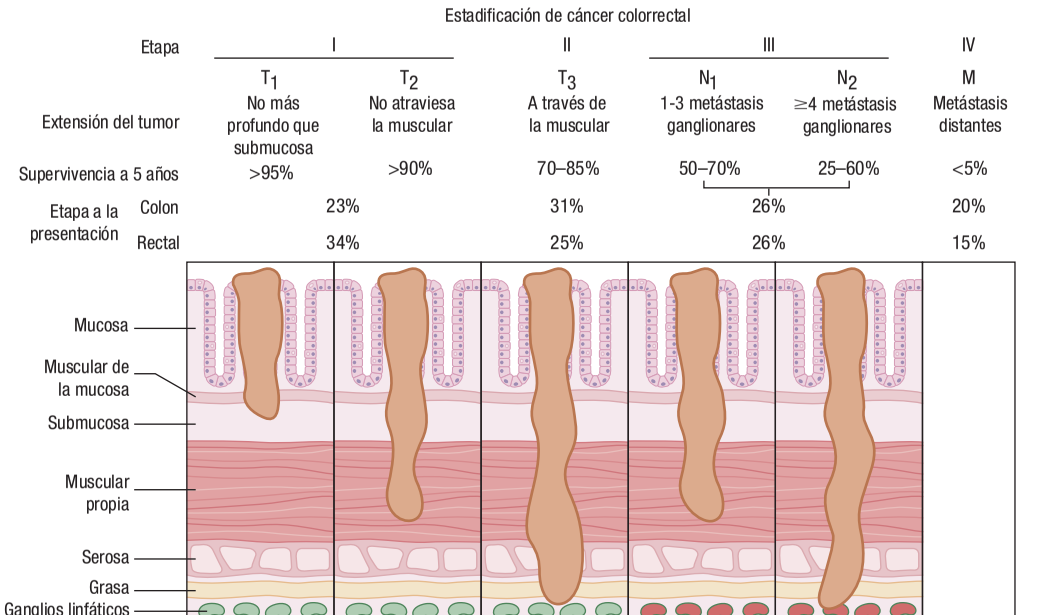


FIGURA 76-1. Estadificación y pronóstico para pacientes con cáncer colorrectal.

Diagnóstico. El diagnóstico oportuno se facilita con la detección en personas asintomáticas mediante prueba de sangre oculta en heces (véase más adelante); más del 50% de todos los cánceres de colon está al alcance de un sigmoidoscopio flexible de 60 cm; la enema con bario y contraste con aire permite diagnosticar cerca del 85% de los cánceres colónicos que no están al alcance del sigmoidoscopio; la colonoscopia es la prueba más sensible y específica, permite realizar la biopsia del tumor y extirpar pólipos sincrónicos (lo que previene la conversión neoplásica), pero es más costosa. No se ha demostrado que la colonoscopia radiográfica o virtual sea un mejor método diagnóstico que la colonoscopia.

Rx Tratamiento del cáncer colorrectal

Enfermedad local: resección quirúrgica del segmento colónico que contiene el tumor, el estudio preoperatorio para valorar el pronóstico y la estrategia quirúrgica incluye colonoscopia completa, radiografías torácicas, pruebas bioquímicas hepáticas, concentración plasmática de CEA y posible CT abdominal. Es posible la resección de metástasis hepáticas aisladas en casos seleccionados. La radioterapia complementaria a la pelvis (con o sin quimioterapia concomitante con 5FU) disminuye el índice de recurrencia local de carcinoma rectal (sin efecto aparente en la supervivencia); la radioterapia no es beneficiosa en tumores colónicos; la radioterapia preoperatoria puede mejorar la posibilidad de resección y el control local en individuos con cáncer rectal. La escisión mesorrectal total es más eficaz que la resección anteroposterior convencional en el cáncer rectal. La quimioterapia complementaria (5FU/ácido folínico más oxaliplatino, o FOLFOX más bevacizumab, o 5FU/ácido folínico más irinotecán, o FOLFIRI) disminuye el índice de recurrencia y mejora la supervivencia en la etapa C (III). El beneficio en la supervivencia con la terapéutica complementaria no es tan claro en los tumores en etapa B (II). La cuantificación periódica del CEA sérico es útil para el seguimiento del tratamiento y la valoración de recurrencias. *Seguimiento después de resección curativa:* pruebas hepáticas anuales, biometría hemática completa, seguimiento radiológico o colonoscópico en un año (si es normal, repetir cada tres años, con detección habitual intermedia) (véase más adelante); si se detectan pólipos, repetir un año después de la resección. *Tumor avanzado* (resección local imposible o metastásico): quimioterapia sistémica (5FU/ácido folínico más oxaliplatino más bevacizumab); por lo general, se usa irinotecán en el segundo tratamiento; parece que los anticuerpos contra el receptor EGF (cetuximab, panitumumab) intensifican el efecto de la quimioterapia; la quimioterapia intraarterial [floxuridina (FUDR)] o la radioterapia puede paliar síntomas por metástasis hepáticas.

Prevención. La detección oportuna del carcinoma colónico se facilita con la detección habitual de sangre oculta en heces, pero su sensibilidad es sólo cercana al 50% para carcinoma; la especificidad para tumor o pólipo es ~25 a 40%. Resultados positivos falsos: ingestión de carne roja, hierro, ácido acetilsalicílico, hemorragia de tubo digestivo alto. Resultados negativos falsos: ingestión de vitamina C, hemorragia intermitente. Se recomiendan examen rectal digital anual y la prueba de sangre oculta en heces para individuos mayores de 40 años, detección con sigmoidoscopio flexible cada tres años después de los 50 años de edad, a menor edad en pacientes con riesgo alto (véase antes). La valoración cuidadosa de todos los enfermos con resultado positivo en prueba de sangre oculta en heces (sigmoidoscopia flexible y enema con bario y contraste con aire o colonoscopia sola) revela pólipos en 20 a 40% y carcinoma casi en 5%. La detección sistemática de personas asintomáticas permite la detección más temprana de cáncer colónico (o sea en una etapa de Dukes anterior) y hay más posibilidades de resección; el descenso en la mortalidad por carcinoma colónico se observa sólo después de 13 años de seguimiento. La valoración más intensiva de familiares en primer grado de pacientes con carcinoma de colon a menudo incluye enema con contraste de bario y aire o colonoscopia para detección sistemática después de los 40 años. Los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 parecen prevenir el desarrollo de pólipos e inducir regresión en grupos de alto riesgo, pero por ahora no se recomiendan para personas con riesgo promedio.

CÁNCER ANAL

Representa 1 a 2% de los cánceres del intestino grueso, con 5 070 casos y 680 muertes en 2008; se relaciona con irritación crónica, por ejemplo por condilomas acuminados, fisuras/fístulas perianales, hemorroides crónicas, leucoplaquia, traumatismo por coito anal. Afecta más a menudo a las mujeres que a los varones. Los varones homosexuales tienen un mayor riesgo. Es factible que el virus del papiloma humano tenga un papel etiológico. Se manifiesta con hemorragia, dolor y una tumoración perianal. La radioterapia más quimioterapia (5FU y mitomicina) inducen una respuesta completa en 80% cuando la lesión primaria es menor de 3 cm. La resección abdminoperineal con colostomía permanente se reserva para las lesiones grandes o cuando la enfermedad recurre después de quimioterapia y radiación.

TUMORES HEPÁTICOS BENIGNOS

Los adenomas hepatocelulares son más frecuentes en mujeres en el tercer o cuarto decenio de edad que toman anticonceptivos orales. La mayor parte se descubre en forma incidental, pero pueden causar dolor; la hemorragia dentro del tumor llega a causar colapso circulatorio. El 10% se convierte en tumor maligno. Las mujeres con estos adenomas deben suspender los anticonceptivos orales. Los tumores grandes cerca de la superficie hepática pueden extirparse. La hiperplasia nodular focal también es más frecuente en mujeres, pero parece que no se debe a los anticonceptivos orales. En la angiografía, las lesiones son vasculares y tienen tabicaciones; casi siempre son asintomáticas.

CARCINOMA HEPATOCELULAR

En 2008 hubo cerca de 21 370 casos en Estados Unidos, pero es probable que sea el tumor más frecuente en todo el mundo. La proporción varones:mujeres es 4:1; por lo general, el tumor se desarrolla en el hígado cirrótico de personas en el quinto o sexto decenio de vida. La alta incidencia en Asia y África se debe a la relación etiológica entre este tipo de cáncer y las infecciones por hepatitis B o C. La exposición a aflatoxina contribuye a la etiología y deja una firma molecular, una mutación en el codón 249 del gen para p53.

Modos de presentación. El paciente con hepatopatía conocida tiene una anormalidad en la ecografía, incremento de la fetoproteína α (AFP) o des-gamma-carboxi-protrombina (DCP) debido a la ausencia de vitamina K; resultado anormal en pruebas de función hepática; caquexia, dolor abdominal y fiebre.

Manifestaciones físicas. Ictericia, astenia, prurito, temblores, desorientación, hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis, edema periférico.

Rx Tratamiento del carcinoma hepatocelular

La opción terapéutica es la resección quirúrgica o el trasplante hepático, pero rara vez tiene éxito. La ablación con radiofrecuencia puede inducir regresión de los tumores pequeños. El sorafenib produce respuestas parciales que duran unos cuantos meses.

Detección sistemática y prevención. La detección sistemática en las poblaciones en riesgo ha tenido resultados contradictorios. La vacuna para hepatitis B previene la enfermedad. El interferón α (IFN-α) puede prevenir el cáncer hepático en personas con hepatitis C crónica activa y tal vez en aquellos con hepatitis B. La administración de ribavirina ± IFN-α es el tratamiento más eficaz para la hepatitis C crónica.

CÁNCER PANCREÁTICO

En 2008, en Estados Unidos hubo cerca de 37 680 casos nuevos y 34 290 muertes. La incidencia ha disminuido un poco, pero casi todos los casos diagnosticados son letales. Por lo general, los tumo-

res son adenocarcinomas ductales y no se detectan hasta que la enfermedad está diseminada. Cerca del 70% de los tumores se sitúa en la cabeza del páncreas, 20% en el cuerpo y 10% en la cola. Se han observado mutaciones en K-*ras* en 85% de los tumores; también se ha implicado al inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina p16 en el cromosoma 9. La diabetes de larga evolución, la pancreatitis crónica y el tabaquismo aumentan el riesgo; la ingestión de café, el alcoholismo y la colelitiasis, no. Los enfermos se presentan con dolor y pérdida de peso, el dolor a menudo se alivia al inclinarse hacia delante. Muchas veces, la ictericia complica los tumores de la cabeza pancreática a causa de obstrucción biliar. En 10% es posible hacer una resección quirúrgica curativa. La quimioterapia complementaria (5FU) beneficia a algunos pacientes después de la resección. La gemcitabina más erlotinib o capecitabina pueden paliar los síntomas en individuos con enfermedad avanzada.

TUMORES ENDOCRINOS DEL TUBO DIGESTIVO Y PÁNCREAS

TUMOR CARCINOIDE

Los tumores carcinoides representan 75% de los tumores endocrinos del tubo digestivo; la incidencia es cercana a 15 casos por millón de habitantes. El 90% se origina en las células de Kulchitsky del tubo digestivo, más a menudo en el apéndice, íleon y recto. Los tumores carcinoides del intestino delgado y bronquio tienen una evolución más maligna que aquellos presentes en otros sitios. Cerca del 5% de los pacientes con tumores carcinoides tiene síntomas del síndrome carcinoide; la tríada clásica es rubor cutáneo, diarrea y cardiopatía valvular. Para tumores de origen en el tubo digestivo, los síntomas implican metástasis hepáticas.

El diagnóstico puede establecerse si se detecta el sitio del tumor o se comprueba la producción mayor de 15 mg al día del metabolito de serotonina, ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en la orina. La centelleografía con octreótido permite identificar los sitios de tumor primario y metastásico en casi dos tercios de los casos.

Rx Tratamiento del tumor carcinoide

Resección quirúrgica cuando sea factible. Los síntomas pueden controlarse con antagonistas de la histamina y octreótido, 150 a 1 500 mg al día en tres dosis. La embolización de la arteria hepática y quimioterapia (5FU más estreptozocina o doxorrubicina) se han usado en la enfermedad metastásica. En ocasiones, IFN-α en dosis de 3 a 10 millones de unidades por vía subcutánea tres veces a la semana alivia los síntomas. El pronóstico varía desde 95% de supervivencia a cinco años para la enfermedad localizada, hasta 20% a los cinco años para aquellos con metástasis hepáticas. La mediana de supervivencia de los pacientes con síndrome carcinoide es de 2.5 años desde el primer episodio de ruboración.

TUMORES DE CÉLULAS DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS

Los gastrinomas, insulinomas, VIP-omas, glucagonomas y somatostatinomas representan la gran mayoría de los tumores de células del islote pancreático; sus características se presentan en el **cuadro 76-3**. Los tumores reciben el nombre de la principal hormona que producen. Por lo general son de crecimiento lento y causan síntomas derivados de la producción hormonal. Los *gastrinomas* y la *enfermedad por úlcera péptica* constituyen el síndrome de Zollinger-Ellison. Los gastrinomas son raros (cuatro casos por cada 10 millones de habitantes) y en 25 a 50% de los casos, el tumor es un componente del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (*multiple endocrine neoplasia type 1*, MEN 1) (cap. 186).

El *insulinoma* puede manifestarse con la tríada de Whipple: hipoglucemia en ayuno, síntomas de hipoglucemia y alivio después de la administración intravenosa de glucosa. La concentración normal o alta de insulina sérica en presencia de hipoglucemia en ayuno es diagnóstica. Los insulinomas también pueden formar parte de la MEN tipo 1.

Verner y Morrison describieron un síndrome de diarrea líquida, hipopotasiemia, aclorhidria e insuficiencia renal asociado a tumores del islote pancreático productores de péptido intestinal

CUADRO 76-3 SÍNDROMES DE TUMORES ENDOCRINOS DEL TUBO DIGESTIVO

Síndrome	Tipo celular	Manifestaciones clínicas	Porcentaje maligno	Productos principales
Síndrome carcinoide	Enterocromafín, similar a enterocromafín	Rubor, diarrea, sibilancia, hipotensión	~100	Serotonina, histamina, péptidos diversos
Zollinger-Ellison, gastrinoma	Célula no β del islote, célula G duodenal	Úlceras pépticas, diarrea	~70	Gastrina
Insulinoma	Célula β del islote	Hipoglucemia	~10	Insulina
VIP-oma (Verner-Morrison, WDHA)	Célula D_1 del islote	Diarrea, hipopotasiemia, hipoclorhidria	~60	Péptido intestinal vasoactivo
Glucagonoma	Célula A del islote	Diabetes mellitus leve, eritema necrolítico migratorio, glositis	>75	Glucagon
Somatostatinoma	Célula D del islote	Diabetes mellitus, diarrea, esteatorrea, cálculos biliares	~70	Somatostatina

Nota: WDHA, diarrea líquida, hipopotasiemia, aclorhidria.

vasoactivo (*vasoactive intestinal polypeptide*, VIP). Los *VIP-omas* son raros (un caso por cada 10 millones de habitantes), pero a menudo alcanzan un gran tamaño antes de ocasionar síntomas.

El *glucagonoma* se relaciona con diabetes mellitus y eritema necrolítico migratorio, además de un exantema rojo, elevado y escamoso característico, casi siempre localizado en la cara, el abdomen, el perineo y la parte distal de las extremidades. Las concentraciones de glucagon mayores de 1 000 ng/L que no se suprimen con glucosa son diagnósticas.

La tríada clásica del *somatostatinoma* se compone de diabetes mellitus, esteatorrea y colelitiasis.

Las pruebas de estimulación facilitan el diagnóstico de los tumores endocrinos funcionales: la tolbutamida intensifica la secreción de somatostatina en los somatostatinomas; la pentagastrina aumenta la secreción de calcitonina de los tumores tiroideos medulares (células C); la secretina intensifica la secreción de gastrina en los gastrinomas. Si los estudios de imágenes no permiten detectar el tumor, la angiografía o el muestreo venoso selectivo para cuantificación hormonal revelan el sitio del tumor. Deben buscarse metástasis a ganglios e hígado mediante CT o imagen por resonancia magnética.

Rx Tratamiento de los tumores de células de los islotes pancreáticos

Si es posible, el tumor se extirpa. El octreótido inhibe la secreción hormonal en la mayor parte de los casos. El IFN-α reduce los síntomas. La quimioterapia con estreptozocina más doxorrubicina induce respuesta en 60 a 90% de los casos. La embolización o quimioembolización de metástasis hepáticas tiene efecto paliativo.

Para obtener una descripción más detallada, véase Mayer RJ, Cap. 87, pág. 570; Carr BI, Cap. 88, pág. 580; Chua YJ, Cunningham D, Cap. 89, pág. 586, y Jensen RT, Cap. 344, pág. 2347, en HPMI-17.

77 Cáncer de las vías genitourinarias

CÁNCER VESICAL

Incidencia y epidemiología. La incidencia anual en Estados Unidos es cercana a 69 810 casos, con 14 100 muertes. La mediana de edad es 65 años. El tabaquismo representa 50% del riesgo. La exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos aumenta el riesgo, sobre todo en sujetos con acetilación lenta. El riesgo se incrementa en los deshollinadores de chimeneas, los trabajadores de tintorerías y los individuos que participan en la fabricación del aluminio. La exposición crónica a ciclofosfamida aumenta el riesgo nueve veces. La infección con *Schistosoma haematobium* también incrementa el riesgo, sobre todo cuando el examen histológico muestra células escamosas.

Etiología. Las lesiones que afectan al cromosoma 9q son un fenómeno temprano. Las deleciones en 17p (p53), 18q (el locus DCC), 13q (RB), 3p y 5q son características de lesiones invasoras. Es frecuente la expresión exagerada de receptores para el factor de crecimiento epidérmico y receptores *HER2/neu*.

Patología. Más del 90% de los tumores provienen del epitelio de transición; 3% es de tipo escamoso; 2% es adenocarcinoma y menos del 1% es un tumor de células neuroendocrinas pequeñas. Se observan efectos en el campo que ponen en riesgo a todos los sitios recubiertos por epitelio de transición, incluidos la pelvis renal, ureteros, vejiga y dos tercios proximales de la uretra. El 90% de los tumores está en la uretra, 8% en la pelvis renal y 2% en el uretero o uretra. El grado histológico influye en la supervivencia. La recurrencia de la lesión depende del tamaño, número y patrón de crecimiento del tumor primario.

Cuadro clínico. La hematuria es el signo inicial en 80 a 90% de los casos, pero la cistitis es una causa más frecuente de hematuria (22% de todos los casos de hematuria) que el cáncer vesical (15%). Al principio, se hace la estadificación y se decide el tratamiento con base en la endoscopia. Los tumores superficiales se extirpan en la endoscopia; la invasión muscular amerita una operación más extensa.

Rx Tratamiento del cáncer vesical

El tratamiento depende de la extensión de la enfermedad: superficial, invasora o metastásica. La frecuencia de presentación es: 75% superficial, 20% invasora y 5% metastásica. Las lesiones superficiales se resecan en la endoscopia. Aunque es posible hacer la resección completa en 80% de los casos, 30 a 80% de los cánceres recurre; en 30% hay progresión de grado y etapa. La instilación intravesical de bacilo de Calmette-Guérin (*bacille Calmette-Guérin*, BCG) reduce el riesgo de recurrencia en 40 a 45%. La recurrencia se vigila cada tres meses.

El tratamiento estándar de la enfermedad con invasión muscular es la cistectomía radical. La supervivencia a cinco años es de 70% para aquellos sin invasión de la grasa perivesical o de los ganglios linfáticos; 50% para pacientes con invasión de grasa, pero no de ganglios linfáticos; 35% para aquellos con afectación de un ganglio, y 10% para los que tienen seis o más ganglios afectados. Los pacientes que no toleran una operación radical alcanzan 30 a 35% de supervivencia a cinco años con radioterapia externa en dosis de 5 000 a 7 000 cGy. Es posible respetar la vejiga hasta en 45% de los casos con dos ciclos de quimioterapia con CMV (metotrexato, 30 mg/m^2 los días 1 y 8; vinblastina, 4 mg/m^2 los días 1 y 8; cisplatino, 100 mg/m^2 el día 2, cada 21 días) seguida de radioterapia, 4 000 cGy, en forma concurrente con cisplatino.

La enfermedad metastásica se trata con quimioterapia combinada. Los regímenes útiles son CMV (véase antes), M-VAC (metotrexato, 30 mg/m^2 los días 1, 15, 22; vinblastina, 3 mg/m^2 los días 2, 15, 22; doxorrubicina, 30 mg/m^2 el día 2; cisplatino, 70 mg/m^2 el día 2; cada 28 días) o cisplatino (70 mg/m^2 el día 2) más gemcitabina (1 000 mg/m^2 los días 1, 8, 15 de un ciclo de 28 días) o carboplatino más paclitaxel. Casi 70% de los pacientes responde al tratamiento y 20% alcanza una respuesta completa; 10 a 15% logra la supervivencia sin enfermedad a largo plazo.

CÁNCER RENAL

Incidencia y epidemiología. La incidencia anual en Estados Unidos es cercana a 54 390 casos, con 13 010 muertes. El tabaquismo explica 20 a 30% de los casos. El riesgo aumenta en la enfermedad renal quística adquirida. Existen dos formas familiares: un raro síndrome autosómico dominante y la enfermedad de von Hippel-Lindau. Alrededor del 35% de los pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau tiene cáncer renal. La incidencia también aumenta en aquellos con esclerosis tuberosa y nefropatía poliquística.

Etiología. Casi todos los casos son esporádicos, pero la anormalidad cromosómica más frecuente (ocurre en 60%) es la deleción o reacomodo de 3p21-26. El gen von Hippel-Lindau se localizó en esa región y parece que tiene actividades antes desconocidas, regulación de la velocidad de transcripción y participación en el recambio de proteínas dañadas. No está claro si las lesiones en ese gen dan lugar al cáncer.

Patología. Se reconocen cinco variantes: tumores de células claras (75%), tumores cromofílicos (15%), tumores cromófobos (5%), tumores oncocíticos (3%) y tumores del túbulo colector (2%). Los tumores de células claras surgen de las células de los túbulos contorneados proximales. Los tumores cromofílicos tienden a ser bilaterales y multifocales, a menudo presentan trisomía 7 o trisomía 17. Es menos frecuente que los tumores cromófobos y eosinofílicos tengan alteraciones cromosómicas; tienen una evolución menos activa.

Cuadro clínico. La tríada clásica de hematuria, dolor en el flanco y tumoración en el flanco sólo se observa en 10 a 20% de los casos; los síntomas individuales más frecuentes son hematuria (40%), dolor en el flanco (40%), tumoración palpable (33%) y pérdida de peso (33%). También pueden presentarse los síndromes paraneoplásicos de eritrocitosis (3%), hipercalciemia (5%) y disfunción hepática no metastásica (síndrome de Stauffer) (15%). El estudio debe incluir pielografía intravenosa, ecografía renal, tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) de abdomen y pelvis, radiografía torácica (*chest x-ray*, CXR), análisis de orina y citología urinaria. La enfermedad en etapa I se limita al riñón; el tumor en etapa II está contenido dentro de la fascia de Gerota; la enfermedad en etapa III presenta invasión local, afecta ganglios o la vena cava inferior; en la etapa IV hay invasión de órganos adyacentes o metástasis. El pronóstico se relaciona con la etapa: 66% de supervivencia a cinco años para la etapa I, 64% para la etapa II, 42% para la III y 11% para la IV.

Rx Tratamiento del cáncer renal

La nefrectomía radical es la norma para las etapas I, II y III. La intervención quirúrgica también está indicada a veces en caso de enfermedad metastásica para síntomas locales intratables (hemorragia, dolor). Se obtienen índices de respuesta de 40 a 48% con tres fármacos individuales distintos: sunitinib, sorafenib y temsirolimús. Se cree que sunitinib y sorafenib tienen acción antiangiogénica por la inhibición de las cinasas en las células tumorales. El temsirolimús es un inhibidor de mTOR. Entre 10 y 15% de los pacientes con enfermedad avanzada se beneficia con interleucina-2 y/o interferón α (IFN-α). La adición de bevacizumab al IFN-α mejora el índice de respuesta. Algunas remisiones son duraderas. La quimioterapia tiene poco o ningún beneficio.

CÁNCER TESTICULAR

Incidencia y epidemiología. La incidencia anual es cercana a 8 090 casos, con 380 muertes. La edad de incidencia máxima es entre 20 y 40 años. Tiene una frecuencia cuatro o cinco veces más alta en varones blancos que de raza negra. Los testículos criptorquídicos tienen un mayor riesgo. La orquidopexia temprana protege contra el cáncer testicular. El riesgo también es más alto en los síndromes de feminización testicular, y el síndrome de Klinefelter se relaciona con tumor mediastínico de células germinales.

Etiología. Se desconoce la causa. La enfermedad se relaciona con un defecto citogenético característico, el isocromosoma 12p.

Patología. Existen dos subtipos principales: seminoma y no seminoma. Cada uno representa cerca de la mitad de los casos. El seminoma tiene una evolución natural menos activa y es muy sensible a la radioterapia. Se describen cuatro subtipos de seminoma: carcinoma embrionario, teratoma, coriocarcinoma y tumor del saco endodérmico (saco vitelino).

Cuadro clínico. El signo inicial típico es una tumoración testicular indolora. En caso de dolor, el diagnóstico diferencial incluye epididimitis y orquitis; puede hacerse una prueba terapéutica breve con antibióticos. La valoración de la estadificación incluye medición de los marcadores tumorales séricos fetoproteína α (*alpha-fetoprotein*, AFP) y gonadotropina coriónica humana β (hCG), radiografía torácica y CT de abdomen y pelvis. Se realiza la estadificación de los ganglios linfáticos

CUADRO 77-1 ESTADIFICACIÓN Y TRATAMIENTO DE TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

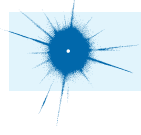
		Tratamiento	
Etapa	**Extensión de la enfermedad**	**Seminoma**	**No seminoma**
IA	Sólo testículo, sin invasión linfática ni vascular (T1)	Radioterapia	RPLND u observación
IB	Sólo testículo, con invasión vascular o linfática (T2), o extensión a través de la túnica albugínea (T2), o afectación de cordón espermático (T3) o escroto (T4)	Radioterapia	RPLND
IIA	Ganglios <2 cm	Radioterapia	RPLND o quimioterapia a menudo seguida de RPLND
IIB	Ganglios 2-5 cm	Radioterapia	RPNLD ± quimioterapia complementaria o quimioterapia seguida de RPLND
IIC	Ganglios >5 cm	Quimioterapia	Quimioterapia, a menudo seguida de RPLND
III	Metástasis distantes	Quimioterapia	Quimioterapia, a menudo seguida de cirugía (biopsia o resección)

Nota: RPLND, disección de ganglios linfáticos retroperitoneales.

durante la resección del tumor primario con abordaje inguinal. La enfermedad en etapa I se limita al testículo, epidídimo o cordón espermático; la etapa II afecta los ganglios retroperitoneales; en la etapa III, la enfermedad sale del retroperitoneo. Entre los pacientes con seminoma, 70% está en etapa I, 20% en etapa II y 10% en etapa III. Entre los individuos con tumores de células germinales que no son seminoma, 33% está en cada etapa. La hCG se incrementa en presencia de un seminoma o no seminoma, pero la AFP sólo se incrementa cuando el tumor no es seminoma. El 95% de los pacientes se cura si recibe el tratamiento apropiado. El tumor no seminoma primario en el mediastino se relaciona con leucemia aguda y otros trastornos hematológicos; tiene un peor pronóstico que los tumores primarios testiculares (~33%).

Rx Tratamiento del cáncer testicular (cuadro 77-1)

Para el seminoma en etapas I y II es eficaz la orquidectomía inguinal seguida de radioterapia retroperitoneal en dosis de 2 500 a 3 000 cGy. Para los tumores de células germinales no seminomas en etapas I y II, es eficaz la orquidectomía inguinal seguida de disección de ganglios retroperitoneales. A los pacientes con cualquier tipo de tumor, con ganglios voluminosos o enfermedad en etapa III se les aplica quimioterapia. El tratamiento estándar es cisplatino (20 mg/m^2 los días 1 a 5), etopósido (100 mg/m^2 los días 1 a 5) y bleomicina (30 U los días 2, 9 16) administrados cada 21 días por cuatro ciclos. Si los marcadores tumorales regresan a cero se extirpa la tumoración residual; en la mayor parte de los casos se trata de detritos necróticos o teratomas. El tratamiento de rescate permite salvar al 25% de los pacientes que no se cura con el tratamiento primario.



Para obtener una descripción más detallada, véase Scher HI, Motzer RJ, Cap. 90, pág. 589, y Motzer RJ, Bosl GJ, Cap. 92, pág. 601, en HPMI-17.

78 Cánceres ginecológicos

CÁNCER OVÁRICO

Incidencia y epidemiología. Cada año, en Estados Unidos se descubren cerca de 22 000 casos nuevos y 15 500 mujeres mueren por cáncer ovárico. La incidencia empieza a elevarse en la quinta década de la vida y alcanza su nivel máximo en la octava. El riesgo es mayor en nulíparas y disminuye con el embarazo (el riesgo disminuye cerca de 10% por cada embarazo) y con los anticonceptivos orales. Cerca de 5% de los casos es familiar.

Genética. Las mutaciones en *BRCA-1* predisponen a las mujeres al cáncer mamario y ovárico. El análisis citogenético de los cánceres ováricos epiteliales que no son familiares a menudo revela anormalidades complejas en el cariotipo que incluyen lesiones estructurales en los cromosomas 1 y 11, así como pérdida de heterocigosidad para los loci de los cromosomas 3q, 6q, 11q, 13q y 17. Los genes C-*myc*, H-*ras*, K-*ras* y *HER2/neu* a menudo están mutados o se expresan en demasía. A diferencia del cáncer colónico, no hay una vía aparente hacia el carcinoma ovárico.

Detección. No se ha observado beneficio alguno de la detección en mujeres con susceptibilidad promedio. El cáncer ovárico hereditario representa 10% de todos los casos. Las mujeres con mutaciones *BRCA-1* o *BRCA-2* deben considerar la salpingooforectomía bilateral a los 40 años de edad.

Cuadro clínico. La mayoría de las pacientes se presenta con dolor abdominal, distensión, síntomas urinarios y aumento de peso indicativos de la diseminación de la enfermedad fuera de la pelvis menor. El cáncer ovárico localizado casi siempre es asintomático y se descubre en exámenes pélvicos sistemáticos como una tumoración palpable no dolorosa en los anexos. Gran parte de las tumoraciones ováricas detectadas de manera incidental en mujeres que ovulan son quistes ováricos que se resuelven en uno a tres ciclos menstruales. Lo más frecuente es que las tumoraciones en anexos de mujeres posmenopáusicas sean patológicas y deben extirparse. Las concentraciones séricas de CA-125 son $\geq$35 U/ml en 80 a 85% de las mujeres con cáncer ovárico, pero otros trastornos también pueden causar su incremento.

Patología. La mitad de los tumores ováricos es benigna, un tercio es maligno y el resto, tumores de bajo potencial maligno. Estas lesiones limítrofes tienen rasgos citológicos de malignidad, pero no son invasivas. Hay cinco tipos diferentes de tumores epiteliales malignos: seroso (50%), mucinoso (25%), endometrioide (15%), de células claras (5%) y tumores de Brenner (1%, derivados del urotelio o del epitelio de transición). El restante 4% de los tumores ováricos es de tipo estromal o de células germinales, que se tratan como el cáncer testicular de los varones (cap. 77). El grado histológico es un factor pronóstico importante para las variedades epiteliales.

Estadificación. La extensión de la enfermedad se confirma mediante un procedimiento quirúrgico que permita la revisión visual y manual de todas las superficies peritoneales y el diafragma. Debe practicarse histerectomía abdominal total, salpingooforectomía bilateral, epiplectomía parcial, muestreo de ganglios linfáticos paraaórticos y lavado peritoneal. El sistema de estadificación y su influencia en la supervivencia se presentan en el **cuadro 78-1**. Cerca de 23% de las pacientes se encuentra en etapa I, 13% en etapa II, 47% en etapa III y 16% en etapa IV.

CUADRO 78-1 ESTADIFICACIÓN Y SUPERVIVENCIA EN NEOPLASIAS MALIGNAS GINECOLÓGICAS

Etapa	Ovárico	Supervivencia a 5 años	Endometrial	Supervivencia a 5 años	Cervical	Supervivencia a 5 años
0	—		—		Carcinoma *in situ*	100%
I	Limitado al ovario	90-95%	Confinado al cuerpo	89%	Confinado al útero	85%
II	Limitado a la pelvis	70-80%	Afecta cuerpo y cuello uterino	73%	Invade fuera del útero, pero no a la pared pélvica	65%
III	Diseminación intraabdominal	25-50%	Se extiende fuera del útero, pero no de la pelvis menor	52%	Se extiende a la pared pélvica y/o tercio inferior de la vagina, o hidronefrosis	35%
IV	Diseminación fuera del abdomen	1-5%	Se extiende fuera de la pelvis menor o afecta a la vejiga y al recto	17%	Invade mucosa vesical o rectal, o se extiende fuera de la pelvis menor	7%

Rx Tratamiento del cáncer ovárico

Las pacientes con enfermedad en etapa I, sin tumor residual después de la operación y con diferenciación tumoral adecuada o moderada no requieren más tratamiento después del quirúrgico y alcanzan una supervivencia a cinco años mayor de 95%. Para las pacientes en etapa II con resección total y aquellas en etapa I con grado histológico desfavorable, el tratamiento complementario con cisplatino como agente único o con cisplatino más paclitaxel produce una supervivencia de 80% a cinco años. Las pacientes con enfermedad avanzada deben recibir paclitaxel, 175 mg/m^2 en infusión durante 3 h, seguido de carboplatino dosificado para obtener un área bajo la curva (AUC) de 7.5 cada tres o cuatro semanas. La dosis de carboplatino se calcula con la fórmula de Calvert: dosis = AUC deseada × (índice de filtración glomerular + 25). El índice de respuesta completa es cerca de 55% y la mediana de supervivencia es de 38 meses.

CÁNCER ENDOMETRIAL

Incidencia y epidemiología. Es el cáncer ginecológico más frecuente, se diagnostican 40 000 casos y mueren 7 500 pacientes en Estados Unidos cada año. Es una enfermedad de mujeres posmenopáusicas principalmente. Las mujeres con cáncer endometrial a menudo presentan obesidad, ciclos menstruales alterados, infertilidad, menopausia tardía y hemorragia posmenopáusica. Las mujeres que toman tamoxifeno para prevenir la recurrencia de cáncer mamario y las que toman tratamiento de restitución estrogénica son un poco más susceptibles. La incidencia máxima se presenta en la sexta y séptima décadas de la vida.

Cuadro clínico. Los síntomas más frecuentes son secreción vaginal anormal (90%), hemorragia vaginal anormal (80%) y leucorrea (10%).

Patología. Los cánceres endometriales son adenocarcinomas en 75 a 80% de los casos. Los casos restantes incluyen carcinoma mucinoso; carcinoma seroso papilar, y variedades secretora, ciliada y de células claras. El pronóstico depende de la etapa, grado histológico y grado de invasión miometrial.

Estadificación. La histerectomía abdominal total y la salpingooforectomía bilateral constituyen el procedimiento de estadificación y el tratamiento de elección. El esquema de estadificación y su influencia en el pronóstico se muestran en el **cuadro 78-1**. Cerca de 75% de las pacientes está en etapa I, 13% en etapa II, 9% en la III y 3% en la etapa IV.

Rx Tratamiento del cáncer endometrial

A las mujeres con grado histológico desfavorable, invasión miometrial profunda o compromiso extenso del segmento uterino inferior o del cuello uterino, se les aplica radioterapia intracavitaria o externa. Si la invasión cervical es profunda, la radiación preoperatoria puede mejorar la probabilidad de extirpar el tumor. La enfermedad en etapa III se trata con cirugía y radioterapia. La enfermedad en etapa IV casi siempre recibe tratamiento paliativo. Los agentes progestacionales, como la hidroxiprogesterona o megestrol, y el antiestrógeno tamoxifeno pueden obtener respuestas en 20% de las pacientes. La doxorrubicina, 60 mg/m^2 IV el día 1, y cisplatino, 50 mg/m^2 IV el día 1, cada tres semanas por ocho ciclos produce un índice de respuesta de 45%.

CÁNCER CERVICOUTERINO

Incidencia y epidemiología. En Estados Unidos se diagnostican casi 11 000 casos de cáncer cervicouterino cada año y 50 000 casos de carcinoma *in situ* mediante frotis de Papanicolaou. El cáncer cervicouterino mata a 3 900 mujeres al año, de las cuales 85% nunca se practicó una prueba de

Papanicolaou. Es una causa importante de enfermedad en los países en vías de desarrollo y es más frecuente en grupos socioeconómicos bajos, en mujeres con actividad sexual temprana y/o múltiples parejas sexuales y en fumadoras. Los tipos 16 y 18 del virus del papiloma humano (HPV) son los principales tipos relacionados con el cáncer cervicouterino. El virus ataca en el punto de revisión de G1 del ciclo celular; su proteína E7 se une y desactiva a la proteína Rb, y E6 induce la degradación de p53.

Detección. Las mujeres deben iniciar la detección cuando comiencen la actividad sexual o a los 20 años de edad. Después de dos frotis de Papanicolaou anuales consecutivos negativos, la prueba debe repetirse cada tres años. Los resultados anormales indican la necesidad de biopsia cervicouterina, casi siempre durante colposcopia, con el cuello uterino pintado con ácido acético al 3%, el cual muestra las áreas anormales como parches blancos. Si hay evidencia de carcinoma *in situ* se practica biopsia en cono, que es terapéutica.

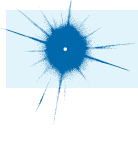
Prevención. Debe considerarse la aplicación de vacuna contra HPV a las mujeres de nueve a 26 años de edad para prevenir la infección con dos serotipos del virus que causan 70% de casos de cáncer cervicouterino en Estados Unidos.

Cuadro clínico. Las pacientes se presentan con hemorragia anormal, manchado después del coito, menometrorragia o hemorragia intermenstrual. También puede haber secreción vaginal, dolor lumbar y síntomas urinarios.

Estadificación. La estadificación es clínica, consiste en examen pélvico bajo anestesia con cistoscopia y proctoscopia. Se utilizan radiografía torácica, pielograma intravenoso y tomografía computadorizada abdominal para buscar metástasis. El sistema de estadificación y su influencia en el pronóstico se muestran en el **cuadro 78-1**. Al momento de la presentación, 47% de las pacientes está en etapa I, 28% en etapa II, 21% en la III y 4% en etapa IV.

Rx Tratamiento del cáncer cervicouterino

El carcinoma *in situ* se cura con biopsia en cono. La enfermedad en etapa I puede tratarse con histerectomía radical o con radioterapia. Las etapas II a IV casi siempre se tratan con radiación, a menudo con braquiterapia y teleterapia, o con tratamiento combinado. La evisceración pélvica se practica pocas veces para controlar la enfermedad, sobre todo en caso de recurrencia central o enfermedad persistente. Por lo general, las mujeres con avance local de la enfermedad (etapa IIB o IVA) reciben quimioterapia y radiación concurrentes. La quimioterapia actúa como sensibilizador a la radiación. Hidroxiurea, 5-fluorouracilo (5FU) y cisplatino tienen resultados alentadores cuando se administran junto con radioterapia. Un régimen frecuente es con cisplatino, 75 mg/m^2 IV durante 4 h el día 1, y 5FU, 4 g administrado en infusión por 96 horas los días 1 a 5 de la radioterapia. Los índices de recidiva se han reducido en 30 a 50% con este tratamiento. En la enfermedad en etapa avanzada se administra tratamiento paliativo con agentes individuales (cisplatino, irinotecán, ifosfamida).



Para obtener una descripción más detallada, véase Young RC, Cap. 93, pág. 604, en HPMI-17.

79 Hiperplasia y carcinoma prostáticos

HIPERPLASIA PROSTÁTICA

El crecimiento de la próstata es un fenómeno casi universal en ancianos. Por lo general, la hiperplasia comienza para los 45 años de edad en el área de la glándula prostática que rodea la uretra y causa obstrucción del flujo urinario. En promedio, los síntomas aparecen a los 65 años de edad en varones caucásicos y a los 60 años en los sujetos de raza negra. Las manifestaciones aparecen tarde porque la hipertrofia del detrusor vesical compensa la compresión uretral. Conforme la obstrucción aumenta, el calibre y fuerza del chorro de orina disminuyen, aparece vacilación al inicio de la emisión y hay goteo posterior a la micción. La disuria y urgencia son síntomas de irritación vesical (tal vez por inflamación o tumor) y por lo general no aparecen en la hiperplasia prostática. Conforme aumenta el volumen residual posterior a la micción pueden aparecer nicturia e incontinencia por sobreflujo. Los medicamentos de uso frecuente, como tranquilizantes y descongestionantes, las infecciones y el consumo de alcohol pueden desencadenar retención urinaria. Por la prevalencia de hiperplasia, no está clara su relación con la neoplasia.

En el examen rectal digital (DRE), la próstata hiperplásica se percibe lisa, firme y de consistencia gomosa; es posible que desaparezca la hendidura medial. La concentración del antígeno prostático específico (PSA) puede ser alta, pero $\leq$10 ng/ml, a menos que también exista cáncer (véase más adelante). También es posible que haya cáncer en presencia de concentraciones bajas de antígeno prostático específico.

Rx Tratamiento de la hiperplasia prostática

Los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento y está claro que aquellos con complicaciones de obstrucción uretral, como incapacidad para orinar, insuficiencia renal, infección urinaria recurrente o cálculos vesicales requieren extirpación quirúrgica de la próstata, casi siempre mediante resección transuretral (TURP). Sin embargo, la estrategia para los pacientes restantes debe basarse en el grado de incapacidad o en la molestia que cause la enfermedad y en los efectos colaterales probables de cualquier intervención. Si sólo existen síntomas leves, la espera vigilante no es dañina y permite valorar la velocidad de progresión de los síntomas. Si el paciente desea tratamiento hay dos estrategias médicas que pueden ser útiles: terazosina, un bloqueador adrenérgico α_1 (1 mg al acostarse, titulado según los síntomas hasta 20 mg/día), relaja el músculo liso del cuello vesical y aumenta el flujo de orina; la finasterida (5 mg al día), un inhibidor de la reductasa 5α, bloquea la conversión de testosterona en dihidrotestosterona y causa un descenso promedio cercano a 24% en el tamaño de la próstata. La TURP tiene el mayor índice de éxito, pero también el mayor riesgo de complicaciones. La termoterapia transuretral de microondas (TUMT) tiene una efectividad comparable a la TURP. No se ha hecho una comparación directa entre el tratamiento médico y el quirúrgico.

CARCINOMA PROSTÁTICO

En 2008 se diagnosticó cáncer prostático en 186 320 varones en Estados Unidos, una incidencia comparable a la del cáncer mamario. Cerca de 28 660 varones murieron a causa de este tumor en ese mismo año. El diagnóstico temprano de los cánceres en sujetos con síntomas leves que se hace con la detección de niveles altos de PSA ha complicado el tratamiento. Como gran parte de los demás cánceres, la incidencia se relaciona con la edad. La enfermedad es más frecuente en sujetos de

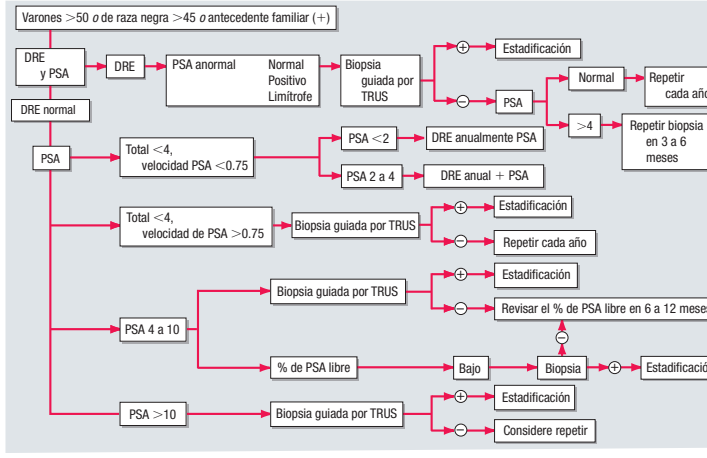


FIGURA 79-1. El examen rectal digital (DRE) y la medición del antígeno prostático específico (PSA) son guías para decidir a cuáles varones se les debe practicar biopsia prostática guiada por ultrasonido transrectal (TRUS). Existen al menos tres escuelas de pensamiento sobre lo que debe hacerse si el DRE es negativo y el resultado de PSA es dudoso (4.1 a 10 ng/ml).

raza negra que en los caucásicos. Los síntomas casi siempre son similares e indistinguibles a los de la hiperplasia prostática, pero los del cáncer se acompañan más a menudo de disuria y dolor en la espalda o cadera. En el estudio citológico, 95% es adenocarcinoma. El comportamiento biológico depende del grado histológico (escala de Gleason).

En contraste con la hiperplasia, el cáncer prostático casi siempre se origina en la periferia de la glándula y puede detectarse en el DRE como uno o más nódulos en la superficie posterior de la próstata, de consistencia dura y forma irregular. En la **figura 79-1** se presenta un método diagnóstico. Los sujetos con DRE negativo y PSA ≤4 ng/ml pueden mantenerse en seguimiento anual. Los que tienen resultados anormales en el DRE o PSA >10 ng/ml deben someterse a biopsia guiada por ultrasonido transrectal (TRUS). Los pacientes con DRE normal y PSA entre 4.1 y 10 ng/ml se tratan de manera diferente en los distintos centros. Algunos realizan TRUS y biopsia de cualquier anormalidad o dan seguimiento si no se identifica alguna alteración. Algunos repiten la medición de PSA en un año y realizan biopsia si el aumento en ese intervalo fue mayor de 0.75 ng/ml. Otros métodos para usar el PSA en la diferenciación del cáncer temprano y la hiperplasia incluyen cuantificación del PSA libre y unido, así como la relación del PSA con el tamaño de la próstata (densidad de PSA). Tal vez un tercio de las personas con cáncer prostático no tiene incrementos del antígeno prostático específico.

La diseminación linfática se valora en forma quirúrgica; sólo se presenta en 10% de los pacientes con grado 5 o menor de Gleason y en 70% de los que tienen enfermedad grado 9 o 10. El nivel de PSA también se relaciona con la diseminación; sólo 10% de los que tienen PSA <10 ng/ml tiene diseminación linfática. El hueso es el sitio de metástasis más frecuente. La estadificación de Whitmore-Jewett incluye: A, tumor no palpable, pero detectado en TURP; B, tumor palpable en uno (B1) o ambos (B2) lóbulos; C, tumor palpable fuera de la cápsula, y D, enfermedad metastásica.

Tratamiento del cáncer prostático

Para pacientes en etapas A a C se dice que la intervención quirúrgica (prostatectomía retropúbica radical) y la radioterapia (campos conformales tridimensionales) tienen resultados similares, pero la mayoría de los pacientes se somete a intervención quirúrgica. Ambas modalidades se re-

lacionan con impotencia. Es más probable que la operación cause incontinencia. La radioterapia conlleva mayor probabilidad de producir proctitis, tal vez con hemorragia o estenosis. Parece que la adición de tratamiento hormonal (goserelina) a la radioterapia de pacientes con enfermedad localizada mejora los resultados. Por lo general, los pacientes deben tener una esperanza de vida de cinco años para someterse a prostatectomía radical. Los sujetos con enfermedad en etapa A tienen la misma supervivencia que los sujetos control pareados por edad que no tienen cáncer. Los pacientes en etapas B y C tienen una supervivencia a 10 años de 82 y 42%, respectivamente.

En los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico por enfermedad localizada que presentan aumento de PSA (puede practicarse un gammagrama con anticuerpo contra un antígeno de membrana específico de la próstata). Si no se observa captación, el paciente se mantiene en observación. Si existe captación en el lecho prostático, indica recurrencia local y se aplica radioterapia con haz externo al sitio. (Si el paciente se trató al principio con radiación, esta recurrencia local puede tratarse en forma quirúrgica.) Sin embargo, en gran parte de los casos el incremento de PSA después del tratamiento local indica enfermedad sistémica. No está claro cuándo intervenir en estos pacientes.

Para sujetos con enfermedad metastásica, la privación androgénica es el tratamiento de elección. La castración quirúrgica es efectiva, pero la mayoría de los pacientes prefiere usar leuprolida, 7.5 mg en forma intramuscular de depósito cada mes (para inhibir la producción de gonadotropina hipofisaria), más flutamida, 250 mg oral tres veces al día (un bloqueador del receptor androgénico). El valor de la flutamida adicional está en debate. Las estrategias alternativas incluyen suprarrenalectomía, hipofisectomía, administración de estrógeno y suprarrenalectomía médica con aminoglutetimida. La mediana de supervivencia de los pacientes en etapa D es de 33 meses. En ocasiones, los pacientes responden a la suspensión del tratamiento hormonal con reducción del tumor. Rara vez funciona una segunda manipulación hormonal, pero la mayoría de los enfermos con progresión a pesar del tratamiento hormonal tiene tumores independientes del andrógeno, a menudo relacionados con cambios genéticos en el receptor androgénico y expresión nueva de *bcl*-2, lo cual contribuye a la resistencia a la quimioterapia. En el cáncer prostático, la quimioterapia se usa como paliativo. Parece que mitoxantrona, estramustina y los taxanos son activos como agentes individuales, y hay combinaciones de fármacos en investigación. Es más probable que los pacientes que reciben quimioterapia alcancen el alivio del dolor, comparados con los que reciben sólo atención de apoyo. El dolor óseo por metástasis puede paliarse con estroncio-89 o samario-153. Los bisfosfonatos aún no se evalúan en forma adecuada.

Prevención del cáncer prostático

Está demostrado que finasterida disminuye la incidencia de cáncer prostático en 25%, pero en el seguimiento limitado no se observa un efecto en la supervivencia general.

Para obtener una descripción más detallada, véase Scher HI, Cap. 91, pág. 593, en HPMI-17.

80 Cáncer de sitio primario desconocido

El cáncer de un sitio primario desconocido (CUPS) se define así: neoplasia maligna demostrada por biopsia; sitio primario no evidente después del interrogatorio, exploración física, radiografía torácica, tomografía computadorizada (CT) abdominal y pélvica, biometría hemática completa, química sanguínea, mamografía (mujeres), concentraciones de gonadotropina coriónica humana (hCG) β, fetoproteína α (AFP) y antígeno prostático específico (PSA) (en varones), además de

valoración histológica no consistente con un tumor primario en el sitio de la biopsia. La incidencia del CUPS va en descenso, tal vez por los mejores criterios diagnósticos patológicos; hoy en día representan cerca de 3% de todos los cánceres, menor que el 10 a 15% de hace 15 años. La mayoría de los pacientes tiene más de 60 años de edad. A menudo los tumores son aneuploides. Las líneas celulares derivadas de tales tumores a menudo presentan anomalías en el cromosoma 1.

Cuadro clínico. Los pacientes se presentan con fatiga, pérdida de peso, dolor, hemorragia, ascitis, tumoraciones subcutáneas y linfadenopatía. Una vez que se confirma la metástasis maligna, los esfuerzos diagnósticos deben limitarse a valorar la presencia de tumores potencialmente curables, como linfoma, enfermedad de Hodgkin, tumor de células germinales, cáncer ovárico, cáncer de cabeza y cuello, tumor neuroectodérmico primitivo o tumores para los cuales el tratamiento podría tener valor paliativo importante, como el cáncer mamario o el prostático. En general, los esfuerzos para valorar la presencia de estos tipos de tumores depende más del patólogo que de pruebas diagnósticas clínicas costosas. La localización de síntomas, el antecedente de exposición a un carcinógeno o el antecedente de fulguración de alguna lesión cutánea podría dirigir algunas pruebas clínicas. No obstante, el examen cuidadoso al microscopio óptico, ultraestructural, cariotípico y biológico molecular de un volumen adecuado de tejido tumoral es el elemento más importante del estudio diagnóstico en ausencia de hallazgos sospechosos en el interrogatorio y la exploración física (**cuadro 80-1**).

Histología. Cerca de 60% de los tumores CUPS es adenocarcinoma, 5% es un carcinoma de células escamosas y 30% es una neoplasia poco diferenciada sin clasificación adicional con el examen de microscopia óptica. La expresión de subtipos de citoqueratina podría estrechar el campo de posibles diagnósticos (**fig. 80-1**).

Pronóstico. Los pacientes con carcinoma de células escamosas tienen una mediana de supervivencia de nueve meses; aquellos con adenocarcinoma o tumores imposibles de clasificar tienen una supervivencia mediana de cuatro a seis meses. Los enfermos en los que se identifica el sitio primario casi siempre tienen un mejor pronóstico. Los sitios limitados de compromiso y los rasgos histológicos neuroendocrinos son factores de pronóstico favorable. Los pacientes sin diagnóstico primario deben recibir tratamiento paliativo con radioterapia en las lesiones sintomáticas. Los esquemas de quimioterapia para todos los fines rara vez inducen respuestas, pero siempre tienen efectos tóxicos. Ciertas manifestaciones clínicas podrían permitir el tratamiento individualizado.

SÍNDROME DE CÁNCER EXTRAGONADAL DE CÉLULAS GERMINALES NO IDENTIFICADO

En pacientes menores de 50 años con compromiso tumoral de estructuras de la línea media, parénquima pulmonar o ganglios linfáticos y evidencia de crecimiento tumoral rápido, existe la posibilidad diagnóstica de un tumor de células germinales. Es posible que los marcadores tumorales séricos estén elevados o no. La quimioterapia con cisplatino, etopósido y bleomicina (cap. 77) puede inducir respuestas completas en 25% o más de los casos y cerca de 15% se cura. Es probable que también deba hacerse esta prueba terapéutica en pacientes cuyos tumores tienen anormalidades en el cromosoma 12.

CARCINOMATOSIS PERITONEAL EN MUJERES

Las mujeres que se presentan con una tumoración o dolor pélvico y adenocarcinoma diseminado por la cavidad peritoneal, pero sin un sitio claro de origen, tienen carcinoma seroso papilar peritoneal primario. La presencia de cuerpos de samoma en el tumor o de niveles elevados de CA-125 favorecen el origen ovárico. Estas pacientes deben someterse a operación reductora del volumen del tumor, seguida de quimioterapia combinada con paclitaxel más cisplatino o carboplatino (cap. 78). Cerca de 20% de las pacientes responde y 10% sobrevive al menos dos años.

CARCINOMA EN UN GANGLIO LINFÁTICO AXILAR EN LAS MUJERES

Estas mujeres deben recibir tratamiento complementario para cáncer mamario que sea apropiado según su estado menopáusico, incluso en ausencia de una tumoración mamaria en la exploración

CUADRO 80-1 POSIBLE EVALUACIÓN PATOLÓGICA DE MUESTRAS DE BIOPSIA DE PACIENTES CON CÁNCER METASTÁSICO DE SITIO PRIMARIO DESCONOCIDO

Evaluación/hallazgo	Sitio primario o neoplasia sugerida
HISTOLOGÍA (TINCIÓN CON HEMATOXILINA Y EOSINA)	
Cuerpos de samoma, configuración papilar	Ovario, tiroides
Células en anillo de sello	Estómago
INMUNOHISTOLOGÍA	
Antígeno leucocitario común (LCA, CD45)	Neoplasia linfoide
Leu-M1	Enfermedad de Hodgkin
Antígeno de membrana epitelial	Carcinoma
Citoqueratina	Carcinoma
CEA	Carcinoma
HMB45	Melanoma
Desmina	Sarcoma
Tiroglobulina	Carcinoma tiroideo
Calcitonina	Carcinoma medular de la tiroides
Mioglobina	Rabdomiosarcoma
PSA/fosfatasa ácida prostática	Próstata
AFP	Hígado, estómago, célula germinal
Fosfatasa alcalina placentaria	Célula germinal
Marcadores de células B, T	Neoplasia linfoide
Proteína S-100	Tumor neuroendocrino, melanoma
Proteína grande de líquido quístico	Mama, glándula sudorípara
Factor VIII	Sarcoma de Kaposi, angiosarcoma
Factor de transcripción tiroidea 1 (TTF-1)	Adenocarcinoma pulmonar, tiroides
CITOMETRÍA DE FLUJO	
Marcadores de células B, T	Neoplasia linfoide
ULTRAESTRUCTURA	
Filamentos de actina-miosina	Rabdomiosarcoma
Gránulos secretorios	Tumores neuroendocrinos
Desmosomas	Carcinoma
Premelanosomas	Melanoma
CITOGENÉTICA	
Isocromosoma 12p; 12q(−)	Célula germinal
t(11;22)	Sarcoma de Ewing, tumor neuroectodérmico primitivo
t(8;14)[a]	Neoplasia linfoide
3p(−)	Carcinoma pulmonar microcítico; carcinoma de células renales, mesotelioma
t(X;18)	Sarcoma sinovial
t(12;16)	Liposarcoma de células mixoides
t(12;22)	Sarcoma de células claras (melanoma de partes blandas)
t(2;13)	Rabdomiosarcoma alveolar
1p(−)	Neuroblastoma

(*continúa*)

CUADRO 80-1 POSIBLE EVALUACIÓN PATOLÓGICA DE MUESTRAS DE BIOPSIA DE PACIENTES CON CÁNCER METASTÁSICO DE SITIO PRIMARIO DESCONOCIDO (*CONTINUACIÓN*)

Evaluación/hallazgo	Sitio primario o neoplasia sugerida
ANÁLISIS DE RECEPTORES	
Receptor para estrógeno/progesterona	Mama
ESTUDIOS DE BIOLOGÍA MOLECULAR	
Inmunoglobulina, *bcl*-2, reordenación genética del receptor de célula T	Neoplasia linfoide

[a] O cualquier otro reacomodo que implique una respuesta antígeno-receptor.
Nota: CEA, antígeno carcinoembrionario; PSA, antígeno prostático específico; AFP, fetoproteína α.

física o en la mamografía y resultados indeterminados o negativos para receptores de estrógeno y progesterona en el tumor (cap. 75). A menos que se aplique radiación a la mama ipsolateral, hasta 50% de estas pacientes desarrolla luego una tumoración mamaria. Aunque ésta es una situación clínica rara, es posible lograr la supervivencia a largo plazo similar a las mujeres con cáncer mamario en etapa II.

METÁSTASIS ÓSEAS OSTEOBLÁSTICAS EN VARONES

La probabilidad de cáncer prostático es alta; está indicada una prueba de tratamiento hormonal empírico (leuprolida y flutamida) (cap. 79).

METÁSTASIS A GANGLIOS LINFÁTICOS CERVICALES

Incluso si la panendoscopia no revela un tumor primario en cabeza y cuello, la administración de quimioterapia con cisplatino y 5-fluorouracilo puede producir una respuesta en estos pacientes; algunas respuestas son prolongadas (cap. 73).

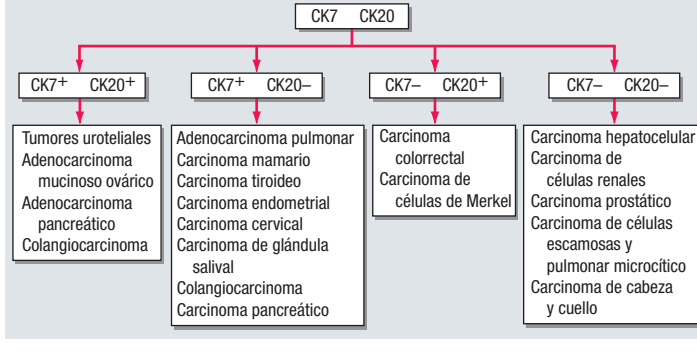


FIGURA 80-1. Estrategia referente a marcadores de citoqueratina (CK7 y CK20) empleados en el cáncer de sitio primario desconocido.

Para obtener una descripción más detallada, véase Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Cap. 95, pág. 614, en HPMI-17.

81 Síndromes paraneoplásicos endocrinos

Los tumores del tejido neuroendocrino tanto los benignos como los malignos pueden secretar diversas hormonas, sobre todo peptídicas, y muchos tumores producen más de una hormona (**cuadro 81-1**). En la clínica, la producción ectópica de hormonas es importante por dos razones.

Primera, los síndromes endocrinos que producen pueden ser la manifestación inicial de la neoplasia o aparecer en etapas avanzadas de la evolución. En algunos casos, las manifestaciones endocrinas tienen más importancia que el tumor mismo, como en los pacientes con neoplasias benignas o malignas de crecimiento lento que secretan hormona liberadora de corticotropina y causan síndrome de Cushing fulminante. La frecuencia con la que se reconoce la producción ectópica de hormonas varía según los criterios que se usen para el diagnóstico. Los síndromes más frecuentes de importancia clínica son aquellos con hipersecreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hipercalciemia e hipoglucemia. De hecho, la secreción ectópica de ACTH es la causa del síndrome de Cushing en 15 a 20% de los casos y casi 50% de los pacientes con hipercalciemia persistente tiene un tumor maligno, no hiperparatiroidismo. Por la rapidez en el desarrollo de secreción hormonal en algunos tumores de crecimiento rápido, el diagnóstico requiere un alto índice de sospecha y es posible que las concentraciones hormonales se incrementen fuera de proporción con las manifestaciones.

CUADRO 81-1 SÍNDROMES ENDOCRINOS PARANEOPLÁSICOS FRECUENTES

Síndrome	Proteínas	Tumores que frecuentemente se relacionan con el síndrome
Hipercalciemia de neoplasia maligna	Péptido relacionado con hormona paratiroidea (PTHrP) Hormona paratiroidea (PTH)	Carcinoma pulmonar amicrocítico Cáncer mamario Carcinoma de células renales Cáncer de cabeza y cuello Cáncer vesical Mieloma
Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	Arginina vasopresina (AVP) Péptido auricular natriurético	Carcinoma pulmonar microcítico Cáncer de cabeza y cuello Carcinoma pulmonar amicrocítico
Síndrome de Cushing	Hormona adrenocorticotrópica (ACTH) Hormona liberadora de corticotropina (CRH)	Carcinoma pulmonar microcítico Tumores carcinoides
Acromegalia	Hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) Hormona del crecimiento (GH)	Carcinoide Carcinoma pulmonar microcítico Tumores de células del islote pancreático
Ginecomastia	Gonadotropina coriónica humana (hCG)	Cáncer testicular Cáncer pulmonar Tumores carcinoides del pulmón y del tubo digestivo
Hipoglucemia por tumor pancreático no del islote	Factor de crecimiento-2 similar a la insulina (IGF-2)	Sarcomas

Segunda, las hormonas ectópicas sirven como marcadores periféricos de la neoplasia. Por el amplio espectro de la secreción hormonal ectópica, las mediciones de la concentración plasmática hormonal para detección con fines diagnósticos no son rentables. Sin embargo, en pacientes con tumores malignos con secreción de hormonas, la medición seriada de la concentración de hormona circulante puede servir como marcador de la totalidad de la escisión tumoral y de la efectividad de la radioterapia o de la quimioterapia. De igual manera, es posible que se anuncie la recurrencia tumoral por la reaparición de niveles plasmáticos altos de la hormona antes que haya efectos evidentes de la ocupación tumoral. Sin embargo, algunos tumores recurrentes no secretan hormonas, por lo que las mediciones hormonales no son confiables como evidencia única de actividad tumoral.

Rx Tratamiento de los síndromes paraneoplásicos endocrinos

Cuando sea posible, el tratamiento de los tumores secretores de hormonas debe dirigirse a la extirpación del tumor. Cuando no es posible extirparlo o cuando es incurable, el tratamiento específico puede dirigirse a la inhibición de la secreción hormonal (octreótido para acromegalia ectópica o mitotano para inhibir la esteroidogénesis en el síndrome de ACTH ectópica) o al bloqueo de la actividad hormonal a nivel hístico (demeclociclina para secreción inadecuada de vasopresina).

HIPERCALCIEMIA

Es el síndrome paraneoplásico más frecuente, la hipercalciemia de la neoplasia maligna representa 40% de todos los casos de elevación del calcio sérico. De los pacientes con cáncer que tienen hipercalciemia, 80% tiene hipercalciemia humoral mediada por péptido relacionado con la hormona paratiroidea; 20% tiene hipercalciemia osteolítica local mediada por citocinas como interleucina-1 y factor de necrosis tumoral. Muchos tipos de tumores pueden ocasionar hipercalciemia (**cuadro 81-1**). Los pacientes presentan malestar, fatiga, confusión, anorexia, dolor óseo, poliuria, debilidad, estreñimiento, náusea y vómito. Cuando las concentraciones de calcio son altas puede haber confusión, letargo, coma y muerte. La mediana de supervivencia de pacientes con cáncer e hipercalciemia es de uno a tres meses. El tratamiento mediante hidratación con solución salina, diuresis con furosemida, y pamidronato (60-90 mg IV) o zoledronato (4 a 8 mg IV) controla la concentración de calcio en dos días y suprime la liberación de calcio por varias semanas. Pueden usarse bisfosfonatos orales para el tratamiento crónico.

HIPONATRIEMIA

Por lo general, la hiponatriemia se descubre en sujetos asintomáticos en una medición de electrólitos séricos, casi siempre se debe a la secreción tumoral de arginina vasopresina, un trastorno llamado *síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética* (SIADH). La hormona natriurética auricular también puede causar hiponatriemia. El SIADH ocurre más a menudo en el carcinoma pulmonar microcítico (15%) y en el cáncer de cabeza y cuello (3%). Varios fármacos pueden producir el síndrome. Los síntomas de fatiga, déficit de atención, náusea, debilidad, anorexia y cefalea pueden controlarse con la restricción en la ingesta de líquidos a 500 ml/día o mediante el bloqueo de los efectos hormonales con 600 a 1 200 mg de demeclociclina al día. En caso de hiponatriemia grave (<115 meq/L) o cuando hay cambios en el estado mental, es necesaria la infusión de solución salina normal más furosemida; la velocidad de corrección debe ser menor de 1 meq/L por hora a fin de prevenir complicaciones.

SÍNDROME DE SECRECIÓN ECTÓPICA DE ACTH

Cuando el RNA mensajero de la proopiomelanocortina del tumor se procesa en ACTH puede haber secreción excesiva de glucocorticoides y mineralocorticoides. Los pacientes desarrollan sín-

drome de Cushing con alcalosis hipopotasiémica, debilidad, hipertensión e hiperglucemia. Casi la mitad de los casos ocurre con carcinoma pulmonar microcítico. La producción de ACTH tiene un efecto adverso en el pronóstico. Pueden usarse cetoconazol (400-1 200 mg/día) o metirapona (1 a 4 g/día) para inhibir la síntesis de esteroides suprarrenales.

Para obtener una descripción más detallada, véase Jameson JL, Johnson BE, Cap. 96, pág. 617, en HPMI-17.

82 Síndromes paraneoplásicos neurológicos

Los síndromes paraneoplásicos neurológicos (PND) son síndromes relacionados con cáncer que pueden afectar cualquier parte del sistema nervioso; se producen por mecanismos distintos a la metástasis o por complicaciones del cáncer, como coagulopatía, accidente vascular cerebral, trastornos metabólicos y nutricionales, infecciones y efectos colaterales del tratamiento para el cáncer. En 60% de los pacientes, los síntomas neurológicos preceden al diagnóstico de cáncer. Los PND ocurren en 0.5 a 1% de todos los pacientes con cáncer, pero se presentan en 2 a 3% de los enfermos con neuroblastoma o cáncer pulmonar de células pequeñas (SCLC) y en 30 a 50% de aquellos con timoma o mieloma esclerótico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La identificación de un síndrome paraneoplásico distintivo (**cuadro 82-1**) obliga a la búsqueda de un tumor canceroso, ya que el tratamiento temprano del tumor podría mejorar la evolución de los PND; muchos de estos trastornos también se presentan sin cáncer. El diagnóstico se basa en el patrón clínico, exclusión de otros trastornos relacionados con cáncer, confirmación por anticuerpos en suero o líquido cefalorraquídeo (LCR) (**cuadro 82-2**) o pruebas electrodiagnósticas. Para cualquier tipo de PND, si los anticuerpos contra neuronas son negativos, el diagnóstico depende de la demostración del cáncer y la exclusión de otros trastornos relacionados con el cáncer o independientes. El rastreo corporal total mediante tomografía por emisión de positrones a menudo descubre tumores que no se detectan con otras pruebas.

PND del sistema nervioso central y de los ganglios de la raíz dorsal. Las imágenes por resonancia magnética (MRI) y las pruebas de LCR son importantes para descartar complicaciones neurológicas por diseminación directa del cáncer. En gran parte de los PND, los hallazgos en la MRI son inespecíficos. Los hallazgos en el LCR casi siempre consisten en pleocitosis leve a moderada (<200 células mononucleares, con predominio de linfocitos), aumento en la concentración de proteína, síntesis intratecal de IgG y presencia variable de bandas oligoclonales. La biopsia del tejido afectado del sistema nervioso a veces ayuda a descartar otros trastornos (p. ej., metástasis, infección); los hallazgos neuropatológicos no son específicos para los trastornos neurológicos paraneoplásicos.

- La *encefalitis límbica* se caracteriza por confusión, depresión, agitación, ansiedad, deficiencia grave de memoria a corto plazo, convulsiones parciales complejas y demencia; la MRI casi siempre muestra anormalidades unilaterales o bilaterales de la parte medial del lóbulo temporal.
- La *degeneración cerebelar paraneoplásica* comienza como mareo, oscilopsia, visión borrosa o doble, náusea y vómito; unos cuantos días o semanas más tarde pueden aparecer disartria; ataxia de las extremidades y la marcha, y disfagia variable.

CUADRO 82-1 SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS DEL SISTEMA NERVIOSO

Síndromes del cerebro, tronco encefálico y cerebelo
Encefalitis focal
Encefalitis cortical
Encefalitis límbica
Encefalitis del tallo encefálico
Disfunción cerebelar
Disfunción autónoma
Degeneración cerebelar paraneoplásica
Opsoclono-mioclono
Síndromes de la médula espinal
Mielopatía necrosante subaguda
Disfunción de neurona motora
Mielitis
Síndrome de sujeto rígido
Síndromes de los ganglios de la raíz dorsal
Neuronopatía sensitiva
Múltiples niveles de compromiso
Encefalomielitis,[a] neuronopatía sensitiva, disfunción autónoma
Síndromes de nervios periféricos
Neuropatía periférica sensitivo-motora crónica y subaguda
Vasculitis de nervio y músculo
Neuropatía relacionada con gammapatías monoclonales malignas
Hiperexcitabilidad de nervio periférico
Neuropatía autónoma
Síndromes de la unión neuromuscular
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton
Miastenia grave
Síndromes musculares
Polimiositis/dermatomiositis
Miopatía necrosante aguda
Síndromes que afectan al sistema visual
Retinopatía relacionada con cáncer (CAR)
Retinopatía relacionada con melanoma (MAR)
Uveítis (casi siempre relacionada con encefalomielitis)

[a] Incluye encefalitis cortical, límbica o del tronco encefálico, disfunción cerebelar, mielitis.

- El *síndrome de opsoclono-mioclono* consiste en movimientos oculares involuntarios y caóticos en todas direcciones más mioclono; a menudo se acompaña de ataxia.
- *Mielopatía necrosante aguda.* Los informes de síndromes paraneoplásicos de la médula espinal han disminuido en los últimos años, aunque no está claro si esto se debe a mejores intervenciones oncológicas o mejor detección de causas no paraneoplásicas.
- Las *retinopatías paraneoplásicas* implican disfunción de los conos y bastones caracterizada por fotosensibilidad, pérdida progresiva de la visión y percepción del color, escotomas centrales o anulares, ceguera nocturna y atenuación de las respuestas fotópicas y escotópicas en el electroretinograma (ERG).
- La *gangliopatía de la raíz dorsal* (neuronopatía sensitiva) se caracteriza por deficiencias sensitivas que pueden ser simétricas o asimétricas, disestesias dolorosas, dolor radicular e hiporreflexia o arreflexia; puede afectar todas las modalidades de la sensibilidad.

PND de nervios y músculos. Estos trastornos pueden presentarse en cualquier momento durante la evolución de la enfermedad neoplásica. Las pruebas séricas y urinarias de inmunofijación deben

CUADRO 82-2 ANTICUERPOS ANTINEURONALES PARANEOPLÁSICOS, SÍNDROMES Y CÁNCERES RELACIONADOS

Anticuerpo	Síndrome	Cánceres relacionados
Anti-Hu (ANNA-1)	PEM (incluida encefalitis cortical, límbica, del tronco encefálico, disfunción cerebelar, mielitis), PSN, disfunción autónoma	SCLC, otros tumores neuroendocrinos
Anti-Yo (PCA-1)	PCD	Cáncer ovárico y otros ginecológicos, mamario
Anti-Ri (ANNA-2)	PCD, encefalitis del tronco encefálico, opsoclono-mioclono	Mamario, ginecológico, SCLC
Anti-Tr	PCD	Linfoma de Hodgkin
Anti-Zic	PCD, encefalomielitis	SCLC y otros tumores neuroendocrinos
Anti-CV_2/CRMP5	PEM, PCD, corea, neuropatía periférica, uveítis	SCLC, timoma, otro
Proteínas anti-Ma[a]	Encefalitis límbica, hipotalámica, del tronco encefálico (PCD infrecuente)	Tumores de células germinales del testículo, cáncer pulmonar, otros tumores sólidos
Anti-NR1/NR2 subunidades de receptor NMDA	Encefalitis con síntomas psiquiátricos marcados, convulsiones, hipoventilación	Teratoma ovárico
Anti-anfifisina	Síndrome de persona rígida, PEM	Mamario, SCLC
Anti-VGCC[b]	LEMS, PCD	SCLC, linfoma
Anti-AChR[b]	MG	Timoma
Anti-VGKC[b]	Hiperexcitabilidad de nervio periférico (neuromiotonía), encefalitis límbica	Timoma, SCLC, otros
Anti-recoverina	Retinopatía relacionada con cáncer (CAR)	SCLC y otros
Anti-células bipolares de la retina	Retinopatía relacionada con melanoma (MAR)	Melanoma

[a] Los pacientes con anticuerpos contra Ma2 casi siempre son varones con cáncer testicular. Aquellos con anticuerpos adicionales contra otras proteínas Ma son varones o mujeres con diversos tumores sólidos.
[b] Estos anticuerpos pueden tener o no relación con cáncer.
Nota: PEM, encefalomielitis paraneoplásica; PCD, degeneración cerebelar paraneoplásica; PSN, neuronopatía sensitiva paraneoplásica; LEMS, síndrome miasténico de Lambert-Eaton; MG, miastenia grave; VGCC, conducto del calcio activado por voltaje; AChR, receptor para acetilcolina; VGKC, conducto del potasio activado por voltaje; SCLC, cáncer pulmonar de células pequeñas; NMDA, *N*-metil-D-aspartato.

considerarse en pacientes con neuropatía periférica de causa desconocida; la detección de gammapatía monoclonal sugiere la necesidad de pruebas adicionales para descubrir un tumor maligno de células B o células plasmáticas.

Las neuropatías que ocurren en etapas avanzadas del cáncer o con linfoma casi siempre se deben a degeneración axónica de causa inespecífica. A menudo estas neuropatías están enmascaradas por

neurotoxicidad concurrente de la quimioterapia y otros tratamientos para el cáncer. Las neuropatías que aparecen en etapas tempranas del cáncer a menudo progresan con rapidez, a veces con exacerbaciones y remisiones, además de evidencia de infiltrados inflamatorios y pérdida axónica o desmielinización en las pruebas. Si predominan los rasgos de desmielinización, la inmunoglobulina intravenosa o los glucocorticoides pueden mejorar los síntomas. La miastenia grave se describe en el capítulo 204, la dermatomiositis en el capítulo 205.

FISIOPATOLOGÍA

Gran parte de los trastornos neurológicos paraneoplásicos está mediada por respuestas inmunitarias desencadenadas por proteínas neuronales (antígenos onconeuronales) expresadas por los tumores. Se han identificado muchas respuestas inmunitarias relacionadas con anticuerpos específicos. Los antígenos onconeuronales blanco casi siempre son proteínas intracelulares que participan en el desarrollo y función neuronales.

Rx Tratamiento de los trastornos neurológicos paraneoplásicos

En general, estos trastornos responden poco a la terapéutica. El tratamiento de los PND se enfoca sobre todo en la identificación y control del tumor maligno subyacente; hay informes de estabilización o mejoría sintomática en algunos pacientes con control exitoso del tumor. Se han descrito respuestas variables después del tratamiento con glucocorticoides y otros agentes inmunosupresores, así como con inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis.

Para obtener una descripción más detallada, véase Dalmau J, Rosenfeld MR: Cap. 97, pág. 623, en HPMI-17.

SECCIÓN 7 ENFERMEDADES INFECCIOSAS

83 Diagnóstico de enfermedades infecciosas

El diagnóstico de laboratorio de una infección requiere la demostración, directa o indirecta, de agentes víricos, bacterianos, micóticos o parasitarios en los tejidos, líquidos o excretas del hospedador. Los métodos tradicionales de detección de microscopia y cultivo a veces requieren mucho tiempo y se sustituyen cada vez más por pruebas con sondas de ácido nucleico.

BACTERIAS, HONGOS Y VIRUS

MICROSCOPIA

- Preparaciones húmedas. El examen de preparaciones húmedas no requiere fijación de la muestra antes del examen microscópico. Las preparaciones húmedas son útiles para ciertos microorganismos grandes y/o móviles; por ejemplo, con iluminación de campo oscuro puede detectarse *Treponema* en lesiones genitales. Los elementos micóticos pueden identificarse en muestras de raspado cutáneo preparadas con hidróxido de potasio (KOH) al 10%. Algunas preparaciones húmedas emplean tinciones para mejorar la detección; por ejemplo, la tinta india para visualizar criptococos encapsulados en el líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Tinciones. Sin tinción, las bacterias son difíciles de ver. La *tinción de Gram* distingue entre microorganismos con paredes celulares gruesas de peptidoglucano (grampositivos) y aquellos con paredes celulares de peptidoglucano delgadas y membranas externas que pueden disolverse con alcohol o acetona (gramnegativos). Esta tinción es muy útil para muestras de esputo que tienen ≥25 leucocitos polimorfonucleares (PMN) y menos de 10 células epiteliales. En líquidos normalmente estériles (p. ej., LCR), la detección de bacterias sugiere una causa infecciosa (**fig. 83-1**) y se relaciona con la presencia de más de 10^4 bacterias/ml. La sensibilidad aumenta si se centrifuga la muestra. Las *tinciones acidorresistentes* son útiles para microorganismos que retienen el pigmento carbol fucsina después de solvatación ácida/orgánica (p. ej., *Mycobacterium* spp.). La modificación de este procedimiento permite la detección de microorganismos débilmente acidorresistentes, como *Nocardia*. Las *tinciones inmunofluorescentes* (anticuerpo unido en forma directa o indirecta con un compuesto fluorescente) permiten detectar antígenos víricos [p. ej., citomegalovirus (CMV), herpes simple y virus respiratorios] dentro de células cultivadas, también revela bacterias difíciles de cultivar, como *Legionella*.

DETECCIÓN MACROSCÓPICA DE ANTÍGENOS

Las pruebas de aglutinación del látex y los inmunoensayos enzimáticos (EIA) son pruebas rápidas y de bajo costo que identifican bacterias, virus o toxinas bacterianas extracelulares mediante sus antígenos proteicos o polisacáridos. Las pruebas se realizan de manera directa en muestras clínicas o después de cultivar el microorganismo en el laboratorio.

CULTIVOS

El éxito de los esfuerzos para cultivar un patógeno específico a menudo depende del uso de los procedimientos adecuados de recolección y transporte, junto con un algoritmo de procesamiento

Microorganismos gramnegativos

	Sólo GRx	Oxidasa (+)	Oxidasa (−)	De cultivo difícil	Anaerobios	Curvos
Bacilo		*Pseudomonas* *Aeromonas* *Pasteurella* Otros	*Enterobacteroiaceae* Otros	*Haemophilus* *Legionella* *Bordetella* *Brucella* *Francisella* Otros	*Bacteroides* *Prevotella* *Fusobacterium* Otros	*Vibrio* *Campylobacter*
Coco	*Neisseria* *Branhamella*				*Veillonella* *Acidaminococcus* *Megasphaera*	

Microorganismos grampositivos

	Ramificantes	Esporas	Acidorresistentes	Catalasa (+)	Catalasa (−)
Bacilo	*Nocardia* *Actinomyces* *Bifidobacterium*	*Clostridium* *Bacillus*	*Mycobacterium*	*Corynebacterium* *Listeria* Otros	*Lactobacillus* Otros
Coco				*Staphylococcus* *Micrococcus* Otros	*Streptococcus*

FIGURA 83-1. Interpretación de la tinción de Gram.

en laboratorio adecuado para la muestra. Las instrucciones para la recolección se presentan en el **cuadro 83-1**. El aislamiento de bacterias depende del uso de medios artificiales que favorecen el crecimiento bacteriano *in vitro*. Una vez que se aíslan las bacterias, se emplean diferentes métodos para clasificar los aislados específicos (p. ej., identificación del fenotipo, cromatografía en gas-líquido, pruebas de ácido nucleico). Los virus se cultivan en una capa sencilla de células cultivadas sensibles a la infección con el virus sospechado. Después de la proliferación de partículas víricas, las células se examinan en busca de los efectos citopáticos o se realizan pruebas de inmunofluorescencia para detectar antígenos víricos.

SEROLOGÍA

La medición del anticuerpo sérico representa un marcador indirecto de infección anterior o vigente con un agente vírico específico u otro patógeno. Los análisis cuantitativos detectan aumentos en los títulos de anticuerpos, más a menudo con muestras de suero emparejadas obtenidas al inicio de la enfermedad y 10 a 14 días más tarde (o sea, muestras de las fases aguda y de la convalecencia). Las pruebas serológicas también pueden usarse para documentar los niveles protectores de anticuerpo, sobre todo en enfermedades para las cuales hay vacuna (p. ej., rubéola e infecciones por el virus varicela-zoster).

SONDAS DE ÁCIDO NUCLEICO

Las técnicas para la detección y cuantificación de secuencias específicas de DNA y RNA en muestras clínicas se han convertido en herramientas poderosas para el diagnóstico de infección y son útiles en cuatro circunstancias.

1. Para detectar y cuantificar patógenos en muestras clínicas.
2. Para identificar microorganismos difíciles de identificar por métodos convencionales.
3. Para determinar si dos o más aislados tienen una relación cercana (p. ej., pertenecen al mismo clon o cepa).
4. Para predecir la sensibilidad (casi siempre de virus) a los fármacos.

Existen sondas para la detección directa de varios patógenos (p. ej., *Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae*) en muestras clínicas y para confirmar la identidad de los patógenos cultivados (p. ej., *Mycobacterium* spp., *Streptococcus* spp. y *Staphylococcus aureus*). La sensibilidad y especificidad de los análisis con sonda para la detección directa son comparables con las de análisis más tradicionales, incluidos los inmunoensayos enzimáticos y el cultivo. Se cuenta con técnica de captura híbrida, un análisis alternativo que une una sonda de RNA con un blanco de DNA, para *C. trachomatis, N. gonorrhoeae,* CMV y el virus del papiloma humano.

- Las estrategias de amplificación [p. ej., reacción en cadena de la polimerasa (PCR), reacción en cadena de la ligasa] aumentan la sensibilidad de los análisis de RNA o DNA, pero puede haber resultados falsos positivos, incluso con niveles bajos de contaminación.

PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD

La prueba de susceptibilidad permite al médico elegir los agentes antimicrobianos óptimos e identificar los problemas potenciales para controlar una infección (p. ej., el nivel de *S. aureus* resistente a la meticilina en un hospital). Las pruebas de susceptibilidad para hongos se estandarizaron hace poco; ya hay varios sistemas aprobados.

PARÁSITOS

El **cuadro 83-2** resume el diagnóstico de algunas infecciones parasitarias frecuentes. La base para el diagnóstico de las parasitosis, como para muchas otras infecciones, es la realización de un interrogatorio minucioso de la enfermedad y factores epidemiológicos, como viajes, actividades recreativas y ocupación.

CUADRO 83-1 INSTRUCCIONES PARA RECOLECCIÓN Y TRANSPORTE DE MUESTRAS PARA CULTIVO*

Tipo de cultivo (sinónimos)	Muestra	Volumen mínimo	Recipiente	Otras consideraciones
Sangre				
Sangre, sistemático (hemocultivo para aerobios, anaerobios y levaduras)	Sangre	10 ml en c/u de dos frascos para adultos y niños; si es posible, 5 ml en frascos anaerobios para lactantes, menos para neonatos	Véase más adelante[a]	Véase más adelante[b]
Sangre para hongos/ *Mycobacterium* spp.	Sangre	10 ml en c/u de 2 frascos, igual que para hemocultivo de rutina, o en tubos separados (aisladores solicitados al laboratorio)	Igual que para hemocultivo de rutina	Especificar "mantener para incubación prolongada", ya que los hongos requieren ≥4 semanas para crecer
Sangre, separada (lisis, centrifugación)	Sangre	10 ml	Tubos separados, aisladores	Usar sobre todo para aislamiento de hongos, *Mycobacterium* y otros aerobios de cultivo difícil, y para eliminación de antibióticos de sangre cultivada en la que se concentran los microorganismos por centrifugación
Vías respiratorias				
Nariz	Exudado de narinas	Un exudado	Cultivo estéril o sistema de transporte similar que contenga el medio de sostén	Pueden usarse hisopos de alginato de calcio
Faringe	Exudado de la parte posterior de la faringe, ulceraciones o áreas de purulencia sospechada	Un exudado	Cultivo estéril o sistema de transporte similar que contenga el medio de sostén	Véase más adelante[c]

Esputo	Esputo fresco (no saliva)	2 ml	Sistema comercial para recolección de esputo o recipiente estéril similar con tapón de rosca	*Causa de rechazo*: debe tenerse cuidado de asegurar que la muestra sea esputo y no saliva. Examen de tinción de Gram con registro de número de células epiteliales y PMN, puede ser parte importante del proceso de valoración. Las muestras de esputo inducido no deben rechazarse
Aspirados bronquiales	Aspirado transtraqueal, muestra de broncoscopia o aspirado bronquial	1 ml de aspirado o cepillo en medio de transporte	Tubo para aspirado estéril o broncoscopia, cepillo de broncoscopia en un recipiente estéril separado	A veces se requieren precauciones especiales según las consideraciones diagnósticas (p. ej., *Pneumocystis*)
Heces				
Heces para cultivo sistemático; heces para *Salmonella, Shigella* y *Campylobacter*	Frotis rectal o (preferible) heces frescas, recolección aleatoria	1 g de heces o dos frotis rectales	Recipiente de cartón con recubierta plástica o recipiente de plástico con tapa ajustada. También son aceptables otros recipientes herméticos	Si se sospecha *Vibrio* spp. debe avisarse al laboratorio y usarse métodos apropiados de recolección y transporte
Heces para *Yersinia, Escherichia coli* O157	Heces frescas, recolección aleatoria	1 g	Recipiente de cartón con recubierta plástica o recipiente plástico con tapa ajustada	*Limitaciones:* el procedimiento requiere técnicas de enriquecimiento
Heces para *Aeromonas* y *Plesiomonas*	Heces frescas, recolección aleatoria	1 g	Recipiente de cartón con recubierta plástica o recipiente plástico con tapa ajustada	*Limitaciones:* no deben cultivarse las heces para estos microorganismos, a menos que también se cultiven para otros patógenos entéricos

(*continúa*)

CUADRO 83-1 INSTRUCCIONES PARA RECOLECCIÓN Y TRANSPORTE DE MUESTRAS PARA CULTIVO* (*CONTINUACIÓN*)

Tipo de cultivo (sinónimos)	Muestra	Volumen mínimo	Recipiente	Otras consideraciones
Aparato urogenital				
Orina	Muestra de orina limpia, recolectada por sonda	0.5 ml	Recipiente estéril hermético, con tapón de rosca o tubo especial para traslado de orina	Véase más adelante[d]
Secreciones urogenitales	Secreciones vaginales o uretrales, frotis cervical, líquido uterino, líquido prostático, etc.	Un frotis o 0.5 ml de líquido	Los frotis vaginal y rectal se transportan en medio de transporte Amies o similar, con medio para *Streptococcus* del grupo B; es preferible la inoculación directa para *N. gonorrhoeae*	No deben fomentarse las muestras de frotis vaginal para "cultivo sistemático" siempre que sea posible, a menos que se sospeche un patógeno particular. Para detección de múltiples microorganismos (p. ej., estreptococo del grupo B, *Trichomonas, Chlamydia* o *Candida* spp.), debe obtenerse un exudado por prueba
Líquidos corporales, aspirados y tejidos				
Líquido cefalorraquídeo (punción lumbar)	Líquido espinal	1 ml para cultivos sistemáticos; ≥5 ml para *Mycobacterium*	Tubo estéril con tapón hermético	No refrigerar, transferir al laboratorio lo antes posible
Líquidos corporales	Líquidos corporales aspirados con técnica aséptica	1 ml para cultivos de rutina	Tubo estéril con tapón hermético. La muestra puede dejarse en la jeringa utilizada para la recolección si se tapa antes del transporte	Para algunos líquidos corporales (p. ej., muestras de lavado peritoneal), los volúmenes mayores son útiles para aislar pequeñas cantidades de bacterias

Biopsia y materiales aspirados	Tejido extirpado en una operación, hueso, médula ósea anticoagulada, muestras de biopsia, otras muestras de áreas que normalmente son estériles	1 ml de líquido o fragmento de 1 g de tejido	Hisopo estéril para cultivo o sistema de transporte similar que tenga un medio de soporte. Debe usarse un frasco estéril para muestras de tejido	Es crucial la identificación exacta de la muestra y el origen. Debe obtenerse tejido suficiente para valoraciones microbiológica e histopatológica
Heridas	Material purulento o contenido de absceso obtenido de herida o absceso, sin contaminación con microflora normal	Dos exudados o 0.5 ml de pus aspirado	Hisopo para cultivo o sistema de transporte similar o tubo estéril con tapón de rosca hermético. Para cultivos anaerobios simultáneos enviar muestra en dispositivo de transporte anaerobio o jeringa cerrada	*Recolección:* debe obtenerse el contenido del absceso u otros líquidos en una jeringa (no con hisopo) cuando sea posible, para obtener un volumen de muestra adecuado y un ambiente anaerobio
Recomendaciones especiales				
Hongos	Pueden usarse los tipos de muestra listados antes. Cuando se cultiva orina o esputo para hongos, casi siempre es preferible una muestra matutina	1 ml o como se especificó antes para la lista individual de muestras. Los volúmenes altos pueden ser útiles para hongos urinarios	Recipiente estéril, hermético con tapón ajustado	*Recolección:* la muestra debe transportarse al laboratorio de microbiología dentro de la primera hora posterior a la recolección. Debe evitarse la contaminación con flora normal de la piel, recto, vagina u otras superficies corporales
Mycobacterium (bacilos acidorresistentes)	Esputo, tejido, orina, líquidos corporales	10 ml de líquido o fragmento pequeño de tejido. No deben usarse exudados	Recipiente estéril con tapón hermético	La detección de *Mycobacterium* spp. mejora con el uso de técnicas de concentración. Los frotis y cultivos de líquidos pleural, peritoneal y pericárdico a menudo tienen bajos resultados. Se sugieren múltiples cultivos del mismo paciente. El cultivo en medios líquidos acorta el tiempo de detección

(*continúa*)

CUADRO 83-1 INSTRUCCIONES PARA RECOLECCIÓN Y TRANSPORTE DE MUESTRAS PARA CULTIVO* (*CONTINUACIÓN*)

Tipo de cultivo (sinónimos)	Muestra	Volumen mínimo	Recipiente	Otras consideraciones
Legionella	Líquido pleural, biopsia pulmonar, líquido de lavado broncoalveolar, biopsia bronquial o transbronquial. Es crucial el transporte rápido al laboratorio	1 ml de líquido, muestra de tejido de cualquier tamaño, aunque debe obtenerse una muestra de 0.5 g cuando sea posible	—	—
Bacterias anaerobias	Muestras aspiradas de abscesos o líquidos corporales	1 ml de líquido aspirado, 1 g de tejido o dos exudados	Se requiere un dispositivo adecuado para transporte anaerobio[e]	Deben cultivarse muestras cultivadas para anaerobios obligados también para bacterias facultativas. Se prefiere líquido o tejido y no exudados
Virus[f]	Secreciones respiratorias, aspirados de lavado de vías respiratorias, exudado nasal, muestras sanguíneas (incluida capa leucocítica), frotis vaginal y rectal, frotis de lesiones sospechosas, muestra fecal (en algunos casos)	1 ml de líquido, un exudado o 1 g de heces en cada medio de transporte adecuado	Casi siempre son adecuadas muestras de líquido o heces en recipientes estériles o frotis en dispositivos de cultivo vírico (mantenido en hielo, pero no congelado). Las muestras plasmáticas y capas leucocíticas en tubos estériles de recolección deben conservarse a 4 a 8°C. Si las muestras se envían o conservan por largo tiempo, casi siempre es adecuado congelar a −80°C	Gran parte de las muestras para cultivo se transportan en medio de soporte con antibióticos para evitar el crecimiento bacteriano excesivo y la desactivación vírica. Muchas muestras deben conservarse frías, pero no congeladas, siempre que se transporten pronto al laboratorio. Los procedimientos y medios de transporte varían con el agente a cultivar y la duración del transporte

*__Nota:__ es indispensable informar al laboratorio de microbiología sobre el sitio de origen de la muestra a cultivar y las infecciones que se sospechan. Esta información determina la selección de medios de cultivo y el tiempo de cultivo.

[a] Para muestras de adultos y niños deben usarse dos frascos (más pequeños para muestras pediátricas); uno con fosfato de dextrosa, soya tríptica u otro caldo apropiado, y el otro con tioglicolato u otro caldo que contenga agentes reductores adecuados para aislar anaerobios obligados. Para los niños, de los que sólo pueden obtenerse volúmenes limitados de sangre, sólo debe hacerse el cultivo aerobio, a menos que haya una preocupación específica sobre sepsis por anaerobios (p. ej., en infecciones abdominales). Para situaciones especiales (p. ej., sospecha de infección micótica, endocarditis con cultivo negativo o micobacteriemia) pueden usarse diferentes sistemas para recolección sanguínea (sistemas aisladores; véase el cuadro).

[b] *Recolección:* debe usarse una técnica de desinfección apropiada tanto en la membrana del tubo como en el paciente. No permitir que entren burbujas de aire en los frascos con caldo anaerobio. *Consideraciones especiales*: no hay prueba microbiológica más importante que la detección de patógenos en sangre. La identificación rápida de bacterias y hongos es un determinante mayor de la supervivencia del paciente. Las bacterias pueden encontrarse en la sangre, ya sea en forma continua (como en la endocarditis, sepsis grave y en las etapas iniciales de la salmonelosis y brucelosis) o de manera intermitente (como en la mayoría de las demás infecciones bacterianas, en que las bacterias se liberan a la sangre en forma esporádica). Gran parte de los sistemas para hemocultivo emplean dos frascos separados que contienen medio en caldo: uno se ventila en el laboratorio para el crecimiento de microorganismos facultativos y aerobios, y el segundo se mantiene en condiciones anaerobias. En casos con sospecha de bacteriemia/fungemia continua, deben obtenerse dos o tres muestras antes de iniciar el tratamiento, con obtención de muestras adicionales si se cree que participan microorganismos de cultivo difícil. Para la bacteriemia intermitente deben obtenerse dos o tres muestras, al menos con una hora de diferencia, durante las primeras 24 horas.

[c] La microflora normal incluye estreptococos hemolíticos β, especies saprofíticas de *Neisseria* spp., difteroides y especies de estafilococos. El cultivo aerobio de la faringe ("sistemático") incluye detección e identificación de especies de estreptococo hemolítico β y otros microorganismos con potencial patógeno. Aunque se consideran componentes de la microflora normal, la mayoría de los laboratorios identifica bacterias como *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, si se les solicita. Cuando se sospecha infección por *Neisseria gonorrhoeae* o *Corynebacterium diphtheriae* se recomienda solicitar un cultivo especial.

[d] 1) Las muestras limpias de orina, las muestras de la parte intermedia del chorro y las muestras obtenidas con sonda de Foley o sonda permanente que producen ≥50 000 microorganismos/ml y de los cuales no se aíslan más de tres especies, deben someterse a identificación de microorganismos. No debe cultivarse la punta de un catéter permanente ni la orina de la bolsa de un paciente con sonda. 2) Las muestras obtenidas por cateterización directa, punción vesical y muestras urinarias similares deben someterse a un estudio completo (identificación y pruebas de susceptibilidad) de todos los agentes con potencial patógeno, sin importar la cifra de colonias. 3) Ciertos problemas clínicos (p. ej., disuria aguda en mujeres) ameritan identificación y pruebas de susceptibilidad de los aislados presentes en concentraciones <50 000 microorganismos/ml.

[e] Las muestras aspiradas en jeringas tapadas u otros dispositivos de transporte diseñados para limitar la exposición al oxígeno son adecuadas para cultivo de anaerobios obligados. Pueden usarse diversos dispositivos de transporte disponibles en el mercado. Debe evitarse la contaminación de muestras con microflora normal de la piel, recto, cúpula vaginal u otro sitio del cuerpo. Los recipientes de recolección para cultivo aerobio (como hisopos secos) y las muestras inapropiadas (como muestras refrigeradas; esputo expulsado; heces, aspirados gástricos y frotis vaginal, faríngeo, nasal y rectal) deben rechazarse como inadecuados.

[f] Por lo general, los laboratorios usan diversos métodos para detectar agentes víricos, y debe revisarse el requerimiento específico para cada muestra antes de enviarla.

CUADRO 83-2 DIAGNÓSTICO DE ALGUNAS INFECCIONES PARASITARIAS FRECUENTES

Parásito	Distribución geográfica	Etapa del parásito	Diagnóstico		
			Líquido corporal o tejido	Pruebas serológicas	Otros
Trematodos sanguíneos					
Schistosoma mansoni	África, Centroamérica y Sudamérica, Indias Occidentales	Huevecillos, adultos	Heces	EIA, WB	Fragmentos rectales, biopsia hepática
S. haematobium	África	Huevecillos, adultos	Orina	WB	Hígado, orina o biopsia vesical
S. japonicum	Lejano Oriente	Huevecillos, adultos	Heces	WB	Biopsia hepática
Gusanos redondos intestinales					
Strongyloides stercoralis (estrongiloidosis)	Trópicos y subtrópicos húmedos	Larva	Heces, esputo, líquido duodenal	EIA	Diseminación en inmunodeficiencia
Protozoarios intestinales					
Entamoeba histolytica (amebosis)	Todo el mundo, sobre todo trópicos	Trof, quiste	Heces, hígado	EIA, detección de antígeno	Ultrasonido, CT hepática, PCR
Giardia lamblia (giardosis)	Todo el mundo	Trof, quiste	Heces	Detección de antígeno	Prueba de cordón, DFA, PCR
Isospora belli	Todo el mundo	Ooquiste	Heces	—	Acidorresistente[a]
Cryptosporidium	Todo el mundo	Ooquiste	Heces	Detección de antígeno	Acidorresistente,[a] DFA, biopsia, PCR
Protozoarios en sangre y tejido					
Plasmodium spp. (paludismo)	Subtrópicos y trópicos	Asexual	Sangre	Uso limitado	PCR
Babesia microti (babesiosis)	Estados Unidos, sobre todo Nueva Inglaterra	Asexual	Sangre	IIF	Especies animales; en asplenia, PCR
Toxoplasma gondii (toxoplasmosis)	Todo el mundo	Quiste, trof	SNC, ojo, músculo, otros	EIA, IIF	PCR

[a] La resistencia a ácido se demuestra mejor con fluorescencia de auramina o tinción acidorresistente modificada.

Nota: WB, inmunotransferencia; CT, tomografía computadorizada; SNC, sistema nervioso central; EIA, inmunoensayo enzimático; trof, trofozoíto; DFA, anticuerpo fluorescente directo; IIF, inmunofluorescencia indirecta; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

Fuente: Adaptado a partir de Reed SL, Davis CE: Cap. e16, *Harrison's Online*.

PARÁSITOS INTESTINALES

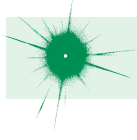
Gran parte de los helmintos y protozoarios salen del cuerpo en la materia fecal. Las heces deben recolectarse en un recipiente de cartón limpio, con registro de la hora de recolección. Debe evitarse la contaminación con orina o agua. Las muestras fecales deben obtenerse antes de la ingestión de bario u otros medios de contraste, y antes del tratamiento con antidiarreicos o antiácidos, estas sustancias alteran la consistencia fecal e interfieren con la detección microscópica de parásitos. Se recomienda la recolección de tres muestras en días alternados porque la diseminación fecal es cíclica en la mayoría de los parásitos. El examen macroscópico implica la búsqueda de gusanos adultos o segmentos de tenia. El examen microscópico no está completo hasta que se hayan evaluado preparaciones húmedas y hasta que se hayan aplicado técnicas de concentración y tinciones permanentes. A veces es necesario el muestreo del contenido duodenal para detectar *Giardia lamblia, Cryptosporidium* y *Strongyloides*. Tal vez se requieran métodos con cinta adhesiva para detectar huevecillos de oxiuros o de *Taenia saginata*.

PARÁSITOS SANGUÍNEOS E HÍSTICOS

La invasión parasitaria de los tejidos puede dirigir la valoración de otras muestras; por ejemplo, el examen del sedimento urinario es una forma adecuada de detectar *Schistosoma haematobium*. Los procedimientos de laboratorio para detectar parásitos en otros líquidos corporales son similares a los usados en el examen fecal. Deben usarse preparaciones húmedas, técnicas de concentración y tinciones permanentes. Los parásitos detectados más a menudo en los frotis sanguíneos teñidos con Giemsa son plasmodios, microfilarias y tripanosomas africanos, pero las preparaciones húmedas pueden ser más sensibles para microfilarias y tripanosomas africanos. El momento de la recolección sanguínea es crucial; por ejemplo, para el diagnóstico de *Wuchereria bancrofti*, la sangre debe obtenerse cerca de la medianoche, cuando las microfilarias nocturnas están activas. El diagnóstico de paludismo y la diferenciación entre las especies de *Plasmodium* se hacen con el examen microscópico de frotis delgados y gruesos de sangre.

DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y ANTÍGENOS

Además de las técnicas de detección directa se cuenta con análisis de anticuerpos para muchos de los parásitos hísticos importantes. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es útil para el diagnóstico de muchas infecciones por protozoarios, pero debe usarse sólo como complemento de las técnicas convencionales para detección de parásitos.



Para obtener una descripción más detallada, véase McAdam AJ, Onderdonk, AB, Cap. e14, y Reed SL, Davis CE, Cap. e16, en *Harrison's Online*.

84 Tratamiento antibacteriano

El desarrollo de vacunas y fármacos que previenen y curan las infecciones bacterianas fue una de las mayores contribuciones del siglo XX a la longevidad y calidad de vida humanas. Los agentes antibacterianos están entre los fármacos prescritos con mayor frecuencia en todo el mundo.

MECANISMOS DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Los antibacterianos actúan sobre objetivos únicos que no existen en las células de los mamíferos.

- Inhibición de la síntesis de la pared celular. Los fármacos que inhiben la síntesis de la pared celular casi siempre son bactericidas. Las autolisinas bacterianas (enzimas que reciclan la pared celular) contribuyen a la lisis celular en presencia de estos agentes
  - Antibióticos lactámicos β
  - Glucopéptidos (vancomicina)
- Inhibición de la síntesis de proteína. Por lo general, la inhibición ocurre por interacción con los ribosomas bacterianos. Salvo por los aminoglucósidos, estos fármacos son bacteriostáticos
  - Aminoglucósidos
  - Macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina), cetólidos (telitromicina) y lincosamidas (clindamicina)
  - Estreptograminas (quinupristina/dalfopristina)
  - Oxazolidinona (linezolid)
  - Tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina, minociclina) y glucilciclinas (tigeciclina)
- Inhibición del metabolismo bacteriano. Los fármacos interfieren con la síntesis del ácido fólico
  - Sulfonamidas
  - Trimetoprim
- Inhibición de la síntesis o actividad del ácido nucleico
  Fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina)
  - Rifampicina
  - Metronidazol
- Alteración de la permeabilidad de la membrana celular
  - Polimixinas (polimixina B, colistina)
  - Daptomicina

MECANISMOS DE RESISTENCIA ANTIBACTERIANA

Las bacterias pueden tener resistencia intrínseca a un agente (p. ej., las bacterias anaerobias son resistentes a los aminoglucósidos) o resistencia adquirida por mutación de genes residentes o adquisición de genes nuevos. Los principales mecanismos de resistencia bacteriana son la desactivación farmacológica, alteración o sobreproducción del objetivo antibacteriano, adquisición de un nuevo objetivo insensible al fármaco, disminución de la permeabilidad al agente, falta de conversión de un profármaco inactivo en su derivado activo y salida activa del agente.

FARMACOCINÉTICA DE LOS ANTIBIÓTICOS

El perfil farmacocinético se refiere a las concentraciones farmacológicas en el suero y tejido frente al tiempo, y refleja los procesos de absorción, distribución, y metabolismo y eliminación.

- Absorción: biodisponibilidad después de administración oral, intramuscular (IM) o intravenosa (IV). La vía IM o IV ofrece biodisponibilidad de 100%; la biodisponibilidad después de la administración oral varía desde 10% (p. ej., penicilina G) hasta casi 100% (p. ej., amoxicilina, clindamicina, metronidazol, fluoroquinolonas).
- Distribución: para que sea efectivo, la concentración del antibiótico debe rebasar la concentración mínima inhibitoria (MIC) en el sitio de infección.
- Metabolismo y eliminación: los agentes antibacterianos se eliminan por vía hepática (metabolismo o eliminación biliar); excreción renal de la forma intacta o metabolizada, o una combinación de ambas. La forma de excreción es importante para ajustar la dosis cuando la eliminación no es normal.

PRINCIPIOS DE QUIMIOTERAPIA ANTIBACTERIANA

- Cuando sea posible, obtener muestras para identificar al agente causante antes del tratamiento.
- Usar los patrones locales de susceptibilidad para dirigir el tratamiento empírico:
  - Las bacterias se consideran susceptibles a un antibacteriano si la concentración sérica máxima alcanzable rebasa la MIC casi cuatro veces.
  - El perfil farmacodinámico se refiere a las relaciones cuantitativas entre: 1) el curso temporal de las concentraciones antibióticas en el suero y tejidos, 2) la MIC y 3) la respuesta microbiana (inhibición del crecimiento o velocidad de destrucción). Las clases de antibióticos son:
    - Dependientes de la concentración (p. ej., fluoroquinolonas, aminoglucósidos): los aumentos en la concentración del antibiótico aumentan la velocidad de muerte bacteriana.
  - Dependientes del tiempo (p. ej., antibióticos lactámicos β): la reducción en la densidad bacteriana es proporcional al tiempo durante el cual la concentración rebasa la concentración mínima inhibitoria.
- Una vez que se conocen la causa y la susceptibilidad se cambia el régimen terapéutico a uno que tenga el espectro efectivo más estrecho y (si es posible), que sea el menos costoso. Aunque casi nunca está indicado el tratamiento combinado se usa con ciertos fines:
  - Prevenir el surgimiento de resistencia.
  - Obtener actividad sinérgica o aditiva.
  - Para tratamiento dirigido contra múltiples patógenos potenciales.
- Se elige un agente terapéutico con base en:
  - Datos farmacológicos.
  - Perfil de reacciones adversas.
  - Sitio de infección (p. ej., ¿es un sitio protegido como el LCR o una vegetación en una válvula cardiaca?).
  - Estado inmunitario del hospedador (p. ej., ¿el hospedador tiene alteración en la función inmunitaria humoral o celular? ¿Se trata de una paciente embarazada?).
  - Evidencia de eficacia en estudios clínicos.
- Revisar las interacciones farmacológicas y contraindicaciones antes de prescribir antibióticos.

ELECCIÓN DE FÁRMACOS ANTIBACTERIANOS

El **cuadro 84-1** presenta las infecciones para las cuales los antibacterianos específicos están entre los fármacos de elección, así como los índices de resistencia de los patógenos frecuentes para esos agentes. Para obtener información actual y práctica sobre fármacos antimicrobianos y esquemas terapéuticos, consulte los capítulos relevantes en HPMI-17. Además, están disponibles referencias en línea, como la guía de antibióticos Johns Hopkins (*www.Hopkins-abxguide.org*). Se cuenta con lineamientos prácticos basados en evidencia para gran parte de las infecciones en la *Infectious Diseases Society of America* (*www.idsociety.org*).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se clasifican como relacionadas con la dosis (p. ej., nefrotoxicidad inducida por aminoglucósidos) o impredecible. Las reacciones impredecibles son idiosincrásicas o alérgicas. A continuación se presentan las reacciones adversas con más relevancia clínica ante los antibacterianos más usuales.

Fármacos lactámicos β
- Alergias en ~1 a 4% de los cursos terapéuticos. Las cefalosporinas causan alergia en 2 a 4% de los pacientes alérgicos a la penicilina. Aztreonam es seguro en sujetos alérgicos a los lactámicos β. Reacciones cutáneas no alérgicas: el "exantema" por ampicilina es frecuente entre los pacientes con infección por el virus Epstein-Barr
- Diarrea, incluida colitis por *Clostridium difficile*

Vancomicina
- Reacción anafilactoide ("síndrome del hombre rojo"). Se evita al administrar la vancomicina en infusión durante 1 a 2 h
- Nefrotoxicidad, ototoxicidad, alergia, neutropenia

Daptomicina
- Dolor o debilidad muscular distal; mediciones semanales de fosfocinasa de creatina, sobre todo en sujetos que también reciben estatinas

Aminoglucósidos
- Nefrotoxicidad (casi siempre reversible); mayor con el tratamiento prolongado en ancianos o en caso de insuficiencia renal preexistente. Vigilar la creatinina sérica cada dos o tres días
- Ototoxicidad: a menudo reversible, los factores de riesgo son similares a los de la nefrotoxicidad; toxicidad tanto vestibular como auditiva

Macrólidos/Cetólidos
- Molestia gastrointestinal (p. ej., eritromicina)
- Ototoxicidad (p. ej., eritromicina IV en dosis alta)
- Toxicidad cardiaca (prolongación de QTc y taquicardia helicoidal, sobre todo cuando se administran al mismo tiempo inhibidores del metabolismo de la eritromicina)
- Toxicidad hepática (telitromicina)
- Insuficiencia respiratoria en pacientes con miastenia grave (telitromicina)

Clindamicina
- Diarrea, incluida colitis por *C. difficile*

Tetraciclinas/glicilciclinas
- Molestia gastrointestinal, hasta en 20% con tigeciclina
- Ulceración esofágica: doxiciclina (tomar en la mañana con líquidos)

CUADRO 84-1 INFECCIONES PARA LAS QUE ALGUNOS ANTIBACTERIANOS ESPECÍFICOS ESTÁN ENTRE LOS FÁRMACOS DE ELECCIÓN

Fármaco	Infecciones	Patógeno(s) frecuente(s) (índice de resistencia, %)[a]
Penicilina G	Sífilis, frambesia, leptospirosis, infecciones por estreptococos del grupo A y B, infecciones por neumococos, actinomicosis, infecciones bucales y periodontales, meningitis meningocócica y meningococcemia, endocarditis por estreptococo *viridans,* mionecrosis por clostridio, tétanos, carbunco, fiebre por mordedura de rata, infección por *Pasteurella multocida*, erisipeloide (*Erysipelotrix rhusiopathiae*)	*Neisseria meningitidis*[b] (intermedio,[c] 15-30; resistente, 0; variación geográfica) Estreptococos *viridans* (intermedia, 15-30; resistente, 5-10) *Streptococcus pneumoniae* (intermedia, 23; resistente, 17)
Ampicilina, amoxicilina	Salmonelosis, otitis media aguda; meningitis y epiglotitis por *Haemophilus influenzae*, meningitis por *Listeria monocytogenes*, UTI por *Enterococcus faecalis*	*Escherichia coli* (37) *H. influenzae* (35) *Salmonella* spp.[b] (30-50; variación geográfica) *Enterococcus* spp. (24)
Nafcilina, oxacilina	Bacteriemia y endocarditis por *Staphylococcus aureus* (no MRSA)	*S. aureus* (46; MRSA) *Staphylococcus epidermidis* (78; MRSE)
Piperacilina más tazobactam	Infecciones intraabdominales (bacilos entéricos facultativos gramnegativos más anaerobios obligados); infecciones por flora mixta (neumonía por aspiración, úlceras en pie diabético); infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*	*P. aeruginosa* (6)
Cefazolina	UTI por *E. coli*, profilaxis quirúrgica, bacteriemia y endocarditis por *S. aureus* (no MRSA)	*E. coli* (7) *S. aureus* (46; MRSA)
Cefoxitina, cefotetán	Infecciones intraabdominales y enfermedad pélvica inflamatoria	*Bacteroides fragilis* (12)
Ceftriaxona	Infecciones gonocócicas, meningitis neumocócica, endocarditis por estreptococo *viridans,* salmonelosis y fiebre tifoidea, infecciones intrahospitalarias por bacilos entéricos facultativos gramnegativos distintos a *Pseudomonas*	*S. pneumoniae* (intermedio, 16; resistente, 0) *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* (1; productores de ESBL)
Ceftazidima, cefepima	Infecciones intrahospitalarias por bacilos entéricos facultativos gramnegativos y *Pseudomonas*	*P. aeruginosa* (16) (véase ceftriaxona acerca de productores de ESBL)
Imipenem, meropenem	Infecciones intraabdominales, infecciones intrahospitalarias (no MRSA), infecciones por *Enterobacter* spp. y bacilos gramnegativos productores de ESBL	*P. aeruginosa* (6) *Acinetobacter* spp. (35)

(*continúa*)

CUADRO 84-1 INFECCIONES PARA LAS QUE ALGUNOS ANTIBACTERIANOS ESPECÍFICOS ESTÁN ENTRE LOS FÁRMACOS DE ELECCIÓN (*CONTINUACIÓN*)

Fármaco	Infecciones	Patógeno(s) frecuente(s) (índice de resistencia, %)[a]
Aztreonam	Infecciones intrahospitalarias causadas por bacilos facultativos gramnegativos y *Pseudomonas* en sujetos alérgicos a la penicilina	*P. aeruginosa* (16)
Vancomicina	Bacteriemia, endocarditis y otras infecciones graves por MRSA; meningitis neumocócica; colitis seudomembranosa por antibióticos[d]	*Enterococcus* spp. (24)
Daptomicina	Infecciones VRE; bacteriemia por MRSA	UNK
Gentamicina, amikacina, tobramicina	Combinada con penicilina para endocarditis estafilocócica, enterocócica o por estreptococos *viridans;* combinada con lactámicos β para bacteriemia por gramnegativos; pielonefritis	Gentamicina: *E. coli* (6), *P. aeruginosa* (17), *Acinetobacter* spp. (32)
Eritromicina, claritromicina, azitromicina	Infecciones por *Legionella, Campylobacter* y *Mycoplasma*; CAP; faringitis estreptocócica del grupo A en alérgicos a penicilina; angiomatosis bacilar (*Bartonella henselae*); infecciones gástricas por *Helicobacter pylori*; infecciones por *Mycobacterium avium-intracellulare*	*S. pneumoniae* (28) *Streptococcus pyogenes*[b] (0 a 10; variación geográfica) *H. pylori*[b] (2 a 20; variación geográfica)
Clindamicina	Infecciones graves e invasoras por estreptococo del grupo A; infecciones por anaerobios obligados; infecciones por estafilococos susceptibles	*S. aureus* (intrahospitalario = 58); CA-MRSA = 10[b])
Doxiciclina, minociclina	Exacerbaciones bacterianas agudas de bronquitis crónica, granuloma inguinal, brucelosis (con estreptomicina), tularemia, muermo, melioidosis, infecciones por espiroquetas, por *Borrelia* (enfermedad de Lyme y fiebre recurrente; doxiciclina), infecciones por *Vibrio vulnificus*, algunas infecciones por *Aeromonas,* infecciones por *Stenotrophomonas* (minociclina), peste, erlichiosis, infecciones por clamidia (doxiciclina), infecciones cutáneas granulomatosas por *Mycobacterium marinum* (minociclina), infecciones por rickettsias, CAP leve, infecciones de piel y tejido blando por cocos grampositivos (infecciones por CA-MRSA, leptospirosis, sífilis, actinomicosis en alérgicos a penicilina)	*S. pneumoniae* (17) MRSA (5)
Trimetoprim-sulfametoxazol	UTI extrahospitalaria; infecciones de piel y tejido blando por *S. aureus* (CA-MRSA)	*E. coli* (19) MRSA (3)
Sulfonamidas	Infecciones por nocardia, lepra (dapsona, una sulfona) y toxoplasmosis (sulfadiazina)	UNK

Ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina	CAP (levofloxacina y moxifloxacina); UTI; gastroenteritis bacteriana; infecciones intrahospitalarias por entéricos gramnegativos; infecciones por *Pseudomonas* (ciprofloxacina y levofloxacina)	*S. pneumoniae* (1) *E. coli* (13) *P. aeruginosa* (23) *Salmonella* spp. (10-50; variación geográfica) *Neisseria gonorrhoeae*[b] (0 a 5, no en la costa oeste de Estados Unidos; 10-15 en California y Hawai; 20-70 en Asia, Inglaterra, Gales)
Rifampicina	Infecciones estafilocócicas por cuerpo extraño, combinado con otros agentes contra estafilococos; neumonía por *Legionella*	Los estafilococos desarrollan resistencia con rapidez durante el tratamiento sólo con rifampicina
Metronidazol	Bacterias gramnegativas anaerobias obligadas (*Bacteroides* spp.): absceso pulmonar, cerebral o abdominal; vaginosis bacteriana; infección por *Clostridium difficile* relacionada con antibióticos	UNK
Linezolid	VRE; infección estafilocócica de piel y tejido blando (CA-MRSA)	UNK
Polimixina E (colistina)	Infección intrahospitalaria por bacilos gramnegativos resistentes a todos los demás agentes: *P. aeruginosa, Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophila*	UNK
Quinupristina/dalfopristina	VRE	*E. faecalis* resistente a vancomicina[b] (100) *E. faecium* resistente a vancomicina (10)
Mupirocina	Aplicación tópica en narinas para erradicar estado portador de *S. aureus*	UNK

[a] A menos que se indique algo distinto, los índices de resistencia se basan en todos los aislados probados en 2005 en el laboratorio de microbiología clínica en el *Virginia Commonwealth University Medical Center*. Los índices son consistentes con los informados por el *National Nosocomial Infectious Surveillance System* (Am J Infect Control, 2004;32:470).
[b] Datos de fuentes bibliográficas recientes.
[c] Resistencia intermedia.
[d] Los fármacos se administran por vía oral para esta indicación.
Abreviaturas: CA-MRSA, *S. aureus* extrahospitalario resistente a meticilina; CAP, neumonía extrahospitalria; MRSA, *S. aureus* resistente a meticilina; MRSE, *S. epidermidis* resistente a meticilina; UTI, infección de vías urinarias; VRE, enterococos resistentes a vancomicina; ESBL, lactamasa β de espectro extendido; UNK, se desconocen los índices de resistencia.

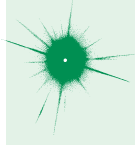
Sulfonamidas y trimetoprim
- Reacciones alérgicas: exantema (más frecuente en pacientes infectados con VIH), eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica
- Reacciones hematológicas: infrecuentes, incluyen agranulocitosis y granulocitopenia (más frecuente en pacientes infectados con VIH), anemia hemolítica y megaloblástica, trombocitopenia
- Insuficiencia renal: cristaluria con sulfadiazina

Fluoroquinolonas
- Diarrea, incluida colitis por *C. difficile*
- Contraindicadas para uso general en pacientes menores de 18 años y embarazadas; parecen seguras en el tratamiento de infecciones pulmonares en niños con fibrosis quística
- Efectos adversos del SNC (p. ej., insomnio)
- Alergias diversas, rotura tendinosa, disglucemia, prolongación de QTc

Rifampicina
- Hepatotoxicidad, rara
- Confiere color naranja a secreciones como la orina y lágrimas
- La administración intermitente puede relacionarse con síntomas semejantes a la gripe, hemólisis e insuficiencia renal

Metronidazol
- Es frecuente un gusto metálico

Linezolid
- Mielosupresión después de tratamiento prolongado
- Neuritis óptica y periférica después de tratamiento prolongado



Para obtener una descripción más detallada, véase Archer GL, Polk RE, Cap. 127, pág. 851, en HPMI-17. Para obtener una descripción sobre tratamiento antimicótico, véase cap. 114 en este manual; con respecto al tratamiento antimicobacteriano, véase cap. 102; sobre el tratamiento antivírico, véanse caps. 107 a 112, y para el tratamiento antiparasitario, véanse caps. 116 y 117.

85 Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria

Se estima que las infecciones intrahospitalarias (definidas como las que no estaban presentes o que estaban en incubación al momento de la hospitalización) y otras infecciones relacionadas con la atención a la salud afectan a más de 2 millones de pacientes, cuestan 4 500 millones de dólares y contribuyen con 88 000 muertes en los hospitales estadounidenses cada año. La cantidad creciente de pacientes inmunocomprometidos, bacterias resistentes a antibióticos e infecciones víricas agregadas, así como procedimientos y dispositivos invasivos han desafiado los esfuerzos para reducir los riesgos de infección.

PREVENCIÓN DE INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS

Los programas para control de infecciones en hospitales emplean varios mecanismos para prevenir las infecciones intrahospitalarias.

- Vigilancia: revisión de los resultados del laboratorio de microbiología, encuestas en pabellones de lactantes y uso de otros mecanismos para rastrear las infecciones adquiridas después del ingreso al hospital. Los programas para control de infecciones intrahospitalarias se enfocan sobre todo en las infecciones relacionadas con la mayor morbilidad o con los costos más elevados.
- Medidas de prevención y control: la higiene de manos es la medida individual más importante para prevenir la infección cruzada. Otras medidas incluyen identificación y erradicación de reservorios infecciosos y minimización del uso de procedimientos de penetración corporal y catéteres.
- Técnicas de aislamiento para limitar la diseminación de la infección:
  1. Se aplican las precauciones estándar para todos los pacientes cuando existe la posibilidad de contacto con sangre, otros líquidos corporales, piel dañada o mucosas. La higiene de manos y el uso de guantes son elementos centrales de las precauciones estándar; en ciertos casos se usan también mascarillas, protección ocular y batas.
  2. Lineamientos basados en la transmisión: se aplican las precauciones aéreas, precauciones para gotitas respiratorias y precauciones para contacto en la profilaxis de la transmisión de enfermedades de pacientes infectados. Pueden combinarse más de una precaución para enfermedades con más de una forma de transmisión (p. ej., varicela). Como es posible que haya bacterias resistentes a antibióticos en la piel intacta de pacientes infectados, cualquier contacto con los enfermos que pudieran portar esas bacterias debe implicar lavado manual y uso de guantes. A menudo se usan batas también, aunque su importancia en la transmisión de infecciones cruzadas es menos clara.

INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS Y RELACIONADAS CON DISPOSITIVOS

Las infecciones intrahospitalarias se deben al efecto combinado de la propia flora del paciente y a la presencia de dispositivos de penetración corporal en 25 a 50% de los casos. La educación intensiva y la "reunión" de intervenciones basadas en evidencia disminuyen los índices de infecciones (véase **cuadro 85-1**).

Infecciones de vías urinarias. Hasta 40 a 45% de las infecciones intrahospitalarias es de vías urinarias. Gran parte de las infecciones urinarias (UTI) intrahospitalarias se relaciona con la instrumentación previa o la cateterización vesical permanente. El riesgo de 3 a 10% de infección por cada día que permanece el catéter se debe al ascenso de las bacterias desde el área periuretral o por la contaminación intraluminal del catéter. Se debe valorar al paciente en busca de síntomas de enfermedad en las vías urinarias superiores, como dolor en el flanco, fiebre y leucocitosis. Los síntomas de vías inferiores, como disuria, son poco confiables como marcadores de infección en pacientes con un catéter urinario. Si se sospecha infección se debe cambiar el catéter y obtenerse una muestra urinaria limpia para cultivo; los cultivos repetidos deben confirmar la persistencia de la infección al momento de iniciar el tratamiento. Se examina el sedimento urinario en busca de evidencia infecciosa (p. ej., piuria). Véase el cuadro 85-1 con respecto a las intervenciones para prevenir las UTI relacionadas con catéter. En los varones, los catéteres de condón tienen una relación tan marcada con la infección como los catéteres permanentes, a menos que se mantengan con cuidado.

Neumonía. Representa 15 a 20% de las infecciones intrahospitalarias, la neumonía aumenta la duración de la estancia en el hospital y los costos, y se relaciona con más muertes que las infecciones de cualquier otro sitio del cuerpo. Los pacientes aspiran microorganismos endógenos o adquiridos en el hospital. Los factores de riesgo incluyen fenómenos que aumentan la colonización con patógenos potenciales, como uso previo de antibióticos, equipo de ventilación contaminado o aumento del pH gástrico; fenómenos que aumentan el riesgo de aspiración, como intubación nasogástrica o endotraqueal, disminución del nivel de conciencia, y situaciones que comprometen los mecanismos de defensa pulmonar del hospedador, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El diagnóstico depende de criterios clínicos, como fiebre, leucocitosis, secreciones purulentas e infiltrados nuevos o cambiantes en la radiografía torácica. Debe buscarse una causa mediante es-

CUADRO 85-1 EJEMPLOS DE "INTERVENCIONES REUNIDAS" PARA PREVENIR INFECCIONES FRECUENTES RELACIONADAS CON LA ATENCIÓN A LA SALUD Y OTROS INCIDENTES ADVERSOS

Prevención de infecciones por catéter venoso central
Educar al personal sobre la inserción y cuidados del catéter
Usar clorhexidina para preparar el sitio de inserción
Usar precauciones máximas de barrera durante la inserción del catéter
Preguntar a diario: ¿es necesario el catéter?
Prevención de neumonía y complicaciones relacionadas con el aparato de apoyo ventilatorio
Elevar la cabecera de la cama a 30-45 grados
Administrar "vacaciones de sedante" y valorar diario la disposición para extubar
Usar profilaxis para enfermedad ulcerosa péptica
Usar profilaxis para trombosis venosa profunda (a menos que esté contraindicada)
Prevención de infecciones en sitios quirúrgicos
Administrar antibióticos profilácticos en la hora previa a la operación; suspender en 24 horas
Limitar la eliminación de vello al momento de la operación; usar tijeras o no eliminar el pelo
Mantener concentraciones perioperatorias normales de glucosa (pacientes para cirugía cardiaca)[a]
Mantener normotermia perioperatoria (pacientes para cirugía colorrectal)[a]
Prevención de infecciones urinarias
Colocar catéteres urinarios sólo cuando sea indispensable (p. ej., para aliviar obstrucción), no sólo para conveniencia del profesional
Usar técnica aséptica para colocar el catéter y para instrumentación de vías urinarias
Minimizar la manipulación o abertura de sistemas de drenaje
Retirar los catéteres urinarios lo más pronto posible

[a] Estos elementos de la atención se apoyan en estudios clínicos y evidencia experimental en las poblaciones especificadas; podrían ser valiosos también para otros pacientes quirúrgicos.
Fuente: Adaptado de información presentada en los siguientes sitios en la red:
www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_intravascular.html
www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_hcpneumonia.html
www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_surgicalsite.html
www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_catheter_assoc.html
www.ihi.org; www.medqic.org/scip

tudios en muestras de las vías respiratorias inferiores protegidas de contaminación proveniente de las vías superiores; los cultivos cuantitativos tienen sensibilidad diagnóstica de casi 80%. En los pacientes febriles con sondas nasogástricas también deben descartarse sinusitis y otitis media. Los agentes etiológicos (algunos de los cuales son más frecuentes entre los pacientes graves de la unidad de cuidados intensivos) incluyen *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* en etapas tempranas de la hospitalización, y *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, Enterobacter, Acinetobacter* y otros bacilos gramnegativos después de más tiempo de estancia en el hospital. Los esfuerzos preventivos deben enfocarse en la atención aséptica meticulosa del equipo de apoyo ventilatorio y en las intervenciones presentadas en el **cuadro 85-1**.

Infecciones de heridas quirúrgicas. Comprenden hasta 20 a 30% de las infecciones intrahospitalarias, las infecciones en heridas quirúrgicas prolongan la estancia en el hospital y los costos. Estas infecciones a menudo se vuelven evidentes después de que los pacientes salen de la institución; por lo que es difícil valorar la incidencia real. Los factores de riesgo frecuentes incluyen deficiencia en la

habilidad técnica del cirujano, trastornos subyacentes del paciente (p. ej., diabetes mellitus u obesidad) y programación incorrecta de la profilaxis antibiótica. Otros factores incluyen la presencia de drenajes, estancia preoperatoria prolongada en el hospital, afeitado del sitio el día previo a la intervención quirúrgica (en lugar de afeitar justo antes del procedimiento), operación prolongada e infección en sitios remotos.

El diagnóstico inicia con la valoración cuidadosa del sitio quirúrgico en el paciente que presenta fiebre después de la intervención. Los patógenos más frecuentes son *S. aureus*, estafilococos coagulasa-negativos, bacterias entéricas y anaerobias. En las infecciones posoperatorias de progresión rápida deben considerarse los estreptococos del grupo A y clostridios. El tratamiento incluye administración de los antibióticos adecuados y drenaje o escisión del tejido infectado o necrótico. Véase el **cuadro 85-1** con respecto a las intervenciones para prevenir infecciones en heridas quirúrgicas. Otras intervenciones incluyen atención en los aspectos técnicos quirúrgicos, asepsia del quirófano y tratamiento preoperatorio de infecciones activas.

Infecciones de dispositivos intravasculares. Las infecciones de los dispositivos intravasculares causan hasta 50% de las bacteriemias intrahospitalarias; los catéteres vasculares centrales representan 80 a 90% de estas infecciones. Cada año ocurren hasta 200 000 infecciones en el torrente sanguíneo relacionadas con catéteres vasculares centrales en Estados Unidos, con índices de mortalidad atribuibles de 12 a 25% y un costo de 25 000 dólares por episodio. En pacientes con catéteres vasculares se sospecha infección por la apariencia del sitio del catéter y por la presencia de fiebre o bacteriemia sin otro origen. Los patógenos vinculados más a menudo con estas bacteriemias son estafilococos coagulasa-negativo, *S. aureus* (incluidos aislados resistentes a la meticilina), enterococos, bacilos gramnegativos intrahospitalarios y *Candida*. El diagnóstico se confirma con el aislamiento de la misma bacteria en cultivos de sangre periférica y cultivos cuantitativos o semicuantitativos de muestras de la punta del catéter. Además de iniciar el tratamiento antibiótico adecuado, otras consideraciones incluyen el nivel de riesgo de endocarditis (relativamente alto en pacientes con bacteriemia por *S. aureus*) y la decisión con respecto al retiro del catéter, casi siempre necesaria para curar la infección. Si se intenta salvar el catéter puede usarse la técnica de "sellado de catéter con aplicación de antibiótico" (instilación de solución antibiótica concentrada en la luz del catéter junto con la administración sistémica de antibiótico). Si se cambia el catéter sobre un alambre guía y los cultivos de la punta del catéter extraído son positivos, el catéter debe cambiarse a un sitio distinto. Véase el cuadro 85-1 para conocer las intervenciones que han sido muy efectivas para disminuir los índices de infecciones de catéteres centrales. Debe evitarse la inserción femoral.

PROBLEMAS EPIDÉMICOS Y URGENTES

- *Influenza*. Los principales componentes del control infeccioso son la vacunación de pacientes y trabajadores del área de la salud, uso temprano de antivíricos para controlar los brotes, cumplimiento de la vigilancia y precauciones para gotitas respiratorias en pacientes sintomáticos.
- *Diarrea intrahospitalaria*
  La frecuencia y gravedad de infección por *Clostridium difficile* van en aumento. Los componentes importantes para el control infeccioso incluyen uso prudente de antibióticos; alto índice de sospecha en casos con presentaciones atípicas, y diagnóstico, tratamiento e implementación de precauciones de contacto tempranos.
  El norovirus causa brotes intrahospitalarios de síndromes diarreicos con náusea y vómito importantes. Tal vez sea necesario aumentar las precauciones de contacto mediante la limpieza ambiental y la exclusión activa de personal enfermo y visitantes.
- *Varicela*. Si se produce una exposición al virus de la varicela-zoster (VZV) se considera la profilaxis con inmunoglobulina para varicela-zoster (VZIg) para las personas inmunocomprome-

tidas o embarazadas (con administración presintomática de aciclovir como alternativa para algunas personas susceptibles), y a los empleados susceptibles se les da licencia por ocho a 21 días (o 28 días si se aplicó VZIg). Aunque la VZIg ya no se produce en Estados Unidos hay un nuevo producto en espera de la autorización de la FDA. La vacuna debe ofrecerse siempre a los empleados susceptibles al virus de la varicela-zoster.

- *Tuberculosis.* Son necesarios la identificación temprana y aislamiento de los casos, el uso de habitaciones privadas con presión negativa, con extracción de 100% y seis a 12 cambios por hora, uso de "respiradores" aprobados N95 y pruebas cutáneas de seguimiento al personal expuesto.
- *Aspergilosis.* Relacionada con renovaciones hospitalarias y movimiento de superficies polvosas.
- *Infección bacteriana resistente a antibióticos.* La vigilancia de laboratorio estrecha, prácticas estrictas para control de infección y políticas agresivas para control de antibióticos son las bases de los esfuerzos para control de resistencia.
- *Preparación para bioterrorismo.* Los elementos clave son la educación, sistemas efectivos de comunicación interna y externa, así como capacidades para valoración de riesgo.

Para obtener una descripción más detallada, véase Weinstein RA, Cap. 125, pág. 835, en HPMI-17.

86 Infecciones en el hospedador inmunocomprometido

El paciente inmunocomprometido tiene un mayor riesgo de infección con patógenos frecuentes y oportunistas.

INFECCIONES EN PACIENTES CON CÁNCER

El **cuadro 86-1** presenta las barreras normales contra la infección cuya interrupción permite las infecciones en pacientes con cáncer. Los índices de mortalidad relacionados con infección en pacientes con cáncer han disminuido como resultado de una estrategia en evolución que implica el uso temprano de antibióticos empíricos de amplio espectro; del tratamiento antimicótico empírico en pacientes neutropénicos, que después de cuatro a siete días de tratamiento antibiótico, permanecen febriles sin cultivos positivos, y del uso de antibióticos en pacientes neutropénicos afebriles como profilaxis de amplio espectro contra infecciones.

Síndromes de sistemas específicos

- Infecciones cutáneas:
  1. Celulitis causada por estreptococos, estafilococos, *Escherichia coli, Pseudomonas* u hongos.
  2. Máculas o pápulas causadas por bacterias (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa* que causa ectima gangrenoso) u hongos (*Candida*).
  3. Síndrome de Sweet o dermatosis neutrofílica febril: se presenta más a menudo en pacientes leucémicos neutropénicos; pápulas o nódulos rojos o purpúreos que forman placas de bordes delimitados.

CUADRO 86-1 INTERRUPCIÓN DE BARRERAS NORMALES QUE PODRÍAN PREDISPONER A INFECCIONES EN PACIENTES CON CÁNCER

Tipo de defensa	Lesión específica	Células afectadas	Microorganismo	Relación con cáncer	Enfermedad
Barrera física	Roturas de la piel	Células epiteliales cutáneas	Estafilococos, estreptococos	Cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas	Celulitis, infección cutánea extensa
Vaciamiento de colecciones de líquido	Oclusión de orificios: ureteros, vía biliar, colon	Células epiteliales luminales	Bacilos gramnegativos	Renal, ovárico, vías biliares, metástasis de muchos tumores	Bacteriemia rápida, grave; infección urinaria
Función linfática	Disección ganglionar	Ganglios linfáticos	Estafilococos, estreptococos	Cirugía para cáncer mamario	Celulitis
Eliminación esplénica de microorganismos	Esplenectomía	Células esplénicas reticuloendoteliales	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Babesia, Capnocytophaga canimorsus*	Enfermedad de Hodgkin, púrpura trombocitopénica idiopática	Sepsis rápida, grave
Fagocitosis	Falta de granulocitos	Granulocitos (neutrófilos)	Estafilococos, estreptococos, organismos entéricos, hongos	Tricoleucemias, leucemia mielocítica aguda y linfocítica aguda	Bacteriemia
Inmunidad humoral	Falta de anticuerpo	Células B	*S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis*	Leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple	Infecciones con organismos encapsulados, sinusitis, neumonía
Inmunidad celular	Falta de células T	Células T y macrófagos	*Mycobacterium tuberculosis, Listeria*, herpesvirus, hongos, otros parásitos intracelulares	Enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma de células T	Infecciones con bacterias intracelulares hongos y parásitos

4. Eritema multiforme con compromiso de las mucosas por virus herpes simple (HSV).
5. Síndrome de Stevens-Johnson relacionado con fármacos.

- Infecciones relacionadas con catéter. Si aparece una estría roja sobre la parte subcutánea de un catéter "tunelizado", debe retirarse el dispositivo para prevenir celulitis extensa y necrosis celular. Las infecciones en el sitio de salida causadas por estafilococos coagulasa-negativos pueden tratarse con vancomicina sin retirar el catéter. Las infecciones causadas por otros microorganismos, incluidos *Staphylococcus aureus, P. aeruginosa, Candida, Stenotrophomonas* y *Bacillus*, casi siempre ameritan retiro del catéter.
- Infecciones del tubo digestivo alto. Ulceraciones bucales (estreptococo *viridans*, bacterias anaerobias y HSV); moniliasis (*Candida albicans*), y esofagitis (*C. albicans* y HSV).
- Infecciones del tubo digestivo bajo:
  1. La candidosis hepática se debe a la diseminación en el hígado durante la neutropenia en pacientes con neoplasias malignas hematológicas, pero se presenta cuando se resuelve la neutropenia. Los pacientes tienen fiebre, dolor abdominal, náusea y aumento en la concentración de fosfatasa alcalina. La tomografía computadorizada (CT) a veces revela lesiones en "ojo de buey". La imagen por resonancia magnética (MRI) también es útil para el diagnóstico. Casi siempre se prescribe anfotericina B al principio, pero puede usarse fluconazol para el tratamiento ambulatorio.
  2. La tiflitis/colitis neutropénica es más frecuente en los niños que en adultos y entre pacientes con leucemia mielocítica aguda o leucemia linfocítica aguda (ALL) que entre pacientes con otras formas de cáncer. Los sujetos presentan fiebre, dolorimiento en el cuadrante inferior derecho del abdomen y diarrea, a menudo sanguinolenta. El diagnóstico se confirma por la demostración de la pared cecal engrosada en CT, MRI o ultrasonido. El tratamiento debe dirigirse contra bacterias gramnegativas y flora intestinal.
- Infecciones del sistema nervioso central (SNC):
  1. Meningitis. Considere *Cryptococcus* o *Listeria*. Los pacientes asplénicos y aquellos con hipogammaglobulinemia también tienen riesgo de infección con bacterias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*.
  2. La encefalitis es posible en pacientes que reciben tratamiento citotóxico en dosis altas o quimioterapia que afecte la función de las células T. Considere el virus varicela-zoster (VZV), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva), citomegalovirus (CMV), *Listeria*, HSV y herpesvirus humano-6 (HHV-6).
  3. Tumoraciones cerebrales. Considere *Nocardia, Cryptococcus, Aspergillus* y *Toxoplasma gondii*. La enfermedad linfoproliferativa relacionada con el virus Epstein-Barr puede presentarse como una tumoración.
- Infecciones pulmonares:
  1. Localizadas: neumonía bacteriana, *Legionella*, micobacterias.
  2. Nodular: sugiere causa micótica (p. ej., *Mucor, Aspergillus*). *Aspergillus* causa enfermedad invasiva en pacientes neutropénicos, se presenta como un fenómeno trombótico por invasión vascular, dolor torácico pleurítico y fiebre. La hemoptisis es un signo ominoso. *Nocardia* también puede ocasionar lesiones nodulares.
  3. Difusa: considere causas víricas (p. ej., CMV), *Chlamydophila, Pneumocystis*, micobacterias y *T. gondii*. Los virus que causan infecciones respiratorias superiores en hospedadores normales (p. ej., influenza, virus sincitial respiratorio) pueden producir neumonitis letal.
- Infecciones renales y ureterales. Casi siempre se relacionan con tumoraciones obstructivas. *Candida* tiene predilección por los riñones, llega a ellos por diseminación hematógena o por diseminación retrógrada desde la vejiga. El adenovirus puede causar cistitis hemorrágica.

Estrategia para el diagnóstico y tratamiento de pacientes febriles con neutropenia. La **figura 86-1** presenta un algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de pacientes febriles con neutropenia. Es posible refinar el esquema inicial con base en los datos del cultivo. No es apropiado agregar

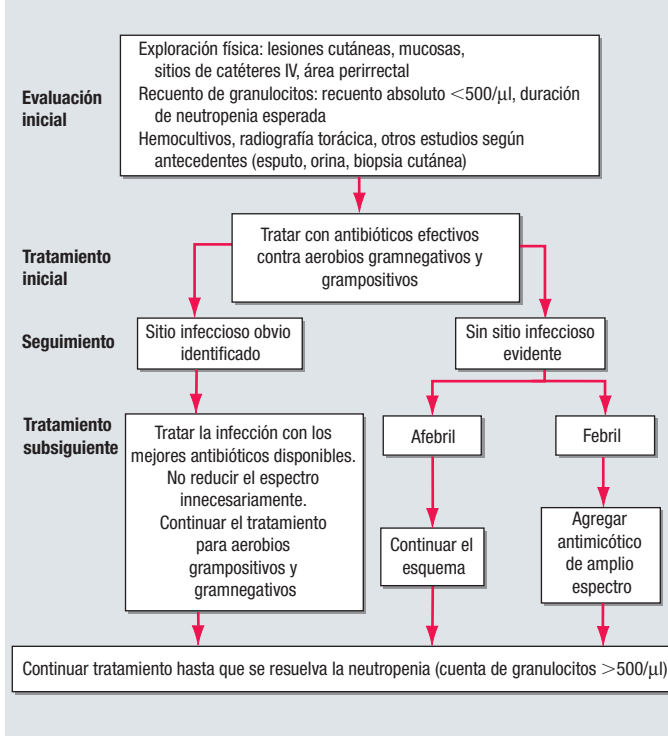


FIGURA 86-1. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de pacientes febriles con neutropenia. Hay varios lineamientos útiles en el tratamiento inicial de estos pacientes. 1) Es necesario usar antibióticos activos contra bacterias gramnegativas y grampositivas en el esquema inicial. 2) Un aminoglucósido o un antibiótico sin actividad adecuada contra bacterias grampositivas (p. ej., ciprofloxacina o aztreonam) solo no es adecuado en estas situaciones. 3) Los fármacos usados deben reflejar tanto la epidemiología como el patrón de resistencia antibiótica del hospital. 4) Una sola cefalosporina de tercera generación constituye un esquema inicial apropiado en muchos hospitales (si el patrón de resistencia justifica su empleo). 5) La mayoría de los esquemas estándar está diseñada para pacientes que no han recibido antes antibióticos profilácticos. La aparición de fiebre en un paciente que recibe antibióticos influye en la elección del tratamiento subsiguiente (que debe dirigirse contra microorganismos resistentes y aquellos que causan infecciones en pacientes tratados con los antibióticos ya administrados). 6) Los estudios distribuidos al azar indican que es seguro usar esquemas de antibióticos orales en el tratamiento de pacientes "poco susceptibles" con fiebre y neutropenia. Los pacientes ambulatorios en los que se espera continúe la neutropenia durante menos de 10 días y que no tienen problemas médicos concurrentes (como hipotensión, compromiso pulmonar o dolor abdominal) pueden considerarse poco susceptibles y tratarse con un esquema oral de amplio espectro. 7) Varios estudios a gran escala indican que la profilaxis con una fluoroquinolona (ciprofloxacina o levofloxacina) disminuye los índices de morbilidad y mortalidad entre pacientes febriles con neutropenia anticipada de larga duración.

antibióticos al régimen inicial, a menos que haya una razón clínica o microbiológica para hacerlo. En cuanto al tratamiento antimicótico, la anfotericina B está siendo sustituida por los nuevos agentes tipo azol (p. ej., voriconazol o posaconazol) o equinocandinas (p. ej., caspofungina). Las equinocandinas son útiles contra infecciones con *Candida* resistente a azol. Los antivíricos pueden

ser útiles, sobre todo los dirigidos contra los virus del grupo herpes: HSV y CMV. Los antibióticos profilácticos (p. ej., fluoroquinolonas) en los pacientes con neutropenia grave, o los antimicóticos (p. ej., fluconazol) en sujetos con trasplante de células madre hemopoyéticas podrían prevenir las infecciones. La profilaxis contra *Pneumocystis* es obligatoria para los pacientes con ALL y en los que reciben tratamientos con glucocorticoides.

INFECCIONES EN RECEPTORES DE TRASPLANTES

La evaluación de las infecciones en receptores de trasplante debe incluir la consideración tanto del donador como del receptor y los fármacos inmunosupresores necesarios para reducir el rechazo del órgano trasplantado.

Trasplante de células primordiales hemopoyéticas (HSCT). Las infecciones ocurren en un tiempo predecible después del trasplante (cuadro 86-2).

- *Infecciones bacterianas.* Las complicaciones infecciosas relacionadas con neutropenia son más frecuentes en el primer mes. Algunos centros administran antibióticos profilácticos (p. ej., levofloxacina) que reducen el riesgo de bacteriemia por gramnegativos, pero elevan el riesgo de colitis por *Clostridium difficile.*
- *Infecciones micóticas.* Las infecciones con hongos resistentes son más frecuentes cuando los pacientes reciben fluconazol profiláctico. El tratamiento prolongado con glucocorticoides u otros agentes inmunosupresores aumenta el riesgo de infección con *Candida* o *Aspergillus*, así como

CUADRO 86-2 INFECCIONES DESPUÉS DE TRASPLANTE DE CÉLULAS PRIMORDIALES HEMOPOYÉTICAS

Sitio de infección	Periodo después del trasplante		
	Temprano (<1 mes)	**Medio (1-4 meses)**	**Tardío (>6 meses)**
Diseminada	Bacterias aerobias gramnegativas, grampositivas	*Nocardia, Candida, Aspergillus*	Bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*)
Piel y mucosas	HSV	HHV-6	VZV
Pulmones	Bacterias aerobias gramnegativas, grampositivas *Candida, Aspergillus* HSV	CMV, virus respiratorios estacionales *Pneumocystis* *Toxoplasma*	*Pneumocystis*
Tubo digestivo		CMV	
Riñones		Virus BK, adenovirus	Virus BK
Cerebro	HHV-6	HHV-6 *Toxoplasma*	*Toxoplasma* Virus JC
Médula ósea	HHV-6		

Nota: CMV, citomegalovirus; HHV-6, herpesvirus humano-6; HSV, virus herpes simple; VZV, virus varicela-zoster.

de reactivación de hongos endémicos. Se recomienda la profilaxis de mantenimiento con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX; 160/800 mg/día a partir de un mes después del injerto y continuar al menos por un año) para prevenir la neumonía por *Pneumocystis* (PcP).

- *Infecciones parasitarias.* La profilaxis contra PcP con TMP-SMX también protege contra la enfermedad por *Toxoplasma*, y contra infecciones por ciertas bacterias, como *Nocardia, Listeria, S. pneumoniae* y *H. influenzae.*
- *Infecciones víricas.* La administración profiláctica de aciclovir o valaciclovir en pacientes seropositivos para HSV reduce los índices de mucositis, previene la neumonía y otras manifestaciones de HSV. Por lo general, el herpes zoster es fácil de tratar con aciclovir. El HHV-6 retrasa la aceptación de los monocitos y plaquetas, y a veces se relaciona con encefalitis o neumonitis. El CMV causa neumonía intersticial, supresión medular, colitis y falla del injerto. El riesgo es mayor con un donador seropositivo para CMV y receptor seronegativo para este virus. Es más frecuente la enfermedad grave entre receptores de alotrasplantes y a menudo se relaciona con enfermedad injerto contra hospedador. Muchos centros administran ganciclovir intravenoso profiláctico o valganciclovir oral desde el trasplante hasta el día 120 después del HSCT alogénico. Además, se emplea tratamiento preclínico cuando se detecta CMV en la sangre mediante prueba de antígeno o DNA. Puede haber enfermedad linfoproliferativa por EBV y las infecciones causadas por virus sincitial respiratorio, virus parainfluenza, metaneumovirus, virus de la influenza y adenovirus. El virus BK (un poliomavirus) se ha encontrado en la orina de pacientes después de trasplante de células primordiales hematopoyéticas.

Trasplante de órganos sólidos. Después del trasplante de órganos sólidos, los pacientes no pasan por una etapa de neutropenia como la que se observa luego del HSCT; por lo tanto, las infecciones en estos dos grupos de pacientes son diferentes. Sin embargo, los receptores de trasplante de órganos sólidos permanecen inmunodeprimidos por periodos más prolongados con agentes que causan compromiso crónico de la inmunidad de células T.

1. El riesgo de infección depende del intervalo desde el trasplante
   a. Infecciones tempranas (<1 mes): las infecciones se relacionan con la operación y las heridas.
   b. Infecciones en el periodo intermedio (1 a 6 meses): son las mismas que las observadas en pacientes con afección crónica de la inmunidad de células T. El CMV produce enfermedad sistémica grave o infección de los órganos trasplantados; esto último aumenta el riesgo de rechazo orgánico, lo que obliga al aumento de la inmunodepresión, que a su vez incrementa la replicación del CMV. El diagnóstico, tratamiento y profilaxis de la infección por CMV son las claves para interrumpir este ciclo. La enfermedad de inicio tardío puede ocurrir cuando se suspende la profilaxis. Sin embargo, el receptor de trasplante a menudo está mejor equipado para combatir las infecciones tardías por la mejoría en la función del injerto y en muchos casos, porque la inmunodepresión es mucho menos intensa.
   c. Infecciones tardías (>6 meses): *Listeria, Nocardia,* varios hongos y otros microorganismos intracelulares relacionados con defectos en la inmunidad mediada por células pueden causar problemas. En caso de enfermedad linfoproliferativa por EBV (a menudo dentro del órgano trasplantado) se debe disminuir o suspender la inmunodepresión, si es posible.
2. Trasplante renal: la profilaxis con TMP-SMX durante los primeros cuatro meses disminuye los índices de infección. Pueden considerarse valaciclovir o valganciclovir para el tratamiento profiláctico de pacientes muy susceptibles a fin de prevenir la infección primaria o reactivación por CMV y otros herpesvirus. La replicación del virus BK se relaciona con estenosis ureterales, nefropatía y vasculopatía. El descenso en la intensidad de inmunodepresión es crucial para disminuir los índices de pérdida del injerto.
3. Trasplante cardiaco:
   a. Periodo temprano: infección de la herida esternal y mediastinitis por microorganismos cutáneos frecuentes, bacterias gramnegativas, hongos y *Mycoplasma hominis.*

CUADRO 86-3 VACUNACIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA, PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN Y RECEPTORES DE TRASPLANTE DE CÉLULAS PRIMORDIALES HEMOPOYÉTICAS

	Uso en pacientes indicados		
Vacuna	**Quimioterapia intensiva**	**Enfermedad de Hodgkin**	**Trasplante de células primordiales hemopoyéticas**
Difteria-tétanos[a]	Serie primaria y refuerzos necesarios	Sin recomendación especial	12, 14 y 24 meses después del trasplante
Poliomielitis[b]	Serie primaria completa y refuerzos	Sin recomendación especial	12, 14 y 24 meses después del trasplante
Haemophilus influenzae tipo b conjugada	Serie primaria y refuerzo para niños	Inmunización antes de tratamiento y refuerzo tres meses después	12, 14 y 24 meses después del trasplante
Hepatitis A	Sin recomendación como rutina	Sin recomendación como rutina	Sin recomendación como rutina
Hepatitis B	Serie completa	Sin recomendación especial	12, 14 y 24 meses después del trasplante
Neumocócica polisacárido 23-valente[c]	Cada cinco años	Inmunización antes de tratamiento y refuerzo tres meses después	12 y 24 meses después del trasplante
Meningocócica conjugada 4-valente[d]	Debe aplicarse a pacientes con esplenectomía y los que viven en áreas endémicas, incluidos estudiantes en dormitorios universitarios	Debe aplicarse a pacientes con esplenectomía y los que viven en áreas endémicas, incluidos estudiantes en dormitorios universitarios	Debe aplicarse a pacientes con esplenectomía y los que viven en áreas endémicas, incluidos estudiantes en dormitorios universitarios
Influenza	Inmunización estacional	Inmunización estacional	Inmunización estacional
Sarampión-parotiditis-rubéola	Contraindicada	Contraindicada	Después de 24 meses en pacientes sin enfermedad injerto contra hospedador
Varicela-zoster	Contraindicada[e]	Contraindicada	Contraindicada

[a] La combinación Td (tétanos-difteria) se recomienda actualmente para adultos. Antes, las vacunas para tos ferina no se recomendaban para personas >6 años de edad. Sin embargo, los datos recientes indican que el producto Tdap (tétanos-difteria-tos ferina acelular) es seguro y eficaz en los adultos.

[b] La vacuna de virus vivo está contraindicada: debe usarse vacuna desactivada.

[c] Hoy en día, la vacuna neumocócica para 7 serotipos se recomienda sólo para niños. Se espera que las vacunas futuras incluyan más serotipos y se recomendarán para adultos.

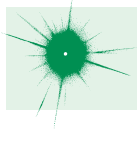
[d] Por ahora está autorizada para personas de 11 a 55 años de edad.

[e] Comuníquese con el fabricante para obtener más información sobre el uso en niños con leucemia linfocítica aguda.

   b. Periodo intermedio: el riesgo de infección con *T. gondii* es alto. Está indicada la profilaxis con TMP-SMX, que también protege al paciente contra *Pneumocystis, Nocardia* y otros microorganismos. La enfermedad por CMV debida a reactivación o infección primaria se relaciona con pronósticos adversos.
   c. Periodo tardío: enfermedad linfoproliferativa por EBV, neumonía por *Pneumocystis.*
4. Trasplante pulmonar:
   a. Periodo temprano: neumonía, mediastinitis.
   b. Periodo intermedio: la enfermedad por CMV es más grave en receptores de trasplante pulmonar o cardiaco-pulmonar; es muy frecuente si el donador o el receptor es seropositivo. Está indicada la profilaxis.
   c. Periodo tardío: enfermedad linfoproliferativa por EBV, PcP. La profilaxis se administra por un año.
5. Trasplante hepático:
   a. Periodo temprano: peritonitis, abscesos intraabdominales. Las fugas biliares son muy frecuentes en trasplante hepático con donador vivo (LDLT). Las infecciones micóticas son frecuentes y se relacionan con el uso preoperatorio de glucocorticoides o con el uso prolongado de antimicrobianos.
   b. Periodo intermedio: colangitis, sobre todo en LDLT; hepatitis vírica por reactivación de infecciones por hepatitis B y C. Se administran dosis altas de inmunoglobulina intravenosa para hepatitis B; hay otros compuestos en estudio para hepatitis B y C. La infección por CMV ocurre en receptores seronegativos de órganos de donadores seropositivos; por lo general, la enfermedad no es tan grave como en otros tipos de trasplante.
6. En los primeros 12 meses después del trasplante de un órgano sólido, la tuberculosis ocurre con índices más altos de los observados luego del HSCT. La incidencia es reflejo de la prevalencia de tuberculosis en poblaciones locales.

INMUNIZACIONES EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

Las recomendaciones para la vacunación de pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, aquellos con enfermedad de Hodgkin y los receptores de trasplante de células primordiales hemopoyéticas se presentan en el **cuadro 86-3**. En los receptores de órganos sólidos deben aplicarse las vacunas usuales y los refuerzos antes de la inmunodepresión. La vacunación neumocócica debe repetirse cada cinco años; esta vacuna puede aplicarse con la meningocócica. Los receptores de trasplante de órganos sólidos que reciben fármacos inmunosupresores no deben recibir vacunas vivas.



Para obtener una descripción más detallada, véase Finberg R, Cap. 82, pág. 533; Madoff LC, Kasper DL, Cap. 113, pág. 749, y Finberg R, Fingeroth J, Cap. 126, pág. 842, en HPMI-17.

87 Endocarditis infecciosa

La endocarditis *aguda* es una enfermedad febril que daña las estructuras cardiacas en poco tiempo, siembra sitios fuera del corazón por vía hematógena y puede evolucionar hasta la muerte en semanas. La endocarditis *subaguda* tiene una evolución indolente, rara vez causa infección metastásica y avanza en forma gradual, a menos que se complique por un fenómeno embólico mayor o rotura de un aneurisma micótico.

EPIDEMIOLOGÍA

En países desarrollados, la incidencia de endocarditis varía entre 2.6 y 7.0 casos por cada 100 000 habitantes al año. Los trastornos predisponentes incluyen cardiopatía congénita, consumo de drogas intravenosas, valvulopatía degenerativa, dispositivos intracardiacos e infecciones relacionadas con la atención a la salud. La incidencia de endocarditis resulta más alta entre ancianos e individuos con prótesis valvulares cardiacas. El riesgo de endocarditis es mayor durante los seis meses siguientes a la sustitución valvular.

ETIOLOGÍA

Los microorganismos causales varían, en parte, por los distintos sitios de entrada. En la endocarditis valvular nativa (*native valve endocarditis*, NVE), los estreptococos *viridans,* los estafilococos y los microorganismos HACEK (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae*) entran a la corriente sanguínea por vía oral, cutánea o respiratoria superior, respectivamente. *Streptococcus bovis* proviene del intestino y se relaciona con pólipos colónicos o cáncer. Los enterococos derivan del aparato genitourinario. La endocarditis intrahospitalaria, muchas veces causada por *Staphylococcus aureus*, a menudo se debe a bacteriemia relacionada con dispositivos intravasculares. La endocarditis de prótesis valvular (*prosthetic valve endocarditis*, PVE) que se desarrolla en los dos meses siguientes a la operación se debe a contaminación transoperatoria o a la complicación posoperatoria bacteriémica y casi siempre se produce por estafilococos coagulasa-negativos, *S. aureus*, bacilos facultativos gramnegativos, difteroides u hongos. Un año después de la operación valvular, la endocarditis se debe a los mismos microorganismos que causan la NVE extrahospitalaria. Los consumidores de drogas intravenosas tienen una predisposición particular a la endocarditis de la válvula tricúspide por *S. aureus* (a menudo con una cepa resistente a la meticilina); también tienen riesgo de endocarditis izquierda por *S. aureus, Pseudomonas aeruginosa* o *Candida* spp. Los microorganismos de cultivo difícil, como las bacterias con variantes nutricionales *Granulicatella* y *Abiotrophia*, las bacterias HACEK, *Bartonella* spp., *Coxiella burnetii, Brucella* spp. y *Tropheryma whipplei* pueden causar endocarditis con cultivo negativo. Los estreptococos hemolíticos β, *S. aureus* y neumococos casi siempre causan endocarditis, mientras que los estreptococos *viridans,* enterococos, estafilococos coagulasa-negativos y microorganismos HACEK por lo general producen enfermedad subaguda.

PATOGENIA

Si hay lesión endotelial puede surgir la infección directa por patógenos como *S. aureus*, o es posible que se forme un trombo de plaquetas y fibrina, que luego se infecta durante la bacteriemia transitoria. La vegetación (**fig. 87-1**) es la lesión prototípica en el sitio de infección: es una masa de plaquetas, fibrina y colonias de microorganismos, con escasas células inflamatorias.

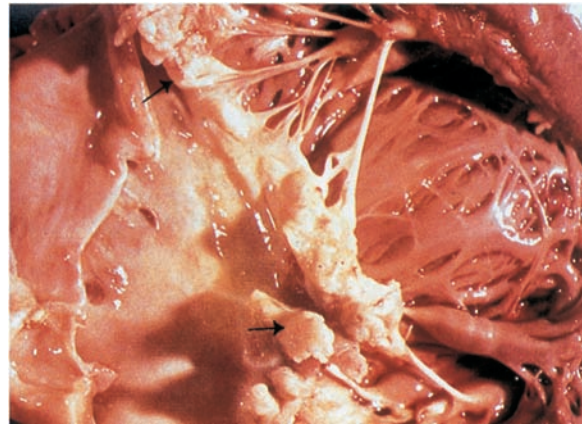


FIGURA 87-1. Vegetaciones (*flechas*) debidas a endocarditis por *Streptococcus viridans* que afectan la válvula mitral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome clínico es variable y abarca un proceso continuo entre las presentaciones aguda y subaguda.

Manifestaciones cardiacas

- Los soplos cardiacos, sobre todo los soplos por reflujo nuevos o agravados, al final se escuchan en 85% de los pacientes con NVE aguda.
- La insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF) aparece en 30 a 40% de los pacientes y casi siempre se debe a disfunción valvular.
- La extensión de la infección puede ocasionar abscesos perivalvulares, que a su vez pueden causar fístulas desde la raíz aórtica hasta el interior de las cámaras cardiacas o formar un túnel a través del epicardio y causar pericarditis.
- Se produce bloqueo cardiaco cuando la infección se extiende al sistema de conducción.
- La embolia a alguna arteria coronaria puede causar infartos miocárdicos.

Manifestaciones no cardiacas

- La siembra bacteriana hematógena (p. ej., al bazo, los riñones y las meninges) puede causar abscesos en tejidos no cardiacos.
- La embolia arterial de fragmentos de la vegetación causa infección o infarto de tejidos remotos, como extremidades, bazo, riñones, intestino o cerebro. Lo más frecuente es que el émbolo se origine en las vegetaciones con diámetro mayor de 10 mm y de las situadas en la válvula mitral. Con el tratamiento antibiótico, la frecuencia de la embolia disminuye de 13 por 1 000 días-paciente durante la primera semana de la infección a 1.2 por 1 000 días-paciente durante la tercera semana.
- Se observan complicaciones neurológicas hasta en 40% de los pacientes y consisten en accidente vascular cerebral embólico; meningitis aséptica o purulenta; hemorragia intracraneal por rotura de aneurisma micótico (dilataciones focales de arterias en puntos de la pared arterial que se debilitaron por la infección o en los que se alojaron émbolos sépticos) o infartos, convulsiones, encefalopatía y microabscesos.
- Los infartos renales causan dolor en el flanco y hematuria sin disfunción renal.
- El depósito de complejos inmunitarios causa glomerulonefritis y disfunción renal.

- Las manifestaciones periféricas, como los nodos de Osler, las hemorragias subungueales, las lesiones de Janeway y las manchas de Roth, son complicaciones no supurativas que se presentan en la infección prolongada y ahora son excepcionales debido al diagnóstico y tratamiento oportunos

Endocarditis de la válvula tricúspide. Este trastorno se acompaña de fiebre, desmayo o soplo cardiaco y hallazgos pulmonares prominentes, como tos, dolor torácico pleurítico e infiltrados pulmonares nodulares.

Endocarditis relacionada con atención a la salud. Las manifestaciones dependen de la presencia o ausencia de un dispositivo intracardiaco retenido. Por ejemplo, la endocarditis relacionada con una derivación de marcapasos transvenoso puede asociarse a infección en el saco del generador y causa fiebre, soplo mínimo y síntomas pulmonares debidos a embolia séptica.

Infección paravalvular. Este trastorno es frecuente en la PVE, causa dehiscencia valvular parcial, soplos por reflujo, CHF o interrupción del sistema de conducción.

DIAGNÓSTICO

- Los criterios de Duke (**cuadro 87-1**) constituyen un esquema diagnóstico sensible y específico. La endocarditis *definitiva* se define con dos criterios mayores, uno mayor más tres menores o cinco menores. La endocarditis *posible* se define por un criterio mayor más uno menor o por tres criterios menores.
- Si los hemocultivos son negativos después de 48 a 72 h deben realizarse dos o tres cultivos más y hay que pedir asesoría al laboratorio acerca de las técnicas óptimas para el cultivo.
- Las pruebas serológicas son útiles en el diagnóstico de endocarditis por *Brucella, Bartonella, Legionella* o *C. burnetii.*
- Debe realizarse ecocardiografía para confirmar el diagnóstico, verificar el tamaño de las vegetaciones, detectar complicaciones intracardiacas y para valorar la función cardiaca. La ecocardiografía transtorácica (*transthoracic echocardiography*, TTE) no permite detectar vegetaciones menores de 2 mm de diámetro y no es adecuada para valorar prótesis valvulares o detectar complicaciones intracardiacas, pero la TTE puede usarse en pacientes con baja probabilidad previa a la prueba de endocarditis (<5%). En otros sujetos está indicada la ecocardiografía transesofágica (*transesophageal echocardiography*, TEE). La TEE detecta vegetaciones en más del 90% de los casos de endocarditis definitiva y es óptima para la valoración de prótesis valvulares y detección de abscesos, perforación valvular o fístulas intracardiacas.
- Deben realizarse otras pruebas de laboratorio, como biometría hemática completa, medición de creatinina, pruebas de función hepática, radiografía torácica y electrocardiografía. Casi siempre se elevan la velocidad de eritrosedimentación, el nivel de proteína C reactiva y los títulos de complejos inmunitarios circulantes.

Rx Tratamiento de la endocarditis

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

El tratamiento antimicrobiano debe ser bactericida y prolongado. Véase el **cuadro 87-2**, que presenta regímenes para microorganismos específicos. La mayoría de los pacientes experimenta defervescencia del cuadro clínico en cinco a siete días. Los hemocultivos deben repetirse hasta que resulten estériles; es preciso verificar de nuevo los resultados si hay una recrudescencia febril a las cuatro a seis semanas después del tratamiento para documentar la curación. Si la fiebre persiste siete días a pesar del tratamiento antibiótico debe realizarse una valoración en busca de absceso paravalvular o extracardiaco.

- Los individuos con endocarditis aguda requieren tratamiento antibiótico en cuanto se obtengan tres juegos de muestras para hemocultivo, pero en los pacientes estables con enfermedad

CUADRO 87-1 LOS CRITERIOS DUKE PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Criterios mayores

1. Hemocultivo positivo
   Microorganismos típicos de endocarditis infecciosa en dos hemocultivos independientes
      Estreptococos *viridans, Streptococcus bovis*, grupo HACEK, *Staphylococcus aureus, o*
      Enterococos extrahospitalarios en ausencia de un foco primario, *o*
   Hemocultivo positivo persistente, definido como la recuperación de un microorganismo compatible con endocarditis infecciosa de:
      Hemocultivos obtenidos con >12 h de separación, *o*
      Los tres o la mayor parte de cuatro o más hemocultivos independientes, con obtención del primero y el último al menos con 1 h de intervalo
   Hemocultivo individual positivo para *Coxiella burnetii* o título de anticuerpo IgG fase I >1:800
2. Evidencia de afectación endocárdica
   Ecocardiografía positiva[a]
      Masa intracardiaca oscilante en una válvula o estructura de sostén o en el trayecto de chorros regurgitantes o en material implantado, en ausencia de una explicación anatómica alternativa, *o*
      Absceso, *o*
      Nueva dehiscencia parcial de prótesis valvular, *o*
   Insuficiencia valvular nueva (no es suficiente el aumento o cambio en soplo persistente)

Criterios menores

1. Predisposición: cardiopatía predisponente o consumo de drogas inyectadas
2. Fiebre ≥38.0°C
3. Fenómenos vasculares; embolia arterial mayor, infartos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway
4. Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide
5. Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo, pero que no cumple un criterio mayor de los descritos[b] o evidencia serológica de infección activa con microorganismo compatible con endocarditis infecciosa

[a] Se recomienda la ecocardiografía transesofágica para valorar la posible endocarditis de prótesis valvular o endocarditis complicada.
[b] Excepto cultivos individuales positivos para estafilococos coagulasa-negativos y difteroides, que son contaminantes frecuentes de los cultivos, y microorganismos que no causan endocarditis con frecuencia, como bacilos gramnegativos.
Nota: HACEK, *Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae.*
Fuente: Adaptado de JS Li et al.: Clin Infect Dis, 2000;30:633, con autorización de la *University of Chicago Press.*

subaguda deben posponerse los antibióticos hasta que se establezca el diagnóstico. En los sujetos tratados con vancomicina o un aminoglucósido deben vigilarse las concentraciones séricas del fármaco. Se practican pruebas periódicas para detectar toxicidad renal, hepática y hematológica.

- La elección del tratamiento óptimo para la endocarditis estreptocócica requiere que se determine la concentración inhibidora mínima (*minimal inhibitory concentration*, MIC) de la penicilina para el aislado causal. No deben usarse regímenes de dos semanas para NVE complicada ni para PVE. La endocarditis por estreptococos de los grupos B, C y G debe tratarse

CUADRO 87-2 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO PARA ENDOCARDITIS INFECCIOSA CAUSADA POR MICROORGANISMOS FRECUENTES[a]

Microorganismo	Fármaco, dosis, duración	Comentarios
Estreptococos		
Susceptibles a penicilina,[b] *S. bovis*	Penicilina G (2-3 mU IV c/4 h por 4 semanas)	—
	Ceftriaxona (2 g/día IV en una sola dosis por 4 semanas)	Puede usarse ceftriaxona en pacientes con alergia no inmediata a la penicilina
	Vancomicina[c] (1.5 mg/kg IV o 12 h por 4 semanas)	Usar vancomicina en individuos con alergia grave o inmediata a lactámicos β
	Penicilina G (2-3 mU IV c/4 h) o ceftriaxona (2 g IV al día) por 2 semanas *más* gentamicina[d] (3 mg/kg c/día IV o IM en una dosis[e] o dividida en dosis iguales c/8 h por 2 semanas)	Evitar régimen de 2 semanas cuando hay mayor riesgo de toxicidad por aminoglucósido y en endocarditis de prótesis valvular o complicada
Relativamente resistentes a penicilina[f]	Penicilina G (4 mU IV c/4 h) *o* ceftriaxona (2 g IV c/día) por 4 semanas *más* gentamicina[d] (3 mg/kg c/día IV o IM en una sola dosis[e] o dividida en dosis iguales c/8 h por 2 semanas) Vancomicina[c] como se indicó por 4 semanas	Es preferible penicilina sola en esta dosis por 6 semanas o con gentamicina en las 2 semanas iniciales para endocarditis de prótesis valvular causada por estreptococos con MIC a penicilina ≤0.1 μg/ml
Moderadamente resistentes a penicilina,[g] microorganismos con variante nutricional o *Gemella morbillorum*	Penicilina G (4-5 mU IV c/4 h) o ceftriaxona (2 g IV c/día) por 6 semanas *más* gentamicina[d] (3 mg/kg c/día IV o IM en una sola dosis[e] o dividida en dosis iguales c/8 h por 6 semanas) Vancomicina[c] como se indicó antes por 4 semanas	Preferible para endocarditis de prótesis valvular causada por estreptococos con MIC de penicilina >0.1 μg/ml
Enterococos[h]	Penicilina G (4-5 mU IV c/4 h) *más* gentamicina[d] (1 mg/kg IV c/8 h), ambos por 4-6 semanas	Puede usarse estreptomicina (7.5 mg/kg c/12 h) en lugar de gentamicina si no hay un nivel alto de resistencia a la estreptomicina
	Ampicilina (2 g IV c/4 h) *más* gentamicina[d] (1 mg/kg IV c/8 h), ambos por 4-6 semanas	—
	Vancomicina[c] (15 mg/kg IV c/12 h) *más* gentamicina[d] (1 mg/kg IV c/8 h), ambos por 4-6 semanas	Usar vancomicina más gentamicina en pacientes alérgicos a la penicilina o desensibilizar a estos pacientes para penicilina

Estafilococos		
Susceptibles a meticilina, infectan válvulas nativas (sin dispositivos extraños)	Nafcilina u oxacilina (2 g IV c/4 h por 4-6 semanas) *más* (opcional) gentamicina[d] (1 mg/kg IM o IV c/8 h por 3-5 días)	Puede usar penicilina (4 mU c/4 h) si el aislado es susceptible a penicilina (no produce lactamasa β)
	Cefazolina (2 g IV c/8 h por 4-6 semanas) *más* (opcional) gentamicina[d] (1 mg/kg IM o IV c/8 h por 3-5 días)	Puede usarse el régimen de cefazolina en pacientes con alergia no inmediata a la penicilina
	Vancomicina[c] (15 mg/kg IV c/12 h por 4-6 semanas)	Usar vancomicina en individuos con alergia inmediata (urticarial) o grave a la penicilina
Resistentes a la meticilina, infectan válvulas nativas (sin dispositivos extraños)	Vancomicina[c] (15 mg/kg IV c/12 h por 4-6 semanas)	No tiene ninguna función el uso habitual de rifampicina
Susceptibles a meticilina, infectan prótesis valvulares	Nafcilina u oxacilina (2 g IV c/4 h por 6-8 semanas) *más* gentamicina[d] (1 mg/kg IM o IV c/8 h por 2 semanas) *más* rifampicina[i] (300 mg orales c/8 h por 6-8 semanas)	Usar gentamicina durante las primeras 2 semanas; determinar la susceptibilidad a gentamicina antes de iniciar rifampicina; si el paciente es muy alérgico a la penicilina, usar un régimen para estafilococos resistentes a meticilina; si la alergia a lactámicos β es de tipo menor y no inmediata, puede sustituirse oxacilina/nafcilina por cefazolina
Resistentes a meticilina, infectan prótesis valvulares	Vancomicina[c] (15 mg/kg IV c/12 h por 6-8 semanas) *más* gentamicina[d] (1 mg/kg IM o IV c/8 h por 2 semanas) *más* rifampicina[i] (300 mg VO c/8 h por 6-8 semanas)	Usar gentamicina durante las primeras 2 semanas; determinar la susceptibilidad a gentamicina antes de iniciar rifampicina
Microorganismos HACEK	Ceftriaxona (2 g/día IV en una dosis por 4 semanas)	Puede usarse cefalosporina de 3a. generación en dosis equivalente
	Ampicilina/sulbactam (3 g IV c/6 h por 4 semanas)	—

[a] Las dosis son para adultos con función renal normal. Las dosis de gentamicina, estreptomicina y vancomicina deben ajustarse en caso de descenso en la función renal. Se usa el peso corporal ideal para calcular las dosis de gentamicina y estreptomicina por kilogramo (varones = 50 kg + 2.3 kg por cada 2.54 cm en exceso de 150 cm; mujeres = 45.5 kg + 2.3 kg por cada 2.54 cm en exceso de 150 cm).

[b] MIC, ≤0.1 μg/ml.

[c] La concentración máxima deseable de vancomicina 1 h después de completar la infusión por 1 h es 30-45 μg/ml.

[d] No deben administrarse aminoglucósidos en dosis diarias únicas para endocarditis enterocócica y deben introducirse como parte del tratamiento inicial. Las concentraciones séricas máxima y mínima de la dosis dividida de gentamicina 1 h después de la infusión de 20 a 30 min o inyección IM son ~3-5 μg/ml y ≤1 μg/ml, respectivamente; las concentraciones séricas máxima y mínima de estreptomicina (con horario como el de gentamicina) son 20-35 μg/ml y <10 μg/ml, respectivamente.

[e] Puede usarse netilmicina (4 mg/kg al día, en una dosis) en lugar de gentamicina.

[f] MIC >0.1 μg/ml y <0.5 μg/ml.

[g] MIC ≥0.5 μg/ml y <8.0 μg/ml.

[h] Debe valorarse la susceptibilidad antimicrobiana.

[i] La rifampicina aumenta los requerimientos de warfarina y dicumarol para producir anticoagulación.

con el régimen recomendado para estreptococos con resistencia relativa a la penicilina (**cuadro 87-2**).

- Para destruir a los enterococos se requiere la actividad sinérgica de un fármaco con actividad en la pared celular y un aminoglucósido. Debe hacerse una prueba a los enterococos para confirmar la resistencia marcada a estreptomicina y gentamicina; si se descubre la resistencia, la adición de un aminoglucósido no tiene efecto sinérgico y se administra sólo el fármaco con actividad en la pared celular por periodos de ocho a 12 semanas o, para *Enterococcus faecalis*, pueden administrarse dosis altas de ampicilina más ceftriaxona. Si el tratamiento falla o el aislado es resistente a los fármacos habituales, se recomienda tratamiento quirúrgico (véase más adelante y **cuadro 87-3**). El aminoglucósido puede suspenderse en los individuos que respondieron en forma satisfactoria si hay efectos tóxicos después de dos a tres semanas de tratamiento.
- La PVE estafilocócica se trata durante seis a ocho semanas con un régimen de múltiples fármacos. La rifampicina es importante porque mata microorganismos adheridos a materiales extraños. Dos fármacos más adicionales a la rifampicina ayudan a prevenir el surgimiento de resistencia a la rifampicina *in vivo*. Deben realizarse pruebas de susceptibilidad a gentamicina antes de administrar rifampicina; si la cepa es resistente debe cambiarse por otro aminoglucósido o una fluoroquinolona.
- Los pacientes con hemocultivos negativos y sin confusión antes del tratamiento antibiótico deben recibir ceftriaxona más gentamicina. Si el enfermo tiene una prótesis valvular deben administrarse esos dos fármacos más vancomicina.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Debe considerarse la cirugía al comienzo de la enfermedad en pacientes con las indicaciones listadas en el **cuadro 87-3**, aunque la mayor parte de estas indicaciones no es absoluta. Sin embargo, los individuos que padecen insuficiencia aórtica aguda con cierre previo de la válvula mitral o rotura de un absceso en el seno de Valsalva hacia las cámaras cardiacas derechas requieren intervención quirúrgica urgente. De igual manera, la operación no debe posponerse en caso de disfunción valvular grave con insuficiencia cardiaca congestiva progresiva, o infección descontrolada o perivalvular. Si es posible, la operación cardiaca debe posponerse dos o tres semanas

CUADRO 87-3 INDICACIONES PARA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA CARDIACA EN PACIENTES CON ENDOCARDITIS

Cirugía requerida para un pronóstico óptimo
CHF moderada a grave por disfunción valvular
Prótesis valvular inestable con dehiscencia parcial
Bacteriemia persistente a pesar de tratamiento antimicrobiano óptimo
Falta de tratamiento microbicida eficaz (p. ej., endocarditis micótica o por *Brucella*)
PVE por *S. aureus* con complicación intracardiaca
Recaída de PVE después de tratamiento antimicrobiano óptimo
Consideración seria de intervención quirúrgica para mejorar el pronóstico[a]
Extensión perivalvular de la infección
Endocarditis por *S. aureus* con respuesta deficiente que afecta la válvula aórtica o mitral
Vegetaciones grandes (>10 mm de diámetro) muy móviles con riesgo alto de embolia
Fiebre persistente inexplicable (≥10 días) en NVE con cultivo negativo
Endocarditis con respuesta deficiente o recidivante por enterococos o bacilos gramnegativos muy resistentes a antibióticos

[a] La cirugía debe considerarse con cuidado; los hallazgos a menudo se combinan con otras indicaciones para decidir la intervención quirúrgica.
Nota: CHF, insuficiencia cardiaca congestiva; NVE, endocarditis valvular nativa; PVE; endocarditis de prótesis valvular.

CUADRO 87-4 LESIONES CARDIACAS DE ALTO RIESGO PARA LAS CUALES SE RECOMIENDA PROFILAXIS PARA ENDOCARDITIS ANTES DE PROCEDIMIENTOS DENTALES

Prótesis valvulares cardiacas
Endocarditis previa
Cardiopatía congénita cianótica sin reparación, incluidas derivaciones o conductos paliativos
Defectos cardiacos congénitos con reparación completa durante los seis meses posteriores a la reparación
Cardiopatía congénita con reparación incompleta con defectos residuales adyacentes al material prostético
Valvulopatía que se desarrolla después de trasplante cardiaco

Fuente: W Wilson et al.: *Circulation*, 2007;116:1736.

cuando el paciente tuvo un accidente vascular cerebral embólico no hemorrágico, y por cuatro semanas cuando el enfermo sufrió un accidente vascular cerebral embólico hemorrágico. A los aneurismas micóticos rotos se les aplica un broche y debe permitirse que el edema cerebral se resuelva antes de la cirugía cardiaca.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DESPUÉS DE CIRUGÍA CARDIACA

- Endocarditis valvular nativa no complicada causada por microorganismos susceptibles, con cultivos valvulares negativos durante la operación. La duración del tratamiento preoperatorio y posoperatorio debe ser igual a la duración total del tratamiento recomendado, con ~2 semanas de tratamiento posoperatorio.
- Endocarditis con absceso paravalvular, PVE tratada en forma parcial o válvulas con cultivo positivo: los pacientes deben recibir un curso terapéutico completo posoperatorio.

PREVENCIÓN

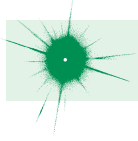
La *American Heart Association* ha restringido mucho las recomendaciones para la profilaxis antibiótica; recomienda profilaxis sólo para los individuos con el riesgo más alto de morbilidad grave y muerte por endocarditis. Se recomienda la profilaxis sólo para procedimientos dentales que impli-

CUADRO 87-5 REGÍMENES ANTIBIÓTICOS PARA PROFILAXIS DE ENDOCARDITIS EN ADULTOS CON LESIONES CARDIACAS DE ALTO RIESGO[a,b]

A. Régimen oral estándar
   1. Amoxicilina 2.0 g orales 1 h antes del procedimiento
B. Incapacidad para tomar medicamento oral
   1. Ampicilina 2.0 g IV o IM en la hora previa al procedimiento
C. Alergia a penicilina
   1. Claritromicina o azitromicina 500 mg orales 1 h antes del procedimiento
   2. Cefalexina[c] 2.0 g orales 1 h antes del procedimiento
   3. Clindamicina 600 mg orales 1 h antes del procedimiento
D. Alergia a penicilina, incapacidad para tomar medicamento oral
   1. Cefazolina[c] o ceftriaxona 1.0 g IV o IM 30 min antes del procedimiento
   2. Clindamicina 600 mg IV o IM 1 h antes del procedimiento

[a] Dosis para niños: Para amoxicilina, ampicilina, cefalexina o cefadroxilo, administrar 50 mg/kg orales; cefazolina, 25 mg/kg IV; clindamicina, 20 mg/kg orales, 25 mg/kg IV; claritromicina, 15 mg/kg orales, y vancomicina, 20 mg/kg IV.
[b] Para lesiones de alto riesgo, véase cuadro 87-4. No se recomienda profilaxis para otras lesiones.
[c] No usar cefalosporinas en pacientes con hipersensibilidad inmediata (urticaria, angioedema, anafilaxia) a la penicilina.
Fuente: W Wilson et al.: *Circulation*, 2007;116:1736.

can manipulación del tejido gingival o de la región periapical de los dientes, o con perforación de la mucosa bucal (incluidas operaciones en las vías respiratorias). En el **cuadro 87-4** se enumeran las lesiones cardiacas de alto riesgo para las que se recomienda profilaxis; el **cuadro 87-5** lista los regímenes antibióticos recomendados para este fin.



Para obtener una descripción más detallada, véase Karchmer AW, Cap. 118, pág. 789, en HPMI-17.

88 Infecciones intraabdominales

Las infecciones intraperitoneales se producen cuando se interrumpen las barreras anatómicas normales. Los microorganismos contenidos dentro del intestino o en un órgano intraabdominal entran a la cavidad peritoneal estéril, lo que causa peritonitis y, si la infección no se trata y el paciente sobrevive, abscesos.

PERITONITIS

La peritonitis es un episodio que pone en peligro la vida y que a menudo se acompaña de bacteriemia y septicemia. La peritonitis primaria no tiene una fuente evidente, mientras que la secundaria se debe al derrame proveniente de alguna víscera intraabdominal.

PERITONITIS BACTERIANA PRIMARIA (ESPONTÁNEA)

La peritonitis bacteriana primaria (*primary bacterial peritonitis*, PBP) es más frecuente en los individuos con cirrosis (casi siempre por alcoholismo) y ascitis preexistente, aunque también se describe en otras situaciones (p. ej., tumor maligno, hepatitis). La PBP se debe a la diseminación hematógena de microorganismos hacia el líquido ascítico en pacientes en los que el hígado enfermo y la circulación portal alterada dañan la función filtrante del hígado.

Manifestaciones clínicas. La fiebre es frecuente. Aunque algunos enfermos presentan dolor abdominal o signos de irritación peritoneal de inicio súbito, otros sólo tienen manifestaciones inespecíficas y no localizadas (p. ej., malestar, fatiga, encefalopatía). La PBP se diagnostica con una muestra de líquido peritoneal que contenga más de 250 leucocitos polimorfonucleares/µl. Los microorganismos etiológicos más frecuentes son bacilos entéricos gramnegativos, como *Escherichia coli*, o bacterias grampositivas como estreptococos, enterococos y neumococos. Casi siempre se aísla una sola especie. El resultado del cultivo mejora si se colocan 10 ml de líquido peritoneal directamente en frascos para hemocultivo. Debe realizarse también hemocultivo porque con frecuencia hay bacteriemia.

℞ Tratamiento de la peritonitis bacteriana primaria (espontánea)

El tratamiento empírico apropiado es con ceftriaxona (2 g al día IV) o piperacilina/tazobactam (3.375 g c/6 h IV). El régimen debe estrecharse después de identificar el microorganismo etiológico. El tratamiento se continúa durante cinco a 14 días, según la rapidez con la que mejoren las condiciones del paciente.

Prevención. Hasta 70% de los pacientes tiene PBP recurrente antes de un año. La profilaxis eficaz se logra con fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacina, 750 mg cada semana) o trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX, una tableta de potencia doble al día), pero con el tiempo esto aumenta el riesgo de infecciones estafilocócicas.

PERITONITIS SECUNDARIA

La peritonitis secundaria se desarrolla cuando las bacterias contaminan el peritoneo como resultado del derramamiento proveniente de alguna víscera abdominal. La infección casi siempre implica flora mixta, aerobia y anaerobia, sobre todo cuando la fuente de contaminación es el colon.

Manifestaciones clínicas. Es probable que los síntomas iniciales sean localizados o vagos y dependen del órgano primario afectado. Una vez que la infección se extiende a la cavidad peritoneal, el dolor se intensifica; los pacientes yacen inmóviles, a menudo con las rodillas flexionadas hacia el abdomen para evitar el estiramiento de las fibras nerviosas de la cavidad peritoneal. La tos o los estornudos causan dolor intenso y agudo. Hay defensa voluntaria e involuntaria marcadas de la musculatura abdominal anterior, sensibilidad (a menudo con rebote) y fiebre.

Diagnóstico y tratamiento. Existe leucocitosis acentuada con desviación a la izquierda. Los estudios para encontrar la fuente de la peritonitis son cruciales para el tratamiento. La punción abdominal se hace sólo para descartar hemoperitoneo en casos de traumatismo. Los antibióticos seleccionados deben tener actividad contra bacilos gramnegativos y anaerobios; por ejemplo, combinaciones de penicilina e inhibidor de la lactamasa β, o en pacientes graves de la unidad de cuidados intensivos, imipenem (500 mg c/6 h IV) o combinaciones farmacológicas como ampicilina más metronidazol más ciprofloxacina. A menudo es necesaria la intervención quirúrgica.

PERITONITIS EN PACIENTES QUE SE SOMETEN A DIÁLISIS PERITONEAL AMBULATORIA CRÓNICA

Los microorganismos causales frecuentes son *Staphylococcus* spp., como estafilococos coagulasa negativos y *Staphylococcus aureus* (~45% de los casos), bacilos gramnegativos y hongos como *Candida* spp. Una muestra de varios cientos de mililitros del líquido de diálisis extraído se centrifuga y se envía para cultivo, de preferencia en frascos para hemocultivo a fin de mejorar la eficiencia diagnóstica. El tratamiento empírico debe dirigirse contra especies de estafilococos y bacilos gramnegativos (p. ej., cefazolina más una fluoroquinolona o una cefalosporina de tercera generación, como ceftazidima). Debe usarse vancomicina en lugar de cefazolina si es frecuente la resistencia a meticilina, si el paciente tiene una infección evidente en un sitio de salida o si el enfermo tiene apariencia tóxica. Los antibióticos se administran en forma continua (p. ej., con cada intercambio) o intermitente (p. ej., una vez al día y permitir que la dosis permanezca en la cavidad peritoneal 6 h). Los individuos graves deben recibir el mismo régimen por vía intravenosa. Debe considerarse el retiro del catéter si las condiciones del enfermo no mejoran en 48 horas.

ABSCESOS INTRAABDOMINALES

ABSCESOS INTRAPERITONEALES

El 74% de los abscesos intraabdominales intraperitoneal o retroperitoneal y no visceral. Casi todos los abscesos surgen de sitios colónicos. Los abscesos se desarrollan en la peritonitis no tratada como extensión del proceso patológico y como intento de las defensas del hospedador para contener la infección. *Bacteroides fragilis* representa sólo 0.5% de la flora colónica normal, pero es el anaerobio que se aísla con más frecuencia de los abscesos intraabdominales y de la sangre. Los estudios de imágenes facilitan el diagnóstico; la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) abdominal ofrece los mejores resultados. La ecografía es útil para el cuadrante superior derecho, riñones y pelvis. Los leucocitos marcados con indio y el galio permiten localizar abscesos; sin em-

bargo, como el intestino capta el galio, es preferible la gammagrafía con indio. Aun así, a veces es necesaria la laparotomía exploradora para identificar un absceso.

El tratamiento antimicrobiano es complementario al drenaje o la corrección quirúrgica de alguna lesión o proceso subyacente, aunque los abscesos diverticulares casi siempre se confinan localmente y por lo general no es necesaria la intervención quirúrgica. Están indicados los antimicrobianos con actividad contra bacilos gramnegativos y bacterias anaerobias (véase "Peritonitis secundaria", antes).

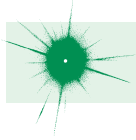
ABSCESOS VISCERALES

Abscesos hepáticos. Los abscesos hepáticos representan hasta la mitad de los abscesos intraabdominales viscerales; la causa más frecuente es un trastorno en las vías biliares (por bacilos aerobios gramnegativos, enterococos) y con menor frecuencia se deben a diseminación local de otros sitios contiguos de infección (infección mixta con aerobios y anaerobios) o diseminación hematógena (infección con una sola especie, casi siempre un estafilococo o estreptococo). Los pacientes presentan fiebre, anorexia, pérdida de peso, náusea y vómito, pero sólo cerca del 50% tiene signos localizados en el cuadrante superior derecho como dolor, sensibilidad, hepatomegalia e ictericia. Las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina se incrementan en casi el 70% de los casos y a menudo hay leucocitosis. Cerca de un tercio de los pacientes tiene bacteriemia. Los abscesos hepáticos amebianos no son infrecuentes; las pruebas serológicas para amibas tienen resultados positivos en más del 95% de los sujetos afectados. El drenaje se mantiene como la base del tratamiento, pero la terapéutica médica con cursos prolongados de antibióticos puede surtir efecto. El drenaje percutáneo tiende a fracasar cuando hay múltiples abscesos mensurables; contenido viscoso del absceso que tapa el catéter *pigtail*; enfermedad relacionada (p. ej., de las vías biliares), o falta de respuesta en cuatro a siete días.

Absceso esplénico. Los abscesos esplénicos casi siempre se desarrollan por diseminación hematógena de la infección (p. ej., por endocarditis). En casi la mitad de los casos hay dolor abdominal o esplenomegalia, y dolor localizado en el cuadrante superior izquierdo en ~25%. Son frecuentes la fiebre y la leucocitosis. La radiografía torácica muestra infiltrados o derrame pleural izquierdo. La causa más frecuente de abscesos esplénicos son estreptococos; *S. aureus* le sigue en frecuencia. Los bacilos gramnegativos pueden producir absceso esplénico en individuos con focos en vías urinarias, y *Salmonella* es la causa en pacientes con drepanocitosis. A menudo el diagnóstico se establece sólo después de la muerte del paciente; muchas veces el trastorno es letal sin tratamiento. Los pacientes con abscesos múltiples o multiloculares complejos deben someterse a esplenectomía, con antibióticos complementarios y vacunación contra bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*). El drenaje percutáneo ha tenido éxito para abscesos únicos y pequeños (<3 cm), y también es útil en personas con riesgo quirúrgico alto.

Abscesos renales y perinéfricos. Más del 75% de estos abscesos se debe a infección ascendente y va precedido de pielonefritis. Es posible que las regiones de absceso dentro del parénquima renal se rompan hacia el espacio perinéfrico. El factor de riesgo más importante es la presencia de cálculos renales que ocasionan obstrucción local al flujo urinario. Otros factores de riesgo incluyen anormalidades estructurales de las vías urinarias, antecedente de cirugía urológica, traumatismo y diabetes. Los microorganismos causales más frecuentes son *E. coli, Proteus* spp. (en relación con cálculos de estruvita) y *Klebsiella* spp. Los signos clínicos son inespecíficos e incluyen dolor en el flanco, dolor abdominal y fiebre. Debe pensarse en el diagnóstico si los pacientes con pielonefritis tienen fiebre persistente después de cuatro o cinco días de tratamiento, si el urocultivo produce flora polimicrobiana en sujetos con litiasis renal conocida o si existen fiebre y piuria en presencia de urocultivo estéril. El tratamiento consiste en drenaje y administración de antibióticos activos contra los microorganismos aislados. El drenaje percutáneo casi siempre tiene éxito.

Absceso del psoas. Los abscesos del psoas se producen por siembra hematógena o por diseminación contigua de una fuente intraabdominal, pélvica o de una estructura ósea cercana (p. ej., cuerpos vertebrales). El patógeno más frecuente es *S. aureus* cuando la fuente es hematógena u ósea; es probable la flora entérica mixta si el origen es abdominal. Los pacientes presentan fiebre, dolor abdominal inferior o lumbalgia, o dolor referido a la cadera o rodilla.



Para obtener una descripción más detallada, véase Baron MJ, Kasper DL, Cap. 121, pág. 807, en HPMI-17.

89 Diarreas infecciosas

Las diarreas infecciosas son el segundo grupo más frecuente de enfermedades en todo el mundo y son causa importante de morbilidad y mortalidad en países en vías de desarrollo. La enfermedad está mediada por toxinas o invasión directa de la mucosa gastrointestinal. La gran variedad de manifestaciones clínicas coincide con la amplia variedad de microorganismos infecciosos implicados (**cuadro 89-1**).

ABORDAJE DEL PACIENTE: DIARREA INFECCIOSA

El interrogatorio debe incluir preguntas sobre fiebre (la cual sugiere enfermedad invasiva), dolor abdominal, náusea, vómito, frecuencia y carácter de las evacuaciones, duración de la diarrea, alimentos ingeridos en fecha reciente (mariscos, fuentes comunes de alimentos, como un día de campo), viajes (destino, duración y naturaleza del viaje), exposiciones sexuales y antecedentes médicos generales (inmunosupresión, tratamiento con antibióticos o inhibidores del ácido gástrico). En la exploración física se pone atención especial a los signos de deshidratación y hallazgos abdominales. Las muestras fecales se someten a examen macroscópico (p. ej., la presencia evidente de sangre o moco en las heces sugiere un proceso inflamatorio) y microscópico. Puede hacerse una prueba de leucocitos fecales, pero no tiene un valor predictivo claro; es más sensible la prueba de lactoferrina fecal, un marcador de leucocitos fecales. La práctica de coprocultivo y otras pruebas depende de las circunstancias clínicas.

DIARREA NO INFLAMATORIA

DIARREA DEL VIAJERO

De las personas que viajan a Asia, África, Centroamérica o Sudamérica, 20 a 50% experimenta la aparición súbita de cólicos abdominales, anorexia y diarrea líquida. Por lo general, la enfermedad comienza tres a cinco días después de la llegada, se relaciona con la ingestión de alimento o agua contaminados, dura uno a cinco días y casi siempre se debe a *Escherichia coli* enterotoxígena (*enterotoxigenic* Escherichia coli, ETEC) y enteroagregante. Puede usarse subsalicilato de bismuto [dos tabletas (525 mg) cada 30 a 60 min, hasta ocho dosis] en forma profiláctica. Por lo general, la hidratación constituye el tratamiento adecuado, pero si se desea, un curso de uno a tres días de una fluoroquinolona (o azitromicina en niños o viajeros a Tailandia) disminuye la duración de la

CUADRO 89-1 PATÓGENOS GASTROINTESTINALES QUE CAUSAN DIARREA AGUDA

Mecanismo	Localización	Enfermedad	Hallazgos fecales	Ejemplos de patógenos implicados
No inflamatorio (enterotoxina)	Intestino delgado proximal	Diarrea líquida	Sin leucocitos fecales aumento leve o nulo de lactoferrina fecal	*Vibrio cholerae, Escherichia coli* enterotoxígena (LT y/o ST), *E. coli* enteroagregante, *Clostridium perfringens, Bacillus cereus, Staphylococcus aureus, Aeromonas hydrophila, Plesiomonas shigelloides*, rotavirus, norovirus, adenovirus entéricos, *Giardia lamblia, Cryptosporidium* spp., *Cyclospora* spp., microsporidios
Inflamatorio (invasión o citotoxina)	Colon o intestino delgado distal	Disentería o diarrea inflamatoria	Leucocitos polimorfonucleares fecales; aumento sustancial en lactoferrina fecal	*Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni, E. coli* enterohemorrágica, *E. coli* enteroinvasiva, *Yersinia enterocolitica, Vibrio parahaemolyticus, Clostridium difficile, ¿A. hydrophila?, ¿P. shigelloides?, Entamoeba histolytica*
Penetrante	Intestino delgado distal	Fiebre entérica	Leucocitos mononucleares fecales	*Salmonella typhi, Y. enterocolitica, ¿Campylobacter fetus?*

Abreviaturas: LT, enterotoxina termolábil; ST, enterotoxina termoestable.
Fuente: Tomado de RL Guerrant, TS Steiner: Mandell, Douglas and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. GL Mandell et al. (eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, Cap. 81.

enfermedad a 24 a 36 h. Los fármacos que reducen la motilidad (p. ej., loperamida, 4 mg al inicio, luego 2 mg después de cada evacuación diarreica hasta 16 mg en un periodo de 24 h) controlan la diarrea.

INTOXICACIÓN ALIMENTARIA BACTERIANA

A menudo se observan datos de un brote con causa común.

1. *Staphylococcus aureus:* la enterotoxina se produce en los alimentos que se dejan a temperatura ambiente (p. ej., en días de campo). El periodo de incubación es de 1 a 6 h. La enfermedad dura menos de 12 h y consiste en diarrea, náusea, vómito y cólico abdominal, casi siempre sin fiebre.
2. *Bacillus cereus*
   a. Forma emética: se presenta como la intoxicación alimentaria por *S. aureus* y se relaciona con arroz frito contaminado.
   b. Forma diarreica: periodo de incubación de 8 a 16 h; diarrea, cólicos, sin vómito.
3. *Clostridium perfringens:* esporas resistentes al calor en carne, pollo o verduras mal cocidas; periodo de incubación de 8 a 14 h; 24 h de enfermedad con diarrea y cólicos abdominales, sin vómito ni fiebre.

CÓLERA

La causa del cólera es *Vibrio cholerae* serogrupos O1 (isotipos clásico y El Tor) y O139. Es nativo del delta del Ganges en la India, pero en la actualidad más del 90% de los casos notificados a la Organización Mundial de la Salud (OMS) proviene de África. La diseminación es por contaminación fecal de agua y alimentos. La infección requiere un inóculo relativamente grande (en comparación con otros patógenos). La producción de toxina causa las manifestaciones de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas

- Periodo de incubación de 24 a 48 h seguido de diarrea líquida indolora y vómito que pueden causar deshidratación profunda de progresión rápida y la muerte en unas horas.
- Heces en "agua de arroz": líquido gris, turbio, con vetas de moco.

Diagnóstico. Coprocultivos en medio selectivo (p. ej., agar TCBS).

Rx Tratamiento del cólera

Sustitución rápida de líquido, de preferencia con solución de rehidratación oral (*oral rehydration solution*, ORS) de la OMS, que contiene (por litro de agua) 75 mmol de sodio, 20 mmol de potasio, 65 mmol de cloro, 10 mmol de citrato y 75 mmol de glucosa. Si está disponible, la ORS con base de arroz se considera mejor que la ORS estándar para el cólera. Los individuos con deshidratación grave deben tratarse al principio con rehidratación oral; la solución de Ringer con lactato es la mejor opción. Puede usarse una sola dosis de antibiótico en conjunto: doxiciclina (300 mg), ciprofloxacina (30 mg/kg, sin exceder 1 g) o azitromicina (1 g).

VIBRIO PARAHAEMOLITICUS Y *V. CHOLERAE* NO 01

Estas infecciones están vinculadas con la ingestión de agua marina o mariscos contaminados y mal cocidos. Después de un periodo de incubación de 4 h a cuatro días, aparecen diarrea líquida, cólicos abdominales, náusea, vómito y a veces fiebre y escalofrío. La mediana de duración de la enfermedad es de tres días. La disentería es una forma de presentación menos frecuente. Los pacientes con enfermedad concomitante (p. ej., hepatopatía) a veces tienen infecciones extraintestinales que requieren antibióticos.

NOROVIRUS Y CALICIVIRUS HUMANOS RELACIONADOS

Estos virus son causa frecuente de diarrea del viajero y de gastroenteritis en individuos de todas las edades, así como de epidemias en todo el mundo, con mayor prevalencia en los meses fríos. En Estados Unidos, más del 90% de los brotes de gastroenteritis no bacteriana se deben a norovirus. Se requieren inóculos muy pequeños para la infección. Por lo tanto, la vía fecal-oral es la principal forma de transmisión; la dispersión en aerosol, el contacto con fómites y el contacto entre personas también puede causar la infección.

Manifestaciones clínicas. Después de un periodo de incubación de 24 h (intervalo, 12 a 72 h), aparecen en forma súbita náusea, vómito, diarrea y cólico abdominal con síntomas generales. Las heces son flojas, líquidas y sin sangre, moco ni leucocitos. La enfermedad dura 12 a 60 horas.

Rx Tratamiento de infecciones con norovirus y calicivirus humanos relacionados

Sólo se requieren medidas de apoyo.

ROTAVIRUS

La mayor parte de las infecciones por rotavirus ocurre entre los tres y cinco años de edad, pero los adultos pueden infectarse si se exponen. Las reinfecciones son cada vez menos graves. Se dispersan grandes cantidades de virus en las heces durante la primera semana de la infección; la transmisión ocurre por vía fecal-oral y de una persona a otra. La incidencia de la enfermedad alcanza su nivel máximo en los meses fríos de otoño e invierno. El rotavirus es frecuente tanto en países industrializados como aquellos en desarrollo.

Manifestaciones clínicas. Después de un periodo de incubación de uno a tres días, el inicio de la enfermedad es abrupto. A menudo el vómito precede a la diarrea (heces flojas, acuosas sin sangre ni leucocitos fecales) y cerca de un tercio de los pacientes permanece afebril. Los síntomas se resuelven en tres a siete días, pero la deshidratación que pone en peligro la vida es más frecuente que en la mayor parte de los demás tipos de gastroenteritis.

Diagnóstico. El inmunoanálisis enzimático (*enzyme immunoassay*, EIA) o las técnicas de detección de RNA vírico, como la reacción en cadena de la polimerasa, permiten identificar el rotavirus en las muestras fecales.

Rx Tratamiento de las infecciones por rotavirus

Sólo se necesita tratamiento de apoyo. La deshidratación puede ser grave y a veces es necesaria la hidratación intravenosa en pacientes con vómito frecuente. Deben evitarse los antibióticos y los fármacos que disminuyen la motilidad.

Prevención. En 2006 se recomendó la aplicación habitual de una vacuna contra rotavirus a los lactantes en Estados Unidos; la *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos había retirado del mercado una vacuna previa porque tenía relación causal con intususcepción. En los países en vías de desarrollo, la enfermedad ocurre en niños más pequeños y es más grave que en los países industrializados; se requieren más estudios antes de poder impartir recomendaciones mundiales para el uso de la vacuna.

GIARDIOSIS

Giardia lamblia habita el intestino delgado de los seres humanos y otros mamíferos. Los quistes se ingieren del ambiente, eclosionan en el intestino delgado y liberan trofozoítos flagelados. La

infección se produce con tan sólo 10 quistes. La transmisión ocurre por vía fecal-oral, por ingestión de alimento o agua contaminados y de una persona a otra en ámbitos con higiene fecal deficiente (p. ej., guarderías, instituciones de residencia prolongada) o por contacto sexual. Las técnicas de cloración estándar empleadas para controlar a las bacterias no destruyen los quistes. Las personas en los extremos de edad, aquellas que acaban de exponerse al patógeno y los pacientes con hipogammaglobulinemia tienen mayor riesgo, un patrón que sugiere cierto papel de la inmunidad humoral en la resistencia.

Manifestaciones clínicas

- El periodo de incubación dura cinco días a tres semanas. La enfermedad varía desde la portación asintomática (la más frecuente) hasta diarrea fulminante y malabsorción.
- La diarrea, el dolor abdominal, la distensión, los eructos, los flatos, la náusea y el vómito duran más de una semana. La fiebre es rara, al igual que la presencia de sangre o moco en las heces.
- La enfermedad crónica a menudo está dominada por síntomas de malabsorción.

Diagnóstico. La giardiosis puede diagnosticarse mediante la detección de antígeno parasitario en las heces o examen de varias muestras fecales recién obtenidas, con uso de métodos de concentración para identificar los quistes (ovales, con cuatro núcleos) o trofozoítos (parásitos aplanados, piriformes, con dos núcleos y cuatro pares de flagelos).

Rx Tratamiento de giardiosis

1. Metronidazol (250 mg c/8 h por cinco días) o tinidazol (2 g dosis única).
2. Nitazoxamida (500 mg c/12 h por tres días).
3. En casos de falla terapéutica hay que documentar la infección persistente antes de repetir el tratamiento y buscar posibles fuentes de reinfección. Repetir el tratamiento hasta por 21 días en dosis más altas (p. ej., metronidazol, 750 mg c/8 h).

CRIPTOSPORIDIOSIS

La infección por criptosporidios se adquiere por ingestión de ooquistes que luego eclosionan, entran a las células intestinales y generan ooquistes que se excretan en las heces. Puede haber transmisión persona a persona de los ooquistes infecciosos entre contactos estrechos y en guarderías. Es frecuente la transmisión en el agua. Los ooquistes no se destruyen con la cloración habitual.

Manifestaciones clínicas

- Periodo de incubación: alrededor de una semana.
- Infección asintomática con diarrea líquida, no sanguinolenta, a veces con dolor abdominal, náusea, anorexia, fiebre o pérdida de peso que dura una o dos semanas.
- Hospedadores con mala respuesta inmunitaria, sobre todo personas infectadas con VIH; la enfermedad puede ser crónica y causar deshidratación grave, pérdida de peso y caquexia, con afectación de las vías biliares.

Diagnóstico. Examen de muestras fecales en múltiples días en busca de ooquistes (4 a 5 µm de diámetro, más pequeños que la mayor parte de los parásitos). La tinción acidorresistente modificada, las técnicas de inmunofluorescencia directa y EIA aumentan la probabilidad diagnóstica.

Rx Tratamiento de criptosporidiosis

- Nitazoxanida: aprobada por la FDA en forma de tableta para adultos (500 mg c/12 h por tres días) y como elíxir para niños. Sin embargo, este fármaco no es eficaz en individuos infectados con VIH; la mejoría del estado inmunitario con el tratamiento antirretrovírico puede aliviar los síntomas en estos pacientes.

- Las medidas de apoyo incluyen sustitución de líquido y electrólitos, así como administración de antidiarreicos.

ISOSPOROSIS

La infección por *Isospora belli* se adquiere por la ingestión de ooquistes y es más frecuente en países tropicales y subtropicales. La infección aguda puede iniciar en forma súbita con fiebre, dolor abdominal y diarrea líquida no sanguinolenta, y puede durar semanas o meses. A veces hay eosinofilia. Los pacientes con mala respuesta inmunitaria (p. ej., con VIH) pueden tener enfermedad crónica.

Diagnóstico. Detección de ooquistes grandes en heces mediante tinción acidorresistente modificada.

Rx Tratamiento de isosporosis

Responde al trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX; 160/800 mg c/6 h por 10 días, luego c/8 h por tres semanas). Puede administrarse pirimetamina (50 a 75 mg/día) a los pacientes intolerantes a TMP-SMX. Los individuos con SIDA a veces requieren tratamiento supresor de mantenimiento para prevenir las recaídas.

CICLOSPOROSIS

Cyclospora cayetanensis puede transmitirse por agua o alimento (p. ej., albahaca, frambuesas). Los síntomas clínicos incluyen diarrea, síntomas parecidos a gripe, flatulencia y eructos. La enfermedad se resuelve en forma espontánea o persiste por más de un mes.

Diagnóstico. Detección de ooquistes en heces (deben solicitarse las pruebas de manera específica).

Rx Tratamiento de ciclosporosis

Trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg c/12 h por una semana). Los pacientes con SIDA a veces requieren tratamiento supresor de mantenimiento para prevenir recaídas.

DIARREA INFLAMATORIA

SALMONELOSIS

Etiología y patogenia. La salmonela causa infección cuando se ingieren 10^3 a 10^6 microorganismos. Las condiciones que reducen la acidez gástrica o que afectan la integridad intestinal aumentan la susceptibilidad a la infección. Las bacterias penetran la mucosa del intestino delgado y atraviesan la pared intestinal a través de las células de las placas de Peyer. *Salmonella typhi* y *S. paratyphi* sobreviven dentro de los macrófagos, luego se diseminan por todo el cuerpo por los linfáticos y al final colonizan los tejidos reticuloendoteliales. Las salmonelas no tifoídicas casi siempre causan gastroenteritis; invaden la mucosa del intestino delgado y el intestino grueso, lo que ocasiona infiltración masiva con leucocitos polimorfonucleares.

Epidemiología y manifestaciones clínicas

1. *Fiebre tifoidea* (*entérica*): los seres humanos son los únicos hospedadores de *S. typhi* y *S. paratyphi* (fiebre entérica, fiebre tifoidea). La enfermedad se debe a la ingestión de alimento o agua contaminada y es rara en países desarrollados. Después de un periodo de incubación de tres a 21 días, la fiebre prolongada es el síntoma más prominente. Otros síntomas inespecíficos son escalofrío, cefalea, transpiración, tos, malestar y artralgias. Los síntomas digestivos son variables

y pueden incluir anorexia, náusea, vómito y diarrea o, con menor frecuencia, estreñimiento. Existe dolor abdominal en 30 a 40% de los pacientes. Los hallazgos físicos incluyen exantema ("manchas rosas"), hepatoesplenomegalia, epistaxis y bradicardia relativa. Las complicaciones tardías incluyen perforación intestinal y hemorragia de tubo digestivo por ulceración y necrosis de las placas de Peyer infiltradas. Entre 1 y 4% de los pacientes se convierten en portadores de *Salmonella* a largo plazo en orina o heces, casi siempre en relación con enfermedad de la vejiga, vías biliares o tubo digestivo.

2. *Salmonelosis no tifoídica:* la incidencia de salmonelosis no tifoídica en Estados Unidos es 14.7 casos por cada 100 000 habitantes, con 1.4 millones de casos y 400 muertes cada año. La mayor parte de los casos se produce por *S. typhimurium* o *S. enteritidis*. La enfermedad se adquiere de múltiples reservorios animales. El principal modo de transmisión es mediante alimentos contaminados, como el huevo (*S. enteritidis*), pollo, carne mal cocida, productos lácteos no pasteurizados, mariscos y productos agrícolas frescos. La infección también se adquiere por la exposición a mascotas, sobre todo reptiles.
   a. *Gastroenteritis:* aparición de náusea, vómito, diarrea, cólicos abdominales y fiebre 6 a 48 h después de la exposición. La diarrea casi siempre es floja, sin sangre y de volumen moderado, aunque a veces las heces son sanguinolentas. Por lo general, la diarrea se resuelve en forma espontánea, desaparece en tres a siete días y, en la mayor parte de los casos, la fiebre se resuelve en 72 h. Los coprocultivos pueden permanecer positivos por más de cuatro a cinco semanas.
   b. *Infección extraintestinal:* hasta 5% de los pacientes tiene bacteriemia y 5 a 10% de los individuos bacteriémicos desarrolla infecciones localizadas, sobre todo en sitios vasculares (p. ej., aneurismas aórticos). *S. choleraesuis* y *S. dublin* son serotipos inusuales que producen altos índices de bacteriemia e infección invasiva. Las infecciones localizadas causadas por salmonelas no tifoídicas son raras e incluyen abscesos, meningitis, neumonía, infecciones respiratorias superiores y osteomielitis (sobre todo en pacientes con drepanocitosis, hemoglobinopatías u osteopatías preexistentes).
   c. La *artritis reactiva* (síndrome de Reiter) puede seguir a la gastroenteritis por *Salmonella* en personas con antígeno de histocompatibilidad HLA-B27.

Diagnóstico. Se requieren cultivos positivos de sangre, heces u otras muestras para establecer el diagnóstico. Si los hemocultivos son positivos para salmonelas no tifoídicas, debe descartarse la bacteriemia de alto grado mediante la práctica de múltiples hemocultivos.

Rx Tratamiento de salmonelosis

1. *Fiebre tifoidea:* se recomienda una fluoroquinolona (p. ej., ciprofloxacina, 500 mg orales c/12 h) o una cefalosporina de tercera generación (p. ej., ceftriaxona, 1 a 2 g/día IV o IM) por 10 a 14 días. Para cepas susceptibles, una fluoroquinolona es más eficaz que un lactámico β. La dexametasona puede ser beneficiosa en casos graves.
2. *Salmonelosis no tifoídica:* no se recomienda tratamiento antibiótico en la mayor parte de los casos. Sin embargo, los lactantes, los ancianos, los pacientes inmunosuprimidos y aquellos con anormalidades cardiacas, valvulares o endovasculares podrían necesitar tratamiento antibiótico. Se administran fluoroquinolonas o cefalosporinas de tercera generación hasta la defervescencia (si el paciente es inmunocompetente) o por una a dos semanas (si el paciente está inmunosuprimido). Los sujetos infectados con VIH tienen riesgo alto de bacteriemia por *Salmonella* y deben recibir quinolona oral durante cuatro semanas, luego de una a dos semanas con terapéutica intravenosa. En casos de recaída debe considerarse la supresión a largo plazo con una quinolona o TMP-SMX. Los individuos con infecciones endovasculares o endocarditis deben recibir un curso de seis semanas con una cefalosporina de tercera generación. Los aneurismas o las lesiones endovasculares infectados podrían ameritar resección quirúrgica.

CAMPILOBACTERIOSIS

Etiología. *Campylobacter* es una causa bacteriana frecuente de gastroenteritis en Estados Unidos. Casi todos los casos se deben a *C. jejuni*.

Epidemiología. Las especies *Campylobacter* son comensales frecuentes en el tubo digestivo de muchos animales que se usan como alimento y de mascotas domésticas. En Estados Unidos, la ingestión de pollo contaminado causa del 30 al 70% de los casos. La transmisión a los seres humanos ocurre por contacto o ingestión de alimentos mal cocidos o por contacto directo con animales infectados.

Manifestaciones clínicas

1. *Gastroenteritis:* después de un periodo de incubación de dos a cuatro días (intervalo, uno a siete días), aparece un pródromo de fiebre, cefalea, mialgia o malestar general. En las 12 a 48 h siguientes el sujeto presenta diarrea (con sangre, moco y leucocitos fecales), dolor cólico abdominal y fiebre. La mayor parte de los casos se resuelve de manera espontánea, pero la enfermedad persiste durante más de una semana en 10 a 20% de los pacientes y puede confundirse con enfermedad inflamatoria intestinal.
2. *Infecciones extraintestinales:* otras especies (p. ej., *C. fetus*) pueden producir una enfermedad similar o enfermedad sistémica recidivante prolongada sin un foco primario en individuos con mala respuesta inmunitaria. La evolución puede ser fulminante, con siembra bacteriana en muchos órganos, sobre todo sitios vasculares. En una embarazada, la infección puede causar muerte fetal.
3. Complicaciones:
   a. Enfermedad grave, persistente y diseminada en pacientes con SIDA o hipogammaglobulinemia.
   b. Complicaciones supurativas locales (p. ej., colecistitis).
   c. Artritis reactiva en personas con fenotipo HLA-B27.
   d. Síndrome de Guillain-Barré (20 a 40% de los casos se relaciona con *Campylobacter*).

Diagnóstico. La confirmación del diagnóstico se basa en cultivos de heces, sangre u otras muestras en medios especiales y con técnicas selectivas (p. ej., crecimiento a 42°C).

Rx Tratamiento de campilobacteriosis

1. Se sustituyen líquidos y electrólitos.
2. Se evitan fármacos que disminuyen la motilidad gastrointestinal, ya que prolongan los síntomas y se relacionan con megacolon tóxico.
3. El tratamiento antibiótico no beneficia a todos los pacientes, pero está indicado en casos con fiebre alta, diarrea sanguinolenta o grave, persistencia de enfermedad más de una semana o agravación de síntomas.
   a. Eritromicina (250 mg c/6 h por cinco a siete días) o macrólidos nuevos.
   b. Ciprofloxacina (500 mg c/12 h) u otra fluoroquinolona por cinco a siete días (aunque la resistencia va en aumento).

SHIGELOSIS E INFECCIÓN CON *ESCHERICHIA COLI* PRODUCTORA DE TOXINA SHIGA O ENTEROHEMORRÁGICA (STEC/EHEC)

Etiología. Las shigelas son pequeños bacilos inmóviles gramnegativos que tienen una relación muy cercana con *E. coli*. Los cuatro serotipos más frecuentes de *Shigella* son *S. dysenteriae* tipo 1, *S. flexneri, S. boydii* y *S. sonnei* (la causa de la mayor parte de los casos de shigelosis en Estados Unidos). No hay reservorios animales aparte de los primates superiores. Estas bacterias se transmiten de una persona a otra por vía fecal-oral y a veces por vectores intermediarios, como alimentos,

agua, moscas y fómites. La shigelosis se relaciona con un alto índice de transmisión secundaria en la misma vivienda. Las shigelas sobreviven al pH bajo de la barrera ácida gástrica y un inóculo de tan sólo 100 microorganismos puede causar infección. La toxina shiga y las toxinas semejantes a shiga producidas por algunas cepas de *E. coli* (incluida O157:H7) son factores importantes en la gravedad de la enfermedad. Las toxinas se dirigen contra las células endoteliales y tienen un papel significativo en las complicaciones microangiopáticas de las infecciones por *Shigella* y *E. coli,* como el síndrome hemolítico urémico (*hemolytic-uremic syndrome*, HUS) y la púrpura trombocitopénica trombótica (*thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP). *Shigella* causa ulceración extensa de la superficie epitelial de la mucosa colónica.

Manifestaciones clínicas

1. Los pacientes permanecen asintomáticos, desarrollan fiebre con o sin diarrea líquida, o evolucionan hasta diarrea sanguinolenta y disentería caracterizada por pequeños volúmenes de heces sanguinolentas y mucopurulentas relacionadas con cólicos abdominales intensos y tenesmo.
2. Sin tratamiento, la mayor parte de los episodios se resuelve en una semana.
3. Complicaciones:
   a. Los casos graves son más frecuentes en niños menores de cinco años; la enfermedad puede evolucionar en dilatación tóxica, perforación colónica, prolapso rectal y muerte.
   b. El HUS se vincula con la toxina shiga producida por *S. dysenteriae* tipo 1 en países en vías de desarrollo, pero es raro en países industrializados, donde *E. coli* O157:H7 es una causa más frecuente. El síndrome se define por una tríada de anemia hemolítica microangiopática, Coombs-negativa; trombocitopenia, e insuficiencia renal aguda debida a trombosis capilares glomerulares.

Diagnóstico

- La shigelosis se diagnostica en forma directa con el coprocultivo. La infección por STEC/EHEC se diagnostica por la detección en coprocultivos de cepas de *E. coli* que no fermentan el sorbitol, con identificación ulterior del serotipo O157. El rendimiento diagnóstico es mayor en heces que contienen leucocitos o sangre. La mayor parte de los casos de diarrea sanguinolenta en Estados Unidos se debe a *E. coli* O157:H7 o *C. jejuni.*
- Las pruebas para detectar toxinas shiga o genes de toxina son sensibles, específicas y rápidas. Esta estrategia permite identificar STEC/EHEC distintas a O157 y cepas de O157:H7 fermentadoras de sorbitol.

Rx Tratamiento de shigelosis e infección con STEC/EHEC

1. En Estados Unidos se recomiendan antibióticos por la facilidad con la que se transmite *Shigella.* Las fluoroquinolonas son eficaces (p. ej., ciprofloxacina, 500 mg c/12 h), al igual que ceftriaxona, azitromicina y pivmecilinam. La infección con *S. dysenteriae* debe tratarse cinco días, y la infección por alguna especie de *Shigella* distinta a ésta, tres días. Los pacientes con mala respuesta inmunitaria deben recibir tratamiento por siete a 10 días.
2. El tratamiento antibiótico para las infecciones con STEC/EHEC es motivo de controversia y puede aumentar la incidencia del síndrome hemolítico urémico.
3. Casi nunca es necesaria la rehidratación; la infección por *Shigella* rara vez produce deshidratación importante. Si es necesaria, la rehidratación debe ser oral y la alimentación debe iniciarse lo antes posible. La administración de fármacos que reducen la motilidad puede prolongar la fiebre, así como aumentar el riesgo de HUS y megacolon tóxico.

YERSINIOSIS

Etiología y manifestaciones clínicas. *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* son bacilos gramnegativos inmóviles que causan enteritis o enterocolitis con diarrea que se resuelve en forma espontánea y dura dos semanas, en promedio (muy frecuente con *Y. enterocolitica*), además de adenitis

mesentérica e ileítis terminal que puede simular apendicitis aguda (muy frecuente con *Y. pseudotuberculosis*). Puede haber septicemia e infecciones focales metastásicas en sujetos con hepatopatía crónica, neoplasias malignas, diabetes mellitus y otras enfermedades subyacentes. Esta infección se ha vinculado con artritis reactiva en sujetos positivos para HLA-B27.

Diagnóstico. El coprocultivo para *Yersinia* debe solicitarse de manera específica y requiere el uso de medios especiales.

Rx Tratamiento de la yersiniosis

No están indicados los antibióticos para la diarrea causada por *Yersinia*; las medidas de apoyo son suficientes.

AMEBOSIS

La amebosis se debe a *Entamoeba histolytica* y es la tercera causa más frecuente de muerte por enfermedad parasitaria en todo el mundo. La incidencia es alta en países en desarrollo y entre viajeros, inmigrantes recientes, varones homosexuales e internos de instituciones en países desarrollados. La infección se produce después de la ingestión de quistes en agua o alimentos contaminados, o en las manos. Los trofozoítos móviles se liberan de los quistes en el intestino delgado y luego causan la infección en el intestino grueso. Los trofozoítos pueden eliminarse en las heces (en la disentería activa) o se enquistan. Los quistes excretados sobreviven semanas en un ambiente húmedo.

Manifestaciones clínicas

- *Infección asintomática:* 90% de los casos.
- *Colitis:* se desarrolla en 10% de los pacientes, dos a seis semanas después de la ingestión de quistes infecciosos, con dolor abdominal inferior, diarrea leve, malestar, pérdida de peso y dolor abdominal inferior difuso o lumbalgia. Puede haber disentería, con 10 a 12 evacuaciones diarias de poco volumen consistente sobre todo en moco y sangre. Menos del 40% de los pacientes tiene fiebre. El megacolon tóxico es una complicación rara. Los individuos que toman glucocorticoides tienen mayor riesgo de enfermedad grave. La amebosis crónica puede confundirse con enfermedad inflamatoria intestinal. En la enfermedad intestinal crónica pueden desarrollarse amebomas, que son tumoraciones inflamatorias.
- *Infección extraintestinal:* el absceso hepático es el tipo más frecuente de infección extraintestinal; los trofozoítos invaden las venas que llegan al hígado mediante el sistema venoso portal. La mayoría de los enfermos se encuentra febril y tiene dolor en el cuadrante superior derecho que a veces se irradia al hombro derecho, sensibilidad en un punto sobre el hígado y derrame pleural derecho. Menos de un tercio de los pacientes tiene diarrea activa. Los abscesos también pueden formarse en otros sitios (p. ej., pulmones, cerebro).

Diagnóstico. El bario destruye en forma rápida a los trofozoítos. Deben examinarse al menos tres muestras fecales frescas en busca de quistes y trofozoítos amebianos. La sigmoidoscopia con biopsia de las úlceras (a menudo con forma de matraz) puede ayudar al diagnóstico, pero conlleva el riesgo de perforación. Los ensayos serológicos (enzimoinmunoanálisis de adsorción y difusión en agar gel) son positivos en más del 90% de los enfermos con colitis, amebomas o absceso hepático. Los resultados serológicos se vuelven negativos seis a 12 meses después de la resolución de la enfermedad activa. Las imágenes del hígado ayudan al diagnóstico del absceso hepático.

Rx Tratamiento de amebosis

El yodoquinol (650 mg c/8 h por 20 días) y la paromomicina (500 mg c/8 h por 10 días) son medicamentos luminales que erradican los quistes en pacientes con colitis o absceso hepático, así

como en portadores asintomáticos. Los amebicidas hísticos incluyen compuestos de nitroimidazol; por ejemplo, metronidazol (750 mg orales o IV c/8 h por cinco a 10 días) o tinidazol (2 g orales dosis única), y deben administrarse con un fármaco luminal en caso de colitis o absceso hepático. Se observa respuesta clínica en 72 h en más del 90% de los individuos con dicho absceso. La aspiración de los abscesos hepáticos casi nunca acelera la curación. Las indicaciones para aspiración incluyen la necesidad de descartar un absceso piógeno, falta de respuesta al tratamiento después de tres a cinco días, amenaza inminente de rotura del absceso hepático y la necesidad de prevenir la rotura del absceso en el lóbulo izquierdo hepático hacia el pericardio.

ENFERMEDAD RELACIONADA CON *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

La enfermedad relacionada con *Clostridium difficile* (Clostridium difficile-*associated disease*, CDAD) es la enfermedad diarreica que se diagnostica con mayor frecuencia en el hospital. La enfermedad se adquiere casi de manera exclusiva con el tratamiento antimicrobiano, pero el uso de inhibidores de la bomba de protones también podría ser un factor de riesgo; todos los antibióticos conllevan el riesgo de CDAD. Después que *C. difficile* coloniza el intestino, sus esporas entran en estado vegetativo, se multiplican y secretan toxina A (una enterotoxina) y toxina B (una citotoxina), lo que causa diarrea y colitis seudomembranosa. Las esporas pueden persistir en superficies ambientales del hospital durante meses, así como en las manos del personal hospitalario que no practica la higiene manual adecuada. Los índices y la gravedad de CDAD en Estados Unidos, Canadá y Europa aumentaron mucho en la última década. Una cepa epidémica explica gran parte del incremento; se caracteriza por la producción de 16 a 23 veces más toxinas A y B que la documentada para cepas control, por la presencia de una tercera toxina (toxina binaria) y por el alto nivel de resistencia a las fluoroquinolonas.

Manifestaciones clínicas

- Diarrea, hasta con 20 evacuaciones al día. Por lo general, las heces no tienen sangre evidente y son blandas a líquidas, con olor característico.
- Son frecuentes la fiebre, el dolor abdominal y la leucocitosis. Los individuos con leucocitosis inexplicable, sobre todo en presencia de colon adinámico, deben valorarse para descartar enfermedad por *C. difficile.*
- La CDAD puede volverse fulminante, con posibilidad de megacolon tóxico o septicemia.

Diagnóstico. Si hay sospecha clínica, la CDAD debe diagnosticarse mediante pruebas fecales. El coprocultivo para *C. difficile* productor de toxina es muy sensible; si el aislado tiene resultado positivo para toxina, esta prueba también es específica. Sin embargo, la prueba tarda al menos 48 h. La prueba de citotoxina en cultivo celular es específica, pero menos sensible y también requiere 48 h. Los inmunoanálisis enzimáticos para toxina A, toxinas A y B o antígeno común de *C. difficile* producen resultados en menos tiempo, con sensibilidad y especificidad moderadas.

Rx Tratamiento de la enfermedad relacionada con *C. difficile*

Enfermedad relacionada con *C. difficile* primaria

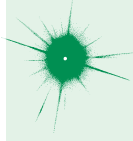
- Suspender el tratamiento antimicrobiano vigente, si es posible.
- Iniciar pronto el tratamiento específico para CDAD.
  - CDAD leve a moderada: metronidazol (500 mg c/8 h por 10 días), con extensión del tratamiento si la respuesta clínica es lenta
  - CDAD grave (p. ej., >15 000 leucocitos/μl) o falta de respuesta a metronidazol: vancomicina (125 mg c/6 h orales por 10 días)

Enfermedad relacionada con *C. difficile* recurrente

- Surge en 15 a 30% de los pacientes y afecta sobre todo a los ancianos, a las personas que permanecen hospitalizadas y a aquellas que ya tuvieron una recaída de CDAD. La primera recurrencia debe tratarse con metronidazol o vancomicina.

- Para múltiples recurrencias hay que tener en cuenta un curso de vancomicina seguido de la administración de *Saccharomyces boulardi*, enema bacteriano fecal sintético o colonización intencional con una cepa no toxígena de *C. difficile*. Otros regímenes que a veces dan buenos resultados son: 1) vancomicina en dosis con reducción gradual o con pulsos de dosis durante cuatro a seis semanas y 2) tratamiento secuencial con vancomicina seguida de rifaximina (400 mg c/12 h por 14 días). También se ha usado inmunoglobulina intravenosa con cierto éxito.

Enfermedad relacionada con *C. difficile* fulminante
- Cuadro clínico de abdomen agudo: íleo, leucocitosis marcada.
- Vancomicina, administrada por sonda nasogástrica y enema de retención, más metronidazol intravenoso.
- La colectomía quirúrgica puede salvar la vida.



Para obtener una descripción más detallada, véase Butterton JR, Calderwood SB, Cap. 122, pág. 813; Gerding DN, Johnson S, Cap. 123, pág. 818; Russo TA, Johnson JR, Cap. 143, pág. 937, Pegues DA, Miller SI, Cap. 146, pág. 956; Sansonetti P, Bergounioux J, Cap. 147, pág. 962; Blaser MJ, Cap. 148, pág. 965; Waldor MK, Keusch GT, Cap. 149, pág. 968; Dennis DT, Campbell GL, Cap. 152, pág. 980; Parashar UD, Glass RI, Cap. 183, pág. 1204; Reed SL, Cap. 202, pág. 1275, y Weller PF, Cap. 208, pág. 1311, en HPMI-17.

90 Enfermedades de transmisión sexual e infecciones del aparato reproductor

ABORDAJE CLÍNICO GENERAL

- Valorar factores de riesgo y obtener datos demográficos básicos.
- Valorar síntomas y signos específicos, así como realizar pruebas diagnósticas confirmatorias.
- Instituir tratamiento basado en el síndrome para cubrir las causas más probables.
- Prevención y control: rastreo de contactos, cumplimiento terapéutico, asesoría sobre reducción de riesgos, promoción y provisión de condones.

SÍNDROMES ESPECÍFICOS

URETRITIS EN VARONES

Etiología y epidemiología
- La mayor parte de los casos se deben a *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*. Otros microorganismos causales son *Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma genitalium, Trichomonas vaginalis* y virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV).

- *Chlamydia* causa 30 a 40% de los casos de uretritis no gonocócica (*nongonococcal urethritis*, NGU). *M. genitalium* es la causa probable en muchos casos de NGU negativos para *Chlamydia.*

Consideraciones clínicas

- Los pacientes se presentan con secreción uretral mucopurulenta que casi siempre puede exprimirse mediante ordeña uretral.
- Hay que descartar complicaciones tanto locales como sistémicas (p. ej., epididimitis y gonorrea diseminada, respectivamente).
- Un frotis con tinción de Gram de los exudados uretrales que contenga ≥5 leucocitos polimorfonucleares (*polymorphonuclear leukocytes*, PMN) por campo 1 000× es diagnóstico de *N. gonorrhoeae* si es positivo para diplococos intracelulares gramnegativos. En su lugar puede examinarse el sedimento centrifugado de los primeros 20 a 30 ml de orina emitida en el día.
- Realizar pruebas para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* con pruebas de amplificación de ácido nucleico (*nucleic acid amplification tests*, NAAT) "múltiples" de la primera orina emitida en la mañana.
- Tratar la uretritis mientras se esperan los resultados.

Rx Tratamiento de la uretritis en varones

- Tratar la gonorrea (a menos que se descarte) con una dosis única de ceftriaxona (125 mg IM), cefpodoxima (400 mg orales) o cefixima (400 mg orales), y tratar también *Chlamydia* con azitromicina (1 g oral una vez) o doxiciclina (100 mg c/12 h por siete días); la azitromicina es más eficaz para *M. genitalium.*
- Para síntomas recurrentes: con una nueva exposición, tratar de nuevo al paciente y la pareja. Si no hubo nueva exposición, descartar *T. vaginalis* (con cultivo o NAAT de exudado uretral y primera orina emitida en la mañana). Administrar metronidazol o tinidazol (2 g orales en dosis única) más azitromicina (1 g oral en dosis única).

EPIDIDIMITIS

Etiología

- En varones jóvenes con actividad sexual, la epididimitis se debe a *C. trachomatis* y con menor frecuencia, a *N. gonorrhoeae.*
- En ancianos o después de instrumentación de vías urinarias, considerar patógenos urinarios.
- En varones que practican el papel activo en el coito anal, considerar enterobacterias.

Consideraciones clínicas

- Por lo general, hay dolor testicular unilateral al principio, inflamación intraescrotal, sensibilidad y fiebre.
- Descartar torsión testicular, tumor y traumatismo.
- Si los síntomas persisten después del tratamiento, descartar tumor testicular y enfermedad granulomatosa crónica.

Rx Tratamiento de la epididimitis

- Ceftriaxona (250 mg IM en dosis única) seguida de doxiciclina (100 mg orales c/12 h por 10 días).

- Ya no se recomiendan las fluoroquinolonas por la resistencia creciente de *N. gonorrhoeae.*

URETRITIS (SÍNDROME URETRAL) EN MUJERES

- Causada por *C. trachomatis, N. gonorrhoeae*, a veces por virus herpes simple.
- Disuria interna o externa (esta última se observa con vulvovaginitis).
- Casi nunca hay urgencia urinaria ni polaquiuria, distinto a la cistitis bacteriana.
- La piuria con menos de 100 patógenos urinarios por mililitro en el urocultivo apoya el diagnóstico de síndrome uretral y no de cistitis.
- Valorar la presencia de *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* con pruebas específicas (p. ej., NAAT en los primeros 10 ml de orina emitida).

Rx Tratamiento de la uretritis (síndrome uretral) en mujeres

Véase "Uretritis en varones", antes.

INFECCIONES VULVOVAGINALES

- La información no solicitada de secreción vaginal anormal sugiere tricomonosis o vaginosis bacteriana (*bacterial vaginosis*, BV).
  - La *tricomonosis* se caracteriza por irritación vulvar y secreción vaginal profusa, amarilla, purulenta, homogénea con pH típico ≥5.0.
  - La *vaginosis bacteriana* se caracteriza por mal olor vaginal y aumento ligero a moderado de secreción vaginal blanca, homogénea con pH casi siempre >4.5.
  - Debe considerarse en el diagnóstico el *herpes genital*, que puede causar prurito vulvar, ardor, irritación y lesiones, así como disuria externa y dispareunia vulvar.
- Las infecciones vulvovaginales se relacionan con un mayor riesgo de adquirir el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- La tricomonosis vaginal y la BV al comienzo del embarazo se asocian a trabajo de parto prematuro.
- La candidosis vulvovaginal se desarrolla con mayor frecuencia en mujeres con enfermedades sistémicas (p. ej., diabetes, VIH).
- Se mide el pH de la secreción vaginal anormal; se busca olor fétido después de mezclarla con KOH al 10% (BV); evidencia microscópica de tricomonas móviles o células clave de la vaginosis bacteriana (células epiteliales vaginales cubiertas con microorganismos cocobacilares) cuando se mezcla con solución salina, o hifas o seudohifas al microscopio cuando se agrega KOH al 10% (candidosis vaginal).
- Una nueva prueba con sonda de DNA permite detectar *T. vaginalis, Candida albicans* y concentraciones altas de *Gardnerella vaginalis.*

Rx Tratamiento de infecciones vulvovaginales

- Candidosis vulvovaginal: miconazol (supositorios vaginales de 100 mg) o clotrimazol (tableta vaginal de 100 mg) una vez al día por siete días, o fluconazol (150 mg en dosis única).
- Tricomonosis: metronidazol o tinidazol (2 g orales en dosis única) o metronidazol (500 mg orales c/12 h por siete días).
- Vaginosis bacteriana: metronidazol (500 mg orales c/12 h por siete días) o clindamicina en crema al 2% (un aplicador lleno por vía vaginal por la noche durante siete días).
- El tratamiento prenatal de *T. vaginalis* o BV no reduce los índices de morbilidad perinatal ni parto prematuro.

CERVICITIS MUCOPURULENTA

- Inflamación del epitelio cilíndrico y el subepitelio del endocérvix.
- "Pareja silenciosa" de la uretritis en varones.
- Principales causas: *N. gonorrhoeae, C. trachomatis*, *M. genitalium*. Muchos casos son idiopáticos. La cervicitis por HSV produce lesiones ulcerativas en el endocérvix.
- Secreción mucopurulenta amarilla del orificio cervical, con ≥20 PMN/campo 1 000× en la tinción de Gram del moco cervical.
- Los diplococos intracelulares gramnegativos en la tinción de Gram del moco cervical son específicos, pero con sensibilidad menor al 50% para gonorrea.

Rx Tratamiento de la cervicitis mucopurulenta

Véase "Uretritis en varones", antes.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA

Definición. La enfermedad inflamatoria pélvica (*pelvic inflammatory disease*, PID) es una infección que asciende del cuello uterino o la vagina al endometrio o trompas de Falopio (incluso más allá) y causa peritonitis, perihepatitis o absceso pélvico.

Etiología. *N. gonorrhoeae, C. trachomatis, M. genitalium*, bacterias anaerobias y facultativas, como *Prevotella* spp., estreptococos del grupo B.

Epidemiología

- Cada año en Estados Unidos, la PID produce 70 000 a 100 000 hospitalizaciones y cerca de 176 000 visitas a los consultorios médicos.
- Factores de riesgo: cervicitis, BV, duchas vaginales, menstruación, uso de dispositivo intrauterino (DIU). Los anticonceptivos orales disminuyen el riesgo.
- La presentación de *N. gonorrhoeae* casi siempre es más aguda que la de *C. trachomatis*.

Manifestaciones clínicas

1. Endometritis: dolor y hemorragia vaginal; dolor en cuadrante inferior, en anexos y con el movimiento cervical que no es intenso si es la única manifestación de enfermedad pélvica inflamatoria.
2. Salpingitis: dolor abdominal inferior bilateral y pélvico, náusea, vómito, signos peritoneales
   a. Cervicitis mucopurulenta con secreción: sensibilidad al movimiento cervical, uterino y de anexos o detección de inflamación en la exploración.
   b. Fiebre (un tercio de los casos), aumento de la velocidad de eritrosedimentación (75%), incremento en la cifra de leucocitos (60%).
3. Perihepatitis y periapendicitis
   a. Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis: perihepatitis asociada a salpingitis en 3 a 10% de los casos con PID. *Chlamydia* es el microorganismo etiológico más frecuente, pero este síndrome también se produce por *N. gonorrhoeae*. Hay dolor en el cuadrante superior derecho o bilateral, a veces frote hepático por fricción.
   b. Periapendicitis en cerca del 5% de las mujeres con PID por gonococos o clamidia.

Diagnóstico

- Factores predictivos de PID: dolor pélvico, sensibilidad, secreción endocervical con aumento de PMN, inicio con la menstruación o sangrado menstrual anormal previo o coincidente con el dolor en cerca del 40% de las mujeres, presencia de un DIU, pareja sexual con uretritis.
- Realizar ecografía u obtener imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) si se considera un absceso tuboovárico o pélvico.
- Valorar si hay embarazo mediante prueba de gonadotropina coriónica humana β.
- El dolor unilateral o una tumoración pélvica es indicación para laparoscopia, al igual que los hallazgos clínicos atípicos o la respuesta deficiente al tratamiento apropiado.

- La tinción de Gram de los exudados endocervicales para PMN y diplococos gramnegativos; NAAT para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*; cultivos para aerobios y anaerobios.

Rx Tratamiento de la enfermedad inflamatoria pélvica

Iniciar tratamiento empírico para PID en mujeres jóvenes con actividad sexual y en las demás mujeres con riesgo de PID que tienen dolor pélvico o abdominal inferior sin otra explicación, además de sensibilidad con el movimiento cervical, uterino o de anexos.

Recomendaciones según los lineamientos de 2006 de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC):

1. Regímenes parenterales:
   a. Cefotetán (2 g IV c/12 h) o cefoxitina (2 g IV c/6 h) más doxiciclina (100 mg por vía IV u oral c/12 h) hasta 48 h después de la mejoría; luego doxiciclina (100 mg orales c/12 h) hasta completar un curso terapéutico de 14 días
   b. Alternativo: clindamicina (900 mg IV c/8 h) más gentamicina (2.0 mg/kg IV o IM como impregnación, seguida de 1.5 mg/kg c/8 h) hasta 48 h después de la mejoría; luego completar un curso de 14 días con doxiciclina oral (100 mg c/12 h) o clindamicina oral (450 mg c/6 h). Puede usarse en su lugar un aminoglucósido una vez al día
2. Regímenes ambulatorios: 1) ofloxacina (400 mg orales c/12 h por 14 días) o levofloxacina (500 mg orales una vez al día por 14 días) más metronidazol (500 mg orales c/12 h por 14 días), o 2) ceftriaxona (250 mg IM en dosis única) más doxiciclina (100 mg orales c/12 h) y metronidazol (500 mg orales c/12 h) por 14 días. Se prefiere el régimen 2 por la creciente resistencia de *N. gonorrhoeae* a las fluoroquinolonas.
3. Considerar la hospitalización si hay duda diagnóstica, si la paciente está embarazada, se sospecha un absceso, la enfermedad es grave, la náusea y vómito impiden el tratamiento ambulatorio, si está infectada con VIH, si es improbable que siga un régimen ambulatorio o ya recibió un curso infructuoso de tratamiento ambulatorio.
4. Valorar en 72 h para confirmar la respuesta terapéutica.

Pronóstico. Las secuelas tardías incluyen infertilidad (11% después de un episodio de PID, 23% después de dos y 54% después de tres o más); embarazo ectópico (aumento de siete veces en el riesgo); dolor pélvico crónico (aumento de ocho veces en el índice de histerectomía), y salpingitis recurrente.

Prevención. La detección de clamidia según el riesgo en mujeres jóvenes puede reducir la incidencia de enfermedad inflamatoria pélvica.

LESIONES GENITALES ULCERATIVAS

- Véanse el **cuadro 90-1** y las secciones sobre los patógenos individuales más adelante.
- Las causas más frecuentes en Estados Unidos son herpes genital, úlceras sifilíticas y chancroide.
- Todos los individuos con ulceraciones genitales deben someterse a prueba serológica para VIH.
- A menudo es apropiado el tratamiento inmediato (antes de tener los resultados de las pruebas) para mejorar la respuesta, disminuir la transmisión y proteger a los pacientes que tal vez no regresen a las visitas de seguimiento.

PROCTITIS, PROCTOCOLITIS, ENTEROCOLITIS, ENTERITIS

Definiciones

- *Proctitis:* inflamación circunscrita a la mucosa rectal por la inoculación directa de patógenos típicos de enfermedades de transmisión sexual (*sexually transmitted disease*, STD); se acompaña de dolor, secreción mucopurulenta, tenesmo y estreñimiento.

CUADRO 90-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS ÚLCERAS GENITALES

Característica	Sífilis	Herpes	Chancroide	Linfogranuloma venéreo	Donovanosis
Periodo de incubación	9-90 días	2-7 días	1-14 días	3 días-6 semanas	1-4 semanas (hasta 6 meses)
Lesiones primarias tempranas	Pápula	Vesícula	Pústula	Pápula, pústula o vesícula	Pápula
No. de lesiones	Casi siempre una	Múltiples	Casi siempre múltiples, pueden confluir	Casi siempre una, a menudo no se detecta a pesar de linfadenopatía	Variable
Diámetro	5-15 mm	1-2 mm	Variable	2-10 mm	Variable
Bordes	Bien delimitados, elevados, redondo u oval	Eritematosos	Socavados, deshilachados, irregulares	Elevados, redondos u ovales	Elevados, irregulares
Profundidad	Superficial o profunda	Superficial	Excavada	Superficial o profunda	Elevada
Base	Lisa, no purulenta, relativamente no vascular	Serosa, eritematosa, no vascular	Purulenta, sangra con facilidad	Variable, no vascular	Roja y aterciopelada, sangre con facilidad
Induración	Firme	Ninguna	Blanda	A veces firme	Firme
Dolor	Infrecuente	A menudo sensibles	Casi siempre muy sensibles	Variable	Infrecuente
Linfadenopatía	Firme, insensible, bilateral	Firme, sensible, a menudo bilateral en el episodio inicial	Sensible, puede supurar, loculada, casi siempre unilateral	Sensible, puede supurar, loculada, casi siempre unilateral	Ninguna, seudobubones

Fuente: Tomado de RM Ballard, en KK Holmes et al. (eds): *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2008.

- La ingestión de los patógenos intestinales típicos por exposición oral-anal durante el contacto sexual puede causar los siguientes síndromes, a menudo relacionados con diarrea 1) *proctocolitis*, inflamación del recto al colon; 2) *enterocolitis*, inflamación que afecta gran parte del intestino grueso y el delgado, y 3) *enteritis*, inflamación sólo del intestino delgado.

Etiología y epidemiología

- *Neisseria gonorrhoeae*, HSV y *C. trachomatis* son las principales causas de proctitis; los síntomas son mínimos y localizados.
- La proctitis por HSV y la causada por linfogranuloma venéreo (*lymphogranuloma venereum*, LGV) pueden causar dolor intenso, fiebre y manifestaciones sistémicas. La infección primaria por HSV se relaciona con radiculopatía de nervio sacro, con retención urinaria y disfunción del esfínter anal.
- El LGV y la sífilis pueden acompañarse de granulomas e inflamación.
- *Giardia lamblia* es causa frecuente de enteritis en varones homosexuales.
- *Campylobacter* o *Shigella* spp. puede causar proctocolitis adquirida por contacto sexual.

Rx Tratamiento de proctitis, proctocolitis, enterocolitis, enteritis

1. Anoscopia para examinar la mucosa y obtener muestras para diagnóstico.
2. Ceftriaxona (125 mg IM en dosis única) seguida de doxiciclina (100 mg c/12 h por siete días) si se sospecha gonorrea o infección por clamidia; tratamiento para sífilis o herpes como se indica.

PATÓGENOS INDIVIDUALES

GONORREA

Etiología. *Neisseria gonorrhoeae*, bacteria gramnegativa, no móvil, no formadora de esporas, que crece por pares y tiene forma parecida a granos de café.

Epidemiología

- Cerca de 325 000 casos notificados en Estados Unidos en 2006; el número real de casos es más alto.
- Incidencia en Estados Unidos: 120 casos por cada 100 000 habitantes, la más alta entre países industrializados.
- Los índices de ataques son más altos entre mujeres de 15 a 19 años de edad con actividad sexual y en varones de 20 a 24 años; los índices son más altos entre los individuos de raza negra.
- Transmisión eficiente de varón a mujer; incidencia de 40 a 60% con un solo encuentro sin protección; incidencia de 20% en las mujeres que practican la felación con parejas infectadas; la probabilidad de adquirir VIH aumenta si la persona infectada también tiene gonorrea.
- Las cepas resistentes a fármacos son muy frecuentes. La penicilina, la ampicilina y la tetraciclina ya no son fármacos confiables. Las cefalosporinas de tercera generación conservan su eficacia. Los regímenes con fluoroquinolonas ya no se recomiendan en forma habitual.

Síndromes clínicos

1. *Uretritis* (véase antes): periodo de incubación de dos a siete días. Las complicaciones poco frecuentes incluyen epididimitis, prostatitis, edema del pene, abscesos o fístulas, vesiculitis seminal y balanitis, si el sujeto no está circuncidado.
2. *Cervicitis* (véase antes): periodo de incubación cercano a 10 días. La infección concurrente con *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* está documentada hasta en 40% de las infecciones gonocócicas genitales.

3. *Gonorrea anorrectal:* se disemina por los exudados del cuello uterino en mujeres; rara vez es el único sitio de infección o la causa de proctitis sintomática; resurgimiento reciente en varones homosexuales. Las cepas anorrectales en esta última población tienden a ser más resistentes a los antibióticos que los aislados de otros sitios.
4. *Gonorrea faríngea:* casi siempre es una infección asintomática causada por la exposición sexual oral-genital; la transmisión desde la faringe es rara; casi siempre coexiste con infección genital. La incidencia podría aumentar durante el embarazo por la alteración de las prácticas sexuales. La mayor parte de los casos se resuelve en forma espontánea. Si es sintomática, la gonorrea faríngea es más difícil de erradicar que la forma genital. Se requieren cultivos de seguimiento.
5. *Gonorrea ocular:* causada por autoinoculación, párpados hinchados, hiperemia, quemosis, secreción purulenta profusa, ulceración y perforación corneal ocasionales. Descartar alguna infección genital relacionada.
6. *Gonorrea en el embarazo:* la salpingitis y la PID en el primer trimestre pueden ocasionar pérdida fetal. Deben descartarse otras STD. La enfermedad en el tercer trimestre puede causar rotura prolongada de membranas, parto prematuro, corioamnionitis, funisitis, septicemia neonatal, sufrimiento perinatal y muerte. La oftalmía neonatal, la forma más frecuente de gonorrea en neonatos, se previene con gotas profilácticas de nitrato de plata al 1%, pero el tratamiento requiere antibióticos sistémicos.
7. *Artritis gonocócica e infección gonocócica diseminada:*
   a. Las cepas de la infección gonocócica diseminada (*disseminated gonococcal infection*, DGI) resisten la acción bactericida del suero humano y a menudo no producen inflamación en órganos genitales.
   b. Hasta 13% de los pacientes con DGI tiene deficiencias en elementos terminales del complemento.
   c. La menstruación es un factor de riesgo para la diseminación; dos tercios de los pacientes con DGI son mujeres.
   d. Una fase bacteriémica, a menudo sin datos clínicos, precede a la artritis.
   e. La artritis se manifiesta como dolor articular junto con tenosinovitis, lesiones cutáneas y poliartralgias en las rodillas, los codos y las articulaciones distales. Existen lesiones cutáneas en 75% de los casos e incluyen pápulas y pústulas, a menudo con hemorragia. La artritis supurativa afecta una o dos articulaciones, casi siempre rodillas, muñecas, tobillos y codos.

Diagnóstico de laboratorio

- Cocos gramnegativos intracelulares en la secreción uretral obtenida de un varón con hisopos de dacrón o rayón.
- Cultivo en medio de Thayer-Martin u otro selectivo para gonococos. Se procesa de inmediato o se conserva en frascos de extinción con vela antes de la incubación. Usar sistemas de transporte especiales o medios de cultivo con sistemas generadores de dióxido de carbono.
- Un solo cultivo de secreción endocervical tiene sensibilidad de 80 a 90%.
- Una sonda de DNA con hibridación del RNA ribosómico 16S del gonococo tiene buena sensibilidad, sobre todo en varones de alto riesgo, pero no aporta información sobre la susceptibilidad.

Rx Tratamiento de la gonorrea

Véase el **cuadro 90-2**.

INFECCIONES CON *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Etiología

- Bacteria intracelular obligada en su propio orden, *Chlamydia.*
- Las variaciones serológicas D a K se relacionan con enfermedad de transmisión sexual. Las variaciones serológicas L1, L2 y L3 producen linfogranuloma venéreo. Las cepas de LGV son poco comunes: son inusualmente invasivas, afectan el tejido linfático y crecen en sistemas de cultivo celular y en macrófagos.

CUADRO 90-2 TRATAMIENTO RECOMENDADO PARA INFECCIONES GONOCÓCICAS: LINEAMIENTOS DE 2006 DE LOS *CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION* (ACTUALIZADOS EN 2007)

Diagnóstico	Tratamiento de elección
Infección gonocócica no complicada del cuello uterino, la uretra, la faringe o el recto[a]	
Regímenes de primera línea	Ceftriaxona (125 mg IM, dosis única) *o* Cefixima (400 mg orales, dosis única) *más* Si no se descarta infección por clamidia: Azitromicina (1 g oral, dosis única) *o* Doxiciclina (100 mg orales c/12 h por 7 días)
Regímenes alternativos	Ceftizoxima (500 mg IM, dosis única) *o* Cefotaxima (500 mg IM, dosis única) *o* Espectinomicina (2 g IM, dosis única)[b,c] *o* Cefotetán (1 g IM, dosis única) más probenecid (1 g oral, dosis única)[b] *o* Cefoxitina (2 g IM, dosis única) más probenecid (1 g oral, dosis única)[b]
Epididimitis	Véase texto y cap. 124, HPMI-17
Enfermedad inflamatoria pélvica	Véase texto y cap. 124, HPMI-17
Conjuntivitis gonocócica en el adulto	Ceftriaxona (1 g IM, dosis única)[d]
Oftalmía neonatal[e]	Ceftriaxona (25-50 mg/kg IV, dosis única, no más de 125 mg)
Infección gonocócica diseminada[f]	
Tratamiento inicial[g]	
Pacientes que toleran lactámicos β	Ceftriaxona (1 g IM o IV c/24 h, recomendado) *o* Cefotaxima (1 g IV c/8 h) *o* Ceftizoxima (1 g IV c/8 h)
Pacientes alérgicos a lactámicos β	Espectinomicina (2 g IM c/12 h)[c]
Tratamiento de continuación	Cefixima (400 mg orales c/12 h)
Meningitis o endocarditis	Véase cap. 137, HPMI-17[h]

[a] El fracaso terapéutico real con un régimen recomendado es raro y obliga a valorar en busca de reinfección o a considerar otro diagnóstico.
[b] En la actualidad la espectinomicina, el cefotetán y la cefoxitina, que son fármacos alternativos, no están disponibles o el suministro es reducido en Estados Unidos.
[c] La espectinomicina no siempre es eficaz para el tratamiento de la gonorrea faríngea.
[d] Más lavado del ojo infectado con solución salina (una vez).
[e] Los regímenes profilácticos se describen en el capítulo 137, HPMI-17.
[f] La hospitalización está indicada si hay duda diagnóstica, si el paciente tiene artritis franca con derrame o si no puede confiarse que el paciente cumpla el tratamiento.
[g] Todos los regímenes deben continuarse por 24 a 48 h después del inicio de la mejoría clínica, momento en el cual el tratamiento puede cambiarse a uno de los regímenes de continuación para completar una semana de tratamiento antimicrobiano. Debe administrarse tratamiento para infección con clamidia (como se describió) si no se ha descartado esta infección.
[h] La hospitalización está indicada para descartar la sospecha de meningitis o endocarditis.

Epidemiología

- Es la STD más frecuente en Estados Unidos; cerca de cuatro millones de casos por año.
- El espectro clínico es paralelo al de infecciones por *N. gonorrhoeae.*
- Es más frecuente la enfermedad asintomática o con datos clínicos leves, pero la morbilidad es mayor con *Chlamydia* que con *N. gonorrhoeae.*
- *C. trachomatis* se ha identificado en las trompas de Falopio o endometrio hasta de la mitad de las mujeres con PID. La infecundidad por cicatrización de las trompas de Falopio tiene una relación importante con al antecedente de infección por *C. trachomatis.*

Síndromes clínicos

1. Uretritis, epididimitis, cervicitis, salpingitis, PID y proctitis (descritos antes).
2. Se relaciona con síndrome de Reiter (conjuntivitis, uretritis o cervicitis, artritis, lesiones mucocutáneas). *C. trachomatis* se recupera de la uretra hasta en 70% de los varones con síndrome de Reiter sin diarrea y uretritis relacionada. Más del 80% de los pacientes tiene fenotipo HLA-B27.
3. Linfogranuloma venéreo: se detecta la lesión genital primaria en casi un tercio de los varones heterosexuales y a veces en las mujeres. Véase el **cuadro 90-1** para conocer los detalles clínicos. El LGV se acompaña de síntomas sistémicos. La adenopatía dolorosa por arriba y debajo del ligamento inguinal se conoce como "signo de la hendidura".

Diagnóstico. Se dispone de cuatro procedimientos de laboratorio para el diagnóstico.

- Examen microscópico directo de raspados de tejido (sensibilidad baja, excepto en conjuntivitis, y resultados positivos falsos frecuentes).
- Aislamiento del microorganismo en cultivo celular: baja sensibilidad, alto costo.
- Técnicas sin cultivo: pruebas de anticuerpo inmunofluorescente directo (DFA) en portaobjetos; enzimoinmunoanálisis de adsorción; NAAT con reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR), reacción en cadena de la ligasa (*ligase chain reaction*, LCR) o amplificación mediada por transcripción (*transcription mediated amplification*, TMA). Las pruebas rebasan la sensibilidad del cultivo y permiten usar muestras de orina en lugar de exudado uretral o del cuello uterino.
- Detección del anticuerpo en suero o secreciones locales: tiene poca utilidad, salvo en linfogranuloma venéreo.

Rx Tratamiento de las infecciones con *Chlamydia trachomatis*

- Véanse "Síndromes específicos", antes.
- Linfogranuloma venéreo: doxiciclina (100 mg orales c/12 h) o eritromicina base (500 mg orales c/6 h), al menos por tres semanas.

INFECCIONES POR MICOPLASMAS

Etiología y epidemiología

- Son los microorganismos de vida libre más pequeños conocidos; carecen de pared celular; se resisten al cultivo *in vitro.*
- *M. genitalium* y ureaplasmas (*U. parvum* y *U. urealyticum*) causan uretritis y otros trastornos genitales; *M. hominis* y ureaplasma son parte de la flora compleja de la vaginosis bacteriana.
- Índices más altos de colonización en poblaciones con desventajas.

Síndromes clínicos y diagnóstico

- Causan uretritis no gonocócica y vaginosis bacteriana; se asocia a PID e infecundidad por factor tubario.
- Puede relacionarse con artritis reactiva y síndrome de Reiter, que casi siempre se deben a *C. trachomatis.*

- La ubicuidad de los microorganismos en la parte inferior del aparato genital hace innecesarios los intentos de aislamiento en la mayor parte de los casos. El diagnóstico microbiológico rebasa la capacidad de casi todos los laboratorios. Se crearon pruebas de amplificación de ácido nucleico.

Rx Tratamiento de infecciones por micoplasmas

Las recomendaciones actuales para el tratamiento de la uretritis no gonocócica y la PID son adecuadas para los micoplasmas genitales.

SÍFILIS

Etiología y epidemiología

- Se produce por *Treponema pallidum*, subespecie *pallidum*, una bacteria delgada y delicada con seis a 14 espirales y extremos afilados (6 a 15 μm de largo y 0.2 μm de ancho).
- Casos adquiridos por contacto sexual con lesiones infecciosas (chancro, parche mucoso, exantema cutáneo, condiloma plano); adquisición no sexual por contacto personal cercano, infección intrauterina, transfusión sanguínea, trasplante de órganos.
- En 2005 se notificaron 33 278 casos en Estados Unidos.
- Las poblaciones de alto riesgo incluyen varones homosexuales, muchos de los cuales también están infectados con VIH. Los índices entre individuos estadounidenses de raza negra heterosexuales de áreas urbanas alcanzaron su nivel máximo en 1990 y ahora van en descenso, pero permanecen más altos que en otros grupos raciales o étnicos.
- La mitad de los contactos sexuales de personas con sífilis infecciosa se infecta. Todos los contactos sexuales con exposición reciente deben recibir tratamiento.

Patogenia. La sífilis no tratada penetra las mucosas intactas o abrasiones microscópicas y entra al sistema linfático y la sangre en cuestión de horas. El resultado es la infección sistémica y focos metastásicos. La lesión primaria aparece en el sitio de inoculación en cuatro a seis semanas y cura en forma espontánea. Las manifestaciones generalizadas parenquimatosas (sistema nervioso central, hígado, ganglios linfáticos), constitucionales y mucocutáneas de la sífilis secundaria aparecen seis a ocho semanas más tarde, a pesar de los títulos altos de anticuerpos, y ceden en dos a seis semanas. Luego hay un periodo de latencia. Al final, un tercio de los pacientes desarrolla la enfermedad terciaria (gomas sifilíticos, enfermedad cardiovascular, enfermedad neurológica); la cuarta parte de estos individuos muere.

Manifestaciones clínicas

1. *Primaria:* chancro en el sitio de inoculación (pene, recto o conducto anal, boca, cuello uterino, labios). Véase el **cuadro 90-1** para conocer los detalles clínicos. La adenopatía puede persistir mucho después de la curación del chancro. Es posible que las pruebas serológicas sean negativas; deben repetirse una o dos semanas después.
2. *Secundaria:* lesiones mucocutáneas difusas de morfología variable, linfadenopatía insensible generalizada. Es posible que el chancro primario aún esté presente. Las lesiones iniciales son máculas bilaterales simétricas, de color rojo pálido o rosa, no pruriginosas que evolucionan a pápulas y pueden volverse necróticas. Las lesiones tienen distribución amplia en el tronco y las extremidades, incluidas las palmas de las manos y las plantas de los pies. En las áreas intertriginosas húmedas, las pápulas pueden crecer y erosionarse hasta producir lesiones amplias muy infecciosas llamadas *condilomas planos.* Las erosiones mucosas superficiales se denominan *parches mucosos.* A menudo hay síntomas inespecíficos. El sistema nervioso central (SNC) queda sembrado con microorganismos en 30% de los casos o más, aunque no hay meningitis clínica evidente. Los hallazgos menos frecuentes incluyen hepatitis, nefropatía, artritis, neuritis óptica y uveítis anterior.
3. *Latente:* resultados positivos en pruebas serológicas para sífilis sin existir manifestaciones clínicas. La sífilis latente temprana se desarrolla en el primer año de la infección. Es improbable que la sífilis latente tardía, que aparece más de un año después de la infección, cause una recaída infecciosa. Sin embargo, las mujeres con sífilis latente pueden infectar al feto en el útero.

4. *Tardía*
   a. *Enfermedad del SNC:* un proceso continuo durante la sífilis. Existen anormalidades asintomáticas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) hasta en 40% de los pacientes con sífilis primaria o secundaria y en 25% de aquellos con enfermedad latente. La neurosífilis sintomática sólo se desarrolla en este subgrupo. Los hallazgos meníngeos, como cefalea, náusea, vómito, cambio en el estado mental y rigidez cervical, a menudo acompañados de uveítis o iritis, se presentan en el año siguiente a la infección. La afectación meningovascular (cinco a 10 años después de la infección) casi siempre se manifiesta como pródromo encefalítico subagudo y va seguido de un síndrome vascular de progresión gradual. El daño parenquimatoso se manifiesta a los 20 años en caso de paresia general y luego de 25 a 30 años en caso de tabes dorsal. En caso de paresia, existen alteraciones en la personalidad, las emociones, los reflejos (hiperactivos), los reflejos oculares (pupilas de Argyll Robertson que reaccionan a la acomodación, pero no a la luz), el sensorio (ilusiones, delirio, alucinaciones), las funciones cognitivas (disminución de memoria reciente y orientación, juicio, cálculo, introspección) y el habla. La tabes dorsal es la desmielinización de las columnas posteriores, los nervios radiculares dorsales y los ganglios de las raíces dorsales, con marcha atáxica de base amplia y descenso brusco del pie sobre el suelo; parestesia; trastornos vesicales; impotencia; arreflexia, y pérdida de la sensibilidad postural, al dolor profundo y a la temperatura. También existe degeneración trófica de articulaciones (articulaciones de Charcot), atrofia óptica y pupilas de Argyll Robertson.
   b. *Sífilis cardiovascular:* cerca del 10% de los individuos con sífilis latente no tratada presentan síntomas cardiovasculares 10 a 40 años después. La endarteritis obliterante de los *vasa vasorum* que aportan el suministro sanguíneo a los grandes vasos causa aortitis, insuficiencia aórtica, aneurisma sacular y estenosis de orificios coronarios.
   c. *Sífilis benigna latente (gomas):* por lo general son lesiones solitarias que presentan inflamación granulomatosa con necrosis central; se observan más a menudo en la piel y el sistema esquelético, la boca, las vías respiratorias superiores, el hígado y el estómago.
5. *Congénita:* la sífilis puede transmitirse durante el embarazo. Las lesiones empiezan a manifestarse en el feto en los primeros cuatro meses de gestación. A todas las embarazadas se les debe practicar una prueba para sífilis al comienzo del embarazo.

Diagnóstico

- En la actualidad muy pocas veces se dispone del estudio microscópico de campo oscuro o la tinción con anticuerpo inmunofluorescente de exudados de la mayor parte de las lesiones (p. ej., chancros o condilomas planos).
- Pruebas serológicas no treponémicas que miden IgG e IgM dirigidas contra un complejo antigénico de cardiolipina-lecitina-colesterol [p. ej., reagina plasmática rápida (RPR), *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL)].
- Pruebas serológicas treponémicas: ensayo de aglutinación (p. ej., prueba *Serodia TP-PA*) y la prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS). Los resultados permanecen positivos incluso después del tratamiento exitoso.
- Hay tres aplicaciones para las pruebas serológicas: detección o diagnóstico, cuantificación de títulos (p. ej., con RPR) para vigilar la respuesta terapéutica y como confirmación del diagnóstico en un paciente con resultado positivo en prueba no treponémica.
- Se recomienda la punción lumbar en individuos con sífilis y signos o síntomas neurológicos, aparte de las manifestaciones de la sífilis tardía, o ante la sospecha de fracaso terapéutico, también en pacientes infectados con VIH y sífilis no tratada de duración desconocida o mayor de un año. El examen del LCR muestra pleocitosis y aumento de la proteína. Un resultado positivo en la prueba VDRL del líquido cefalorraquídeo es específico, pero no sensible; la prueba FTA no absorbida es sensible, pero no específica. Un resultado negativo en la prueba FTA no absorbida descarta la neurosífilis.
- Los individuos con sífilis deben valorarse en busca de infección con virus de inmunodeficiencia humana.

CUADRO 90-3 RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS[a]

Etapa de la sífilis	Pacientes sin alergia a penicilina	Pacientes con alergia confirmada a penicilina
Primaria, secundaria o latente temprana	Penicilina G benzatínica (dosis única de 2.4 mU IM)	Clorhidrato de tetraciclina (500 mg orales c/6 h) o doxiciclina (100 mg orales c/12 h) por 2 semanas
Latente tardía (o latente de duración incierta), cardiovascular o terciaria benigna	Punción lumbar LCR normal: penicilina G benzatínica (2.4 mU IM semanal por 3 semanas) LCR anormal: tratar como neurosífilis	Punción lumbar LCR normal y sin infección con VIH: clorhidrato de tetraciclina (500 mg orales c/6 h) *o* doxiciclina (100 mg orales c/12 h) por 4 semanas LCR normal y con VIH: desensibilización y tratamiento con penicilina si no puede asegurarse el cumplimiento LCR anormal: tratar como neurosífilis
Neurosífilis (asintomática o sintomática)	Penicilina G acuosa (18-24 mU/día IV, aplicada en 3-4 mU c/4 h o infusión continua) por 10-14 días *o* Penicilina G acuosa procaínica (2.4 mU/día IM) más probenecid oral, ambos por 10-14 días	Desensibilización y tratamiento con penicilina
Sífilis en el embarazo	De acuerdo con la etapa	Desensibilización y tratamiento con penicilina

[a] Véase cap. 162, HPMI-17, para obtener una descripción completa del tratamiento para sífilis en personas infectadas con VIH.
Nota: mU, millones de unidades; LCR, líquido cefalorraquídeo.
Fuente: Estas recomendaciones se basan en las publicadas por los *Centers for Disease Control and Prevention* en 2006.

Rx Tratamiento de sífilis

Véase el **cuadro 90-3**.

- Reacción de Jarisch-Herxheimer: una reacción notoria al tratamiento, más frecuente cuando se inicia el tratamiento para sífilis primaria (~50% de los pacientes) o secundaria (~90%). La reacción se acompaña de fiebre, escalofrío, mialgias, taquicardia, cefalea, taquipnea y vasodilatación. Los síntomas ceden en 12 a 24 h sin tratamiento.
- La respuesta terapéutica debe vigilarse con títulos de RPR o VDRL a los seis y 12 meses (cada tres meses en sujetos infectados con VIH) en la sífilis temprana, y a los seis, 12 y 24 meses en la sífilis tardía o latente. Si el título se incrementa cuatro veces o no desciende a la cuarta parte en la sífilis primaria o secundaria, o en los pacientes con sífilis latente o tardía cuyos títulos

iniciales fueran ≥1:32, o si los síntomas persisten o recurren, el enfermo debe recibir tratamiento de nuevo y someterse a valoración con punción lumbar para descartar neurosífilis. En la neurosífilis tratada debe vigilarse el recuento celular en el LCR cada seis meses durante dos años o hasta que sea normal, y hay que vigilar los niveles cuantitativos de RPR o VDRL cada seis meses por dos años.

INFECCIONES POR VIRUS DEL HERPES SIMPLE

Etiología y epidemiología

- El virus del herpes simple es un virus con DNA lineal de doble cadena.
- Más del 90% de los adultos de Estados Unidos tiene anticuerpos contra HSV-1 para los 50 años de edad; casi 20% de la población estadounidense tiene anticuerpos contra HSV-2.
- La portación no identificada de HSV-2 y las reactivaciones asintomáticas frecuentes del virus en el aparato genital facilitan la diseminación continuada de la enfermedad por este virus.
- Las lesiones genitales causadas por HSV-1 tienen índices de recurrencia más bajos en el primer año (~55%) que las causadas por HSV-2 (~90%).

Manifestaciones clínicas. Véase el cuadro 90-1 para obtener los detalles clínicos. Los primeros episodios de herpes genital pueden acompañarse de fiebre, cefalea, malestar y mialgias. Más del 80% de las mujeres con herpes genital primario tiene afectación cervical o uretral. Los síntomas locales incluyen dolor, disuria, secreción vaginal y uretral, así como linfadenopatía inguinal sensible.

Diagnóstico

- La tinción de los raspados con técnica de Wright o Giemsa (preparación de Tzanck) para detectar células gigantes o inclusiones intranucleares está bien descrita, pero sólo una minoría de médicos está capacitada para realizar estas técnicas, que además no permiten distinguir entre HSV y el virus de varicela-zoster.
- El método diagnóstico más exacto es el aislamiento de HSV en cultivo hístico o la demostración de antígenos o DNA de HSV en los raspados de lesiones. La PCR se usa cada vez más a menudo para detectar DNA del HSV y es más sensible que el cultivo en sitios mucosos.

Rx Tratamiento de las infecciones por virus del herpes simple

- *Primeros episodios:* aciclovir (400 mg c/8 h), valaciclovir (1 g c/12 h) o famciclovir (250 mg c/12 h) durante siete a 14 días.
- *Episodios recurrentes:* aciclovir (800 mg c/8 h por dos días), valaciclovir (500 mg c/12 h por tres días) o famciclovir (750 o 1 000 mg c/12 h por un día, 1 550 mg en dosis única o 500 mg de inmediato, seguidos de 250 mg c/12 h por tres días). Como alternativa, aciclovir (200 mg cinco veces al día), valaciclovir (500 mg c/12 h) o famciclovir (125 mg c/12 h) por cinco días.
- *Supresión:* aciclovir (400 mg c/12 h u 800 mg c/día), famciclovir (250 mg c/12 h) o valaciclovir (500 mg c/día para pacientes con menos de nueve episodios al año, de lo contrario 1 g c/día o 500 mg c/12 h).
- El valaciclovir una vez al día reduce la transmisión de HSV-2 entre parejas sexuales y es más eficaz que famciclovir para reducir la diseminación subclínica.

CHANCROIDE (INFECCIÓN POR *HAEMOPHILUS DUCREYI*)

Epidemiología. Es un problema significativo en los países en desarrollo; la incidencia va en aumento en Estados Unidos y se relaciona con infección por VIH por ulceraciones genitales.

Manifestaciones clínicas. Véase el cuadro 90-1 para conocer los detalles clínicos.

Diagnóstico. Reacción en cadena de la polimerasa para *H. ducreyi.*

Rx Tratamiento de chancroide (infección por *Haemophilus ducreyi*)

Azitromicina (1 g por vía oral en dosis única), ciprofloxacina (500 mg orales c/12 h por tres días), ceftriaxona (250 mg IM dosis única) o eritromicina base (500 mg c/8 h por una semana).

DONOVANOSIS (INFECCIÓN POR *KLEBSIELLA GRANULOMATIS*)

Etiología y epidemiología. También conocida como *granuloma inguinal* y *granuloma venéreo*, la causa de la donovanosis es *Klebsiella granulomatis*. La infección es endémica en el Caribe, el sur de África y el sureste de la India, así como entre los aborígenes de Australia. Se notifican menos de 20 casos al año en Estados Unidos.

Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. Véanse las manifestaciones clínicas en el cuadro 90-1. Las lesiones crecen despacio, causan inflamación genital (sobre todo de los labios), con progresión ocasional a seudoelefantiasis. Existen lesiones extragenitales en 6% de los casos. El diagnóstico se basa en la identificación de los cuerpos de Donovan intracelulares típicos dentro de grandes células mononucleares en los frotis de lesiones o muestras de biopsia. También se cuenta con PCR y prueba serológica. Debe tratarse con azitromicina (500 mg/día o 1 g cada semana hasta la curación de las lesiones, por lo general tres a cinco semanas). La doxiciclina (100 mg c/12 h) es una alternativa.

INFECCIONES POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (HPV)

Etiología. Los virus del papiloma son virus de DNA bicatenario, sin envoltura con cápside icosaédrica compuesta por 72 capsómeros. Los tipos HPV-6 y HPV-11 se relacionan con verrugas anogenitales (condilomas acuminados). Los tipos 16, 18, 31, 33 y 45 tienen una fuerte relación con cáncer cervicouterino. La mayor parte de las infecciones, incluidas aquellas con tipos oncogénicos, se resuelven en forma espontánea.

Manifestaciones clínicas

- Periodo de incubación de tres a cuatro meses (intervalo, un mes a dos años).
- Verrugas comunes y verrugas plantares.
- Verrugas anogenitales en la piel y superficies mucosas de los genitales y área perianal.

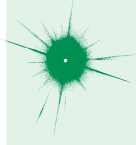
Diagnóstico

- Visualización directa (puede ayudarse con la aplicación de solución de ácido acético al 3 a 5% en las lesiones).
- Los frotis de Papanicolaou de raspados del cuello uterino y anales muestran evidencia citológica de infección por el virus del papiloma humano.
- PCR o ensayo de captura híbrida de las lesiones.

Rx Tratamiento de las infecciones con el virus del papiloma humano

Muchas lesiones se resuelven en forma espontánea. El tratamiento actual no es del todo eficaz y algunos fármacos tienen efectos colaterales significativos. El tratamiento administrado por el médico consiste en crioterapia, resina de podofilina (10 a 25%), ácido tricloroacético o ácido bicloroacético (80 a 90%), escisión quirúrgica, interferón intralesional o cirugía láser. El tratamiento aplicado por el paciente consiste en podofilox (solución o gel al 0.5%) o imiquimod (inductor de interferón de aplicación tópica; crema al 5%).

Prevención. Se recomienda una vacuna tetravalente que contiene HPV de tipos 6, 11, 16 y 18 para aplicación a niñas y mujeres jóvenes de nueve a 26 años de edad. Los tipos 6 y 11 de HPV causan 90% de las verrugas anogenitales; los tipos 16 y 18 causan 70% de los cánceres cervicouterinos. Como 30% de los cánceres cervicouterinos se deben a HPV de tipos no incluidos en la vacuna, en la actualidad no se recomiendan cambios en los programas clínicos para detección de cáncer.



Para obtener una descripción más detallada, véase Holmes KK, Cap. 124, pág. 821; Ram S, Rice PA, Cap. 137, pág. 914; Murphy TF, Cap. 139, pág. 923; Hart G, Cap. 154, pág. 991; Lukehart SA, Cap. 162, pág. 1038; McCormack WM, Cap. 168, pág. 1068; Stamm WE, Cap. 169, pág. 1070; Corey L, Cap. 172, pág. 1095, y Reichman RC, Cap. 178, pág. 1117, en HPMI-17.

91 Infecciones de piel, tejidos blandos, articulaciones y huesos

INFECCIONES DE LA PIEL Y TEJIDOS BLANDOS

Las infecciones de la piel y los tejidos blandos se diagnostican sobre todo mediante el interrogatorio cuidadoso (p. ej., evolución temporal, exposición a animales, mordeduras, traumatismo, trastornos médicos subyacentes) y la exploración física (apariencia y distribución de las lesiones). Los tipos de manifestaciones de la piel y tejido blando incluyen los siguientes:

1. *Vesículas:* se deben a la proliferación de microorganismos, casi siempre virus, dentro de la epidermis (p. ej., varicela, herpes simple, infecciones con coxsackievirus, poxvirus, *Rickettsia akari*). El molusco contagioso es una infección por poxvirus transmitida por el contacto cercano, incluido el sexual. Este virus causa lesiones cutáneas proliferativas características que miden 2 a 5 mm de diámetro, perladas, del color de la piel y umbilicadas con un hoyuelo en el centro. La falta de inflamación y la necrosis distingue estas lesiones de otras causadas por poxvirus.
2. *Ampollas:* causadas por microorganismos productores de toxina. Diferentes entidades afectan distintos niveles de la piel; por ejemplo, el síndrome estafilocócico de piel escaldada y la necrólisis tóxica epidérmica causan separación del estrato córneo y el estrato germinativo, respectivamente. Las ampollas también aparecen en la fascitis necrosante, gangrena gaseosa e infección por *Vibrio vulnificus* en individuos con cirrosis que ingirieron mariscos crudos contaminados o que se expusieron al agua costera del Golfo de México o del Atlántico.
3. *Lesiones costrosas:* el impétigo causado por *Streptococcus pyogenes* (impétigo contagioso) o *Staphylococcus aureus* (impétigo ampollar) casi siempre inicia con una fase ampollar antes de la formación de costras. Hay informes de epidemias de impétigo por *S. aureus* resistente a meticilina (*methicillin-resistant* S. aureus, MRSA). Es importante identificar el impétigo contagioso por su relación con glomerulonefritis posestreptocócica. También se observan lesiones costrosas en algunas infecciones micóticas sistémicas, dermatofitosis e infección micobacteriana cutánea.

4. *Foliculitis:* infección localizada de los folículos pilosos, casi siempre se debe a *S. aureus*. La "foliculitis de jacuzzi" es un trastorno difuso causado por *Pseudomonas aeruginosa*. Los esquistosomas aviares de agua dulce causan cercariosis cutánea.
5. *Lesiones papulares y nodulares:* pueden ser resultado de la infección con *Bartonella* (enfermedad por arañazo de gato), *Treponema pallidum*, virus del papiloma, micobacterias y helmintos.
6. *Úlceras con o sin escaras:* pueden encontrarse en el carbunco cutáneo, la tularemia glandular ulcerosa, la peste, la infección micobacteriana y (en casos de lesiones genitales) el chancroide o la sífilis.
7. *Erisipela:* linfangitis de la dermis, con inicio súbito de inflamación de color rojo encendido en la cara o extremidades, bordes indurados bien delimitados, dolor intenso y progresión rápida. La única causa es *S. pyogenes* (véase cap. 94).

CELULITIS

Definición. La celulitis, un trastorno inflamatorio agudo de la piel, se caracteriza por dolor, eritema, inflamación y calor localizados.

Etiología

- Puede ocasionarla la flora propia de la piel (p. ej., *S. aureus, S. pyogenes*). La celulitis por *S. aureus* se disemina a partir de un sitio de infección central localizado. *S. pyogenes* puede causar una enfermedad difusa de progresión rápida, a menudo con fiebre y linfangitis; se producen episodios recurrentes en relación con estasis venosa crónica y linfedema. La celulitis por estreptococo del grupo B se relaciona con edad avanzada, diabetes y enfermedad vascular periférica.
- También puede deberse a bacterias exógenas. El interrogatorio minucioso y los datos epidemiológicos ayudan a identificar la causa; por ejemplo, *Pasteurella multocida* después de una mordedura de gato o perro; *Capnocytophaga canimorsus* después de una mordedura de perro; *Eikenella corrodens* luego de una mordedura humana; *P. aeruginosa* en relación con ectima gangrenoso en individuos neutropénicos, una lesión penetrante (como pisar un clavo) o foliculitis de "jacuzzi"; *Aeromonas hydrophila* después de una laceración sufrida en agua dulce, o *Erysipelothrix rhusiopathiae* después de contacto con cerdos domésticos o pescado.

Diagnóstico. Si existe una herida o vía de entrada, la tinción de Gram y el cultivo ayudan a identificar la causa. Si no hay una herida ni vía de entrada, la aspiración o biopsia del borde de avance del tejido con celulitis proporciona el diagnóstico en la quinta parte de los casos.

Rx Tratamiento de la celulitis

Véase el **cuadro 91-1**. Un curso típico dura dos semanas. Casi siempre se inicia tratamiento intravenoso hasta que mejoran la inflamación y las manifestaciones sistémicas.

FASCITIS NECROSANTE

Definición. La fascitis necrosante se produce por *S. pyogenes* o una combinación de bacterias aerobias y anaerobias, casi siempre de origen gastrointestinal o genitourinario. Las cepas de MRSA se han implicado como causa de la fascitis necrosante. La infección, evidente u oculta, se debe a una interrupción en la integridad de la barrera cutánea o mucosa.

Manifestaciones clínicas

- Inicio de dolor intenso y fiebre, con hallazgos físicos mínimos; progresión rápida a inflamación; edema oscuro; induración de color rojo oscuro; ampollas; piel friable y necrótica.

CUADRO 91-1 TRATAMIENTO DE INFECCIONES FRECUENTES DE LA PIEL

Diagnóstico/Trastorno	Tratamiento primario	Tratamiento alternativo	Véase también cap. HPMI-17
Mordedura animal (profilaxis o infección temprana)[a]	Amoxicilina/clavulanato, 875/125 mg orales c/12 h	Doxiciclina, 100 mg orales c/12 h	e15
Mordedura animal[a] (infección establecida)	Ampicilina/sulbactam, 1.5-3.0 g IV c/6 h	Clindamicina, 600-900 mg IV c/8 h *más* Ciprofloxacina, 400 mg IV c/12 h *o* Cefoxitina, 2 g IV, c/6 h	e15
Angiomatosis bacilar	Eritromicina, 500 mg orales c/6 h	Doxiciclina, 100 mg orales c/12 h	153
Herpes simple (genital primario)	Aciclovir, 400 mg orales c/8 h por 10 días	Famciclovir, 250 mg orales c/8 h por 5-10 días *o* Valaciclovir, 1 000 mg orales c/12 h por 10 días	172
Herpes zoster (hospedador con buena respuesta inmunitaria >50 años de edad)	Aciclovir, 800 mg orales 5 veces al día por 7-10 días	Famciclovir, 500 mg orales c/8 h por 7-10 días *o* Valaciclovir, 1 000 mg orales c/8 h por 7 días	173
Celulitis (estafilocócica o estreptocócica[b,c])	Nafcilina u oxacilina, 2 g IV c/4-6 h	Cefazolina, 1-2 g c/8 h *o* Ampicilina/sulbactam, 1.5-3.0 g IV c/6 h *o* Eritromicina 0.5 -1.0 g IV c/6 h *o* Clindamicina, 600-900 mg IV c/8 h	129, 130
Infección de piel por MRSA[d]	Vancomicina, 1 g IV c/12 h	Linezolid, 600 mg IV c/12 h	129
Fascitis necrosante (estreptococo del grupo A[b])	Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h *más* Penicilina G, 4 millones de unidades IV c/4 h	Clindamicina 600-900 mg IV c/6-8 h *más* Cefalosporina (1a. o 2a. generación)	130

(*continúa*)

CUADRO 91-1 TRATAMIENTO DE INFECCIONES FRECUENTES DE LA PIEL (*CONTINUACIÓN*)

Diagnóstico/Trastorno	Tratamiento primario	Tratamiento alternativo	Véase también cap. HPMI-17
Fascitis necrosante (mixtos, aerobios y anaerobios)	Ampicilina, 2 g IV c/4 h *más* Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h *más* Ciprofloxacina, 400 mg IV c/6-8 h	Vancomicina, 1 g IV c/6 h *más* Metronidazol, 500 mg IV c/6 h *más* Ciprofloxacina, 400 mg IV c/6-8 h	157
Gangrena gaseosa	Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h *más* Penicilina G, 4 millones de unidades IV c/4-6 h	Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h *más* Cefoxitina 2 g IV c/6 h	135

[a] *Pasteurella multocida,* una especie relacionada a menudo con mordeduras de perros y gatos, es resistente a la cefalexina, dicloxacilina, clindamicina y eritromicina. *Eikenella corrodens*, una bacteria relacionada a menudo con mordeduras humanas, es resistente a clindamicina, penicilinas resistentes a penicilinasa y metronidazol, pero es sensible a trimetoprim-sulfametoxazol y fluoroquinolonas.
[b] La frecuencia actual de resistencia a la eritromicina en el estreptococo del grupo A es cercana al 5% en Estados Unidos, pero ha llegado a 70-100% en algunos otros países. Aunque no todos, casi todos los estreptococos del grupo A resistentes a eritromicina son susceptibles a clindamicina. Cerca del 90 al 95% de las cepas de *Staphylococcus aureus* es sensible a clindamicina.
[c] Las infecciones graves por *S. aureus* adquiridas en el hospital o las infecciones por *S. aureus* extrahospitalarias que no responden a los antibióticos lactámicos β recomendados en este cuadro pueden ser producidas por cepas resistentes a la meticilina, por lo que es necesario cambiar a vancomicina o linezolid.
[d] Algunas cepas de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) permanecen sensibles a tetraciclina y trimetoprim-sulfametoxazol. La daptomicina (4 mg/kg IV c/24 h) o tigeciclina (100 mg en dosis de impregnación, seguida de 50 mg IV c/12 h) son tratamientos alternativos para *S. aureus* resistente a meticilina.

- La trombosis de los vasos sanguíneos en las papilas dérmicas causa isquemia de nervios periféricos y anestesia del área afectada.
- La infección se disemina a la fascia profunda y por los planos aponeuróticos a través de vasos venosos y linfáticos.
- Los pacientes están en estado tóxico, presentan choque e insuficiencia orgánica múltiple:

Diagnóstico. El diagnóstico se basa en el cuadro clínico. Otros hallazgos posibles son: 1) insuficiencia renal, a menudo precedida de choque e hipotensión; 2) presencia de gas en el tejido (en infecciones mixtas, pero es raro con *S. pyogenes*), y 3) aumento marcado en la concentración de fosfocinasa de creatina.

Rx Tratamiento de la fascitis necrosante

- Exploración quirúrgica urgente de la fascia profunda y el músculo, con extirpación del tejido necrótico.
- Consultar la selección de antibióticos en el **cuadro 91-1**.

MIOSITIS Y MIONECROSIS

Definiciones

- *Miositis:* puede producirse por virus (influenza, del dengue, coxsackievirus), parásitos (*Trichinella,* cisticercos, *Toxoplasma*) o bacterias (clostridios, estreptococos). Este trastorno casi siempre

se manifiesta con mialgias, pero el dolor puede ser intenso en las infecciones por *coxsackievirus, Trichinella* y bacterias.
- *Piomiositis:* infección muscular localizada, casi siempre por *S. aureus.*
- *Mionecrosis:* causada por especies de clostridio (*C. perfringens, C. septicum, C. histolyticum*) o por combinaciones de bacterias aerobias y anaerobias. Por lo general, la mionecrosis se relaciona con traumatismo, pero puede haber gangrena espontánea, casi siempre por *C. septicum*, en individuos con neutropenia, tumores malignos gastrointestinales o diverticulosis. La mionecrosis ocurre con fascitis necrosante en casi el 50% de los casos.

Diagnóstico y tratamiento

- Intervención quirúrgica urgente para retirar el tejido necrótico, visualizar estructuras profundas, obtener materiales para cultivo y pruebas de sensibilidad, y para reducir la presión del compartimiento.
- El tratamiento antibiótico empírico debe dirigirse a las causas probables; por ejemplo, vancomicina (1 g IV c/12 h) para piomiositis y ampicilina-sulbactam (2 a 3 g IV c/6 h) para infecciones mixtas, por aerobios y anaerobios. Para el tratamiento de la mionecrosis por clostridios (gangrena gaseosa) véase el **cuadro 91-1**.

ARTRITIS INFECCIOSA

Las articulaciones se infectan por diseminación hematógena (la vía más frecuente,) por diseminación desde un sitio infectado contiguo o por inoculación directa (p. ej., durante traumatismo o cirugía).

Etiología y manifestaciones clínicas

- Niños menores de cinco años: *S. aureus, S. pyogenes, Kingella kingae.*
- Adultos jóvenes: *Neisseria gonorrhoeae, S. aureus.*
- Adultos: *S. aureus, N. gonorrhoeae,* bacilos gramnegativos, neumococos, estreptococos (grupos A, B, C, F y G).

Artritis bacteriana no gonocócica. El riesgo es mayor en pacientes con artritis reumatoide, diabetes mellitus, tratamiento glucocorticoide, hemodiálisis, tumores malignos y consumo de drogas intravenosas. En cerca del 25% de los casos se observa un foco extraarticular.

En 90% de los pacientes se afecta una articulación, con mayor frecuencia la rodilla, seguida en frecuencia de la cadera, el hombro, la muñeca y el codo. Los consumidores de drogas intravenosas a menudo tienen afectación de articulaciones sacroiliacas o esternoclaviculares. Los pacientes presentan dolor moderado a intenso, derrame, disminución de la amplitud de movimiento y fiebre. Los cocos grampositivos (más a menudo *S. aureus,* seguido de estreptococos de los grupos A y G) causan 75% de los casos.

Artritis gonocócica. Las mujeres tienen mayor probabilidad que los varones de desarrollar enfermedad gonocócica diseminada, sobre todo durante la menstruación y durante el embarazo (véase cap. 90). La artritis gonocócica real casi siempre afecta una sola articulación: cadera, rodilla, tobillo o muñeca.

Infección de prótesis articulares

- Complica 1 a 4% de las sustituciones articulares.
- Casi siempre se adquiere en el periodo transoperatorio o perioperatorio.
- Los cuadros agudos se ven en infecciones causadas por *S. aureus*, estreptococos piógenos y bacilos entéricos.
- Las presentaciones poco activas se ven en infecciones causadas por estafilococos coagulasa-negativos y difteroides.

Etiologías diversas. Otras causas de artritis séptica incluyen enfermedad de Lyme, tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, infecciones micóticas (coccidioidomicosis, histoplasmosis) e infecciones víricas (rubéola, parotiditis, hepatitis B, parvovirus).

Artritis de Reiter. La artritis de Reiter sigue a casi 1% de los casos de uretritis gonocócica o infecciones entéricas por *Yersinia enterocolitica, Shigella flexneri, Campylobacter jejuni* y especies de *Salmonella* en pacientes con susceptibilidad genética.

Diagnóstico. La infección articular se demuestra por signos y síntomas clínicos. Es esencial el examen del líquido sinovial de la articulación afectada. El líquido sinovia *normal* contiene menos de 180 células (la mayor parte mononucleares)/μl. Las *infecciones bacterianas agudas* de las articulaciones producen recuentos celulares promedio en el líquido sinovial de 100 000/μl (intervalo, de 25 000 a 250 000/μl), y más del 90% de polimorfonucleares (PMN). El líquido sinovial de la *artritis gonocócica* contiene más de 50 000 células/μl, pero los resultados de la tinción de Gram casi siempre son negativos y los cultivos del líquido sinovial son positivos en menos del 40% de los casos. Deben hacerse cultivos de otros sitios mucosos para diagnosticar gonorrea. Los individuos con artritis séptica por *micobacterias* u *hongos* pueden tener 10 000 a 30 000 células/μl en el líquido sinovial, con 50 a 70% de PMN. Los recuentos celulares del líquido sinovial en las *artritis inflamatorias no infecciosas* casi siempre son de 30 000 a 50 000/μl.

Debe hacerse tinción de Gram del líquido sinovial; la inyección en frascos para hemocultivo aumenta el rendimiento de los cultivos. El líquido debe examinarse en busca de cristales para descartar gota o seudogota, además debe intentarse la identificación de una fuente extraarticular de la diseminación hematógena.

La sangre para los cultivos debe obtenerse antes de iniciar el tratamiento antibiótico. Los hemocultivos son positivos hasta en 50% de los casos para *S. aureus*, pero la frecuencia de resultados positivos es menor con otras bacterias.

Las radiografías simples muestran inflamación del tejido blando, ensanchamiento del espacio articular y desplazamiento de los planos hísticos por la cápsula distendida. El estrechamiento del espacio articular y las erosiones óseas sugieren enfermedad avanzada.

Rx Tratamiento de la artritis infecciosa

Es necesario el drenaje de pus y detritos necróticos para curar la infección y prevenir la destrucción del cartílago, la artritis posinfecciosa degenerativa y la deformidad o inestabilidad articular.

Los antibióticos empíricos incluyen oxacilina (2 g c/4 h) si se observan cocos grampositivos en el líquido sinovial; vancomicina (1 g c/12 h) si se considera MRSA, o ceftriaxona (1 g c/24 h) si no hay microorganismos evidentes (para atacar microorganismos extrahospitalarios). En consumidores de drogas intravenosas, debe considerarse el tratamiento para bacterias gramnegativas, como *P. aeruginosa.* Después del diagnóstico definitivo se ajusta el tratamiento. El tratamiento para *S. aureus* debe administrarse por cuatro semanas; para bacilos entéricos gramnegativos, tres o cuatro semanas, y para neumococos o estreptococos, dos semanas. El régimen terapéutico para la artritis gonocócica debe iniciar con ceftriaxona (1 g/día) hasta la mejoría y puede completarse con una fluoroquinolona oral (p. ej., ciprofloxacina, 500 mg c/12 h). Si no es frecuente la resistencia a fluoroquinolonas puede administrarse una durante todo el curso.

Las infecciones de prótesis articulares deben tratarse con cirugía y dosis altas de antibióticos intravenosos durante cuatro a seis semanas. A menudo debe retirarse la prótesis; para evitar este retiro puede intentarse la supresión antibiótica de la infección. Un curso de tres a seis meses con ciprofloxacina y rifampicina tiene éxito en algunas infecciones de prótesis articulares por *S. aureus* de duración relativamente corta.

OSTEOMIELITIS

Definiciones

1. *Osteomielitis:* infección del hueso causada por bacterias piógenas y micobacterias que tienen acceso por vía hematógena (20% de los casos, sobre todo en niños), por diseminación directa de un foco infeccioso contiguo o por una herida penetrante.
2. *Secuestros:* necrosis isquémica del hueso que produce separación de grandes fragmentos óseos desvascularizados; se produce cuando el pus se disemina hacia los canales vasculares.
3. *Involucro:* depósitos perióstico elevados de hueso nuevo alrededor de un secuestro.

Manifestaciones clínicas. Osteomielitis hematógena aguda. Este trastorno casi siempre afecta un solo hueso (huesos largos en niños) y se manifiesta como enfermedad febril aguda con dolor y sensibilidad localizados. A menudo son evidentes la restricción del movimiento o la dificultad para soportar peso. La infección puede extenderse a los espacios articulares. En los adultos, los cuerpos vertebrales son los que se afectan con mayor frecuencia. Los microorganismos siembran la placa terminal, se extienden hacia el espacio del disco y, de ahí, a los cuerpos vertebrales adyacentes. Es frecuente que haya un antecedente de enfermedad degenerativa o traumatismo. Los diabéticos, los individuos que se someten a hemodiálisis y los consumidores de drogas intravenosas tienen mayor riesgo. Las infecciones bacteriémicas y las infecciones urinarias son fuentes frecuentes en varones. A menudo se afectan los segmentos lumbar y cervical de la columna en las infecciones piógenas, y el segmento torácico en la tuberculosis. El paciente puede presentar un cuadro agudo, con bacteriemia continua, o poco activa, y dolor sordo y vago que aumenta durante semanas, con fiebre ligera o sin fiebre.

El absceso epidural de la médula espinal puede complicar la osteomielitis vertebral; se manifiesta por dolor de la columna vertebral que progresa a dolor o debilidad radiculares; la mejor forma de diagnosticarlo es con imágenes por resonancia magnética y debe administrarse tratamiento en forma urgente para prevenir complicaciones neurológicas.

Por lo general, es un solo microorganismo el que causa osteomielitis hematógena aguda; *S. aureus* ocasiona cerca del 50% de los casos. Otros patógenos frecuentes son bacilos gramnegativos. Las causas menos frecuentes incluyen *Mycobacterium tuberculosis, Brucella* y hongos.

Osteomielitis por un foco infeccioso contiguo

- Representa casi el 80% de los casos.
- Incluye osteomielitis en caso de mordeduras, heridas por punción, fracturas abiertas, enfermedad vascular periférica (sobre todo en adultos diabéticos) y cuerpos extraños.
- Aunque *S. aureus* es uno de los patógenos en más de la mitad de los casos, a menudo las infecciones son polimicrobianas e incluyen también bacterias gramnegativas y anaerobias.

Osteomielitis crónica

- Es más probable que se desarrolle después de la infección por una fuente infecciosa contigua que la osteomielitis hematógena aguda.
- La presencia de un cuerpo extraño también aumenta el riesgo.
- La evolución clínica es prolongada y se caracteriza por periodos quiescentes con exacerbaciones agudas, ausencia de fiebre y desarrollo de trayectos fistulosos que a veces drenan pus o fragmentos de hueso necrótico.

Diagnóstico. La velocidad de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) y la concentración de proteína C reactiva casi siempre aumentan en la infección aguda y pueden servir para vigilar la respuesta terapéutica.

Los estudios de imágenes son importantes para el diagnóstico de osteomielitis, pero no existe un consenso sobre su empleo óptimo (véase **cuadro 91-2**). Los trastornos debidos a causas no infecciosas pueden distinguirse de la osteomielitis mediante imágenes, ya que los primeros no suelen cruzar el espacio del disco intervertebral.

CUADRO 91-2 ESTUDIOS DE IMÁGENES DIAGNÓSTICAS PARA OSTEOMIELITIS

Tipo de estudio	Comentarios
Radiografías simples	Insensible, sobre todo al comienzo de la osteomielitis. A veces muestran elevación perióstica después de 10 días, cambios líticos en 2-6 semanas. Útil para buscar anormalidades anatómicas (p. ej., fracturas, variantes óseas o deformidades), cuerpos extraños y gas en el tejido blando.
Gammagrafía ósea en tres fases (^{99m}Tc-MDP)	El hallazgo característico en la osteomielitis es aumento en la captación en las tres fases de la gammagrafía. Muy sensible (~95%) en la infección aguda; algo menos sensible si el flujo sanguíneo al hueso es deficiente. Especificidad moderada si las radiografías simples son normales, pero baja en presencia de artropatía neuropática, fracturas, tumor o infarto.
Gammagrafías con otros radionúclidos	Ejemplos: ^{67}Ga-citrato, leucocitos marcados con ^{111}In. Éstos son más específicos que el galio, pero no siempre están disponibles. A menudo se usa junto con la gammagrafía ósea porque su mayor especificidad para la inflamación que la de ^{99m}Tc-MDP, ayuda a distinguir procesos infecciosos de los que no lo son. Falta de consenso sobre su función; a menudo se sustituye por MRI cuando se dispone de ésta.
Ecografía	Puede detectar acumulación de líquido subperióstico o absceso de tejido blando adyacente al hueso, pero casi siempre se sustituye por CT e MRI.
CT	Papel limitado en la osteomielitis aguda. En la osteomielitis crónica es excelente para detectar secuestros, destrucción cortical, abscesos de tejido blando y trayectos fistulosos. Uso reducido en presencia de un cuerpo extraño metálico.
MRI	Tan sensible como la gammagrafía ósea con ^{99m}Tc-MDP para osteomielitis (~95%); detecta cambios en el contenido de agua de la médula antes que se interrumpa el hueso cortical. Alta especificidad (~87%), con mejores detalles anatómicos que los estudios nucleares. Es el procedimiento de elección para osteomielitis vertebral por la sensibilidad alta para absceso epidural. Su empleo se limita en presencia de cuerpo extraño metálico.

Nota: MDP, monodifosfonato.

Si es posible, deben obtenerse las muestras apropiadas para estudios microbiológicos antes del tratamiento antibiótico. En la osteomielitis hematógena aguda debe hacerse hemocultivo. El resultado de los cultivos de los trayectos fistulosos no se correlaciona bien con los microorganismos que infectan el hueso, por lo que deben obtenerse muestras óseas para cultivo, ya sea por vía percutánea o transoperatoria.

Rx Tratamiento de la osteomielitis

Los antibióticos que se utilicen (véase **cuadro 91-3**) deben ser bactericidas y administrarse en dosis altas; casi siempre se comienza con administración intravenosa.

1. *Osteomielitis hematógena aguda en niños:* cuatro a seis semanas de tratamiento. Después de cinco a 10 días puede usarse un régimen oral en dosis altas.
2. *Osteomielitis vertebral:* tratamiento por seis a ocho semanas. Debe considerarse un curso más prolongado si la ESR no disminuye al menos en dos tercios. La mayor parte de los abscesos epidurales requiere intervención quirúrgica.

CUADRO 91-3 SELECCIÓN DE ANTIBIÓTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOMIELITIS AGUDA

Microorganismo	Régimen sugerido[a]	
	Primario	**Alternativos[b]**
Staphylococcus aureus		
Resistente a penicilina, sensible a meticilina (MSSA)	Nafcilina u oxacilina, 2 g IV c/4 h	Cefazolina 1 g IV c/8 h; ceftriaxona, 1 g IV c/24 h; clindamicina, 900 mg IV c/8 h[e]
Sensible a penicilina	Penicilina, 3-4 millones U IV c/4 h	Cefazolina, ceftriaxona, clindamicina (igual que el anterior)
Resistente a meticilina (MRSA)	Vancomicina, 15 mg/kg IV c/12 h; rifampicina, 300 mg orales c/12 h	Clindamicina[c] (igual que antes); linezolid, 600 mg IV u orales c/12 h;[d] daptomicina, 4-6 mg/kg IV c/24 h[d]
Estreptococos (incluido *S. milleri*, estreptococos hemolíticos β)	Penicilina (igual que antes)	Cefazolina, ceftriaxona, clindamicina (igual que antes)
Bacilos aerobios gramnegativos		
Escherichia coli, otras especies "sensibles"	Ampicilina, 2 g IV c/4 h; cefazolina, 1 g IV c/8 h	Ceftriaxona 1 g IV c/24 h; fluoroquinolona oral o parenteral (p. ej., ciprofloxacina, 400 mg IV o 750 mg orales c/12 g)[e]
Pseudomonas aeruginosa	Lactámico β de espectro extendido (p. ej., piperacilina, 3-4 g IV c/4-6 h, o ceftazidima, 2 g IV c/12 h) más tobramicina, 5-7 mg/kg c/24 h	Pueden sustituirse los lactámicos β por fluoroquinolona parenteral u oral (si el paciente es alérgico) o por tobramicina (por nefrotoxicidad)
Enterobacter spp., otras especies "resistentes"	Lactámico β de espectro extendido IV o fluoroquinolona IV u oral[e] (como antes)	
Infecciones mixtas, que tal vez incluyan bacterias anaerobias	Ampicilina-sulbactam, 1-5-3.0 g IV c/6 h; piperacilina-tazobactam, 3.375 g IV c/6 h	Antibiótico carbapenémico o una fluoroquinolona más clindamicina (como antes) o metronidazol, 500 mg orales c/8 h

[a] La duración del tratamiento se señala en el texto.
[b] Pueden usarse cefalosporinas para el tratamiento de pacientes alérgicos a la penicilina cuya reacción no consista en anafilaxia o urticaria (hipersensibilidad de tipo inmediato).
[c] Por la posibilidad de resistencia inducida, la clindamicina debe usarse con precaución para el tratamiento de cepas resistentes a eritromicina. Consultar al laboratorio de microbiología clínica.
[d] La experiencia es escasa; existen informes anecdóticos de eficacia.
[e] Las fluoroquinolonas orales no deben administrarse junto con cationes divalentes (calcio, magnesio, hierro, aluminio), ya que impiden su absorción.
[f] Deben vigilarse de cerca las concentraciones de tobramicina y la función renal para reducir al mínimo los riesgos de nefrotoxicidad y ototoxicidad.

3. *Osteomielitis por un foco contiguo:* debridación quirúrgica y cuatro a seis semanas de tratamiento, a menos que la corteza externa del hueso esté afectada. En este caso, un curso terapéutico antibiótico de dos semanas después de la debridación minuciosa ha tenido resultados excelentes.
4. *Osteomielitis crónica:* debe decidirse si se justifica el régimen terapéutico enérgico o el tratamiento antibiótico intermitente es suficiente para suprimir las exacerbaciones. De lo contrario, pueden intentarse la intervención quirúrgica y el tratamiento antibiótico por cuatro a seis semanas. El valor de la farmacoterapia antibiótica supresora adicional no se ha demostrado.

Para obtener una descripción más detallada véase Stevens DL, Cap. 119, pág. 798; Parsonnet J, Cap. 120, pág. 803; Wang F, Cap. 176, pág. 1113, y Madoff LC *et al.,* Cap. 328, pág. 2169, en HPMI-17.

92 Infecciones neumocócicas

ETIOLOGÍA

Streptococcus pneumoniae (el neumococo) es un coco grampositivo que crece en cadenas y produce hemólisis α en el agar sangre. Casi todos los aislados clínicos tienen una cápsula de polisacárido. Se han identificado 90 cápsulas distintas.

EPIDEMIOLOGÍA

S. pneumoniae coloniza la rinofaringe de 5 a 10% de los adultos sanos y 20 a 40% de los niños sanos en una sola ocasión cualquiera. Una vez que ocurre la colonización, los neumococos casi siempre persisten en los adultos por cuatro a seis semanas, aunque pueden permanecer hasta seis meses. Los microorganismos se diseminan por transmisión directa o por gotitas respiratorias como resultado del contacto estrecho; su diseminación se intensifica con el hacinamiento y la mala ventilación. Hay informes de brotes entre adultos en cuarteles militares, prisiones, refugios para indigentes y asilos. Los índices de infección bacteriémica son más altos entre niños menores de dos años de edad y caen a niveles bajos hasta los 55 años, edad en la que la incidencia empieza a aumentar de nuevo. Se estima que cada año la neumonía neumocócica ocurre en 20 adultos jóvenes de cada 100 000 y en 280 personas mayores de 70 años por cada 100 000. Los indios estadounidenses, los nativos de Alaska y los individuos de raza negra tienen una susceptibilidad poco común a la enfermedad invasiva.

PATOGENIA

Una vez que se coloniza la rinofaringe puede desarrollarse la infección si los neumococos se transportan a áreas contiguas (p. ej., los senos paranasales), o si se inhalan o aspiran hacia los bronquíolos o alvéolos. La diseminación a las meninges, las articulaciones y otros sitios por medio de la corriente sanguínea casi siempre deriva de un foco infeccioso en las vías respiratorias. Los neumococos inducen una respuesta inflamatoria, pero en ausencia de anticuerpos contra la cápsula, que brindan la mejor protección específica contra la infección neumocócica, la cápsula de polisacárido hace que la bacteria resista la fagocitosis y la destrucción. Muchas situaciones predisponen a la in-

fección neumocócica. Los factores de riesgo para la enfermedad incluyen más exposición a neumococos (p. ej., en guarderías, cuarteles militares, prisiones o refugios para indigentes); antecedentes de agresión respiratoria con inflamación (p. ej., influenza o infección vírica de las vías respiratorias superiores, tabaquismo o enfermedad pulmonar obstructiva crónica); interrupción anatómica (p. ej., desgarro dural); defectos en la síntesis de anticuerpos (p. ej., sujetos con mieloma múltiple o linfoma); defectos en la función esplénica (p. ej., asplenia, drepanocitosis), y otras situaciones multifactoriales (p. ej., lactante o anciano, infección por VIH, tratamiento glucocorticoide, cirrosis, diabetes). La ausencia de bazo predispone a la enfermedad neumocócica fulminante.

INFECCIONES ESPECÍFICAS

Otitis media y sinusitis. *S. pneumoniae* es el aislado bacteriano más frecuente del líquido del oído medio en la otitis media aguda y del líquido sinusal durante la sinusitis aguda. Véase el capítulo 62 para obtener más detalles.

Neumonía. Por lo general, los pacientes se presentan con fiebre, tos y producción de esputo. La náusea y el vómito o la diarrea pueden ser prominentes. Un pequeño subgrupo de enfermos se presenta con inicio súbito de escalofrío intenso, fiebre y tos productiva de esputo teñido con sangre. En la exploración, los sujetos casi siempre se ven enfermos y ansiosos, con fiebre, taquipnea y taquicardia. En el examen pulmonar puede haber matidez a la percusión, aumento del frémito vocal y de los ruidos respiratorios tubulares o estertores. Los derrames pleurales son frecuentes y producen matidez a la percusión, disminución de ruidos respiratorios y falta de frémito. La hipoxemia causa confusión, pero también debe considerarse la meningitis. Cerca del 2% de los casos se complica por empiema. En la radiografía torácica el hallazgo predominante es la consolidación del espacio aéreo; la enfermedad es multilobular en casi la mitad de los pacientes. Los broncogramas aéreos son evidentes en menos de la mitad de los casos, pero son más frecuentes en caso de bacteriemia. Por lo general hay leucocitosis (>12 000 leucocitos/μl); las cifras de leucocitos menores de 6 000/μl se relacionan con mal pronóstico. Debe sospecharse neumonía neumocócica cuando la tinción de Gram del esputo muestra más de 25 leucocitos polimorfonucleares (*polymorphonuclear leukocytes*, PMN) y menos de 10 células escamosas por campo de bajo aumento, junto con pares y cadenas de cocos grampositivos un poco alargados. Cuando puede obtenerse una muestra de esputo de buena calidad antes del tratamiento antibiótico (que elimina en poco tiempo los neumococos del esputo), la tinción de Gram y el cultivo tienen sensibilidad mayor de 80 y 90%, respectivamente. Los hemocultivos son positivos en cerca del 25% de los casos.

Meningitis. *S. pneumoniae* es la causa más frecuente de meningitis en los adultos; la incidencia en niños ha disminuido mucho con el uso de la vacuna neumocócica conjugada pediátrica. La infección casi siempre se debe a la diseminación hematógena, pero también puede ser resultado del drenaje de venas o linfáticos rinofaríngeos colonizados, o de la diseminación contigua (p. ej., desgarro dural). Los datos clínicos y de laboratorio se parecen a los de la meningitis causada por otras bacterias. Los pacientes tienen fiebre, cefalea y rigidez cervical; en 24 a 48 h la enfermedad evoluciona hasta confusión u obnubilación. En la exploración, el enfermo se encuentra grave, con rigidez cervical. Los hallazgos del líquido cefalorraquídeo (LCR) consisten en pleocitosis con ≥85% PMN, aumento de la concentración de proteína (100 a 500 mg/100 ml) y descenso del contenido de glucosa (<30 mg/100 ml). Las bacterias pueden verse en una muestra de LCR con tinción de Gram, si todavía no se han administrado antibióticos.

Otros síndromes. Se han descrito endocarditis (infección aguda que causa destrucción rápida de las válvulas cardiacas); pericarditis; artritis séptica; osteomielitis; peritonitis; salpingitis; abscesos epidural y cerebral, y celulitis por neumococos. Si las manifestaciones de la infección neumocócica no son las habituales, es indispensable considerar la prueba para virus de inmunodeficiencia humana.

Tratamiento de las infecciones neumocócicas

La penicilina ha sido la base del tratamiento, pero la resistencia ha aumentado en forma lenta. A menudo se documenta también la resistencia a otros antibióticos. En Estados Unidos, cerca del 20% de los aislados neumocócicos tiene susceptibilidad intermedia a la penicilina [concentración mínima inhibitoria (*minimum inhibitory concentration*, MIC), 0.1 a 1.0 μg/ml] y 15% es resistente (MIC ≥2.0 μg/ml). Estas definiciones se basan en las concentraciones alcanzables en el LCR para tratar la meningitis. La neumonía causada por una cepa resistente a la penicilina a menudo responde a las dosis convencionales de penicilina. La mayor parte de las cepas con susceptibilidad intermedia a la penicilina es susceptible a ceftriaxona, cefotaxima, cefepima y cefpodoxima, pero los neumococos resistentes a la penicilina a menudo son resistentes también a esas cefalosporinas. La cuarta parte de los aislados neumocócicos en Estados Unidos es resistente a macrólidos, con índices muy altos entre cepas que también son resistentes a la penicilina; los índices de resistencia a la doxiciclina son similares a los de resistencia a macrólidos. Sin embargo, más del 90% de los aislados mantiene la sensibilidad a la clindamicina. Las quinolonas nuevas tienen excelente actividad contra neumococos, pero empieza a surgir la resistencia por el uso difundido de estos fármacos.

Neumonía

- Tratamiento ambulatorio: la amoxicilina (1 g c/8 h) debe ser eficaz, salvo contra cepas muy resistentes a la penicilina. En esos casos puede usarse una fluoroquinolona nueva (p. ej., levofloxacina, 750 mg/día).
- Tratamiento hospitalario: para cepas susceptibles o con resistencia intermedia a la penicilina, se recomiendan lactámicos β; por ejemplo, penicilina (3 a 4 mU c/4 h), ampicilina (1 a 2 g c/6 h) o ceftriaxona (1 g c/12 a 24 h). Cuando es probable que la neumonía se deba a una cepa de neumococo muy resistente a los antibióticos, debe tratarse con vancomicina (1 g c/12 h) o una quinolona junto con una cefalosporina de tercera generación. El tratamiento debe administrarse primero por vía IV en la mayor parte de los casos, y debe continuarse al menos cinco días después que desaparezca la fiebre.

Meningitis

El tratamiento inicial debe incluir ceftriaxona (2 g c/12 h) más vancomicina (1 g c/12 h). Se usan ambos fármacos porque es probable que la cefalosporina sea eficaz en casi todos los casos y penetra bien al LCR, mientras que la vancomicina protege contra todos los aislados (incluidos los resistentes a la penicilina y a las cefalosporinas), pero su penetración al LCR es impredecible. Si el aislado es susceptible o tiene resistencia intermedia a ceftriaxona, la vancomicina debe suspenderse; si es resistente a la ceftriaxona se continúan ambos medicamentos. Se recomienda el tratamiento por 10 días. Es preciso administrar glucocorticoides antes o junto con la primera dosis de antibióticos.

Endocarditis

Está indicado el tratamiento con ceftriaxona y vancomicina en espera de la prueba de susceptibilidad. Los aminoglucósidos pueden ser útiles para ejercer un efecto sinérgico, pero la rifampicina y las fluoroquinolonas son antagonistas con los lactámicos β contra los neumococos.

PREVENCIÓN

La vacuna neumocócica de polisacárido contiene polisacárido capsular de los 23 serotipos más frecuentes de *S. pneumoniae*. Un estudio de casos y controles mostró un índice de protección de 85% por cinco años o más entre personas menores de 55 años, pero el nivel y la duración de la protección disminuyen conforme avanza la edad. Es probable que los individuos con alto riesgo de enfermedad neumocócica no respondan bien a la vacuna. Sin embargo, por la seguridad y

bajo costo de ésta, aún se recomienda su aplicación. Los pacientes elegibles para la vacuna incluyen personas mayores de dos años de edad que tienen riesgo de sufrir complicaciones graves de una infección neumocócica (p. ej., pacientes asplénicos, los que tienen más de 65 años de edad; los sujetos con fuga de LCR, diabetes, alcoholismo, cirrosis, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar crónica o enfermedad cardiovascular avanzada); los pacientes con mala respuesta inmunitaria relacionada con un incremento del riesgo de enfermedad neumocócica, como mieloma múltiple o infección por VIH; los sujetos con un riesgo genético más alto, como los indios estadounidenses y los nativos de Alaska, y las personas que viven en ambientes donde son probables los brotes, como los asilos. Las recomendaciones para la revacunación son menos claras; la mayoría de los expertos recomienda al menos una revacunación cinco años después de la aplicación inicial.

Los niños menores de dos años deben recibir vacuna neumocócica conjugada, la cual reduce la enfermedad neumocócica invasiva en este grupo de edad (y por un efecto de grupo, en la población en su conjunto) y la colonización rinofaríngea. La vacuna conjugada también redujo el porcentaje de casos de enfermedad neumocócica causada por cepas resistentes a antibióticos. No obstante, los serotipos no contenidos en la vacuna, que a menudo son resistentes a antibióticos, causan una cantidad cada vez mayor de infecciones desde que se generalizó la vacunación; esta tendencia se mantiene bajo vigilancia estrecha.

Para obtener una descripción más detallada, véase Musher DM, Cap. 128, pág. 865, en HPMI-17.

93 Infecciones estafilocócicas

ETIOLOGÍA

Los estafilococos son cocos grampositivos que forman cúmulos parecidos a uvas en la tinción de Gram y son positivos para la catalasa (a diferencia de los estreptococos), no móviles, aerobios y anaerobios facultativos. *Staphylococcus aureus*, que se distingue de los demás estafilococos por su producción de coagulasa, es la especie más virulenta y causa enfermedad tanto por mecanismos mediados por toxinas como no mediados por toxinas.

INFECCIONES POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Epidemiología. *S. aureus* es un componente de la flora humana normal; coloniza más a menudo la parte anterior de las narinas, pero también la piel (sobre todo piel lesionada), la vagina, las axilas, el perineo y la bucofaringe. De las personas sanas, 25 a 50% tiene colonización persistente o transitoria con *S. aureus* y el índice es muy alto entre diabéticos dependientes de insulina, personas infectadas con VIH, consumidores de drogas intravenosas, pacientes con hemodiálisis y personas con daño cutáneo. Los sitios de colonización son reservorios para infección futura. *S. aureus* es causa importante de infecciones intrahospitalarias y extrahospitalarias. *S. aureus* resistente a meticilina (*methicillin-resistant* S. aureus, MRSA) es frecuente en hospitales, y su prevalencia presenta un aumento drástico en ámbitos extrahospitalarios entre individuos sin exposición previa a medicamentos. En Estados Unidos, la cepa USA300 causa la mayor parte de las infecciones por

MRSA extrahospitalarias (CA-MRSA). Los brotes de CA-MRSA tienen lugar en grupos diversos, como prisioneros, deportistas y drogadictos. Los factores de riesgo frecuentes incluyen condiciones higiénicas deficientes, contacto estrecho, materiales contaminados y piel dañada. CA-MRSA puede causar enfermedad grave en personas con buena respuesta inmunitaria.

Patogenia. Enfermedad invasiva por *S. aureus*. *S. aureus* es un patógeno piógeno conocido por su capacidad para inducir abscesos. Para que ocurra una infección invasiva por *S. aureus* se requieren algunos o todos los pasos siguientes.

- Colonización local de superficies hísticas o inoculación directa en los tejidos; por ejemplo, por abrasiones menores o por catéteres de acceso intravenoso. Las bacterias se adhieren a diferentes superficies y pueden formar una película biológica similar a la que forman los estafilococos coagulasa-negativos.
- Invasión: las bacterias se replican en el sitio de infección y producen enzimas que facilitan su supervivencia y diseminación local. CA-MRSA se ha vinculado con la toxina leucocidina Panton-Valentine, que podría contribuir a infecciones más graves.
- Evasión de la respuesta del hospedador y diseminación metastásica: *S. aureus* tiene una microcápsula de polisacárido antifagocítica que facilita la evasión de las defensas del hospedador y participa en la formación de un absceso. Además, *S. aureus* puede sobrevivir dentro de las células. Las recurrencias son relativamente frecuentes porque estas bacterias pueden sobrevivir en estado quiescente en varios tejidos y luego causar infecciones que recrudecen cuando las condiciones son favorables.

Respuesta del hospedador a la infección por *S. aureus*. Los leucocitos polimorfonucleares (*polymorphonuclear leukocytes*, PMN) constituyen la respuesta primaria del hospedador contra la infección por *S. aureus*.

Grupos con mayor riesgo de infección por *S. aureus*. Los hospedadores con mayor riesgo de sufrir infección por *S. aureus* son los que tienen anormalidades cutáneas, defectos congénitos o adquiridos en los PMN, ya sean cualitativos o cuantitativos (p. ej., neutropenia, enfermedad granulomatosa crónica) o cuerpos extraños permanentes. Las poblaciones con riesgo a menudo tienen múltiples factores que aumentan la susceptibilidad a las infecciones por *S. aureus*. Por ejemplo, los diabéticos tienen mayores índice de colonización; usan insulina inyectable, la cual puede introducir al microorganismo al tejido, y es probable que tengan alteraciones en la función de los leucocitos.

Enfermedad mediada por toxinas. *S. aureus* produce tres tipos de toxinas: citotoxinas, toxinas pirógenas y toxinas exfoliativas. Los anticuerpos contra toxinas protegen contra la enfermedad estafilocócica mediada por toxinas. Las enterotoxinas y la toxina 1 del síndrome del choque tóxico (TSST-1) actúan como "superantígenos" o mitógenos de células T e inducen la liberación de grandes cantidades de mediadores inflamatorios, lo que causa enfermedad en múltiples sistemas que incluye fiebre, exantema e hipotensión.

Diagnóstico. Las infecciones por *S. aureus* son fáciles de diagnosticar con tinción de Gram y examen al microscopio del tejido infectado. Las bacterias se ven como grandes cocos grampositivos en pares o cúmulos. Los cultivos rutinarios casi siempre son positivos. Ya se crearon análisis con reacción en cadena de la polimerasa para hacer pruebas rápidas.

Síndromes clínicos. Infecciones de la piel y el tejido blando. Los factores predisponentes incluyen enfermedad cutánea, daño cutáneo, inyecciones y mala higiene personal. Estas infecciones se caracterizan por vesículas llenas de pus.

- La *foliculitis* afecta los folículos pilosos.
- Los *forúnculos* (diviesos) se extienden desde los folículos para producir abscesos verdaderos y lesiones dolorosas más extendidas.

- Los *carbúnculos* a menudo se localizan en la parte inferior del cuello, son aún más graves y dolorosos y se producen por confluencia de lesiones que se extienden al tejido subcutáneo más profundo.
- La *mastitis* ocurre en las madres lactantes.
- *S. aureus* también produce impétigo, celulitis, hidradenitis supurativa e infecciones de heridas quirúrgicas (véase cap. 91).

Infecciones musculoesqueléticas

- *S. aureus* es la causa más frecuente de *osteomielitis* causada por diseminación hematógena o por diseminación contigua desde un sitio en los tejidos blandos (p. ej., úlceras diabéticas o vasculares). La osteomielitis hematógena en niños afecta huesos largos y se manifiesta con fiebre, dolor óseo y renuencia a soportar peso. Son típicos la leucocitosis, el aumento de la velocidad de eritrosedimentación y los hemocultivos positivos. La osteomielitis hematógena en adultos a menudo es vertebral y ocurre en pacientes con endocarditis, los que se someten a hemodiálisis, los consumidores de drogas intravenosas o los diabéticos. Puede haber dolor intenso en la espalda y fiebre. El absceso epidural es una complicación grave que puede manifestarse con problemas para orinar o caminar, o como dolor radicular además de los síntomas de osteomielitis; si no se administra tratamiento oportuno puede haber daño neurológico. La osteomielitis por infecciones contiguas en el tejido blando se sospecha por la exposición del hueso, un trayecto fistuloso, falta de cicatrización o secreción continua.
- *S. aureus* también es la causa más frecuente de *artritis séptica*. La artritis séptica por *S. aureus* en adultos se relaciona con traumatismo o cirugía, o se debe a la diseminación hematógena.
- La *piomiositis*, una infección de los músculos esqueléticos que se observa en climas tropicales y en los individuos con afectación grave (como los infectados con VIH), causa fiebre, inflamación y dolor sobre el músculo afectado; casi siempre se debe a *S. aureus*.

Infecciones respiratorias

- Infecciones en neonatos y lactantes: infecciones graves caracterizadas por fiebre, disnea e insuficiencia respiratoria. Es posible que se formen neumatoceles, así como neumotórax y empiema.
- Neumonía intrahospitalaria: ocurre sobre todo en pacientes intubados en las unidades de cuidados intensivos. Los cuadros clínicos se parecen a los de otras neumonías intrahospitalarias. Se incrementa el volumen de esputo purulento, hay fiebre y nuevos infiltrados pulmonares; a veces surge insuficiencia respiratoria.
- Neumonía extrahospitalaria: casi siempre es posterior a una infección vírica (p. ej., influenza). Algunos enfermos se presentan con fiebre, producción de esputo sanguinolento y neumatoceles en la parte intermedia del campo pulmonar o múltiples infiltrados pulmonares en parche.

Bacteriemia y septicemia. Se estima que la incidencia de siembra metastásica durante la bacteriemia es de hasta 31%. Lo más frecuente es que la infección se sitúe en huesos, articulaciones, riñones y pulmones. La diabetes, la infección por VIH y la insuficiencia renal a menudo se relacionan con bacteriemia por *S. aureus* y aumento del riesgo de complicaciones.

Endocarditis infecciosa. (Véase también cap. 87.) *S. aureus* causa 25 a 35% de los casos de endocarditis bacteriana. La incidencia va en aumento como resultado del consumo de drogas inyectables, hemodiálisis, prótesis intravasculares e inmunosupresión. Los índices de mortalidad varían entre 20 y 40% a pesar de la disponibilidad de antibióticos eficaces. Hay cuatro situaciones clínicas en las que se observa la endocarditis por *S. aureus*.

- Endocarditis derecha relacionada con consumo de drogas inyectables: los pacientes tienen fiebre alta, apariencia tóxica y dolor torácico pleurítico; producen esputo purulento, a veces sanguinolento. En algunas ocasiones, la radiografía torácica revela embolias sépticas: pequeñas lesiones circulares periféricas que pueden formar cavidades.

- Endocarditis izquierda de válvula nativa: comparados con los pacientes que presentan afectación del hemicardio derecho, aquellos con endocarditis izquierda de la válvula nativa tienden a tener mayor edad, peor pronóstico y una mayor incidencia de complicaciones, como embolias periféricas, descompensación cardiaca y diseminación metastásica.
- Endocarditis de prótesis valvular: esta infección, que resulta fulminante si ocurre al comienzo del periodo posoperatorio, conlleva un alto índice de mortalidad. La sustitución de la válvula casi siempre es una prioridad urgente. Los enfermos tienden a sufrir insuficiencia valvular y abscesos miocárdicos.
- Endocarditis intrahospitalaria: constituye 15 a 30% de los casos de endocarditis por *S. aureus* y se relaciona con el mayor uso de dispositivos intravasculares. A menudo los pacientes se encuentran graves antes de la infección, con muchos trastornos concurrentes y la enfermedad puede ser difícil de reconocer.

Infecciones urinarias. Las infecciones de vías urinarias (*urinary tract infections,* UTI) pocas veces se deben a *S. aureus.* A diferencia de las UTI causadas por otros patógenos urinarios, las causadas por *S. aureus* se deben casi siempre a diseminación hematógena.

Infecciones relacionadas con dispositivos protésicos. En contraste con los estafilococos coagulasa-negativos, *S. aureus* produce una enfermedad más aguda con manifestaciones localizadas y sistémicas que tienden a progresar con rapidez. El tratamiento exitoso casi siempre implica la extracción del dispositivo protésico.

Infecciones por MRSA extrahospitalarias. Las infecciones extrahospitalarias por MRSA pueden tener muchas presentaciones inusuales (p. ej., fascitis necrosante, neumonía necrótica, septicemia, púrpura fulminante) que reflejan la elevada virulencia de las cepas de MRSA extrahospitalarias.

Enfermedad mediada por toxinas

- Síndrome de choque tóxico (*toxic shock syndrome*, TSS): algunos individuos con TSS estafilocócico no tienen infección estafilocócica evidente. El TSS se debe a la elaboración de una enterotoxina (muchos casos de TSS no menstruales) o TSST-1 (algunos casos no menstruales y más del 90% de los casos menstruales). Los casos menstruales ocurren dos o tres días después del inicio de la menstruación. El diagnóstico se basa en el conjunto de los hallazgos clínicos. La definición del caso incluye fiebre $\geq$38.9°C; hipotensión; exantema macular difuso en palmas de las manos y plantas de los pies con descamación una o dos semanas después del inicio de la enfermedad; daño de múltiples órganos, por ejemplo hepático (concentraciones de bilirrubina o aminotransferasa $\geq$2 veces lo normal), hematológico (recuento plaquetario $\leq$100 000/µl), renal (nitrógeno ureico en sangre o creatinina $\geq$2 veces lo normal), mucosas (vaginal, bucofaríngea o hiperemia conjuntival), gastrointestinal (vómito o diarrea al principio de la enfermedad), muscular (mialgias o fosfocinasa de creatina sérica $\geq$2 veces lo normal) o sistema nervioso central (desorientación o conciencia alterada sin hallazgos focales) y sin evidencia de otras enfermedades.
- Intoxicación alimentaria: se debe a la inoculación de *S. aureus* productor de toxina en el alimento por personas colonizadas que los manejan. Luego, la bacteria elabora la toxina en los alimentos que favorecen su crecimiento, como natillas, ensalada de papa o carne procesada. La toxina termoestable no se destruye, aun cuando el calentamiento mate a la bacteria. El inicio de la enfermedad es rápido y explosivo, y ocurre 1 a 6 h después de la ingestión del alimento contaminado. Los principales signos y síntomas son náusea y vómito, pero puede haber diarrea, hipotensión y deshidratación. No hay fiebre. Los síntomas se resuelven en 8 a 10 horas.
- Síndrome estafilocócico de la piel escaldada (*staphylococcal scalded-skin syndrome*, SSSS): afecta más a menudo a los neonatos y los niños. La enfermedad varía desde vesículas localizadas hasta exfoliación de la mayor parte de la superficie cutánea. La piel es frágil, con ampollas sensibles, de paredes gruesas y llenas de líquido. El signo de Nikolsky se confirma cuando la presión suave de las ampollas rompe las lesiones y deja la piel desnuda subyacente.

Prevención. El lavado de manos y la atención cuidadosa de los procedimientos de aislamiento apropiados previenen la diseminación de la infección por *S. aureus*. El tratamiento con mupirocina para eliminar la condición de portador nasal de *S. aureus* ha disminuido los índices de infección entre individuos con hemodiálisis y diálisis peritoneal. El descenso en los índices de infección de heridas en los sujetos que se someten a intervención quirúrgica es menos evidente.

INFECCIONES CAUSADAS POR ESTAFILOCOCOS COAGULASA-NEGATIVOS

Los estafilococos coagulasa negativos (*coagulase-negative staphylococci*, CoNS) son menos virulentos que *S. aureus*, pero son causa frecuente de infecciones en dispositivos protésicos. De las especies CoNS, *S. epidermidis* es la causa más frecuente de enfermedad. Este microorganismo es un componente normal de la flora cutánea, bucofaríngea y vaginal. *S. saprophyticus* es causa de UTI. Dos especies más de CoNS, *S. lugdunensis* y *S. schleiferi*, son más virulentas y causan infecciones graves, como endocarditis de válvulas nativas y osteomielitis.

Patogenia. Los CoNS se adaptan de una manera singular para causar infecciones en dispositivos protésicos porque pueden elaborar un polisacárido extracelular (glucocáliz o limo) que forma una película biológica sobre la superficie del dispositivo, lo que protege a las bacterias de las defensas del hospedador y de los antibióticos, al tiempo que permite la supervivencia de los patógenos.

Síndromes clínicos. Los CoNS causan diversas infecciones relacionadas con dispositivos protésicos. Los signos de infección localizada casi siempre son sutiles, la progresión de la enfermedad es lenta y los hallazgos sistémicos son escasos. En algunos casos se documentan fiebre y leucocitosis leve. Las infecciones no relacionadas con dispositivos protésicos son infrecuentes, pero hasta 5% de los casos de endocarditis en válvula nativa se debe a CoNS en algunas series.

Diagnóstico. Los CoNS son fáciles de detectar con métodos estándar, pero a menudo es difícil distinguir la infección de la colonización porque los CoNS son contaminantes frecuentes de los cultivos de sangre y otros sitios.

Rx Tratamiento de las infecciones estafilocócicas

Las acumulaciones supurativas deben drenarse por medios quirúrgicos. El surgimiento de CA-MRSA ha aumentado la importancia del cultivo de material de todas las acumulaciones para identificar el patógeno y conocer su susceptibilidad antimicrobiana. En la mayor parte de los casos de infección en el dispositivo protésico, éste debe retirarse, aunque algunas infecciones por CoNS pueden tratarse con medicamentos. El tratamiento antibiótico para la infección por *S. aureus* casi siempre es prolongado (es decir, cuatro a ocho semanas), sobre todo si el hemocultivo permanece positivo 48 a 96 h después de iniciar el tratamiento, si la infección es extrahospitalaria, si no se retira un foco infeccioso que puede eliminarse, o si hay manifestaciones cutáneas o embólicas de infección. El tratamiento antimicrobiano para las infecciones graves por *S. aureus* se resume en el **cuadro 93-1**. Las penicilinas resistentes a la penicilinasa, como nafcilina o cefalosporinas de primera generación, son eficaces contra cepas resistentes a la penicilina. La incidencia de MRSA es alta en hospitales y se han descrito algunas cepas con resistencia intermedia o completa a la vancomicina. En general, la vancomicina tiene menor efecto bactericida que los lactámicos β y sólo debe usarse si hay indicación absoluta. Entre los nuevos fármacos antiestafilocócicos, quinupristina/dalfopristina tiene efecto bactericida, pero sólo es bacteriostático contra aislados resistentes a eritromicina o clindamicina; linezolid es bacteriostático y no tiene eficacia establecida en infecciones profundas como osteomielitis; la daptomicina es bactericida. Tigeciclina, un análogo de la minociclina de amplio espectro, tiene actividad bactericida contra MRSA. Otras alternativas son las quinolonas, pero la resistencia a estos fármacos va en aumento, sobre todo en cepas de MRSA. Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) y minociclina se han usado

CUADRO 93-1 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO PARA INFECCIONES ESTAFILOCÓCICAS GRAVES[a]

Sensibilidad/resistencia del aislado	Fármaco de elección	Alternativa(s)	Comentarios
Sensible a penicilina	Penicilina G (4 mU c/4 h)	Nafcilina (2 g c/4 h) u oxacilina (2 g c/4 h), cefazolina (2 g c/8 h), vancomicina (1 g c/12 h[b])	Menos de 5% de los aislados es sensible a la penicilina.
Sensible a meticilina	Nafcilina u oxacilina (2 g c/4 h)	Cefazolina (2 g c/8 h[b]), vancomicina (1 g c/12 h[b])	Los alérgicos a la penicilina pueden tratarse con una cefalosporina si la alergia no implica reacción anafiláctica o acelerada; vancomicina es la alternativa. La desensibilización a los lactámicos β está indicada en algunos casos de infección grave en los que se requiere actividad bactericida máxima (p. ej., endocarditis de prótesis valvular[c]). La lactamasa β tipo A hidroliza con rapidez cefazolina y reduce su eficacia en la endocarditis.
Resistente a meticilina	Vancomicina (1 g c/12 h[b])	TMP-SMX (TMP, 5 mg/kg c/12 h[b]), minociclina o doxiciclina (100 mg orales c/12 h[b]), ciprofloxacina (400 mg c/12 h[b]), levofloxacina (500 mg c/24 h[b]), quinupristina /dalfopristina (7.5 mg/kg c/8 h), linezolid (600 mg c/12 h, salvo 400 mg c/12 h para infecciones cutáneas no complicadas); daptomicina (4-6 mg/kg c/24 h[b,d]) para bacteriemia, endocarditis e infecciones cutáneas complicadas; tigeciclina (100 mg IV una vez, luego 50 mg c/12 h) para infección de piel y tejidos blandos; fármacos experimentales: oritavancina, dalbavancina, telavancina	Se requiere prueba de sensibilidad antes de usar un fármaco alternativo. Los fármacos complementarios (los que sólo deben usarse combinados con otros antibióticos) incluyen gentamicina (1 mg/kg c/8 h[b]), rifampicina (300 mg orales c/8 h) y ácido fusídico (500 mg c/8 h; no disponible con facilidad en Estados Unidos). Quinupristina/dalfopristina es bactericida contra aislados resistentes a meticilina, a menos que la cepa sea resistente a eritromicina o clindamicina. Las quinolonas nuevas tal vez conserven actividad contra aislados resistentes a ciprofloxacina; la resistencia puede desarrollarse durante el tratamiento. La eficacia del tratamiento complementario no está bien establecida en muchas situaciones. Tanto linezolid como quinupristina/dalfopristina tienen actividad *in vitro* contra la mayor parte de las cepas VISA y VRSA. Véase la nota al pie acerca del tratamiento para endocarditis de prótesis valvular.[c]

Resistente a meticilina con resistencia intermedia o completa a vancomicina[e]	Incierto	Igual que para cepas resistentes a meticilina; revisar susceptibilidad antibiótica	Igual que para cepas resistentes a meticilina; revisar susceptibilidad antibiótica
Aún se desconoce (o sea, tratamiento empírico)	Vancomicina (1 g c/12 h)	—	Se administra tratamiento empírico cuando se desconoce la susceptibilidad del aislado. Se recomienda vancomicina con o sin un aminoglucósido para sospecha de infección por *S. aureus* extrahospitalaria o intrahospitalaria por la frecuencia creciente de cepas resistentes a meticilina en la comunidad

[a] Las dosis recomendadas son para adultos con función renal y hepática normales. La vía de administración es intravenosa, a menos que se indique otra.
[b] La dosis debe ajustarse en pacientes con disminución de la depuración de creatinina.
[c] Para el tratamiento de endocarditis de prótesis valvular, se recomienda la adición de gentamicina (1 mg/kg c/8 h) y rifampicina (300 mg orales c/8 h), con ajuste de la dosis de gentamicina si la depuración de creatinina es baja.
[d] No puede usarse daptomicina para neumonía.
[e] Hay informes de aislados de *S. aureus* resistentes a vancomicina en infecciones clínicas.
Nota: TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; VISA, *S. aureus* con susceptibilidad intermedia a vancomicina; VRSA, *S. aureus* resistente a vancomicina.
Fuente: Modificado con autorización de *New England Journal of Medicine* (Lowy, 1998). Derechos de autor 1998 *Massachusetts Medical Society*. Todos los derechos reservados.

con éxito en el tratamiento de infecciones por MRSA en casos de toxicidad o intolerancia a vancomicina. Ya se demostró la sinergia para ciertas combinaciones antimicrobianas: lactámicos β y aminoglucósidos; vancomicina y gentamicina; vancomicina, gentamicina y rifampicina (contra CoNS), y vancomicina y rifampicina.

Las consideraciones especiales para el tratamiento son las siguientes:

- Infecciones no complicadas de piel y tejido blando: casi siempre son adecuados los medicamentos orales.
- Endocarditis en válvula nativa: un lactámico β durante seis semanas más gentamicina (1 mg/kg c/8 h) por tres a cinco días. (La adición de gentamicina no altera el pronóstico clínico, pero disminuye la duración de la bacteriemia.) Si la infección se debe a MRSA se recomienda vancomicina (1 g c/12 h). El tratamiento debe continuar por seis semanas.
- Endocarditis de prótesis valvular: a menudo es necesaria la intervención quirúrgica además de los antibióticos. Está indicado un lactámico β (o vancomicina si se trata de MRSA) con gentamicina y rifampicina.
- Osteomielitis o artritis séptica hematógena: un curso terapéutico de cuatro semanas es adecuado para los niños, pero los adultos requieren cursos más prolongados. Las infecciones articulares ameritan aspiración repetida o artroscopia para prevenir el daño por las células inflamatorias.
- Osteomielitis crónica: casi siempre es necesaria la debridación quirúrgica.
- Infecciones de prótesis articulares: ciprofloxacina y rifampicina se han usado con éxito en combinación, sobre todo cuando no es posible retirar la prótesis.
- Infecciones por CA-MRSA: el inicio del tratamiento empírico adecuado es importante en infecciones de piel y tejidos blandos por CA-MRSA. Los fármacos orales eficaces contra estos aislados incluyen clindamicina, TMP-SMX, doxiciclina y linezolid. La susceptibilidad varía en distintas regiones geográficas.
- Síndrome de choque tóxico: lo más importante es el tratamiento de apoyo y el retiro de tampones u otro material de relleno, o la debridación del sitio infectado. El papel de los antibióticos no es tan claro, pero se recomienda la combinación de clindamicina con una penicilina semisintética. La clindamicina se usa porque inhibe la síntesis proteínica y está demostrado que reduce la síntesis de toxina *in vitro*. La inmunoglobulina intravenosa puede ser útil. El papel de los glucocorticoides es incierto.

Para obtener una descripción más detallada, véase Lowy FD, Cap. 129, pág. 872, en HPMI-17.

94 Infecciones estreptocócicas y enterocócicas, difteria y otras infecciones causadas por corinebacterias y especies relacionadas

INFECCIONES ESTREPTOCÓCICAS Y ENTEROCÓCICAS

Los estreptococos y enterococos son parte de la flora humana normal, colonizan las vías respiratorias, el tubo digestivo y el aparato genitourinario. Estos cocos grampositivos forman cadenas cuando crecen en medios líquidos. El cultivo en agar sangre revela tres patrones hemolíticos.

- Hemólisis β: hemólisis completa alrededor de una colonia. Este patrón se observa con estreptococos de los grupos Lancefield A, B, C y G. La agrupación Lancefield se basa en los antígenos de los carbohidratos de la pared celular.
- Hemólisis α: hemólisis parcial que imparte una apariencia verdosa al agar. Este patrón se observa con *S. pneumoniae* y estreptococos *viridans.*
- Hemólisis γ: sin hemólisis. Este patrón es típico de los enterococos, *S. bovis* y estreptococos anaerobios.

ESTREPTOCOCO DEL GRUPO A

Etiología y patogenia. El estreptococo del grupo A (*group A* Streptococcus, GAS) causa infecciones supurativas y se relaciona con síndromes posinfecciosos, como la fiebre reumática aguda (*acute rheumatic fever*, ARF) y glomerulonefritis posestreptocócica (*poststreptococcal glomerulonephritis*, PSGN). En todo el mundo, GAS contribuye a casi 500 000 muertes cada año. La proteína mayor de superficie, la proteína M, y la cápsula de polisacárido con ácido hialurónico protegen contra la ingestión fagocítica y la destrucción. El GAS libera una gran cantidad de productos extracelulares que pueden contribuir a la toxicidad local y sistémica; éstos incluyen estreptolisinas S y O, estreptocinasa, DNA-asas y toxinas pirógenas que causan el exantema de la fiebre escarlatina y contribuyen a la patogenia del síndrome de choque tóxico (*toxic schock syndrome*, TSS) y la fascitis necrosante.

Manifestaciones clínicas. Faringitis. El GAS causa 20 a 40% de todos los casos de faringitis exudativa en niños mayores de tres años. Las gotitas respiratorias diseminan la infección. Después de un periodo de incubación de uno a cuatro días, los pacientes presentan inflamación faríngea, fiebre, escalofrío, malestar y manifestaciones gastrointestinales. La exploración revela mucosa faríngea eritematosa, inflamada, con exudados purulentos en la cara posterior de la faringe y los pilares amigdalinos, además de adenopatía cervical anterior. La faringitis vírica es el diagnóstico más probable cuando los enfermos tienen coriza, ronquera, conjuntivitis o úlceras mucosas. El diagnóstico rápido mediante aglutinación del látex o inmunoanálisis enzimático tiene sensibilidad variable, pero es muy específico. El cultivo faríngeo es la prueba de referencia para el diagnóstico. Las pruebas serológicas (p. ej., antiestreptolisina O) confirman la infección pasada en individuos con sospecha de ARF, pero no son útiles para el diagnóstico de la faringitis. Los síntomas se resuelven en forma espontánea en la mayoría de los sujetos después de tres a cinco días.

Rx Tratamiento de la faringitis por estreptococo del grupo A

El principal objetivo terapéutico es prevenir las complicaciones supurativas (p. ej., linfadenitis, absceso, sinusitis, bacteriemia, neumonía) y ARF; el tratamiento no parece prevenir la PSGN. Véase el **cuadro 94-1** para conocer los tratamientos recomendados. Pueden usarse macrólidos como la eritromicina, pero la resistencia a estos fármacos va en aumento. Por lo general, la portación faríngea asintomática del GAS no se trata, pero cuando el paciente es fuente de infección para otros, se emplea penicilina V (500 mg c/6 h por 10 días) con rifampicina (600 mg c/12 h durante los cuatro días finales).

Fiebre escarlatina. Fiebre escarlatina es la denominación de la faringitis por GAS acompañada de un exantema característico. Por lo general, el exantema aparece en los primeros dos días de enfermedad en la parte superior del tronco y se disemina a las extremidades, pero no a las palmas de las manos ni a las plantas de los pies. La piel tiene sensación de lija. Otros hallazgos incluyen lengua en fresa (papilas crecidas sobre una base saburral) y líneas de Pastia (acentuación del exantema en los pliegues cutáneos). El exantema mejora en seis a nueve días, con descamación de las palmas de las manos y las plantas de los pies. La escarlatina es mucho menos frecuente que antes.

Infecciones de la piel y tejidos blandos. Véase el capítulo 91 para obtener una descripción más completa de las manifestaciones clínicas y el tratamiento.

CUADRO 94-1 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A

Infección	Tratamiento[a]
Faringitis	Penicilina G benzatínica, 1.2 mU IM, *o* penicilina V, 250 mg orales c/8 h o 500 mg orales c/12 h × 10 días. (Niños de más de 27 kg: penicilina G benzatínica 600 000 U IM, o penicilina V, 250 mg orales c/12 h o c/8 h × 10 días)
Impétigo	Igual que para faringitis
Erisipela, celulitis	Grave: penicilina G, 1-2 mU IV c/4 h Leve a moderada: penicilina procaínica, 1.2 mU IM c/12 h
Fascitis necrosante, miositis	Debridación quirúrgica, *más* penicilina G, 2-4 mU IV c/4 h; *más* clindamicina,[b] 600-900 mg c/8 h
Neumonía, empiema	Penicilina G, 2-4 mU IV c/4 h, *más* drenaje del empiema
Síndrome estreptocócico de choque tóxico	Penicilina G, 2-4 mU IV c/4 h, *más* clindamicina,[b] 600-900 mg c/8 h, *más* inmunoglobulina IV,[b] 2 g/kg en dosis única

[a] Alergia a la penicilina: eritromicina (10 mg/kg orales c/6 h hasta un máximo de 250 mg por dosis) puede suastituir a la penicilina oral. Los fármacos alternativos para tratamiento parenteral incluyen cefalosporinas de primera generación, si la alergia no es una reacción de hipersensibilidad inmediata (anafilaxia o urticaria) u otra manifestación que ponga en peligro la vida (p. ej., exantema y fiebre graves), o vancomicina.
[b] No está probada su eficacia, pero varios expertos la recomiendan.

1. *Impétigo:* es una infección cutánea superficial que en ocasiones también se debe a *Staphylococcus aureus*. La enfermedad se observa más a menudo en niños pequeños, en meses o climas cálidos y en condiciones higiénicas deficientes. Las regiones faciales alrededor de la nariz y boca, así como las piernas, son los sitios afectados con mayor frecuencia. Las lesiones papulares rojas se transforman en pústulas que forman costras. Casi nunca hay fiebre. Con respecto al tratamiento, véase el **cuadro 94-1**. El tratamiento antibiótico empírico debe cubrir al GAS y *S. aureus*; por lo tanto, se usa dicloxacilina o cefalexina (250 mg c/6 h por 10 días). El ungüento tópico de mupirocina también es eficaz. El impétigo por GAS se relaciona con glomerulonefritis posestreptocócica.
2. *Celulitis:* la celulitis por GAS se presenta en sitios anatómicos en los que se interrumpió el drenaje linfático normal (p. ej., áreas de celulitis previa, el brazo ipsolateral después de mastectomía y disección de ganglios axilares). Las bacterias pueden entrar en sitios distantes del área de celulitis en los que hay una interrupción de la integridad cutánea. El GAS puede producir una infección de evolución rápida en una herida quirúrgica. La *erisipela*, una forma de celulitis que casi siempre afecta la región malar o las extremidades inferiores, se debe casi siempre GAS. Los pacientes experimentan inflamación de color rojo brillante e inicio súbito, bien delimitada de la piel normal, junto con dolor y fiebre. El trastorno se desarrolla en cuestión de horas y pueden aparecer vesículas o ampollas después de dos o tres días. El tratamiento empírico de la celulitis se dirige contra GAS y *S. aureus*. Para el tratamiento de la erisipela o celulitis con la certeza de que se deben a GAS, véase el **cuadro 94-1**.
3. *Fascitis necrosante:* el GAS ocasiona cerca del 60% de los casos de fascitis necrosante. Con respecto al tratamiento, véase el **cuadro 94-1**.

Neumonía y empiema. A veces, el GAS produce neumonía. El inicio puede ser gradual o súbito. Los enfermos tienen dolor torácico pleurítico, fiebre, escalofrío y disnea; alrededor de la mitad de los casos se acompaña de derrame pleural, casi siempre infectado y que debe tratarse pronto para impedir la loculación. Con respecto al tratamiento, véase el **cuadro 94-1**.

Bacteriemia. En la mayor parte de los casos de bacteriemia hay un foco fácil de identificar. La bacteriemia ocurre a veces con celulitis y en muchas ocasiones con fascitis necrosante. Si no hay un foco evidente debe considerarse el diagnóstico de endocarditis, absceso oculto u osteomielitis.

CUADRO 94-2 DEFINICIÓN DE CASO PROPUESTA PARA EL SÍNDROME ESTREPTOCÓCICO DE CHOQUE TÓXICO[a]

I. Aislamiento de estreptococos del grupo A (*Streptococcus pyogenes*)
   A. De un sitio que debiera ser estéril
   B. De un sitio no estéril
II. Signos clínicos de gravedad
   A. Hipotensión *y*
   B. Dos o más de los signos siguientes:
      1. Daño renal
      2. Coagulopatía
      3. Disfunción hepática
      4. Síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto
      5. Exantema macular eritematoso generalizado que puede descamarse
      6. Necrosis de tejido blando, incluida fascitis necrosante o miositis, *o* gangrena

[a] Una enfermedad que cumple los criterios IA, IIA y IIB se define como un caso *definitivo*. Una enfermedad que cumple los criterios IB, IIA y IIB se define como caso *probable*, si no se identifica otra causa para el trastorno.
Fuente: Modificado de Working Group on Severe Streptococcal Infections, JAMA, 1993;269:390.

Septicemia puerperal. Frecuente en la época previa a los antibióticos, ahora la septicemia puerperal es excepcional. Los brotes se relacionan con portación asintomática de GAS entre el personal de la sala de partos.

Síndrome de choque tóxico. El cuadro 94-2 presenta una propuesta para la definición de casos de TSS estreptocócico. A diferencia del TSS causado por *S. aureus*, el TSS estreptocócico incluye bacteriemia en la mayor parte de los casos, no suele acompañarse de exantema y a menudo incluye infección de tejidos blandos (celulitis, fascitis necrosante o miositis). El índice de mortalidad para el TSS estreptocócico es cercano al 30%; casi todos los decesos ocurren por choque e insuficiencia respiratoria. Para conocer el tratamiento, véase el cuadro 94-1.

Prevención. Los contactos domésticos de las personas con infección invasiva por GAS tienen riesgo alto de infección; se detecta colonización asintomática con GAS hasta en 25% de las personas con más de 4 h al día de exposición en la misma habitación que un caso índice. Sin embargo, la profilaxis antibiótica no se recomienda en forma habitual.

ESTREPTOCOCOS DE LOS GRUPOS C Y G

Los estreptococos de los grupos C y G causan infecciones similares a las producidas por GAS. Las cepas que forman pequeñas colonias en el agar sangre (<0.5 mm) casi siempre son del grupo *S. milleri*; los estreptococos del grupo C y G de colonias grandes ahora se consideran una sola especie. Estas bacterias causan celulitis, bacteriemia y artritis séptica. La bacteriemia es más frecuente en ancianos y pacientes con enfermedades crónicas. Algunas especies zoonóticas del grupo C también causan infección en los seres humanos. El tratamiento es el mismo que para la infección por GAS. La bacteriemia o artritis séptica debe tratarse con penicilina (2 a 4 mU IV c/4 h). Aunque no se ha demostrado que sea mejor, algunos expertos recomiendan gentamicina (1 mg/kg c/8 h) para endocarditis o artritis séptica por estreptococos del grupo C o G por la mala respuesta clínica que se obtiene con la penicilina sola. A veces las infecciones articulares requieren aspiración repetida o drenaje abierto para curarse.

ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B

El estreptococo del grupo B (*group B* Streptococcus, GBS) es causa importante de meningitis y septicemia en los recién nacidos, y etiología frecuente de fiebre periparto en las mujeres.

Infección neonatal. La *infección de inicio temprano* ocurre en la primera semana de edad (mediana de edad, 20 h). La infección se adquiere dentro del conducto genital durante el nacimiento. Los neonatos presentan insuficiencia respiratoria, letargo, hipotensión, bacteriemia, neumonía (un tercio a la mitad de los casos) y meningitis (un tercio de los casos).

La *infección de inicio tardío* aparece entre la primera semana y los tres meses de edad (mediana de edad, tres a cuatro semanas). La meningitis es la manifestación más frecuente. Los lactantes se encuentran letárgicos, febriles e irritables; se alimentan mal y es probable que tengan convulsiones.

Rx Tratamiento de las infecciones neonatales por estreptococo del grupo B

Los fármacos de elección para las infecciones por GBS son penicilina o ampicilina y se administran con gentamicina mientras se tienen los resultados del cultivo. Los pacientes con bacteriemia o infección del tejido blando deben recibir penicilina en dosis de 200 000 unidades/kg al día, dividida en varias dosis; aquellos con meningitis se tratan con 400 000 unidades/kg al día divididas en varias dosis durante 14 días. Muchos médicos continúan la gentamicina hasta la mejoría clínica.

Prevención. Casi la mitad de los lactantes que nacen por vía vaginal de mujeres colonizadas con GBS (5 a 40% de las mujeres) se coloniza, pero sólo 1 a 2% desarrolla la infección. En presencia de colonización materna, el riesgo de infección neonatal por GBS es alto si el parto es prematuro o hubo rotura temprana de membranas (más de 24 h antes del parto), trabajo de parto prolongado, fiebre o corioamnionitis. La identificación de las madres con alto riesgo y la administración profiláctica de ampicilina o penicilina durante el parto reducen el riesgo de infección neonatal. En la actualidad se recomienda la detección de colonización anogenital con GBS entre las 35 y 37 semanas de gestación. Las mujeres que antes dieron a luz a un lactante con enfermedad por GBS, con antecedente de bacteriuria por GBS durante el embarazo o cuyo estado de cultivo se desconoce, pero tienen los factores de riesgo mencionados, deben recibir profilaxis durante el parto (casi siempre 5 mU de penicilina G seguida de 2.5 mU c/4 h hasta el parto). También puede usarse cefazolina. Si la madre está en riesgo de anafilaxia y se sabe que el aislado de GBS es susceptible pueden administrarse clindamicina o eritromicina; de lo contrario, está indicada la vancomicina.

Infección en el adulto. La mayor parte de las infecciones por GBS en adultos se relaciona con embarazo y parto. Otras infecciones por esta bacteria se presentan en ancianos, sobre todo aquellos con enfermedades subyacentes como diabetes mellitus o cáncer. Las más frecuentes son celulitis e infección del tejido blando, infección de vías urinarias (*urinary tract infection*, UTI), neumonía, endocarditis y artritis séptica. Se recomienda penicilina (12 mU/día para infecciones localizadas y 18 a 24 mU/día para endocarditis o meningitis, en dosis divididas). La vancomicina es una alternativa aceptable para sujetos alérgicos a la penicilina. En cerca del 4% de los casos hay recaída o infección invasiva recurrente.

ENTEROCOCOS Y ESTREPTOCOCOS NO ENTEROCÓCICOS DEL GRUPO D

Enterococos. Epidemiología. *E. faecalis* y *E. faecium* son patógenos importantes que tienden a producir infección en ancianos o sujetos debilitados, así como en aquellos con interrupción de la barrera mucosa o epitelial y en los que tienen alteración de la flora normal por tratamiento antibiótico.

Manifestaciones clínicas. Los enterococos ocasionan infección de vías urinarias, sobre todo en pacientes que recibieron antibióticos o se sometieron a instrumentación; bacteriemia relacionada con catéteres intravasculares; endocarditis bacteriana en válvulas nativas o prótesis valvulares (10 a 20% de los casos, casi siempre con cuadro subagudo, aunque a veces con una presentación aguda y destrucción valvular de progresión rápida); infecciones de vías biliares, e infecciones mixtas, como las causadas por flora intestinal (p. ej., heridas quirúrgicas abdominales y úlceras de pie diabético).

Rx Tratamiento de las infecciones enterocócicas

El tratamiento se complica por el hecho de que la penicilina sola no es confiable para destruir a los enterococos, salvo en UTI, además que la resistencia farmacológica va en aumento.

- Endocarditis y meningitis: penicilina (3 a 4 mU c/4 h) o ampicilina (2 g c/4 h) *más* gentamicina (1 mg/kg c/8 h) por cuatro a seis semanas. En pacientes alérgicos, la penicilina puede sustituirse por vancomicina.
- La resistencia a la gentamicina (concentración mínima inhibitoria >2 000 μg/ml) es cada vez más frecuente. Si las cepas resistentes a gentamicina son susceptibles a estreptomicina debe usarse este fármaco.
- Resistencia a la penicilina o ampicilina: si la resistencia se debe a la producción de lactamasa β, pueden usarse combinaciones de lactámico β con inhibidor de lactamasa β, carbapenémicos (p. ej., imipenem) o vancomicina, junto con gentamicina.
- Resistencia a vancomicina y penicilina: quinupristina/dalfopristina es eficaz contra *E. faecium* con este patrón de resistencia. Linezolid, daptomicina y tigeciclina tienen actividad contra *E. faecalis* y *E. faecium* con este patrón de resistencia.

Otros estreptococos del grupo D. *S. bovis* se relaciona con neoplasias malignas gastrointestinales y otras lesiones intestinales, que se observan en 60% o más de los pacientes que presentan endocarditis por *S. bovis*. La penicilina sola es un tratamiento adecuado.

ESTREPTOCOCOS *VIRIDANS*

Muchas especies de estreptococos *viridans* son parte de la flora oral normal y residen en relación estrecha con dientes y encías. Un traumatismo menor, como el causado por el hilo dental o el cepillado dental, puede causar bacteriemia transitoria. Los estreptococos *viridans* tienen predilección por causar endocarditis. Además, a menudo son parte de una flora mixta en infecciones sinusales, y en abscesos cerebrales y hepáticos. La bacteriemia es frecuente en individuos neutropénicos, quienes pueden sufrir un síndrome séptico con fiebre alta y choque. Los factores de riesgo en estos pacientes incluyen profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) o fluoroquinolona, mucositis y tratamiento con antiácidos o antagonistas de la histamina. *S. milleri* (también conocido como *S. intermedius* o *S. anginosus*) difiere de los otros estreptococos *viridans* tanto en su patrón hemolítico como en los síndromes clínicos que causa; esta bacteria muchas veces ocasiona infecciones supurativas, sobre todo abscesos cerebrales y viscerales, además de infecciones respiratorias como neumonía, empiema y absceso pulmonar. Los sujetos neutropénicos deben recibir vancomicina en espera de las pruebas de susceptibilidad; otros pacientes pueden tratarse con penicilina.

ESPECIES DE *ABIOTROPHIA* (ESTREPTOCOCOS CON VARIANTES NUTRICIONALES)

Los microorganismos conocidos antes como estreptococos con variantes nutricionales ahora se clasifican como el género independiente *Abiotrophia*. Estos microorganismos de cultivo difícil requieren medios enriquecidos (p. ej., con vitamina B_6) para crecer. Se relacionan con fracaso terapéutico y recaídas más frecuentes en casos de endocarditis que los estreptococos *viridans*. Se recomienda agregar gentamicina (1 mg/kg c/8 h) al régimen de penicilina en presencia de *Abiotrophia*.

DIFTERIA

Definición. La difteria es una infección rinofaríngea y cutánea causada por *Corynebacterium diphtheriae*. Algunas cepas producen toxina diftérica, que puede causar miocarditis, polineuropatía y otros cuadros tóxicos sistémicos. La toxina se relaciona con la formación de seudomembranas en la faringe durante la infección respiratoria.

Etiología. *C. diphtheriae* es un bacilo grampositivo con forma de mazo, encapsulado, no móvil, sin esporulación. La bacteria a menudo forma cúmulos de conjuntos paralelos (palizadas) en el cultivo, conocidos como caracteres chinos.

Epidemiología. *C. diphtheriae* se transmite en forma de aerosol, sobre todo durante el contacto cercano. En Estados Unidos se diagnostican menos de cinco casos cada año, gracias a la inmunización rutinaria. En ese país, la enfermedad ocurre en ancianos y alcohólicos, a menudo aquellos con nivel socioeconómico bajo, así como en indios estadounidenses.

Manifestaciones clínicas. Difteria respiratoria. La enfermedad respiratoria superior por *C. diphtheriae* casi siempre tiene un periodo de incubación de dos a cinco días. El diagnóstico clínico se basa en el conjunto de inflamación faríngea, febrícula y una seudomembrana amigdalina, faríngea o nasal. A diferencia de la faringitis por GAS, la seudomembrana de la difteria está adherida con fuerza y al desprenderla se causa hemorragia. A veces, las manifestaciones iniciales son debilidad, disfagia, cefalea y cambios vocales. Es posible que haya inflamación masiva de las amígdalas y difteria con "cuello de toro" por edema submandibular y paratraqueal. Esta enfermedad se caracteriza además por halitosis, voz apagada y estridor respiratorio.

Complicaciones

- Obstrucción respiratoria por inflamación y desprendimiento de la seudomembrana.
- Se observa miocarditis (arritmia, miocardiopatía dilatada) en cerca del 25% de los pacientes hospitalizados; los que mueren casi siempre sucumben en cuatro o cinco días.
- Las manifestaciones neurológicas pueden aparecer durante las primeras dos semanas de la enfermedad. Comienzan con disfagia y disartria nasal, para evolucionar a afectación de nervios craneales, incluida debilidad de la lengua y entumecimiento facial. Luego puede sobrevenir debilidad de los músculos respiratorios y abdominales. Varias semanas más tarde puede haber polineuropatía sensitiva y motora generalizada, con disfunción autonómica prominente (incluye hipotensión). La mayoría de los sobrevivientes mejoran en forma gradual.

Diagnóstico. El diagnóstico definitivo se basa en los hallazgos clínicos compatibles y el aislamiento de *C. diphtheriae* de las lesiones locales, o en su identificación en el estudio histopatológico. Deben usarse medios no selectivos y los medios selectivos apropiados.

Rx Tratamiento de la difteria

La antitoxina diftérica es el elemento más importante del tratamiento y debe administrarse lo antes posible. Como la antitoxina se produce en caballos, el protocolo actual incluye una dosis de prueba para descartar hipersensibilidad de tipo inmediato. Los individuos con hipersensibilidad deben desensibilizarse antes de administrar una dosis completa. Para obtener la antitoxina, es preciso comunicarse con el *National Immunization Program* en los CDC. Véase *www.cdc.gov/nip/vaccine/dat/default.htm* para obtener más información. El tratamiento para prevenir la transmisión a los contactos se administra por 14 días; las opciones recomendadas son: 1) penicilina G procaínica (600 000 U IM c/12 h en adultos; 12 500 a 25 000 U/kg IM c/12 h en niños) hasta que el paciente pueda tomar penicilina V oral (125 a 250 mg c/6 h), o 2) eritromicina (500 mg IV c/6 h en adultos; 40 a 50 mg/kg al día IV dividido en dos a cuatro dosis en niños) hasta que el paciente pueda tomar eritromicina oral (500 mg c/6 h). Otras opciones son rifampicina y clindamicina. Los cultivos deben confirmar la erradicación de la bacteria uno y 14 días después de completar el tratamiento antibiótico. Deben instituirse medidas de apoyo y aislamiento.

Pronóstico. Los factores de riesgo de muerte incluyen difteria con cuello de toro, miocarditis con taquicardia ventricular, fibrilación auricular, bloqueo cardiaco completo, edad mayor de 60 años o menor de seis meses, alcoholismo, elongación extensa de la seudomembrana y daño laríngeo, traqueal o bronquial. El intervalo entre el inicio de la enfermedad local y la administración de la antitoxina también predice el resultado.

Prevención. Se recomienda la vacuna DTaP (vacuna adsorbida con toxoides de difteria y tétanos con tos ferina acelular) para la inmunización primaria de niños hasta los siete años de edad. Se recomienda Tdap (toxoide tetánico con toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular) como refuerzo para niños de 11 a 12 años y como vacuna de recuperación para niños de siete a 10 y de 13 a 18 años. El Td (toxoides tetánico y diftérico) se recomienda como refuerzo rutinario en adultos a intervalos de 10 años o para heridas proclives al tétanos. Cuando han pasado más de 10 años desde la última dosis de Td, los adultos de 19 a 64 años deben recibir una sola dosis de Tdap. A los contactos cercanos de pacientes con difteria respiratoria se les debe practicar cultivo de muestras faríngeas para *C. diphtheriae*, deben recibir un curso de siete a 10 días de eritromicina oral o una dosis de penicilina benzatínica (1.2 mU para personas de seis años o más; 600 000 U para niños menores de seis años) y deben recibir la vacuna si se desconoce el estado de inmunización.

INFECCIONES CON OTRAS CORINEBACTERIAS Y MICROORGANISMOS RELACIONADOS

Las especies no diftéricas de *Corynebacterium* y los microorganismos relacionados son componentes frecuentes de la flora humana normal. Aunque a menudo se consideran contaminantes, estas bacterias se relacionan con enfermedad invasiva en sujetos con mala respuesta inmunitaria.

- La infección por *C. ulcerans* es una zoonosis que causa una enfermedad semejante a la difteria y requiere tratamiento similar.
- *C. jeikeium* coloniza a los pacientes con cáncer o inmunodeficiencia grave, puede causar septicemia grave, endocarditis, infecciones relacionadas con dispositivos, neumonía e infecciones de tejido blando. El tratamiento consiste en eliminar la fuente infecciosa y administrar vancomicina.
- *C. urealyticum* es causa de UTI y septicemia intrahospitalarias. La vancomicina es eficaz.
- *Rhodococcus* causa infecciones semejantes a tuberculosis, con rasgos patológicos granulomatosos en hospedadores con mala respuesta inmunitaria; a menudo ocurre junto con infección por VIH. Se han usado vancomicina, macrólidos, clindamicina, rifampicina y TMP-SMX para tratar estas infecciones.
- *Arcanobacterium haemolyticum* puede causar faringitis y úlceras cutáneas crónicas, a menudo en presencia de un exantema escarlatiniforme parecido al causado por GAS. La bacteria es susceptible a los lactámicos β, los macrólidos, las fluoroquinolonas, la clindamicina, la vancomicina y la doxiciclina. Hay informes de fracaso con penicilina.

Para obtener una descripción más detallada, véase Wessels MR, Cap. 130, pág. 881, y Bishai WR, Murphy JR, Cap. 131, pág. 890, en HPMI-17.

95 Infecciones por meningococos y *Listeria*

INFECCIONES MENINGOCÓCICAS

Etiología y epidemiología. *Neisseria meningitidis* (el meningococo) causa dos enfermedades que ponen en peligro la vida: meningitis y meningococcemia fulminante. Los meningococos son diplococos aerobios gramnegativos con una cápsula de polisacárido. Cinco grupos: A, B, C, Y y W-135 causan más del 90% de los 300 000 a 500 000 casos de enfermedad meningocócica que ocurren en todo el mundo cada año. El serogrupo A produce epidemias recurrentes en África subsahariana. En Estados Unidos, el serogrupo B causa la enfermedad más esporádica, el serogrupo C produce la mayor parte de los brotes y el serogrupo Y es cada vez más frecuente, sobre todo en ancianos y los individuos con enfermedad crónica subyacente. Los índices de enfermedad meningocócica son más altos entre lactantes y niños; un segundo pico en adolescentes se debe a la residencia en cuarteles, dormitorios u otras situaciones de hacinamiento. Los meningococos se transmiten por las secreciones respiratorias. La colonización de la rinofaringe o la faringe puede persistir durante meses en forma asintomática. En situaciones no epidémicas, 10% de la población está colonizada. El contacto doméstico con un enfermo con meningococo o un portador de la bacteria, el hacinamiento doméstico o institucional, la exposición al humo de tabaco y una infección respiratoria superior vírica son factores de riesgo para la colonización y enfermedad invasiva.

Patogenia. Los meningococos colonizan las vías respiratorias superiores, se interiorizan por las células mucosas no ciliadas, entran a la submucosa y llegan a la corriente sanguínea. Si la multiplicación bacteriana es lenta, la bacteria puede sembrar sitios locales como las meninges. Si la multiplicación es rápida se produce meningococemia. La morbilidad y la mortalidad de la meningococemia guardan relación directa con la cantidad de endotoxina circulante, que puede ser 10 a 1 000 veces más alta que los niveles que se observan en bacteriemias por otros microorganismos gramnegativos. Durante la enfermedad meningocócica pueden surgir deficiencias de antitrombina y de las proteínas C y S; asimismo, existe una relación negativa importante entre la actividad de la proteína Y y el riesgo de mortalidad. Los anticuerpos contra el polisacárido capsular específico del serogrupo constituyen la principal defensa del hospedador. La producción de anticuerpos protectores se induce por la colonización con bacterias no patógenas que tienen antígenos de reactividad cruzada. La deficiencia de los componentes tardíos del complemento C5-C9 puede causar infecciones recurrentes.

Manifestaciones clínicas

- Enfermedad respiratoria clínica en la mayoría de los adultos. El serogrupo Y causa neumonía, muy frecuente en poblaciones militares.
- La meningococcemia sin meningitis ocurre en cerca del 10 al 30% de los individuos con enfermedad meningocócica. Las manifestaciones clínicas incluyen las siguientes:

1. Fiebre, escalofrío, náusea, vómito, mialgias, postración.
2. Exantema: máculas eritematosas, sobre todo en el tronco y las extremidades, que se vuelven petequiales y, en casos graves, purpúricas; a veces confluyen en ampollas hemorrágicas que sufren necrosis y se ulceran.
3. La enfermedad fulminante se acompaña de lesiones cutáneas hemorrágicas y coagulación intravascular diseminada (*disseminated intravascular coagulation*, DIC); tal vez sea la forma más rápidamente letal de choque séptico en los seres humanos. El síndrome de Waterhouse-

Friderichsen consiste en microtrombosis inducida por DIC, hemorragia, lesión hística e insuficiencia suprarrenal.

4. La morbilidad a largo plazo incluye pérdida de piel, extremidades o dedos a causa de necrosis isquémica e infarto.
5. La meningococcemia crónica es un síndrome raro con fiebre episódica, exantema y artralgias que dura semanas a meses. Si se trata con esteroides, este trastorno puede volverse fulminante o evolucionar a meningitis.

- Por lo general, los individuos con meningitis se presentan luego de más de 24 h de enfermedad, con cefalea, náusea y vómito, rigidez cervical, letargo y confusión. Las lesiones petequiales o purpúricas ayudan a distinguir esta forma de meningitis bacteriana de otros tipos. El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) revela aumento en la concentración de proteína, concentración baja de glucosa y leucocitosis neutrofílica. Las secuelas incluyen retraso mental, sordera y hemiparesia.
- La artritis se presenta en casi el 10% de los casos de enfermedad meningocócica.

Diagnóstico. El diagnóstico definitivo depende del aislamiento del microorganismo de líquidos corporales que debían ser estériles. La tinción de Gram del LCR tiene resultado positivo en cerca del 85% de los pacientes con meningitis meningocócica; si los resultados son positivos en ausencia de leucocitosis en LCR, el pronóstico es malo. Las pruebas con reacción en cadena de la polimerasa en la capa leucocítica o en el LCR son más sensibles que la tinción de Gram o las pruebas de aglutinación del látex para polisacáridos meningocócicos y no se modifican con el tratamiento antibiótico previo.

Rx Tratamiento de las infecciones meningocócicas

Véase el **cuadro 95-1**. El tratamiento glucocorticoide (10 mg IV 15 min antes de la primera dosis de antibiótico y luego c/6 h por cuatro días) es motivo de controversia, pero muchos expertos lo recomiendan. Los pacientes con meningococcemia fulminante requieren tratamiento de apoyo enérgico que incluye reanimación vigorosa con líquidos, ventilación electiva, fármacos presores, plasma fresco congelado (en sujetos con parámetros de coagulación anormales) y tratamiento glucocorticoide complementario (hidrocortisona, 1 mg/kg c/6 h) para la reserva suprarrenal anormal. Se recomienda proteína C activada (24 μg/kg por hora en infusión continua durante 96 h) para sujetos con septicemia grave de cualquier causa y calificación APACHE II mayor de 25; los pacientes con meningococcemia son los que tienen mayor probabilidad de beneficiarse con este tratamiento. Si el recuento plaquetario es menor de 50 000/μl o si existe hemorragia activa, no debe administrarse la proteína C activada.

Pronóstico. Choque, exantema purpúrico o equimótico, cifra leucocítica baja o normal, edad de 60 años o más, coma, ausencia de meningitis, trombocitopenia y velocidad baja de eritrosedimentación son factores relacionados con mayor riesgo de muerte. La recepción de antibióticos antes del ingreso al hospital se relaciona con un mejor pronóstico en algunos estudios.

Prevención

- Vacunas. En 2005, en Estados Unidos se autorizó una vacuna meningocócica conjugada con actividad contra los serogrupos A, C, Y y W-135, pero no contra el serogrupo B. La vacuna conjugada tiene mayor efecto inmunogénico y es probable que confiera una protección más duradera que la vacuna de polisacárido disponible antes. También se espera que la vacuna conjugada reduzca la portación asintomática de *N. meningitidis* y produzca inmunidad grupal. En vista de estas consideraciones, ahora se recomienda la vacuna meningocócica conjugada para la

CUADRO 95-1 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO, QUIMIOPROFILAXIS Y VACUNACIONES PARA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA

***Tratamiento antibiótico*[a]**

1. Ceftriaxona 2 g IV c/12 h (100 mg/kg al día) o cefotaxima 2 g IV c/4 h
2. Para *N. meningitidis* sensible a la penicilina: penicilina G 18-24 millones de unidades al día divididas en dosis c/4 h (250 000 unidades/kg al día)
3. Cloranfenicol 75-100 mg/kg al día dividido en dosis c/6 h
4. Meropenem 1.0 g (niños, 40 mg) IV c/8 h
5. En una epidemia en países en vías de desarrollo: cloranfenicol de acción prolongada en suspensión oleosa, dosis única
   - Adultos: 3.0 g (6 ml)
   - Niños 1-15 años: 100 mg/kg
   - Niños <1 año: 50 mg/kg

***Quimioprofilaxis*[b]**

Rifampicina (oral)
- Adultos 600 mg c/12 h por dos días
- Niños ≥1 mes de edad: 10 mg/kg c/12 h por dos días
- Niños <1 mes de edad: 5 mg/kg c/12 h por dos días

Ciprofloxacina (oral)
- Adultos; 500 mg, una dosis

Ofloxacina (oral)
- Adultos: 400 mg, una dosis

Ceftriaxona (IM)
- Adultos: 250 mg, una dosis
- Niños <15 años: 125 mg, una dosis

Azitromicina (oral)
- 500 mg, una dosis

***Vacunación*[c]**

Vacuna A, C, Y, W-135 o vacuna A, C
- Inyección subcutánea 0.5 ml, única

Nuevas vacunas meningocócicas conjugadas C; A, C, y A, C, Y, W-135[d]

[a] Los pacientes con meningitis meningocócica deben recibir tratamiento antibiótico durante cinco días, al menos.
[b] Se recomienda el uso en contactos cercanos de los enfermos o si no se usa ceftriaxona como tratamiento primario.
[c] En la actualidad, su empleo casi siempre se limita al control de epidemias y para individuos con riesgo alto de enfermedad meningocócica. La eficacia de la vacuna se desvanece luego de 3 a 5 años y es ineficaz en pacientes menores de 2 años de edad.
[d] Estas vacunas parecen brindar inmunidad a niños pequeños, inmunidad prolongada e inmunidad de grupo (descenso de transmisión y colonización); véase la sección "Prevención" del texto.

vacunación rutinaria de todas las personas de 11 a 18 años de edad y para las de dos a 55 años de edad con riesgo alto de enfermedad meningocócica.

- Quimioprofilaxis antibiótica: véanse las opciones profilácticas en el cuadro 95-1. Los contactos domésticos u otros contactos cercanos (p. ej., en guarderías, personas expuestas a secreciones orales del paciente) tienen un riesgo más de 400 veces mayor de contraer la enfermedad meningocócica que la población general.
- Es necesario el aislamiento respiratorio de los individuos hospitalizados durante las primeras 24 h de tratamiento.

INFECCIONES POR *LISTERIA*

Etiología y epidemiología. *Listeria monocytogenes* es un patógeno transmitido en los alimentos que puede causar infecciones graves, sobre todo en embarazadas y sujetos con mala respuesta inmunitaria. Es un bacilo grampositivo sin esporulación que muestra movilidad cuando se cultiva a temperaturas bajas. La listeriosis puede aparecer después de la ingestión de alimento contaminado. *Listeria* puede encontrarse en alimentos procesados y no procesados, como quesos suaves, carnes tipo *delicatessen, hot dogs*, leche y ensaladas frías.

Manifestaciones clínicas. *Listeria* produce varios síndromes clínicos, de los cuales los más frecuentes son la meningitis y la septicemia.

- Gastroenteritis. La gastroenteritis puede desarrollarse 48 h después de la ingestión de alimentos contaminados con un inóculo grande de la bacteria. La listeriosis debe tenerse en cuenta en los brotes de gastroenteritis cuando son negativos los cultivos para los otros patógenos probables.
- Bacteriemia. El paciente se presenta con fiebre, escalofrío, mialgia y artralgia. Los hallazgos neurológicos o meníngeos sugieren el diagnóstico. La endocarditis es infrecuente y se relaciona con índices de mortalidad de 35 a 50%.
- Meningitis. *Listeria* causa cerca del 5 al 10% de los casos de meningitis extrahospitalaria en adultos. En Estados Unidos, los índices de mortalidad por caso son de 15 a 26%. La meningitis por *Listeria* difiere de la causada por otras bacterias en que su presentación a menudo es subaguda y el perfil de líquido cefalorraquídeo revela menos de 1 000 leucocitos/μl, con predominio menos marcado de leucocitos polimorfonucleares. En cerca del 30 al 40% de los casos hay concentraciones bajas de glucosa y tinción de Gram positiva.
- Meningoencefalitis e infección del sistema nervioso central (SNC). *Listeria* puede invadir en forma directa el parénquima cerebral y producir cerebritis o un absceso focal. La invasión del tallo encefálico puede causar rombencefalitis. Los pacientes presentan fiebre y cefalea, seguidas de alteraciones asimétricas en los nervios craneales, signos cerebelares y defectos hemiparésicos o hemisensitivos.
- Infección en embarazadas y neonatos. La listeriosis es una infección grave en el embarazo. Casi siempre hay bacteriemia y las pacientes se presentan con una enfermedad febril inespecífica que incluye mialgias, artralgia, lumbalgia y cefalea. La afectación del SNC es infrecuente. La infección se desarrolla en 70 a 90% de los fetos de mujeres infectadas; casi 50% de los fetos infectados muere. Este riesgo puede reducirse con el tratamiento previo al parto. Las mujeres infectadas casi siempre tienen buena evolución después del parto. La infección fetal abrumadora por *Listeria* —granulomatosis infantiséptica— se caracteriza por microabscesos miliares y granulomas, más a menudo en la piel, el hígado y el bazo.

Diagnóstico. Para hacer un diagnóstico oportuno es necesario considerar la enfermedad en los grupos con riesgo: embarazadas, ancianos, neonatos, sujetos con mala respuesta inmunitaria (p. ej., receptores de trasplante, enfermos con cáncer, personas tratadas con antagonistas del factor de necrosis tumoral o glucocorticoides) y en individuos con enfermedades subyacentes crónicas (como diabetes o alcoholismo). La listeriosis se diagnostica cuando se cultiva la bacteria de sitios que debieran ser estériles, como sangre, LCR o líquido amniótico. *Listeria* puede confundirse con "difteroides" o neumococos en LCR con tinción de Gram, o puede tener tinción de Gram variable y confundirse con especies de *Haemophilus.*

Rx Tratamiento de las infecciones por *Listeria*

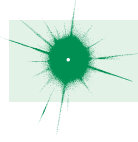
- Ampicilina es el fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones por *Listeria*; la penicilina también tiene actividad adecuada. Los adultos deben recibir ampicilina en dosis

de 2 g IV c/4 h. La mayoría de los expertos recomienda gentamicina (1.0 a 1.7 mg/kg c/8 h) para obtener un efecto sinérgico. En individuos alérgicos a la penicilina debe administrarse trimetoprim-sulfametoxazol (15 a 20 mg de TMP/kg IV al día dividido en dosis c/6 a 8 h). Estas dosis cubren la infección del SNC y la bacteriemia. Las cefalosporinas no son eficaces. Los neonatos deben recibir ampicilina y gentamicina, dosificadas por peso.

- La duración del tratamiento depende del síndrome: dos semanas para bacteriemia, tres para meningitis, seis a ocho para absceso cerebral o encefalitis y cuatro a seis semanas para endocarditis. La enfermedad neonatal de inicio temprano puede ser grave y requiere un curso terapéutico mayor de dos semanas.

Pronóstico. Con el tratamiento oportuno, 50 a 70% de los pacientes se recupera por completo, a menos que tengan un absceso cerebral o rombencefalitis. De los neonatos que nacieron vivos y recibieron tratamiento en una serie, 60% se recuperó del todo, 24% murió y 13% quedó con secuelas o complicaciones.

Prevención. Las embarazadas y otras personas con riesgo de listeriosis deben evitar los quesos suaves; también deben evitar o recalentar bien los alimentos que se expenden listos para comer y los alimentos precocinados.



Para obtener una descripción más detallada, véase Wetzler LM, Cap. 136, pág. 908, y Hohmann EL, Portnoy DA, Cap. 132, pág. 895, en HPMI-17.

96 Infecciones causadas por *Haemophilus, Bordetella, Moraxella* y microorganismos del grupo HACEK

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Etiología y epidemiología. *H. influenzae* es un pequeño cocobacilo gramnegativo pleomórfico. Las cepas con una cápsula de polisacárido se designan como serotipos del *a* al *f*. *H. influenzae* tipo b (Hib) es el que tiene mayor importancia clínica; causa enfermedad invasiva sistémica, sobre todo en lactantes y niños menores de seis años de edad. El uso de la vacuna conjugada para Hib ha disminuido mucho los índices de colonización y enfermedad invasiva por Hib. Las cepas no tipificables de *H. influenzae* (NTHi), que no tienen cápsula, causan enfermedad por invasión local de las superficies mucosas. Las cepas NTHi colonizan las vías respiratorias superiores de hasta 75% de los adultos sanos. *H. influenzae* se disemina por gotitas que viajan en el aire o por contacto directo con secreciones o fómites.

Manifestaciones clínicas

- *Haemophilus influenzae* tipo b
  1. La meningitis conlleva altos índices de morbilidad, 6% de los pacientes tiene hipoacusia sensorioneural; la cuarta parte tiene alguna secuela significativa; la mortalidad se aproxima al 5%.

2. La epiglotitis, que ocurre en niños mayores y a veces en adultos, causa celulitis de la epiglotis y tejidos supraglóticos que inicia con inflamación faríngea y progresa en poco tiempo hasta disfagia, babeo y obstrucción de las vías respiratorias.
3. Diversos: celulitis, neumonía, osteomielitis.

- *H. influenzae* no tipificable

1. Neumonía extrahospitalaria en adultos, sobre todo en personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) o SIDA. También causa exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
2. Diversos: otitis media de la infancia, septicemia puerperal, bacteriemia neonatal, sinusitis y, con menor frecuencia, infecciones invasivas (p. ej., osteomielitis, endocarditis).

Diagnóstico. Tinción de Gram y cultivo de muestras clínicas.

Rx Tratamiento de las infecciones por *H. influenzae*

- Meningitis por Hib en adultos: ceftriaxona (2 g c/12 h por una a dos semanas).
- Meningitis por Hib en niños: ceftriaxona (75 a 100 mg/kg al día, divididos en dos dosis administradas c/12 h) más dexametasona (0.6 mg/kg al día en cuatro dosis divididas por dos días al principio del régimen antibiótico para prevenir la hipoacusia).
- Epiglotitis: ceftriaxona (50 mg/kg al día durante una a dos semanas).
- NTHi: entre 20 y 35% de los aislados clínicos produce lactamasa β. Muchos fármacos son útiles: amoxicilina-clavulanato, cefalosporinas de amplio espectro, macrólidos nuevos (azitromicina o claritromicina) y fluoroquinolonas (en mujeres adultas sin embarazo).
- Las cepas de *H. influenzae* resistentes a ampicilina cuya resistencia se debe a proteínas de unión con penicilina alteradas y no a la producción de lactamasa β son cada vez más frecuentes en Europa y Japón.

Prevención. Se recomienda administrar la vacuna para Hib a todos los niños; la serie de inmunización debe iniciarse alrededor de los dos meses de edad. Los índices de ataques secundarios son altos entre los contactos domésticos de los pacientes con enfermedad por Hib. Todos los niños y adultos (salvo las embarazadas) de las viviendas con un caso de enfermedad por Hib y al menos un contacto con inmunización incompleta menor de cuatro años de edad deben recibir profilaxis con rifampicina oral.

TOS FERINA

Etiología. *Bordetella pertussis* causa tos ferina, una infección respiratoria aguda. *B. pertussis* es un bacilo aerobio gramnegativo de cultivo difícil que se une con las células epiteliales ciliadas de la rinofaringe, se multiplica en el mismo sitio y produce una amplia variedad de toxinas y productos con actividad biológica.

Epidemiología. La tos ferina es muy contagiosa. En las casas, los índices de ataques son de 80% entre contactos no inmunizados y 20% entre los inmunizados. La tos ferina se mantiene como causa importante de morbilidad y mortalidad infantil en los países en vías de desarrollo. En Estados Unidos, la incidencia ha aumentado en forma lenta desde 1976, sobre todo entre adolescentes y adultos. La tos persistente durante más de dos semanas en un adulto puede deberse a *B. pertussis* en 12 a 30% de los casos. La morbilidad y la mortalidad importantes se limitan a los lactantes menores de seis meses de edad.

Manifestaciones clínicas. Después de un periodo de incubación de siete a 10 días se desarrolla una enfermedad prolongada con tos. Los síntomas casi siempre son más intensos en lactantes y niños pequeños.

- La fase *catarral* es similar al resfriado común y dura una o dos semanas.
- Sigue la fase *paroxística* y dura dos a cuatro semanas. Se caracteriza por tos que a veces ocurre en crisis espasmódicas de cinco a 10 toses cada una. Los episodios se agravan por la noche. Puede haber vómito o "jadeo" después de un ataque de tos. Durante los espasmos es posible que haya apnea y cianosis. Los pacientes se encuentran cada vez más fatigados.
- Fase *convaleciente*: los síntomas se resuelven en uno a tres meses.

Diagnóstico

- En los casos no tratados, los cultivos de secreciones rinofaríngeas permanecen positivos durante un promedio de tres semanas después del inicio de la enfermedad. Las secreciones deben inocularse de inmediato en medios selectivos. Los resultados son positivos para el día cinco.
- En comparación con el cultivo, la reacción en cadena de la polimerasa de muestras rinofaríngeas es más sensible y produce resultados positivos durante más tiempo, tanto en sujetos tratados como no tratados. Los resultados se obtienen en unas horas.
- Aunque las pruebas serológicas pueden ser útiles en pacientes con síntomas que duran más de cuatro semanas, no existe acuerdo sobre criterios diagnósticos y las pruebas de anticuerpos no están disponibles en muchos sitios.

Rx Tratamiento de la tos ferina

- Macrólidos: eritromicina (1 a 2 g/día por una a dos semanas); claritromicina (250 mg c/12 h por una semana); azitromicina (500 mg en dosis de impregnación el día 1, luego 250 mg/día por cuatro días).
- Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) en pacientes que no toleran los macrólidos.
- Aislamiento respiratorio de individuos hospitalizados hasta que alcancen cinco días con antibióticos.

Prevención

- Quimioprofilaxis con macrólidos para contactos domésticos de pacientes, sobre todo si en la casa hay personas con alto riesgo de enfermedad grave (p. ej., niños menores de un año de edad).
- Inmunización: en Estados Unidos, las vacunas acelulares son seguras para niños mayores y adultos.

MORAXELLA CATARRHALIS

Etiología. *M. catarrhalis* es un coco gramnegativo parecido a *Neisseria*. Conserva el cristal violeta en la tinción de Gram y puede confundirse con *Staphylococcus aureus*. Es parte de la flora normal de las vías respiratorias superiores. *M. catarrhalis* coloniza hasta al 50% de los niños sanos y a 3 a 7% de los adultos sanos. La infección alcanza su incidencia máxima al final del invierno y principio de la primavera.

Manifestaciones clínicas

- Otitis media y sinusitis: *M. catarrhalis* es la tercera causa más frecuente de otitis media en niños y es un aislado importante en casos de sinusitis aguda y crónica.
- Traqueobronquitis purulenta y neumonía: la mayoría de los pacientes tiene más de 50 años de edad y padece enfermedad pulmonar obstructiva crónica (a menudo también con cáncer pulmonar).
- Los síntomas son leves a moderados, y la enfermedad invasiva es rara (p. ej., empiema).

Diagnóstico. Tinción de Gram y cultivos de esputo.

Rx Tratamiento de las infecciones por *M. catarrhalis*

Las bacterias del género *Moraxella* son susceptibles a las combinaciones de lactámico β con un inhibidor de la lactamasa β, cefalosporinas de segunda o tercera generación, doxiciclina, macrólidos nuevos, TMP-SMX y fluoroquinolonas. Las infecciones respiratorias deben tratarse con un curso de cinco días y la sinusitis por más tiempo.

EL GRUPO HACEK

Etiología. El grupo HACEK consiste en bacterias gramnegativas, de crecimiento lento y cultivo difícil cuyo crecimiento requiere dióxido de carbono. Residentes normales de la cavidad bucal, las bacterias HACEK pueden causar infecciones bucales locales y enfermedad sistémica grave, sobre todo endocarditis. Este grupo se conforma de varias especies de *Haemophilus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*.

Manifestaciones clínicas

- Endocarditis por HACEK. Hasta 3% de los casos de endocarditis infecciosa se deben a bacterias del grupo HACEK; la mayor parte de estos cuadros se deben a *A. actinomycetemcomitans*, especies de *Haemophilus* o *C. hominis*. A menudo los pacientes tienen valvulopatía subyacente. La embolización es frecuente, incluso en las presentaciones subagudas. En 28 a 71% de los pacientes se observan émbolos grandes y 85% presenta vegetaciones, a menudo muy grandes. Los cultivos pueden tardar hasta 30 días en tener resultados positivos, aunque la mayor parte de los cultivos que al final producen bacterias del grupo HACEK experimentan crecimiento en la primera semana, sobre todo con los nuevos sistemas de detección, como BACTEC.
- Especies de *Haemophilus: H. aphrophilus, H. parainfluenzae* y *H. paraphrophilus* causan más de la mitad de todos los casos de endocarditis por HACEK. Por lo general, los pacientes se presentan en los primeros dos meses de la enfermedad y 19 a 50% desarrolla insuficiencia cardiaca congestiva.
- *A. actinomycetemcomitans:* esta bacteria se aísla de las infecciones de tejidos blandos en relación con *Actinomyces israelii.* Causa enfermedad periodontal destructiva grave, que también es evidente a menudo en individuos con endocarditis.
- *C. hominis:* a diferencia de otras bacterias HACEK, *C. hominis* a menudo afecta la válvula aórtica. Por lo general, la infección prolongada precede al diagnóstico.
- *E. corrodens:* casi siempre es componente de infecciones mixtas; *E. corrodens* es frecuente en las heridas por mordeduras humanas, infecciones del tejido blando en cabeza y cuello, endocarditis e infecciones en consumidores de drogas intravenosas.
- *K. kingae:* esta bacteria es la tercera causa más frecuente de artritis séptica en niños menores de dos años y etiología frecuente de osteomielitis en ese mismo grupo de edad. La bacteriemia por *K. kingae* se observa en relación con estomatitis (p. ej., por el virus del herpes simple). A diferencia de otras infecciones por *K. kingae*, la endocarditis causada por esta bacteria surge en niños mayores y adultos. La inoculación de muestras clínicas (p. ej., líquido sinovial) en frascos para hemocultivo aerobio mejora la recuperación de este microorganismo.

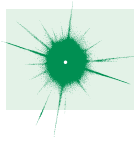
Rx Tratamiento de las infecciones por el grupo HACEK

Véanse en el **cuadro 96-1** los regímenes antibióticos usados en el tratamiento de la endocarditis y otras infecciones graves por bacterias HACEK. La endocarditis de válvula nativa debe tratarse durante cuatro semanas y la de prótesis valvular por seis. A diferencia de la endocarditis de prótesis valvular causada por otras bacterias gramnegativas, la causada por bacterias HACEK a menudo se cura con los antibióticos solos (o sea, sin intervención quirúrgica).

CUADRO 96-1 TRATAMIENTO DE ENDOCARDITIS Y OTRAS INFECCIONES GRAVES CAUSADAS POR EL GRUPO DE MICROORGANISMOS HACEK[a]

Microorganismo	Tratamiento inicial	Fármacos alternativos	Comentarios
Especies *Haemophilus, Actinobacillus actinomycetemcomitans*	Ceftriaxona (2 g/día)	Ampicilina-sulbactam (3 g de ampicilina c/6 h) *o* fluoroquinolonas[b]	Puede usarse ampicilina ± un aminoglucósido si la bacteria no produce lactamasa β.[c]
Cardiobacterium hominis	Penicilina (16-18 mU/día dividida en 6 dosis) o ampicilina (2 g c/4 h)	Ceftriaxona (2 g/día) *o* ampicilina-sulbactam (3 g de ampicilina c/6 h)	Puede agregarse un aminoglucósido (gentamicina, 3 mg/kg al día dividida en 3 dosis), pero su valor no está probado. La bacteria casi siempre es sensible a todo, pero hay informes de un alto nivel de resistencia a penicilina.
Eikenella corrodens	Ampicilina (2 g c/4 h)	Ceftriaxona (2 g/día) *o* fluoroquinolonas[b]	La bacteria casi siempre es resistente a clindamicina, metronidazol y aminoglucósidos.
Kingella kingae	Ceftriaxona (2 g/día) *o* ampicilina-sulbactam (3 g de ampicilina c/6 h)	Fluoroquinolonas[b]	La prevalencia de cepas productoras de lactamasa β va en aumento. La eficacia para infecciones invasivas se demuestra mejor con los tratamientos de primera línea.

[a] Deben hacerse pruebas de susceptibilidad en todos los casos para guiar el tratamiento.
[b] No se recomiendan las fluoroquinolonas para tratamiento de niños <17 años.
[c] Los lineamientos europeos para endocarditis recomiendan la adición de gentamicina (3 mg/kg al día divididos en tres dosis por dos a cuatro semanas).



Para obtener una descripción más detallada, véase Musher DM, Cap. 138, pág. 926; Murphy TF, Cap. 139, pág. 923; Barlam TF, Kasper DL, Cap. 140, pág. 926, y Halperin SA, Cap. 142, pág. 933, en HPMI-17.

97 Enfermedades causadas por bacterias entéricas gramnegativas, *Pseudomonas* y *Legionella*

INFECCIONES CAUSADAS POR BACTERIAS ENTÉRICAS GRAMNEGATIVAS

CONSIDERACIONES GENERALES

Los bacilos gramnegativos (*gram-negative bacilli*, GNB) son componentes normales de la flora colónica humana y pueden colonizar superficies mucosas y cutáneas en pacientes en instituciones de cuidados prolongados u hospitalizados. Cualquier órgano o cavidad corporal puede infectarse con GNB. *Escherichia coli* y, en menor grado, *Klebsiella* y *Proteus* causan la mayor parte de las infecciones. El aislamiento de GNB de cualquier sitio estéril casi siempre implica infección. El aislamiento de sitios no estériles requiere una correlación clínica. El tratamiento antibiótico apropiado oportuno mejora los resultados. La resistencia de GNB a múltiples fármacos (p. ej., por producción de lactamasas β de amplio espectro [*extended-spectrum* β-*lactamases*, ESBL] y lactamasas β AmpC) es cada vez más frecuente en todo el mundo. El tratamiento antibiótico empírico combinado es adecuado mientras se esperan los resultados de susceptibilidad.

INFECCIONES EXTRAINTESTINALES CAUSADAS POR *E. COLI* PATÓGENA

La mayor parte de los aislados de *E. coli* de infecciones sintomáticas fuera del tubo digestivo son distintos de las cepas comensales y de las cepas patógenas que producen infecciones intestinales.

Manifestaciones clínicas

- Infección de vías urinarias (*urinary tract infection*, UTI). *E. coli* es el patógeno más frecuente en todos los síndromes genitourinarios y causa 85 a 95% de las UTI agudas no complicadas.
- Infección abdominal y pélvica. Es el segundo sitio más frecuente de infección con cepas patógenas extraintestinales de *E. coli* (*extraintestinal pathogenic strains of* E. coli, ExPEC). Los síndromes incluyen peritonitis, abscesos intraabdominales y colangitis.
- Neumonía. En pacientes con enfermedades subyacentes y exposición a antibióticos, los índices de colonización y de neumonía por GNB son más altos. La ExPEC es causa frecuente de neumonía en residentes de instituciones de cuidados prolongados y en individuos hospitalizados. *E. coli* puede causar infiltrados nodulares multifocales con necrosis hística. Los índices de mortalidad son altos.
- Meningitis. Ocurre sobre todo en neonatos; se debe a cepas con serotipo capsular K1.
- Celulitis e infección musculoesquelética. *E. coli* a menudo contribuye a la infección de las úlceras por decúbito y úlceras diabéticas en extremidades inferiores. Cuando son cercanas al perineo, la

celulitis y las infecciones en sitios de quemaduras o de heridas quirúrgicas pueden ser causadas por *E. coli*. La osteomielitis, sobre todo la vertebral, es más frecuente de lo que suele apreciarse. *E. coli* compone hasta el 10% de los casos en algunas series.

- Bacteriemia. Puede provenir de la infección primaria en cualquier sitio, pero más a menudo se origina en las vías urinarias, después en el intestino y las vías biliares. Las infecciones endovasculares son infrecuentes, pero se han descrito.

Diagnóstico. La ExPEC crece en medios estándar. La mayor parte de las cepas fermentan la lactosa y son positivas al indol.

Rx Tratamiento de las infecciones extraintestinales causadas por *E. coli*

Los índices de resistencia a la ampicilina, las cefalosporinas de primera generación, el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) y las fluoroquinolonas van en aumento. Las ESBL son cada vez más frecuentes en *E. coli*. Por ahora, las cefalosporinas (en especial las de segunda, tercera y cuarta generaciones), monobactámicos, piperacilina-tazobactam, carbapenémicos y aminoglucósidos conservan actividad adecuada.

INFECCIONES INTESTINALES POR *E. COLI*

Al menos cinco "tipos patológicos" de *E. coli* causan sólo infecciones intestinales. (Para obtener una descripción más completa, véase cap. 89.)

1. *E. coli* productora de toxina shiga (*shiga toxin-producing* E. coli, STEC) y *E. coli* enterohemorrágica (*enterohemorrhagic* E. coli, EHEC). En contraste con otros tipos patológicos, STEC/EHEC causan infección con mayor frecuencia en los países desarrollados. *E. coli* O157:H7 pertenece a este tipo patológico. STEC/EHEC se relacionan con la ingestión de alimentos y agua contaminados o con transmisión de una persona a otra. La carne molida es una fuente alimentaria frecuente.
2. Tipos patológicos más frecuentes en los países en desarrollo.
   a. *E. coli* enterotoxígena (*enterotoxigenic* E. coli, ETEC): el microorganismo más frecuente de la diarrea del viajero.
   b. *E. coli* enteropatógena (*enteropathogenic* E. coli, EPEC): causa importante de diarrea entre los lactantes.
   c. *E. coli* enteroinvasiva (*enteroinvasive* E. coli, EIEC): causa colitis inflamatoria similar a la producida por *Shigella*.
   d. *E. coli* enteroagregante (*enteroaggregative* E. coli, EAEC) y con adhesión difusa: causa diarrea acuosa prolongada.

Diagnóstico. Casi nunca es necesario el diagnóstico específico, salvo cuando se trata de STEC/EHEC. En caso de diarrea líquida puede hacerse una búsqueda de cepas de *E. coli* que no fermenten sorbitol y así pueden tipificarse para identificar *E. coli* O157:H7. Sin embargo, la prueba para toxinas shiga o genes de la toxina es más sensible, específica y rápida.

Rx Tratamiento de las infecciones intestinales causadas por *E. coli*

Está indicado aplicar medidas de apoyo, sustituir agua y electrólitos y evitar los antibióticos en la infección por STEC/EHEC (ya que el uso de antibióticos aumenta el riesgo de síndrome hemolítico urémico).

INFECCIONES POR *KLEBSIELLA*

Etiología. *K. pneumoniae* coloniza el colon en 5 a 35% de los sujetos sanos y causa la mayor parte de las infecciones por *Klebsiella*. *K. oxytoca* produce infecciones en instituciones de cuidados pro-

longados y dentro del hospital. *K. rhinoscleromatis* y *K. ozaenae* infectan a los pacientes en climas tropicales.

Manifestaciones clínicas

- Neumonía. Ocurre sobre todo en pacientes con enfermedad subyacente (p. ej., alcoholismo, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Los residentes de instituciones de cuidados prolongados y los individuos hospitalizados tienen mayores índices de colonización bucofaríngea e infecciones pulmonares más frecuentes por *K. pneumoniae*. La presentación es similar a la de la neumonía causada por otros GNB entéricos, con esputo purulento e infiltrados pulmonares en la radiografía torácica. La infección puede progresar a necrosis pulmonar, derrame pleural y empiema.
- Infección de vías urinarias. *K. pneumoniae* causa 1 a 2% de los casos de cistitis no complicada y 5 a 17% de los casos de UTI complicada.
- Infecciones abdominales. El espectro es similar al de *E. coli*, pero ocurre con menor frecuencia.
- Celulitis e infecciones de tejido blando. Afectan más a menudo tejidos desvitalizados en hospedadores con mala respuesta inmunitaria. *K. pneumoniae* causa algunas infecciones en sitios quirúrgicos.
- Diversos. La bacteriemia puede provenir de una infección primaria en cualquier sitio.
- Otras infecciones. Incluyen endoftalmitis, sinusitis intrahospitalaria, osteomielitis.

Diagnóstico. *Klebsiella* casi siempre fermenta la lactosa, aunque las subespecies *rhinoscleromatis* y *ozaenae* no son fermentadoras y son negativas al indol.

Rx Tratamiento de las infecciones por *Klebsiella*

Las bacterias *Klebsiella* son resistentes a ampicilina y ticarcilina. Su resistencia a las cefalosporinas de tercera generación va en aumento, al igual que la frecuencia de aislados con ESBL. La resistencia a fluoroquinolonas va en aumento, sobre todo entre las cepas que contienen ESBL. Es prudente el tratamiento empírico de la infección por *Klebsiella* grave o relacionada con atención a la salud con amikacina y carbapenémicos. Los índices de resistencia a tigeciclina son bajos, pero la experiencia clínica con este fármaco es escasa.

INFECCIONES POR *PROTEUS*

Etiología. *P. mirabilis* es parte de la flora colónica hasta en la mitad de las personas sanas y causa 90% de las infecciones por *Proteus*. *P. vulgaris* y *P. penneri* se aíslan sobre todo de pacientes en hospitales e instituciones de cuidados prolongados.

Manifestaciones clínicas. *Proteus* causa 1 a 2% de las UTI no complicadas, 5% de las UTI intrahospitalarias y 10 a 15% de las UTI complicadas, sobre todo las relacionadas con catéteres urinarios. Los individuos con cateterización prolongada tienen índices de prevalencia de la infección por *Proteus* de 20 a 45%. *Proteus* produce niveles altos de ureasa, alcaliniza la orina e induce la formación de cálculos de estruvita. Casi siempre es necesario extraer los cálculos o retirar el catéter urinario para curar la infección. La infección rara vez ocurre en otros sitios.

Diagnóstico. Las cepas de *Proteus* casi siempre son negativas para lactosa y presentan motilidad muy activa en placas de agar. *P. mirabilis* es negativo para indol, mientras que casi todas las demás cepas de *Proteus* son positivas.

Rx Tratamiento de las infecciones por *Proteus*

P. mirabilis es susceptible a la mayor parte de los fármacos. La resistencia a la ampicilina, las cefalosporinas de primera generación y las quinolonas va en aumento. *P. vulgaris* y *P. penneri* son

más resistentes. El imipenem, las cefalosporinas de cuarta generación, los aminoglucósidos y el TMP-SMX tienen actividad excelente.

OTROS PATÓGENOS ENTÉRICOS GRAMNEGATIVOS

Enterobacter (p. ej., *E. cloacae, E. aerogenes*), *Acinetobacter* (p. ej., *A. baumannii*), *Serratia* (p. ej., *S. marcescens*) y *Citrobacter* (p. ej., *C. freundii, C. koseri*) casi siempre causan infecciones intrahospitalarias. Estas bacterias se relacionan con focos ambientales húmedos. Los factores de riesgo incluyen inmunosupresión, enfermedad concomitante, uso previo de antibióticos y estancia en la unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit,* ICU). Las infecciones causadas por *Morganella* (p. ej., *M. morganii*) y *Providencia* (p. ej., *P. stuartii, P. rettgeri*) se parecen a las causadas por *Proteus* en términos de epidemiología, patogenia y manifestaciones clínicas, pero ocurren de manera casi exclusiva en residentes de instituciones de cuidados prolongados y, en menor grado, en pacientes hospitalizados.

Manifestaciones clínicas

- Neumonía, sobre todo relacionada con ventilador.
- Infección urinaria, en especial relacionada con catéter. *Morganella* y *Providencia* tienen una relación muy fuerte con la cateterización prolongada (más de 30 días).
- Infección relacionada con dispositivo intravascular, infección de sitio quirúrgico e infección abdominal.
- Enfermedad biliar relacionada con *Enterobacter.*
- *Acinetobacter* ha causado infecciones de tejido blando y hueso entre soldados con lesiones de batalla.

Rx Tratamiento de otros patógenos entéricos gramnegativos

La resistencia significativa a los antibióticos dificulta el tratamiento. El imipenem y los aminoglucósidos (amikacina más que gentamicina) son los que tienen actividad más confiable y las cefalosporinas de cuarta generación a menudo tienen actividad excelente. Con frecuencia, *Enterobacter* es resistente a las cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos. *Acinetobacter* puede ser susceptible a los lactámicos β con un inhibidor de lactamasa β, pero estos fármacos no tienen actividad importante contra *Enterobacter* o *Citrobacter*. La prueba de susceptibilidad es indispensable. Algunos aislados conservan susceptibilidad sólo a colistina y polimixina B.

INFECCIONES POR *AEROMONAS*

A. hydrophila es la especie de *Aeromonas* que causa infección con mayor frecuencia. Las especies de *Aeromonas* proliferan en agua potable y agua dulce, y son causa putativa de gastroenteritis. *Aeromonas* causa bacteriemia y septicemia en lactantes y hospedadores con mala respuesta inmunitaria, sobre todo aquellos con cáncer, enfermedad hepatobiliar, traumatismo o quemaduras. Las bacterias pueden causar lesiones cutáneas similares a las del ectima gangrenoso que se observan con *P. aeruginosa. Aeromonas* causa infecciones intrahospitalarias relacionadas con catéteres, incisiones quirúrgicas y el uso de sanguijuelas.

Rx Tratamiento de las infecciones por *Aeromonas*

Aeromonas casi siempre es susceptible a fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacina en dosis de 500 mg orales c/12 h o 400 mg IV c/12 h), TMP-SMX (10 mg de TMP/kg al día divididos en tres o cuatro dosis), cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos.

INFECCIONES POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* Y MICROORGANISMOS RELACIONADOS

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Epidemiología. *P. aeruginosa* se encuentra en la mayor parte de los ambientes húmedos. Los múltiples factores que predisponen a la infección por *P. aeruginosa* incluyen interrupción de barrera cutánea o mucosa (p. ej., por quemaduras o traumatismo), inmunosupresión (p. ej., por neutropenia, SIDA o diabetes) y alteración de la flora bacteriana normal (p. ej., por tratamiento antibiótico de amplio espectro).

Datos de laboratorio. *P. aeruginosa* es un bacilo gramnegativo móvil que a menudo produce pigmento verde o azulado. Esta bacteria difiere de los GNB entéricos en que tiene reacción positiva en la prueba de oxidasa y no fermenta la lactosa.

Manifestaciones clínicas

- Bacteriemia
  1. *P. aeruginosa* ya no es una causa importante de bacteriemia con peligro para la vida en individuos neutropénicos ni en aquellos con lesiones por quemaduras. Hoy en día, la bacteriemia por *P. aeruginosa* es más frecuente entre los pacientes de la unidad de cuidados intensivos.
  2. En una pequeña minoría de pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* surgen lesiones cutáneas patognomónicas llamadas *ectima gangrenoso*. Inician como lesiones maculopapulares rojizas dolorosas que se vuelven negras y necróticas.
- Infecciones respiratorias: la más frecuente de todas las infecciones por *P. aeruginosa*
  1. Neumonía aguda: se manifiesta con fiebre, escalofrío y tos; puede tener una evolución fulminante con cianosis, taquipnea y toxicidad sistémica. La radiografía torácica muestra neumonía bilateral, muchas veces con densidades nodulares y cavitación. Ahora, este cuadro es infrecuente. La neumonía necrosante extrahospitalaria puede seguir a la inhalación de agua de jacuzzi contaminada con *P. aeruginosa*.
  2. Neumonía relacionada con ventilador (*ventilator-associated pneumonia*, VAP): *P. aeruginosa* se considera causa importante de VAP, aunque la colonización puede ser difícil de distinguir de la infección verdadera. En cuanto al cuadro clínico, la mayoría de los pacientes presenta infiltrados de progresión lenta, aunque el avance es rápido en algunos casos. Los infiltrados pueden volverse necróticos. Debe hacerse lavado broncoalveolar o el muestreo con cepillo protegido de las vías respiratorias distales para apoyar el diagnóstico de neumonía por *P. aeruginosa*.
- Infecciones respiratorias crónicas en pacientes con trastornos subyacentes o predisponentes (p. ej., fibrosis quística o bronquiectasias).
- Endocarditis: ocurre sobre todo en consumidores de drogas intravenosas y en pacientes con prótesis valvulares.
- Infecciones óseas y articulares
  1. Infección de la articulación esternoclavicular: es complicación del consumo de drogas inyectadas.
  2. Osteomielitis vertebral: se relaciona con UTI en ancianos y con consumo de drogas inyectadas.
  3. Osteomielitis del pie: aparece después de heridas por punción plantar, casi siempre a través de zapatos tenis. Esta infección es más frecuente en los niños.
- Infecciones del sistema nervioso central: son raras, casi siempre secundarias a procedimientos quirúrgicos o traumatismo craneoencefálico.
- Infecciones oculares: puede haber queratitis, úlcera corneal y endoftalmitis, casi siempre por traumatismo o lesión superficial por lentes de contacto. Estas infecciones son entidades de evolución rápida que demandan intervención terapéutica inmediata.

- Infecciones del oído
  1. Otitis externa ("oído de nadador").
  2. Otitis externa maligna: ocurre sobre todo en pacientes diabéticos ancianos. Los síntomas de presentación habituales son disminución auditiva y dolor ótico intenso. Si la infección se diagnostica en etapas avanzadas de la evolución es probable que los pacientes se presenten con parálisis de nervios craneales o trombosis del seno cavernoso. La infección afecta al cartílago auricular y, a veces, la apófisis mastoides y la cresta petrosa. El tratamiento es el mismo que para la osteomielitis.
- Infecciones de las vías urinarias: complicadas o intrahospitalarias.
- Infecciones de piel y tejido subcutáneo: foliculitis y otras lesiones papulares y vesiculares vinculadas con tinas de hidromasaje y albercas.
- Infecciones en individuos neutropénicos febriles: *P. aeruginosa* siempre se considera en el tratamiento empírico de estos pacientes. Los síndromes clínicos más frecuentes son bacteriemia, neumonía e infecciones de tejido blando, que se manifiestan sobre todo como ectima gangrenoso.
- Infecciones en pacientes con SIDA: las infecciones por *P. aeruginosa* son más frecuentes entre los individuos con SIDA. La neumonía se acompaña de una elevada frecuencia de enfermedad cavitaria. Desde el advenimiento del tratamiento antirretrovírico, la incidencia de la infección por *P. aeruginosa* ha disminuido entre estos enfermos, pero aún ocurre y muy a menudo se manifiesta como sinusitis.

Rx Tratamiento de las infecciones por *P. aeruginosa*

Véase el **cuadro 97-1** para conocer las opciones y esquemas antibióticos. Las infecciones graves o que ponen en peligro la vida casi siempre se tratan con dos antibióticos a los que la cepa infectante sea sensible, aunque no hay evidencia de que esta estrategia sea más eficaz que el tratamiento con un solo fármaco desde la introducción de los lactámicos β.

BACTERIAS RELACIONADAS CON ESPECIES DE *PSEUDOMONAS*

***Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia*.** *S. maltophilia* es un patógeno intrahospitalario; la mayor parte de los casos de infección ocurre en el marco de un tratamiento antibiótico previo de amplio espectro que erradicó la flora normal en pacientes con mala respuesta inmunitaria. *S. maltophilia* causa neumonía, sobre todo VAP. La neumonía bacteriémica por *S. maltophilia* puede causar choque séptico en pacientes de la ICU. Se ha descrito infección de un catéter venoso central (más a menudo en individuos con cáncer) y ectima gangrenoso en pacientes neutropénicos.

B. cepacia se reconoce como un patógeno intrahospitalario resistente a antibióticos en pacientes de la ICU. Esta bacteria puede colonizar las vías respiratorias durante el tratamiento antimicrobiano de amplio espectro y es causa de VAP, infección relacionada con catéter e infección de heridas. *B. cepacia* puede causar en poco tiempo un síndrome letal de insuficiencia respiratoria y septicemia en enfermos con fibrosis quística.

Rx Tratamiento de las infecciones por *S. maltophilia* y *B. cepacia*

La resistencia intrínseca a muchos antibióticos limita el tratamiento. El fármaco preferible es TMP-SMX (15 a 20 mg de TMP/kg al día). Además, *A. maltophilia* a menudo es susceptible a ticarcilina-clavulanato y levofloxacina, mientras que *B. cepacia* con frecuencia es susceptible a meropenem y doxiciclina.

Microorganismos diversos. La melioidosis es endémica del sureste asiático y se debe a *Burkholderia pseudomallei*. El muermo se relaciona con el contacto cercano con caballos y se produce por *Bur-*

CUADRO 97-1 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE INFECCIONES DEBIDAS A *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* Y MICROORGANISMOS RELACIONADOS

Infección	Antibióticos y dosis	Otras consideraciones
Bacteriemia		
Hospedador no neutropénico	*Tratamiento único*: Ceftazidima (2 g c/8 h IV) o cefepima (2 g c/12 h IV) *Tratamiento combinado*: Piperacilina-tazobactam (3.375 g c/4 h IV) o imipenem (500 mg c/6 h IV) o meropenem (1 g c/8 h IV) *más* Amikacina (7.5 mg/kg c/12 h o 15 mg/kg c/24 h IV)	Agregar un aminoglucósido para pacientes en choque y en regiones u hospitales con índices altos de resistencia a los fármacos lactámicos β primarios. Puede usarse tobramicina en lugar de amikacina (si la susceptibilidad lo permite).
Hospedador neutropénico	Cefepima (2 g c/8 h IV) o todos los demás fármacos en las dosis descritas	
Endocarditis	Regímenes antibióticos como para bacteriemia por 6-8 semanas	La resistencia durante el tratamiento es frecuente. En caso de recaída es necesaria la cirugía.
Neumonía	Fármacos y dosis como para bacteriemia, excepto que los carbapenémicos disponibles no deben ser los fármacos primarios por los altos índices de resistencia durante el tratamiento.	Los lineamientos de la IDSA recomiendan la adición de un aminoglucósido o ciprofloxacina. La duración del tratamiento es de 10 a 14 días.
Infección ósea, otitis externa maligna	Cefepima o ceftazidima en las mismas dosis que para bacteriemia; los aminoglucósidos no son un elemento necesario del esquema; puede usarse ciprofloxacina (500-750 mg orales c/12 h)	La duración del tratamiento varía con el fármaco usado (p. ej., 6 semanas para un lactámico β; al menos 3 meses con tratamiento oral, salvo en osteomielitis por heridas por punción, en las que el esquema debe durar 2-4 semanas).
Infección del sistema nervioso central	Ceftazidima o cefepima (2 g c/8 h IV) o meropenem (1 g c/8 h IV)	Es probable que los abscesos y otras infecciones en espacios cerrados requieran drenaje. La duración del tratamiento es ≥2 semanas.
Infección ocular		
Queratitis, úlcera	Tratamiento tópico con gotas de tobramicina/ciprofloxacina/levofloxacina	Usar las máximas potencias disponibles o combinaciones preparadas en farmacia.
Endoftalmitis	Ceftazidima o cefepima como para infección del sistema nervioso central *más* Tratamiento tópico	

(*continúa*)

CUADRO 97-1 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE INFECCIONES DEBIDAS A *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* Y MICROORGANISMOS RELACIONADOS (*CONTINUACIÓN*)

Infección	Antibióticos y dosis	Otras consideraciones
Infección de vías urinarias	Ciprofloxacina (500 mg orales c/12 h) o levofloxacina (750 mg c/24 h) o cualquier aminoglucósido (dosis diaria total administrada una vez al día)	Puede haber recaída si existe obstrucción o un cuerpo extraño.
Infección por *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos	Colistina (100 mg c/12 h IV) por el periodo más corto posible para obtener respuesta clínica	Las dosis usadas varían. Es necesario ajustar la dosis en insuficiencia renal. Puede agregarse colistina inhalada para neumonía (100 mg c/12 h).
Infección por *Stenotrophomonas maltophilia*	TMP-SMX (1 600/320 mg c/12 h IV por 14 días) Ticarcilina-clavulanato (3.1 g c/4 h IV por 14 días)	La resistencia a todos los fármacos va en aumento. Levofloxacina es una alternativa, pero hay poca experiencia clínica publicada con este fármaco.
Infección por *Burkholderia cepacia*	Meropenem (1 g c/8 h IV por 14 días) TMP-SMX (1 600/320 mg c/12 h IV por 14 días)	La resistencia a ambos fármacos va en aumento. No usarlos combinados por posible antagonismo.
Melioidosis, muermo	Ceftazidima (2 g c/6 h por 2 semanas) o meropenem (1 g c/8 h por 2 semanas) o imipenem (500 mg c/6 h por 2 semanas) *seguidos de* TMP-SMX (1 600/320 mg orales c/12 h por 3 meses)	Véase "Lecturas adicionales" en HPMI-17, cap. 145, para obtener más detalles sobre el tratamiento y fármacos alternativos.

Nota: IDSA; *Infectious Diseases Society of America;* TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

kholderia mallei. Estas enfermedades se manifiestan como infecciones supurativas pulmonares o extrapulmonares crónicas, o como septicemia aguda.

INFECCIONES POR *LEGIONELLA*

Microbiología. Legionellaceae es una familia de bacilos gramnegativos aerobios intracelulares que crecen en agar de extracto de levadura con carbón amortiguado (*buffered charcoal yeast extract*, BCYE). *L. pneumophila* causa 80 a 90% de los casos de enfermedad por *Legionella;* los serogrupos 1, 4 y 6 son los más frecuentes. Dieciocho especies más, incluida *L. micdadei*, se han vinculado con infecciones en seres humanos.

Epidemiología. *Legionella* se encuentra en agua dulce y fuentes de agua construidas por seres humanos. Se han rastreado brotes hasta suministros de agua potable y a veces a torres de enfriamiento. Las bacterias se transmiten a las personas sobre todo por aspiración, aunque también pueden transmitirse en aerosol o por instilación directa a los pulmones durante las manipulaciones de las vías respiratorias. *Legionella* es la cuarta causa más frecuente de neumonía extrahospitalaria y representa 2 a 9% de los casos. Produce 10 a 50% de los casos de neumonía intrahospitalaria si el sistema de agua del hospital está colonizado con la bacteria. Los pacientes con enfermedad pulmonar crónica, que fuman, ancianos o sujetos con mala respuesta inmunitaria tienen un riesgo alto particular de sufrir la enfermedad. La inmunidad mediada por células es el principal mecanismo de defensa del hospedador.

Manifestaciones clínicas

- Fiebre de Pontiac: enfermedad similar a la gripe con periodo de incubación de 24 a 48 h. No se desarrolla neumonía, pero son frecuentes el malestar, la fatiga, las mialgias y la fiebre. La enfermedad se resuelve en forma espontánea y la recuperación llega en unos cuantos días.
- Enfermedad del legionario: es más grave que otras neumonías atípicas y tiene mayor probabilidad de obligar al ingreso a la unidad de cuidados intensivos.
  1. Después de un periodo de incubación (casi siempre de dos a 10 días) aparecen síntomas inespecíficos (p. ej., malestar, fatiga, cefalea, fiebre) que van seguidos de tos, casi siempre leve y no productiva.
  2. El dolor torácico (pleurítico o no pleurítico) puede ser prominente; a menudo hay disnea. El esputo casi siempre es escaso y puede tener estrías de sangre.
  3. Las manifestaciones digestivas (dolor, náusea, vómito, diarrea) pueden ser pronunciadas.
  4. Son más frecuentes la diarrea, la confusión, las fiebres intensas, la hiponatriemia, el aumento en los valores de las pruebas de función hepática, la hematuria, la hipofosfatemia y el incremento de la concentración de fosfocinasa de creatina que en otras neumonías.
  5. El corazón es el sitio extrapulmonar de afectación más frecuente (miocarditis, pericarditis y a veces endocarditis de prótesis valvular).
  6. La radiografía torácica revela infiltrados pulmonares, daño multilobular en muchos casos y derrame pleural hasta en 63% de los enfermos. En hospedadores con mala respuesta inmunitaria puede haber infiltrados nodulares, abscesos y cavidades.

Diagnóstico

- El esputo o las muestras broncoalveolares se someten a tinción de anticuerpo fluorescente directo (*direct fluorescent antibody,* DFA) y cultivo. La prueba de DFA es rápida y específica, pero menos sensible que el cultivo.
- Los cultivos en medios BCYE requieren tres a cinco días para mostrar crecimiento.
- El diagnóstico mediante pruebas de anticuerpo puede tardar 12 semanas.
- La prueba de antígeno urinario es rápida, barata, fácil de realizar, con sensibilidad sólo superada por la del cultivo y muy específica. Sólo es útil para *L. pneumophila* serogrupo 1, que causa 80% de las enfermedades. El antígeno urinario es detectable tres días después del inicio y casi

siempre desaparece en dos meses, aunque la positividad puede prolongarse si el paciente recibe glucocorticoides.

Rx Tratamiento de las infecciones por *Legionella*

- Los más eficaces son los nuevos macrólidos (p. ej., azitromicina, 500 mg/día, o claritromicina, 500 mg c/12 h por vía IV u oral) o fluoroquinolonas (p. ej., levofloxacina, 750 mg IV o 500 mg orales al día, o moxifloxacina, 400 mg orales al día). En los casos graves se recomienda rifampicina (100 a 600 mg c/12 h) combinada con cualesquiera de las clases de antibióticos mencionadas.
- Las alternativas son las tetraciclinas (doxiciclina, 100 mg c/12 h por vía IV u oral) o TMP-SMX (160/800 mg IV c/8 h o por vía oral c/12 h).
- Los hospedadores con buena respuesta inmunitaria pueden recibir 10 a 14 días de tratamiento, pero los que tienen mala respuesta inmunitaria deben recibir un curso terapéutico de tres semanas. Un curso de cinco a 10 días de azitromicina es suficiente porque este fármaco tiene semivida prolongada.

Pronóstico. La mortalidad se aproxima al 80% entre los sujetos con mala respuesta inmunitaria que no reciben tratamiento oportuno. Entre los pacientes con buena respuesta inmunitaria, la mortalidad puede aproximarse al 31% sin tratamiento, pero con la farmacoterapia adecuada varía entre 0 y 11%. La fatiga, la debilidad y los síntomas neurológicos pueden persistir más de un año.

Para obtener una descripción más detallada, véase Barlam TF, Kasper DL, Cap. 140, pág. 926; Sabria M, Yu VL, Cap. 141, pág. 929; Russo TA, Johnson JR, Cap. 143, pág, 937; y Ramphal R, Cap. 145, pág. 949, en HPMI-17.

98 Infecciones causadas por diversos bacilos gramnegativos

BRUCELOSIS

Etiología. Los microorganismos *Brucella* son parásitos intracelulares de un género que incluye cuatro especies principales: *B. melitensis* (adquirida por los seres humanos más a menudo de ovejas, cabras y camellos), *B. suis* (de cerdos), *B. abortus* (de ganado o búfalos) y *B. canis* (de perros). La brucelosis se transmite por ingestión, inhalación, o por exposición mucosa o percutánea. Por lo general, la enfermedad en los seres humanos se relaciona con la exposición a animales infectados o sus productos, ya sea en el ambiente laboral (p. ej., trabajo en rastros, granjeros) o doméstico (p. ej., consumo de alimentos contaminados, sobre todo lácteos).

Manifestaciones clínicas. Después de un periodo de incubación de una semana a varios meses se desarrolla fiebre ondulante, episodios de diaforesis, apatía, fatiga y anorexia crecientes, y síntomas

CUADRO 98-1 RADIOLOGÍA DE LA COLUMNA VERTEBRAL: DIFERENCIACIÓN ENTRE BRUCELOSIS Y TUBERCULOSIS

	Brucelosis	Tuberculosis
Sitio	Lumbar y otros	Dorsolumbar
Vértebras	Múltiples o contiguas	Contiguas
Discitis	Tardía	Temprana
Cuerpo	Intacto hasta fase tardía	La morfología se pierde pronto
Compresión canalicular	Rara	Frecuente
Epifisitis	Anterosuperior (signo de Pom)	General: regiones superior e inferior del disco, central, subperióstica
Osteofito	Anterolateral (pico de loro)	Inusual
Deformidad	Es infrecuente la deformidad en cuña	Cuña anterior, giba
Recuperación	Esclerosis, cuerpo completo	Variable
Absceso paravertebral	Pequeño, bien localizado	Frecuente y con pérdida discreta, apófisis transversa
Absceso en el psoas	Raro	Más probable

inespecíficos como cefalea, mialgias y escalofrío. La brucelosis a menudo se manifiesta con uno de tres patrones: una enfermedad febril similar, pero menos grave que la fiebre tifoidea; fiebre y monoartritis, casi siempre de cadera o rodilla, en un niño pequeño (artritis séptica), o fiebre prolongada con dolor lumbar o dolor en la cadera en un varón anciano (osteomielitis vertebral). La infección por *Brucella* puede causar linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, epididimitis con orquitis, daño neurológico y abscesos focales.

Diagnóstico. Debe alertarse al personal de laboratorio sobre el posible diagnóstico para que se aseguren de tomar las precauciones que impidan la exposición laboral. La bacteria se cultiva con éxito en 50 a 70% de los casos, pero la identificación del cultivo casi siempre tarda hasta seis semanas. Los cultivos que emplean sistemas BACTEC pueden ser negativos luego de tres semanas. Los análisis de aglutinación para IgM son positivos al comienzo de la infección. Un solo título $\geq$1:160 y 1:320-1:640 son diagnósticos en áreas no endémicas y endémicas, respectivamente. La brucelosis debe diferenciarse de la tuberculosis; si no es posible hacer la distinción, el régimen debe ajustarse para evitar el tratamiento inadvertido con un solo fármaco para tuberculosis (véase más adelante). La brucelosis tiende a causar menos destrucción ósea y articular que la tuberculosis (**cuadro 98-1**).

Rx Tratamiento de la brucelosis

- Se recomienda estreptomicina en dosis de 750 mg a 1 g al día (o gentamicina, 5 a 6 mg/kg al día) durante 14 a 21 días más doxiciclina en dosis de 100 mg c/12 h por seis semanas. La enfermedad compleja (p. ej., enfermedad neurológica significativa o endocarditis) requiere al menos tres a seis meses de tratamiento con múltiples fármacos.
- Alternativa: rifampicina (600 a 900 mg/día) más doxiciclina (100 mg c/12 h) por seis semanas. Puede administrarse trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) en lugar de doxiciclina, por ejemplo a niños o embarazadas.
- Existen recaídas en casi 30% de los casos, casi siempre por falta de cumplimiento terapéutico. Es necesario vigilar a los pacientes al menos durante dos años.

TULAREMIA

Epidemiología. Las infecciones humanas causadas por *Francisella tularensis* se producen por la interacción con insectos que muerden o succionan sangre (sobre todo garrapatas y tábanos), animales silvestres o domésticos (p. ej., conejos silvestres, ardillas) o del ambiente. La bacteria puede persistir por meses en lodo, agua y cadáveres de animales en descomposición. Más de la mitad de los casos estadounidenses ocurren en Arkansas, Oklahoma y Missouri. El microorganismo entra a la piel o mucosas a través de mordeduras o abrasiones asintomáticas, o se adquiere por inhalación o ingestión. *F. tularensis* es un agente potencial de bioterrorismo (véase cap. 32).

Manifestaciones clínicas. El periodo de incubación dura entre dos y 10 días. La tularemia a menudo inicia en forma súbita con fiebre, escalofrío, cefalea y mialgias. Puede desarrollarse uno de varios síndromes:

1. *Tularemia ulceroglandular* o *glandular* (75 a 85% de los casos).
   a. La marca distintiva es una úlcera indurada, eritematosa, que no cicatriza y dura una a tres semanas (forma ulceroglandular); comienza como pápula pruriginosa, se ulcera, tiene bordes bien delimitados y exudado amarillo, luego adquiere una base negra. Es posible que la lesión cutánea primaria no sea evidente en 5 a 10% de los casos (forma glandular).
   b. La linfadenopatía se relaciona con el sitio de la mordedura de garrapata; los afectados con mayor frecuencia en los adultos son los ganglios inguinales y femorales porque las mordeduras a menudo son en las piernas. Los ganglios linfáticos pueden ser fluctuantes y drenar en forma espontánea.
2. *Tularemia oculoglandular:* infección de la conjuntiva, casi siempre por contacto con dedos contaminados; produce conjuntivitis purulenta con adenopatía regional y dolor debilitante. La linfadenopatía preauricular dolorosa es única de la tularemia.
3. *Tularemia bucofaríngea* y *gastrointestinal:* se adquiere por ingestión; la infección puede presentarse con faringitis y adenopatía cervical, ulceraciones intestinales, adenopatía mesentérica, diarrea, náusea, vómito y dolor abdominal.
4. *Tularemia pulmonar:* la infección se adquiere por inhalación o diseminación hematógena. Los pacientes se presentan con tos productiva, disnea, dolor torácico pleurítico, infiltrados bilaterales lobulares o en parches, cavidades, derrames pleurales y empiema ocasionales en la radiografía torácica.
5. *Tularemia tifoídica:* consiste en fiebre y signos de septicemia sin hallazgos focales.

Diagnóstico

- Tinción policromática de muestras clínicas (la tinción de Gram es inútil).
- Pruebas serológicas por microaglutinación o prueba de aglutinación en tubo. Un solo título $\geq$1:160 o un aumento de cuatro veces en el título después de dos o tres semanas se consideran positivos.
- El cultivo es difícil e implica un riesgo considerable para el personal del laboratorio. Se han usado métodos con reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction,* PCR) para detectar el DNA de *F. tularensis* en muestras clínicas.

Rx Tratamiento de la tularemia

- La gentamicina se considera el fármaco de elección para adultos (5 mg/kg al día divididos en dos dosis) y niños (2.5 mg/kg c/8 h o 5 mg/kg c/12 h) con tularemia. La estreptomicina (1 g c/12 h) también es eficaz, pero la tobramicina no. Por lo general, se observa la defervescencia de la enfermedad en dos días, pero la curación de las lesiones cutáneas y los ganglios linfáticos puede tardar una o dos semanas. Tal vez haya supuración ganglionar tardía, con tejido necrótico estéril.

- La enfermedad leve a moderada que responde con rapidez puede tratarse durante cinco a siete días; de lo contrario, el tratamiento se administra por siete a 10 días.
- Las alternativas incluyen tetraciclinas o cloranfenicol (índices de recaídas de hasta 20%).
- Las fluoroquinolonas parecen alentadoras, pero aún no hay estudios clínicos.

PESTE

Epidemiología. *Yersinia pestis* causa peste, una de las enfermedades bacterianas más virulentas y letales. Se observa más a menudo en Asia, África y América; en Estados Unidos, la peste ocurre sobre todo en Nuevo México, Arizona, Colorado y California. Los hospedadores habituales son roedores silvestres y ratas; las ardillas terrestres, las marmotas de las praderas y las ardillas listadas son los principales hospedadores epizoóticos en Estados Unidos. Las mordeduras de pulga y el contacto directo con tejidos infectados o gotitas aéreas pueden causar infecciones en los seres humanos. *Y. pestis* es un microorganismo potencial para bioterrorismo (véase cap. 32).

Manifestaciones clínicas. Hay tres presentaciones principales.

1. *Peste bubónica:* la forma más frecuente, causada por la mordedura de una pulga infectada.
   a. Después de un periodo de incubación de dos a seis días, aparecen escalofrío, fiebre, mialgias y artralgias, cefalea, debilidad y signos de toxemia.
   b. En menos de 24 h aparece la adenopatía proximal al sitio de inoculación. Un ganglio crecido, o bubón, se vuelve doloroso y sensible. El tejido circundante presenta edema y eritema, pero no celulitis ni linfangitis.
   c. En el sitio de inoculación primaria puede haber una pápula, pústula, úlcera o escara.
   d. La enfermedad progresa a letargo, convulsiones, choque, insuficiencia orgánica y muerte.
2. *Peste septicémica*
   a. Infección abrumadora (sin bubones) con progresión hasta la insuficiencia multiorgánica, coagulación intravascular diseminada, hipotensión y muerte.
   b. Son frecuentes los síntomas digestivos (diarrea, náusea y vómito, dolor abdominal).
3. *Peste neumónica:* la forma más peligrosa para la vida.
   a. Después de un periodo de incubación de tres a cinco días aparecen en forma súbita escalofrío, fiebre, cefalea, mialgias, debilidad y somnolencia.
   b. Los signos pulmonares incluyen taquipnea, disnea, tos, producción de esputo, dolor torácico, hemoptisis y colapso circulatorio. Los hallazgos a la auscultación son mínimos. El esputo es acuoso, espumoso, teñido de sangre o francamente sanguinolento.
   c. La bronconeumonía progresa en poco tiempo hasta afectar múltiples lóbulos pulmonares en ambos pulmones, con necrosis por licuefacción y cavitación de las áreas consolidadas.
   d. La peste neumónica secundaria es un proceso intersticial difuso y puede ser menos infeccioso porque el esputo es espeso y escaso.

Diagnóstico. Se requiere un alto índice de sospecha clínica, además de un examen clínico y epidemiológico cuidadoso para establecer el diagnóstico oportuno e iniciar el tratamiento. Deben prepararse frotis y cultivo de las muestras de sangre, aspirados ganglionares, aspirados pulmonares y otros sitios apropiados. Los frotis deben examinarse de inmediato con tinción Wayson o Giemsa (*Y. pestis* tiene apariencia bipolar muy parecida a los alfileres de seguridad) y con tinción de Gram; también se somete a prueba de anticuerpo fluorescente directo, enzimoinmunoanálisis de adsorción o PCR. Las muestras de suero de la fase aguda y, si es posible, también de la fase convaleciente, deben someterse a pruebas serológicas. Un título aislado $>$1:128 o la conversión serológica (documentada por un aumento de cuatro veces o más en el título) se consideran diagnósticos. Se confirma con la prueba de inhibición de la hemaglutinina del antígeno F1, que es positiva en la mayor parte de los casos luego de una o dos semanas.

Tratamiento de la peste

- Sin tratamiento, más del 50% de los pacientes con peste bubónica y casi todos los enfermos con peste septicémica o neumónica mueren.
- El fármaco de elección es estreptomicina o gentamicina.
- Doxiciclina y cloranfenicol son fármacos alternativos.
- Los protocolos nacionales de respuesta contra bioterrorismo recomiendan la administración de gentamicina, ciprofloxacina y doxiciclina en caso de un ataque con *Y. pestis*.
- Las personas expuestas a enfermos con peste neumónica o que viajaron a una región en la que hay un brote de peste en evolución deben recibir un curso corto de profilaxis (cinco días) con doxiciclina (dosis de adulto, 100 a 200 mg c/12 a 24 h), ciprofloxacina (1 g c/12 h) o TMP-SMX (320 mg de TMP c/12 h).
- Los pacientes hospitalizados con peste neumónica deben mantenerse con precauciones para evitar el contagio por gotitas respiratorias hasta que se haya administrado tratamiento al menos por 48 horas.

INFECCIONES POR *BARTONELLA*

Las especies de *Bartonella* son bacterias gramnegativas que causan un conjunto de síndromes infecciosos. El tratamiento para estos síndromes se resume en el **cuadro 98-2**.

CUADRO 98-2 TRATAMIENTO DE ADULTOS CON ENFERMEDAD CAUSADA POR ESPECIES DE *BARTONELLA*[a]

Enfermedad	Tratamiento
Enfermedad por arañazo de gato	
Linfadenopatía	Considerar azitromicina (500 mg orales el día 1, luego 250 mg orales c/día por 4 días)
Retinitis	Doxiciclina (100 mg orales c/12 h por 4-6 semanas) *más* rifampicina (300 mg orales c/12 h por 4-6 semanas)
Angiomatosis bacilar	Eritromicina (500 mg orales c/6 h por 3 meses) *o* doxiciclina (100 mg orales c/12 h por 3 meses)
Peliosis bacilar	Eritromicina (500 mg orales c/6 h por 4 meses) *o* doxiciclina (100 mg orales c/12 h por 4 meses)
Endocarditis por *Bartonella*	
Sospechada	Gentamicina (3 mg/kg c/día IV por 14 días) *más* ceftriaxona (2 g IV c/día por 6 semanas) *con o sin* doxiciclina (100 mg orales c/12 por 6 semanas)
Confirmada	Gentamicina (3 mg/kg c/día IV por 14 días) *más* doxiciclina (100 mg orales c/12 h por 6 semanas)
Fiebre de trinchera	Doxiciclina (200 mg orales c/día por 4 semanas) *más* gentamicina (3 mg/kg c/día IV por 14 días)
Bartonelosis	
Fiebre de Oroya	Cloranfenicol (500 mg orales o IV c/6 h por 14 días) *más* un lactámico β *o* ciprofloxacina (500 mg c/12 h por 10 días)
Verruga peruana	Rifampicina (10 mg/kg orales c/día por 14 días) *o* estreptomicina (15-20 mg/kg c/día IM por 10 días)

[a] Basado en las recomendaciones de JM Rolain et al.: Antimicrob Agents Chemother, 2004;48:1921, con autorización.

ENFERMEDAD POR ARAÑAZO DE GATO

Esta infección se relaciona con exposición a gatos (sobre todo crías) con bacteriemia asintomática por *B. henselae*. La infección se transmite por un arañazo, mordedura o lamida; casi 40% de los casos se observa en adultos.

Manifestaciones clínicas. La aparición de una lesión localizada (pápula, vesícula o nódulo) va seguida dos a tres semanas después de linfadenopatía. En más del 90% de los pacientes aparece adenopatía solitaria unilateral o regional. Los ganglios son sensibles, firmes y móviles; cerca del 10% supura. Los síntomas sistémicos incluyen fiebre, malestar, cefalea, mialgias y anorexia. En los pacientes no tratados, la linfadenopatía casi siempre se resuelve en tres meses. Es posible que haya enfermedad diseminada y lo más frecuente es que afecte al sistema nervioso central (encefalitis, neurorretinitis), vísceras (hepatitis granulomatosa, esplenitis) o a los huesos.

Diagnóstico

- Pruebas serológicas para anticuerpo contra *B. henselae*.
- Biopsia o aspiración de ganglios linfáticos. Es preferible el análisis con PCR de una muestra de tejido; los cultivos rara vez son positivos.

ANGIOMATOSIS BACILAR Y PELIOSIS HEPÁTICA

Manifestaciones clínicas. Estas enfermedades, causadas por *B. henselae* y *B. quintana*, ocurren más a menudo en pacientes infectados con VIH y cifras de células CD4+ menores de 100/μl. Los individuos con angiomatosis bacilar se presentan con lesiones cutáneas indoloras, pero también hay tumoraciones o nódulos subcutáneos, placas no ulceradas y crecimientos verrugosos. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y varían desde un color bronceado hasta rojo o púrpura oscuro. A veces invaden los huesos subyacentes. Puede haber diseminación, afectar la bucofaringe, pulmones, corazón, intestinos, ganglios linfáticos, músculo o cerebro. Los enfermos con peliosis hepática presentan síntomas sistémicos inespecíficos, con o sin afectación cutánea.

Diagnóstico

- Los estudios radiográficos en la angiomatosis bacilar demuestran lesiones óseas líticas, mientras que las imágenes en la peliosis hepática revelan regiones hipodensas en el hígado.
- Hallazgos histopatológicos (sitios de angiogénesis e inflamación) y tinción Warthin-Starry positiva.

FIEBRE DE TRINCHERA

La causa de la fiebre de trinchera es *B. quintana* y puede presentarse con cuatro patrones: un episodio solitario de fiebre; una enfermedad febril con duración menor de una semana; fiebre quintana (episodios febriles de unos cinco días intercalados con intervalos asintomáticos de unos cinco días), y una enfermedad febril persistente y debilitante que dura más de un mes, con fiebre, cefalea, pérdida de peso y dolor en las piernas. El diagnóstico se hace por hemocultivo o estudios serológicos.

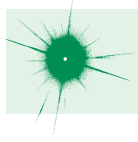
ENDOCARDITIS CON CULTIVO NEGATIVO

Las especies de *Bartonella* son causa importante de endocarditis con cultivo negativo. Los hemocultivos son positivos en cerca del 25% de los casos; el resultado mejora con la incubación prolongada (cuatro a seis semanas). Las pruebas serológicas o las pruebas con PCR para *Bartonella* en tejido valvular cardiaco pueden establecer el diagnóstico en pacientes con hemocultivos negativos.

FIEBRE DE OROYA Y VERRUGA PERUANA

Estas infecciones, causadas por *B. bacilliformis*, se transmiten por un mosquito simúlido que se encuentra en valles ribereños de los Andes. Los pacientes se presentan con fiebre y luego tienen

anemia profunda. Sin tratamiento, la mortalidad es alta. Durante la convalecencia pueden aparecer lesiones cutáneas (verrugas); estas lesiones casi siempre son pápulas o nódulos púrpuras rojizos, parecidos a las lesiones cutáneas de la angiomatosis bacilar. El diagnóstico se basa en la detección de microorganismos dentro de los eritrocitos en un frotis sanguíneo delgado teñido con técnica Wright-Giemsa o en el hemocultivo. La biopsia de las verrugas revela formación de nuevos vasos sanguíneos e hiperplasia endotelial.



Para obtener una descripción más detallada, véase Corbel MJ, Beeching NJ, Cap. 150, pág. 973; Jacobs RF, Schutze GE, Cap. 151, pág. 976; Dennis DT, Campbell GL, Cap. 152, pág. 980, y Spach DH, Darby E, Cap. 153, pág. 987, en HPMI-17.

99 Infecciones anaerobias

DEFINICIONES

- *Bacterias anaerobias:* requieren una tensión de oxígeno baja para su crecimiento; no crecen en la superficie de medios sólidos con 10% de dióxido de carbono en el aire.
- *Bacterias microaerofílicas:* crecen en una atmósfera con 10% de CO_2 en el aire o en condiciones anaerobias o aerobias, pero crecen mejor si sólo existe una pequeña cantidad de oxígeno atmosférico
- *Bacterias facultativas:* crecen en presencia o ausencia de aire.

TÉTANOS

Etiología, epidemiología y patogenia. El tétanos es un trastorno neurológico caracterizado por aumento del tono muscular y espasmos causados por tetanospasmina, una toxina producida por *Clostridium tetani. C. tetani* es un bacilo grampositivo anaerobio, con forma de baqueta, formador de esporas y que es ubicuo en la tierra. En Estados Unidos, la enfermedad se presenta en personas con inmunización inadecuada, sobre todo de raza distinta de la blanca y ancianos; en los países en desarrollo, el tétanos neonatal es el más frecuente. Después de la contaminación de las heridas (casi siempre heridas por punción), las esporas germinan si hay un bajo potencial de oxidorreducción (p. ej., por tejido desvitalizado o cuerpos extraños) y producen la toxina. Ésta bloquea la liberación de neurotransmisores inhibidores (glicina y ácido aminobutírico γ) en las terminaciones presinápticas, lo que produce rigidez a causa del aumento en la velocidad de disparo en reposo de las neuronas motoras α.

Manifestaciones clínicas

- *Tétanos generalizado:* una mediana de siete días después de la lesión (intervalo, tres a 14 días), los pacientes presentan trismo —aumento del tono de los músculos maseteros (mandíbula trabada)— así como contracción sostenida de los músculos faciales (risa sardónica), disfagia, rigidez o dolor cervical, contracción de los músculos de la espalda (opistótonos) y rigidez de la pared abdominal y los músculos proximales de las extremidades. El estado mental se conserva claro. Los enfermos a menudo permanecen afebriles. Los espasmos paroxísticos generalizados, ya sea espontáneos del todo o desencadenados por los estímulos incluso más ligeros, pueden

causar cianosis y daño ventilatorio. La disfunción autonómica puede causar hipertensión lábil, taquicardia, arritmias y paro cardiaco súbito.
- *Tétanos local:* sólo se afectan los músculos cercanos a la herida.
- *Tétanos neonatal:* ocurre en hijos de madres no inmunizadas, a menudo después de la contaminación del muñón umbilical y casi siempre es letal sin tratamiento.

Diagnóstico. El diagnóstico se establece sobre todo con los datos clínicos. Las concentraciones de enzimas musculares se incrementan.

Rx Tratamiento del tétanos

- Vigilancia y medidas de apoyo en una habitación tranquila de la unidad de cuidados intensivos.
- Administrar penicilina (10 a 12 mU/día IV por 10 días) o metronidazol (500 mg c/6 h o 1 g c/12 h) para eliminar las células vegetativas y cualquier otra fuente de toxina. La clindamicina y la eritromicina son alternativas.
- Administrar una dosis de inmunoglobulina humana tetánica (TIG, 3 000 a 6 000 unidades IM) para neutralizar la toxina no unida; dividir la dosis por el volumen elevado.
- Controlar los espasmos musculares con benzodiazepinas, como diazepam. A veces es necesaria la parálisis terapéutica con bloqueadores neuromusculares. Sin embargo, es posible que haya parálisis prolongada después de suspender estos fármacos.
- Inmunizar a los pacientes que se recuperan. La enfermedad natural no induce inmunidad.

Prevención
- Vacunación primaria: los adultos deben recibir dos dosis separadas por cuatro a ocho semanas y una tercera dosis seis a 12 meses después. Cada 10 años, los pacientes mayores de siete años de edad deben recibir un refuerzo de toxoide tetánico y diftérico (Td) adsorbido o vacuna para tétanos-difteria-tos ferina atenuada (Tdap). Debe aplicarse una sola dosis de Tdap a los adultos de 19 a 64 años de edad que no hayan recibido antes la vacuna Tdap.
- Tratamiento de heridas: administrar Td o Tdap si se desconoce el estado inmunitario del paciente, si la inmunización fue incompleta o si han pasado más de 10 años desde el último refuerzo. En heridas contaminadas o graves, aplicar Td si han pasado más de cinco años desde la última vacunación. Considerar TIG (250 unidades IM) para todas las heridas limpias o menores si se desconoce el estado de inmunidad del paciente o si la inmunización fue incompleta. La vacuna y el anticuerpo deben aplicarse en sitios separados.

Pronóstico. El índice de mortalidad es menor del 10% con el tratamiento óptimo. La recuperación casi siempre es completa, pero se prolonga cuatro a seis semanas. A veces se requiere apoyo prolongado con el respirador. El aumento del tono muscular y los espasmos menores pueden durar meses.

BOTULISMO

Etiología, epidemiología y patogenia. El botulismo es una enfermedad paralítica causada por neurotoxinas producidas por *Clostridium botulinum*, una bacteria anaerobia formadora de esporas. La neurotoxina inhibe la liberación del neurotransmisor acetilcolina. *C. botulinum* se encuentra en la tierra y en ambientes marinos de todo el mundo. Los tipos A, B, E y rara vez el F de la toxina botulínica causan enfermedad en los seres humanos. La mayor parte de los casos en Estados Unidos transmitida por alimentos se relaciona con alimentos enlatados en casa, sobre todo verduras, frutas y condimentos. El tipo E se relaciona con productos de pescado. La enfermedad ocurre cuando: 1) las esporas contaminan el alimento, 2) el alimento se conserva después de manera que se destruyen otras bacterias, pero no las esporas, y brinda las condiciones anaeróbicas en un pH y temperatura

que permiten la germinación y producción de toxinas, y 3) el alimento se ingiere antes de calentarlo a la temperatura adecuada para destruir la toxina. La toxina es termolábil (se desactiva cuando se calienta a 100°C por 10 min) y las esporas son resistentes al calor (se desactivan a 116 a 121°C o en esterilizadores de vapor u ollas de presión).

Manifestaciones clínicas

- El *botulismo alimentario* ocurre 18 a 36 h después de la ingestión de alimento contaminado con la toxina y su gravedad varía desde leve hasta letal (en 24 h). La presentación característica es la parálisis descendente simétrica con afectación temprana de nervios craneales (diplopía, disartria, disfonía, ptosis y disfagia) que puede progresar a parálisis, insuficiencia respiratoria y muerte. No hay manifestaciones sensitivas. Puede haber náusea, dolor abdominal y vómito. La fiebre no es frecuente. Por lo general, los pacientes están alertas y orientados, aunque algunos se encuentran somnolientos o agitados.
- El *botulismo por heridas* ocurre cuando las esporas contaminan una herida y germinan; por ejemplo en heridas de los consumidores de heroína negra (brea negra). El botulismo de heridas tiene un periodo de incubación más prolongado (~10 días) que el alimentario y no causa síntomas digestivos. Por lo demás, las dos formas de la enfermedad son similares.
- En el *botulismo intestinal,* las esporas germinan en el intestino y producen toxina, la cual se absorbe y causa la enfermedad. En los lactantes, esta forma de la infección se ha relacionado con miel contaminada; por lo tanto, no debe darse miel a niños menores de 12 meses de edad.
- El *botulismo relacionado con bioterrorismo* es el resultado potencial de la dispersión intencional (como aerosol o como contaminante en material ingerido) de la toxina bacteriana más potente conocida.

Diagnóstico. Los síntomas clínicos sugieren el diagnóstico. La prueba definitiva es la demostración de la toxina en el suero mediante un ensayo biológico en ratón, pero es posible que esta prueba tenga resultados negativos, sobre todo en el botulismo por heridas y en el intestinal infantil. La demostración de la bacteria o la toxina en muestras clínicas sugiere el diagnóstico.

Rx Tratamiento del botulismo

- Atención de apoyo con intubación y ventilación mecánica en caso necesario.
- Administración rutinaria de antitoxina equina bivalente contra los tipos A y B; uso de una antitoxina monovalente experimental si se sospecha exposición a la toxina tipo E (o sea, por ingestión de mariscos).
- Los lactantes deben recibir inmunoglobulina humana para botulismo, que puede obtenerse en el *California Department of Health Services* o *www.infantbotulism.org*).
- Botulismo por heridas: exploración, debridación, tratamiento con penicilina (para erradicar la bacteria del sitio) y administración de antitoxina equina.
- Para recibir asesoría sobre la antitoxina y el tratamiento es necesario comunicarse con el departamento de salud estatal o los *Centers for Disease Control and Prevention.*

Pronóstico. El índice de mortalidad se ha reducido a cerca del 7.5%. La enfermedad tipo A tiende a ser la más grave. Es posible que se necesite apoyo respiratorio por meses. La debilidad y disfunción autonómica residuales pueden persistir hasta por un año.

OTRAS INFECCIONES POR CLOSTRIDIOS

Etiología y patogenia. Los clostridios son anaerobios grampositivos formadores de esporas y anaerobios obligados. En los seres humanos residen en el tubo digestivo y el aparato genital

femenino. *Clostridium perfringens* es la especie de clostridio que se aísla con más frecuencia en infecciones hísticas y bacteriemias; le siguen en frecuencia *C. novyi* y *C. septicum*. La necrosis hística y el bajo potencial de oxidorreducción son factores que permiten el crecimiento rápido y la producción de toxina, y son esenciales para el desarrollo de enfermedad grave. *C. perfringens* produce múltiples factores de virulencia y toxinas, como la toxina α, que causa hemólisis, destruye plaquetas y leucocitos polimorfonucleares, causa daño capilar diseminado y es probable que sea importante para iniciar las infecciones musculares que pueden progresar a la gangrena gaseosa.

Manifestaciones clínicas

I. Trastornos intestinales: intoxicación alimentaria y colitis relacionada con antibióticos (véase cap. 89).
II. Infecciones supurativas de tejido profundo: inflamación local intensa sin signos sistémicos (p. ej., infección intraabdominal, empiema, absceso pélvico). Los clostridios pueden identificarse junto con otras bacterias o como aislado único. Estos microorganismos se aíslan en dos tercios de los pacientes con infecciones intraabdominales derivadas de perforación intestinal. *C. perfringens* se aísla en 20% de las vesículas biliares enfermas al momento de la operación, y de al menos 50% de los pacientes con colecistitis enfisematosa.
III. Infecciones de piel y tejido blando
    A. Infección localizada sin signos sistémicos (también llamada *celulitis anaerobia*): una infección poco activa que puede diseminarse a regiones contiguas, produce poco dolor o edema y no afecta los músculos. La producción de gas puede ser más notoria que en las infecciones más graves por la falta de edema. Si no se trata en forma apropiada, la infección puede progresar a enfermedad tóxica sistémica grave.
    B. El inicio de la celulitis y la fascitis crecientes con toxicidad sistémica es súbito, con diseminación rápida por los planos aponeuróticos. En la exploración resulta evidente la crepitación subcutánea con poco dolor localizado. La infección puede ser letal en poco tiempo (48 h), a pesar del tratamiento enérgico. Se relaciona con tumores malignos, sobre todo del colon sigmoides o el ciego. Esta infección difiere de la fascitis necrosante por su rápida mortalidad, invasión hística en poco tiempo y por la hemólisis masiva.
    C. La gangrena gaseosa (mionecrosis por clostridios) se caracteriza por necrosis muscular rápida y extensa acompañada de formación de gas y toxicidad sistémica. Casi siempre se relaciona con heridas traumáticas profundas, necróticas y sin comunicación con la superficie. *C. perfringens* causa 80% de los casos. *C. septicum* puede producir mionecrosis no traumática espontánea por clostridio, a menudo en presencia de leucemia o tumores sólidos (sobre todo del tubo digestivo y en particular del colon).
        1. Periodo de incubación: menos de tres días, a menudo menos de 24 h.
        2. Inicio súbito de dolor localizado en el área infectada y que aumenta en forma constante. La infección evoluciona con inflamación; edema; piel fría, tensa y blanca, y secreción serosa profusa con un olor dulzón y parecido a ratón. La tinción de Gram revela pocos leucocitos y muchos bacilos grampositivos. Los pacientes tienen una sensación intensificada de conciencia.
IV. Bacteriemia y septicemia por clostridio: la bacteriemia transitoria puede provenir de un foco en el tubo digestivo, las vías biliares o el útero y se resuelve en poco tiempo sin tratamiento. La septicemia por clostridios es una infección infrecuente, pero casi siempre letal, sobre todo del útero, el colon o las vías biliares. La mayor parte de los casos sigue a un aborto séptico en uno a tres días. Los pacientes se encuentran hiperalertas y tienen fiebre, escalofrío, malestar, cefalea, mialgias intensas, dolor abdominal, náusea, vómito, oliguria, hipotensión, hemólisis con ictericia (menos frecuente con *C. septicum*) y hemoglobinuria. La muerte sobreviene en 12 horas.

Diagnóstico. El aislamiento de clostridios de sitios clínicos no indica enfermedad grave por sí solo. Deben tomarse en cuenta los hallazgos clínicos y la presentación.

Rx Tratamiento de otras infecciones por clostridios

- La intervención quirúrgica y la debridación son las bases terapéuticas.
- Antibióticos: está indicada penicilina (3 a 4 millones de unidades c/4 h) junto con clindamicina (600 mg c/6 h) en la enfermedad grave por clostridios. La mera contaminación de una herida con clostridios no requiere antibióticos; las infecciones localizadas de piel y tejidos blandos sin signos sistémicos pueden tratarse con debridación sola. Como las infecciones supurativas a menudo son mixtas requieren tratamiento de amplio espectro. El uso de oxígeno hiperbárico para la gangrena gaseosa puede ser beneficioso, pero es controvertido y no debe retrasar el tratamiento quirúrgico.

INFECCIONES MIXTAS POR ANAEROBIOS

Etiología y patogenia. Las bacterias anaerobias sin esporulación son elementos de la flora normal de las superficies mucosas de la boca, la parte inferior del tubo digestivo, la piel y el aparato genital femenino. La infección se produce cuando baja el potencial hístico de oxidorreducción, como ocurre en la isquemia hística, el traumatismo, la cirugía, la perforación visceral, el choque o la aspiración. Las infecciones a menudo implican múltiples especies de anaerobios combinados con bacterias microaerofílicas o facultativas. La mayor parte de los anaerobios relacionada con infecciones humanas tiene tolerancia relativa al aire y puede sobrevivir hasta 72 h en presencia de oxígeno. Las bacterias anaerobias producen exoproteínas que intensifican su virulencia; por ejemplo, *Bacteroides fragilis* tiene una cápsula de polisacárido que favorece la formación de abscesos. Los principales cocos grampositivos anaerobios incluyen *Peptostreptococcus* spp. Los principales bacilos grampositivos anaerobios incluyen clostridios formadores de esporas y *Propionibacterium acnes* no formador de esporas (causa rara de infecciones en presencia de cuerpo extraño). Los principales bacilos gramnegativos anaerobios incluyen al grupo de *B. fragilis* (flora intestinal normal), *Fusobacterium* spp. (cavidad bucal y tubo digestivo), *Prevotella* spp. (cavidad bucal y aparato genital femenino) y *Porphyromonas* spp. (flora bucal).

Manifestaciones clínicas

Infecciones anaerobias de la boca, la cabeza y el cuello

- Gingivitis y enfermedad periodontal: puede progresar hasta afectar hueso, senos paranasales y tejido blando adyacente.
- Gingivitis ulcerativa necrosante (boca de trinchera, angina de Vincent): el paciente tiene inicio súbito de hemorragia y sensibilidad gingival, halitosis y ulceración con exudado gris; puede haber destrucción diseminada de hueso y tejido blando (mucositis ulcerativa necrosante aguda; noma) después de una enfermedad debilitante, en niños desnutridos o en pacientes leucémicos. Las lesiones cicatrizan pero producen desfiguración.
- Infecciones necrosantes agudas de la faringe: se relacionan con gingivitis ulcerativa. Los pacientes tienen inflamación faríngea, fiebre, sensación de atragantamiento y los pilares amigdalinos se encuentran inflamados, rojos, ulcerados y cubiertos con una membrana gris. Son frecuentes la linfadenopatía y la leucocitosis. Puede haber aspiración, abscesos pulmonares o infección del tejido blando.
- Infecciones del espacio perifaríngeo: el absceso periamigdalino es una complicación de la amigdalitis aguda causada por flora mixta que incluye anaerobios y estreptococos del grupo A. La angina de Ludwig es una infección que se origina en los segundos o terceros molares y se relaciona con infección del tejido blando submandibular, inflamación, dolor, trismo y desplazamiento de la lengua. La inflamación puede causar obstrucción respiratoria.

- Sinusitis y otitis: los anaerobios son importantes, sobre todo en infecciones crónicas.
- Síndrome de Lemierre: infección bucofaríngea aguda causada por *F. necrophorum* que produce tromboflebitis séptica en la vena yugular interna e infecciones metastásicas.
- Otras complicaciones de infecciones anaerobias en boca, cabeza y cuello: osteomielitis, absceso cerebral, empiema subdural, mediastinitis o infección pleuropulmonar, diseminación hematógena.

Infecciones del sistema nervioso central. Hasta 85% de los abscesos cerebrales contiene bacterias anaerobias, casi siempre *Peptostreptococcus, Fusobacterium, Bacteroides* y *Prevotella* spp.

Infecciones pleuropulmonares

- Neumonía por aspiración: el síndrome de Mendelson se caracteriza por aspiración del contenido gástrico, con destrucción consecuente del recubrimiento alveolar y trasudado rápido de líquido hacia el espacio alveolar. Al principio, este trastorno representa una lesión química y no una infección, los antibióticos deben posponerse hasta que sobrevenga una infección bacteriana.
- Neumonía bacteriana por aspiración: se debe a la depresión del reflejo nauseoso, deglución anormal o alteración del estado mental. La enfermedad se desarrolla en varios días, con febrícula, malestar y producción de esputo. El esputo contiene flora mixta y los cultivos casi nunca son confiables por la contaminación con componentes de la flora bucal.
- Neumonitis necrosante: muchos abscesos pequeños en todo el pulmón. La evolución clínica puede ser indolente o fulminante.
- Absceso pulmonar anaerobio: casi siempre es una infección subaguda, a menudo de origen dental. Los pacientes presentan síntomas generales y esputo fétido.
- Empiema: casi siempre aparece después de una infección pulmonar anaerobia de larga evolución. Los enfermos tienen síntomas parecidos a los de otras infecciones pulmonares por anaerobios, pero a veces refieren dolor pleurítico y sensibilidad intensa de la pared torácica.

Infecciones intraabdominales. Véase capítulo 88.

Infecciones pélvicas (capítulo 90). La mayor parte de las infecciones del aparato genital femenino y la pelvis es una infección mixta que incluye anaerobios y coliformes. Las infecciones puras por anaerobios ocurren más a menudo en sitios pélvicos que en otros sitios intraabdominales. Las pacientes presentan secreción fétida o pus del útero, sensibilidad uterina generalizada o pélvica local y fiebre. La tromboflebitis supurativa de las venas pélvicas puede complicar el cuadro y causar embolia pulmonar séptica. También se cree que los anaerobios contribuyen a la vaginosis bacteriana.

Infecciones de piel y tejido blando (cap. 91)

- El traumatismo, la isquemia o la cirugía crea un ambiente adecuado para infecciones de la piel y el tejido blando por bacterias anaerobias, casi siempre como parte de una etiología mixta. Hay mayor frecuencia de fiebre, secreción fétida, presencia de gas en los tejidos y una úlcera visible en el pie en los casos que implican bacterias anaerobias.
- La gangrena de Meleney (gangrena sinérgica), una rara infección de la fascia superficial, se caracteriza por dolor intenso, enrojecimiento, inflamación e induración con eritema alrededor de una zona central de necrosis, casi siempre en el sitio de una herida quirúrgica o una úlcera en una extremidad.
- La fascitis necrosante es una enfermedad destructiva rápida que casi siempre se debe a estreptococo del grupo A, aunque puede ser una infección mixta, con anaerobios y aerobios. La *gangrena de Fournier* afecta el escroto, el perineo y la pared abdominal anterior.

Infecciones óseas y articulares. Las infecciones anaerobias del hueso y las articulaciones casi siempre son adyacentes a infecciones de tejido blando.

CUADRO 99-1 DOSIS Y ESQUEMAS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES GRAVES DEBIDAS A BACILOS GRAMNEGATIVOS ANAEROBIOS FRECUENTES

Tratamiento de primera línea	Dosis	Esquema[a]
Metronidazol[b]	500 mg	c/6 h
Ticarcilina-ácido clavulánico	3.1 g	c/4 h
Piperacilina-tazobactam	3.375 g	c/6 h
Imipenem	0.5 g	c/6 h
Meropenem	1.0 g	c/8 h

[a] Véanse capítulos específicos de cada enfermedad en HPMI-17 para conocer las recomendaciones sobre la duración del tratamiento.
[b] Casi siempre debe usarse junto con fármacos con actividad contra bacterias aerobias o facultativas.
Nota: Todos los fármacos se administran por vía intravenosa.

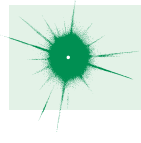
Bacteriemia. *B. fragilis* es la causa más frecuente de bacteriemia anaerobia significativa. La evolución clínica puede parecerse al choque séptico y los pacientes se encuentran muy graves.

Diagnóstico. Cuando las infecciones se desarrollan muy cerca de superficies mucosas que suelen alojar flora anaerobia, debe considerarse la participación de bacterias anaerobias. Los tres pasos determinantes para el cultivo exitoso de bacterias anaerobias de muestras clínicas son: 1) obtención apropiada de la muestra, en la que se evite la contaminación con flora normal; 2) transporte rápido de la muestra al laboratorio de microbiología en un medio de transporte anaerobio, y 3) manejo adecuado de la muestra.

Rx Tratamiento de las infecciones mixtas por anaerobios

El tratamiento adecuado requiere antibióticos (**cuadro 99-1**), resección o debridación quirúrgica de tejidos desvitalizados y drenaje.

1. Infecciones por arriba del diafragma: el tratamiento con metronidazol produce resultados impredecibles en infecciones causadas por peptostreptococos y la resistencia a la penicilina va en aumento por la producción de lactamasa β. Una opción es clindamicina o la combinación de penicilina y metronidazol.
2. Infecciones por debajo del diafragma: deben tratarse con fármacos activos contra especies de *Bacteroides*, como metronidazol, combinaciones de lactámico β con inhibidor de lactamasa β o carbapenémicos. También debe combatirse la flora aerobia gramnegativa, con cobertura para enterococos cuando esté indicada.



Para obtener una descripción más detallada, véase Abrutyn E, Cap. 133, pág. 898; Abrutyn E, Cap. 134, pág. 901; Kasper DL, Madoff LC, Cap. 135, pág. 903, y Kasper DL, Cohen-Poradosu R, Cap. 157, pág. 999, en HPMI-17.

100 Nocardiosis y actinomicosis

NOCARDIOSIS

Las especies *Nocardia* son actinomicetos aerobios saprofíticos frecuentes en la tierra. Varias especies se relacionan con enfermedad en los seres humanos. *N. asteroides* es la especie vinculada más a menudo con enfermedad invasiva. *N. brasiliensis* se asocia con mayor frecuencia a lesiones cutáneas localizadas.

Epidemiología. En Estados Unidos ocurren cerca de 1 100 casos de infección por *Nocardia* cada año, de los cuales 85% es pulmonar o sistémica. El riesgo de enfermedad es mayor del habitual en personas con deficiencias en la inmunidad mediada por células, como aquellos con linfoma, trasplante, tratamiento glucocorticoide o síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Patología y patogenia. La neumonía y la enfermedad diseminada siguen a la inhalación de micelios bacterianos. La nocardiosis causa abscesos con infiltración neutrofílica y necrosis. Los microorganismos sobreviven dentro de los fagocitos.

Manifestaciones clínicas

- Por lo general, la enfermedad pulmonar es subaguda y se desarrolla en días a semanas. La enfermedad extrapulmonar se documenta en más del 50% de los casos y existen datos de cierto daño pulmonar en 80% de los pacientes con enfermedad extrapulmonar. Son frecuentes la tos intensa productiva con pequeñas cantidades de esputo purulento espeso, fiebre, anorexia, pérdida de peso y malestar; la disnea, la hemoptisis y el dolor torácico pleurítico son menos frecuentes. La radiografía torácica casi siempre muestra infiltrados nodulares únicos o múltiples de tamaños variables que tienden a la cavitación. Se observa en un tercio de los casos. La infección puede diseminarse a los tejidos adyacentes, como el pericardio o mediastino.
- La enfermedad extrapulmonar casi siempre se manifiesta como abscesos subagudos en el cerebro, la piel, los riñones, el hueso y el músculo. Algunos abscesos forman fístulas y secretan pequeñas cantidades de pus, pero no los pulmonares ni los cerebrales. Los abscesos cerebrales casi siempre son supratentoriales, a menudo son multiloculados, pueden ser únicos o múltiples y tienden a derivarse hacia los ventrículos o a extenderse al espacio subaracnoideo.
- Enfermedad después de inoculación transcutánea:
  1. Celulitis: la celulitis subaguda puede presentarse una a tres semanas después de un brote en la piel (a menudo contaminado con tierra). Las lesiones firmes, sensibles, eritematosas, tibias y no fluctuantes pueden afectar a las estructuras subyacentes.
  2. Síndrome linfocutáneo: se forma una lesión piógena en la piel en el sitio de inoculación, con ulceración central y secreción purulenta. A menudo esta lesión drena a nódulos subcutáneos a lo largo de los vasos linfáticos. Esta forma se parece a la esporotricosis.
  3. Actinomicetoma: se desarrolla una hinchazón nodular en el sitio de un traumatismo local, casi siempre en pies o manos. Se forman fístulas y se observa secreción serosa o purulenta que puede contener gránulos consistentes en masas de micelios. Las lesiones, que se extienden en forma lenta por los planos aponeuróticos para afectar la piel, el tejido subcutáneo y el hueso adyacentes, pueden producir deformidad extensa.
- Infecciones oculares: por lo general hay queratitis después de un traumatismo ocular. Puede haber endoftalmitis después de cirugía ocular o durante la enfermedad diseminada.

Diagnóstico

- Es necesario examinar el esputo o pus en busca de filamentos grampositivos ramificados, con estructuras parecidas a cuentas. Por lo general, *Nocardia* tiene resultados positivos en las tinciones acidorresistentes modificadas. Los frotis de esputo a menudo son negativos y tal vez sea necesaria la broncoscopia para obtener muestras adecuadas.
- Los cultivos tardan dos a cuatro semanas para mostrar el microorganismo. Hay que informar al laboratorio que se considere el diagnóstico de nocardiosis. Debe asumirse que los cultivos de esputo positivos para *Nocardia* reflejan enfermedad en hospedadores con mala respuesta inmunitaria, pero representan colonización en sujetos con buena respuesta inmunitaria. Debe considerarse la obtención de imágenes cerebrales en pacientes con enfermedad pulmonar o diseminada.

Rx Tratamiento de nocardiosis

El **cuadro 100-1** lista los fármacos, las dosis y la duración del tratamiento para nocardiosis.

- Las sulfonamidas son los fármacos de elección. En caso de enfermedad grave hay que vigilar las concentraciones séricas de sulfonamida y mantenerlas en 100 a 150 μg/ml. Una vez que se controla la enfermedad, la dosis de trimetoprim-sulfametoxazol puede reducirse a la mitad.
- Las pruebas de susceptibilidad guían los tratamientos alternativos.
- El tratamiento para nocardiosis debe continuar mientras los pacientes permanezcan inmunosuprimidos.
- Los abscesos cerebrales grandes o que no responden a los antibióticos deben aspirarse.
- La recaída es frecuente. Hay que dar seguimiento a los pacientes al menos seis meses después de completar el tratamiento. Los índices de mortalidad son altos entre las personas con nocardiosis cerebral.

CUADRO 100-1 TRATAMIENTO PARA NOCARDIOSIS

Enfermedad	Duración	Fármacos (dosis diaria)[a]
Pulmonar o sistémica		Tratamiento sistémico
Defensas intactas	6-12 meses	Oral
Defensas deficientes	12 meses[b]	1. Trimetoprim (10-20 mg/kg) y sulfametoxazol (50-100 mg/kg)
Enfermedad del SNC	12 meses[c]	2. Minociclina (200-400 mg)
Celulitis, síndrome linfocutáneo	2 meses	3. Linezolid (1 200 mg)
		Parenteral
Osteomielitis, artritis, laringitis, sinusitis	4 meses	1. Amikacina (10-15 mg/kg) 2. Cefotaxima (6 g), ceftizoxima (6 g), ceftriaxona (1-2 g) o imipenem (2 g)
Actinomicetoma	6-12 meses después de curación clínica	
Queratitis	Tópico: hasta curación evidente. Sistémico: hasta 2-4 meses después de curación evidente	1. Gotas de sulfonamida 2. Gotas de amikacina Fármacos para tratamiento sistémico como los listados antes

[a] Para cada categoría, las opciones se numeran en orden de preferencia.
[b] En algunos pacientes con SIDA o enfermedad granulomatosa crónica, el tratamiento para enfermedad pulmonar o sistémica debe continuarse por tiempo indefinido.
[c] Si se extirpó toda enfermedad evidente del SNC, la duración del tratamiento puede reducirse a seis meses.
Nota: SNC, sistema nervioso central.

ACTINOMICOSIS

La actinomicosis se produce por bacterias anaerobias o microaerofílicas, sobre todo del género *Actinomyces* (p. ej., *A. israelii*). Este diagnóstico debe tenerse en cuenta cuando un proceso progresivo crónico con rasgos parecidos a una tumoración cruza los límites del tejido, se forma una fístula o si existen datos de infección resistente o recidivante a pesar de cursos antibióticos cortos. La mayor parte de las infecciones son polimicrobianas, pero no se conoce con certeza el papel de otras especies en la patogenia de la enfermedad.

Epidemiología. La actinomicosis se relaciona con higiene dental deficiente, uso de dispositivos intrauterinos (DIU) e inmunosupresión. Su incidencia va en descenso, tal vez como resultado de la mejor higiene dental y el inicio más temprano de tratamiento antibiótico.

Patogenia. Los causantes de la actinomicosis son miembros de la flora bucal normal; a menudo se cultivan del tubo digestivo y del aparato genital femenino. La enfermedad se produce sólo después de la interrupción de una barrera mucosa. La infección local se disemina por contigüidad en forma lenta y progresiva e ignora los planos hísticos. El crecimiento *in vivo* produce grumos llamados *granos* o *gránulos de azufre*. La necrosis central de las lesiones con neutrófilos y gránulos de azufre es diagnóstica de la enfermedad. Las paredes fibróticas de la tumoración a menudo se describen como "leñosas".

Manifestaciones clínicas

- Enfermedad bucal-cervicofacial. La infección comienza como inflamación del tejido, absceso o una tumoración, a menudo en el ángulo de la mandíbula, con extensión contigua al cerebro, la columna cervical o el tórax. El dolor, la fiebre y la leucocitosis son variables.
- Enfermedad torácica. Casi siempre afecta el parénquima pulmonar o el espacio pleural. El sujeto presenta dolor torácico, fiebre y pérdida de peso. La radiografía torácica muestra una tumoración o neumonía. Puede haber cavitación o adenopatía hiliar, y 50% de los pacientes tiene engrosamiento pleural, derrame o empiema. Las lesiones cruzan las cisuras o la pleura y pueden afectar el mediastino, el hueso contiguo o la pared torácica.
- Enfermedad abdominal. El diagnóstico es difícil y es posible que no se establezca hasta meses después del incidente inicial (p. ej., diverticulitis, cirugía intestinal). La enfermedad casi siempre se presenta como un absceso, tumoración o lesión fija al tejido subyacente; muchas veces se confunde con cáncer. Pueden formarse trayectos fistulosos a la pared abdominal, región perianal u otros órganos y simular enfermedad intestinal inflamatoria. La afectación del sistema urogenital se manifiesta como pielonefritis o absceso perinéfrico.
- Enfermedad pélvica. La actinomicosis pélvica muchas veces se relaciona con DIU. La presentación es indolente y puede seguir a la extracción del dispositivo. Las pacientes presentan fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal y hemorragia vaginal anormal. La endometritis progresa a tumoraciones pélvicas o absceso tuboovárico. Cuando no hay síntomas y se aíslan microorganismos causantes de actinomicosis, no está claro si debe extraerse el DIU, pero la paciente debe mantenerse bajo observación cuidadosa.
- Sitios diversos. La actinomicosis puede afectar el tejido musculoesquelético, el tejido blando o el sistema nervioso central, y puede diseminarse por vía hematógena, más a menudo a los pulmones e hígado.

Diagnóstico. A veces se requieren aspiraciones, biopsias o escisión quirúrgica a fin de obtener material para el diagnóstico. La identificación microscópica de los gránulos de azufre en el pus o tejidos establece el diagnóstico. En ocasiones, los gránulos de azufre se identifican a simple vista en los trayectos fistulosos o pus. Los cultivos casi siempre requieren cinco a siete días, pero pueden tardar hasta dos a cuatro semanas para mostrar crecimiento; incluso una sola dosis de antibiótico puede afectar el resultado de los cultivos.

Rx Tratamiento de la actinomicosis

Como la nocardiosis, la actinomicosis requiere tratamiento prolongado. Se sugiere farmacoterapia intravenosa por dos a seis semanas (casi siempre con penicilina), seguida de tratamiento oral por seis a 12 meses (p. ej., con penicilina o ampicilina), para la infección grave y el daño extenso. La enfermedad menos extensa, sobre todo la que afecta la región bucal, cervical y facial, puede curarse con un curso más corto. Si el tratamiento se extiende más allá del punto de resolución de la enfermedad mensurable (cuantificada por tomografía computadorizada o imagen por resonancia magnética), se reducen al mínimo las recaídas. Los fármacos alternativos adecuados incluyen tetraciclinas (p. ej., minociclina, 200 mg/día por vía IV u oral c/12 h) o clindamicina (2.7 g/día IV divididos c/8 h o 1.2 a 1.8 g/día por vía oral dividido c/6 a 8 h).

Para obtener una descripción más detallada, véase Filice GA, Cap. 155, pág. 992, y Russo TA, Cap. 156, pág. 996, en HPMI-17.

101 Tuberculosis y otras infecciones micobacterianas

TUBERCULOSIS

La tuberculosis (TB) es producida por microorganismos del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Este complejo comprende a *M. tuberculosis* (MTB), que es la causa más frecuente e importante de infección micobacteriana en el ser humano y a *M. bovis*, que se adquiere al ingerir leche no pasteurizada. MTB es una delgada bacteria aerobia que es neutra en la tinción de Gram pero que, una vez teñida, es acidorresistente, esto es, no puede ser decolorada por el alcohol ácido por el alto contenido de ácidos micólicos y otros lípidos en la pared celular.

Epidemiología

- Se calcula que en el año 2005 hubo más de 8.8 millones de casos nuevos de TB en el mundo, sobre todo en los países subdesarrollados. En el año 2005 se calcula que hubo 1.6 millones de muertes por TB. En Estados Unidos, la TB tiende a ser una enfermedad de ancianos, adultos jóvenes con VIH, inmigrantes y gente pobre. A finales de la década de 1980 los índices aumentaron por la presencia de infección en estas poblaciones y por el surgimiento de tuberculosis resistente a fármacos múltiples, pero a partir de entonces ha disminuido gracias a los programas intensivos para reducir la TB. Asimismo, en el mundo los índices de TB se encuentran estables o descendiendo.
- La infección de un paciente con TB pulmonar se propaga a través de gotitas en aerosol al toser, estornudar o hablar. Estas gotitas permanecen suspendidas en el aire durante varias horas. La transmisión depende de la intimidad y duración del contacto con un individuo que tiene TB, el grado de contagio del paciente y el ambiente compartido. Los más contagiosos son los enfermos con TB cavitaria o laríngea, quienes poseen hasta 10^5-10^7 bacilos acidorresistentes/ml de esputo.
- Los factores de riesgo para el surgimiento de la infección activa después de contraer *M. tuberculosis* son la adquisición reciente (en el año anterior), otras enfermedades concomitantes (p.

ej., VIH, diabetes, silicosis, inmunodepresión, gastrectomía), la desnutrición y la presencia de lesiones fibróticas.

Patogenia. Los bacilos acidorresistentes que alcanzan los alvéolos son ingeridos por macrófagos. Si los bacilos no son contenidos, se multiplican, lisan a los macrófagos y se extienden hasta los ganglios linfáticos regionales, a partir de los cuales se diseminan a todo el cuerpo. Entre dos y cuatro semanas después de la infección, la hipersensibilidad tardía destruye a los macrófagos inactivos que contienen bacilos en vías de multiplicación y una respuesta activadora de macrófagos activa a las células que pueden aniquilar a los bacilos acidorresistentes. Esta reacción de hipersensibilidad tardía constituye la base para la prueba cutánea de la tuberculina. Se forma un granuloma en el sitio de la lesión primaria y los puntos de diseminación. Estas lesiones cicatrizan por fibrosis o bien siguen avanzando. No obstante su "cicatrización", los bacilos viables permanecen latentes dentro de los macrófagos o en el material necrótico durante varios años. La inmunidad celular confiere protección parcial contra la tuberculosis. Las citocinas secretadas por los macrófagos alveolares contribuyen a las manifestaciones de la enfermedad, la formación de granulomas y la aniquilación de las micobacterias.

Manifestaciones clínicas. TB pulmonar. La TB se limita a los pulmones en más del 80% de los casos de pacientes sin VIH.

1. TB *primaria:* la infección inicial a menudo se ubica en los lóbulos medio e inferior. Esta lesión primaria casi siempre cicatriza de manera espontánea y se forma un nódulo calcificado (lesión de Ghon). A menudo se acompaña de linfadenopatía hiliar y paratraqueal. En los pacientes con mala respuesta inmunitaria y en los niños, la lesión primaria avanza con rapidez hasta manifestarse en forma clínica con cavitación, derrames pleurales y diseminación hematógena.
2. TB *posprimaria* (del adulto, por reactivación o secundaria): por lo general se ubica en los segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores y los segmentos superiores de los lóbulos inferiores.
   a. Los primeros síntomas como fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso, anorexia, malestar general y debilidad son inespecíficos y aparecen en forma gradual.
   b. Se acompañan de tos y producción de esputo purulento, a menudo hemático. Algunas veces surge hemoptisis masiva por la erosión de un vaso de la pared de una cavidad.
   c. Durante esta fase la enfermedad se puede limitar o bien aparece cavitación extensa, que genera disnea e insuficiencia respiratoria.

TB extrapulmonar. Se ubica en cualquier parte del cuerpo. Hasta 66% de los pacientes con VIH y TB tiene lesiones extrapulmonares.

1. Más del 40% de los individuos con TB extrapulmonar padece *linfadenitis*, en especial los pacientes con VIH. Es típico observar edema indoloro de los ganglios cervicales y supraclaviculares (*escrófula*). Al principio los ganglios son definidos pero algunos se inflaman y desarrollan una fístula. Es necesario realizar una aspiración con aguja fina o una biopsia quirúrgica del ganglio para el diagnóstico. Los frotis de bacilo acidorresistente son positivos en ~50% de los casos y los cultivos en 70 a 80%.
2. La TB primaria a menudo se acompaña de *lesiones pleurales* por la penetración de los bacilos en el espacio pleural o por diseminación contigua de la inflamación parenquimatosa.
   a. La hipersensibilidad tardía en respuesta a estos bacilos provoca un derrame. El líquido es color paja y de tipo exudado, con una concentración de proteínas 50% mayor que la del suero, glucosa normal o reducida, pH de ~7.3 (en ocasiones <7.2) y pleocitosis (500 a 6 000 células/μl). Las más comunes son los mononucleares, pero también aparecen neutrófilos al principio de la enfermedad y las células mesoteliales son raras o ausentes. La concentración pleural reducida de desaminasa de adenosina prácticamente excluye el diagnóstico de TB. Con frecuencia se requiere una biopsia pleural para el diagnóstico y el cultivo de la biopsia es positivo hasta en 80% de los casos.

   b. Rara vez se acompaña de empiema y éste es secundario a la rotura de una cavidad con la liberación de numerosos bacilos en el espacio pleural.
3. En la TB *genitourinaria* predominan los síntomas locales (p. ej., frecuencia urinaria y disuria). Algunas veces se observan calcificaciones y estenosis ureterales. En más del 90% de los casos, el examen general de orina exhibe piuria y hematuria con un cultivo bacteriano negativo; en 90% de los casos, el cultivo de tres muestras matutinas de orina es diagnóstico. La tuberculosis genital es más frecuente en mujeres que en varones. La tuberculosis de las trompas de Falopio y el útero provoca infecundidad.
4. TB *ósea:* las ubicaciones más frecuentes son la columna vertebral, la cadera y las rodillas. La tuberculosis de la columna vertebral (enfermedad de Pott) suele ubicarse en dos o más cuerpos vertebrales adyacentes; en los adultos, por lo general abarca las vértebras dorsales inferiores/lumbares superiores. La infección se extiende hacia los cuerpos vertebrales adyacentes y más adelante llega hasta el disco intervertebral y provoca el colapso de los cuerpos vertebrales en los casos avanzados (cifosis, jiba). Algunas veces se forman abscesos fríos paravertebrales.
5. La *meningitis* tuberculosa predomina en niños pequeños y pacientes con VIH. La evolución típica de esta infección es de una a dos semanas.
   a. A menudo se acompaña de lesión de los pares craneales (sobre todo de los nervios oculares). Degenera en coma, hidrocefalia e hipertensión intracraneal.
   b. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) la cifra de linfocitos es alta, las proteínas son elevadas y la glucosa es reducida. Los cultivos son positivos en 80% de los casos. La reacción en cadena de la polimerasa es ~80% sensible, pero su resultado es falso positivo en 10% de los casos.
   c. En ~25% de los pacientes que reciben tratamiento se observan secuelas neurológicas; los glucocorticoides complementarios prolongan la supervivencia de los individuos mayores de 14 años de edad, pero no reducen la frecuencia de secuelas neurológicas.
6. La TB del *tubo digestivo* se ubica en el último tercio del íleon y el ciego, lo que provoca dolor abdominal y diarrea y un cuadro clínico similar al de la enfermedad de Crohn. En ocasiones se forma un tumor palpable con obstrucción intestinal. La peritonitis tuberculosa se acompaña de fiebre, dolor abdominal y ascitis que es exudativa con un contenido alto de proteínas y leucocitosis linfocítica. Casi siempre se necesita una biopsia peritoneal para el diagnóstico.
7. La *pericarditis* tuberculosa se caracteriza por la aparición repentina o subaguda de fiebre, dolor fijo retroesternal y en ocasiones un frote. A menudo genera derrame. Una complicación muy grave es la pericarditis constrictiva crónica, incluso en los pacientes tratados. Los glucocorticoides complementarios ayudan al tratamiento del problema agudo pero no reducen la constricción.
8. La TB *miliar* es resultado de la diseminación hematógena de *M. tuberculosis* en todo el cuerpo. Las lesiones son granulomas pequeños (de 1 a 2 mm) y los síntomas son inespecíficos. Algunas veces se acompaña de hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía y tubérculos coroideos del ojo.

TB asociada a VIH. Las manifestaciones de la TB varían según la fase de la infección por VIH. Cuando la inmunidad celular es deficiente sólo de manera parcial, la TB pulmonar se manifiesta en forma de una infección cavitaria típica del lóbulo superior. Durante las fases avanzadas se acompaña de un patrón similar al de la TB, con infiltrados intersticiales o miliares difusos, muy poca cavitación y linfadenopatía intratorácica. La infección extrapulmonar es frecuente; algunas de sus formas más comunes son linfadenitis, meningitis, pleuritis, pericarditis, micobacteriemia y TB diseminada.

Diagnóstico

- Hay que conservar un alto índice de sospecha, llevar a cabo los estudios radiográficos correspondientes y obtener las muestras clínicas adecuadas.
- Examinar las muestras en busca de bacilos acidorresistentes con tinción de auramina-rodamina y microscopio fluorescente.

- Aislar e identificar al bacilo acidorresistente en cultivo; los medios líquidos y la distinción de las diversas especies por métodos moleculares han reducido el tiempo necesario para confirmar el diagnóstico a dos o tres semanas.
- La amplificación de ácidos nucleicos permite confirmar en forma rápida la posibilidad de TB en una muestra con bacilos acidorresistentes positivos.
- Los resultados de las pruebas de sensibilidad medicamentosa son más rápidos si se utiliza un medio líquido.
- La prueba cutánea de la tuberculina tiene poca utilidad en la infección activa puesto que es poco sensible y específica, pero constituye el método de detección más utilizado en caso de TB latente. Los análisis con interferón-γ (IFN-γ) y de liberación (IGRA) miden la liberación de las células T de IFN-γ después de estimularlos con antígenos específicos para TB. Los análisis de liberación son tan sensibles como la prueba de la tuberculina en la infección activa pero son más específicos; sin embargo, se necesitan estudios ulteriores para valorar su utilidad en estas circunstancias

Rx Tratamiento de la tuberculosis

FÁRMACOS

Medicamentos de primera línea

- *Rifampicina:* es el antituberculoso más importante y potente. Su posología habitual en el adulto es de 600 mg diario. Este fármaco se distribuye en todos los tejidos del cuerpo, incluidas las meninges inflamadas. Los líquidos corporales (p. ej., orina, saliva y lágrimas) adquieren una coloración rojo-naranja y el medicamento es excretado a través de la bilis y la circulación enterohepática. Por lo general los pacientes la toleran bastante bien pero en algunos casos provoca molestias digestivas. Cuando se combina con isoniazida o pirazinamida puede causar hepatitis. Otros efectos colaterales menos frecuentes son eritema, anemia y trombocitopenia. Es importante señalar que la rifampicina es un inductor potente de las enzimas microsomales hepáticas y reduce la semivida de muchos otros fármacos.
- *Isoniazida (INH)*: es el mejor medicamento después de la rifampicina. La dosis habitual en el adulto es de 300 mg diario o 900 mg dos o tres veces por semana. La isoniazida se distribuye bastante bien en todo el cuerpo y tejidos infectados, incluidos el LCR y los granulomas caseosos. Sus efectos secundarios principales son hepatotóxicos y neuropatía periférica. La hepatitis por INH es idiosincrásica y aumenta con la edad, el alcoholismo, el embarazo o el puerperio, la infección activa por virus de hepatitis B y el uso concomitante de rifampicina. La neuropatía periférica es secundaria a la interferencia con el metabolismo de la piridoxina, por lo que se debe administrar piridoxina (25 a 50 mg diario) a los pacientes con otros factores de riesgo neuropático, como diabetes, alcoholismo o desnutrición.
- *Etambutol:* es el medicamento de primera línea menos potente y por lo general se administra una dosis de 15 a 20 mg/kg/día. Se distribuye en todo el cuerpo, pero su concentración es reducida en el LCR. Cuando se utilizan dosis mayores puede provocar neuritis óptica retrobulbar, con escotomas centrales y deficiencia tanto de la agudeza visual como de la visión del color verde.
- *Pirazinamida:* su dosis habitual es de 15 a 30 mg/kg/día (máximo 2 g diario). Este fármaco se distribuye bastante bien en todo el cuerpo, incluido el LCR. Con las dosis actuales, sus efectos hepatotóxicos son similares a los de la INH o la rifampicina. En algunos casos excepcionales ocasiona hiperuricemia y gota.

Otros medicamentos eficaces

- *Estreptomicina:* Su dosis habitual en el adulto es de 0.5 a 1.0 g IM diario o cinco veces por semana. Posee efectos ototóxicos y daña tanto la audición como la función vestibular, pero es menos nefrotóxico que otros aminoglucósidos.
- *Rifabutina:* es tan eficaz como la rifampicina, ocasiona menos interacciones medicamentosas y es activa contra algunas cepas de TB resistentes a la rifampicina. Su concentración en los

tejidos es de cinco a 10 veces mayor que la plasmática. La mayor parte de sus efectos adversos guarda una proporción directa con la dosis.
- *Rifapentina:* es similar a la rifampicina pero se puede administrar una o dos veces por semana. Este fármaco no ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration,* de Estados Unidos para el tratamiento de los pacientes con VIH puesto que se ha demostrado monorresistencia a la rifampicina en los enfermos que reciben INH y rifapentina una vez por semana.

Medicamentos de segunda línea
- Las *fluoroquinolonas* (p. ej., levofloxacina, ciprofloxacina y moxifloxacina) poseen actividad antimicobacteriana amplia y sólida. Los demás medicamentos de este tipo se utilizan en forma excepcional, pero algunas veces son necesarios cuando las cepas de bacilos tuberculosos son resistentes.

ESQUEMAS FARMACOLÓGICOS

Véase el **cuadro 101-1**.
- El factor principal que impide la curación es el incumplimiento terapéutico. Siempre que sea posible se debe observar el tratamiento de manera directa (en especial durante los primeros dos meses) y utilizar combinaciones fijas de medicamentos.
- El método preferido para vigilar la respuesta al tratamiento es el estudio bacteriológico. Casi todos los pacientes deben tener un cultivo negativo de esputo hacia el final de los primeros dos o tres meses de tratamiento. Si el cultivo permanece positivo, significa que el tratamiento ha fracasado y se debe sospechar resistencia a los fármacos.
- La resistencia farmacológica puede ser primaria (es decir, la infección es causada por una cepa resistente antes del tratamiento) o adquirida (es decir, la resistencia surge durante el tratamiento a causa de un esquema inadecuado o por incumplimiento terapéutico). La tuberculosis multirresistente es aquella causada por cepas resistentes a la isoniazida y rifampicina.
- Durante el tratamiento es necesario vigilar el surgimiento de efectos adversos por medio de pruebas funcionales hepáticas y un interrogatorio mensual sobre la aparición de síntomas de hepatitis. En los pacientes de alto riesgo (p. ej., ancianos, pacientes que ingieren alcohol todos los días) se deben vigilar las pruebas funcionales hepáticas durante el tratamiento.
- TB con VIH: en los pacientes con VIH que reciben tratamiento antituberculoso se deben contemplar tres factores:
  1. Al principio del tratamiento antirretrovírico, algunas veces aparece un síndrome inflamatorio por reconstitución inmunitaria. Los signos y síntomas de la TB se exacerban conforme la función inmunitaria mejora.
  2. Algunas veces los antirretrovíricos y la rifampicina tienen acciones recíprocas.
  3. Cuando el tratamiento intermitente con rifampicina se separa mucho puede surgir monorresistencia.

Prevención
- Vacunas: existe una cepa atenuada de *M. bovis*, el bacilo de Calmette-Guérin (*bacille Calmette-Guérin,* BCG) que confiere protección a lactantes y niños pequeños de las variedades más graves de tuberculosis. En otras situaciones su eficacia es incierta.
- Tratamiento de la infección latente: los individuos elegibles para recibir quimioprofilaxis suelen identificarse por medio de la prueba cutánea de la tuberculina. El resultado positivo depende del tamaño de la reacción y el riesgo del grupo (**cuadro 101-2**) y, cuando el resultado es positivo, se contempla la posibilidad de administrar tratamiento farmacológico (**cuadro 101-3**). No se debe administrar INH a las personas con problemas hepáticos.

LEPRA

Causa y epidemiología La lepra, una infección crónica no letal causada por *M. leprae*, es una enfermedad de los países subdesarrollados; es difícil definir su prevalencia global, pero se calcula que

CUADRO 101-1 ESQUEMAS TERAPÉUTICOS RECOMENDADOS PARA LA TUBERCULOSIS

	Fase inicial		Fase de mantenimiento	
Indicaciones	**Duración, meses**	**Fármacos**	**Duración, meses**	**Fármacos**
Casos nuevos con frotis o cultivo positivo	2	HRZE[a,b]	4	HR[a,c,d]
Casos nuevos con cultivo negativo	2	HRZE[d]	2	HR[a]
Embarazo	2	HRE[e]	7	HR
Fracasos y recurrencias[f]	—	—	—	—
Resistencia (o intolerancia) a H	De principio a fin (6)	RZE[g]		
Resistencia a H + R	De principio a fin (12-18)	ZEQ + S (o algún otro fármaco inyectable)[h]		
Resistencia a todos los fármacos de primera línea	De principio a fin (24)	Un fármaco inyectable[h] + 3 de estos 4: etionamida, cicloserina, Q, PAS		
Tratamiento reiterativo estandarizado (no se cuenta con prueba de sensibilidad)	3	HRZES[i]	5	HRE
Intolerancia medicamentosa a R	De principio a fin (12)[j]	HZE		
Intolerancia medicamentosa a Z	2	HRE	7	HR

[a] Todos los fármacos se pueden administrar diariamente o en forma intermitente (tres veces por semana de principio a fin o dos veces por semana después de dos a ocho semanas de tratamiento diario durante la fase inicial).
[b] Se puede utilizar estreptomicina en lugar de etambutol, pero ya no se considera un fármaco de primera línea según los ATS/IDSA/CDC.
[c] La fase de mantenimiento se debe extender hasta siete meses en los pacientes con tuberculosis pulmonar cavitaria cuyo cultivo de esputo permanece positivo después de la fase inicial de tratamiento.
[d] Los pacientes VIH negativos pero con tuberculosis pulmonar no cavitaria y con bacilos acidorresistentes negativos en el esputo después de la fase inicial de tratamiento pueden recibir rifapentina/isoniazida una vez a la semana durante la fase de mantenimiento.
[e] Es probable que el esquema de seis meses con pirazinamida sea seguro durante el embarazo y la OMS, así como la *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* los recomiendan. Cuando la pirazinamida no se incluye en el esquema terapéutico inicial, la duración mínima del tratamiento es de nueve meses.
[f] El esquema se diseña según los resultados de las pruebas de sensibilidad medicamentosa.
[g] Una fluoroquinolona refuerza el esquema en los pacientes con infección extensa.
[h] Amikacina, kanamicina o capreomicina. Todos estos fármacos se deben suspender después de dos a seis meses, según la tolerancia y respuesta.
[i] La estreptomicina se debe suspender después de dos meses. Este esquema es menos eficaz para los pacientes en quienes ha fallado el tratamiento, los cuales tienen más probabilidades de padecer una infección resistente a la rifampicina. En estos casos, el tratamiento reiterativo comprende algún fármaco de segunda línea que se elige según el patrón probable de resistencia medicamentosa.
[j] La administración de estreptomicina durante los primeros dos meses o de una fluoroquinolona refuerza el esquema en los pacientes con una infección extensa.
Nota: H, isoniazida; R, rifampicina; Z, pirazinamida; E, etambutol; S, estreptomicina; Q, alguna quinolona; PAS, ácido paraaminosalicílico.

es de 0.6 a 8 millones. La mayor prevalencia se observa en África, y en Asia se observa la mayor parte de los casos. Más del 80% de los casos mundiales ocurre en unos cuantos países: India, Myanmar, Indonesia, Nepal, Brasil, Nigeria y Madagascar. La lepra se asocia a pobreza y vida rural. La vía de transmisión se desconoce pero quizá sea por gotitas de secreción nasal, contacto con tierra infectada o insectos vectores.

CUADRO 101-2 TAMAÑO DE LA REACCIÓN A LA TUBERCULINA Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

Grupos con riesgo	Tamaño de la reacción a la tuberculina, mm
Personas infectadas por VIH o personas que reciben tratamiento inmunosupresor	≥5
Contactos cercanos de pacientes tuberculosos	≥5[a]
Personas con lesiones fibróticas en la radiografía de tórax	≥5
Personas con infección reciente (≤2 años)	≥10
Personas con otras enfermedades de alto riesgo[b]	≥10
Personas con riesgo reducido[c]	≥15

[a] Los contactos con prueba de la tuberculina negativa, en especial los niños, deben recibir profilaxis durante dos a tres meses después de terminado el contacto y luego se debe repetir la prueba de la tuberculina. Los que permanecen negativos deben suspender la profilaxis. Los contactos con VIH deben recibir un esquema completo de tratamiento no obstante el resultado de la prueba de la tuberculina.
[b] Incluidas diabetes mellitus, algunas enfermedades hematológicas y reticuloendoteliales, uso de drogas intravenosas (con VIH seronegativo), nefropatía terminal y situaciones clínicas que se acompañan de pérdida rápida de peso.
[c] Con excepción de fines laborales, donde se anticipa una prueba longitudinal de detección, la TST no está indicada para estos individuos con riesgo reducido. La decisión de administrar tratamiento depende de factores de riesgo/beneficio individuales.

Espectros clínico, histológico e inmunitario. El espectro de las manifestaciones clínicas e histológicas de la lepra se atribuye a las variaciones en la respuesta inmunitaria a *M. leprae*. La variedad que va desde lepra tuberculoide polar hasta lepra lepromatosa polar, se acompaña de manifestaciones desde circunscritas hasta más generalizadas y una carga bacteriana que se incrementa en forma gradual. El pronóstico, las complicaciones y la potencia del tratamiento con antimicrobianos depende de la diversidad clínica que manifiesta el paciente. El periodo de incubación varía de dos a 40 años, pero por lo general es de cinco a siete años.

Lepra tuberculoide

- La enfermedad se encuentra confinada a la piel y nervios periféricos. No hay bacilos acidorresistentes o son escasos.
- Aparece una o varias máculas o placas hipopigmentadas con bordes definidos que son hipoestésicas, han perdido sus glándulas sudoríparas y poseen folículos pilosos.
- Uno o varios nervios periféricos crecen en forma asimétrica —por lo general los nervios cubital, auricular posterior, peroneal y tibial posterior— y se acompañan de hipoestesia y miopatía.

Lepra lepromatosa

- Se acompaña de nódulos cutáneos de distribución simétrica, placas elevadas e infiltración dérmica difusa que provoca fascies leonina, pérdida de pestañas y cejas, lóbulos auriculares péndulos y piel seca y descamada.
- Numerosos bacilos en piel, nervios y todos los órganos, excepto pulmones y sistema nervioso central.
- La hipertrofia y la lesión de los nervios suele ser simétrica: se observa hipertrofia de troncos nerviosos simétricos y neuropatía periférica distal acral.

Complicaciones

- Estados reactivos: problemas inflamatorios en los sitios de las lesiones. El eritema nudoso de la lepra aparece en los individuos que se encuentran cerca del extremo de la lepra lepromatosa y que tienden hacia la lepra tuberculoide después del tratamiento.

CUADRO 101-3 ESQUEMAS FARMACOLÓGICOS RECONOCIDOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE EN ADULTOS

Fármaco	Intervalo y duración	Comentarios[a]	Categoría[b] (Evidencia[c]) VIH negativo	VIH positivo
Isoniazida	Todos los días durante 9 meses[d,e]	En las personas con VIH la isoniazida se administra simultáneamente con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.	A (II)	A (II)
	Dos veces por semana durante 9 meses[d, e]	Cuando se administran dosis 2 veces por semana se debe recurrir al tratamiento bajo observación directa.	B (II)	B (II)
	Todos los días durante 6 meses[e]	Este esquema no está indicado para personas con VIH, con lesiones fibróticas en la radiografía de tórax o niños.	B (I)	C (I)
	Dos veces por semana durante 6 meses[e]	Cuando se administran dosis 2 veces por semana se debe recurrir al tratamiento bajo observación directa.	B (II)	C (I)
Rifampicina[f]	Todos los días durante 4 meses	Este esquema se utiliza en los contactos de pacientes con TB resistente a la isoniazida pero sensible a la rifampicina. En los pacientes con VIH, no se debe administrar la mayor parte de los inhibidores de la proteasa y la delavirdina al mismo tiempo que la rifampicina. La rifabutina, con los ajustes correspondientes de dosis, se puede combinar con inhibidores de la proteasa (el saquinavir se debe aumentar con ritonavir) y con inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (con excepción de la delavirdina). Consultar en Internet las recomendaciones específicas actualizadas.	B (II)	B (III)

(*continúa*)

CUADRO 101-3 ESQUEMAS FARMACOLÓGICOS RECONOCIDOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE EN ADULTOS (*CONTINUACIÓN*)

Fármaco	Intervalo y duración	Comentarios[a]	Categoría[b] (Evidencia[c]) VIH negativo	VIH positivo
Rifampicina más pirazinamida (RZ)	Diario durante 2 meses	Este esquema no suele ofrecerse para el tratamiento de la infección tuberculosa latente en individuos con y sin VIH	D (II)	D (II)
	Dos veces a la semana durante 2-3 meses		D (III)	D (III)

[a] Las interacciones con los fármacos utilizados contra el VIH se actualizan con frecuencia y se encuentran disponibles en *www.aidsinfo.nih.gov/guidelines*
[b] Fuerza de las recomendaciones: A. Existe evidencia poderosa de su eficacia y de sus beneficios clínicos que respalda su recomendación. Siempre se debe ofrecer. B. Evidencia moderada de su eficacia, o evidencia poderosa de su eficacia pero poca utilidad clínica que sustente su recomendación. Se debe ofrecer por lo general. C. La evidencia de su eficacia es insuficiente como para apoyar una recomendación en pro o en contra, o bien la evidencia de su eficacia no contrarresta las consecuencias adversas (p. ej., efectos adversos, interacciones farmacológicas) o el costo del tratamiento o de otros métodos. Opcional. D. Evidencia moderada de su falta de eficacia o de un resultado adverso que apoye la recomendación de no emplearlo. No suele ofrecerse. E. Evidencia suficiente que demuestra su falta de eficacia o resultados adversos y que respalda una recomendación contra su empleo. Nunca se debe ofrecer.
[c] Calidad de la evidencia que apoya la recomendación: 1. Evidencia obtenida de cuando menos un estudio clínico comparativo con asignación al azar. 2. Evidencia obtenida cuando menos de un estudio clínico sin asignación al azar pero bien diseñado, de estudios analíticos de cohortes o comparativos (de preferencia de varias instituciones), de varios estudios en serie cronológica o de resultados sorprendentes de experimentos no comparativos. III. Evidencia de opiniones de expertos respetados, basadas en su experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.
[d] Esquema recomendado para personas menores de 18 años de edad.
[e] Esquema recomendado para embarazadas.
[f] No se recomienda sustituir la rifampicina por rifapentina puesto que aún no se establece el margen de seguridad y eficacia de la rifapentina en los pacientes con infección tuberculosa latente.
Fuente: Adaptado de los CDC: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 49(RR-6), 2000.

- Extremidades: la neuropatía provoca insensibilidad que abarca a los receptores del tacto fino, el dolor y el calor. Se forman úlceras, traumatismos, infecciones secundarias y (en ocasiones) un proceso osteolítico profundo.
- Nariz: congestión nasal crónica, epistaxis, destrucción del cartílago con deformidad en silla de montar o anosmia.
- Ojos: traumatismos, infección secundaria, úlceras corneales, opacidades, uveítis, cataratas, glaucoma, ceguera.
- Testículos: orquitis, azoospermia, impotencia, infertilidad.

Diagnóstico. En la lepra tuberculoide se debe tomar una biopsia del borde de la lesión cutánea. En la lepra lepromatosa, la biopsia incluso de la piel con aspecto normal tiene resultados positivos.

Rx Tratamiento de la lepra

FÁRMACOS

- La rifampicina (600 mg diario o mensuales) es el único bactericida eficaz contra *M. leprae.*

- Dapsona (50 a 100 mg diario). Los efectos secundarios frecuentes son hemólisis y methemoglobinemia. Es importante descartar la presencia de deficiencia de deshidrogenasa de glucosa 6 fosfato antes de iniciar el tratamiento para evitar una anemia hemolítica. También provoca en ocasiones intolerancia digestiva, cefalea, prurito, neuropatías periféricas y eritema.
- Clofazimina (50 a 100 mg diario, 100 mg tres veces por semana o 300 mg mensuales). Es un colorante derivado de la fenazina con actividad débil contra *M. leprae*. Dos de sus efectos secundarios son decoloración de la piel e intolerancia digestiva.

ESQUEMAS

- Lepra paucibacilar en adultos (<6 lesiones cutáneas)
  1. Dapsona (100 mg diario) y rifampicina (600 mg mensuales, bajo supervisión) durante seis meses o dapsona (100 mg diario) durante cinco años.
  2. Con una sola lesión: una sola dosis de rifampicina (600 mg), ofloxacina (400 mg) y minociclina (100 mg).
- Lepra multibacilar en adultos (≥ 6 lesiones cutáneas)
  1. Dapsona (100 mg diario) más clofazimina (50 mg diario) sin supervisión, así como rifampicina (600 mg mensuales) más clofazimina (300 mg mensuales) supervisado durante uno a dos años.
  2. Puede haber recaídas varios años después; se necesita un seguimiento prolongado.
  3. Algunos expertos prefieren rifampicina (600 mg diario durante tres años) y dapsona (100 mg diario) de por vida.
- Estados reactivos
  1. Reacciones leves: glucocorticoides (40 a 60 mg diario cuando menos durante tres meses).
  2. En caso de eritema nudoso de la lepra que persiste a pesar de dos esquemas de esteroides, se debe administrar talidomida (100 a 300 mg por las noches). Los efectos teratógenos de la talidomida obligan a regular en forma estricta su administración.

INFECCIONES POR MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

Existen otras micobacterias fuera de *M. tuberculosis* y *M. leprae* que se distribuyen de manera generalizada en el agua, biopelículas y tierra, así como en numerosas especies animales. Cuando se aísla alguna micobacteria no tuberculosa en una muestra clínica, refleja una posible colonización y es necesario valorar la importancia del microorganismo.

Microbiología. *M. abscessus, M. fortuitum* y *M. chelonae* crecen de manera rápida (en un lapso de siete días). Otras especies de bacterias no tuberculosas como *M. avium* y *M. intracellulare* (complejo *M. avium* [*M. avium complex*, MAC]), *M. kansasii. M. ulcerans* y *M. marinum* crecen en un lapso de dos o tres semanas, si bien los caldos de cultivos más modernos permiten aislar a estos microorganismos con mayor rapidez.

Manifestaciones clínicas

MAC

1. Neumopatía: comparadas con *M. tuberculosis*, las micobacterias del complejo *M. avium* causan neumopatía con más frecuencia en los pacientes nacidos en Estados Unidos.
   a. Los enfermos manifiestan tos, disnea y fatiga pero sin fiebre. Se observan dos patrones: 1) neumopatía primaria con nódulos o bronquiectasias y 2) neumopatía secundaria (en ocasiones cavitaria) en individuos con una neumopatía de fondo (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica, TB previa, fibrosis quística). El complejo de MAC también puede causar neumonitis por hipersensibilidad después del contacto repetido del paciente con tinas que contienen agua caliente contaminada con MAC.
   b. Se debe realizar una tomografía computadorizada de tórax para demostrar la extensión de la enfermedad en un punto basal.

   c. La mayoría de los pacientes con neumopatía secundaria a MAC debe recibir tratamiento. Algunos individuos con neumopatía primaria por MAC no necesitan tratamiento, siempre y cuando la enfermedad no avance ni la edad o enfermedad de fondo del paciente constituya un factor determinante para la supervivencia en los siguientes años. Los fármacos comprenden la claritromicina (250 a 500 mg cada 12 h) o azitromicina (250 mg diario o tres veces por semana) más etambutol (15 mg/kg diario). Algunos expertos incluyen rifampicina o rifabutina. Durante los primeros dos meses en los casos más graves se agregan estreptomicina o amikacina y una fluoroquinolona cuando el paciente no tolera alguno de los fármacos de primera línea. Una vez que los cultivos de esputo son negativos se administra un esquema con algún macrólido durante por lo menos 12 meses.

2. La enfermedad diseminada predomina en los individuos con mala respuesta inmunitaria, como aquellos con enfermedad avanzada por VIH y que no reciben antirretrovíricos.
   a. Estos pacientes manifiestan fiebre, debilidad, pérdida de peso y adenopatía. Los análisis exhiben anemia, hipoalbuminemia, elevación de la fosfatasa alcalina, y el hemocultivo es positivo para MAC.
   b. El resultado del hemocultivo se obtiene en dos a tres semanas. También la tinción de médula ósea, intestino o hígado para bacilos acidorresistentes proporciona el diagnóstico.
   c. Algunos enfermos que reciben antirretrovíricos manifiestan síndrome inflamatorio por reconstitución inmunitaria entre una y 12 semanas después, y otros manifiestan linfadenitis circunscrita o generalizada con cultivo positivo.
   d. El tratamiento consta de un macrólido: claritromicina (500 mg cada 12 h) o azitromicina (500 mg diario), más etambutol (15 mg/kg diario) y un antirretrovírico. También se puede agregar rifabutina. El tratamiento se interrumpe después de 12 meses si la cifra de células T CD4+ es mayor de 100/μl cuando menos durante seis meses.
   e. La quimioprofilaxis con azitromicina (1 200 mg semanales) o claritromicina (500 mg cada 12 h) está indicada para prevenir la infección por MAC en los pacientes con una cifra de células T CD4+ <50/μl o cuando padecen otra enfermedad característica del SIDA. La profilaxis se prolonga hasta que el recuento de células T CD4+ es mayor de 100/μl cuando menos durante tres meses.

M. kansasii. *M. kansasii* es la segunda causa más frecuente de neumopatía por micobacterias no tuberculosas en Estados Unidos. La edad promedio de inicio es de 60 años y la mayoría de los pacientes padece de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer pulmonar, silicosis o TB previa. Las manifestaciones clínicas son similares a las de la tuberculosis pulmonar. Un resultado positivo en el cultivo para *M. kansasii* es importante desde el punto de vista clínico, sobre todo en los pacientes con VIH. Se debe administrar tratamiento con rifampicina (600 mg diario), isoniazida (300 mg diario) y etambutol (15 mg/kg diario) cuando menos durante 12 meses después del último cultivo positivo. En los pacientes con SIDA en etapas avanzadas, la infección se disemina y simula una infección diseminada por MAC, pero predominan los datos pulmonares. El tratamiento es el mismo que en la neumopatía. Estos pacientes deben recibir tratamiento antirretrovírico compatible con rifamicina.

M. abscessus, M. chelonae* y *M. fortuitum. La manifestación clínica más frecuente de la infección por especies de micobacterias no tuberculosas de crecimiento rápido es la infección cutánea diseminada. Las lesiones son de tipo celulítico o nodular, eritematosas, induradas e hipersensibles. Algunas veces se ulceran y exudan material purulento que se disemina en sentido proximal a lo largo de los linfáticos. Estos microorganismos en ocasiones infectan las heridas quirúrgicas o traumáticas, los sitios contaminados de una inyección o el sitio de una perforación corporal. La siguiente manifestación más frecuente es la infección pulmonar, casi siempre por *M. abscessus* y ocurre en pacientes con alguna neumopatía de fondo como fibrosis quística. Se debe realizar una prueba de sensibilidad, aunque por lo general las tres especies son sensibles a claritromicina (500 mg cada 12 h) y amikacina (10 a 15 mg/kg diario). La cefoxitina (3 g cada 6 h) o el imipenem

(500 mg cada 6 a 12 h) es eficaz para la mayor parte de las infecciones por *M. abscessus* y *M. fortuitum*. Los expertos recomiendan administrar tratamiento hasta seis meses en caso de infección cutánea, bacteriémica o diseminada y 12 meses después de un resultado negativo en el cultivo del esputo para la neumopatía. Algunas lesiones cutáneas localizadas responden a un solo fármaco, como claritromicina, durante dos semanas.

M. marinum. *M. marinum* se distribuye de manera generalizada en el agua y causa infecciones cutáneas crónicas cuando las heridas abiertas se exponen al líquido contaminado, por lo general a través de peceras, mariscos o entornos marinos. *M marinum* crece mejor a 30°C, temperatura inferior a la que crecen las demás micobacterias. Después de un periodo de incubación promedio de 21 días, se forma una lesión cutánea granulomatosa o ulcerada que se extiende en sentido proximal a lo largo de los linfáticos; en los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor la infección se extiende hasta estructuras más profundas, lo que genera tenosinovitis u osteomielitis. Se recomienda administrar claritromicina y etambutol durante uno a dos meses después de que se resuelve la lesión (por lo general de tres a cuatro meses).

M. ulcerans. *M. ulcerans* provoca una infección cutánea (úlcera de Buruli) en regiones endémicas (p. ej., África central y occidental, así como América Central y América del Sur). La lesión inicial es un nódulo indoloro que avanza hasta formar una úlcera profunda con descamación de la piel y tejido subcutáneo. Algunas veces se acompaña de osteomielitis, cicatrices deformantes y contracturas por necrosis extensa. No se ha demostrado que el tratamiento antimicobacteriano sea de utilidad; el tratamiento quirúrgico es importante.

Para una descripción más detallada, véase Raviglione MC, O'Brien RJ, Cap. 158, pág. 1006; Gelber RH, Cap. 159, pág. 1021, von Reyn CF, Cap. 160, pág. 1027 y Wallace RJ Jr., Griffith DE, Cap. 161, pág. 1032, en HPMI-17.

102 Enfermedad de Lyme y otras infecciones por espiroquetas excepto sífilis

ENFERMEDAD DE LYME (BORRELIOSIS)

Etiología y epidemiología. La enfermedad de Lyme es causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* y es la enfermedad transmitida por vectores más frecuente en Estados Unidos. *B. burgdorferi sensu stricto* es la causa en Norteamérica; *B. garinii* y *B. afzelii* son más frecuentes en Europa. Las garrapatas del género *Ixodes* transmiten la enfermedad; *I. scapularis,* que también transmite la babesiosis y anaplasmosis, habita en el noreste y la región del oeste medio de Estados Unidos; *I. pacificus* reside en la región occidental de Estados Unidos. El ratón pata blanca es el hospedador predilecto de las larvas y ninfas de la garrapata. Las garrapatas adultas prefieren al venado cola blanca como hospedador. La garrapata se debe alimentar durante 24 h para transmitir la enfermedad.

Características clínicas. Infección incipiente, Estadio 1: Infección circunscrita. Después de un periodo de incubación de tres a 32 días, aparece eritema migratorio (*erythema migrans,* EM) en el sitio de la mordedura de garrapata en 80% de los pacientes. El cuadro clásico es el de una mácula roja que se extiende en forma lenta hasta formar una lesión anular con borde externo color rojo brillante y un centro claro; también es posible observar eritema central, induración, necrosis o cambios vesiculares o numerosos anillos rojos dentro de un anillo externo.

Infección incipiente, Estadio 2: Infección diseminada

- Después de la infección, el microorganismo se disemina por vía hematógena en un lapso de varios días o semanas. Algunas veces aparecen lesiones anulares secundarias.
- Los pacientes presentan cefalea, rigidez ligera de cuello, fiebre, escalofrío, dolor musculoesquelético migratorio, artralgias, malestar general y fatiga. Estos síntomas desaparecen en unas cuantas semanas, incluso sin tratamiento.
- Irritación meníngea: al principio el líquido cefalorraquídeo (LCR) es normal, pero varias semanas o meses después, ~15% de los pacientes exhibe anomalías neurológicas francas (meningitis; encefalitis; neuritis craneal, incluida parálisis facial bilateral; radiculoneuropatía motora o sensitiva; mononeuritis múltiple; ataxia, y mielitis).
- Cerca del 8% de los casos se acompaña de lesiones cardiacas. Predomina el bloqueo auriculoventricular (AV) de grado variable, pero también puede haber miopericarditis aguda.

Infección tardía, Estadio 3: Infección persistente

- En Estados Unidos surge artritis de Lyme en cerca del 60% de los pacientes no tratados. Por lo general consta de crisis intermitentes de artritis oligoarticular de articulaciones grandes (en especial las rodillas) que persiste durante varias semanas o meses. La cifra celular del líquido sinovial es de 500 a 110 000/μl. Las crisis recurrentes disminuyen cada año, pero algunos enfermos padecen de artritis crónica con erosión ósea y cartilaginosa. En ocasiones la artritis persiste pese a la erradicación de las espiroquetas.
- Con menos frecuencia se acompaña de problemas neurológicos crónicos. La encefalopatía que abarca la memoria, el estado emocional o el sueño se acompaña de polineuropatía axonal que se manifiesta por parestesias distales o dolor radicular. En Europa, la infección por *B. garinii* provoca una encefalomielitis grave.
- La acrodermatitis crónica atrófica, manifestación cutánea tardía, se observa en Europa y Asia y es producida por la infección con *B. afzelii.*

Diagnóstico

- El cultivo del microorganismo en el medio de Barbour-Stoenner-Kelly es en gran medida un recurso de investigación. Los cultivos son positivos sólo en la fase incipiente y el microorganismo se aísla sobre todo a partir de las lesiones cutáneas del eritema migratorio.
- La reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction,* PCR) es de mayor utilidad para el líquido articular, es menos sensible para el líquido cefalorraquídeo y prácticamente carece de utilidad para pruebas de plasma u orina.
- La serología es problemática puesto que las pruebas no permiten distinguir con claridad entre la infección activa y la inactiva. Las pruebas serológicas se realizan sólo cuando el paciente tiene una probabilidad intermedia de padecer enfermedad de Lyme.
- Prueba de dos pasos: cuando los resultados son positivos o contradictorios se realiza un enzimoinmunoanálisis de adsorción (*enzyme-linked immunosorbent assay,* ELISA) e inmunotransferencia (de Western). Durante el primer mes de la enfermedad se realizan pruebas de IgM e IgG, pero después la prueba de IgG por sí sola es suficiente.

Rx Tratamiento de la enfermedad de Lyme

El tratamiento se administra por vía oral, con excepción de la enfermedad neurológica y cardiaca.

1. El fármaco de elección es la doxiciclina (100 mg cada 12 h) para varones y mujeres no embarazadas, que también es eficaz contra la anaplasmosis.
2. Otras opciones son amoxicilina (500 mg cada 8 h), cefuroxima (500 mg cada 12 h), eritromicina (250 mg cada 6 h), en ese orden.
3. Más del 90% de los pacientes tiene un buen resultado con un esquema de 14 días de tratamiento para la infección circunscrita y de 21 días para la infección diseminada.
4. Neuroborreliosis: tratamiento IV con ceftriaxona (2 g diario durante 14 a 28 días). Otra opción es la cefotaxima o la penicilina.

5. Los pacientes con bloqueo AV de alto grado deben recibir un esquema de 28 días que comienza con ceftriaxona intravenosa (o alguna otra opción intravenosa) hasta que el bloqueo AV se ha resuelto; a continuación se cambia por medicamentos orales hasta concluir el tratamiento.
6. Artritis de Lyme: antibióticos por vía oral durante 30 a 60 días. Para los pacientes que no responden a los fármacos orales es conveniente administrar de nuevo ceftriaxona IV durante 28 días. Si la inflamación articular persiste después del tratamiento pero la PCR para DNA de *B. burgdorferi* en el líquido articular es negativa, se administran antiinflamatorios o se recurre a una sinovectomía.
7. Enfermedad de Lyme crónica: en un pequeño porcentaje de pacientes persisten los síntomas musculoesqueléticos o neurocognitivos con fatiga después del tratamiento con antibióticos. La prolongación de la farmacoterapia con antibióticos es inútil; en estos casos el tratamiento es complementario según los síntomas.

Profilaxis. Si se observa una ninfa de *I. scapularis* o cuando se sospecha que el seguimiento será difícil, una sola dosis de doxiciclina de 200 mg administrada en las primeras 72 h después de la mordedura de la garrapata previene en forma eficaz la enfermedad. Esta medida no se recomienda de manera sistemática.

Pronóstico. El tratamiento inmediato tiene un pronóstico excelente. La convalecencia es más prolongada conforme más tarde se inician los antibióticos, pero el pronóstico en general sigue siendo excelente con muy pocas o ninguna deficiencia residual. En algunos casos la infección se repite. No existe una vacuna en el comercio.

TREPONEMATOSIS ENDÉMICAS

Etiología y epidemiología. Las trepanomatosis endémicas —frambesia, sífilis endémica y mal del pinto— son enfermedades crónicas y no venéreas de la infancia causadas por microorganismos similares a *Treponema pallidum*. Las primeras lesiones cutáneas son contagiosas; la enfermedad se transmite por contacto directo.

Manifestaciones clínicas. Esta enfermedad se manifiesta por lesiones cutáneas primarias que se diseminan con el tiempo. Después de una fase de latencia aparecen gomas destructivas en la piel, el hueso y las articulaciones como manifestaciones tardías. El mal del pinto se acompaña de manchas discrómicas pero no de lesiones destructivas.

Diagnóstico. El diagnóstico depende del cuadro clínico y del examen bajo microscopio de campo oscuro de las muestras obtenidas de la lesión. También se utilizan las pruebas serológicas de la sífilis.

Rx Tratamiento de las treponematosis endémicas

El tratamiento de elección es la penicilina benzatínica (1.2 millones de unidades para los adultos y 600 000 unidades para niños menores de 10 años). Es probable que la doxiciclina sea una opción eficaz.

LEPTOSPIROSIS

Etiología y epidemiología. Las leptospiras son espiroquetas que causan una zoonosis importante con una gran variedad de manifestaciones clínicas. Los principales reservorios son los roedores, pero muchas especies de mamíferos albergan al microorganismo. Se contagia durante el contacto con orina, sangre o tejidos de los animales infectados o durante el contacto con ambientes contaminados. Estos microorganismos viven en la orina y pueden sobrevivir en agua durante varios

meses. Esta enfermedad es especialmente frecuente en los países tropicales subdesarrollados. En Estados Unidos se notifican cerca de 40 a 120 casos anuales, pero es probable que esta cifra subestime la realidad. Algunos de los factores de riesgo en Estados Unidos son las prácticas acuáticas recreativas, las actividades laborales que provocan el contacto con animales o con desechos de animales (p. ej., alcantarillas) y la residencia en ambientes urbanos con poblaciones de ratas cada vez mayores.

Patogenia. Una vez que los microorganismos atraviesan la piel por abrasiones cutáneas o por las mucosas íntegras se produce una leptospiremia con diseminación extendida. Los microorganismos se pueden aislar de la sangre y el LCR en los primeros cuatro a 10 días de la enfermedad. Las leptospiras lesionan las paredes de los vasos sanguíneos y provocan vasculitis, derrame y extravasación, incluidas hemorragias. La vasculitis es la causa de la mayor parte de las manifestaciones.

Manifestaciones clínicas

- Periodo de incubación, una a dos semanas (límites dos a 20 días).
- La leptospirosis anictérica, enfermedad bifásica, es la variedad más leve y corresponde a 90% de los casos sintomáticos.
  1. Enfermedad gripal: fiebre, cefalea intensa, náusea, vómito. Dominan las mialgias, en especial de las pantorrillas, la espalda y el abdomen.
  2. Los datos físicos principales son derrame conjuntival y fiebre; algunas veces aparece eritema. Los síntomas ceden en una semana y recurren después de uno a tres días al mismo tiempo que aparecen los anticuerpos.
  3. Los síntomas son más leves durante la segunda fase, pero hasta 15% de los pacientes tiene meningitis aséptica clínica. Un porcentaje todavía mayor de enfermos padece de pleocitosis asintomática del LCR. Otras veces aparecen iritis, coriorretinitis y uveítis. Los síntomas ceden en un lapso de varios días pero en ocasiones persisten durante semanas o meses.
- La leptospirosis ictérica (síndrome de Weil) es grave y tiene un índice de mortalidad de 5 a 15%.
  1. Después de cuatro a nueve días de una infección leve, el paciente manifiesta síntomas más graves pero la enfermedad no es en verdad bifásica.
  2. Estos pacientes presentan ictericia, hepatoesplenomegalia e hipersensibilidad abdominal.
  3. En algunos casos se acompaña de insuficiencia renal con necrosis tubular aguda.
  4. Otras veces aparecen tos, disnea, precordialgia y hemoptisis.
  5. Las manifestaciones hemorrágicas más frecuentes son epistaxis, petequias, púrpura y equimosis.
  6. También se ha descrito rabdomiólisis, hemólisis, miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardiaca congestiva, choque, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, pancreatitis e insuficiencia multiorgánica.
- Datos de laboratorio:
  1. Hiperazoemia, sedimento urinario anormal, proteinuria.
  2. Velocidad de eritrosedimentación acelerada, leucocitosis pronunciada, trombocitopenia.
  3. Bilirrubinas y fosfatasa alcalina altas, elevación moderada de la aminotransferasa.
  4. Tiempo de protrombina prolongado, fosfocinasa de creatina alta.
  5. Patrón alveolar en placas por hemorragia en la radiografía de tórax.

Diagnóstico

- Serología: Prueba de aglutinación microscópica (*microscopic agglutination test,* MAT) realizada en los *Centers for Disease Control and Prevention*; ELISA en laboratorios de referencia.
- Los microorganismos se cultivan en sangre o LCR durante los primeros 10 días de la enfermedad o en la orina después de la primera semana. Los cultivos se tornan positivos en dos a cuatro semanas (límites, una semana a cuatro meses).
- Diagnóstico diferencial: dengue, paludismo, hepatitis vírica, enfermedad por hantavirus, rickettsiosis.

Rx Tratamiento de la leptospirosis

El tratamiento se debe iniciar lo antes posible, pero es indispensable administrarlo incluso en forma tardía. Se utilizan antimicrobianos intravenosos como penicilina G (1.5 millones de unidades cada 6 h), ampicilina (1 g cada 6 h), ceftriaxona (1 g diario) y eritromicina (500 mg cada 6 h). En los casos más leves se utiliza doxiciclina oral (100 mg cada 12 h) o amoxicilina (500 mg cada 6 h).

FIEBRE RECURRENTE

Etiología. *Borrelia recurrentis* es la causa de la borreliosis transmitida por piojos. Esta enfermedad se transmite de una persona a otra por medio del piojo del cuerpo. La borreliosis endémica por picadura de garrapata es una zoonosis transmitida por lo general de los roedores a los seres humanos a través de la mordedura de diversas garrapatas del género *Ornithodoros* y es causada por diversas especies de *Borrelia*. La redisposición del DNA dentro de los genes *vmp* en las plásmides lineales genera variaciones en la expresión de los antígenos de superficie, lo que permite evadir las respuestas inmunitarias del hospedador.

Epidemiología. La frecuencia de la borreliosis transmitida por piojos ha disminuido de manera considerable con el mejoramiento de las condiciones de vida. La borreliosis endémica por picadura de garrapata todavía es mundial y con frecuencia no se diagnostica o notifica. En Estados Unidos se comunican unos 35 casos por año, sobre todo en las zonas montañosas y boscosas de los estados occidentales y entre personas que pernoctan en cabañas rústicas en las montañas y casas vacacionales. Las garrapatas se alimentan de manera rápida e indolora (20 a 45 min).

Manifestaciones clínicas. Los síntomas en ambos tipos de borreliosis son similares.

1. El periodo promedio de incubación es de siete días; límites, dos a 18 días.
2. Inicio repentino con fiebre alta, cefalea, escalofrío, diaforesis, mareo, náusea, vómito, mialgias, artralgias (a veces intensas); sin artritis.
3. Algunas veces se acompaña de taquicardia, taquipnea, deshidratación, escleróticas ictéricas y petequias. Las conjuntivas a menudo están enrojecidas y la fotofobia es frecuente.
4. Otras veces se acompaña de epistaxis, esputo hemático y hemorragia de tubo digestivo o del sistema nervioso central.
5. Los síntomas aumentan durante dos a siete días y luego terminan en una crisis con dos fases.
   a. *Fase de escalofríos:* temblores, hipertermia, hipermetabolismo.
   b. *Fase de rubor:* disminución de la temperatura, diaforesis, reducción del volumen sanguíneo circulante efectivo.
6. La espiroquetemia y los síntomas reaparecen después de varios días o semanas. La borreliosis transmitida por piojos se relaciona con una o dos recaídas; la borreliosis endémica por picadura de garrapata, hasta con 10. Cada episodio es menos intenso y es seguido de un intervalo afebril más prolongado que el último.

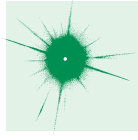
Diagnóstico. Se observan espiroquetas en sangre, muestras aspiradas de médula ósea o líquido cefalorraquídeo bajo el microscopio de campo oscuro o en frotis gruesos o delgados de sangre periférica o en las preparaciones de la capa leucocítica sometida a tinción de Wright, Giemsa o naranja acridina. Los microorganismos son más numerosos durante la fiebre alta antes de la crisis.

Rx Tratamiento de la borreliosis

Una dosis de doxiciclina (100 mg), eritromicina (500 mg) o cloranfenicol (500 mg) es eficaz para la borreliosis transmitida por piojos. Para la borreliosis endémica por picadura de garrapata se recomienda un esquema de siete días. En más del 50% de los casos de borreliosis transmitida por garrapata se produce una reacción similar a la de Jarisch-Herxheimer entre 1 y 4 h después de la primera dosis, pero la reacción es más pronunciada en los casos de borreliosis transmitida por

piojos o cuando existe un gran número de espiroquetas circulantes al comienzo del tratamiento. Esta reacción se prolonga hasta 8 h; los pacientes se deben vigilar en forma rigurosa.

Pronóstico. Sin tratamiento, la borreliosis transmitida por piojos tiene una tasa alta de letalidad, pero el índice de mortalidad es menor del 5% con tratamiento. En general, la borreliosis endémica por picadura de garrapata es una enfermedad más leve.



Para una descripción más detallada, véase Lukehart SA, Cap. 163, pág. 1046, Speelman P, Hartskeerl R, Cap. 164, pág. 1048, Dennis DT, Cap. 165, pág. 1052, y Steere AC, Cap. 166, pág. 1055, en HPMI-17. Para una descripción de la sífilis, véase el capítulo 90 de este manual.

103 Rickettsiosis

Las rickettsias son cocobacilos gramnegativos, intracelulares obligados y bacilos cortos que por lo general son transmitidos por garrapatas, ácaros, pulgas y piojos. Con excepción del tifus transmitido por piojos, los seres humanos son hospedadores accidentales.

FIEBRES EXANTEMÁTICAS TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS Y ÁCAROS

FIEBRE EXANTEMÁTICA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS

Epidemiología. Esta enfermedad es causada por *R. rickettsii* y es la rickettsiosis más grave. En Estados Unidos, su preponderancia es mayor en los estados centrales del sur y el sureste. La mayor parte de los casos se presenta entre mayo y septiembre. Es transmitida por diversas garrapatas en distintas áreas geográficas; por ejemplo, la garrapata americana de perro (*Dermacentor variabilis*) transmite la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas en los dos tercios orientales de Estados Unidos y en California.

Patogenia. Las rickettsias son inoculadas por la garrapata después $\geq$ 6 h de alimentación, se diseminan por vía linfohematógena e infectan numerosos focos de células endoteliales contiguas. La mayor permeabilidad vascular con edema, hipovolemia e isquemia lesionan los órganos y tejidos.

Manifestaciones clínicas. El periodo de incubación es de alrededor de una semana (límites de dos a 14 días). Durante los primeros tres días de la enfermedad, los síntomas son inespecíficos y comprenden fiebre, cefalea, malestar general, mialgias, náusea, vómito y anorexia. Hacia el tercer día, 50% de los pacientes exhibe un exantema. Las máculas aparecen de manera característica en las muñecas y los tobillos y luego se diseminan al resto de las extremidades y el tronco. Al principio las lesiones son pálidas pero a causa de una lesión vascular se forma una hemorragia central y las lesiones se convierten en petequias. A la larga aparecen petequias en 41 a 59% de los pacientes, que se forman después del sexto día de la infección en ~74% de todos los casos que se acompañan de exantema. Después del quinto día, en 43% de los pacientes abarca la palma de las manos y las plantas de los pies, lo que no sucede en 18 a 64%. Los enfermos padecen hipovolemia, hiperazoemia prerrenal, hipotensión, edema pulmonar no cardiógeno y daño cardiaco con disritmias. Un factor importante en los casos letales es la neumopatía, que se presenta en 17% de todos los casos. Otro factor importante para el pronóstico es la lesión del sistema nervioso central. La encefalitis dege-

nera en estupor o delirio, ataxia, coma, convulsiones, parálisis de los pares craneales, hipoacusia, vértigo pronunciado, nistagmo, disartria, afasia y otros signos del SNC. Algunos casos se acompañan de meningoencefalitis y en el líquido cefalorraquídeo se observa pleocitosis con predominio de mononucleares, aumento de las proteínas y glucosa normal. Otras veces se acompaña de lesión hepática y renal y la hemorragia es una consecuencia excepcional de daño vascular grave que pone en peligro la vida. Otros hallazgos de laboratorio son concentración plasmática alta de reactivos de la fase aguda como proteína C reactiva, hiponatriemia e incremento de la cinasa de creatina.

Pronóstico. Sin tratamiento, estos pacientes casi siempre fallecen en un lapso de ocho a 15 días; existe un cuadro fulminante que provoca la muerte en cinco días. Antes de la era de los antibióticos, el índice de mortalidad era de 20 a 25% y sigue siendo de 3 a 5% no obstante los antibióticos, en gran parte a causa del retraso en el diagnóstico.

Diagnóstico. Durante los primeros tres días el diagnóstico es difícil, puesto que sólo 3% de los pacientes exhibe la tríada clásica de fiebre, exantema y antecedente conocido de contacto con garrapatas. Cuando aparece el exantema se debe contemplar este diagnóstico. La única prueba que se puede utilizar durante la fase aguda es el examen inmunohistológico de una biopsia cutánea de una lesión exantemática. La serología, casi siempre un análisis de inmunofluorescencia indirecta, es positivo entre siete y 10 días después del inicio de la enfermedad y se obtiene una concentración diagnóstica $\geq$ 1:64.

Rx Tratamiento de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas

La doxiciclina (100 mg cada 12 h por vía IV u oral) es el tratamiento de elección tanto para niños como adultos, pero no para las embarazadas ni los pacientes alérgicos a este fármaco, quienes deben recibir cloranfenicol. El tratamiento se prolonga hasta que el enfermo se encuentra afebril y ha estado mejorando durante los últimos dos o tres días.

OTRAS FIEBRES EXANTEMÁTICAS TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS

R. conorii causa infección en el sur de Europa, Asia y África. El nombre de esta infección varía según la región (p. ej., fiebre exantemática del Mediterráneo, tifus por garrapata de Kenya). Se caracteriza por fiebre alta, exantema y, en la mayor parte de las regiones, una escara (mancha negra) en el sitio donde muerde la garrapata. En los individuos que padecen diabetes, alcoholismo o insuficiencia cardiaca, la infección es grave con un índice de mortalidad de ~50%. La fiebre africana por mordedura de garrapata, causada por *R. africae*, ocurre en el África subsahariana y el Caribe y es la rickettsiosis que se importa con más frecuencia hacia Europa y Norteamérica. La fiebre exantemática transmitida por garrapata se diagnostica por el cuadro clínico. Los antibióticos eficaces para el tratamiento son doxiciclina (100 mg cada 12 h de uno a cinco días), ciprofloxacina (750 mg cada 12 h durante cinco días) o cloranfenicol (500 mg cada 6 h durante siete a 10 días).

RICKETTSIOSIS VARICELIFORME

Epidemiología. Esta enfermedad es causada por *R. akari* y se le atribuye a los ratones y sus ácaros. Se reconoce sobre todo en la ciudad de Nueva York, pero también se ha notificado en otras ubicaciones urbanas y rurales de Estados Unidos, así como en Ucrania, Croacia y Turquía. Es más frecuente de lo que se pensaba.

Manifestaciones clínicas. Se forma una pápula en el sitio de la mordedura del ácaro en la que aparece una vesícula central que se convierte en una escara indolora con una costra negra rodeada por un halo eritematoso. Los ganglios linfáticos que drenan la región de la escara crecen. Después de un periodo de incubación de 10 a 17 días aparece malestar general, escalofríos, fiebre, cefalea y mialgias. Entre el segundo y el sexto días de la infección se forma un exantema macular, que más

adelante forma pápulas, vesículas y costras que sanan sin dejar cicatriz. En algunos pacientes se acompaña de náusea, vómito, dolor abdominal, tos, conjuntivitis o fotofobia. Esta enfermedad desaparece en un lapso de seis a 10 días y no es letal.

Rx Tratamiento de la rickettsiosis variceliforme

La doxiciclina es el tratamiento de elección.

RICKETTSIOSIS DEL GRUPO DEL TIFUS TRANSMITIDA POR PULGAS Y PIOJOS

TIFUS MURINO ENDÉMICO (TRANSMITIDO POR PULGAS)

Epidemiología. Transmitido por *R. typhi*, el reservorio del tifus murino endémico es la rata y es transmitido por pulgas. El ser humano se infecta cuando las heces fecales de las pulgas con rickettsias se depositan en los sitios pruriginosos de las mordeduras por el rascado; con menos frecuencia, la mordedura misma de la pulga transmite el microorganismo. En Estados Unidos, el tifus endémico es más frecuente en el sureste de Texas y de California. En el mundo, predomina en áreas cálidas (a menudo costas) en las zonas tropicales y subtropicales. El paciente no suele recordar la mordedura de la pulga, pero ~40% manifiesta haber tenido contacto con ciertos animales como gatos, zarigüeyas, mapaches, zorrillos y ratas.

Manifestaciones clínicas. El promedio del periodo de incubación es de 11 días (límites de ocho a 16 días). Los síntomas prodrómicos entre uno y tres días antes del comienzo repentino de escalofríos y fiebre son cefalea, mialgias, artralgias, náusea y malestar general. Al principio de la enfermedad es frecuente observar náusea y vómito. La duración promedio de la enfermedad no tratada es de 12 días (límites de nueve a 18 días). El exantema se manifiesta desde el principio (por lo general ~4 días después de iniciados los síntomas) en 13% de los casos; dos días después, 50% de los pacientes restantes exhibe un exantema maculopapular en el tronco más que en las extremidades, rara vez es de tipo petequial y pocas veces abarca la cara, las palmas de las manos o las plantas de los pies. Con frecuencia se acompaña de una neumopatía que provoca una tos áspera no productiva. Cerca del 25% de los enfermos que se somete a una radiografía de tórax exhibe densidades pulmonares por neumonía intersticial, edema pulmonar y derrames pleurales. Con menos frecuencia se acompaña de dolor abdominal, confusión, estupor, convulsiones, ataxia, coma e ictericia. Algunas de las anormalidades que se observan en los análisis de laboratorio son anemia, leucocitosis, trombocitopenia, hiponatriemia, hipoalbuminemia, incremento de la aminotransferasa hepática e hiperazoemia prerrenal. En ocasiones la enfermedad es tan grave que el paciente debe ser hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos y las complicaciones comprenden insuficiencia respiratoria que requiere intubación y respiración asistida, hematemesis, hemorragia cerebral y hemólisis. Esta infección es más grave en los ancianos, aquellos con otras enfermedades de fondo y los que reciben tratamiento con alguna sulfonamida.

Diagnóstico. El diagnóstico depende del cultivo, la reacción en cadena de la polimerasa, los estudios serológicos de adsorción cruzada del suero de las fases aguda y de convalecencia e inmunohistología.

Rx Tratamiento del tifus murino endémico (transmitido por pulgas)

La doxiciclina (100 mg cada 12 h durante siete a 15 días) es eficaz.

TIFUS EPIDÉMICO (TRANSMITIDO POR PIOJOS)

Epidemiología. El tifus epidémico es causado por *R. prowazekii* y se transmite por el piojo del cuerpo del ser humano. El piojo habita en la ropa cuando la higiene es deficiente, en especial en climas

fríos y durante la guerra o desastres naturales. Los piojos y las pulgas de la ardilla voladora oriental mantienen a *R. prowazekii* en un ciclo zoonótico. Los piojos se alimentan en los pacientes con tifus epidémico y luego defecan al microorganismo al morder durante su siguiente comida. El paciente se autoinocula el microorganismo cuando se rasca. Debido a que el piojo abandona al paciente con fiebre alta, disemina en forma efectiva la enfermedad. La *enfermedad de Brill-Zinsser* es una variedad recrudescente y leve de tifus epidémico cuya aparición varios años después de la infección aguda sugiere que *R. prowazekii* permanece latente en el hospedador y se reactiva cuando la inmunidad disminuye.

Manifestaciones clínicas. Después de un periodo de incubación de ~1 semana (límites de siete a 14 días), el paciente exhibe fiebre alta, postración, cefalea intensa, tos y mialgias. El exantema aparece en la porción superior del tronco alrededor del quinto día de la enfermedad y se extiende hasta todo el cuerpo con excepción de la cara, las palmas de las manos y las plantas de los pies. Con frecuencia se acompaña de fotofobia e hiperemia conjuntival y dolor ocular. En los casos graves el paciente exhibe confusión y coma, necrosis cutánea y gangrena de los dedos. Sin tratamiento, esta enfermedad es letal en 7 a 40% de los casos. Los enfermos presentan insuficiencia renal, insuficiencia multiorgánica y manifestaciones neurológicas prominentes.

Diagnóstico. El diagnóstico se basa en pruebas serológicas o inmunohistoquímicas o bien en la detección del microorganismo en un piojo del paciente. El análisis de inmunofluorescencia con adsorción cruzada permite distinguir entre *R. prowazekii* y *R. typhi.*

℞ Tratamiento del tifus epidémico (transmitido por piojos)

Doxiciclina (una sola dosis de 200 mg o 100 mg cada 12 h hasta que han transcurrido dos o tres días de mejoría).

TIFUS DE LOS MATORRALES

Orientia tsutsugamushi, el microorganismo causal del tifus de los matorrales, es miembro de la familia Rickettsiaceae y es transmitido por larvas de ácaros que habitan en los matorrales densos. Esta enfermedad aparece durante la temporada húmeda. Es endémica en Asia, norte de Australia e islas del Pacífico. Las manifestaciones clínicas varían desde leves hasta letales. Los pacientes exhiben una escara en el sitio donde se alimenta el ácaro, linfadenopatía regional y un exantema maculopapular. En los casos más graves se acompaña de encefalitis y neumonía intersticial. El tifus de los matorrales se diagnostica por medio de análisis serológicos (inmunofluorescencia, inmunoperoxidasa indirecta y enzimoinmunoanálisis). Un esquema de siete a 15 días de doxiciclina (100 mg cada 12 h) o cloranfenicol (500 mg cada 6 h) es eficaz.

ERLICHIOSIS Y ANAPLASMOSIS

Ehrlichia es un microorganismo intracelular obligado transmitido por ácaros. Dos especies de *Ehrlichia* y una especie de *Anaplasma* causan infecciones en el ser humano.

EHRLICHIOSIS MONOCITOTRÓPICA HUMANA

La ehrlichiosis monocitotrópica humana es causada por *Ehrlichia chaffeensis*. La mayor parte de los casos ocurre en los estados del sureste, centro-sur y centro del Atlántico. La mayoría de los pacientes son varones; la edad promedio es de 53 años. Después de un periodo de incubación promedio de ocho días, los enfermos manifiestan fiebre, cefalea, mialgias y malestar general. Algunas veces se acompañan de náusea, vómito, diarrea, tos, exantema y confusión. Otras veces la enfermedad es grave: hasta 62% de los pacientes se debe hospitalizar. Sus complicaciones comprenden un síndrome similar al choque tóxico, insuficiencia respiratoria, meningoencefalitis, infección fulminante y

hemorragia. A menudo se acompaña de leucopenia, trombocitopenia y aminotransferasas séricas altas. El diagnóstico depende del cuadro clínico, pero también es posible realizar una prueba de reacción en cadena de la polimerasa antes de administrar los antibióticos o realizar un serodiagnóstico retrospectivo para identificar una concentración alta de anticuerpos. El examen de la médula ósea revela médula hipercelular y algunas veces granulomas no caseificados. En la sangre periférica rara vez se observan mórulas. El tratamiento con doxiciclina (100 mg cada 12 h) o tetraciclinas (250 a 500 mg cada 6 h) es eficaz y se debe continuar durante tres a cinco días después de la defervescencia.

EHRLICHIOSIS EWINGII

La ehrlichiosis ewingii es similar a la monocitotrópica pero menos grave. La mayor parte de los casos se diagnostica en individuos con mala respuesta inmunitaria. El tratamiento es el mismo que el de la ehrlichiosis monocitotrópica humana.

ANAPLASMOSIS GRANULOCITOTRÓPICA HUMANA

La anaplasmosis granulocitotrópica humana es causada por *Anaplasma phagocytophilum*. La mayor parte de los casos de anaplasmosis en seres humanos ocurre en los estados del noreste y la parte superior del oeste medio. Después de un periodo de incubación de cuatro a ocho días, los pacientes manifiestan fiebre, mialgias, cefalea y malestar general. En unos cuantos casos, estos datos se acompañan de náusea, vómito, diarrea, tos y confusión. Las complicaciones graves —insuficiencia respiratoria, síndrome similar al choque tóxico e infecciones oportunistas— son más frecuentes en los ancianos. Aunque la mortalidad es reducida, cerca del 7% de los pacientes requiere una unidad de cuidados intensivos. En los análisis se observa leucopenia, trombocitopenia y aminotransferasas altas. La anaplasmosis granulocitotrópica humana no se acompaña de vasculitis ni granulomas. Se debe descartar en todo paciente con un cuadro atípico de enfermedad de Lyme. En todos los casos es importante contemplar la posibilidad de una coinfección con *Borrelia burgdorferi* (causa de la enfermedad de Lyme) o *Babesia microti*, puesto que estos tres microorganismos comparten el vector *Ixodes scapularis* y tienen la misma distribución geográfica. Los frotis de sangre periférica revelan mórulas en los neutrófilos en 20 a 75% de las infecciones. El diagnóstico se confirma con una prueba de PCR antes de administrar los antibióticos o una prueba serológica retrospectiva para buscar aumento de los anticuerpos. El tratamiento con doxiciclina (100 mg cada 12 h) es eficaz y la mayoría de los pacientes mejora en 24 a 48 h. En las embarazadas se puede utilizar rifampicina.

PREVENCIÓN

Estas enfermedades se previenen al evitar las garrapatas en las áreas endémicas, usar ropa protectora y repelente de garrapatas, buscar en forma minuciosa las garrapatas después de haber sufrido una exposición y eliminar de inmediato las que estén adheridas.

FIEBRE Q

Etiología. *Coxiella burnetii* es la causa de la fiebre Q. Este microorganismo habita en el ser humano como estructura en extremo contagiosa o como estructura avirulenta de la fase II. *C. burnetii* forma esporas que le permiten sobrevivir durante un tiempo prolongado en ambientes difíciles.

Epidemiología. La fiebre Q es una zoonosis de distribución mundial. La fuente principal de la infección para el ser humano es el ganado bovino, ovino y caprino, pero también los gatos, conejos, pichones y perros pueden transmitir la enfermedad. *C. burnetii* se ubica en el útero y las glándulas mamarias de las hembras infectadas. Se reactiva durante el embarazo y su concentración en la placenta es alta. Durante el parto, el microorganismo se dispersa por aerosol y la infección se transmite por inhalación. Las personas con mayor riesgo son los trabajadores de los rastros, los veterinarios y los individuos que tienen contacto con animales infectados. El contacto con animales recién nacidos o productos de la concepción infectados constituye el mayor riesgo. *C. burnetii* se elimina

en la leche durante varias semanas o meses después del parto. Se cree que una vía importante de transmisión en algunas áreas es la leche contaminada, si bien los datos son contradictorios.

Manifestaciones clínicas

- Fiebre Q aguda: el periodo de incubación es de tres a 30 días. Las manifestaciones clínicas comprenden síndromes gripales, fiebre prolongada, neumonía, hepatitis, pericarditis, miocarditis, meningoencefalitis e infección durante el embarazo. Los síntomas suelen ser inespecíficos (p. ej., fiebre, fatiga, cefalea, escalofríos, diaforesis, náusea, vómito, diarrea, tos y en ocasiones exantema). Con frecuencia se observan múltiples opacidades redondas en las radiografías, que son en extremo sugestivas de neumonía por fiebre Q. La cifra de leucocitos es normal, pero existe trombocitopenia. Durante la recuperación algunas veces aparece trombocitosis reactiva. Los pacientes con fiebre Q y lesiones de las válvulas cardiacas nativas o de las prótesis valvulares se deben vigilar por medio de estudios serológicos durante dos años. Cuando la concentración de IgG durante la fase I es mayor de 1:800, está indicado realizar una valoración ulterior. Algunos expertos administran tratamiento a los individuos con fiebre Q aguda y valvulopatía durante un año con doxiciclina e hidrocloroquina para prevenir la fiebre Q crónica.
- Fiebre Q crónica: esta enfermedad poco común casi siempre se acompaña de endocarditis y ocurre en pacientes con una valvulopatía cardiaca previa, mala respuesta inmunitaria o insuficiencia renal crónica. No se acompaña de fiebre o sólo existe febrícula; algunos enfermos padecen síntomas inespecíficos hasta un año antes del diagnóstico. Se observan vegetaciones sólo en 12% de los casos y se manifiestan como nódulos en la válvula. La presencia de hepatomegalia o esplenomegalia, combinada con factor reumatoide positivo, velocidad de sedimentación globular acelerada, proteína C reactiva alta y concentración elevada de gammaglobulina sugiere el diagnóstico. *C. burnetii* se puede aislar con el método de centrifugación y cultivo, pero la mayor parte de los laboratorios no está autorizado para realizar este procedimiento por su naturaleza en extremo contagiosa. Se puede recurrir a la PCR o a una biopsia, pero el análisis que se emplea con más frecuencia para el diagnóstico es la serología; el método de elección es la inmunofluorescencia. En la fiebre Q crónica, la concentración de los anticuerpos contra los antígenos de la fase I es mucho mayor que contra los de la fase II; lo contrario sucede en la infección aguda. La infección aguda se diagnostica cuando se observa un incremento cuatro veces mayor en la concentración de anticuerpos. La infección crónica se acompaña de una concentración de IgG $\geq$1:800 contra el antígeno de la fase I.

Rx Tratamiento de la fiebre Q

La fiebre Q aguda se trata con doxiciclina (100 mg cada 12 h durante 14 días). Las quinolonas también son eficaces. Cuando la fiebre Q se diagnostica durante el embarazo se debe administrar trimetoprim-sulfametoxazol hasta el término. El tratamiento recomendado en la actualidad para la fiebre Q es doxiciclina (100 mg cada 12 h) e hidroxicloroquina (200 mg cada 8 h; la concentración plasmática se debe mantener entre 0.8 a 1.2 μg/ml) durante 18 meses. *In vitro*, la hidroxicloroquina confiere a la doxiciclina actividad bactericida contra *C. burnetii*. Es importante determinar la concentración inhibidora mínima (*minimal inhibitory concentration*, MIC) de la doxiciclina para la cepa clínica y vigilar la concentración sérica. También se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de fotosensibilidad y los efectos adversos sobre la retina con el tratamiento. Los pacientes que no pueden recibir este esquema recibirán cuando menos dos fármacos activos contra *C. burnetii*. Se ha utilizado la combinación de rifampicina (300 mg una vez al día) más doxiciclina (100 mg cada 12 h) o ciprofloxacina (750 mg cada 12 h) con éxito. El tratamiento se prolonga cuando menos durante tres años y se suspende sólo cuando la concentración de anticuerpos IgA e IgG de la fase I es $\leq$1:50 y $\leq$1:200, respectivamente.

Para una descripción más detallada, véase Walter, DH et al, Cap. 167, pág. 1059, en HPMI-17.

104 Micoplasmosis

Los micoplasmas son los microorganismos libres más pequeños que existen. Carecen de pared celular y están limitados sólo por una membrana plasmática; habitan en las mucosas de los aparatos respiratorio y urogenital.

M. PNEUMONIAE

Epidemiología. *M. pneumoniae* provoca una infección de las vías respiratorias tanto superiores como inferiores, sobre todo entre personas de cinco a 20 años de edad. La infección se adquiere por la inhalación de aerosoles. En los niños menores de cinco años de edad, la infección se circunscribe a las vías respiratorias superiores; en los niños mayores de cinco años y los adultos casi siempre causa bronquitis y neumonía. En los pacientes con drepanocitosis la infección es grave por asplenia funcional.

Manifestaciones clínicas. El periodo de incubación es más prolongado que en otras infecciones del aparato respiratorio, con una duración de dos a tres semanas. Muchos pacientes refieren síntomas previos de las vías respiratorias superiores y luego tienen fiebre, disfagia, cefalea intensa y tos. Rara vez se acompaña de mialgias, artralgias o síntomas del aparato digestivo. No hay producción de esputo o es mínima. Cuando existe, el esputo suele ser blanco aunque en ocasiones se tiñe de sangre. La faringe a menudo es hiperémica. Una manifestación singular pero infrecuente es la meningitis bullosa (ampollas en la membrana timpánica). Los signos físicos son mínimos y en menos del 20% de los casos se demuestra un derrame pleural. Las manifestaciones extrapulmonares sugieren infección por *M. pneumoniae* puesto que, aunque excepcionales en esta última enfermedad, son todavía más infrecuentes en otras enfermedades respiratorias. Estas manifestaciones comprenden eritema multiforme, necrosis digital (por la concentración tan alta de aglutininas frías) en los individuos con drepanocitosis, miocarditis, pericarditis, encefalitis, ataxia cerebelosa, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, neuropatía periférica, anemia hemolítica, coagulopatías y artritis (en los pacientes con hipogammaglobulinemia).

Diagnóstico. La radiografía de tórax muestra infiltrados reticulonodulares o intersticiales, sobre todo en los lóbulos inferiores. La mayor parte de las infecciones no se diagnostica en forma definitiva. La tinción de Gram tiene un resultado negativo puesto que los micoplasmas carecen de pared celular; se puede cultivar pero es muy difícil; las pruebas serológicas no son positivas con la suficiente prontitud como para guiar las decisiones clínicas (aunque son de utilidad en forma retrospectiva cuando se dispone de suero de las fases aguda y convaleciente). Las aglutininas frías son inespecíficas pero aparecen en los primeros siete a 10 días en más del 50% de los pacientes con neumonía por *M. pneumoniae*. Una concentración $\geq$1:32 sugiere el diagnóstico. Se han creado pruebas para detectar antígenos pero todavía no se distribuyen en forma generalizada.

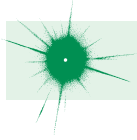
Rx Tratamiento de las infecciones por *M. pneumoniae*

En las infecciones de las vías respiratorias superiores por *M. pneumoniae* no es necesario administrar antibióticos. Por lo general, la neumonía se resuelve en forma espontánea, aunque los antibióticos eficaces acortan la duración de la enfermedad y reducen la tos, con lo que quizá también reducen la transmisión. Cuando se conoce el diagnóstico, son eficaces y se deben administrar doxiciclina (100 mg cada 12 h), macrólidos (p. ej., claritromicina, 500 mg cada 12 h o azitromicina 500 mg diarios) o fluoroquinolonas (p. ej., levofloxacina, 750 mg diarios) durante

14 a 21 días. Para el tratamiento empírico de la neumonía extrahospitalaria se recomienda administrar una fluoroquinolona sola o un macrólido con ceftriaxona (1 g diario) para obtener una mayor protección contra *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

MICOPLASMAS GENITALES

Véase el capítulo 90.



Para una descripción más detallada, véase McCormack WM, Cap. 168, pág. 1068, en HPMI-17.

105 Clamidiasis

Existen tres especies de clamidias que infectan al ser humano: *Chlamydia trachomatis, Chlamydophila psittaci* y *Chlamydophila pneumoniae* (antes conocida como cepa respiratoria aguda de Taiwán). Las clamidias son bacterias intracelulares obligadas, poseen tanto DNA como RNA y su pared celular y ribosomas son similares a las bacterias gramnegativas. Estos microorganismos tienen un ciclo reproductor complejo y existen en dos formas. El *cuerpo elemental* (la forma infecciosa) está adaptado para vivir fuera de la célula, mientras que el *cuerpo reticulado* está adaptado para sobrevivir dentro de la célula y multiplicarse. Después de su multiplicación, los cuerpos reticulados se condensan y forman cuerpos elementales que son liberados para infectar a otras células o personas. *C. trachomatis, C. psittaci* y *C. pneumoniae* comparten antígenos específicos para cada grupo; la prueba de microinmunofluorescencia permite distinguir entre las tres especies.

INFECCIONES POR *C. TRACHOMATIS*

INFECCIONES GENITALES, QUE INCLUYEN EL LINFOGRANULOMA VENÉREO

Véase el capítulo 90.

TRACOMA Y CONJUNTIVITIS DE INCLUSIÓN DEL ADULTO

Definiciones y etiología. El tracoma es una conjuntivitis crónica causada por *C. trachomatis*, serotipos A, B, Ba y C. La conjuntivitis de inclusión del adulto es una infección ocular aguda que aparece en los adultos expuestos a las secreciones genitales infectadas y en sus recién nacidos; esta infección es producida por cepas de *C. trachomatis* que se transmiten por vía sexual, casi siempre serotipos D a K.

Epidemiología. El tracoma causa ~20 millones de casos de ceguera en el mundo, sobre todo en África del norte y subsahariana, Medio Oriente y algunas regiones de Asia. La transmisión se realiza de ojo a ojo por medio de las manos, las moscas, las toallas y otros fomites, en especial entre niños pequeños de comunidades rurales con un suministro escaso de agua.

Manifestaciones clínicas. Tanto el tracoma como la conjuntivitis de inclusión del adulto se manifiestan al principio por conjuntivitis, con pequeños folículos linfoides en la conjuntiva. El tra-

coma comienza en forma gradual antes de los dos años de edad. Son frecuentes la reinfección y la infección persistente. Al avanzar, aparece infiltración leucocítica inflamatoria y vascularización superficial (formación de paño corneal). A la larga la cicatrización distorsiona los párpados y voltea las pestañas hacia adentro con abrasión del globo ocular. Por último, el epitelio corneal se ulcera, con cicatrización y ceguera subsiguientes. La destrucción de las células caliciformes, los conductos lagrimales y las glándulas generan un síndrome de xeroftalmía, con opacidad corneal posterior y úlceras corneales bacterianas secundarias. La conjuntivitis de inclusión del adulto es una conjuntivitis folicular aguda unilateral con linfadenopatía preauricular. La inflamación de la córnea se manifiesta por opacidades definidas, erosiones epiteliales punteadas y vascularización corneal superficial.

Diagnóstico. El diagnóstico clínico se basa en la presencia de dos de los siguientes signos: folículos linfoides en la conjuntiva tarsal superior, cicatriz conjuntival típica, queratitis vascular o folículos límbicos. Las inclusiones intracitoplasmáticas por clamidia aparecen en 10 a 60% de los frotis conjuntivales teñidos con Giemsa. La reacción en cadena de la polimerasa de clamidia o la reacción en cadena de la ligasa son más sensibles y a menudo ofrecen resultados positivos cuando los frotis o los cultivos son negativos.

Rx Tratamiento y prevención

- La conjuntivitis de inclusión del adulto responde a la azitromicina (dosis única de 1 g) o doxiciclina (100 mg cada 12 h durante siete días); es necesario administrar tratamiento a las parejas sexuales para prevenir la reinfección ocular y la enfermedad genital por clamidia.
- La Campaña Global de la Organización Mundial de la Salud para eliminar el tracoma propone la cirugía para los párpados deformados; el tratamiento periódico colectivo con azitromicina; el lavado de la cara, y mejoras ambientales.

INFECCIONES POR *C. PSITTACI*

Epidemiología y patogenia. La psitacosis es en esencia una infección de aves y mamíferos. La mayor parte de las aves puede albergar a *C. psittaci*, pero las que más se infectan son las que pertenecen a la familia de los loros (p. ej., loros, periquitos). La psitacosis es una enfermedad laboral de los empleados de tiendas de mascotas, personas que trabajan con pollos y los individuos que tienen contacto regular con aves. *C. psittaci* habita en las secreciones nasales, los excrementos, los tejidos y las plumas de las aves infectadas y es transmitido al ser humano por las vías respiratorias, de donde se disemina por vía hematógena para ubicarse en los alvéolos pulmonares y las células reticuloendoteliales del bazo e hígado. El dato histológico patognomónico es la presencia de macrófagos con cuerpos de inclusión citoplasmáticos típicos en los alvéolos llenos de líquido, eritrocitos y linfocitos.

Manifestaciones clínicas. Después de un periodo de incubación de siete a 14 días o más, la infección comienza de manera gradual o repentina con escalofríos y fiebre hasta de 40.6°C. Suele acompañarse de cefalea intensa y muchos pacientes manifiestan tos seca, áspera y no productiva. En ocasiones se producen pequeñas cantidades de esputo mucoide o sanguinolento. Cuando las lesiones pulmonares son extensas, la frecuencia respiratoria aumenta y aparece disnea con cianosis. Otros individuos refieren mialgias, espasmo y rigidez de los músculos de la espalda y el cuello, letargia, depresión, agitación, insomnio y desorientación. Otros incluso se encuentran comatosos desde el principio y puede haber síntomas del aparato digestivo. Los datos físicos son menos notables de lo que sugieren los síntomas y datos radiográficos. Existe esplenomegalia en 10 a 70% de los casos.

Diagnóstico. Este diagnóstico se debe contemplar en cualquier paciente con neumonía y esplenomegalia, y se confirma con estudios serológicos. El aumento de la concentración de anticuerpos

fijadores de complemento entre las muestras de suero de la fase aguda y convaleciente sugiere el diagnóstico.

Rx Tratamiento de las infecciones por *C. psittaci*

La tetraciclina (2 a 4 g diario divididos en cuatro dosis) o la doxiciclina (100 mg cada 12 h) son siempre eficaces y provocan la defervescencia y el alivio de los síntomas en un lapso de 24 a 48 h. El tratamiento se prolonga durante siete a 14 días después de la defervescencia para evitar las recaídas. Otra opción es la eritromicina; la azitromicina y algunas fluoroquinolonas son activas *in vitro* y quizá son eficaces.

INFECCIONES POR *C. PNEUMONIAE*

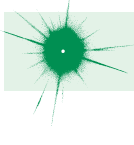
Epidemiología. Estas infecciones son más frecuentes en adultos jóvenes, pero pueden ocurrir en cualquier momento de la vida y la reinfección es bastante común. La seroprevalencia es mayor de 40% en muchas de las poblaciones de adultos estudiados en el mundo. Este microorganismo causa epidemias en viviendas hacinadas, como los cuarteles. Existe una relación epidemiológica entre la evidencia serológica de infección por *C. pneumoniae* y la ateroesclerosis. Se ha identificado *C. pneumoniae* en las placas ateroescleróticas por medio de microscopia electrónica, hibridización de DNA, inmunocitoquímica y cultivos. Se supone que la presencia del microorganismo acelera la ateroesclerosis, en especial en caso de hipercolesterolemia.

Manifestaciones clínicas. Algunas manifestaciones de infección por *C. pneumoniae* son faringitis, sinusitis, bronquitis y neumonitis. La infección primaria es más grave que la reinfección. La neumonía por *C. pneumoniae* es similar a la que causa *Mycoplasma pneumoniae:* los pacientes tienen antecedentes de síntomas de las vías respiratorias superiores, fiebre, tos seca, datos mínimos en la auscultación, pequeños infiltrados segmentarios en la radiografía de tórax y ausencia de leucocitosis. En los ancianos es más grave.

Diagnóstico. El diagnóstico es difícil. La serología no permite distinguir en forma definitiva entre *C. pneumoniae* y *C. trachomatis* o *C. psittaci.*

Rx Tratamiento de las infecciones por *C. pneumoniae*

Se recomienda la administración de eritromicina o tetraciclina (2 g diario durante 10 a 14 días). Otras opciones son los demás macrólidos (p. ej., azitromicina) o quinolonas (p. ej., levofloxacina).



Para una descripción más detallada, véase Stamm WE, Cap. 169, pág. 1070, en HPMI-17.

106 Infecciones por virus del herpes

VIRUS DEL HERPES SIMPLE

Etiología y patogenia. Los virus del herpes simple HSV-1 y HSV-2 son virus de DNA lineal bicatenario. Los HSV-1 y HSV-2 tienen una homología de secuencia de ~50%. Cuando el HSV tiene contacto con las mucosas o la piel excoriada penetra y se multiplica en las células de la epidermis y dermis. El HSV penetra en las células neuronales sensitivas o autónomas y es transportado hasta las neuronas de los ganglios, donde permanece latente. Persiste en un estado reprimido que es compatible con la supervivencia y las actividades normales de la célula. Se reactiva cuando se reanuda la expresión genética vírica normal, con reaparición del virus en las mucosas. Tanto la inmunidad humoral como la celular (incluida la inmunidad específica para cada tipo) son clínicamente importantes.

Epidemiología. El HSV-1 se contrae con más frecuencia y a una edad menor que el HSV-2. Más de 90% de los adultos posee anticuerpos contra el HSV-1 hacia la quinta década de la vida. Los anticuerpos contra el HSV-2 no suelen detectarse hasta la adolescencia y se correlacionan con la actividad sexual. En Estados Unidos, entre 15 y 20% de la población posee anticuerpos contra el HSV-2. La infección causada por el HSV-2 constituye un factor de riesgo independiente para adquirir y transmitir la infección por el VIH-1, que se puede diseminar a partir de las lesiones del herpes genital. El HSV se transmite por el contacto con lesiones activas o con el virus que se desprende de las superficies mucocutáneas en los individuos asintomáticos. Durante los primeros años de la infección primaria por el HSV-1 o HSV-2 algunos adultos inmunocompetentes e inmunodeprimidos eliminan al virus a partir de las mucosas en 30-50% y hasta 80% de los días, respectivamente. En los pacientes con una infección prolongada se elimina el HSV hasta 20-30% de los días. El gran reservorio de portadores no identificados y la reactivación asintomática tan frecuente del HSV-2 han facilitado la diseminación continua del HSV en todo el mundo.

Espectro clínico. El periodo de incubación de la infección primaria es de uno a 26 días (promedio seis a ocho días). La reactivación depende del sitio anatómico y el tipo de virus, además de la edad y estado inmunitario del paciente. En general, el HSV-2 genital tiene el doble de probabilidad de reactivarse que el HSV-1 genital y recurre con una frecuencia entre ocho y 10 veces mayor. Por el contrario, el HSV-1 bucolabial recurre con más frecuencia que el HSV-2 bucolabial.

Infecciones bucofaciales

- Infección primaria por el HSV-1: es más frecuente en niños y adultos jóvenes. Por lo general estos pacientes padecen gingivoestomatitis, faringitis y hasta dos semanas de fiebre, malestar general, mialgias, incapacidad para comer, adenopatía cervical con lesiones en el paladar, encías, lengua, labios, cara, región posterior de la faringe y pilares amigdalinos. Algunas veces se acompaña de faringitis exudativa.
- Reactivación: excreción vírica en la saliva, úlceras en la mucosa intrabucal o úlceras en el borde bermellón del labio o la piel facial durante la reactivación del virus latente en los ganglios del trigémino. Algunos pacientes sometidos a descompresión radicular del nervio trigémino o a una extracción dental padecen herpes bucolabial dentro de un promedio de tres días después del procedimiento.
- Infección en hospedadores inmunodeprimidos: los pacientes con inmunodepresión (p. ej., pacientes con SIDA, pacientes sometidos a quimioterapia o durante las primeras fases de un

trasplante) padecen una infección grave que se extiende hasta las mucosas y la piel, provocando friabilidad, necrosis, hemorragia, dolor e incapacidad para comer o beber.
- Eccema herpético: infección bucofacial por el HSV con lesiones cutáneas extensas y diseminación visceral ocasional, algunas veces se desarrolla en pacientes con eccema atópico.
- Eritema multiforme: el evento que lo precipita en ~75% de los casos es una infección por el HSV.
- Parálisis de Bell: parálisis flácida de la porción mandibular del nervio facial, este tipo de parálisis se ha relacionado con el HSV y el virus de varicela zoster (VZV). El tratamiento antivírico y un esquema corto de glucocorticoides son de ayuda.

Infecciones genitales

- Infección primaria (cap. 90): los pacientes con infección previa por el HSV-1 tienen una evolución más benigna. Alrededor de 15% de los casos se acompaña de otros síndromes clínicos como meningitis aséptica, cervicitis y uretritis.
- Reactivación: las infecciones por reactivación por lo general son subclínicas o provocan lesiones genitales o uretritis con disuria. Incluso sin antecedente de coito rectal, algunas veces aparecen lesiones perianales por la latencia establecida en el dermatoma sacro a partir de una infección genital previa. La proctitis provoca dolor anorrectal, exudado, tenesmo y estreñimiento. Se observan lesiones ulcerosas en los 10 cm distales de la mucosa rectal.

Panadizo. La infección digital por el HSV se caracteriza por el comienzo repentino de edema, eritema, dolor y lesiones vesiculares o pustulosas en la punta del dedo que a menudo se confunden con las lesiones de una infección bacteriana piógena. Suele acompañarse de fiebre y linfadenitis.

Herpes del gladiador. La infección por el HSV a causa del traumatismo de la piel durante las luchas aparece en cualquier sitio del cuerpo, pero con mayor frecuencia en el tórax, orejas, cara y manos.

Infecciones oculares. El HSV es la causa más frecuente de ceguera corneal en Estados Unidos.

- Queratitis: inicio repentino de dolor, visión borrosa, quemosis, conjuntivitis y lesiones dendríticas de la córnea. Los glucocorticoides tópicos exacerban el problema. Son frecuentes las recurrencias.
- Coriorretinitis: por lo general en los casos de infección diseminada por el HSV.
- Retinitis necrosante aguda: manifestación rara y grave de la infección por HSV o VZV.

Infecciones de los sistemas nervioso central y periférico

- Encefalitis: en Estados Unidos, el HSV causa entre 10 y 20% de los casos de encefalitis vírica esporádica y 95% de estos casos se debe al HSV-1. Su frecuencia calculada es de 2.3 casos por un millón de personas por año. La encefalitis acompaña a la infección primaria o bien aparece en pacientes que ya son seropositivos para HSV-1. Estos pacientes manifiestan de manera repentina fiebre y signos y síntomas neurológicos focales, en especial del lóbulo temporal. Son frecuentes las secuelas neurológicas, sobre todo en pacientes mayores de 50 años. El tratamiento antivírico se inicia de manera empírica hasta que se confirma o descarta el diagnóstico. Se recomienda el tratamiento IV hasta que la concentración de DNA en el líquido cefalorraquídeo disminuye o es indetectable.
- Meningitis aséptica: En 3 a 15% de los pacientes con meningitis aséptica se identifica DNA de HSV en el LCR, casi siempre con una infección genital primaria por el HSV. Esta enfermedad aguda y autolimitada sin secuelas, se manifiesta por cefalea, fiebre y fotofobia. Los síntomas duran entre dos y siete días. Se acompaña de pleocitosis linfocítica en el LCR. El HSV es la causa más frecuente de meningitis linfocítica recurrente (meningitis de Mollaret).

- La disfunción autónoma que genera el HSV o el VZV suele ubicarse en la región sacra. Se acompaña de adormecimiento, parestesias de los glúteos o área perineal, retención urinaria, estreñimiento e impotencia. Estos síntomas desaparecen en un lapso de varios días o semanas. Algunas veces existe hiperestesia y debilidad de las extremidades inferiores que persiste durante varios meses. En raras ocasiones después de la infección por el HSV aparece mielitis transversa o síndrome de Guillain-Barré.

Infecciones viscerales

- La viremia en ocasiones genera lesiones en múltiples órganos.
- Esofagitis: los pacientes manifiestan odinofagia, disfagia, dolor retroesternal y adelgazamiento. Por lo general las úlceras se ubican en el tercio distal del esófago. Está indicado realizar un examen citológico y un cultivo de las secreciones que se obtienen por endoscopia para distinguir a esta enfermedad de la esofagitis por otras causas (p. ej., esofagitis por *Candida*).
- Neumonitis: en los pacientes con inmunodepresión pronunciada en raras ocasiones se forma una neumonitis necrosante focal por extensión de la traqueobronquitis herpética hasta el parénquima pulmonar. La diseminación hematógena desde otros sitios genera neumonitis intersticial bilateral. Los índices de mortalidad son mayores de 80% en estos pacientes.

Infecciones neonatales. La frecuencia de infecciones viscerales o del sistema nervioso central (SNC) en el neonato es mayor entre los pacientes menores de seis semanas de edad. El índice de mortalidad es de 65% sin tratamiento, pero desciende a 25% con aciclovir IV. Menos de 10% de los neonatos con infección del SNC se desarrolla con normalidad. Casi siempre adquieren la infección durante la etapa perinatal al tener contacto con las secreciones genitales infectadas durante el parto. Más de 66% de los casos se debe al HSV-2. El riesgo es 10 veces mayor para los hijos de mujeres que adquirieron recientemente el HSV.

Diagnóstico

- Preparación de Tzanck: para esta técnica se realiza la tinción de Wright, Giemsa o Papanicolaou del material que se obtiene por medio del raspado de la base de las lesiones para identificar células gigantes o inclusiones intranucleares, que son típicas de la infección por HSV y VZV. Muy pocos médicos tienen experiencia con esta técnica, la sensibilidad de la tinción es baja y estos métodos citológicos no permiten distinguir entre infección por HSV o por VZV.
- Cultivo: el resultado positivo se observa dentro de las primeras 48 a 96 horas después de la inoculación. El cultivo amplificado por centrifugación con tinción del antígeno de HSV proporciona el diagnóstico en menos de 24 horas.
- Detección de DNA del HSV por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR): este método es el más sensible para identificar al HSV. Su sensibilidad es superior en las lesiones mucosas vesiculares que en las ulcerosas, en la infección primaria que en la recurrente y en el hospedador inmunodeprimido que en el inmunocompetente. El método incruento más sensible para obtener un diagnóstico precoz de la encefalitis por el HSV es el examen de PCR en el LCR en busca de DNA vírico. El examen del tejido obtenido por medio de una biopsia de cerebro en busca de antígeno, DNA o replicación del HSV es también muy sensible y tiene un índice muy reducido de complicaciones.
- Los análisis serológicos permiten identificar y distinguir entre portadores de HSV-1 y HSV-2.

Rx Tratamiento de las infecciones por virus del herpes simple

En el **cuadro 106-1** se describe el tratamiento farmacológico antivírico para la infección por el HSV. El aciclovir y otros fármacos de esta misma clase sirven como sustratos para la cinasa de timidina del HSV. Estos medicamentos son fosforilados hasta monofosfatos en las células infec-

CUADRO 106-1 QUIMIOTERAPIA ANTIVÍRICA PARA LA INFECCIÓN POR EL HSV

I. Infecciones mucocutáneas por HSV

A. *Infecciones en pacientes con inmunodepresión*

1. *Episodio inicial o recurrente sintomático agudo:* aciclovir IV (5 mg/kg c/8 h) o aciclovir oral (400 mg c/6 h), famciclovir (500 mg c/8 o 12 h), o valaciclovir (500 mg cada 12 h) son efectivos. La duración del tratamiento varía de siete a 14 días.
2. *Supresión de una reactivación (genital o bucolabial):* aciclovir IV (5 mg/kg c/8 h) o valaciclovir oral (500 mg c/12 h) o aciclovir (400 a 800 mg tres a cinco veces al día) para prevenir las recurrencias durante el periodo de 30 días que sigue al trasplante. En los pacientes con inmunodepresión prolongada, a menudo se utiliza una supresión más larga de HSV. En los receptores de un trasplante de médula ósea o de un riñón, el valaciclovir oral (2 g/día) también es efectivo para reducir la infección por citomegalovirus. El valaciclovir oral a una dosis de 4 g/día se ha vinculado con púrpura trombocitopénica trombótica después de su uso prolongado en pacientes con VIH. En los pacientes infectados con VIH, el aciclovir oral (400 a 800 mg c/12 h), valaciclovir (500 mg c/12 h) o famciclovir (500 mg c/12 h) son efectivos para reducir las reactivaciones clínicas y subclínicas de los HSV-1 y HSV-2.

B. *Infecciones en pacientes inmunocompetentes*

1. *Herpes genital*
   a. *Primer episodio:* aciclovir oral (200 mg 5 veces al día o 400 mg c/8 h), valaciclovir (1 g c/12 h) o famciclovir (250 mg c/12 h) durante 7 a 14 días son efectivos. En los casos graves o cuando existen complicaciones neurológicas como meningitis aséptica, se administra aciclovir IV (5 mg/kg c/8 h durante 5 días).
   b. *Herpes genital recurrente sintomático:* se prefiere utilizar esquemas cortos (de 1 a 3 días) por su menor costo y conveniencia. El aciclovir por vía oral (800 mg c/8 h durante 2 días), valaciclovir (500 mg c/12 h durante 3 días) o famciclovir (750 o 1 000 mg c/12 durante un día, una sola dosis de 1 500 mg o 500 mg de inmediato seguidos de 250 mg c/12 h durante 3 días) acortan de manera efectiva la duración de las lesiones. Otras opciones son aciclovir oral (200 mg 5 veces al día), valaciclovir (500 mg c/12 h) y famciclovir (125 mg c/12 h) durante 5 días.
   c. *Supresión del herpes genital recurrente:* son efectivos tanto el aciclovir oral (cápsulas de 200 mg c/6 o c/8 h, 400 mg c/12 h u 800 mg/día), famciclovir (250 mg c/12 h) o valaciclovir (500 mg/día). Los pacientes con más de nueve episodios anuales deben recibir valaciclovir oral a una dosis de 1 g diario o 500 mg c/12 h.
2. *Infecciones bucolabiales por el HSV*
   a. *Primer episodio:* se administra aciclovir oral (200 mg) 4 o 5 veces al día; también se puede utilizar una suspensión oral de aciclovir (600 mg/m^2 c/6 h). En la clínica se ha utilizado el famciclovir oral (250 mg c/12 h) o el valaciclovir (1 g c/12 h).
   b. *Episodios recurrentes:* si se comienza al principio de la fase prodrómica, el tratamiento a base de una sola dosis o un solo día reduce el dolor y la velocidad de la cicatrización. En los esquemas se utiliza famciclovir oral (dosis única de 1 500 mg o 750 mg c/12 h durante un día) o valaciclovir (dosis única de 2 g o 2 g c/12 h durante un día). La aplicación de crema de penciclovir tópica seis veces al día acelera la cicatrización del HSV bucolabial. También se ha demostrado que la crema de aciclovir acelera la cicatrización.
   c. *Supresión de la reactivación del HSV bucolabial:* si empieza antes de la exposición y se prolonga durante la misma (por lo general de 5 a 10 días), el aciclovir oral (400 mg c/12 h) previene la reactivación de la infección bucolabial recurrente por el HSV que acompaña a la exposición prolongada al sol.

(*continúa*)

CUADRO 106-1 QUIMIOTERAPIA ANTIVÍRICA PARA LA INFECCIÓN POR EL HSV (*CONTINUACIÓN*)

3. *Profilaxis quirúrgica de la infección bucal o genital por el HSV:* algunas técnicas quirúrgicas (p. ej., tratamiento de la piel con láser, descompresión de la raíz del nervio trigémino y discectomía lumbar) provocan reactivación del HSV. Se ha observado que la administración de aciclovir por vía IV (5 mg/kg c/8 h) o bien aciclovir por vía oral (800 mg c/12 h), valaciclovir (500 mg c/12 h) o famciclovir (250 mg c/12 h) reducen en forma eficaz la reactivación. El tratamiento se debe iniciar 48 horas antes de la cirugía y continuarlo durante 3 a 7 días.
4. *Panadizo herpético:* se prescribe aciclovir por vía oral (200 mg) cinco veces al día durante 7 a 10 días.
5. *Proctitis por HSV:* el aciclovir por vía oral (400 mg, 5 veces al día) es útil para acortar la duración de la infección. En los pacientes con inmunodepresión o con una infección grave se utiliza aciclovir IV (5 mg/kg c/8 h).
6. *Herpes ocular:* en la queratitis aguda se prescriben trifluorotimidina, vidarabina, idoxuridina, aciclovir, penciclovir, e interferón tópicos y todos son favorables. En algunos casos es necesario desbridar. Los esteroides tópicos acentúan el problema.

II. Infecciones del SNC por HSV

A. *Encefalitis por HSV:* se administra aciclovir IV (10 mg/kg c/8 h; 30 mg/kg/día) durante 10 días o hasta que ya no se identifica DNA del HSV en el LCR.
B. *Meningitis aséptica por HSV:* no existen estudios sobre la quimioterapia antivírica general. Si se utiliza algún tratamiento, debe ser aciclovir IV (15 a 30 mg/kg/día).
C. *Radiculopatía autónoma:* no existen estudios. La mayoría de los expertos recomienda administrar un esquema a base de aciclovir IV.

III. Infecciones neonatales por HSV: se utiliza aciclovir IV (60 mg/kg/día, dividido en 3 dosis). La duración recomendada del tratamiento es de 21 días. El paciente se vigila en busca de recaídas y algunos expertos recomiendan prolongar el tratamiento con suspensión de aciclovir oral durante 3 a 4 meses.

IV. Infecciones viscerales por HSV

A. *Esofagitis por HSV:* aciclovir IV (15 mg/kg/día). En algunos pacientes con inmunodepresión leve es efectivo el tratamiento oral con valaciclovir o famciclovir.
B. *Neumonitis por HSV:* no existen estudios comparativos. Se debe contemplar la posibilidad de administrar aciclovir IV (15 mg/kg/día).

V. Infecciones diseminadas por HSV: no existen estudios comparativos. Se debe intentar aciclovir IV (5 mg/kg c/8 h). En algunos casos es necesario hacer ajustes por insuficiencia renal. No existe evidencia definitiva que indique que el tratamiento reduzca el riesgo de muerte.

VI. Eritema multiforme por HSV: una serie de observaciones anecdóticas sugiere que la administración de aciclovir oral (400 mg c/8 o 12 h) o valaciclovir (500 mg c/12 h) suprime el eritema multiforme.

VII. Infecciones por HSV resistente al aciclovir: se debe administrar foscarnet IV (40 mg/kg c/8h) hasta que las lesiones cicatricen. No se conoce la duración óptima del tratamiento ni la utilidad de prolongarlo para suprimir las lesiones. Algunos pacientes mejoran con la aplicación cutánea de gel de trifluorotimidina o de cidofovir al 5%.

Nota: HSV, virus del herpes simple; LCR, líquido cefalorraquídeo.

tadas por virus. A continuación las enzimas celulares convierten al monofosfato en trifosfato, que se incorpora en la cadena del DNA vírico e inhibe a su polimerasa. Se han identificado algunas cepas de HSV que son resistentes al aciclovir, pero son poco comunes. Casi toda la resistencia (con mayor frecuencia al HSV-2 más que al HSV-1) se observa en cepas de pacientes inmunode-

primidos. La sospecha clínica de resistencia debe ser mayor cuando el HSV persiste no obstante el tratamiento correcto con aciclovir.

- Aciclovir: este fármaco existe en presentaciones IV, oral y tópica. El aciclovir IV provoca en ocasiones insuficiencia renal transitoria por cristalización del compuesto en el parénquima renal. Se debe administrar con lentitud a lo largo de una hora y el paciente se debe encontrar bien hidratado. Su concentración en el LCR es de 30 a 50% de la plasmática, por lo que la dosis requerida para la infección del SNC debe ser el doble de la dosis para tratar la infección mucocutánea. En las infecciones neonatales se utilizan dosis incluso mayores.
- Valaciclovir: el éster L-valil del aciclovir se convierte en aciclovir por medio de hidrólisis intestinal y hepática después de su administración oral, con lo que aumenta su biodisponibilidad, se eleva su concentración sanguínea y se debe administrar con menos frecuencia que el aciclovir. Se han publicado algunos casos de púrpura trombocitopénica trombótica en pacientes inmunodeprimidos que reciben dosis elevadas (8 g/día) y después del uso prolongado en pacientes seropositivos para el VIH que reciben 4 g diario.
- Famciclovir: este fármaco ofrece una excelente biodisponibilidad y se administra dos veces al día.

Prevención. El uso de anticonceptivos de barrera, en especial condón, reduce la probabilidad de transmitir el HSV, en especial durante la excreción vírica asintomática.

VIRUS DE VARICELA-ZOSTER

El virus de varicela zoster (VZV) causa dos enfermedades: la infección primaria (varicela) o una reactivación (herpes zoster). La infección primaria se transmite por vía respiratoria. El virus se multiplica provocando viremia, que se refleja en las lesiones cutáneas difusas y diseminadas de la varicela; posteriormente establece latencia en los ganglios de la raíz dorsal.

Varicela

- El VZV es patógeno sólo para el ser humano. La varicela es muy contagiosa, con un índice de contagio de 90% entre las personas sensibles. El índice de contagio entre los familiares sensibles es de 70 a 90%. Antes de que existiera la vacuna, 50% de los casos correspondía a niños de cinco a nueve años de edad. Con el uso de la vacuna, la frecuencia anual de varicela ha disminuido considerablemente.
- El periodo de incubación varía de 10 a 21 días, pero la mayoría de los pacientes manifiesta la enfermedad en 14 a 17 días. Permanecen contagiosos durante 48 horas antes de la aparición del exantema y hasta que todas las vesículas forman costra.
- Los pacientes manifiestan fiebre, exantema y malestar general. En el huésped inmunocompetente, la infección es benigna y tiene una duración de tres a cinco días. Las lesiones cutáneas son maculopápulas, vesículas y costras en diversas fases de evolución. La mayor parte de las lesiones es pequeña y posee una base eritematosa de 5 a 10 mm. Aparecen brotes sucesivos en dos a cuatro días. Pueden aparecer lesiones en la mucosa de la faringe o vagina. La gravedad varía de persona a persona, pero en general es más grave conforme avanza la edad.
- Los pacientes inmunodeprimidos (p. ej., sujetos leucémicos) exhiben lesiones numerosas (a menudo con una base hemorrágica) que tardan en sanar. Estos pacientes tienen más probabilidades de padecer complicaciones viscerales que, si no se tratan, son fatales en 15% de los casos.

Complicaciones

- La superinfección bacteriana casi siempre se debe a *Streptococcus pyogenes* o *Staphylococcus aureus* (incluido *S. aureus* resistente a la meticilina).

- La zona extracutánea donde con más frecuencia se ubica el VZV en los niños es el SNC. Por lo general ~21 días después del exantema, aparecen ataxia cerebelosa aguda e irritación meníngea, pero su evolución es benigna. El LCR contiene linfocitos y proteínas elevadas. En algunos casos se acompaña de meningitis aséptica, encefalitis, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré o síndrome de Reye (que obliga a evitar la administración de ácido acetilsalicílico en los niños). No existe tratamiento específico con excepción de remedios sintomáticos.
- La complicación más grave de la varicela es la neumonía, y es más frecuente en adultos (hasta en 20% de los casos) que en niños. Comienza entre tres y cinco días después de iniciada la enfermedad con taquipnea, tos, disnea y fiebre. A menudo se acompaña de cianosis, dolor torácico tipo pleurítico y hemoptisis. En la radiografía de tórax se observan infiltrados nodulares y neumonitis intersticial.
- La varicela perinatal tiene un alto índice de mortalidad cuando la infección en la madre ocurre cinco días antes del parto o en las siguientes 48 horas. La varicela congénita, que causa defectos de nacimiento es poco común.

Herpes zoster. El herpes zoster representa una reactivación del VZV en los ganglios de la raíz dorsal.

- Su frecuencia es mayor entre personas ≥60 años de edad.
- Por lo general se acompaña de una erupción vesicular unilateral sobre un dermatoma, a menudo con dolor intenso. Los dermatomas que con más frecuencia se lesionan son T3 a L3. En algunos casos, se presenta dolor en el dermatoma 48 a 72 horas antes de que se presenten las lesiones. Esta enfermedad dura entre siete y 10 días, pero en algunos casos la piel se restablece en dos a cuatro semanas.

Complicaciones

- Zoster oftálmico: el zoster de la rama oftálmica del nervio trigémino es una enfermedad debilitante que provoca ceguera si no se trata.
- El síndrome de Ramsay Hunt se caracteriza por dolor y vesículas en el conducto auditivo externo, pérdida del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua y parálisis facial ipsolateral.
- La neuralgia posherpética es una complicación debilitante del herpes zoster. El dolor persiste durante varios meses después de resuelto el problema cutáneo. Cuando menos 50% de los pacientes mayores de 50 años de edad manifiesta cierto grado de neuralgia posherpética.
- Con frecuencia el LCR es anormal en ausencia de síntomas. Otras veces se presenta meningoencefalitis sintomática.
- Los pacientes con inmunodepresión (en especial aquellos con enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin) son los más susceptibles de padecer zoster grave y progresivo. Hasta en 40% de estos pacientes se presenta diseminación cutánea; entre ellos, el riesgo de complicaciones viscerales y de otro tipo (neumonitis, meningoencefalitis, hepatitis) aumenta entre 5 y 10%. Los receptores de trasplante de médula ósea también tienen mayor riesgo de padecer infección por VZV; en estos pacientes puede haber diseminación cutánea o visceral. Los índices de mortalidad son de 10%. En la infección por el VZV que ocurre durante los primeros nueve meses después de un trasplante, a menudo se observa neuralgia posherpética, cicatrización y superinfección bacteriana. La enfermedad injerto contra hospedador concomitante aumenta la probabilidad de diseminación o muerte.

Diagnóstico

- Cultivo del VZV en muestras de tejido, identificación de DNA del VZV por medio de PCR o inmunofluorescencia directa de las células obtenidas de la base de la lesión.
- Seroconversión o elevación cuatro veces mayor en la concentración de anticuerpos en las muestras de suero de la fase convaleciente y aguda. Prueba del anticuerpo fluorescente al antígeno de membrana (FAMA), análisis de hemaglutinación por inmunoadherencia y prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (ELISA) son las técnicas más utilizadas.

Rx Tratamiento de las infecciones por el virus de varicela zoster

- Varicela
  1. Tratamiento antivírico: aciclovir para niños menores de 12 años (20 mg/kg c/6 h cuando se inicia al principio de la enfermedad) y para adolescentes y adultos (800 mg cinco veces al día durante cinco a siete días para varicela ≤24 h de duración). Quizá el valaciclovir y el famciclovir son igual de eficaces o más.
  2. Buena higiene, un cuidado meticuloso de la piel y antipruriginosos para aliviar los síntomas y prevenir una superinfección bacteriana de las lesiones cutáneas.
- Zoster: las lesiones cicatrizan con mayor rapidez si se administra tratamiento antivírico: aciclovir, 800 mg cinco veces al día durante siete a 10 días; famciclovir, 500 mg c/8 h durante siete días (en un estudio también se demostró una resolución dos veces más rápida de la neuralgia posherpética con este fármaco), o valaciclovir, 1 g c/8 h durante cinco a siete días.
- Pacientes con inmunodepresión: deben recibir aciclovir IV (10 a 12.5 mg/kg c/8 h durante siete días), cuando menos al principio, para reducir el riesgo de complicaciones de varicela y herpes zoster, aunque este esquema no acelera la cicatrización ni alivia el dolor de las lesiones cutáneas. Los pacientes con inmunodepresión pero con riesgo reducido se pueden tratar con valaciclovir o famciclovir por vía oral.
- Neumonía: esta complicación requiere en ocasiones apoyo respiratorio además de tratamiento antivírico.
- Zoster oftálmico: se requiere tratamiento antivírico y consulta con un oftalmólogo.
- Neuralgia posherpética: la gabapentina, amitriptilina, parches de lidocaína y flufenazina ayudan a aliviar el dolor y se pueden utilizar además de los analgésicos habituales. La prednisona (a dosis de 60 mg/día durante la primera semana y disminuir a lo largo de 21 días combinada con el tratamiento antivírico) acelera el progreso de la calidad de vida, incluido el restablecimiento de la actividad habitual; este tratamiento está indicado sólo para ancianos sanos con dolor moderado o intenso.

Prevención

- Vacuna
  Varicela: se recomienda administrar dos dosis de una vacuna de virus atenuados a todos los niños: la primera a los 12-15 meses de edad y la segunda hacia los cuatro a seis años de edad; los pacientes seronegativos para VZV mayores de 13 años de edad deben recibir dos dosis de vacuna a un intervalo mínimo de un mes.
  Zoster: la vacuna con un contenido vírico 18 veces mayor que el de la vacuna contra varicela, administrada a pacientes mayores de 60 años de edad, reduce la frecuencia de zoster y neuralgia posherpética. En este grupo de edad se recomienda utilizar en forma sistemática la vacuna contra el zoster.
- Inmunoglobulina de varicela zoster: se administra a pacientes predispuestos a padecer infección por el VZV en las primeras 96 h después de la exposición, cuando el riesgo de sufrir complicaciones de varicela es elevado (p. ej., pacientes con inmunodepresión, mujeres embarazadas, lactantes prematuros, neonatos cuya madre padeció varicela cinco días antes o dos días después del parto). En Estados Unidos ya no se elabora esta inmunoglobulina; existe un producto nuevo que espera la autorización de la FDA.
- Tratamiento antivírico: siete días después de una exposición intensa se puede administrar profilaxis a los pacientes de alto riesgo que no pueden recibir la vacuna o en quienes se ha cerrado la ventana de 96 h después del contacto directo. Esta acción atenúa la actividad de la enfermedad.

VIRUS DEL HERPES HUMANO (HHV) TIPOS 6, 7 Y 8

- El HHV 6 causa un exantema súbito (roséola infantil), enfermedad febril común de la niñez que se acompaña de exantema y constituye una causa importante de convulsiones febriles sin erite-

ma en la infancia. Algunos pacientes mayores exhiben un síndrome de mononucleosis infecciosa o de encefalitis. Los hospedadores con inmunodepresión padecen una enfermedad diseminada y neumonitis. Más de 80% de los adultos es seropositivo para el HHV 6. Se cree que este virus también participa en la disfunción de los injertos y en la mayor mortalidad por todas las causas en los receptores de trasplantes y quizá contribuye a la patogenia de la esclerosis múltiple.

- El HHV 7 suele aparecer en la saliva. Dos de las manifestaciones de la infección infantil por este virus son fiebre y convulsiones. Es probable que el HHV 7 esté vinculado a la pitiriasis rosada.
- El HHV8 causa sarcoma de Kaposi, linfoma de las cavidades del cuerpo en los pacientes con SIDA y enfermedad de Castleman multicéntrica. Al parecer, el virus se transmite por vía sexual y además por la saliva, trasplantes de órganos y consumo de drogas intravenosas. La infección primaria por HHV 8 en niños sanos se acompaña de fiebre y exantema. En los pacientes con inmunodepresión, la infección primaria se acompaña de fiebre, esplenomegalia, pancitopenia y sarcoma de Kaposi de instalación rápida. Las neoplasias aparecen únicamente después de la inmunodepresión.

Para una descripción más detallada, véase Baden LR, Dolin R, Cap. 171, pág. 1087; Corey L, Cap. 172, pág. 1095; Whitley RJ, Cap. 173, pág. 1102, y Hirsch MS, Cap. 175, pág. 1109, en HPMI-17.

107 Infecciones por citomegalovirus y virus de Epstein-Barr

CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Etiología. El CMV es un virus de herpes que aumenta entre dos y cuatro veces el tamaño de las células infectadas en comparación con las células circundantes. Estas células citomegálicas contienen una inclusión intranuclear excéntrica rodeada de un halo claro, lo que le confiere aspecto de "ojo de búho".

Epidemiología. La enfermedad por CMV se extiende por todo el mundo. En Estados Unidos ~1% de los recién nacidos se encuentra infectado. El virus se disemina en la leche materna, saliva, heces fecales y orina. La transmisión requiere un contacto repetido o prolongado. En los adolescentes y adultos es frecuente la transmisión sexual y se ha identificado CMV en el semen y en las secreciones cervicales. La infección latente por CMV persiste durante toda la vida a menos que se reactive por depresión de la inmunidad celular (p. ej., receptores de trasplantes o pacientes infectados por el VIH).

Patogenia. La infección primaria por citomegalovirus se acompaña de una respuesta vigorosa de los linfocitos T; los linfocitos atípicos son básicamente células T CD8+ activadas. La infección latente ocurre en numerosos tipos celulares y diversos órganos. El estímulo antigénico crónico en presencia de inmunodepresión (p. ej., en el caso de un trasplante) y ciertos fármacos inmunosupresores (p. ej., globulina antitimocito) fomenta la reactivación del CMV. Esta infección aumenta el riesgo de otras infecciones por microorganismos patógenos a causa de la respuesta reducida de los linfocitos T.

Características clínicas. Infección congénita por CMV. La citomegalia tiene una frecuencia de ~5% de los fetos infectados cuando la madre padece de infección primaria por CMV durante el embarazo. Los pacientes exhiben petequias, hepatoesplenomegalia e ictericia. Además se observa microcefalia con o sin calcificaciones cerebrales, retraso del crecimiento intrauterino, prematurez y coriorretinitis. En los resultados de los análisis de laboratorio las pruebas de funcionamiento hepático son anormales y se observan trombocitopenia, hemólisis y elevación de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo. El índice de mortalidad es de 20 a 30% entre los lactantes con citomegalia grave; los que sobreviven padecen dificultades intelectuales o auditivas.

Citomegalia perinatal. Esta enfermedad se adquiere por la alimentación al seno materno o el contacto con las secreciones infectadas de la madre. La mayoría de los pacientes se encuentra asintomático, pero algunas veces se manifiestan neumonitis intersticial y otras infecciones oportunistas, en especial en los prematuros.

Mononucleosis por CMV. Esta enfermedad con anticuerpos heterófilos negativos es el síndrome más frecuente por CMV en el paciente inmunodeprimido. Su periodo de incubación es de 20 a 60 días. Los síntomas se prolongan durante dos a seis semanas y comprenden fiebres, fatiga excesiva y malestar general, mialgias, cefalea y esplenomegalia; es raro observar faringitis y linfadenopatía cervical. Algunos de los resultados de los análisis de laboratorio comprenden linfocitosis relativa con más de 10% de linfocitos atípicos. En ocasiones aumenta la concentración sérica de aminotransferasas y fosfatasa alcalina, así como algunas anomalías inmunitarias (p. ej., presencia de crioglobulinas o aglutininas frías). La recuperación es completa, pero algunas veces la astenia posvírica persiste durante varios meses. La excreción de CMV en orina, secreciones genitales y saliva continúa durante varios meses o años.

Citomegalia del hospedador inmunodeprimido. El CMV es el virus patógeno más común e importante que complica al trasplante de órganos. La citomegalia constituye un factor de riesgo de fracaso del injerto y muerte. El riesgo de infección es mayor entre uno y cuatro meses después del trasplante, pero la retinitis puede presentarse después. Es más probable que la citomegalia primaria genere una enfermedad grave con una gran carga vírica que la reactivación. Algunos receptores seropositivos se reinfectan con una cepa nueva de CMV proveniente del donador. Las reinfecciones son frecuentes pero menos importantes desde el punto de vista clínico. El órgano trasplantado tiene un riesgo especial; por ejemplo, la neumonitis por CMV es frecuente después de un trasplante pulmonar. Entre 15 y 20% de los receptores de un trasplante de médula ósea desarrolla neumonía por CMV entre cinco y 13 semanas después del trasplante, con un índice de mortalidad de 84 a 88%. Es posible reducir el riesgo de padecer una infección grave por medio de profilaxis antivírica o tratamiento preventivo.

El CMV es un microorganismo patógeno importante en los pacientes con infección por VIH cuya cuenta de células CD4+ ha descendido por debajo de 50 a 100/μl. En estos casos, el CMV genera retinitis, colitis y citomegalia diseminada.

Los pacientes con inmunodepresión y citomegalia manifiestan fiebre, malestar general, anorexia, fatiga, diaforesis nocturna y artralgias o mialgias. Antes del problema respiratorio presentan taquipnea, hipoxia y tos seca. Su extensión al aparato digestivo puede ser circunscrita o extensa, con úlceras que sangran o se perforan en cualquier parte del aparato digestivo. La hepatitis es frecuente. La citomegalia del sistema nervioso central predomina en pacientes con VIH y adquiere una de dos variedades: encefalitis con demencia o ventriculoencefalitis con alteraciones de los pares craneales, desorientación y letargo. También se ha descrito una poliradiculopatía subaguda. La retinitis citomegálica provoca ceguera. Las lesiones empiezan en áreas blancas pequeñas con necrosis retiniana granular y posteriormente aparecen hemorragias, revestimiento vascular y edema retiniano. La citomegalia fatal se acompaña de viremia persistente y lesiones en múltiples órganos. En la necropsia a menudo se observa necrosis suprarrenal externa.

Diagnóstico

- Cultivo vírico: el método de centrifugación y cultivo proporciona los resultados con mayor rapidez que los cultivos de tejidos; las muestras se centrifugan y se utilizan anticuerpos monoclonales para identificar al antígeno incipiente e inmediato del CMV.
- Detección de antígenos del CMV (pp65) en leucocitos de sangre periférica o de DNA del CMV en sangre, líquido cefalorraquídeo o tejidos [p. ej., por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)]: se obtienen resultados positivos varios días antes que con los cultivos, lo que permite realizar intervenciones antes.
- En la infección primaria los anticuerpos no siempre se pueden detectar durante las primeras cuatro semanas y la concentración permanece elevada durante varios años. La IgM es útil para diagnosticar la infección aguda.

Rx Tratamiento de las citomegalias

- Siempre que sea posible se deben utilizar donadores seronegativos para los receptores de trasplantes seronegativos.
- La inmunoglobulina o globulina hiperinmune contra CMV reduce el riesgo de contraer el virus en los receptores seronegativos de trasplantes renales y previene la infección congénita en los hijos de mujeres con citomegalia primaria durante el embarazo.
- El ganciclovir (o valganciclovir, profármaco oral del ganciclovir) tiene un índice de respuesta de 70 a 90% entre los pacientes con VIH y retinitis o colitis citomegálica. El tratamiento de inducción se realiza con ganciclovir (5 mg/kg IV c/12 h) o valganciclovir (900 mg c/12 h VO) durante 14 a 21 días. En los receptores de un trasplante de médula ósea, la neumonía citomegálica se trata con gangiclovir e inmunoglobulina contra CMV; los índices de respuesta clínica son de 50 a 70% con esta combinación. Una reacción adversa del tratamiento con ganciclovir es la neutropenia y en ocasiones requiere la administración de factores estimulantes de colonias. El tratamiento de mantenimiento debe ser prolongado (ganciclovir, 5 mg/kg diario IV; o valganciclovir, 900 mg/día, VO), con excepción de los pacientes con SIDA que reciben antirretrovíricos y que exhiben un ascenso sostenido (>6 meses) de las células T CD4+ por arriba de 100 a 150/μl. En los receptores de trasplantes de alto riesgo (aquellos que son seropositivos antes del trasplante o cuyo cultivo es positivo después) se puede administrar ganciclovir o valganciclovir en forma supresora o profiláctica.
- Un método para aplicar ganciclovir ocular es a través de una cápsula de liberación prolongada que se sutura al ojo, pero esta técnica no proporciona tratamiento al ojo contralateral ni contra la enfermedad generalizada.
- El foscarnet es activo contra la citomegalia, pero se reserva para los casos de fracaso o intolerancia al ganciclovir por sus efectos adversos, que comprenden disfunción renal, hipomagnesiemia, hipopotasiemia, hipocalciemia y parestesias. Este fármaco se debe administrar a través de una bomba de infusión, vigilándola de manera rigurosa. Después de un régimen inicial a base de 60 mg/kg c/8 h o 90 mg/kg c/12 h durante dos semanas se administran de 90 a 120 mg/kg/día como mantenimiento.
- El cidofovir tiene una semivida intracelular prolongada. El esquema de inducción de 5 mg/kg cada semana durante dos semanas es seguido de un régimen de mantenimiento de 3 a 5 mg/kg c/dos semanas. El cidofovir tiene efectos nefrotóxicos marcados al lesionar las células de los túbulos proximales. La hidratación con solución salina y probenecid reduce este efecto adverso.

VIRUS DE EPSTEIN-BARR (EBV)

Epidemiología. El EBV es un virus de herpes que infecta a más de 90% de los adultos. La mononucleosis infecciosa es una enfermedad de adultos jóvenes que predomina en las áreas con estándares

más altos de higiene; en las áreas más pobres la infección predomina en individuos más jóvenes. El EBV se disemina por contacto con las secreciones bucales (p. ej., el transferir saliva durante un beso) y más de 90% de los individuos seropositivos asintomáticos elimina al virus en las secreciones bucofaríngeas.

Patogenia. El EBV infecta al epitelio de la bucofaringe y las glándulas salivales, así como a las células B de las criptas amigdalinas. Este virus se disemina a través del torrente sanguíneo. Las células T reactivas proliferan y se produce activación policlonal de las células B. Las células B de memoria son el reservorio del EBV. La inmunidad celular es más importante que la inmunidad humoral para detener la infección. Cuando se altera la inmunidad de las células T, las células B infectadas por EBV proliferan, lo que constituye un paso hacia su transformación maligna.

Características clínicas

I. Lactantes y niños pequeños: asintomáticos o con faringitis leve.
II. Adolescentes y adultos: mononucleosis infecciosa con un periodo de incubación de aproximadamente cuatro a seis semanas.
   A. Fase prodrómica con fatiga, malestar general y mialgias durante una a dos semanas antes de la fiebre.
   B. La enfermedad tiene una duración de dos a cuatro semanas y se caracteriza por fiebre, disfagia, linfadenopatía (en especial de los ganglios cervicales posteriores), malestar general y cefalea. Algunos signos son faringitis o amigdalitis exudativa que simula una infección estreptocócica, esplenomegalia (por lo general en la segunda o tercera semana), hepatomegalia, exantema y edema periorbitario. El tratamiento con ampicilina genera un eritema que no representa una alergia verdadera a la penicilina. En ocasiones aparece eritema nudoso o multiforme.
   C. El malestar general y la dificultad para concentrarse persisten durante varios meses.
   D. Resultados de los análisis de laboratorio: linfocitosis durante la segunda o tercera semana, con >10% de linfocitos atípicos (células grandes con citoplasma abundante y vacuolas). La mayor parte de los linfocitos atípicos corresponde a células T CD8+. Con frecuencia se acompaña de neutropenia, trombocitopenia y pruebas de funcionamiento hepático anormales.
   E. Complicaciones
      1. Sistema nervioso central: durante las primeras dos semanas de la mononucleosis infecciosa, la meningitis o encefalitis se caracterizan por cefalea, meningismo, ataxia cerebelosa, hemiplejía aguda o psicosis. El líquido cefalorraquídeo contiene linfocitos. La mayor parte de los casos se resuelve sin secuelas.
      2. La anemia hemolítica autoinmunitaria (prueba de Coombs positiva con crioaglutininas contra el antígeno eritrocítico i) se prolonga durante uno a dos meses. Algunos casos son graves (aplasia eritrocítica, granulocitopenia acentuada o pancitopenia o síndrome hemofagocítico).
      3. La rotura esplénica es más frecuente en hombres que en mujeres y se manifiesta por dolor abdominal, dolor referido al hombro o alteraciones hemodinámicas.
      4. En algunos casos existe obstrucción de las vías respiratorias superiores por hipertrofia del tejido linfoide.
      5. Algunas complicaciones raras son hepatitis, miocarditis, pericarditis, neumonía, nefritis intersticial y vasculitis.
III. En los pacientes con inmunodeficiencia, el EBV causa una enfermedad linfoproliferativa (p. ej., pacientes infectados por el VIH, receptores de trasplantes, sujetos que reciben tratamiento inmunosupresor). Las células B infectadas con EBV, infiltran a los ganglios linfáticos y a múltiples órganos; se acompaña de hiperplasia de células B o linfoma. Estos pacientes presentan fiebre, linfadenopatía o síntomas digestivos.
IV. La leucoplaquia vellosa bucal consta de lesiones corrugadas blancas en la lengua de los pacientes infectados por VIH.

CUADRO 107-1 CARACTERÍSTICAS SEROLÓGICAS DE LAS ENFERMEDADES CAUSADAS POR EBV

	Resultado en la prueba que se indica					
		Anti VCA		Anti-EA		
Enfermedad	Heterófila	IgM	IgG	EA-D	EA-R	Anti-EBNA
Mononucleosis infecciosa aguda	+	+	++	+	−	−
Convalecencia	±	−	+	−	±	+
Infección anterior	−	−	+	−	−	+
Reactivación con inmunodeficiencia	−	−	+ +	+	+	±
Linfoma de Burkitt	−	−	+++	±	++	+
Carcinoma nasofaríngeo	−	−	+++	++	±	+

Nota: VCA, antígeno de la cápside vírica; EA, antígeno incipiente; anticuerpo EA-D, anticuerpo contra el antígeno incipiente en patrón difuso del núcleo y citoplasma de las células infectadas; anticuerpo EA-R, anticuerpo contra el antígeno incipiente limitado al citoplasma; EBNA, antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr.
Fuente: Adaptado de M. Okano y col: Clin Microbiol Rev 1:300, 1988.

V. Los cánceres que acompañan al EBV son linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo anaplásico, enfermedad de Hodgkin (en especial la variedad con células mixtas) y linfoma del sistema nervioso central (sobre todo por el VIH). El riesgo de padecer enfermedad de Hodgkin aumenta considerablemente en los adultos jóvenes que han padecido mononucleosis infecciosa y son seropositivos para el EBV.

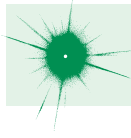
Diagnóstico

- Prueba heterófila (cuadro 107-1): la concentración heterófila se define como la mayor dilución sérica que aglutina eritrocitos de ovejas, caballos o vacas, después de la absorción con riñón de cobayo. Una concentración ≥40 es diagnóstica de infección aguda por EBV. Las concentraciones heterófilas son positivas en 40% de los pacientes durante la primera semana y en 80 a 90% de los pacientes hacia la tercera semana. Esta prueba permanece positiva durante tres meses (o hasta un año) después de iniciada la infección aguda. La prueba para anticuerpos heterófilos es ~75% sensible y ~90% específica frente a las pruebas serológicas específicas para el EBV.
- Pruebas de anticuerpos específicos contra EBV (cuadro 107-1): las pruebas de anticuerpos específicos son útiles en los pacientes con prueba heterófila negativa (grupo que incluye a muchos niños pequeños) y en los pacientes con una variedad atípica. En más de 90% de los casos aparecen anticuerpos contra el antígeno de la cápside vírica. La concentración de IgM se eleva únicamente durante los primeros dos o tres meses de la enfermedad y son más útiles para diagnosticar la infección aguda. También es de utilidad la seroconversión demostrada al antígeno nuclear de Epstein-Barr. No se detectan anticuerpos contra el antígeno nuclear de Epstein-Barr sino hasta tres a seis semanas después de iniciados los síntomas y posteriormente persisten de por vida. Otros anticuerpos también se elevan, pero tienen menos utilidad desde el punto de vista diagnóstico.
- Otros estudios: la detección de DNA del EBV por medio de PCR es útil para demostrar su relación con diversos cánceres (p. ej., DNA del EBV positivo en el líquido cefalorraquídeo en el linfoma del sistema nervioso central por el VIH) y para vigilar la concentración de DNA de EBV en la sangre de los pacientes con alguna enfermedad linfoproliferativa. Una concentración plasmática elevada de DNA de EBV se correlaciona con un menor índice de supervivencia en el carcinoma nasofaríngeo anaplásico.

Rx Tratamiento de las infecciones por el virus de Epstein-Barr

El tratamiento de la mononucleosis infecciosa es complementario. Los pacientes deben evitar la actividad física excesiva durante el primer mes de la enfermedad para reducir la posibilidad de

rotura esplénica. En caso de rotura esplénica es necesario realizar una esplenectomía. En algunas complicaciones de mononucleosis infecciosa está indicado administrar glucocorticoides; por ejemplo, se administran para prevenir la obstrucción de las vías respiratorias o para la anemia hemolítica autoinmunitaria. El tratamiento antivírico (p. ej., con aciclovir) no suele ser efectivo. Por lo general el tratamiento del síndrome linfoproliferativo por EBV después de un trasplante tiene la finalidad de reducir la inmunodepresión, aunque se han utilizado otros tratamientos, p. ej., con interferón α o anticuerpo contra CD20 (rituximab) e infusiones de linfocitos de donador con resultados variables.



Para una descripción más detallada, véase Baden, LR, Dolin R, Cap. 171, pág. 1087; Cohen, JI: Cap. 174, pág. 1106, y Hirsch MS, Cap. 175, pág. 1109, en HPMI-17.

108 Gripe y otras enfermedades víricas del aparato respiratorio

GRIPE (INFLUENZA)

Etiología. Los virus de la gripe A, B y C son virus RNA y miembros de la familia Orthomixoviridae. Los virus de la gripe A se subclasifican según sus antígenos superficiales de hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). Los virus de la gripe A y B son microorganismos patógenos importantes para el ser humano y su morfología es similar. El virus se adhiere a los receptores celulares por medio de la hemaglutinina. La neuraminidasa degrada al receptor y participa en la liberación del virus de las células infectadas una vez que se ha multiplicado. Los principales factores que definen la inmunidad son los anticuerpos contra el antígeno H, mientras que los anticuerpos contra el antígeno N limitan la diseminación vírica y contribuyen a reducir la infección.

Epidemiología. Cada año ocurren múltiples brotes de gripe pero su magnitud y gravedad varía. Hasta hace 30 años, había pandemias o epidemias de la gripe A cada 10 o 15 años que se debían en parte a la predisposición de los antígenos H y N a sufrir variaciones antigénicas periódicas. Los cambios mayores (limitados a los virus de la gripe A) se denominan variaciones *antigénicas mayores* y son los que producen pandemias. Las variaciones menores se denominan variaciones *antigénicas menores*. El genoma segmentado de los virus de la gripe A y B permite la redisposición. Algunas cepas pandémicas previas del virus de la gripe A se han vinculado con una redisposición genética entre las cepas humanas y aviares, donde un virus de ave se adaptó hasta provocar una infección efectiva en el ser humano. La cepa de la gripe aviar A/H5N1, identificada por primera vez en 1997, no ha causado una pandemia puesto que no se ha observado una transmisión efectiva de persona a persona; esta infección se produce por contacto directo con aves infectadas. Hasta ahora, el virus de la gripe A/H5N1 ha causado 261 casos de infección en 10 países de Asia y Medio Oriente.

Por lo general, las epidemias de la gripe A empiezan en forma repentina, alcanzan su punto máximo en las siguientes dos o tres semanas, tienen una duración de dos a tres meses y luego desaparecen en poco tiempo. Aparecen casi exclusivamente durante los meses del invierno en climas templados, pero durante todo el año en los trópicos. La morbilidad y mortalidad de los brotes

de la gripe siguen siendo considerables, en especial entre las personas con otras enfermedades. Dos factores importantes de riesgo para que la enfermedad sea más grave son: las enfermedades cardiacas y pulmonares crónicas y la edad avanzada. El virus de la gripe B tiene una variedad más limitada de hospedadores y no sufre variaciones antigénicas mayores, aunque sí presenta variaciones antigénicas menores. Los brotes son menos extensos y graves que los de la gripe A y ocurren principalmente en escuelas y campos militares. La gripe C produce una infección subclínica.

Patogenia. La gripe se adquiere a partir de las secreciones respiratorias de los pacientes con gripe aguda a través de la suspensión de gotas de saliva que se originan de la tos y los estornudos y quizá también por contacto mano a mano o por el contacto con otros fómites. A continuación, los virus infectan a las células del epitelio cilíndrico ciliado y se diseminan rápidamente hasta infectar a otras células del aparato respiratorio. Las células sufren cambios degenerativos, se necrosan y descaman. La infección extrapulmonar es rara, pero la inducción de citocinas provoca síntomas generalizados. Algunas de las defensas del hospedador son producción de anticuerpos humorales, anticuerpos IgA locales, respuestas inmunitarias celulares e interferón. La diseminación vírica por lo general se detiene entre dos y cinco días después de iniciada la enfermedad.

Características clínicas

- Síntomas generales: aparición súbita de cefalea, fiebre, calosfríos, mialgias y malestar general.
- Síntomas respiratorios: tos y disfagia que aumentan conforme los síntomas generales disminuyen
- Los signos clínicos son mínimos en los casos no complicados.
- Los pacientes con gripe no complicada mejoran en dos a cinco días y se recuperan casi totalmente en una semana, pero la tos persiste en ocasiones durante una o dos semanas. La astenia persiste durante varias semanas.

Complicaciones. Las complicaciones son más frecuentes en los pacientes mayores de 64 años de edad, mujeres embarazadas y pacientes con enfermedades crónicas (p. ej., cardiopatía o neumopatía, diabetes, nefropatía, hemoglobinopatías e inmunosupresión).

- Neumonía: es la complicación más grave de la gripe. Estos pacientes manifiestan taquipnea, cianosis, estertores difusos y signos de consolidación.
  1. Víricas primarias: son las menos frecuentes pero las más graves. La gripe aguda avanza de manera inexorable con fiebre persistente, disnea, cianosis y hemoptisis. La radiografía de tórax presenta infiltrados difusos. Algunas veces se acompaña de síndrome de dificultad respiratoria aguda. Los cultivos de las secreciones de las vías respiratorias muestran una concentración vírica elevada. La neumonía primaria es especialmente frecuente entre los pacientes con cardiopatías, en especial con la estenosis mitral.
  2. Bacterianas secundarias: por lo general por *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* o *Haemophilus influenzae.* Estos pacientes mejoran en los siguientes dos o tres días y luego recurren la fiebre y los signos clínicos de neumonía bacteriana (p. ej., tos, producción de esputo y consolidación en la radiografía de tórax).
  3. Pacientes con características de neumonía tanto primaria como secundaria.
- Complicaciones extrapulmonares
  1. Síndrome de Reye: más con gripe B que con gripe A; también relacionado con la infección por virus de varicela-zoster y con el uso de ácido acetilsalicílico. El ácido acetilsalicílico no debe administrarse a los niños con infecciones víricas respiratorias agudas.
  2. Varias: la miositis, rabdomiólisis y mioglobinuria son raras a pesar de la prevalencia de las mialgias intensas. Se han publicado algunos casos de miocarditis y pericarditis, encefalitis, mielitis transversa y síndrome de Guillain-Barré.
- Gripe aviar (A/H5N1): los pacientes con esta infección tienen índices elevados de neumonía y manifestaciones extrapulmonares como diarrea y lesiones del SNC. La muerte es producida por disfunción de varios órganos y sistemas, como insuficiencias cardiaca y renal. La mortalidad es casi de 60%.

Datos de laboratorio. Los cultivos del virus en las muestras de frotis faríngeos, lavados nasofaríngeos o esputo proporcionan un resultado positivo en 48 a 72 h. Las pruebas rápidas en busca de nucleoproteína o neuraminidasa vírica son altamente sensibles, con una especificidad de 60 a 90%. Para los estudios serológicos se necesita suero de las fases aguda y convaleciente y sólo son útiles de manera retrospectiva.

Rx Tratamiento de la gripe

- Tratamiento sintomático (p. ej., paracetamol, reposo, hidratación)
- Antivíricos (**cuadro 108-1**)
  1. El tratamiento antivírico se ha probado en adultos sanos con gripe no complicada, pero no en pacientes con infección grave.
  2. Los inhibidores de la neuraminidasa como el oseltamivir y zanamivir, acortan la duración de los signos y síntomas entre 1 y 1.5 días si el tratamiento se inicia durante los primeros

CUADRO 108-1 ANTIVÍRICOS PARA EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LA GRIPE

	Grupo de edad (años)		
Antivírico	**Niños (≤12)**	**13 a 64**	**≥65**
Oseltamivir			
Tratamiento, gripe A y B	Edad 1 a 12, la dosis varía según el peso[a]	75 mg VO c/12 h	75 mg VO c/12 h
Profilaxis, gripe A y B	Edad 1 a 12, la dosis varía según el peso[b]	75 mg VO diario	75 mg VO diario
Zanamivir			
Tratamiento, gripe A y B	Edad 7 a 12, 10 mg c/12 h por inhalación	10 mg c/12 h por inhalación	10 mg c/12 h por inhalación
Profilaxis, gripe A y B	Edad 5 a 12, 10 mg diario por inhalación	10 mg diario por inhalación	10 mg diario por inhalación
Amantadina[c]			
Tratamiento, gripe A	Edad 1 a 9, 5 mg/kg dividido en 2 dosis, hasta 150 mg/día	Edad ≥10 años, 100 mg VO c/12 h	≤100 mg diario
Profilaxis, gripe A	Edad 1 a 9, 5 mg/kg dividido en 2 dosis, hasta 150 mg/día	Edad ≥10 años, 100 mg VO c/12 h	≤100 mg diario
Rimantadina[c]			
Tratamiento, gripe A	No aprobado	100 mg VO cada 12 h	100 a 200 mg diario
Profilaxis, gripe A	Edad 1 a 9, 5 mg/kg dividido en 2 dosis, hasta 150 mg/día	Edad ≥10 años, 100 mg VO c/12 h	100 a 200 mg diario

[a] <15 kg: 30 mg c/12 h; >15 a 23 kg: 45 mg c/12 h; >23 a 40 kg: 60 mg c/12 h; >40 kg: 75 mg c/12 h.
[b] <15 kg: 30 mg diario; >15 a 23 kg: 45 mg diario; >23 a 40 kg: 60 mg diario; >40 kg: 75 mg diario.
[c] En la actualidad no se recomiendan amantadina ni rimantadina (2006-2007) por la resistencia extendida de los virus de la gripe A/H3N2. Su aplicación se contempla cuando se establece la sensibilidad del virus.

dos días de la enfermedad. El zanamivir exacerba en ocasiones el broncoespasmo en pacientes asmáticos, mientras que el oseltamivir produce náusea y vómito (reacciones cuya frecuencia disminuye si el fármaco se administra con alimentos) y tiene efectos neuropsiquiátricos en niños. La resistencia antivírica a los inhibidores de la neuraminidasa es rara pero puede ocurrir.

3. En la actualidad no se recomienda administrar amantadina y rimantadina por la amplia resistencia entre los virus de la gripe A/H3N2. La amantadina tiene efectos adversos leves sobre el sistema nervioso central (p. ej., nerviosismo, ansiedad, insomnio, dificultad para concentrarse) en 5 a 10% de los pacientes. La rimantadina tiene menos efectos colaterales sobre el sistema nervioso central.

Profilaxis

- Vacuna: la vacuna de la gripe se deriva a partir de virus de la gripe A y B que circularon durante la temporada previa de la gripe. Cuando el virus que circula en el momento es similar a la cepa utilizada para la vacuna, la protección esperada es de 50 a 80%. Se recomienda administrar la vacuna de la gripe a cualquier persona >6 meses de edad que tiene mayor riesgo de sufrir complicaciones (**cuadro 108-2**). Las vacunas comerciales son de virus inactivos y se pueden administrar en pacientes inmunodeprimidos. Ya se aprobó una vacuna de la gripe de virus vivos atenuados que se administra por aerosol intranasal y se administra en niños sanos y adultos de hasta 49 años de edad.
- Quimioprofilaxis: el índice de eficacia para prevenir la enfermedad es de 84 a 89% para oseltamivir o zanamivir. No se recomienda usar amantadina ni rimantadina. La profilaxis es útil en

CUADRO 108-2 PERSONAS EN QUIENES SE RECOMIENDA APLICAR LA VACUNA ANTIGRIPAL ANUAL

Niños de seis a 59 meses de edad
Mujeres que estarán embarazadas durante la temporada de gripe
Personas ≥50 años de edad
Niños y adolescentes (de seis meses a 18 años de edad) que reciben tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico y que por lo tanto tienen riesgo de desarrollar síndrome de Reye después de la gripe
Adultos y niños con enfermedades respiratorias o cardiovasculares crónicas, incluida el asma[a]
Adultos y niños sometidos a vigilancia médica u hospitalización durante el año previo por alguna enfermedad metabólica crónica (incluida diabetes mellitus), disfunción renal, hemoglobinopatías o inmunodeficiencia (incluida la inmunodeficiencia por medicamentos o por VIH)
Adultos y niños con cualquier enfermedad (p. ej., disfunción cognitiva, lesiones medulares, trastornos convulsivos u otras alteraciones neuromusculares) que dañan la función respiratoria o el manejo de las secreciones respiratorias o que aumentan el riesgo de aspiración
Residentes de asilos y otras instituciones de cuidados crónicos que albergan a pacientes de cualquier edad con enfermedades crónicas
Personas que viven o atienden a individuos de alto riesgo de padecer complicaciones por gripe, incluidos los contactos con familiares sanos y los cuidadores de niños desde el nacimiento hasta los 59 meses de edad
Personal de atención a la salud

[a] La hipertensión no se considera una enfermedad crónica por la cual se recomiende administrar la vacuna antigripal.

Fuente: Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), MMWR 55(RR-11):1, 2006.

pacientes muy susceptibles que no han recibido la vacuna y están expuestos a la gripe; se puede administrar al mismo tiempo que la vacuna inactiva mas no con la de virus vivos.

OTRAS INFECCIONES VÍRICAS COMUNES DEL APARATO RESPIRATORIO

(Véase también el cap. 62)

RINOVIRUS

Los rinovirus son virus RNA de la familia de los Picornavirus.

- Constituyen la causa principal del "resfriado común" (hasta 50% de los casos).
- Se diseminan por contacto directo con las secreciones infectadas, por lo general gotitas provenientes de las vías respiratorias.
- Periodo de incubación corto (uno a dos días). Los pacientes manifiestan rinorrea, estornudos, congestión nasal y disfagia. Rara vez se acompaña de fiebre y síntomas generales.
- La infección grave es rara pero se ha descrito en receptores de trasplante de médula ósea.
- No suele ser necesario realizar estudios para el diagnóstico, pero existen métodos tanto de PCR como de cultivos de tejidos.

CORONAVIRUS

Generalidades. Los coronavirus son virus RNA que causan entre 10 y 35% de los resfriados comunes con un cuadro típico. Ya se identificó a un coronavirus como causa del síndrome respiratorio agudo grave.

Brote de síndrome respiratorio agudo grave. Epidemiología. Este síndrome empezó en China en el año 2002. Si bien finalmente se identificaron más de 8 000 casos en 28 países de Asia, Europa y América del Norte, ~90% de los casos ocurrió en China y Hong Kong. El índice de mortalidad fue de ~9.5% global. Al parecer la transmisión se realiza por gotas suspendidas en el aire, tanto grandes como pequeñas, y quizá también por vía fecal-oral. Los últimos casos notificados ocurrieron en 2004.

Patogenia. Probablemente el virus del SARS penetra en las células de las vías respiratorias y las infecta pero también causa viremia y se identifica en la orina y las heces fecales. La concentración vírica en las vías respiratorias alcanza su punto máximo ~10 días después del inicio de la enfermedad. La patología pulmonar consta de formación de membrana hialina, descamación de los neumocitos en el espacio alveolar e infiltrado intersticial.

Características clínicas. El periodo de incubación es de dos a siete días. Comienza en forma de enfermedad generalizada con fiebre, malestar general, cefalea y mialgias y entre uno y dos días después se acompaña de tos seca, disnea, diarrea y la radiografía de tórax es anormal. La función respiratoria se deteriora durante la segunda semana y algunas veces degenera en síndrome de dificultad respiratoria aguda y disfunción de múltiples órganos. El pronóstico es más sombrío en las personas mayores de 50 años de edad y en los que tienen otras enfermedades como enfermedad cardiovascular, diabetes y hepatitis. Las mujeres embarazadas padecen una infección especialmente grave.

Diagnóstico. Se describen linfopenia, principalmente de las células T CD4+, trombocitopenia y elevación de las aminotransferasas, cinasa de creatina y deshidrogenasa de lactato. El diagnóstico se basa en las características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio. Los virus se aíslan en las secreciones de las vías respiratorias. Se puede establecer un diagnóstico rápido por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con retrotranscriptasa de las muestras de las vías respiratorias y el plasma al inicio de la enfermedad y de la orina y heces fecales más adelante. Los anticuerpos séricos se detectan por medio de enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) o inmunofluorescencia y aparecen dentro de los primeros 28 días de iniciada la enfermedad.

Rx Tratamiento del síndrome respiratorio agudo grave

Lo más importante son las medidas de apoyo intensivas. No existe tratamiento alguno con eficacia comprobada.

Prevención. El síndrome respiratorio agudo grave generó una respuesta mundial de salud pública; se establecieron definiciones de casos, se promulgaron asesoramientos para los viajes y se impusieron cuarentenas en ciertas partes. Era frecuente el contagio de los trabajadores de atención a la salud; se dedujo que era indispensable implementar medidas estrictas para contener la infección.

VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO HUMANO

El virus sincicial respiratorio humano (HRSV) recibe su nombre gracias a que su multiplicación *in vitro* provoca la fusión de las células vecinas para formar sincicios multinucleados grandes. El HRSV es un virus RNA miembro de la familia Paramyxoviridae. Constituye un microorganismo patógeno importante de las vías respiratorias entre los niños pequeños y es la causa principal de infección de las vías respiratorias inferiores en lactantes. La mayor frecuencia de esta enfermedad es a los dos o tres meses de edad, cuando el índice entre individuos propensos es de casi 100%. El HRSV provoca entre 20 y 25% de los ingresos hospitalarios de lactantes y niños pequeños por neumonía y hasta 75% de los casos de bronquiolitis en este grupo de edad. El virus se transmite con eficiencia por contacto con los dedos o fómites contaminados y por suspensión aérea de partículas grandes. El periodo de incubación es de cuatro a seis días. La diseminación vírica dura más de dos semanas en los niños y personas con inmunodepresión. El HRSV es un microorganismo patógeno importante en los hospitales.

Características clínicas

- Lactantes: entre 20 y 40% de las infecciones genera problema de las vías respiratorias inferiores como neumonía, bronquiolitis y traqueobronquitis. La infección leve comienza con rinorrea, febrícula, tos y sibilancias y el individuo se recupera en una a dos semanas. Los casos más graves se caracterizan por taquipnea y disnea; algunas veces se acompañan de hipoxia, cianosis y apnea. La exploración física revela sibilancias, roncus y estertores; en la radiografía de tórax se observa hiperexpansión, engrosamiento peribronquial e infiltrados variables. El índice de mortalidad es elevado especialmente en prematuros, displasia broncopulmonar, cardiopatías congénitas, síndrome nefrótico o inmunosupresión.
- Los casos más leves son resultado de la reinfección entre niños mayores y adultos.
- El cuadro clínico más frecuente en el adulto es el resfriado común, pero el HRSV también infecta las vías respiratorias inferiores causando fiebre y neumonía en los ancianos. La neumonía por HRSV puede ser una causa importante de morbilidad y mortalidad entre los receptores de trasplante, con tasas de mortalidad de 20 a 80%.

Diagnóstico. La inmunofluorescencia, ELISA y otras técnicas permiten identificar al HRSV en los cultivos de tejidos. Se puede obtener un diagnóstico vírico rápido por inmunofluorescencia o ELISA de las muestras nasofaríngeas obtenidas por lavado, aspiración o exudado. También existen pruebas serológicas.

Rx Tratamiento de las infecciones por el virus sincicial respiratorio humano

Cuando la infección se ubica en las vías respiratorias superiores, el tratamiento es sintomático. Si se abarca las vías respiratorias inferiores, en los lactantes es útil la ribavirina en aerosol, pero su eficacia en los niños mayores y adultos (incluidos los pacientes con inmunodepresión) no se ha establecido. Las personas dedicadas a la salud que se exponen a este fármaco, experimentan efectos adversos leves como irritación ocular y de las vías respiratorias. La ribavirina es mutágena, teratógena y embriotóxica; su uso está contraindicado en el embarazo y su administración

en aerosol constituye un riesgo en las mujeres embarazadas que se dedican a la salud. Existe una inmunoglobulina IV (IVIg), una inmunoglobulina con una gran concentración de anticuerpos contra HRSV (RSVIg) y un anticuerpo IgG monoclonal contra el HRSV (palivizumab), pero no se ha demostrado que sean efectivos.

Prevención. Ya se ha aprobado la administración mensual de RSVIg o palivizumab para la profilaxis en niños menores de dos años de edad que fueron prematuros y que padecen displasia broncopulmonar o alguna cardiopatía cianógena.

METANEUMOVIRUS

Los metaneumovirus son virus RNA de la familia Paramyxoviridae. Este microorganismo patógeno de las vías respiratorias se describió recientemente y causa una enfermedad con un cuadro clínico similar al del HRSV en una gran variedad de grupos de edad. El diagnóstico se establece por PCR o cultivo de tejido de las muestras nasales obtenidas por aspiración o de secreciones respiratorias. El tratamiento es básicamente de apoyo y sintomático.

VIRUS PARAINFLUENZA

Este virus RNA de la familia Paramyxoviridae es la segunda causa después del HRSV de infecciones de las vías respiratorias inferiores en niños pequeños y la causa más común de laringotraqueobronquitis. Las infecciones son más leves en niños mayores y adultos pero se han notificado infecciones graves, prolongadas y letales en pacientes con inmunodepresión pronunciada, incluidos los receptores de trasplantes. El virus se detecta por medio de cultivos de tejidos, pruebas rápidas o PCR de las secreciones de las vías respiratorias o lavados nasofaríngeos. En los casos más graves, los glucocorticoides son útiles. También se ha utilizado ribavirina y existen publicaciones anecdóticas estableciendo cierta eficacia.

ADENOVIRUS

Los adenovirus son virus DNA que causan ~10% de las infecciones respiratorias agudas en los niños, pero menos de 2% de las enfermedades respiratorias en los adultos civiles. Algunos serotipos se han vinculado con brotes en los reclutas militares. Se transmite por inhalación del virus en aerosol, aunque quizá también lo hace por inoculación de los sacos conjuntivales y tal vez por la vía fecal-oral.

- En los niños, el adenovirus genera infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores; son más frecuentes las de las vías respiratorias superiores. El virus provoca brote de fiebre faringoconjuntival (a menudo en campos de verano), una enfermedad que se caracteriza por conjuntivitis bilateral, conjuntivitis granular, rinitis, disfagia y adenopatía cervical.
- En el adulto, el adenovirus provoca disfagia, fiebre, tos, coriza y adenopatía regional.
- Otras manifestaciones son diarrea, cistitis hemorrágica y queratoconjuntivitis epidémica.
- Los pacientes con inmunodepresión, en especial los receptores de trasplantes, padecen de una enfermedad diseminada, neumonía, hepatitis, nefritis, colitis, encefalitis y cistitis hemorrágica. En ocasiones el adenovirus afecta al órgano trasplantado.
- El diagnóstico definitivo se establece aislando al virus en un cultivo hístico; por medio de pruebas rápidas (con inmunofluorescencia o ELISA) de las muestras obtenidas por aspiración nasofaríngea, secreciones conjuntivales o respiratorias, orina o heces fecales, o por PCR.
- El tratamiento es de apoyo. La ribavirina y el cidofovir exhiben actividad *in vitro* contra el adenovirus.

Para una descripción más detallada, véase Baden, LR, Dolin R, Cap. 171, pág. 1087; Dolin R, Cap. 179, pág. 1120, y Dolin R, Cap. 180, pág. 1127, en HPMI-17.

109 Sarampión, rubéola, parotiditis e infecciones por parvovirus

SARAMPIÓN

Definición y etiología. El sarampión es una enfermedad respiratoria exantematosa aguda altamente contagiosa con un cuadro clínico característico y un enantema patognomónico (manchas de Koplik). Su causa es un virus de RNA del género *Morbillivirus* y la familia Paramyxoviridae.

Epidemiología. La administración sistemática de la vacuna contra el sarampión ha reducido considerablemente el número de casos en Estados Unidos. La mayor parte de los 37 casos estadounidenses notificados en 2004 se atribuyeron a la importación internacional del virus. Esta enfermedad se disemina por medio de las secreciones respiratorias a través del contacto con gotas de secreciones suspendidas en el aire y por contacto directo con gotas más grandes. Los pacientes son contagiosos uno o dos días antes de iniciados los síntomas hasta cuatro días después de que aparece el exantema; la transmisión es mayor durante la fase prodrómica.

Características clínicas

- Los síntomas y el exantema aparecen un promedio de 10 y 14 días, respectivamente, después de la infección.
- Fase prodrómica: dos a cuatro días de malestar general, tos, coriza, conjuntivitis, secreción nasal y fiebre. La fiebre empieza a disminuir hacia el cuarto día después de iniciado el exantema.
- Manchas de Koplik: manchas de color azul blanquecino que miden de 1 a 2 mm sobre un fondo rojo brillante; aparecen en la mucosa bucal a lo largo de los segundos molares entre uno y dos días antes del exantema.
- Erupción cutánea maculopapular eritematosa y no pruriginosa que comienza en la línea del pelo y detrás de las orejas, se extiende hacia el tronco y las extremidades hasta abarcar las palmas de las manos y plantas de los pies, algunas veces es confluente y empieza a disminuir hacia el cuarto día. Suele ser más pronunciado en los adultos.
- Con frecuencia se acompaña de linfadenopatía, diarrea, vómito y esplenomegalia.
- Los pacientes con defectos en la inmunidad celular tienen riesgo de padecer una infección grave, prolongada y en ocasiones fatal, que no siempre se acompaña de exantema.
- Complicaciones
  - Aparato respiratorio: otitis media en los niños, laringotraqueobronquitis en los lactantes. Algunos adultos y niños con inmunodepresión desarrollan neumonía vírica primaria de células gigantes.
  - Alteraciones del SNC
    - Encefalitis aguda: cefalea, somnolencia, coma, convulsiones; mortalidad de 10%; retraso mental, epilepsia y otras secuelas en los sobrevivientes.
    - Riesgo de encefalitis letal progresiva entre uno y seis meses después de la infección en pacientes inmunodeprimidos.

Panencefalitis esclerosante subaguda: variedad prolongada, crónica y rara de la encefalitis con demencia progresiva a lo largo de varios meses; es más frecuente en niños que contraen sarampión antes de los dos años de edad; rara en Estados Unidos por la difusión de la vacunación.

Aparato digestivo: hepatitis, colitis, adenitis, apendicitis.

Miocarditis, glomerulonefritis, púrpura trombocitopénica.

- Los pacientes que contraen sarampión después de recibir vacuna de virus inactivos (se utilizaba antes de 1967) padecen un sarampión atípico. En ellos el exantema es periférico y se desplaza en dirección central, fiebre elevada, edema de las extremidades, infiltrados pulmonares intersticiales, hepatitis y en ocasiones derrame pleural. Suelen recuperarse completamente pero la convalecencia es prolongada. Este tipo de vacuna ya no existe desde hace más de 35 años; el sarampión atípico prácticamente ha desaparecido.

Diagnóstico. Son frecuentes la linfopenia y la neutropenia. La tinción inmunofluorescente de las secreciones respiratorias para antígeno de sarampión o el examen de la secreción en busca de células gigantes multinucleadas establece el diagnóstico. Los virus se aíslan en las secreciones respiratorias o la orina. También existe reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El anticuerpo IgM aparece entre uno y dos días antes de la erupción cutánea.

Rx Tratamiento del sarampión

- Medidas complementarias; antibióticos para las infecciones bacterianas superpuestas (p. ej., otitis o neumonía).
- Vitamina A para los niños pequeños hospitalizados con sarampión y para pacientes pediátricos con inmunodeficiencia, deficiencia de vitamina A, absorción intestinal deficiente, desnutrición o inmigración de regiones con un índice elevado de mortalidad por sarampión.
- En los pacientes inmunodeprimidos se contempla la posibilidad de administrar ribavirina.

Prevención. La vacuna a base de virus vivos atenuados que contiene antígenos de sarampión, parotiditis y rubéola (MMR), se administra de manera sistemática a los 12-15 meses de edad; a los escolares de cuatro a 12 años se les administra una segunda dosis. Esta vacuna se complementa con la vacuna MMRV, que además comprende a la varicela. También se deben vacunar las personas de mayor edad que no han padecido la enfermedad ni se han vacunado. Los niños asintomáticos con VIH deben recibir la vacuna MMR, pero los pacientes con inmunodepresión pronunciada, los que tienen alteraciones de la inmunidad celular, las mujeres embarazadas y los individuos con anafilaxia a la proteína del huevo o a la neomicina no deben recibir la vacuna.

En los niños predispuestos o adultos expuestos al sarampión se utiliza profilaxis con inmunoglobulina después del contacto; se administra una dosis de 0.25 ml/kg a los pacientes sanos y una dosis de 0.5 ml/kg a los sujetos inmunodeprimidos, con una dosis máxima de 15 ml.

RUBÉOLA (SARAMPIÓN ALEMÁN)

Etiología y epidemiología. La rubéola es una enfermedad infecciosa causada por un togavirus RNA del género *Rubivirus*. Este virus se elimina en las secreciones respiratorias durante la fase prodrómica y persiste durante una semana después de iniciados los síntomas. La transmisión se realiza a través de gotitas de secreciones respiratorias o por contacto directo con las secreciones nasofaríngeas. Los lactantes con la variedad congénita de esta enfermedad eliminan virus del aparato respiratorio y urinario durante dos años. La vacuna contra la rubéola, introducida en 1969, ha eliminado la mayor parte de los casos. Entre los años 2001 y 2004 se notificó un promedio de 14 casos anuales de rubéola adquirida después del nacimiento en Estados Unidos; se notificaron cuatro casos de síndrome de rubéola congénita a los *Centers for Disease Control and Prevention*

durante este periodo de cuatro años. Los que tienen mayor riesgo son los inmigrantes jóvenes de Latinoamérica y el Caribe, donde los niños no se vacunan de manera sistemática contra esta enfermedad.

Características clínicas

- Periodo de incubación: promedio de 18 días; límites, 12 a 23 días.
- Por lo general es una enfermedad leve o subclínica; en los adultos suele ser más grave.
- La fase prodrómica con malestar general, fiebre y anorexia es seguida de linfadenopatía auricular posterior, cervical y suboccipital; fiebre; coriza leve y conjuntivitis.
- A continuación aparece la erupción cutánea que empieza en la cara, se extiende a lo largo del cuerpo y persiste durante tres a cinco días.
- Las mujeres son más propensas a padecer artritis de los dedos, muñecas o rodillas; este problema tarda varias semanas en desaparecer.
- La manifestación más grave de la rubéola es la variedad congénita y es posible que incluya cataratas, cardiopatía, sordera y otras deficiencias. La infección materna genera infección fetal en ~50% de los casos durante el primer trimestre y en 33% de los casos en el segundo trimestre. La infección en el feto es más grave si se contrae en etapas más incipientes del embarazo.

Diagnóstico

- Enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) para anticuerpos IgG e IgM.
- La rubéola congénita se diagnostica aislando al virus, por medio de PCR positiva, identificando anticuerpos IgM en una sola muestra de suero o documentando la persistencia de anticuerpos después del año de edad o una concentración gradual en cualquier momento durante la infancia, en un niño que no ha sido vacunado.
- También es posible analizar las muestras de tejidos, sangre o LCR en busca de antígeno de rubéola con anticuerpos monoclonales o RNA de rubéola a través de hibridización *in situ* o PCR.

Prevención. Véanse las recomendaciones de la MMR en el apartado de sarampión. Se debe evitar el embarazo cuando menos durante tres meses después de la vacuna. No obstante, no se ha comprobado rubéola congénita por vacuna en mujeres que son vacunadas durante el embarazo.

PAROTIDITIS

Definición y etiología. La parotiditis es una infección vírica transmisible y aguda cuya principal característica es el edema de una o ambas glándulas parótidas. La causa es el virus de la parotiditis, un paramixovirus RNA con un solo tipo antigénico.

Epidemiología. Gracias a la introducción de la vacuna contra la parotiditis en 1967, los casos nuevos de esta infección en Estados Unidos han descendido considerablemente. En la actualidad, sólo se producen alrededor de 231-277 casos anuales, reducción mayor de 99% en comparación con la era previa a la vacuna. Algunos pacientes propagan el virus antes de iniciada la enfermedad clínica o durante la infección subclínica (que ocurre en 33% de los pacientes). El virus se transmite por gotitas de secreciones respiratorias, saliva y fómites. La transmisión ocurre uno o dos días antes de iniciada la parotiditis y persiste durante más de cinco días. La multiplicación vírica en las vías respiratorias superiores genera viremia, seguida de infección de los tejidos glandulares y del sistema nervioso central.

Características clínicas

- El periodo de incubación por lo general es de 14 a 18 días (promedio de siete a 23 días).
- La fase prodrómica caracterizada por malestar general, mialgias y anorexia es seguida uno a siete días después por parotiditis dolorosa bilateral en 66% de los casos. Los pacientes tienen

dificultad para comer, deglutir o hablar. El edema se resuelve lentamente en una semana. Con menos frecuencia se extiende hasta las glándulas submaxilares y sublinguales.

- Después de la parotiditis, la orquitis es la manifestación más frecuente entre los varones pospúberes y ocurre en 20% de los casos. Se acompaña de dolor, hipersensibilidad e hipertrofia testicular y 50% de los varones padece de atrofia. La orquitis es bilateral en <15% de los casos y la esterilidad es poco común. En la mujer puede haber ooforitis pero no causa esterilidad.
- Meningitis aséptica: cerca de 50% de los casos de parotiditis se acompaña de pleocitosis en el LCR, pero sólo 5-25% exhibe meningitis clínica. La glucosa del LCR es reducida y durante las primeras 24 horas predominan los leucocitos polimorfonucleares, lo que despierta la sospecha de meningitis bacteriana. Esta enfermedad se autolimita; en ocasiones degenera en parálisis de los pares craneales con secuelas permanentes, en especial sordera.
- Otras veces se acompaña de pancreatitis, miocarditis y otras manifestaciones raras. La concentración sérica elevada de amilasa por parotiditis dificulta el diagnóstico de pancreatitis. La infección materna durante el primer trimestre del embarazo genera abortos espontáneos pero no malformaciones congénitas.

Diagnóstico. El virus de la parotiditis se aísla fácilmente y se identifica con rapidez con métodos de centrifugación y cultivo por inmunofluorescencia. El virus se obtiene de la saliva, faringe, orina (donde se desprende hasta durante dos semanas) y del LCR. También existe PCR. El ELISA es útil para el diagnóstico serológico.

Prevención. Véanse las recomendaciones de la MMR en el apartado de sarampión.

INFECCIÓN POR PARVOVIRUS

Etiología. Parvovirus B19, virus RNA de la familia Parvoviridae, es el único miembro que definitivamente es patógeno para el ser humano.

Patogenia. B19 se multiplica en los precursores eritroides. La infección provoca una viremia concentrada e interrupción de la eritropoyesis. Cuando se forma una respuesta de anticuerpos IgM e IgG se reanuda la eritropoyesis normal. Los pacientes con una mayor eritropoyesis (en especial con anemia hemolítica) desarrollan una crisis transitoria con anemia pronunciada, mientras que los pacientes que no forman una respuesta adecuada de anticuerpos desarrollan anemia crónica. Entre dos y tres semanas después de la infección, en el hospedador sano se produce una fase inmunitaria de la infección con exantema y artritis, en presencia de una concentración ascendente gradual de anticuerpos.

Epidemiología. B19 es endémico en todo el mundo y se transmite por vía respiratoria. Hacia los 15 años de edad, más de 50% de los niños posee anticuerpos; más de 90% de los ancianos posee anticuerpos.

Características clínicas

- El eritema infeccioso (quinta enfermedad) es una infección vírica leve con un exantema en "bofetada" (más frecuente en niños) y febrícula. Se acompaña de exantema reticular en forma de encaje, en especial en brazos y piernas.
- Síndrome de poliartropatía: ocurre en ~50% de los adultos y es más frecuente en mujeres que en hombres. La artritis es simétrica y se ubica en las articulaciones pequeñas de las manos y en ocasiones en los tobillos, rodillas y muñecas. Por lo general se resuelve en tres semanas, pero en algunos casos persiste durante varios meses.
- Crisis aplásica transitoria: los pacientes con problemas hemolíticos crónicos (p. ej., hemoglobinopatías, anemia hemolítica autoinmunitaria) manifiestan crisis aplásicas con la infección por B19 que algunas veces pone en riesgo la vida. Estos pacientes exhiben los síntomas de una anemia grave.

- Aplasia eritrocítica pura/anemia crónica: estos pacientes padecen anemia persistente, concentración elevada de DNA de B19 en el suero y ausencia o concentración reducida de IgG contra B19. Los pacientes con mayor riesgo son aquellos con VIH, receptores de trasplantes y pacientes con otras inmunodeficiencias.
- Eritroblastosis fetal: la infección con B19 durante el embarazo provoca eritroblastosis fetal y muerte del producto. El riesgo de infección transplacentaria es ~30% y el riesgo de aborto (que ocurre con más frecuencia al principio del segundo trimestre) es de ~9%. El riesgo de infección congénita es menor de 1%.

Diagnóstico. El diagnóstico se basa en anticuerpos IgM e IgG específicos contra B19. La detección de DNA de B19 por medio de una PCR cuantitativa se utiliza para diagnosticar crisis aplásica transitoria o anemia crónica. En caso de infección aguda, la viremia excede $>10^{12}$ equivalentes de genoma (ge) de DNA de B19/ml de suero; los pacientes con crisis aplásica transitoria o anemia crónica por lo general poseen $>10^5$ ge de DNA de B19/ml. El examen de médula ósea exhibe pronormoblastos gigantes característicos y ausencia de precursores eritroides.

Rx Tratamiento de la infección por parvovirus

La crisis aplásica se trata con transfusiones conforme sea necesario; en los pacientes que reciben quimioterapia, este tratamiento se suspende temporalmente siempre que sea posible. También se administran inmunoglobulinas comerciales a los pacientes anémicos con inmunodeficiencia para regular e incluso curar la infección por B19.

Prevención. Los pacientes con infección crónica por B19 o crisis aplásica transitoria se consideran contagiosos. Los pacientes hospitalizados con infección crónica por B19 o crisis aplásica transitoria representan un riesgo de infección de transmisión hospitalaria, por lo que se deben seguir las medidas de precaución y aislamiento correspondientes.

Para una descripción más detallada, véase Brown KE, Cap. 177, pág. 1114; Gershon A, Cap. 185, pág. 1214, Cap. 186, pág. 1217, y Mumps, Cap. 187, pág. 1220, en HPMI-17.

110 Infecciones por enterovirus

ETIOLOGÍA

Los enterovirus reciben su nombre por su capacidad para multiplicarse en el aparato digestivo, pero no causan gastroenteritis de manera típica. Este grupo de virus comprende a tres serotipos de poliovirus, 23 serotipos de virus Coxsackie A, seis serotipos de virus Coxsackie B, 29 serotipos de ecovirus y los enterovirus 68-71. En el ser humano recientemente se identificó a los enterovirus 73-102, pero sus características clínicas todavía no se definen. En Estados Unidos, el ecovirus constituye la causa de la mayor parte de las infecciones enterovíricas.

PATOGENIA E INMUNIDAD

De los enterovirus, el mejor conocido es el virus de la poliomielitis. Después de ser ingerido, este virus infecta a las células epiteliales de la mucosa digestiva, se disemina hacia los ganglios linfáticos regionales, causa viremia y se multiplica en el sistema reticuloendotelial; en algunos casos produce una segunda ronda de viremia. El virus llega al sistema nervioso central (SNC) a través de vía hematógena o por diseminación directa a través de las vías nerviosas. El virus se encuentra presente en la sangre durante tres a cinco días. Se desprende de la orofaringe durante unas tres semanas y del aparato digestivo hasta 12 semanas después de la infección. Los pacientes con inmunodepresión siguen eliminando virus hasta durante 20 años. La infección es contenida por la inmunidad humoral y secretora del aparato digestivo.

EPIDEMIOLOGÍA

Los enterovirus causan enfermedades en todo el mundo, en especial en las regiones hacinadas y con higiene deficiente. Los lactantes y niños pequeños son los que se infectan y diseminan al virus con más frecuencia. La transmisión se realiza por vía fecal-oral, si bien también se han descrito las transmisiones aérea y placentaria. Los pacientes son más contagiosos poco antes o después de iniciados los síntomas. El periodo de incubación varía de dos a 14 días, aunque suele ser menor de una semana.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Virus de la poliomielitis

- La mayor parte de las infecciones es asintomática. La variedad leve se resuelve en tres días y se manifiesta por fiebre, malestar general, disfagia, mialgias y cefalea.
- En ~1% de los pacientes causa una meningitis aséptica (no paralítica). El examen del LCR revela glucosa y concentración de proteínas normales con pleocitosis linfocítica (algunas veces predominan al principio los leucocitos polimorfonucleares).
- La variedad paralítica es menos frecuente. Algunos de los factores de riesgo son la edad, el embarazo y los traumatismos o el ejercicio extenuante al principio de los síntomas neurológicos. Aproximadamente un día después de la presentación de meningitis aséptica aparece dolor intenso de espalda, cuello y músculos, así como debilidad motora gradual. Esta debilidad es asimétrica y proximal, principalmente de las extremidades inferiores; con frecuencia se extiende también hacia los músculos de los brazos, abdomen, tórax y bulbares. La parálisis ocurre únicamente durante la fase febril. La exploración física revela debilidad, fasciculaciones, tono muscular reducido e hiporreflexia o arreflexia en las regiones afectadas; algunas veces la hiperreflexia precede a la arreflexia. La parálisis bulbar se acompaña de disfagia, dificultad para expulsar las secreciones o disfonía. En algunos pacientes se acompaña de insuficiencia respiratoria por aspiración o daño neurológico. La infección medular provoca colapso circulatorio. La mayoría de los pacientes recupera la función, pero cerca de 66% sufre secuelas neurológicas residuales.
- Enfermedad por vacuna contra la poliomielitis con virus vivos: se calcula que el riesgo es de un caso por 2.5 millones de dosis y es ~2 000 veces mayor entre pacientes inmunodeprimidos.
- Síndrome pospoliomielitis: debilidad de nueva aparición entre 20 y 40 años después de la poliomielitis. El comienzo es insidioso, el avance es lento y el periodo de meseta dura entre uno y 10 años.

Virus Coxsackie, ECHO y otros enterovirus. En Estados Unidos, cada año ocurren entre cinco y 10 millones de casos de infecciones sintomáticas por enterovirus distintas de la poliomielitis.

- *Enfermedad febril inespecífica* (gripe del verano): ocurre durante el verano y el principio del otoño. Los pacientes experimentan un cuadro agudo con fiebre, malestar general y cefalea; sín-

tomas de las vías respiratorias superiores; náusea y vómito. Esta enfermedad se resuelve en una semana.

- *Enfermedad generalizada del recién nacido:* ocurre después de la primera semana hasta los tres meses de edad. La enfermedad simula una sepsis bacteriana y su índice de mortalidad es elevado. Algunas de sus complicaciones son miocarditis, hipotensión, hepatitis, coagulación intravascular diseminada, meningitis y neumonía.
- *Meningitis aséptica y encefalitis:* los enterovirus causan 90% de los casos de meningitis aséptica entre niños y adultos jóvenes. Causan un cuadro agudo caracterizado por fiebre, escalosfríos, cefalea, fotofobia, náusea y vómito y en la exploración física se identifica meningismo. Algunas veces se acompaña de diarrea, exantema, mialgias, pleurodinia, miocarditis y herpangina. El examen del LCR revela pleocitosis, donde al principio predominan los polimorfonucleares pero en las primeras 24 horas cambia a predominio linfocítico. El recuento celular total no suele ser mayor de 1 000/μl. Tanto la glucosa como la concentración de proteínas en el LCR son normales. Los síntomas desaparecen en una semana, pero las anormalidades del LCR persisten durante más tiempo. La encefalitis es mucho menos frecuente y por lo general es leve con un pronóstico excelente en los individuos sanos. Sin embargo, los pacientes con defectos de la globulina γ, sufren meningitis o encefalitis crónica. Algunos pacientes que reciben globulina γ manifiestan un trastorno neurológico por virus ECHO.
- *Pleurodinia* (*enfermedad de Bornholm*): estos pacientes manifiestan un cuadro agudo de fiebre acompañada de espasmos por dolor pleurítico (más frecuente en adultos) o dolor en la porción superior del abdomen (más frecuente en niños). La fiebre cede cuando el dolor desaparece. En ocasiones se acompaña de frote pleural. La causa más frecuente es el virus Coxsackie B. Esta enfermedad se prolonga durante varios días y se trata con antiinflamatorios no esteroideos y aplicación de calor en los músculos afectados.
- *Miocarditis y pericarditis:* los enterovirus (p. ej., virus Coxsackie B) provocan hasta 33% de los casos de miocarditis aguda. Esta enfermedad es más frecuente en varones y recién nacidos (quienes padecen la variedad más grave), adolescentes y adultos jóvenes. Los pacientes manifiestan síntomas de las vías respiratorias superiores seguidos de fiebre, dolor torácico, disnea, arritmias y en ocasiones insuficiencia cardiaca congestiva. Algunas veces se ausculta un frote pericárdico y se observan anormalidades del segmento ST y de la onda T en el electrocardiograma, así como elevación de las enzimas miocárdicas séricas. Hasta 10% de los pacientes desarrolla miocardiopatía dilatada crónica. En algunos casos se acompaña de pericarditis constrictiva.
- *Exantemas:* la infección por enterovirus constituye una causa importante de exantemas entre los niños durante los meses del verano y otoño. Dos de las causas más frecuentes son los virus ECHO 9 y 16.
- *Exantema vírico de manos, pies y boca:* estos pacientes manifiestan fiebre, anorexia y malestar general, seguidos de disfagia y formación de vesículas en la mucosa bucal, lengua y dorso de los pies o palmas de las manos y en ocasiones en el paladar, úvula, pilares amigdalinos o pies. Las lesiones se convierten en ampollas y se ulceran. Esta enfermedad es muy contagiosa con un índice de casi 100% entre niños pequeños. Los síntomas desaparecen en una semana. Las causas más frecuentes son el virus Coxsackie A16 y el enterovirus 71. Una epidemia en Taiwán de enterovirus 71 se acompañó de alteraciones del SNC, miocarditis y hemorragia pulmonar. Murieron principalmente los niños ≤5 años de edad.
- *Herpangina:* es una infección causada por virus Coxsackie A. Estos pacientes manifiestan fiebre, dolor de garganta y disfagia con lesiones papulovesiculares de color gris blanquecino que se ulceran y se concentran en el tercio posterior de la boca. Las lesiones persisten durante varias semanas. A diferencia de la estomatitis por herpes simple, la herpangina enterovírica no está relacionada con gingivitis.
- *Conjuntivitis hemorrágica aguda:* producida por enterovirus 70 y virus Coxsackie A24. Estos pacientes manifiestan un cuadro agudo caracterizado por dolor ocular intenso, visión borrosa, fotofobia, epífora acuosa, fiebre y cefalea. Exhiben edema, quemosis y hemorragia subconjuntival. Los síntomas desaparecen en un lapso de 10 días.

DIAGNÓSTICO

Los enterovirus se aíslan a partir de muestras faríngeas o rectales, heces fecales o líquidos corporales que normalmente son estériles. Los cultivos de heces fecales y faringe reflejan colonización, pero es más probable que los cultivos faríngeos confirmen la infección puesto que el virus se elimina por la garganta durante un periodo más corto. Cuando el resultado es positivo en un líquido corporal que normalmente es estéril, como el líquido cefalorraquídeo (LCR) o suero, significa que existe infección. La serotipificación no suele ser útil desde el punto de vista clínico. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite detectar a más de 92% de los serotipos que infectan al ser humano. La PCR del LCR es sensible y específica y más rápida que el cultivo; sin embargo, es menos probable que el resultado de la PCR sea positivo cuando el paciente tiene más de tres días con meningitis. En estos casos se debe obtener una PCR de una muestra fecal, aunque sea menos específica. La PCR del suero también es útil en los casos de infección diseminada. Es más probable obtener resultados positivos en las etapas más incipientes de la enfermedad.

Rx Tratamiento de las enterovirosis

La mayor parte de las enterovirosis desaparece espontáneamente, pero en los pacientes con defecto de la globulina γ e infección crónica y en los neonatos con una infección grave se recomienda administrar inmunoglobulina. Los glucocorticoides están contraindicados.

PREVENCIÓN

La higiene de las manos, el uso de batas y guantes y las precauciones sanitarias generales (durante siete días después de iniciada la enfermedad) previenen la transmisión intrahospitalaria de enterovirus durante las epidemias. Gracias a las vacunas contra el virus de la poliomielitis y a la implementación de los programas para erradicar la poliomielitis, ha sido posible eliminar en gran parte esta enfermedad por el virus de la poliomielitis silvestre; de los 1959 casos en el año 2006, ~90% se produjeron en Nigeria y la India. Se han producido algunos brotes y casos esporádicos por la vacuna contra la poliomielitis. Tanto la vacuna oral como la de virus inactivos, inducen la formación de anticuerpos IgG e IgA que persisten cuando menos durante cinco años. La vacuna oral provoca una menor diseminación del virus, reduce el riesgo de transmitir al virus silvestre en la comunidad, es más barata y más fácil de administrar que la vacuna de virus inactivos. En la mayor parte de los países subdesarrollados, en especial en aquellos con poliomielitis tipo silvestre persistente, se utiliza la vacuna oral. En los países desarrollados sin infección de tipo silvestre, pero con algunos casos de poliomielitis por vacuna, se han adoptado los programas de vacunación infantil con virus inactivos. Se administran dosis a los dos, cuatro, y seis a 18 meses y a los cuatro a seis años de edad. Los adultos que no han sido vacunados en Estados Unidos no necesitan vacunarse en forma sistemática, pero deben recibir tres dosis de vacuna de virus vivos inactivos (la segunda dosis entre uno y dos meses después de la primera y la última entre seis y 12 meses más tarde) cuando viajan a un área endémica o si existe la posibilidad de que tengan contacto con virus de poliomielitis silvestre en su comunidad o lugar de trabajo. Los adultos con mayor riesgo de tener contacto, que han recibido su primera serie de vacunas, deben recibir una sola dosis de vacuna de virus inactivos.

Para una descripción más detallada, véase Cohen JI, Cap. 184, pág. 1208, en HPMI-17.

111 Virosis transmitidas por insectos y animales

RABIA

La rabia es una zoonosis que por lo general es transmitida a los humanos a través de la mordedura de un animal rabioso y la causa es el virus de la rabia: es un virus RNA monocatenario, con forma bacilar, encapsulado, de la familia Rhabdoviridae del género *Lyssavirus*. Cada portador pasivo del microorganismo alberga una variante específica del virus de la rabia.

Epidemiología. En el mundo, la rabia canina provoca ~55 000 muertes de seres humanos cada año, principalmente en Asia y África. En América del Norte, los portadores de la rabia endémica son los murciélagos, mapaches, zorrillos y zorros. En Estados Unidos, la mayor parte de los casos es provocada por murciélagos. La rabia también es transmitida por mordeduras menores o ignoradas de murciélagos.

Patogenia. El periodo de incubación varía de dos semanas a más de un año (promedio de uno a tres meses). Durante la mayor parte de este periodo, el virus de rabia se encuentra cerca del sitio de la mordedura. El virus se multiplica en el sitio de inoculación y se disemina hasta los nervios periféricos y posteriormente al sistema nervioso central (SNC), de donde se dispersa con rapidez en toda la materia gris. Después de la infección del SNC se disemina en dirección centrífuga a lo largo de los nervios periféricos hacia otros tejidos, incluidas las glándulas salivales; de ahí que el virus sea excretado en la saliva del animal rabioso. El dato patológico más característico en el SNC es el *cuerpo de Negri*, una inclusión citoplasmática eosinófila que se observa dentro de las neuronas y que está formada por partículas del virus de la rabia en una matriz amorfa.

Características clínicas. La rabia es la infección con el mayor índice de mortalidad. La rabia clínica se divide en tres fases:

- *Fase prodrómica* (uno a siete días): los pacientes exhiben fiebre, cefalea, malestar general, náusea, vómito y ansiedad o agitación. En 50 a 80% de los casos se acompaña de parestesias o fasciculaciones en el sitio de la inoculación vírica, y estos datos sugieren rabia.
- *Fase neurológica aguda:* en 80% de los casos se manifiesta en forma encefalítica (furiosa) y en 20% de los casos en forma paralítica.
  - *Forma encefalítica* (uno a siete días): los pacientes presentan fiebre, confusión, alucinaciones, combatividad, espasmos musculares, hiperactividad y convulsiones. Con frecuencia se presenta disfunción autónoma que comprende hipersalivación, diaforesis excesiva, dilatación pupilar, piel de gallina y priapismo. La rabia se distingue de otras encefalitis víricas por la disfunción precoz del tronco encefálico. La hidrofobia y aerofobia son consecuencia de la contracción involuntaria y dolorosa del diafragma y los músculos respiratorios accesorios, faríngeos y laríngeos en respuesta a la deglución de líquido o aire. La hipersalivación y la disfunción faríngea generan la espuma característica de la boca.
  - *Forma paralítica* (dos a 10 días): por razones desconocidas, predomina la debilidad muscular y no se observan las características principales de la encefalitis por rabia.
- *Coma y muerte* (uno a 14 días): incluso con medidas complementarias agresivas, es rara la recuperación.

Diagnóstico

- El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) exhibe pleocitosis leve y ligera elevación de las proteínas.

- Virus de la rabia: unos cuantos días después de iniciados los síntomas se pueden detectar anticuerpos específicos en el suero y LCR, pero muchos pacientes mueren sin que se les hayan identificado anticuerpos. La presencia de anticuerpos específicos contra el virus de la rabia en el LCR sugiere rabia a pesar de las vacunas recibidas.
- La reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa (RT-PCR) permite detectar al virus en saliva fresca, LCR y tejidos; la RT-PCR también permite distinguir entre las variedades del virus de la rabia señalando el origen probable de la infección.
- Prueba de anticuerpos fluorescentes directos: esta prueba es sensible y específica y se puede aplicar en tejido cerebral o biopsias de piel de la nuca (donde el virus habita en los nervios cutáneos situados en la base de los folículos pilosos).
- Diagnóstico diferencial: se deben descartar otras encefalitis víricas [p. ej., por virus de herpes simple (HSV) tipo 1, virus de varicela-zoster, enterovirus y arbovirus].

Rx Tratamiento de la rabia

El tratamiento es paliativo y complementario. No existe tratamiento establecido para la rabia.

Prevención

- La rabia casi siempre es letal, pero también se puede prevenir con una profilaxis adecuada después del contacto durante el periodo de incubación.
- Las heridas se lavan vigorosamente con jabón y se enjuagan con agua. Estas medidas reducen 90% el riesgo de padecer rabia.
- Profilaxis después del contacto (**fig. 111-1**)
  - Inmunización pasiva con inmunoglobulina antirrábica: en las personas que no han sido vacunadas se debe administrar tan pronto como sea posible pero no después de siete días de la primera dosis de la vacuna (véase más adelante). Siempre que sea posible, la dosis completa de inmunoglobulina antirrábica (20 UI/kg) se aplica en el sitio de la mordedura; la inmunoglobulina residual se administra por vía intravenosa en otro sitio.
  - La vacuna antirrábica a base de virus inactivos se administra tan pronto como sea posible (1 ml IM en la región deltoidea) y se repite los días 3, 7, 14 y 28.
- En algunos casos se administra profilaxis a personas muy susceptibles después del contacto. Se aplica un esquema primario de vacuna los días 0, 7 y 21 o 28. Se vigila la concentración sérica de anticuerpos neutralizantes para establecer la necesidad de administrar un refuerzo de la vacuna.

VIROSIS TRANSMITIDAS POR ARTRÓPODOS Y ROEDORES

Más de 500 virus RNA viven en artrópodos o roedores con infección crónica. Los virus transmitidos por artrópodos infectan a su vector mientras éstos se alimentan de algún vertebrado virémico. El virus penetra en el intestino y se disemina en todo el vector; cuando se ubica en las glándulas salivales puede ser transmitido a otro vertebrado mientras se alimenta de sangre otra vez. Los virus transmitidos por roedores generan infecciones crónicas transmitidas entre ellos mismos. El ser humano se infecta por inhalación de aerosoles que contienen al virus y por contacto cercano con roedores y sus excrementos. Estas infecciones predominan en los trópicos pero también ocurren en climas templados y fríos.

Características clínicas. La infección genera cuatro síndromes clínicos principales: fiebre y mialgias, encefalitis, artritis y exantema o fiebre hemorrágica.

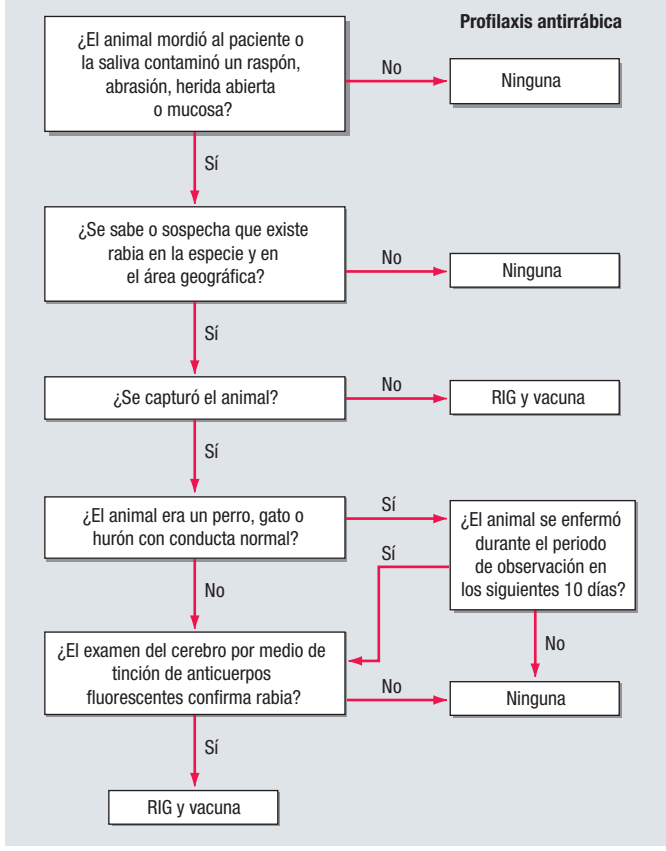


FIGURA 111-1. Algoritmo para la profilaxis después del contacto con la rabia. RIG, inmunoglobulina antirrábica. [*Tomada de L. Corey, en Harrison's Principles of Internal Medicine, 15a. ed. Braunwald et al. (eds): New York, McGraw-Hill, 2001, adaptada con autorización.*]

Fiebre y mialgias. Es el síndrome que con más frecuencia causan estos virus. El cuadro típico se caracteriza por la aparición repentina de fiebre, mialgias acentuadas y cefalea. La recuperación por lo general es completa. Algunos ejemplos importantes son los siguientes:

- *Coriomeningitis linfocítica:* esta infección se transmite por las excreciones y secreciones del ratón casero común y los hámsteres que se tienen como mascotas. A diferencia de otras virosis que causan fiebre y mialgias, la coriomeningitis linfocítica tiene un inicio gradual. Otras manifestaciones son alopecia transitoria, artritis, tos, eritema maculopapular y orquitis. Alrededor de 25% de los pacientes infectados exhibe un cuadro bifásico. Después de tres a seis días de la fase febril, manifiestan una remisión seguida de fiebre recurrente, con cefalea, náusea, vómito y signos meníngeos que duran ~1 semana. En las embarazadas, la infección puede ser leve pero transmiten el virus al feto, que puede sufrir hidrocefalia y coriorretinitis. Este diagnóstico se debe descartar en cualquier adulto con meningitis aséptica durante los meses del otoño y con

una fase prodrómica febril. El análisis del LCR revela mononucleares por arriba de 1 000/μl y niveles bajos de glucosa. Con frecuencia se observa leucopenia y trombocitopenia. Es más probable aislar al virus de la sangre o el LCR durante la fase inicial de la enfermedad. El diagnóstico se establece por medio de análisis inmunoabsorbente acoplado a enzimas (ELISA) con captura de IgM en suero o LCR o por medio de RT-PCR del LCR (cuando está disponible).

- *Dengue:* el vector de los cuatro virus que causan dengue (serotipos 1 a 4) es *Aedes aegypti*, que también es vector de la fiebre amarilla. Una segunda infección por un serotipo distinto genera el dengue hemorrágico (véase "Fiebre hemorrágica" más adelante). Se transmite durante todo el año entre las latitudes 25°N y 25°S. Después de un periodo de incubación de dos a siete días, los pacientes experimentan repentinamente fiebre, cefalea, dolor retrorbitario, lumbalgia, mialgias acentuadas (quebrantahuesos), adenopatía, vesículas palatinas y congestión de las esclerótica s. Por lo general dura una semana y cerca de la defervescencia aparece un exantema maculopapular. Algunas veces se acompaña de epistaxis, petequias y hemorragia del tubo digestivo. Otras veces se identifica leucopenia, trombocitopenia y elevación de las aminotransferasas séricas. El diagnóstico se establece por medio de ELISA de IgM, ELISA para detección de antígenos o RT-PCR durante la fase aguda. El virus se aísla fácilmente a partir de la sangre durante la fase aguda.

Encefalitis. La relación entre enfermedad clínica y subclínica, la mortalidad y los efectos residuales varían según el virus causal (**cuadro 111-1**). Por lo general el paciente exhibe un cuadro prodrómico con síntomas inespecíficos, seguido rápidamente de cefalea, signos meníngeos, fotofobia y vómito. Algunas complicaciones son letargia y finalmente coma, temblores, parálisis de los pares craneales, signos neurológicos focales y convulsiones. La encefalitis aguda casi siempre persiste durante varios días o dos a tres semanas, pero la recuperación es lenta. Es importante descartar de inmediato las causas de encefalitis que se pueden tratar (p. ej., HSV). Muchos virus causan una encefalitis arbovírica. A continuación se describen algunos ejemplos importantes.

- *Encefalitis japonesa:* esta infección se observa en Asia y algunas veces en las islas del Pacífico Occidental. Existe una vacuna efectiva (que se administra los días 0, 7 y 30) que está indicada para los turistas que viajan durante el verano a la parte rural de Asia, donde el riesgo llega a ser hasta de 2.1 casos por 10 000 por semana. Los expatriados son más susceptibles de padecer una variedad grave y a menudo letal de esta enfermedad. La posibilidad de una reacción a la vacuna (que en algunos casos es grave, pero rara vez es fatal) es de 0.1 a 1% y empieza entre uno y nueve días después de su aplicación. Es posible demostrar alteraciones nodulares y de la neurona motora además de la encefalitis.
- *Encefalitis del Nilo occidental:* por lo general es una enfermedad leve o asintomática, pero en ocasiones genera meningitis aséptica o encefalitis. Esta enfermedad llegó a la ciudad de Nueva York en 1999 y se ha diseminado a todo Estados Unidos. La encefalitis, las secuelas graves y la muerte son más frecuentes entre ancianos, diabéticos y pacientes con enfermedades previas del sistema nervioso central. Dos características clínicas raras son la coriorretinitis y la parálisis flácida.
- *Encefalitis equina oriental:* esta enfermedad predomina en focos pantanosos endémicos a lo largo de la costa oriental de Estados Unidos, pero también existen algunos focos más lejanos como en Michigan. Es más frecuente durante los meses de verano y principio del otoño. Una de las enfermedades arbovíricas más graves es la encefalitis equina oriental y se caracteriza por su inicio y avance rápido, riesgo elevado de mortalidad y secuelas frecuentes. Durante la autopsia se observan lesiones necróticas e infiltrados de leucocitos polimorfonucleares en el encéfalo. Durante los primeros tres días de la enfermedad con frecuencia aparece pleocitosis en el LCR con predominio de polimorfonucleares, así como leucocitosis con desviación hacia la izquierda en la sangre periférica.

Artritis y exantema. Los arbovirus son causa frecuente de artritis real acompañada de fiebre y un exantema maculopapular. Algunos ejemplos son los siguientes:

CUADRO 111-1 PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LA ENCEFALITIS POR ARBOVIRUS

Virus	Ciclo natural	Periodo de incubación, días	Número de casos anuales
La Crosse	*Aedes triseriatus* –ardilla (también es importante el componente transovárico en el mosquito)	~3-7	70 (Estados Unidos)
San Luis	*Culex tarsalis, C. pipiens, C. quinquefasciatus* –aves	4-21	85, con cientos a miles en los años epidémicos (Estados Unidos)
Japonés	*Culex tritaeniorhynchus* –aves	5-15	>25 000
Nilo occidental	Mosquitos *Culex* –aves	3-6	?
Europa central	*Ixodes ricinus* –roedores, insectívoros	7-14	Miles
Ruso de la primavera-verano	*I. persulcatus* roedores, insectívoros	7-14	Cientos
Powassan	*I. cookei* –mamíferos salvajes	~10	~ 1 (Estados Unidos)
Equino oriental	*Culiseta melanura* –aves	~10	5 (Estados Unidos)
Equino occidental	*Cules tarsalis* –aves	~5-10	~20 (Estados Unidos)
Equino venezolano (epidémico)	Desconocido (múltiples especies de mosquitos y epidemias en caballos)	1-5	?

- *Virus Sindbis:* encontrado en el norte de Europa y los estados independientes de la antigua Unión Soviética.
- *Virus Ckikungunya:* de origen africano. En una epidemia masiva en el año 2004 en la región del Océano Índico, esta enfermedad respetó únicamente a los turistas.
- *Virus del río Ross:* causa de poliartritis epidémica en Australia desde el comienzo del siglo XX.

Fiebre hemorrágica. El síndrome vírico de fiebre hemorrágica es una constelación de características clínicas secundarias a inestabilidad vascular y a una menor integridad vascular. Estos pacientes manifiestan hemorragias circunscritas, hipotensión y, en los casos graves, choque. Los síndromes de fiebre hemorrágica empiezan repentinamente con fiebre y mialgias que avanzan hasta provocar postración, cefalea, mareo, fotofobia, dolor abdominal o torácico, anorexia y alteraciones digestivas. Durante la exploración física inicial se observa sufusión conjuntival, hipersensibilidad a la palpación de los músculos o del abdomen, hipotensión, petequias y edema periorbitario. Los resultados de los análisis revelan aminotransferasas elevadas, proteinuria y hemoconcentración.

Proporción entre casos e infecciones	Edad de los casos	Índice de mortalidad	Secuelas
<1:1 000	<15 años	<0.5	Convulsiones recurrentes en ~10%; deficiencias graves en pocos casos; rendimiento escolar reducido y sospecha de cambios conductuales en una pequeña proporción
<1:200	Casos más leves en los jóvenes; más graves en los adultos >40 años, en especial ancianos	7	Comunes en los ancianos
1:200-300	Cualquier edad; niños en áreas altamente endémicas	20-30	Comunes (aproximadamente en la mitad de los casos), algunas veces pronunciadas
Muy reducida	Principalmente ancianos	5-10	Poco comunes
1-12	Cualquier edad; más leve en niños	1-5	20%
—	Cualquier edad; más leve en niños	20	Alrededor de 50% de los casos; a menudo pronunciadas; parálisis extremidades-cintura
—	Cualquier edad; cierta predilección por los niños	~10	Comunes (alrededor de 50% de los casos)
1:40 adultos 1:17 niños 1:1 000 adultos	Cualquier edad; cierta predilección por los niños	50-75	Comunes
1:50 niños 1:1 lactantes	Cualquier edad; predilección por los niños <2 años (mayor mortalidad en los ancianos)	3-7	Comunes sólo en lactantes menores de un año
1:250 adultos 1:25 niños (aproximado)	Cualquier edad; predilección por los niños	~10	

Algunos signos que indican un pronóstico sombrío son el choque, la hemorragia multifocal y los problemas del sistema nervioso central (encefalopatía, coma y convulsiones). Es importante reconocer esta enfermedad lo más pronto posible para instituir las medidas complementarias adecuadas y, en algunos casos, el tratamiento específico contra el virus.

- *Fiebre de Lassa:* la fiebre de Lassa es endémica y epidémica en África occidental y el virus se transmite al ser humano a través de suspensión de partículas aéreas provenientes de roedores con infección crónica. También se puede transmitir por contacto cercano de persona a persona. Su inicio es gradual, pero los síntomas generales empeoran y provocan postración. En 15 a 30% de los casos se presenta hemorragia. La disfunción del SNC se caracteriza por confusión, temblor de las extremidades superiores y de la lengua y signos cerebelosos; son frecuentes los derrames, incluida la pericarditis en el varón. Las embarazadas tienen un mayor índice de mortalidad y la muerte fetal es de 92% durante el último trimestre. Las embarazadas deben contemplar la posibilidad de interrumpir su embarazo. Los pacientes con una viremia excesiva

o una aminotransferasa de aspartato sérica >150 UI/ml tienen mayor riesgo de morir y en ellos se debe contemplar la posibilidad de administrar ribavirina, que al parecer reduce este riesgo. Se administra ribavirina por infusión IV lenta; después de una dosis inicial de 32 mg/kg se aplican 16 mg/kg cada 6 h durante cuatro días y luego 8 mg/kg c/8 h durante seis días.

- *Síndromes febriles hemorrágicos sudamericanos* (Argentina, Bolivia, Venezuela, Brasil): estos síndromes son similares a la fiebre de Lassa, pero a menudo se acompañan de trombocitopenia y hemorragia y pocas veces hay problemas del sistema nervioso central. El tratamiento con anticuerpos pasivos en la fiebre hemorrágica argentina es efectivo y también existe una vacuna. Probablemente la ribavirina es eficaz en todos los síndromes febriles hemorrágicos sudamericanos.
- *Fiebre del valle de la Gran Falla:* este virus por lo general causa fiebre y mialgias, pero en ocasiones provoca una fiebre hemorrágica con problemas hepáticos, insuficiencia renal y coagulación intravascular diseminada. En ~10% de las infecciones se acompaña de vasculitis retiniana, o que afecta de manera permanente a la visión. No existe tratamiento comprobado contra la fiebre del valle de la Gran Falla.
- *Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo:* esta enfermedad es similar a otros síndromes febriles hemorrágicos, pero provoca lesión hepática extensa e ictericia. En los casos graves se debe administrar ribavirina.
- *Fiebre hemorrágica con síndrome renal*

  En Europa, esta enfermedad casi siempre es causada por el virus Puumala (reservorio, ratón de campo) y en Asia por el virus de Hanta (reservorio, ratón rayado de campo). Cada año en las áreas endémicas de Asia se producen más de 100 000 casos graves. La enfermedad clásica de Hanta tiene cuatro fases.

  Fase febril: inicio repentino de fiebre, cefalea, mialgias, sed.

  Fase hipotensa: la presión arterial desciende; se acompaña de bradicardia relativa; en los análisis se observa leucocitosis con desviación de la curva hacia la izquierda, linfocitosis atípica, proteinuria, fuga vascular que provoca hemoconcentración y necrosis tubular renal.

  Fase oligúrica: hemorragia continua; oliguria que persiste durante tres a 10 días antes de que se restablezca la función renal.

  Fase poliúrica: conforme se restablece la función renal existe peligro de deshidratación y anomalías electrolíticas.

  El diagnóstico se establece por medio de ELISA con captura de IgM, que ofrece un resultado positivo en las primeras 48 horas después del ingreso. La RT-PCR de un coágulo sanguíneo proporciona un resultado positivo desde el principio de la evolución clínica.

  Tratamiento: es indispensable permanecer atento a la posibilidad de choque e insuficiencia renal. La ribavirina reduce la morbilidad y mortalidad en los casos más graves siempre y cuando se administre en los primeros cuatro días de iniciada la enfermedad.
- *Síndrome pulmonar por virus de Hanta:* esta enfermedad es producida por el contacto con roedores y su frecuencia es mayor entre los habitantes de zonas rurales donde viven roedores. El virus Sin Nombre infecta al ratón de campo y es el virus principal que provoca un síndrome pulmonar por virus de Hanta en Estados Unidos.

  Las características clínicas comprenden las siguientes:

  Fase prodrómica (tres a cuatro días; en promedio de uno a 11 días): fiebre, mialgias, mareo, vértigo, malestar general, náuseas, vómito, dolor abdominal.

  Fase cardiopulmonar: taquicardia, hipotensión, taquipnea, signos incipientes de edema pulmonar.

  Fase final: descompensación rápida con hipoxemia, insuficiencia respiratoria, gasto cardiaco reducido, depresión miocárdica, aumento de la permeabilidad vascular pulmonar, choque.

  Algunas características en los análisis son trombocitopenia (que es un signo incipiente importante), linfocitos atípicos, desviación hacia la izquierda a menudo con leucocitosis; hemoconcentración; hipoalbuminemia, y proteinuria. El análisis de la IgM del suero de la

fase aguda ofrece un resultado positivo, incluso durante la fase prodrómica. La RT-PCR de los coágulos sanguíneos o las muestras de tejido ofrece un resultado positivo en los primeros siete a nueve días después de iniciada la enfermedad.

Tratamiento: manejo respiratorio intensivo y otras medidas de apoyo durante las primeras horas después de iniciado el cuadro. El choque se corrige con vasoconstrictores y cantidades moderadas de líquidos.

Pronóstico: la mayoría de los pacientes que sobrevive durante las primeras 48 horas se recupera sin secuelas. El índice de mortalidad es de ~30 a 40% no obstante el tratamiento.

- *Fiebre amarilla:* la fiebre amarilla era una causa importante de epidemias. Aún ocurren cientos de casos en Sudamérica y en África. La fiebre amarilla consta de un síndrome febril hemorrágico típico con necrosis hepática prominente. Los pacientes exhiben viremia durante tres a cuatro días que se acompaña de ictericia, hemorragia, vómito negro, anuria y delirio terminal. Se previene vacunando a los turistas que viajan a las áreas endémicas y eliminando al mosquito vector *A. aegypti.*
- *Dengue hemorrágico/síndrome de choque por dengue:* la infección previa con un virus heterólogo de dengue provoca la formación de anticuerpos que no son protectores y que recrudecen la enfermedad cuando el paciente sufre una reinfección. Este riesgo disminuye considerablemente después de los 12 años; el dengue hemorrágico/síndrome de choque por dengue es más frecuente en mujeres que en varones, más grave en caucásicos que en sujetos de raza negra y más frecuente en personas bien alimentadas que en personas desnutridas. El dengue hemorrágico se caracteriza por tendencia hemorrágica. El síndrome de choque por dengue es más grave por la permeabilidad vascular que provoca choque. En los casos más leves aparecen letargia, trombocitopenia y hemoconcentración entre dos y cinco días después de un cuadro típico de dengue, por lo general en el momento de la defervescencia. En los casos más graves se produce choque franco con cianosis, hepatomegalia, ascitis, derrame pleural y hemorragia del aparato digestivo. El choque se prolonga durante uno a dos días y por lo general responde a las medidas complementarias. Con una atención adecuada, el índice global de mortalidad es de 1%. La clave para prevenir esta enfermedad es eliminar a *A. aegypti*, que es el mosquito vector.

INFECCIONES POR VIRUS DE ÉBOLA Y MARBURGO

Etiología. Los virus de Ébola y Marburgo son virus monocatenarios RNA de la familia Filoviridae. Casi todos los Filoviridae son virus africanos que causan enfermedades graves con un índice elevado de mortalidad. Tanto el virus de Marburgo como el de Ébola son microorganismos patógenos del nivel IV de bioseguridad por su índice tan elevado de mortalidad y de contagio en aerosol.

Epidemiología. Los primeros casos en seres humanos de infección por virus de Marburgo ocurrieron en empleados de laboratorio que fueron expuestos a monos verdes africanos infectados provenientes de Uganda. En 2004-2005 se produjo una epidemia masiva de virus de Marburgo en Angola, con un índice de mortalidad de 90%. El virus de Ébola ha causado epidemias de fiebre hemorrágica grave. Las primeras dos epidemias fueron provocadas por distintos subtipos: Zaire, con un índice de mortalidad de 90% y Sudán, con una mortalidad de 50%. Se observó transmisión entre seres humanos. Sin embargo, en los estudios epidemiológicos no ha sido posible demostrar que las partículas aéreas tengan un papel importante (como el que se ha demostrado en el Ébola de monos) en el Ébola del ser humano. El reservorio se desconoce, pero en la actualidad se cree que son los murciélagos.

Patogenia. Ambos virus se multiplican bastante bien en cualquier tipo de célula y la multiplicación vírica se acompaña de necrosis celular. Durante la infección aguda, la concentración de virus circulantes y antígenos víricos es elevada, hasta que aparecen anticuerpos y esta evidencia no existe en los casos fatales. Los viriones abundan en los fibroblastos, intersticio y tejidos subcutáneos, y algunas veces escapan a través de soluciones de continuidad de la piel o las glándulas sudoríparas, contexto que aumenta el riesgo de contagio a través del contacto cercano con un paciente o tocando a un cadáver. La concentración elevada de citocinas proinflamatorias circulantes contribuye a la magnitud de esta enfermedad.

Características clínicas. Después de un periodo de incubación de siete a 10 días, el paciente experimenta repentinamente fiebre, cefalea, mialgias intensas, náusea, vómito, diarrea, postración y disminución de la capacidad mental. Entre el quinto y el séptimo días después de la descamación, aparece eritema maculopapular. Algunas veces se presenta hemorragia en las mucosas y en la piel. En ciertos casos, la fiebre desciende después de 10 a 12 días y el paciente se recupera. Otras veces la fiebre empeora y se produce una infección bacteriana secundaria.

Resultados de laboratorio. La leucopenia es frecuente durante las etapas incipientes y es seguida de neutrofilia. Se acompaña de trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, elevación de la aminotransferasa y amilasa sérica. La proteinuria y la insuficiencia renal son directamente proporcionales al choque.

Diagnóstico. La concentración elevada del virus en la sangre se documenta por medio de detección de antígenos con ELISA, aislando al virus o por RT-PCR. En los pacientes que se encuentran en etapa de recuperación se detectan anticuerpos.

Rx Tratamiento de las infecciones por virus de Ébola y Marburgo

Las medidas de apoyo son menos efectivas de lo que se pensaba, pero los estudios en monos Rhesus sugieren que el tratamiento con un inhibidor del factor VIIa/factor hístico con proteína C activada mejora el índice de supervivencia.

Para una descripción más detallada, véase Jackson AC, Johannsen EC, Cap. 188, pág. 1222; Peters CJ, Cap. 189, pág. 1226, y Peters CJ, Cap. 190, pág. 1240, en HPMI-17.

112 Infección por VIH y SIDA

DEFINICIÓN

Originalmente los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) definieron al SIDA como la "presencia de una enfermedad diagnosticada de manera confiable que indica cuando menos moderadamente un defecto de fondo en la inmunidad celular". Una vez que se identificó al virus causal, el VIH, y se crearon análisis sensibles y específicos para esta infección, la definición del SIDA ha cambiado. Según la definición actual, las personas infectadas por el VIH se clasifican con base en las condiciones clínicas relacionadas con la infección por el virus y con el recuento de linfocitos T CD4+ (cuadros 182-1 y 182-2, pág. 1138, en HPMI-17). Desde el punto de vista práctico, el médico debe considerar a la infección por el VIH como un espectro de trastornos que varían desde la infección primaria, con o sin el síndrome agudo por el VIH, hasta la infección asintomática y la enfermedad avanzada.

ETIOLOGÍA

La causa del SIDA es la infección con los retrovirus humanos VIH-1 o VIH-2. En el mundo la causa más frecuente es el VIH-1; el VIH-2 posee una homología de secuencia de aproximadamente 40% con el VIH-1, es más similar a los virus de inmunodeficiencia del mono y se ha identificado principalmente en África occidental. También se han publicado algunos casos de infección por el VIH-2 en Europa, Sudamérica, Canadá, Estados Unidos y otros países. Estos virus se transmiten por contacto sexual; por la transfusión de sangre o productos hematológicos contaminados, cuando los drogadictos comparten agujas y jeringas contaminadas; durante el parto o en la etapa perinatal de la madre al hijo; o por la leche materna. No se ha comprobado que el virus se pueda transmitir en forma casual o por contacto familiar, o por insectos, como mosquitos. Los profesionales de la salud y el personal de laboratorio que trabaja con muestras infectadas por el VIH tienen un riesgo profesional confirmado, aunque pequeño, de contraer la infección. El riesgo de que un profesional de la salud transmita el VIH a sus pacientes a través de un procedimiento cruento es muy bajo.

EPIDEMIOLOGÍA

Hasta el año 2006 se habían diagnosticado 982 498 pacientes con SIDA en Estados Unidos; ~56% de éstos había muerto. Sin embargo, la tasa de mortalidad por SIDA se ha reducido en forma sustancial en los últimos 10 años sobre todo por el uso cada vez mayor de antirretrovíricos potentes. Se calcula que a finales del año 2003 en Estados Unidos vivían entre 1.0 y 1.2 millones de personas infectadas por el VIH. Los grupos más susceptibles son los varones que tienen relaciones sexuales con otros varones y los usuarios de drogas intravenosas. Sin embargo, el número de casos transmitidos por vía heterosexual, en especial a mujeres, se ha incrementado con rapidez (figs. 182-8, pág. 1143; 182-14 a 182-16, págs.1148 y 1149, en HPMI-17). La mayor parte de los casos en usuarios de drogas intravenosas se encuentra en las minorías citadinas, de manera que la carga de infección por el VIH y SIDA recae de manera gradual y desproporcionada en las minorías, en especial en las ciudades del noreste y sureste de Estados Unidos. Todavía existen casos de SIDA en individuos que recibieron hemoderivados contaminados, aunque el riesgo de adquirir una infección nueva por esta vía es muy bajo en Estados Unidos. La infección por el VIH/SIDA es una pandemia global, sobre todo en los países en vías de desarrollo. En la actualidad se calcula que el número de casos de infección por el VIH en el mundo es de ~33.2 millones, 66% de los cuales se encuentra en el África subsahariana; ~50% de los casos se presenta en mujeres (figs. 182-7, pág. 1142; 182-9, pág. 1143; 182-11 a 182-13, págs. 1147 y 1148, en HPMI-17).

FISIOPATOLOGÍA E INMUNOPATOGENIA

La característica principal del SIDA es una profunda inmunodeficiencia secundaria a la deficiencia progresiva tanto cuantitativa como cualitativa en el subgrupo de linfocitos T conocidos como cooperadores o inductores. Este subgrupo de células T se define desde el punto de vista fenotípico por la expresión en su superficie celular, de la molécula CD 4, que sirve como receptor celular primario para el VIH. Para que el VIH-1 penetre en las células es necesario que exista un correceptor además del CD4. Los dos principales correceptores para el VIH-1 son los receptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4. Las principales células que afecta el VIH son los linfocitos T CD4+ y los monocitos CD4+, pero prácticamente cualquier célula que exprese a la molécula CD4 y algunos de los correceptores pueden infectarse por el VIH; no obstante, la multiplicación del virus no es eficiente en estas variedades celulares.

Infección primaria. Después de la transmisión inicial, el virus infecta a las células CD4+, probablemente linfocitos T, monocitos o células dendríticas derivadas de la médula ósea. Durante esta fase inicial y posteriormente, el principal sitio donde se ubica y propaga la infección por el VIH es el sistema linfoide. El tejido linfático del intestino tiene una función primordial en el establecimiento de la infección por el VIH y en la reducción precoz de las células CD4+ de memoria.

Casi todos los pacientes experimentan una fase virémica durante la infección primaria. En algunos casos ésta se acompaña del "síndrome retrovírico agudo", enfermedad similar a la mononucleosis (véase más adelante). Esta fase es importante para diseminar al virus hacia el tejido linfoide y otros órganos en el cuerpo y finalmente es contenida en parte por la formación de una respuesta inmunitaria específica contra el VIH.

Establecimiento de la infección crónica y persistente. No obstante la respuesta inmunitaria potente que se manifiesta después de la infección primaria, el virus no se elimina del cuerpo. En su lugar, genera una infección crónica que persiste durante un promedio de 10 años antes de que el paciente sin tratamiento presente manifestaciones clínicas. Durante este periodo de latencia clínica, el número de células T CD4+ desciende de manera gradual pero manifiesta muy pocos signos y síntomas clínicos; sin embargo, casi siempre es posible identificar multiplicación vírica al medir la viremia plasmática y demostrar que el virus se multiplica en el tejido linfoide. El nivel de viremia constante (llamado *concentración vírica* o *carga vírica*) entre ~6 meses a un año después de la infección tiene consecuencias importantes para el diagnóstico en cuanto al avance del SIDA; los individuos con una concentración vírica reducida entre seis meses y un año después de la infección padecen SIDA con mayor lentitud que aquellos cuya carga vírica es más alta en ese mismo momento (fig. 182-20, pág. 1152, en HPMI-17).

Avance de la enfermedad por VIH. En los pacientes que no reciben tratamiento o en aquellos cuyo régimen terapéutico no ha detenido la multiplicación vírica (véase más adelante), después de un tiempo (a menudo de años), el recuento de células T CD4+ desciende por debajo de una cifra crítica (~200/ml) y estos pacientes son propensos a sufrir infecciones oportunistas. El diagnóstico de SIDA se establece al encontrar un recuento de células T CD4+ $<200/\mu l$ o una de las infecciones oportunistas que definen al SIDA. En estos pacientes, la reducción de la concentración vírica por medio de un tratamiento eficaz con antirretrovíricos, en especial manteniendo la carga vírica plasmática en menos de 50 copias de RNA/ml, incluso en individuos con una cuenta reducida de células T CD4+, aumenta la supervivencia, incluso cuando la cuenta de células T CD4+ no se eleva mucho después del tratamiento.

ANOMALÍAS INMUNITARIAS EN LA ENFERMEDAD POR VIH

En los pacientes con infección por el VIH se ha observado una gran variedad de anormalidades inmunitarias que provocan diversos grados de inmunodeficiencia. Éstas comprenden defectos tanto cuantitativos como cualitativos en la función de los linfocitos, monocitos/macrófagos y linfocitos citolíticos. También se han observado fenómenos autoinmunitarios en las personas con infección por el VIH.

RESPUESTA INMUNITARIA A LA INFECCION POR EL VIH

Poco después de la infección primaria, aparecen respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares contra el VIH (véase el resumen en el cuadro 182-5, pág. 1163 y fig. 182-24, pág. 1163, en HPMI-17). Las respuestas humorales comprenden anticuerpos con actividad enlazadora y neutralizante con el VIH, así como anticuerpos que participan en la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC). Las respuestas inmunitarias celulares comprenden la generación de linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos contra el VIH, así como linfocitos citolíticos (NK) y mononucleares que median la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Los linfocitos T CD8+ también suprimen la multiplicación del VIH de manera no citolítica ni limitada al complejo mayor de histocompatibilidad. Este efecto es mediado por factores solubles como las quimiocinas CC RANTES, MIP-1α y MIP-1β. En gran parte, la respuesta inmunitaria natural al VIH es inadecuada. Los anticuerpos neutralizantes que tienen una reacción extensa contra el VIH, no se generan con facilidad en los individuos infectados y no se ha informado la erradicación del virus por medio de respuestas inmunitarias naturales.

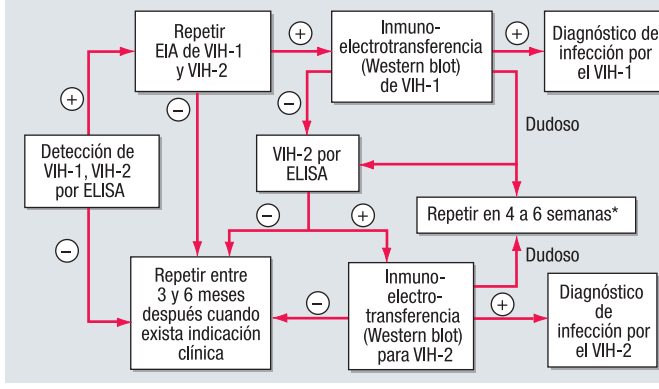


FIGURA 112-1. Algoritmo para utilizar las pruebas serológicas en el diagnóstico de la infección por el VIH-1 o VIH-2. *El resultado dudoso de la inmunoelectrotransferencia (Western blot) entre 4 y 6 semanas después, reduce la probabilidad de infección por el VIH. Sin embargo, se debe repetir en dos ocasiones a intervalos de tres meses para descartarla. Otra opción es buscar el antígeno p24 de VIH-1 o RNA del VIH.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIH

El diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH depende de la posibilidad de demostrar la presencia de anticuerpos contra el VIH o la detección del VIH o de uno de sus componentes.

La prueba tradicional de detección en la infección por el VIH es encontrar anticuerpos contra el VIH, utilizando un inmunoanálisis enzimático (EIA). Esta prueba tiene una sensibilidad muy elevada (>99.5%) y es bastante específica. La mayor parte de los equipos comerciales de EIA permite detectar anticuerpos contra el VIH-1 y el VIH-2. La prueba que se utiliza con más frecuencia es la inmunoelectrotransferencia (Western blot), la cual identifica anticuerpos contra antígenos del VIH de peso molecular específico. Los anticuerpos contra el VIH empiezan a aparecer durante las primeras dos semanas de la infección y el periodo que transcurre entre la infección inicial y la aparición de anticuerpos detectables rara vez es mayor de tres meses. Se puede medir el antígeno p24 del VIH por medio de un análisis de captura tipo EIA. La concentración plasmática del antígeno p24 se eleva durante las primeras semanas después de la infección, antes de que aparezcan los anticuerpos contra el VIH. En la **figura 112-1** se muestran los principios para utilizar estas pruebas serológicas en el diagnóstico de la infección por el VIH.

El VIH se puede cultivar directamente a partir de los tejidos, células sanguíneas periféricas o plasma, pero por lo general se realiza en el área de investigación. El material genético del VIH se detecta por medio de PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR), DNA ramificado (bDNA) o análisis basado en la secuencia de ácidos nucleicos (NASBA). Estas pruebas son útiles en los pacientes con un resultado positivo o indefinido en la EIA y un resultado indefinido en la inmunoelectrotransferencia (Western blot), como sucede al principio de la infección o en los pacientes cuyo estudio serológico es poco confiable (como sucede con los que padecen de hipogammaglobulinemia).

VIGILANCIA POR MEDIO DE ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

Una parte importante de la evaluación sistemática y vigilancia del individuo con infección por el VIH es el recuento de células T CD4+ y la concentración plasmática de RNA de VIH. Por lo general el recuento de células T CD4+ es un indicador aceptado de inmunocompetencia en los pacientes infectados por el VIH y existe una relación cercana entre la cantidad de células T CD4+ y las manifestaciones clínicas de SIDA (fig. 182-29, pág. 1168, en HPMI-17). Los pacientes con un

recuento de células T CD4+ <200/ml son los que tienen mayor riesgo de padecer infección por *Pneumocystis jiroveci*, mientras que los pacientes con un recuento de células T CD4+ <50/μl son los que tienen mayor riesgo de sufrir una infección por citomegalovirus y por *Mycobaterium avium intracellulare*. El recuento de células T CD4+ se debe realizar en el momento del diagnóstico y cada tres a seis meses de ahí en adelante (si la cantidad está descendiendo, el estudio se realiza con mayor frecuencia). Según la mayor parte de las normas clínicas, un recuento de células T CD4+ <350/μl constituye indicación suficiente para iniciar el tratamiento con antirretrovíricos. Si bien la cantidad de células T CD4+ proporciona información sobre el estado inmunitario actual del paciente, la concentración de RNA del VIH pronostica lo que sucederá con el recuento de células T CD4+ en el futuro cercano y por lo tanto refleja el pronóstico clínico. La concentración plasmática de RNA del VIH se debe medir en el momento del diagnóstico y a partir de entonces, cada tres o cuatro meses en el paciente sin tratamiento. Esta medida también es útil para tomar decisiones terapéuticas sobre el tratamiento antirretrovírico (véase más adelante). Después de iniciado el tratamiento o de cualquier cambio terapéutico, la concentración de RNA del VIH se mide cada cuatro semanas hasta establecer la eficacia del régimen terapéutico al obtener una nueva concentración constante de RNA del VIH. Durante el tratamiento, la concentración de RNA del VIH se mide cada tres a cuatro meses para valorar la eficacia del tratamiento.

La sensibilidad del VIH que tiene un individuo a los distintos antirretrovíricos se establece por medio de pruebas genotípicas o fenotípicas. En manos expertas, las pruebas de resistencia para seleccionar un esquema antirretrovírico nuevo cuando falla el actual provoca un descenso ~0.5 log mayor de la carga vírica frente a la eficacia de los regímenes terapéuticos que se seleccionan únicamente con base en los antecedentes medicamentosos. Las pruebas de resistencia del VIH también son de utilidad para seleccionar el régimen terapéutico inicial en las áreas geográficas donde la prevalencia de resistencia basal es mayor.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR VIH

Una descripción completa rebasa el alcance de este capítulo. A continuación se resumen las principales características clínicas y las diversas fases de la infección por el VIH (véase también el cap. 182, HPMI-17).

Síndrome (retrovírico) agudo por VIH. Entre 50 y 70% de los individuos infectados experimenta un síndrome agudo entre tres y seis semanas después de la infección primaria. Las características clínicas son múltiples (**cuadro 112-1**), dura entre una y dos semanas y desaparece espontáneamente cuando se forma la respuesta inmunitaria contra el VIH y la carga vírica disminuye. En este momento la mayoría de los pacientes inicia una fase de latencia clínica, aunque algunos padecen un deterioro inmunitario y clínico rápidamente progresivo.

CUADRO 112-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME AGUDO POR VIH

Generales	Neurológicos
Fiebre	Meningitis
Faringitis	Encefalitis
Linfadenopatía	Neuropatía periférica
Cefalea/dolor retroorbitario	Mielopatía
Artralgias/mialgias	Dermatológicos
Letargo/malestar general	Exantema maculopapular eritematoso
Anorexia/adelgazamiento	Úlceras mucocutáneas
Náusea/vómito/diarrea	

Fuente: Tomado de B Tindall, DA Cooper: AIDS 5:1, 1991.

Infección asintomática. El intervalo entre la infección por el VIH y la aparición de la enfermedad varía considerablemente, pero se calcula que el promedio es de 10 años en las personas que no reciben tratamiento. El SIDA con multiplicación vírica activa avanza durante este periodo asintomático y el recuento de células T CD4+ desciende. La velocidad con la que avanza la enfermedad es directamente proporcional a la concentración plasmática de RNA del VIH. Un paciente con una concentración elevada de RNA de VIH avanza con mayor rapidez que el que tiene una concentración reducida.

Enfermedad sintomática. Los síntomas del SIDA se pueden presentar en cualquier momento de la infección por el VIH. En general, el espectro de esta enfermedad cambia conforme disminuye el recuento de células T CD4+. Las complicaciones más graves y peligrosas de la infección por el VIH ocurren en pacientes con células T CD4+ $<200/\mu l$. En general, el espectro clínico del SIDA cambia de manera constante conforme los pacientes viven más tiempo y aparecen métodos mejores y más novedosos para tratamiento y profilaxis de las infecciones oportunistas. Además, cada vez se observa una mayor variedad de problemas neurológicos, cardiovasculares y hepáticos en los pacientes infectados por el VIH y probablemente son una consecuencia directa de la misma infección. El elemento principal para el tratamiento de las complicaciones sintomáticas del SIDA, ya sean primarias o secundarias, es detener la multiplicación del VIH por medio de una combinación de antirretrovíricos y profilaxis primaria y secundaria. A continuación se resumen los principales síndromes clínicos que se observan durante la fase sintomática de la infección por el VIH.

- *Linfadenopatía generalizada persistente:* adenopatía palpable en dos o más regiones extrainguinales que persiste durante más de tres meses sin otra explicación que la infección por el VIH. En muchos de estos pacientes la enfermedad avanza.
- *Síntomas generales:* fiebre que persiste durante más de un mes, adelgazamiento involuntario mayor de 10% del peso corporal basal, diarrea de más de un mes de duración sin causa evidente.
- *Trastornos neurológicos:* la más frecuente es la encefalopatía por VIH (complejo de demencia por SIDA); otras complicaciones neurológicas son infecciones oportunistas, linfoma primario del SNC, sarcoma de Kaposi del SNC, meningitis aséptica, mielopatía, neuropatía periférica y miopatía.
- *Infecciones secundarias:* la infección oportunista más frecuente es la neumonía por *P. jirovec*i, que ocurre en ~80% de los pacientes que no reciben tratamiento durante la enfermedad. Otros microorganismos patógenos frecuentes son el citomegalovirus (coriorretinitis, colitis, neumonitis, inflamación de las glándulas suprarrenales), *Candida albicans* (moniliasis bucal, esofagitis), *M. avium intracellulare* (infección circunscrita o diseminada), *M. tuberculosis, Cryptococcus neoformans* (meningitis, infección diseminada), *Toxoplasma gondii* (encefalitis, tumor intracerebral), virus del herpes simple (lesiones mucocutáneas graves, esofagitis), diarrea por *Cryptosporidium* spp. o *Isospora belli*, bacterias patógenas (en especial en los casos pediátricos).
- *Neoplasias secundarias*: sarcoma de Kaposi (cutáneo y visceral, evolución más fulminante que en los pacientes sin el VIH), neoplasias del tejido linfoide (en especial linfomas cerebrales de células B, médula ósea, aparato digestivo).
- *Otras enfermedades*: en los pacientes infectados con el VIH se observa una gran variedad de síndromes específicos para diversos órganos, ya sea como manifestaciones primarias de la infección por el VIH o como complicaciones del tratamiento.

Rx Tratamiento de la infección por el VIH (véase el cap. 182, HPMI-17)

Algunos de los principios generales del tratamiento de estos pacientes comprenden asesoramiento, apoyo psicosocial y detección de infecciones y otras enfermedades, para lo que es necesario tener un conocimiento extenso de las enfermedades y trastornos que acompañan a la infección por el VIH.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVÍRICO (cuadro 112-2)

La base del tratamiento médico de la infección por VIH es el tratamiento con antirretrovíricos muy activos (HAART). Un componente importante para prolongar la vida y mejorar la calidad de vida en los pacientes con infección por el VIH es suprimir la multiplicación vírica. Sin embargo, aún no se conocen las respuestas de numerosas interrogantes sobre el tratamiento del SIDA. Una de ellas es el momento en el que se debe iniciar el tratamiento con antirretrovíricos, cuál es el mejor esquema de HAART, cuándo se debe cambiar el régimen y cuáles son los fármacos que se deben modificar cuando se hace algún cambio. En el **cuadro 112-2** se enumeran los medicamentos autorizados en la actualidad para el tratamiento del VIH/SIDA. Estos medicamentos pertenecen a alguna de cuatro categorías principales: los que inhiben a la transcriptasa inversa vírica, los que inhiben a la proteasa vírica, los que inhiben la penetración vírica y los que inhiben a la integrasa vírica. Al utilizar estos fármacos se deben tomar en consideración numerosas interacciones farmacológicas. Uno de los problemas principales encontrados con el empleo de los esquemas de HAART es un síndrome de hiperlipidemia y redistribución de la grasa que a menudo se denomina *síndrome de lipodistrofia* (cap. 182, HPMI-17).

Análogos de los nucleósidos

Estos fármacos actúan produciendo una terminación prematura de la cadena del DNA durante la retrotranscripción del RNA vírico a RNA provírico y se deben combinar con otros antirretrovíricos. Se utilizan principalmente con otros análogos de los nucleósidos y con un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa o con un inhibidor de la proteasa (véase más adelante).

Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

Estos fármacos interfieren con la función de la transcritpasa inversa del VIH-1 al fijarse a ciertas regiones fuera del sitio activo provocando cambios en la conformación de la enzima que la inactivan. Estos medicamentos son potentes pero, cuando se utilizan como monoterapia, inducen el surgimiento inmediato de mutantes farmacorresistentes. En la actualidad, cuatro miembros de esta clase, *nevirapina, delavirdina, efavirenz* y *etravirina* se utilizan en la clínica. Se pueden combinar con otros antirretrovíricos.

Inhibidores de la proteasa

Estos fármacos son inhibidores potentes y selectivos de la proteasa del VIH-1 y son activos a nivel nanomolar. Desafortunadamente, como sucede en el caso de los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, su potencia se acompaña del surgimiento rápido de cepas resistentes cuando se utilizan en forma de monoterapia. Por lo tanto, se deben combinar con otros antirretrovíricos.

Inhibidores de la penetración del VIH

Estos fármacos actúan interfiriendo con la fijación del VIH con su receptor o correceptor o interfiriendo con el proceso de fusión. En la actualidad una gran variedad de moléculas pequeñas que se fijan a los correceptores del VIH-1 se encuentra en estudios clínicos. Los primeros fármacos de esta clase que serán autorizados son el inhibidor de la fusión *enfuvirtide* y el inhibidor de la penetración, *maraviroc.*

Inhibidores de la integrasa del VIH

Estos medicamentos interfieren con la integración del DNA provírico en el genoma de la célula del hospedador. El primer fármaco de esta clase, *raltegravir,* fue aprobado en 2007 para utilizarlo en pacientes que ya habían recibido tratamientos previos.

CUADRO 112-2 ANTIRRETROVÍRICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

Fármaco	Estado	Indicación	Dosis en combinación	Datos complementarios	Efectos adversos
Inhibidores de la transcriptasa inversa					
Zidovudina	Autorizado	Tratamiento de la infección por el VIH en combinación con otros antirretrovíricos Prevención de la transmisión materno-fetal del VIH	200 mg c/8 h o 300 mg c/12 h	19 frente a una muerte en el estudio original comparativo con placebo en 281 pacientes con SIDA o complejo relacionado con SIDA. Menos SIDA en los pacientes con recuento de células T CD4+ <500/µl, *n* = 2 051 En embarazadas con recuento de células T CD4+ ≥200/ml, zidovudina VO comenzando en las semanas 14 a 34 de la gestación más fármaco IV durante el trabajo de parto y el parto más zidovudina VO al lactante durante 6 semanas redujo la transmisión del VIH en 67.5% (de 25.5 a 8.3%), *n* = 363	Anemia, granulocitopenia, miopatía, acidosis láctica, hepatomegalia con esteatosis, cefalea, náusea
Didanosina	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por el VIH en combinación con otros antirretrovíricos	Amortiguada: se necesitan 2 tabletas para amortiguar adecuadamente el ácido gástrico; se debe administrar con el estómago vacío ≥60 kg: 200 mg c/12 h <60 kg: 125 mg c/12 h Capa entérica: ≥60 kg: 400 mg/día <60 kg: 250 mg/día	Desde el punto de vista clínico fue superior a la zidovudina como monoterapia en 913 pacientes en tratamiento previo con zidovudina. Superior desde el punto de vista clínico a la zidovudina y similar a la zidovudina más didanosina y zidovudina más zalcitabina en 1 067 pacientes que no habían recibido zidovudina y tenían recuento de células T CD4+ de 200 a 500/µl	Pancreatitis, neuropatía periférica, anormalidades en las pruebas de la función hepática, acidosis láctica, hepatomegalia con esteatosis

(*continúa*)

CUADRO 112-2 ANTIRRETROVÍRICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH (*CONTINUACIÓN*)

Fármaco	Estado	Indicación	Dosis en combinación	Datos complementarios	Efectos adversos
Zalcitabina	Autorizado Retirado en 2006	En combinación con otros antirretrovíricos para el tratamiento de la infección por el VIH	0.75 mg c/8 h	Desde el punto de vista clínico es inferior a la monoterapia con zidovudina como tratamiento inicial. Desde el punto de vista clínico es tan efectivo como la didanosina en los pacientes con enfermedad avanzada que no toleran la zidovudina. Combinada con zidovudina resultó ser mejor que zidovudina sola en pacientes con SIDA o con recuento de células T CD4+ <350/μl	Neuropatía periférica, pancreatitis, acidosis láctica, hepatomegalia con esteatosis, úlceras bucales
Estavudina	Autorizado	Tratamiento de los pacientes con infección por VIH en combinación con otros antirretrovíricos	≥60 kg: 40 mg c/12 h <60 kg: 30 mg c/12 h	Superior a la zidovudina en relación con los cambios en la cantidad de células T CD4+ en 359 pacientes que recibieron zidovudina durante ≥24 semanas. Después de 12 semanas de distribución al azar, el recuento de células T CD4+ había descendido en los testigos que recibieron zidovudina un promedio de 22/μl, mientras que en los pacientes que recibieron estavudina, se había elevado un promedio de 22/μl	Neuropatía periférica, pancreatitis, acidosis láctica, hepatomegalia con esteatosis, debilidad neuromuscular ascendente, lipodistrofia
Lamivudina	Autorizado	En combinación con otros antirretrovíricos para el tratamiento de la infección por el VIH	150 mg c/12 h 300 mg/día	Superior a la zidovudina sola en relación con los cambios en la cantidad de CD4 en 495 pacientes que nunca habían recibido zidovudina y 477 pacientes que ya la habían recibido. El recuento total de células T CD4+ en el grupo que recibió zidovudina fue igual al valor basal a las 24 semanas, mientras que en el grupo que recibió zidovudina y lamivudina, fue entre 10 y 50 células/μl mayor que la cifra basal. Se observó una reducción de 54% en el avance a SIDA/muerte en comparación con la zidovudina sola	Hepatotóxica

Emtricitabina	Autorizado	En combinación con otros antirretrovíricos para el tratamiento de la infección por el VIH	200 mg/día	Similar a la estavudina en combinación con didanosina y efavirenz en 571 pacientes que no habían recibido tratamiento previo. Similar a la lamivudina en combinación con zidovudina o estavudina más NNRTI o inhibidores de la proteasa en 440 pacientes que permanecieron bien cuando menos durante 12 semanas con un régimen a base de lamivudina	Hepatotóxico
Abacavir	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por el VIH en combinación con otros antirretrovíricos	300 mg c/12 h	Abacavir + zidovudina + lamivudina equivalente a indinavir + zidovudina + lamivudina en cuanto a la supresión de la carga vírica (~60% en cada grupo con <400 copias de RNA del VIH/ml de plasma) y ascenso de las células CD4 (~100/µl en cada grupo) a las 24 semanas	Hipersensibilidad (en ocasiones letal), fiebre, eritema, náusea, vómito, malestar general o fatiga y anorexia
Tenofovir	Autorizado	Para administrar en combinación con otros antirretrovíricos cuando está indicado el tratamiento	300 mg/día	Reducción de ~0.6 log en la concentración de RNA de VIH-1 cuando se agregó al régimen de base en pacientes que ya habían recibido tratamiento previo	Posibles efectos nefrotóxicos
Delavirdina	Autorizado	Para administrar en combinación con los antirretrovíricos correspondientes cuando se requiere	400 mg c/8 h	Delavirdina + zidovudina mejor que zidovudina sola en relación con la supresión de la carga vírica a las 52 semanas	Exantema, anormalidades en las pruebas de la función hepática
Nevirapina	Autorizado	Combinado con otros antirretrovíricos para el tratamiento de la infección progresiva por el VIH	200 mg/día durante 14 días y posteriormente 200 mg c/12 h	Elevación del recuento de células T CD4+, reducción del RNA del VIH cuando se combina con nucleósidos	Exantema, efectos hepatotóxicos

(*continúa*)

CUADRO 112-2 ANTIRRETROVÍRICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH (*CONTINUACIÓN*)

Fármaco	Estado	Indicación	Dosis en combinación	Datos complementarios	Efectos adversos
Efavirenz	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por el VIH en combinación con otros antirretrovíricos	600 mg al acostarse	Efavirenz + zidovudina + lamivudina similar a indinavir + zidovudina + lamivudina en relación con la supresión de la carga vírica (un mayor porcentaje del grupo que recibió efavirenz obtuvo una carga vírica <50 copias/ml; sin embargo, el índice de interrupción en el grupo que recibió indinavir fue inesperadamente elevado, provocando la mayor parte de los "fracasos" terapéuticos); el recuento de células CD4+ aumentó (~140/μl en cada grupo) a las 24 semanas	Exantema, disforia, pruebas de la función hepática elevadas, somnolencia, sueños anormales, depresión
Etravirina	Autorizado	En combinación con otros antirretrovíricos en pacientes con experiencia terapéutica y datos de multiplicación vírica además de una cepa de VIH-1 resistente al inhibidor no nucleósido de la retrotranscriptasa y a otros antirretrovíricos	200 mg c/12 h (o dos veces al día)	A las 24 semanas en los pacientes que habían recibido tratamiento previo con una o más mutaciones de NNRTI y tres o más mutaciones de inhibidores de la proteasa en la detección, 74% de los pacientes que se distribuyeron al azar para recibir etravirina + tratamiento de base tuvo una concentración de VIH <400 copias/ml frente a 51.5% de los pacientes que recibieron al azar medicamentos de base más placebo. Todos los sujetos recibieron darunavir/ritonavir como parte del esquema de base. El recuento de células T CD4+ aumentó 81 células/ml en el grupo que recibió etravirina y 64 células/ml en el grupo que recibió placebo	Exantema

Inhibidores de la proteasa					
Mesilato de saquinavir, cápsulas rígidas de gel	Autorizado	En combinación con otros antirretrovíricos cuando se necesita tratamiento	1 000 mg + 100 mg de ritonavir c/12 h	Elevación del recuento de células T CD4+, reducción del RNA del VIH más pronunciada en el tratamiento combinado con zalcitabina. Reducción de 50% en el primer evento que define al SIDA o de muerte cuando se combina con zalcitabina frente a cualquiera de estos fármacos por sí solos	Diarrea, náusea, cefalea, hiperglucemia, redistribución de grasa, anormalidades de los lípidos
Saquinavir, cápsulas blandas de gel	Autorizado Retirado en 2006	Se utiliza combinado con otros antirretrovíricos cuando se necesita tratamiento	1 200 mg c/8 h	Reducción en el índice de mortalidad y los eventos que definen al SIDA en pacientes que reciben mesilato de saquinavir combinado con zalcitabina	Diarrea, náuseas, dolor abdominal, cefalea, hiperglucemia, redistribución de la grasa, anormalidades de los lípidos
Ritonavir	Autorizado	Combinado con otros antirretrovíricos para el tratamiento de la infección por el VIH cuando se necesita tratamiento	600 mg c/12 h	Reducción del índice acumulado de avance clínico o muerte de 34 a 17% en los pacientes con recuento de células T CD4+ <100/µl tratados durante un promedio de seis meses	Náusea, dolor abdominal, hiperglucemia, redistribución de la grasa, anormalidades de los lípidos, modifica la concentración de otros fármacos, incluido el saquinavir

(*continúa*)

CUADRO 112-2 ANTIRRETROVÍRICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH (*CONTINUACIÓN*)

Fármaco	Estado	Indicación	Dosis en combinación	Datos complementarios	Efectos adversos
Sulfato de indinavir	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por el VIH combinado con otros antirretrovíricos cuando el tratamiento está indicado	800 mg c/8 h u 800 mg + 100 mg de ritonavir c/12 h o 1 000 mg c/8 h cuando se utiliza con efavirenz o nevirapina	Eleva el recuento de células T CD4+ a razón de 100/μl y reduce 2 log la concentración de RNA del VIH cuando se administra combinado con zidovudina y lamivudina. Reduce 50% el riesgo de SIDA o muerte cuando se administra con zidovudina y lamivudina frente a zidovudina y lamivudina por sí solas	Nefrolitiasis, hiperbilirrubinemia indirecta, hiperglucemia, redistribución de la grasa, anormalidades de los lípidos
Mesilato de nelfinavir	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por el VIH combinado con otros antirretrovíricos cuando se requiere de este tratamiento	750 mg c/8 h o 1 250 mg c/12 h	Descenso de 2.0 log en el RNA del VIH cuando se combina con estavudina	Diarrea, evacuaciones líquidas, hiperglucemia, redistribución de la grasa, anormalidades de los lípidos En ocasiones contiene trazas del carcinógeno/teratógeno potencial, sulfonato de etilmetano

Amprenavir Fosampre-navir	Autorizado Autorizado	En combinación con otros antirretrovíricos para el tratamiento de la infección por el VIH	1 200 mg c/12 h o 600 mg + 100 mg de ritonavir c/12 h o 1 200 mg + 200 mg de ritonavir al día 1 400 mg c/12 h o 700 mg + 100 mg de ritonavir c/12 h	En pacientes que no han recibido tratamiento previo, amprenavir + zidovudina + lamivudina es mejor que zidovudina + lamivudina respecto a la supresión de la carga vírica (53% frente a 11% con <400 copias de RNA de VIH/ml de plasma a las 24 semanas). La respuesta de las células T CD4+ es similar en ambos grupos terapéuticos. En pacientes que han recibido tratamiento previo, el amprenavir + NNRTI es similar a la combinación de indinavir + un NNRTI en relación con la supresión de la carga vírica (43% frente a 53% con <400 copias de RNA del VIH/ml de plasma a las 24 semanas). La respuesta de las células T CD4+ es superior en el grupo que recibe indinavir + un NNRTI	Náusea, vómito, diarrea, eritema, parestesias bucales, pruebas de la función hepática elevadas, hiperglucemia, redistribución de la grasa, anormalidades de los lípidos
Lopinavir/ ritonavir	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por el VIH en combinación con otros antirretrovíricos	400 mg/100 mg c/12 h	En los pacientes que no han recibido tratamiento previo, el lopinavir/ritonavir + estavudina + lamivudina es mejor que el nelfinavir + estavudina + lamivudina en relación con la supresión de la carga vírica (79% frente a 64% con <400 copias de RNA de VIH/µl a las 40 semanas). El recuento de células T CD4+ aumenta de manera similar en ambos grupos	Diarrea, hiperglucemia, redistribución de la grasa, anormalidades de los lípidos
Atazanavir	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con otros antirretrovíricos	400 mg/día o 300 mg/día + 100 mg de ritonavir diario cuando se administra con efavirenz	Similar al efavirenz al administrarlo con zidovudina y lamivudina en un estudio de 810 pacientes que no habían recibido tratamiento previo. Similar al nelfinavir al administrarlo con estavudina y lamivudina en un estudio de 467 pacientes que no habían recibido tratamiento previo	Hiperbilirrubinemia, PR prolongado, náusea, vómito, hiperglucemia, distribución incorrecta de la grasa

(*continúa*)

CUADRO 112-2 ANTIRRETROVÍRICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH (*CONTINUACIÓN*)

Fármaco	Estado	Indicación	Dosis en combinación	Datos complementarios	Efectos adversos
Tipranavir	Autorizado	Combinado con 200 mg de ritonavir para el tratamiento de los adultos que han recibido tratamiento previo	500 mg + 200 mg de ritonavir c/12 h	A las 24 semanas, los pacientes que habían recibido antirretrovíricos previamente exhibieron un cambio de −0.8 log en la concentración de RNA del VIH y un incremento de 34 células T CD4+ frente a un cambio de −0.25 log y de 4 células en el grupo testigo. Resultó ser inferior al lopinavir/ritonavir en pacientes que no habían recibido tratamiento previo y se sometieron a un estudio clínico comparativo y aleatorio	Diarrea, náusea, fatiga, cefalea, eritema cutáneo, efectos hepatotóxicos, hemorragia intracraneal
Darunavir	Autorizado	Combinado con 100 mg de ritonavir para el tratamiento de los adultos que han recibido tratamiento previo	600 mg + 100 mg de ritonavir c/12 h con alimentos	A las 24 semanas, los pacientes con exposición extensa previa a antirretrovíricos, tratados con una nueva combinación que incluía duranavir, mostraron un cambio de −1.89 log en la concentración de RNA del VIH y un incremento de 92 células T CD4+ frente al incremento de −0.48 log y de 17 células en el grupo testigo	Diarrea, náusea, cefalea
Inhibidores de la penetración					
Efuvirtide	Autorizado	Combinado con otros fármacos en pacientes que han recibido tratamiento previo con evidencia de multiplicación del VIH-1 a pesar de encontrarse en tratamiento actual con antirretrovíricos	90 mg subcutáneos	En el tratamiento de pacientes con experiencia terapéutica, resultó ser superior al placebo cuando se agregó a un fondo nuevo optimizado (37% frente a 16% con <400 copias de ARN del VIH/ml a las 24 semanas + 71 frente a 35 células T CD4+ a las 24 semanas)	Reacciones en los sitios de las inyecciones, hipersensibilidad, mayor frecuencia de neumonitis bacteriana

Maraviroc	Autorizado	Combinado con otros antirretrovíricos en el tratamiento de los adultos con tratamiento previo, infectados únicamente con VIH-1 CCR5-trófico, resistente a múltiples antirretrovíricos	150-600 mg c/12 h, según los demás medicamentos que se utilicen simultáneamente (véase el texto)	A las 24 semanas, de 635 pacientes con virus trófico CCR5 y >5 000 copias de RNA de VIH-1/ml a pesar de por lo menos 6 meses de tratamiento previo con al menos un fármaco de tres de las cuatro clases de antirretrovíricos, 61% de los pacientes que recibieron maraviroc de manera aleatoria logró alcanzar una concentración de RNA del VIH <400 copias/ml frente a 28% de los pacientes que recibieron placebo	Efectos hepatotóxicos, nasofaringitis, fiebre, tos, eritema, dolor abdominal, mareo, fiebre, síntomas musculoesqueléticos
Inhibidores de la integrasa					
Raltegravir	Autorizado	Combinado con otros antirretrovíricos en el tratamiento de los pacientes con experiencia y evidencia de multiplicación del VIH-1	400 mg c/12 h	A las 24 semanas, de 436 pacientes con resistencia a tres tipos de fármacos, 76% de los pacientes que recibieron raltegravir de manera aleatoria logró alcanzar una concentración de ARN del VIH <400 copias/ml frente a 41% de los pacientes que recibieron placebo	Náusea, eritema

Nota: NNRTI, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVÍRICO

El gran número de antirretrovíricos existentes y el número relativamente reducido de criterios clínicos de valoración convierten al tema del tratamiento con antirretrovíricos en uno de los más controvertidos dentro del manejo de los pacientes con VIH.

El *U.S. Department of Health and Human Services* patrocinó a un grupo que estableció los principios del tratamiento de la infección por VIH (**cuadro 112-3**). Las decisiones terapéuticas deben tomar en consideración el hecho de que se está enfrentando una infección crónica y que quizá no es posible erradicar por completo al VIH con los esquemas actuales. Por lo tanto, no siempre conviene iniciar el tratamiento contra la infección por el VIH en el momento del diagnóstico y las decisiones terapéuticas deben considerar el equilibrio entre los riesgos y los beneficios. En la actualidad, una medida razonable es iniciar el tratamiento con antirretrovíricos en cualquier persona con síndrome agudo por VIH; pacientes con SIDA; pacientes con evidencia de problemas renales; personas con infección asintomática y recuento de CD4+ $<350/\mu l$, y sujetos con hepatitis B cuando está indicado su tratamiento para evitar la formación de cepas resistentes del VIH. Además, en ocasiones es conveniente administrar un esquema de cuatro semanas de tratamiento en las personas no infectadas inmediatamente después de haber tenido contacto de alto riesgo con el VIH (véase más adelante).

Una vez que se decide iniciar el tratamiento, el médico debe decidir los fármacos que utilizará en el esquema inicial. En la actualidad, las opciones para el tratamiento inicial son las siguientes: dos análogos nucleósidos (uno de los cuales suele ser lamivudina o emtricitabina) combinados con un inhibidor de la proteasa; o dos análogos nucleosídicos con un inhibidor no nucleosídico

CUADRO 112-3 PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

1. La multiplicación constante del VIH daña al sistema inmunitario provocando que progrese a SIDA.
2. La concentración plasmática de RNA del VIH indica la magnitud de la multiplicación vírica y la velocidad con la que se destruyen las células T CD4+. El recuento de estas células indica la inmunocompetencia.
3. La velocidad con la que la enfermedad avanza difiere entre las distintas personas y las decisiones terapéuticas se deben individualizar según la concentración plasmática de RNA del VIH y el recuento de células T CD4+.
4. Uno de los objetivos del tratamiento es suprimir lo más posible la multiplicación vírica; entre mayor sea la supresión menos probable es la aparición de cepas resistentes.
5. Las estrategias terapéuticas más efectivas incluyen el inicio simultáneo de combinaciones de fármacos antirretrovíricos efectivos que el paciente no ha recibido previamente y que no poseen reacciones cruzadas con los antirretrovíricos que ya ha recibido el paciente.
6. Los antirretrovíricos que se utilizan en tratamientos combinados se usarán según los esquemas y posologías óptimas.
7. El número de fármacos disponibles es limitado. Cualquier decisión sobre el tratamiento antirretrovírico tiene consecuencias a largo plazo sobre las opciones futuras para el paciente.
8. Las mujeres deben recibir el tratamiento antirretrovírico óptimo sin importar el estado del embarazo.
9. Los mismos principios se aplican a niños y adultos. El tratamiento de los niños con infección por el VIH comprende aspectos farmacológicos, virológicos e inmunológicos únicos.
10. Una parte importante para obtener el efecto máximo de determinado esquema es el cumplimiento del tratamiento. Entre más sencillo sea el régimen, más fácil será para el paciente seguirlo.

Fuente: Modificado de *Principles of Therapy of HIV Infection*, USPHS y la Henry J. Kaiser Family Foundation.

CUADRO 112-4 INDICACIONES PARA CAMBIAR EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVÍRICO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH[a]

Descenso inferior a 1 log del RNA del VIH en plasma a las 4 semanas de haber iniciado el tratamiento
Importante incremento (definido por un aumento al triple o más) reproducible desde el nadir del valor plasmático del RNA del VIH no atribuible a infecciones concomitantes, vacunas o metodología de la prueba
Cantidad de células T CD4+ que disminuyen en forma persistente
Deterioro clínico
Efectos adversos

[a] En términos generales, un cambio debe suponer, al menos, la instauración de dos fármacos que puedan ser eficaces en un paciente determinado. Una excepción es el cambio realizado para tratar un efecto tóxico, en cuyo caso lo más razonable es realizar un solo cambio.
Fuente: *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents,* USPHS.

de la transcriptasa inversa. En la actualidad no existe evidencia clara para distinguir entre ambos métodos. Después de iniciado el tratamiento se debe esperar una reducción de 1 log (10 veces menor) del RNA del VIH en los primeros uno a dos meses; por último, se debe lograr un descenso del RNA del VIH hasta <50 copias/ml; y una elevación del recuento de células T CD4+ de 100 a 150/μl. Cuando no es posible lograr y mantener la concentración del RNA del VIH en <50 copias/ml, significa que se debe considerar un cambio en el tratamiento. En el **cuadro 112-4** aparecen otras razones para cambiar el tratamiento. Cuando el tratamiento se cambia por fracaso, es importante intentar ofrecer un esquema que incluya cuando menos dos fármacos nuevos. Cuando el tratamiento se cambia por efectos adversos se puede sustituir un solo medicamento.

Tratamiento de las infecciones secundarias y neoplasias

Es específico para cada infección y neoplasia (cap. 182, en HPMI-17).

Profilaxis para las infecciones secundarias (cuadro 182-8, págs. 1170, 1171, en HPMI-17).
La profilaxis primaria está claramente indicada para la neumonía por *P. jiroveci* (en especial cuando el recuento de células T CD4+ desciende a <200 células/μl), para las infecciones por el complejo *M. avium* en los pacientes con recuento de células T CD4+ <50 células/μl y para las infecciones por *M. tuberculosis* en los pacientes con PPD positivo o anergia y un riesgo elevado de sufrir TB. En general, se recomienda vacunar a todo paciente que tenga recuento de células T CD4+ >200/μl contra la influenza y aplicar la vacuna de polisacárido de neumococo (cuadro 182-8, págs. 1170, 1171, en HPMI-17). La profilaxis secundaria, cuando existe, está indicada contra casi cualquier infección que experimenten los pacientes infectados con el VIH.

VIH Y PROFESIONALES SANITARIOS

Los profesionales sanitarios tienen un riesgo pequeño pero establecido de adquirir la infección por el VIH a través de una punción, por el contacto a través de una superficie mucosa extensa o por el contacto de una herida abierta con secreciones o hemoderivados infectados por el VIH. El riesgo de transmisión del VIH después de una punción cutánea con un objeto contaminado con sangre infectada por VIH es de ~0.3%, frente a un riesgo de 20 a 30% de contraer hepatitis B a través de un incidente similar. Al parecer la profilaxis después del contacto es efectiva para reducir la probabilidad de adquirir la infección por el contacto accidental que sufre el personal sanitario. A este

respecto, un grupo del *U.S. Public Health Service* recomienda administrar quimioprofilaxis lo más pronto posible después de un contacto laboral. El régimen preciso sigue siendo tema de debate, pero las normas del *U.S. Public Health Service* recomiendan 1) una combinación de dos análogos nucleosídicos inhibidores de la transcriptasa inversa durante cuatro semanas para las exposiciones usuales o 2) una combinación de dos análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa más un tercer fármaco durante cuatro semanas en las exposiciones de alto riesgo o complicadas. La mayoría de los médicos utiliza este último esquema en todos los casos en los que se decide administrar tratamiento. Sin importar el esquema utilizado, el tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible después del contacto.

La mejor estrategia es evitar el contacto, para lo que es necesario seguir las precauciones universales y manipular de manera adecuada las agujas y otros objetos potencialmente contaminados.

La transmisión de la tuberculosis constituye otro riesgo potencial para todo profesional sanitario, incluidos los que tienen contacto con los pacientes infectados por VIH. Estas personas deben conocer el resultado de su PPD, que deben verificar cada año.

VACUNAS

En la actualidad el diseño de una vacuna segura y efectiva anti-VIH es objeto de investigación activa. La primera serie de estudios clínicos de posibles vacunas para seres humanos no ha sido efectiva para prevenir la infección ni para reducir el punto de concentración vírica después de adquirir la infección.

PREVENCIÓN

Las principales medidas para prevenir la infección por el VIH son la educación, el asesoramiento y la modificación de la conducta. La abstinencia constituye una medida absoluta para prevenir la transmisión sexual, pero existen otras estrategias como el "sexo seguro" utilizando condones. También es indispensable evitar compartir las agujas entre los usuarios de drogas intravenosas. Siempre que sea posible, las mujeres con VIH positivo deben evitar alimentar a su hijo con leche materna, puesto que puede transmitir el virus a través de esta vía. En las sociedades donde no es posible impedir la alimentación al seno materno, el tratamiento de la madre, cuando es factible, reduce de manera considerable la posibilidad de contagio.

Para una descripción más detallada, véase Fauci AS, Lane HC, Cap. 182, pág. 1137, en HPMI-17.

113 Micosis

GENERALIDADES

Bajo el microscopio, las *levaduras* (p. ej., *Candida, Cryptococcus*) se observan como elementos redondos en germinación; los mohos (p. ej., *Aspergillus, Rhizopus*) tienen aspecto de elementos filamentosos llamados hifas, y los *hongos dimórficos* (p. ej., *Histoplasma*) son esféricos en los tejidos pero adquieren formas de mohos en el cultivo. Los hongos *endémicos* que son patógenos para el ser humano son de naturaleza saprófita e infectan al hospedador de preferencia por inhala-

ción. Los hongos *oportunistas* invaden al hospedador desde sus sitios normales de colonización (p. ej., mucosas o aparato digestivo). Para el diagnóstico definitivo de cualquier micosis es necesario identificar por métodos histopatológicos al hongo que invade el tejido y demostrar que existe una respuesta inflamatoria concomitante.

ANTIMICÓTICOS

Anfotericina B

- Es el antimicótico de espectro más amplio.
- Algunas de sus principales consecuencias adversas son efectos nefrotóxicos, fiebre, escalofríos y náuseas durante el tratamiento.
- Existe un complejo lipídico que se utiliza para evitar los efectos nefrotóxicos y las reacciones a la administración IV; todavía no se sabe si esta medida hace alguna diferencia importante desde el punto de vista clínico. Los complejos lipídicos son caros.

Imidazoles y triazoles. Los azoles tienen muy pocos efectos nefrotóxicos. A diferencia de la anfotericina B, que se considera fungicida, los azoles son fungistáticos.

Fluconazol

- Útil para la meningitis criptococócica y por coccidioidomicosis y para las infecciones por *Candida,* incluida la candidemia.
- No es efectiva contra la aspergilosis o la mucormicosis.
- Efectiva como profilaxis antimicótica en los receptores de trasplantes de médula ósea y de hígado.
- Existe una presentación oral y otra IV y su semivida es prolongada.
- Penetra en la mayor parte de los líquidos corporales, incluidos los líquidos oculares y el líquido cefalorraquídeo.
- Sus efectos adversos son mínimos, pero comprenden efectos hepatotóxicos (a dosis elevadas), alopecia, debilidad muscular, xerostomía y sabor metálico.

Voriconazol

- Disponible en presentaciones oral e IV.
- Fármaco de primera línea contra *Aspergillus.*
- Activo contra *Scedosporium* y *Fusarium.*
- Su espectro es más amplio que el del fluconazol contra las especies de *Candida.*
- Múltiples interacciones farmacológicas.
- Algunas de sus principales consecuencias adversas son efectos hepatotóxicos, exantemas (incluida la fotosensibilidad) y alteraciones visuales.
- Se metaboliza por completo en el hígado; en los pacientes con disfunción hepática se debe ajustar la dosis.
- En los pacientes con insuficiencia renal se debe administrar por vía oral puesto que la eliminación de la ciclodextrina intravenosa es renal.

Itraconazol

- Se utiliza para blastomicosis, histoplasmosis, candidosis cutánea, coccidioidomicosis, esporotricosis, onicomicosis, pitiriasis versicolor, tiña del cuero cabelludo y aspergilosis insidiosa.
- Cuando se administra en forma de cápsulas, su absorción es variable; su concentración sanguínea se debe vigilar durante el tratamiento de las micosis diseminadas.
- Penetración mínima en el LCR.
- Se utiliza dextrina tanto en la solución oral como IV.

Posaconazol

- Aprobado para la profilaxis de la aspergilosis y candidosis en pacientes de alto riesgo con inmunodepresión.

- Efectivo contra las cepas de *Candida* resistentes al fluconazol.
- Algunas veces se utiliza como tratamiento de rescate para la aspergilosis.

Equinocandinas

- La caspofungina, anidulafungina y micafungina son equinocandinas aprobadas que se encuentran disponibles únicamente para su administración IV.
- Son de los antimicóticos más seguros.
- Actividad fungicida de amplio espectro contra las especies de *Candida;* también son eficaces como tratamiento de rescate para la aspergilosis.
- La ciclosporina eleva la concentración de caspofungina, pero no es necesario ajustar la dosis de anidulafungina o micafungina.

Flucitosina. Se utiliza combinada con anfotericina B (p. ej., para meningitis criptococócica); su penetración en el LCR es excelente. Uno de sus efectos adversos es la supresión de la médula ósea.

Griseofulvina y terbinafina. La griseofulvina se utiliza principalmente para la dermatofitosis. La terbinafina se utiliza para la onicomicosis y dermatofitosis y es tan efectiva como el itraconazol.

Medicamentos tópicos. Numerosas clases de fármacos se utilizan para el tratamiento tópico de las dermatomicosis: azoles (p. ej., clotrimazol, miconazol), polienos (p. ej., nistatina) y otras clases (p. ej., ciclopirox olamina, terbinafina).

CANDIDOSIS

Etiología. *Candida* es una levadura pequeña, de paredes delgadas y forma ovoidea que se reproduce por gemación y existe en tres formas en los tejidos: blastosporas, seudohifas e hifas. *Candida* está ampliamente distribuida y habita en el aparato digestivo, aparato reproductor femenino y piel. *C. albicans* es común, pero otras especies (p. ej., *C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis*) en la actualidad causan ~50% de los casos de candidemia y candidosis diseminada.

Patogenia

- Probablemente *Candida* penetra en la circulación desde las mucosas después de multiplicarse como resultado de la supresión bacteriana que provocan los antibióticos.
- Otros factores de riesgo de diseminación hematógena son los catéteres intravasculares o sondas urinarias a permanencia y los líquidos de hiperalimentación.
- Los neonatos con bajo peso al nacer, los pacientes con neutropenia, los enfermos que reciben dosis elevadas de glucocorticoides y los pacientes con otras deficiencias de las defensas también tienden a la diseminación hematógena.

Características clínicas

1. *Candidosis bucal:* placas blancas, adherentes, indoloras y definidas o confluentes en la boca, lengua o esófago. *Candidosos vulvovaginal*: prurito, dolor y secreción vaginal.
2. *Candidosis cutánea:* comprende paroniquia, balanitis e intertrigo y se manifiesta en forma de eritema, dolor y pústulas.
3. *Candidosis mucocutánea crónica:* infección del pelo, uñas, piel y mucosas que persiste a pesar del tratamiento y se acompaña de una disfunción inmunitaria específica.
4. *Candidosis esofágica:* dolor retroesternal o sensación obstructiva durante la deglución.
5. *Candidosis urinaria:* la infección por *Candida* a causa de una sonda a permanencia es muy frecuente; en caso de obstrucción urinaria, *Candida* provoca cistitis o infección de las vías urinarias superiores.

6. *Candidemia:* a menudo se origina a partir del aparato digestivo o de la piel a través de un catéter intravascular.
   a. La infección se ubica con más frecuencia en cerebro, coriorretina, corazón y riñones. Con excepción de los pacientes neutropénicos, el hígado y el bazo son los órganos que se infectan con menos frecuencia. La infección ocular requiere una vitrectomía parcial para evitar la ceguera permanente.
   b. La infección cutánea se caracteriza por lesiones macronodulares.
   c. La infección coriorretiniana o cutánea pronostica mayor probabilidad de que se formen abscesos en las estructuras internas por diseminación hematógena. Se puede infectar casi cualquier órgano.

Diagnóstico

- Demostrar la presencia de seudohifas en la preparación microscópica húmeda y confirmar por medio de un cultivo.
- Algunas veces la recolección de *Candida* del esputo, orina o catéteres peritoneales refleja colonización en lugar de infección profunda. El aspecto más desafiante del diagnóstico es definir a los pacientes con diseminación hematógena.

Rx Tratamiento de la candidosis

- *Cutánea:* azoles tópicos o nistatina.
- *Vulvovaginal:* óvulos vaginales de azoles o fluconazol (150 mg VO, una sola dosis).
- *Candidosis oral:* trociscos de clotrimazol o nistatina.
- *Esofágica:* fluconazol (100 a 200 mg/día) o itraconazol (200 mg/día). Otras opciones son caspofungina, micafungina y anfotericina B.
- *Candidosis invasora profunda*
  1. Siempre que sea posible es necesario extraer o sustituir los cuerpos extraños (p. ej., catéteres).
  2. Se utiliza anfotericina B (incluidos los complejos lipídicos), equinocandinas y fluconazol o voriconazol; ninguno de estos fármacos es superior a los demás.
  3. Pacientes no neutropénicos y estables desde el punto de vista hemodinámico: a menos que exista probabilidad de resistencia a los azoles, el fármaco de elección es el fluconazol.
  4. Pacientes con neutropenia o inestabilidad hemodinámica: el tratamiento inicial consta de un medicamento de amplio espectro como anfotericina B o equinocandinas. Una vez que el paciente se estabiliza y se aísla la cepa patógena se puede ajustar el tratamiento.
  5. El tratamiento de la endocarditis por *Candida* es extirpar la válvula y administrar antimicóticos durante un tiempo prolongado.
  6. La endoftalmitis por *Candida* requiere una interconsulta con el oftalmólogo.

Prevención

- Los receptores de un trasplante alogénico de células madre y los receptores de alto riesgo de un trasplante hepático reciben profilaxis con fluconazol (400 mg/día).
- La profilaxis en los pacientes con leucemia aguda y otros individuos con neutropenia es controvertido. Algunas veces la profilaxis es útil en los pacientes posoperados muy susceptibles, pero no se debe administrar en forma sistemática a los pacientes sometidos a una cirugía general o a los que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos.
- Los pacientes con infección por VIH no deben recibir profilaxis crónica contra enfermedades mucocutáneas a menos que padezcan recurrencias frecuentes.

ASPERGILOSIS

Etiología. *Aspergillus* es un moho con hifas ramificadas y tabicadas. Su distribución es mundial y crece de manera típica en material vegetal en descomposición. La causa más frecuente de aspergilosis invasora es *A. fumigatus.*

Patogenia

- Con frecuencia se inhala; la persona sana e inmunocompetente adquiere la infección sólo por una exposición intensa.
- Los principales factores de riesgo de aspergilosis invasora son: neutropenia profunda y uso de glucocorticoides. El riesgo es directamente proporcional a la duración de estas condiciones. Los pacientes con aspergilosis pulmonar crónica padecen un espectro amplio de neumopatías de fondo (p. ej., tuberculosis, sarcoidosis).

Características clínicas

1. *Aspergilosis pulmonar invasora:* la frecuencia de esta enfermedad y su velocidad de avance aumentan según el grado de inmunodeficiencia. Las variedades aguda y subaguda evolucionan a lo largo de ≤1 mes y uno a tres meses, respectivamente. De los casos de aspergilosis invasora, más de 80% invade los pulmones. Algunos pacientes permanecen asintomáticos, mientras que otros manifiestan fiebre, tos, dolor torácico, hemoptisis y disnea. Para establecer el diagnóstico de manera precoz se necesita un alto índice de sospecha, detectar el antígeno circulante y realizar una tomografía de tórax de urgencia.
2. *Sinusitis invasora:* en 5 a 10% de los casos de aspergilosis invasora la infección se extiende hasta los senos paranasales, en especial en los pacientes leucémicos y receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas. Estos pacientes manifiestan fiebre, molestias nasales o faciales y secreción nasal. Es indispensable realizar una tomografía o resonancia magnética de los senos paranasales.
3. *Aspergilosis diseminada:* ocurre en los pacientes con mayor inmunodepresión. *Aspergillus* se disemina desde los pulmones hasta el cerebro, piel, tiroides, hueso y otros órganos. Los pacientes desarrollan lesiones cutáneas y se deterioran desde el punto de vista clínico en un lapso de uno a tres días, manifestando fiebre y signos de sepsis leve con anormalidades múltiples en los resultados de los análisis. El hemocultivo por lo general es negativo.
4. *Aspergilosis cerebral:* son frecuentes las lesiones aisladas o múltiples, los infartos hemorrágicos y los abscesos cerebrales. La presentación es aguda o subaguda con cambios emocionales, signos focales, convulsiones y deterioro mental. El estudio más útil es la resonancia magnética.
5. La *aspergilosis pulmonar crónica* se caracteriza por la presencia de una o más cavidades que se expanden a lo largo de meses o años, acompañada de síntomas pulmonares, fatiga y adelgazamiento. Es típico observar infiltrados pericavitarios y cavidades múltiples. Sin tratamiento se forma fibrosis pulmonar.
6. *Aspergiloma:* esfera micótica en las cavidades torácicas residuales. En ocasiones genera hemoptisis que pone en riesgo la vida.
7. *Sinusitis crónica:* tres presentaciones clínicas
   a. Aspergiloma sin invasión en un seno paranasal con infección crónica.
   b. Sinusitis invasora crónica lentamente progresiva.
   c. Inflamación granulomatosa crónica.
8. *Aspergilosis broncopulmonar alérgica*
   a. Se observa en pacientes asmáticos y con fibrosis quística.
   b. Se acompaña de sibilancias intermitentes, infiltrados por tapones bronquiales, eosinofilia y esputo.

Diagnóstico

- El examen histológico del tejido revela infarto donde las hifas micóticas invaden los vasos sanguíneos o necrosis aguda.
- El cultivo es importante para confirmar el diagnóstico, pero algunas veces el resultado es falso positivo (p. ej., en los pacientes con colonización de las vías respiratorias) o falso negativo.
- La prueba del antígeno en suero en pacientes muy susceptibles se debe realizar de manera prospectiva, puesto que el resultado positivo precede al cuadro clínico; en ocasiones se obtienen resultados falsos positivos.

- Para el diagnóstico definitivo se necesita un cultivo positivo en un sitio que normalmente es estéril o un resultado positivo del análisis histológico y cultivo de una sola muestra obtenida del órgano afectado.
- Un dato sugestivo del diagnóstico incluye signo del halo en la tomografía computadorizada de tórax de alta resolución (aspecto circunscrito de vidrio esmerilado que representa un infarto hemorrágico rodeando a un nódulo).
- En la aspergilosis broncopulmonar alérgica se observan anticuerpos IgE contra los antígenos de *Aspergillus*.

Rx Tratamiento de la aspergilosis

- Véase el **cuadro 113-1** para los tratamientos y dosis recomendados.
- Aspergilosis invasora: el tratamiento se prolonga de ~3 meses a años, según el hospedador y la respuesta.
- Variedades crónica y alérgica de aspergilosis: el voriconazol o posaconazol se puede sustituir por itraconazol en caso de fracaso terapéutico, efectos adversos o resistencia. Es necesario vigilar la concentración sanguínea de itraconazol. La aspergilosis pulmonar cavitaria crónica quizá necesite tratamiento de por vida.
- El tratamiento quirúrgico es importante para algunas variedades de aspergilosis (p. ej., aspergilosis del seno maxilar; aspergiloma único; invasión ósea, cardiaca, valvular, cerebral o de los senos paranasales).

Pronóstico. La aspergilosis invasora es curable siempre y cuando exista reconstitución inmunitaria. Los peores resultados se observan en pacientes con aspergilosis cerebral, endocarditis, aspergilosis pulmonar invasora extensa bilateral, fase terminal del SIDA, leucemia recurrente y descontrolada o receptores de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas. El índice de mortalidad es de ~50% con tratamiento, pero sin tratamiento esta enfermedad es fatal.

CRIPTOCOCOSIS

Etiología. *Cryptococcus* es un hongo similar a las levaduras. *C. neoformans* y *C. gattii* son patógenos para el ser humano y causan criptococosis.

Epidemiología. *C. neoformans* habita en el suelo contaminado con excremento de paloma, mientras que *C. gattii* vive en los árboles de eucalipto. La infección por *C. neoformans* es mucho más frecuente en pacientes con infección por VIH, tratamiento con glucocorticoides o inmunosupresores, trasplantes o cáncer hematológico. La infección por *C. gattii* es independiente de las deficiencias inmunitarias.

Patogenia. La mayor parte de los casos se adquiere por inhalación, con infección pulmonar ulterior. Algunas veces se disemina al cerebro. *C. neoformans* posee una cápsula de polisacárido que es antifagocítica e interfiere con las respuestas inmunitarias locales.

Características clínicas

1. *Meningoencefalitis:* es la presentación más frecuente
   a. Incipiente: cefalea, fiebre, letargo, parálisis de los pares craneales, deficiencias visuales, meningismo.
   b. En ocasiones los síntomas duran varias semanas.
2. *Manifestaciones pulmonares*
   a. Por lo general es asintomática, pero algunas veces se acompaña de tos, mayor producción de esputo y dolor torácico.
   b. Su evolución a menudo es insidiosa; con frecuencia se acompaña de otras enfermedades (p. ej., cáncer, diabetes, tuberculosis).
   c. Criptococomas: más frecuentes en pacientes inmunocompetentes; por los general, la causa es *C. gattii*.

CUADRO 113-1 TRATAMIENTO DE LA ASPERGILOSIS

Indicación	Tratamiento primario	Nivel de evidencia[a]	Precauciones	Tratamiento secundario	Comentarios
Invasora[a]	Voriconazol	AI	Interacciones farmacológicas (en especial con rifampicina), insuficiencia renal (únicamente IV)	Anfotericina B, caspofungina, posaconazol, micafungina	Como tratamiento primario, el voriconazol produce 20% más respuestas que la anfotericina B. Cuando fracasa la profilaxis con un azol, no se sabe si es necesario cambiar de clase de medicamento para el tratamiento.
Profilaxis	Solución de itraconazol, posaconazol	AI	Diarrea y vómito con itraconazol, interacción con la vincristina	Micafungina, anfotericina B en aerosol	En algunas instituciones se vigila la concentración plasmática del itraconazol.
ABPA	Itraconazol	AI	Interacción con algunos glucocorticoides, incluidas las presentaciones inhaladas	Voriconazol	En la mayoría de los pacientes es favorable el tratamiento a largo plazo. Otros lo suspenden. No existe evidencia indicando si el tratamiento modifica o no el avance a bronquiectasia/fibrosis.
Aspergiloma aislado	Cirugía	BII	Variedad multicavitaria: pronóstico sombrío de la cirugía; se prefiere el tratamiento médico	Itraconazol, voriconazol, anfotericina B intracavitaria	La mejor conducta ante una cavidad grande y aislada con un aspergiloma es la resección.

Pulmonar crónica[b]	Itraconazol	BII	Malabsorción de las cápsulas con inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H_2	Voriconazol, anfotericina B, IV	Durante el tratamiento algunas veces surge resistencia, en especial cuando la concentración plasmática del fármaco es subterapéutica

Nota: Por lo general la dosis oral de voriconazol e itraconazol es de 200 mg c/12 h, y de posaconazol es de 400 mg c/12 h. La dosis IV de voriconazol es de 6 mg/kg c/12 h (dosis de carga) seguida de 4 mg/kg c/12 h. Conviene vigilar la concentración plasmática para lograr una posología óptima. La caspofungina se administra en forma de una sola dosis de carga de 70 mg, seguida de 50 mg/día; algunos expertos utilizan 70 mg/día para pacientes que pesan >80 kg y en caso de disfunción hepática la dosis se reduce. La dosis de micafungina es de 50 mg/día como profilaxis y de cuando menos 150 mg/día como tratamiento. Este fármaco no ha sido aprobado por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para esta indicación. La dosis diaria de desoxicolato de anfotericina B es de 1 mg/kg siempre y cuando el paciente lo tolere. Existen diversas estrategias para reducir al mínimo la disfunción renal. La anfotericina B lipídica se administra a dosis de 3 mg/kg o 5 mg/kg, según la presentación comercial. Existen diversos esquemas para la anfotericina B en aerosol, pero ninguno ha sido aprobado por la FDA. Existen otras consideraciones que alteran la selección de la dosis o la vía de administración, incluida la edad; los medicamentos concomitantes; la presencia de disfunción renal, hepática o digestiva y la tolerancia al fármaco.

[a] Los niveles de evidencia son aquellos que se utilizan como normas terapéuticas (Stevens DA et al: Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Clin Infect Dis 30:696, 2000).

[b] Estos pacientes deben consultar al infectólogo.

3. *Lesiones cutáneas*
   a. Relacionadas con la criptococosis diseminada.
   b. Estas lesiones pueden ser pápulas, placas, púrpura, vesículas, lesiones similares a tumores o exantemas.

Diagnóstico

- Para el diagnóstico es necesario demostrar la presencia de *C. neoformans* en un tejido que normalmente es estéril. El cultivo positivo del LCR o sangre confirma el diagnóstico.
- Una prueba diagnóstica rápida es el frotis de líquido cefalorraquídeo (LCR) con tinta India. Estos pacientes exhiben proteínas elevadas en el LCR, con pleocitosis mononuclear.
- Antígeno criptococócico en LCR, suero.

Rx Tratamiento de la criptococosis

1. Criptococosis pulmonar en un paciente inmunocompetente: fluconazol (200 a 400 mg/día durante tres a seis meses).
2. Algunos casos de criptococosis extrapulmonar requieren al principio anfotericina B (0.5 a 1 mg/kg/día, durante cuatro a seis semanas).
3. Criptococosis del sistema nervioso central en pacientes seronegativos para VIH: fase de inducción con anfotericina B (0.5 a 1.0 mg/kg/día) seguida de un tratamiento prolongado de consolidación con fluconazol (400 mg/día).
4. Meningoencefalitis en pacientes inmunocompetentes: anfotericina B (0.5 a 1.0 mg/kg), más flucitosina (100 mg/kg/día) durante seis a 10 semanas o estos mismos fármacos a las mismas dosis durante dos semanas, seguidos de fluconazol (400 mg/día) durante 10 semanas.
5. Pacientes infectados con el VIH con criptococosis del SNC: anfotericina B (0.7 a 1.0 mg/kg/día) más flucitosina cuando menos durante dos semanas seguidos de fluconazol (400 mg/día) durante 10 semanas y posteriormente un tratamiento de mantenimiento de por vida con fluconazol (200 mg/día). Cuando el tratamiento antirretrovírico mejora la respuesta inmunitaria se puede suspender el fluconazol.
6. El pronóstico depende de la enfermedad de fondo.

MUCORMICOSIS

Etiología. La causa de la mucormicosis es un hongo del orden Mucorales, principalmente de los géneros *Rhizopus* y *Rhizomucor*. El aspecto de mucorales es de hifas anchas, por lo general sin tabiques, con ramas formando ángulos rectos; se les describe como listones.

Epidemiología. Mucorales se encuentra presente en el ambiente y probablemente se inhalen las esporas de estos hongos a diario. Los pacientes más susceptibles son los diabéticos, inmunodeprimidos (p. ej., después del trasplante de un órgano) o con algún síndrome por sobrecarga de hierro (p. ej., pacientes con hemodiálisis) y sujetos sometidos a tratamiento con deferoxamina; en estos individuos, las esporas germinan, forman hifas y el hongo invade los vasos sanguíneos y los tejidos circundantes del pulmón. Algunas veces se disemina.

Características clínicas

1. *Mucormicosis rinocerebral*
   a. Estos pacientes manifiestan síntomas típicos de sinusitis: febrícula, dolor sinusal sordo, congestión nasal y rinorrea sanguinolenta.
   b. Algunas veces se acompaña de hiperestesia o adormecimiento de la cara sobre la infección, cefalea, rinorrea sanguinolenta y alteraciones mentales.
   c. Las áreas hiperémicas del paladar algunas veces se convierten en una escara negra.

   d. Cuando se extiende a la órbita provoca diplopía, ceguera, reducción de los movimientos oculares, proptosis y ptosis.
   e. Un signo de mal pronóstico es la trombosis del seno cavernoso.
2. *Mucormicosis pulmonar:* un factor predisponente frecuente es la neutropenia.
   a. Neumonía progresiva grave con destrucción del tejido acompañada de fiebre, estado tóxico.
   b. Cavitación de avance rápido.
   c. Diseminación hematógena fuera de los pulmones hacia el cerebro y otros órganos.
3. Se han publicado casos de *infección cutánea* y del *aparato digestivo.*

Diagnóstico. La biopsia de los sitios de infección para su examen histológico y cultivo es indispensable para establecer un diagnóstico preciso; se debe someter a examen la mayor cantidad de tejido posible.

Rx Tratamiento de la mucormicosis

Los tres factores que son indispensables para un resultado satisfactorio son: eliminar la causa predisponente de fondo, si es posible; realizar desbridación quirúrgica profunda, y administrar tratamiento antimicótico potente.

- Los efectos nefrotóxicos de la anfotericina B a menudo limitan la dosificación. La administración de anfotericina B liposómica (15 a 20 mg/kg/día o 15 mg/kg/día según la presentación comercial) refuerza y acelera la distribución del fármaco en los tejidos; tiene efectos nefrotóxicos en menos de 50% de los pacientes. El posaconazol también es eficaz.
- La duración óptima se desconoce, pero el tratamiento debe prolongarse cuando menos durante tres meses después de 1) resolver o estabilizar las anormalidades clínicas sin dejar evidencia clínica de enfermedad en el sitio afectado, y 2) las gammagrafías, radiografías y análisis ofrecen resultados normales o estables.
- El seguimiento se prolonga cuando menos durante un año para confirmar que la infección no ha recurrido.

HISTOPLASMOSIS

Etiología. *Histoplasma capsulatum* es un hongo dimórfico que causa la histoplasmosis. Sus micelios son contagiosos y existen en forma de macroconidios y microconidios.

Epidemiología. La histoplasmosis es la micosis endémica más frecuente en Norteamérica y también se observa en Centroamérica y Sudamérica, África y Asia. En Estados Unidos, la histoplasmosis es endémica en los valles de los ríos Ohio y Mississippi. El hongo habita en el suelo, en especial en el que está enriquecido por las evacuaciones de ciertas aves y murciélagos.

Patogenia y patología. Los microconidios son inhalados, llegan a los alvéolos y se transforman en levaduras con gemación ocasional. Provocan una reacción granulomatosa, pero en los pacientes con deficiencia inmunitaria la infección se disemina.

Características clínicas

1. *Histoplasmosis pulmonar aguda*
   a. Infección respiratoria asintomática o leve acompañada de tos, fiebre, adenopatía hiliar, neumonitis.
   b. Algunas veces se acompaña de artralgias o artritis, eritema nudoso o pericarditis.
2. *Histoplasmosis diseminada progresiva*
   a. Es típica de pacientes inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con infección por VIH, en los extremos de la vida y los que reciben inmunosupresores).

   b. El espectro clínico varía desde una evolución rápidamente fatal con infiltrados pulmonares intersticiales difusos o reticulonodulares, choque y falla de órganos múltiples hasta una evolución subaguda con lesiones focales en ciertos órganos, hepatoesplenomegalia, fiebre y adelgazamiento. Otras veces se acompaña de meningitis, úlceras en la mucosa bucal, úlceras del aparato digestivo e insuficiencia suprarrenal.
3. *Histoplasmosis cavitaria crónica*
   a. Predomina en fumadores con neumopatía estructural (p. ej., enfisema).
   b. Tos, adelgazamiento, diaforesis nocturna, infiltrados apicales, cavitación y engrosamiento pleural similares a los que se presentan en la tuberculosis.
4. *Mediastinitis fibrosante relacionada con la histoplasmosis* (poco común): fibrosis progresiva alrededor de los ganglios hiliares y mediastinales que provoca síndrome de la vena cava superior, obstrucción de los vasos pulmonares y obstrucción recurrente de las vías respiratorias.
5. *Histoplasmosis africana:* se acompaña de un cuadro clínico característico con lesiones cutáneas y óseas frecuentes.

Diagnóstico

- Cultivo micótico: tarda hasta un mes en tornarse positivo. En 75% de los casos, los pacientes con histoplasmosis diseminada progresiva e histoplasmosis cavitaria crónica exhiben un cultivo positivo de líquido obtenido por lavado broncoalveolar, material obtenido por aspiración de médula ósea o sangre.
- Cepas micóticas de las muestras para citopatología o biopsia.
- Análisis del antígeno de *Histoplasma* en sangre u orina para diagnosticar histoplasmosis diseminada progresiva o histoplasmosis aguda y para vigilar la respuesta al tratamiento.
- Las pruebas serológicas permiten diagnosticar a la histoplasmosis pulmonar aguda autolimitada y a la histoplasmosis cavitaria crónica

Rx Tratamiento de la histoplasmosis

Véase el **cuadro 113-2** para las recomendaciones terapéuticas. La mediastinitis fibrosante no responde al tratamiento antimicótico.

COCCIDIOIDOMICOSIS

Etiología. Las causas de la coccidioidomicosis son dos especies del hongo dimórfico que habita en la tierra: *Coccidioides immitis* y *C. posadasii*.

Epidemiología. La coccidioidomicosis es endémica en California, Arizona y otras regiones del sudeste estadounidense; en el norte de México y en ciertas regiones de Centroamérica y Sudamérica también se han observado algunos casos. El contacto directo con el suelo que alberga a *Coccidioides* aumenta el riesgo, pero la infección puede ocurrir incluso sin tener contacto con la tierra y se relaciona con otros factores climáticos (p. ej., periodos secos después de la temporada de lluvias). Recientemente, la frecuencia de casos aumentó de manera considerable en la región sur-central de Arizona, quizá por la afluencia de ancianos susceptibles a esta región.

Patogenia y patología. La infección es secundaria a la inhalación de artroconidias aéreas, que incitan la formación de granulomas necrosantes en el tejido del hospedador.

Características clínicas

1. *Infección pulmonar primaria:* es sintomática en 40% de los casos.
   a. Fiebre, tos, dolor torácico; también eritema nudoso, eritema multiforme, otras reacciones de hipersensibilidad, diaforesis nocturna, artralgias.
   b. Radiografía de tórax: infiltrados, adenopatía hiliar y mediastinal, derrame pleural en ~10%.

CUADRO 113-2 RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HISTOPLASMOSIS

Tipo de histoplasmosis	Recomendaciones terapéuticas	Comentarios
Infección pulmonar aguda moderada o grave con infiltrados difusos o hipoxemia	Anfotericina B lipídica (3 a 5 mg/kg/día ± glucocorticoides durante 1 a 2 semanas; posteriormente itraconazol (200 mg c/12 h) durante 12 semanas. Vigilar las funciones renal y hepática.	Los pacientes con casos leves suelen recuperarse sin tratamiento, pero se debe contemplar la posibilidad de administrar itraconazol cuando el paciente no mejora después de un mes.
Pulmonar crónica/cavitaria	Itraconazol (200 mg cada 12 o 24 h) por lo menos durante 12 semanas. Vigilar la función hepática.	El tratamiento se prolonga hasta que las radiografías no exhiben mejoría. Vigilar la posibilidad de una recaída después de suspender el tratamiento.
Progresiva diseminada	Anfotericina B lipídica (3 a 5 mg/kg/día) durante 1 a 2 semanas; posteriormente itraconazol (200 mg c/12 h) por lo menos durante 12 semanas. Vigilar las funciones renal y hepática.	Se prefiere la anfotericina B liposómica por su costo, pero también se puede utilizar el complejo lipídico. Cuando no es posible reducir la inmunosupresión es necesario continuar el tratamiento de mantenimiento en forma prolongada.
Sistema nervioso central	Anfotericina B liposómica (5 mg/kg/día) durante 4 a 6 semanas; posteriormente itraconazol (200 mg cada 8 a 12 h) por lo menos durante 12 meses. Vigilar las funciones renal y hepática.	Se recomienda un esquema más prolongado de anfotericina B lipídica por el riesgo elevado de recaídas. El itraconazol se prolonga hasta que desaparecen las anormalidades del LCR o de la tomografía computadorizada.

   c. Algunas veces se manifiesta a través de lesiones reticulonodulares difusas en el pulmón con disnea y fiebre.
   d. Eosinofilia leve en la sangre periférica.
2. *Lesiones pulmonares cavitarias:* cavidades crónicas de paredes delgadas. Los pacientes sintomáticos tienen tos, hemoptisis y dolor pleurítico.
3. *Infección diseminada*
   a. Es más probable en los pacientes con inmunodepresión celular (p. ej., enfermedad de Hodgkin, infección por el HIV), embarazadas y algunos grupos raciales y étnicos.
   b. Los sitios de diseminación más frecuentes son hueso, piel, articulaciones, tejidos blandos y meninges.
   c. Meningitis: fatal si no se trata. Estos pacientes presentan cefalea persistente, letargo y confusión. El examen del LCR muestra pleocitosis linfocítica, proteínas elevadas, hipoglucorraquia profunda y eosinofilia ocasional.

Diagnóstico

- Serología: precipitina en tubo y fijación del complemento, inmunodifusión e inmunoanálisis enzimático (EIA) para detectar anticuerpos IgM e IgG. Los anticuerpos con precipitina en tubo no son indicadores del avance de la enfermedad y no aparecen en LCR. El aumento de los títulos de fijación del complemento en suero indica deterioro clínico y los anticuerpos con fijación del complemento en el LCR significan meningitis. Con frecuencia el inmunoanálisis enzimático muestra resultados falsamente positivos.
- Examen de los tejidos con frotis y cultivos. Avisar al laboratorio la posibilidad del diagnóstico para evitar la exposición del personal.

Rx Tratamiento de la coccidioidomicosis

- *Neumonía focal primaria:* no requiere tratamiento, con excepción de los pacientes con inmunodeficiencia celular de fondo o síntomas prolongados.
- *Neumopatía difusa:* anfotericina B (0.7 a 1.0 mg/kg diario o 3 veces a la semana, por vía IV) seguido de itraconazol o fluconazol (dosis oral mínima de 400 mg/día) una vez que el paciente mejora desde el punto de vista clínico.
- *Cavidades pulmonares:* la mayoría no requiere tratamiento.
- *Neumopatía crónica e infección diseminada:* tratamiento prolongado con triazoles (p. ej., mínimo durante un año).
- *Meningitis:* tratamiento de por vida con triazoles. El fluconazol es el medicamento de elección (≥400 mg/día). Cuando el tratamiento fracasa se puede utilizar anfotericina B intratecal.

BLASTOMICOSIS

Blastomyces dermatitidis es un hongo dimórfico que se encuentra en los estados del sureste y centrales del sur que limitan a las cuencas de los ríos Mississippi y Ohio, en las áreas de Estados Unidos y Canadá que rodean a los Grandes Lagos y al río San Lorenzo, y en África. Esta infección es secundaria a la inhalación de *Blastomyces* que se encuentra en el suelo húmedo con abundantes residuos orgánicos. La infección pulmonar aguda se manifiesta por la aparición repentina de fiebre, escalofríos, dolor pleurítico y artralgias. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presenta neumonía crónica insidiosa con fiebre, adelgazamiento, tos productiva y hemoptisis. La infección cutánea es frecuente y se acompaña de verrugas o úlceras. Existe osteomielitis hasta en 25% de las infecciones.

Diagnóstico. Se necesitan frotis o muestras clínicas o cultivos de esputo, pus o tejido para el diagnóstico. La detección de antígenos en orina y suero ayuda para diagnosticar la infección y vigilar a los pacientes durante el tratamiento.

Rx Tratamiento de la blastomicosis

Todos los pacientes deben recibir tratamiento por el riesgo tan elevado de diseminación. En caso de una infección rápidamente progresiva o grave se administra anfotericina B; una vez que se estabiliza el paciente (por lo general después de dos semanas de tratamiento con anfotericina B y siempre y cuando la infección se localice fuera del SNC), se cambia por itraconazol (200 a 400 mg/día durante seis a 12 meses). El tratamiento inicial de la infección del SNC consta de anfotericina B; después de administrar una dosis total de ≥2 g se puede cambiar por fluconazol (800 mg/día durante seis a 12 meses). En las infecciones más insidiosas se utiliza itraconazol (200 a 400 mg/día durante seis a 12 meses). Entre los pacientes inmunocompetentes que se adhieren al tratamiento, el índice de respuesta tanto clínica como micológica es de 90 a 95%.

INFECCIÓN POR *MALASSEZIA*

Las especies de *Malassezia* forman parte de la flora cutánea normal, pero en ocasiones causan pitiriasis versicolor, que es la infección cutánea superficial más frecuente. *M. furfur* provoca una fungemia a través de los catéteres en los neonatos prematuros y adultos con inmunodepresión que reciben lípidos IV a través de un catéter venoso central.

ESPOROTRICOSIS

Sporothrix schenckii es un hongo dimórfico que se encuentra en el suelo, plantas, mohos y animales. La infección es secundaria a la inoculación del microorganismo en la piel y predomina en floristas, jardineros y personas que trabajan en viveros.

Características clínicas

- *Placa:* la esporotricosis se limita al sitio de inoculación. La lesión crece; puede ulcerarse y tornarse verrugosa.
- *Afección linfocutánea:* 80% de los casos. Las lesiones secundarias ascienden a lo largo de los linfáticos de la región, generando pequeños nódulos indoloros que estallan, drenan y se ulceran.
- *Afección osteoarticular:* tenosinovitis y bursitis granulomatosas, en especial en pacientes alcohólicos.
- *Esporotricosis pulmonar y diseminada:* en pacientes con inmunodepresión.

Diagnóstico. Cultivo o biopsia cutánea.

Rx Tratamiento de la esporotricosis

La esporotricosis cutánea se trata con itraconazol (100 a 200 mg/día). Para la infección extracutánea se puede administrar itraconazol (200 mg/12 h), pero la anfotericina B es más efectiva en caso de neumopatía grave o infección diseminada.

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

La causa de la paracoccidioidomicosis (blastomicosis sudamericana) es *Paracoccidioides brasiliensis*, hongo dimórfico que se adquiere por inhalación ambiental. Las conidias inhaladas provocan una infección pulmonar que en ocasiones se disemina hacia la piel, ganglios linfáticos y glándulas suprarrenales. El diagnóstico se realiza por medio del cultivo del microorganismo. El itraconazol es efectivo, pero en los casos graves es necesario administrar anfotericina B.

PENICILIOSIS

Penicillium marneffei es la causa principal de las infecciones oportunistas en los pacientes con inmunodepresión (p. ej., por SIDA) en el sureste de Asia y se adquiere por la inhalación de esporas. El cuadro clínico es similar al de la histoplasmosis diseminada con fiebre, adelgazamiento, linfadenopatía generalizada y hepatomegalia. En los pacientes con SIDA con frecuencia aparecen lesiones papulares difusas. La anfotericina B es el tratamiento de elección en los casos graves, pero en los casos menos graves se administra itraconazol. El tratamiento primario se prolonga durante dos meses; en los pacientes con infección por el VIH o SIDA, algunas veces está indicado administrar tratamiento supresor con itraconazol.

FUSAROSIS

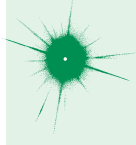
Las especies *Fusarium* generan lesiones cutáneas necróticas en los pacientes con inmunodepresión en los sitios donde se produce algún traumatismo; estos hongos causan una infección diseminada en los pacientes inmunodeprimidos, en especial en los que padecen de neutropenia grave. Por lo general el cuadro clínico es inespecífico, con fiebre y lesiones cutáneas que se necrosan y simulan un ectima gangrenoso. El hemocultivo es positivo en 50% de los casos; por el contrario, el hemocultivo rara vez es positivo en la aspergilosis o cigomicosis. A menudo las especies de *Fusarium* son resistentes a los antimicóticos; en algunos pacientes se han obtenido resultados satisfactorios con dosis elevadas de anfotericina B o voriconazol (6 mg/kg c/12 h durante las primeras 24 horas; posteriormente, 4 mg/kg c/12 h).

SEUDOALESQUERIASIS Y SCEDOSPOROSIS

Pseudallescheria boydii, Scedosporium apiospermum y *S. prolificans*, son mohos que generan una neumonía grave, sinusitis invasora y diseminación hematógena (incluido el absceso cerebral) en pacientes con inmunodepresión. La mayor parte de las infecciones diseminadas es fatal. La anfotericina B es ineficaz, pero algunas infecciones han respondido al voriconazol a las mismas dosis que se utilizan en la fusarosis. El drenaje y la desbridación quirúrgicos en ocasiones son útiles.

DERMATOFITOSIS

Véase el cap. 64.



Para una descripción más detallada, véase Edwards JE Jr, Cap. 191, pág. 1242; Hage CA, Wheat LJ, Cap. 192, pág. 1244; Ampel NM, Cap. 193, pág. 1247; Chapman SW, Sullivan DC, Cap. 194, pág. 1249; Casadevall A, Cap. 195, pág. 1251; Edwards JE Jr, Cap. 196, pág. 1254; Denning DW, Cap. 197, pág. 1256; Sugar AM, Cap. 198, pág. 1261, y Chapman SW, Sullivan DC, Cap. 199, pág. 1263, en HPMI-17.

114 Infecciones por *Pneumocystis*

Pneumocystis es un hongo oportunista que causa neumonía en los individuos con inmunodepresión. *P. jiroveci* infecta al ser humano, mientras que *P. carinii* (que es la especie originalmente descrita) infecta a las ratas. A diferencia de la mayor parte de los demás hongos, *Pneumocystis* carece de ergosterol y no es sensible a los antimicóticos que inhiben la síntesis del ergosterol. Las fases de su crecimiento y desarrollo comprenden a la forma trófica pequeña, el quiste y el proquiste intermedio.

EPIDEMIOLOGÍA

Pneumocystis es universal. La mayoría de los niños sanos ha tenido contacto con el microorganismo hacia los tres o cuatro años de edad. Se ha demostrado que se transmite tanto por vía área como de persona a persona.

PATOGENIA

Los defectos en la inmunidad tanto celular como humoral predisponen a la neumonía por *Pneumocystis*. Los pacientes infectados con el VIH son más propensos, y este riesgo se eleva de manera dramática cuando el recuento de células T CD4+ desciende por debajo de 200/μl. Otros individuos predispuestos son los que reciben tratamiento inmunosupresor (en especial glucocorticoides) por un cáncer o trasplante de órgano; los que reciben agentes biológicos (p. ej., infliximab y etanercept por artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal); los prematuros desnutridos y los niños con inmunodeficiencia primaria. Los microorganismos son inhalados y se adhieren con firmeza a las células tipo I en los alvéolos, aunque permanecen fuera de la célula. Desde el punto de vista histológico, los alvéolos se llenan de un exudado vacuolado y espumoso. Cuando la infección es grave se acompaña de edema intersticial, fibrosis y membrana hialina.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

Estos pacientes manifiestan disnea, fiebre y tos seca. Cuando no acompaña a la infección por el VIH, a menudo se presentan síntomas una vez que se ha reducido la dosis de glucocorticoides y éstos duran entre una a dos semanas. Los pacientes infectados con el VIH permanecen enfermos durante varias semanas pero los síntomas son sutiles. En la exploración física se advierte taquipnea, taquicardia y cianosis sin mayores datos en la exploración pulmonar. En los análisis se observa una reducción de la presión de oxígeno arterial, aumento del gradiente de oxígeno alveolar-arterial y alcalosis respiratoria. La gammagrafía con galio es positiva con captación pulmonar inespecífica. La deshidrogenasa de lactato sérica en ocasiones se eleva, pero este dato es inespecífico. La radiografía de tórax revela infiltrados bilaterales difusos que empiezan en las regiones perihiliares. Se han descrito otros datos (p. ej., densidades nodulares, lesiones cavitarias). También puede haber neumotórax. Se han descrito algunos casos raros de infección diseminada, principalmente en pacientes con VIH que reciben pentamidina en aerosol. Las estructuras que suelen participar son los ganglios linfáticos, bazo, hígado y médula ósea.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo se establece por medio de tinciones histopatológicas. La metenamina de plata y otras tinciones de la pared celular tiñen selectivamente la pared de los quistes de *Pneumocystis*. La tinción de Wright-Giemsa tiñe los núcleos de todas las fases del crecimiento y desarrollo. La inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales aumenta la sensibilidad diagnóstica. La más sensible es la amplificación del DNA por medio de la reacción en cadena de la polimerasa,

pero no siempre distingue entre colonización e infección. Es indispensable contar con las muestras adecuadas. En los pacientes infectados por VIH, la cantidad de microorganismos es mayor y las infecciones a menudo se diagnostican examinando el esputo. Sin embargo, el principal método de diagnóstico es la broncoscopia con fibra óptica y lavado broncoalveolar. La biopsia transbronquial y la biopsia pulmonar abierta se utilizan únicamente cuando los resultados del lavado broncoalveolar son negativos.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

El tratamiento es más efectivo cuando se inicia durante las primeras etapas, antes de que se produzca un daño alveolar extenso. El índice de mortalidad es de 15 a 20% en el primer mes y de 50 a 55% a un año entre los pacientes infectados por VIH. El riesgo de muerte prematura sigue siendo elevado entre los individuos que necesitan apoyo mecánico ventilatorio (60%) y entre los pacientes que no padecen infección por VIH (40%).

Rx Tratamiento de las infecciones por *Pneumocystis*

Los pacientes se clasifican en dos grupos: aquellos que padecen una infección leve (Pa_{O_2} >70 mm Hg o gradiente PA_{O_2}-Pa_{O_2} <35 mmHg con aire ambiental) o moderada a grave (Pa_{O_2} ≤70 mm Hg o gradiente de $PA_{O_2} - Pa_{O_2}$ ≥35 mm Hg). El fármaco de elección en todos los casos es trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Para la posología y efectos adversos, véase el **cuadro 114-1**. Para los casos leves a moderados, las demás opciones comprenden trimetoprim más

CUADRO 114-1 TRATAMIENTO DE LA NEUMOCISTOSIS

Fármaco(s), posología y vía de administración	Efectos adversos
Primera elección[a]	
TMP-SMX (5 mg/kg de TMP, 25 mg/kg de SMX[b]) c/6 a 8 h IV o VO	Fiebre, exantemas, citopenias, hepatitis, hiperpotasiemia, trastornos digestivos
Otros fármacos[a]	
TMP, 5 mg/kg c/6 a 8 h, más dapsona, a100 mg diario VO	Hemólisis (deficiencia de G6PD), metahemoglobinemia, fiebre, exantema, trastornos digestivos
Atovacuona, 750 mg c/12 h, VO	Exantema, fiebre, trastornos digestivos y hepáticos
Clindamicina, 300-450 mg c/6 h VO o 600 mg c/6 a 8 h IV, más primaquina, 15 a 30 mg/día VO	Hemólisis (deficiencia de G6PD), metahemoglobinemia, eritema, colitis, neutropenia
Pentamidina, 3 a 4 mg/kg/día IV	Hipotensión, azoemia, arritmias cardiacas, pancreatitis, disglucemias, hipocalciemia, neutropenia, hepatitis
Trimetrexato, 45 mg/m^2/día, IV, más leucovorina,[c] 20 mg/kg c/6 h VO o IV	Citopenias, neuropatía periférica, trastornos hepáticos
Tratamiento complementario	
Prednisona, 40 mg c/12 h durante 5 días, 40 mg/día durante 5 días, 20 mg/día durante 11 días; VO o IV	Inmunosupresión, úlcera péptica, hiperglucemia, alteraciones emocionales, hipertensión

[a] El tratamiento se administra durante 14 días en pacientes no infectados por VIH y durante 21 días en pacientes con VIH.
[b] Equivale a dos tabletas de doble potencia. (Una tableta de doble potencia contiene 160 mg de TMP y 800 mg de SMX.)
[c] Leucovorina previene los efectos secundarios de trimetrexato sobre la médula ósea.

CUADRO 114-2 PROFILAXIS DE LA NEUMOCISTOSIS[a]

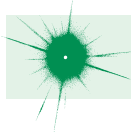
Fármaco(s), posología, vía de administración	Comentarios
Primera elección	
TMP-SMX, 1 tabletea DS o una tableta SS diario VO[b]	En algunos pacientes que han sufrido efectos secundarios leves o moderados se puede intentar de nuevo el TMP-SMX
Otros fármacos	
Dapsona, 50 mg c/12 h o 100 mg/día, VO	—
Dapsona, 50 mg/día VO, más pirimetamina, 50 mg semanales VO, más leucovorina, 25 mg semanales VO	Leucovorina previene los efectos secundarios de la pirimetamina sobre la médula ósea
Dapsona, 200 mg semanales VO, más pirimetamina, 75 mg semanales VO, más leucovorina, 25 mg semanales, VO	Leucovorina previene los efectos secundarios de la pirimetamina sobre la médula ósea
Pentamidina, 300 mg mensuales a través de nebulizador	Las reacciones adversas incluyen tos y broncoespasmo
Atovacuona, 1 500 mg día VO	—
TMP-SMX, 1 tableta DS 3 veces por semana, VO	El TMP-SMX se puede readministrar en algunos pacientes que han tenido efectos adversos leves o moderados

[a] Para consultar la lista de efectos adversos, véase el cuadro 114-1.
[b] Una tableta DS contiene 160 mg de TMP y 800 mg de SMX.
Nota: DS, doble potencia; SS, potencia regular.

dapsona o clindamicina más primaquina. La atovacuona es menos efectiva que el TMP-SMX, pero mejor tolerada. En el caso de infección moderada a grave, otras opciones son pentamidina parenteral, clindamicina IV más primaquina o trimetrexato. La combinación de clindamicina más primaquina es más efectiva que la pentamidina. En los pacientes con VIH y una infección moderada a grave, la administración simultánea de dosis progresivamente menores de glucocorticoides, reduce el riesgo de que se deteriore la función respiratoria poco después de iniciado el tratamiento. En los demás pacientes aún es necesario valorar el uso de glucocorticoides.

PREVENCIÓN

En los pacientes con el VIH y recuento de células T CD4+ <200/μl o antecedente de candidosis bucofaríngea está indicado administrar profilaxis primaria. Los lineamientos para los demás pacientes con inmunodepresión son menos claros. La profilaxis secundaria está indicada en todo paciente que se ha recuperado de una neumocistosis. En el caso de infección por VIH, una vez que aumenta el recuento de CD4+ a >200/μl y se ha mantenido durante más de tres meses, se puede suspender la profilaxis. En el cuadro 114-2 se describen los esquemas para profilaxis. El fármaco de elección para la profilaxis tanto primaria como secundaria es el trimetoprim-sulfametoxazol, que además protege contra la toxoplasmosis y algunas infecciones bacterianas.



Para una descripción más detallada, véase Smulian AG, Walter PD, Cap. 200, pág. 1267, en HPMI-17.

115 Infecciones por protozoos

PALUDISMO

Epidemiología. El paludismo es la parasitosis más importante en el ser humano y provoca entre uno y tres millones de muertes anuales.

Causa. Cuatro especies principales de *Plasmodium* generan casi todos los casos de paludismo en el ser humano: *P. falciparum, P. vivax, P. ovale* y *P. malariae. P. falciparum* origina los casos más graves y la mayor parte de las muertes, predomina en África, Nueva Guinea y Haití. *P. vivax* es más frecuente en América Central, *P. falciparum* y *P. vivax* predominan por igual en Sudamérica, India, parte oriental de Asia y Oceanía. *P. malariae* es menos común pero habita en la mayor parte de las regiones (en especial en África subsahariana).

Patogenia

- La hembra del mosquito anófeles inocula *esporozoítos* en los humanos cuando se alimenta con su sangre. Los esporozoítos son llevados al hígado, se reproducen en forma asexual y producen *merozoítos* que penetran en la circulación, invaden a los eritrocitos y se convierten en *trofozoítos.* Después de consumir y degradar de manera progresiva a las proteínas intracelulares (principalmente hemoglobina), los trofozoítos se transforman en *esquizontes.* Cuando el eritrocito se rompe, el ciclo se repite con una invasión de otros erotrocitos.
- En la infección causada por *P. vivax* o *P. ovale,* la forma latente llamada *hipnozoíto*, permanece en los hepatocitos generando paludismo entre tres semanas hasta más de un año después.
- Algunos parásitos evolucionan para convertirse en formas sexuales de vida prolongada llamadas *gametocitos.*
- Los eritrocitos infectados con *P. falciparum* exhiben *citoadherencia* (se fijan al endotelio venular y capilar), formación de rosetas (se fijan a los eritrocitos no infectados) y *aglutinación* (se fijan a otros eritrocitos infectados). El resultado es el secuestro de *P. falciparum* en ciertos órganos vitales, con lo que se subestima (con base en la parasitemia) el número de parásitos existentes en el organismo. El secuestro es esencial para la patogenia del paludismo por *P. falciparum* pero no es manifiesto en las otras tres formas "benignas".
- En las personas sin inmunidad, la infección desencadena mecanismos inespecíficos de defensa del hospedador como filtración esplénica. Al tener contacto repetido con el paludismo se forma una respuesta inmunitaria específica que limita el grado de parasitemia. Con el tiempo, los pacientes adquieren inmunidad contra la enfermedad pero siguen susceptibles a la infección. Ciertos trastornos genéticos que son más comunes en las áreas endémicas protegen contra la muerte por paludismo (p. ej., drepanocitosis, ovalocitosis, talasemia y deficiencia de G6PD).

Características clínicas

- Al principio la infección se acompaña de fiebre y síntomas inespecíficos (cefalea, fatiga, mialgias). El paciente también manifiesta con frecuencia náuseas, vómito y ortostasis.
- Los picos febriles a intervalos regulares sugieren la infección por *P. vivax* o *P. ovale.*
- Otras veces se acompaña de esplenomegalia, anemia leve, hepatomegalia e ictericia.
- El paludismo por *P. falciparum* causa disfunción de múltiples órganos.
  1. Paludismo cerebral: coma, obnubilación, delirio, encefalopatía simétrica difusa sin signos neurológicos focales. Las convulsiones son frecuentes en los niños.

2. Signos de mal pronóstico: hipoglucemia, en especial en niños y mujeres embarazadas (empeora con el tratamiento con quinina o quinidina); acidosis; edema pulmonar no cardiógeno; insuficiencia renal; anemia pronunciada y anormalidades de la coagulación; ictericia intensa y disfunción hepática.

- Paludismo en el embarazo: en las embarazadas esta infección suele ser grave. A menudo provoca trabajo de parto prematuro, óbitos, recién nacidos con bajo peso al nacer y sufrimiento fetal.
- Paludismo en niños: la mayoría de los pacientes que mueren por paludismo son niños. Es frecuente la presencia de convulsiones, coma, hipoglucemia, acidosis y anemia grave.
- Paludismo transfusional: tiene un periodo de incubación más corto que el del paludismo que se adquiere en forma natural.
- Esplenomegalia tropical: respuesta anormal a las infecciones repetidas. Estos pacientes padecen esplenomegalia masiva y, en menor grado, hepatomegalia. Hay sensación de pesantez en el abdomen.

Diagnóstico

- Para el diagnóstico es necesario demostrar la presencia de formas asexuales del parásito en los frotis de sangre periférica. La tinción que se prefiere es la de Giemsa, pero se pueden usar otras (p. ej., de Wright). Se examinan frotis tanto de gota gruesa como de gota fina. Los primeros concentran a los parásitos entre 40 y 100 veces más que los segundos y aumentan la sensibilidad diagnóstica. Si la sospecha clínica es alta y los frotis son negativos, se deben repetir cada 12 a 24 horas durante dos días.
- Existen pruebas rápidas de diagnóstico con tira reactiva o detección de anticuerpos en papel absorbente que se basan en la presencia de anticuerpos contra *P. falciparum.*
- El grado de parasitemia se calcula en un frotis de gota fina y se expresa como el número de eritrocitos parasitados por 1000 glóbulos rojos.
- Otros análisis: anemia, velocidad de sedimentación globular acelerada, plaquetopenia (hasta $10^5/\mu l$).

Rx Tratamiento del paludismo

Véase el **cuadro 115-1** para las opciones terapéuticas.

- Las combinaciones a base de artemisinina se recomiendan como tratamientos de primera línea contra el paludismo por *P. falciparum.* Sin embargo, estos fármacos no se encuentran disponibles en Estados Unidos para el tratamiento del paludismo por *P. falciparun* no complicado.
- Fiebre terciaria maligna: el tratamiento con derivados parenterales hidrosolubles de artemisinina reduce el índice de mortalidad 35% frente a las cifras obtenidas con quinina. En Estados Unidos se consigue artesunato de administración IV para las urgencias a través de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) marcando a la línea telefónica: CDC Malaria Hotline al 770-488-7788 o al CDC Emergency Operations Centers al 770-488-7100.
- Cuando se administra quinidina para el tratamiento del paludismo por *P. falciparum* es necesario vigilar la función cardiaca. Si el intervalo QT se prolonga (>0.6 s) y el QRS se ensancha más de 25%, significa que es necesario reducir la velocidad de la infusión.
- Los pacientes con fiebre terciaria maligna necesitan cuidados intensivos por parte de enfermería y una vigilancia estrecha. No deben recibir medicamentos complementarios, incluidos glucocorticoides o heparina. En los casos más graves se puede contemplar la posibilidad de una exsanguinotransfusión pero sus indicaciones todavía no se establecen. En los pacientes inconscientes, la glucemia se debe medir cada 4 a 6 h. A los pacientes con glucemias menores de 2.2 mmol/L (<40 mg/100 ml) o a aquellos que reciben quinina o quinidina IV, se les debe administrar solución glucosada IV.
- El recuento de parásitos y el hematócrito se deben medir cada 6 a 12 h.

CUADRO 115-1 ESQUEMAS PARA EL TRATAMIENTO DEL PALUDISMO

Tipo de enfermedad o tratamiento	Esquema(s)
Paludismo no complicado	
Cepas conocidas sensibles a la cloroquina de *Plasmodium vivax, P. malariae, P. ovale, P. falciparum*[a]	Cloroquina (10 mg de base/kg de inmediato, seguidos de 5 mg/kg a las 12, 24 y 36 h o 10 mg/kg a las 24 h y 5 mg/kg a las 48 h) *o* Amodiaquina (10 a 12 mg de base/kg/día durante 3 días)
Tratamiento radical para la infección por *P. vivax* o *P. ovale*	Además de cloroquina o amodiaquina como ya se señaló, primaquina (0.25 de base/kg/día; 0.375 a 0.5 mg de base/kg/día en el sureste de Asia y Oceanía) durante 14 días para prevenir las recaídas. En caso de deficiencia leve de G6PD, 0.75 mg de base/kg una vez a la semana durante 6 semanas. No se debe administrar primaquina en caso de deficiencia grave de G6PD
Paludismo sensible por *P. falciparum*[b]	Artesunato[c] (4 mg/kg/día durante 3 días) *más* sulfadoxina (25 mg/kg)/ pirimetamina (1.25 mg/kg) en dosis única *o* Artesunato[c] (4 mg/kg/día durante 3 días) *más* amodiaquina (10 mg de base/kg/día durante 3 días)[d]
Paludismo por *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos	Ya sea artemeter-lumefantrina[c] (1.5/9 mg/kg c/12 h durante 3 días con los alimentos) o artesunato[c] (4 mg/kg/día durante 3 días) *más* Mefloquina (25 mg de base/kg –ya sea 8 mg/kg/día durante 3 días o 15 mg/kg en el día 2 y posteriormente 10 mg/kg en el día 3)[d]
Tratamiento de segunda línea/tratamiento del paludismo importado	Ya sea artesunato[c] (2 mg/kg/día durante 7 días) o quinina (10 mg de sal/kg c/8 h durante 7 días) *Más uno de los siguientes 3*: 1. Tetraciclina[e] (4 mg/kg c/6 h durante 7 días) 2. Doxiciclina[e] (3 mg/kg/día durante 7 días) 3. Clindamicina (10 mg/kg c/12 h durante 7 días) *o* Atovacuona-proguanilo (20/8 mg/kg/día durante 3 días con los alimentos)

(*continúa*)

CUADRO 115-1 ESQUEMAS PARA EL TRATAMIENTO DEL PALUDISMO (*CONTINUACIÓN*)

Tipo de enfermedad o tratamiento	Esquema(s)
Fiebre terciaria maligna[f]	
	Artesunato[c] (2.4 mg/kg de inmediato IV, seguido de 2.4 mg/kg a las 12 y 24 h y posteriormente diariamente si es necesario)[g] *o* Artemeter[c] (3.2 mg/kg de inmediato IM, seguido de 1.6 mg/kg/día) *o* Dihidrocloruro de quinina (20 mg de sal/kg[h] administrados durante 4 h, seguido de 10 mg de sal/kg IV durante 2 a 8 h cada 8 h[i]) *o* Quinidina (10 mg de base/kg[h] administrados IV durante 1 a 2 h, seguido de 1.2 mg de base/kg por hora[i] con vigilancia electrocardiográfica)

[a] En la actualidad existen muy pocas regiones con paludismo sensible a la cloroquina (fig. 203-2).
[b] En las regiones donde se sabe que el fármaco auxiliar al artesunato es efectivo.
[c] Los derivados de la artemisinina no están registrados en Estados Unidos y otros países de clima templado.
[d] Existen combinaciones de preparaciones con dosis fijas.
[e] No se debe administrar tetraciclina ni doxiciclina a las mujeres embarazadas o niños <8 años de edad.
[f] El tratamiento oral se debe restituir tan pronto como el paciente se recupere lo suficiente como para ingerir líquidos por vía oral.
[g] El artesunato es el fármaco de elección cuando está disponible. Los resultados de varios de estudios del sureste de Asia demuestran una reducción mayor de 35% en el índice de mortalidad que con la quinina. El paludismo grave en los niños con un alto índice de contagio tiene características distintas; por lo tanto, se están llevando a cabo estudios clínicos en África comparando al artesunato con la quinina para definir si alguna ofrece algún beneficio en cuanto a supervivencia en los niños africanos.
[h] No se debe administrar una dosis de carga cuando ya se ha administrado una dosis terapéutica de quinina o quinidina en las 24 horas previas. Algunos expertos recomiendan administrar una dosis menor de quinidina.
[i] Se pueden administrar infusiones en solución salina al 0.9% y glucosa al 5 o 10%. La velocidad de la infusión a base de quinina o quinidina se debe vigilar en forma estrecha.
Nota: G6PD, deshidrogenasa de glucosa 6 fosfato.

- Es necesario estar alerta por la posibilidad de vómito durante una hora después de administrar el tratamiento oral contra el paludismo; se debe repetir la dosis en caso de vómito.
- La primaquina erradica a las formas persistentes del hígado y previene las recaídas en el caso de paludismo por *P. vivax* y *P. ovale*. Es importante descartar la posibilidad de deficiencia de deshidrogenada de glucosa 6-fosfato antes de iniciar el tratamiento.

Prevención. Medidas personales de protección. Las medidas que protegen a los individuos contra la infección son evitar el contacto con los mosquitos durante su horario principal de alimentación (al atardecer) y el uso de repelentes de insectos que contienen N,N-dietil-meta-toluamida (DEET) (10-35%) o (cuando el DEET es inaceptable) picaridina (7%), uso de ropa adecuada y mosquiteros impregnados con insecticidas alrededor de la cama.

Quimioprofilaxis. Véase el cuadro 115-2 para las opciones profilácticas.

- La mefloquina es el único medicamento que se recomienda para las embarazadas que viajan a regiones con paludismo farmacorresistente y se considera seguro en el segundo y tercer trimestres.
- Los CDC ofrecen información las 24 h sobre viajes y paludismo.

CUADRO 115-2 MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN LA PROFILAXIS DEL PALUDISMO

Medicamento	Uso	Dosis del adulto	Dosis pediátrica	Comentarios
Atovacuona/proguanilo	Profilaxis en las regiones con *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina o mefloquina	1 tableta VO para adulto[a]	5 a 8 kg: $^1/_2$ tableta pediátrica diariamente[b] ≥8 a 10 kg: $^3/_4$ de tableta pediátrica diariamente ≥10 a 20 kg: 1 tableta pediátrica diariamente ≥20 a 30 kg: 2 tabletas pediátricas diariamente ≥30 a 40 kg: 3 tabletas pediátricas diariamente ≥40 kg: 1 tableta de adulto diariamente	Iniciar 1 a 2 días antes del viaje a la región palúdica. Ingerir diario a la misma hora mientras permanezca en la región palúdica y durante 7 días después de abandonarla. La atovacuona-proguanilo está contraindicada en personas con daño renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). No se recomienda en niños que pesan <5 kg, mujeres embarazadas o lactando a lactantes que pesan <5 kg. La atovacuona/proguanilo se debe consumir con alimentos o alguna bebida láctea.
Fosfato de cloroquina	Profilaxis únicamente en las regiones con *P. falciparum* sensible a la cloroquina[c]	300 mg de base (500 mg de sal) VO una vez a la semana	5 mg de base/kg (8.3 mg de sal/kg) VO, una vez a la semana, hasta un máximo de 300 mg de base	Iniciar 1 a 2 semanas antes del viaje. Tomarlo cada semana el mismo día mientras permanece en áreas palúdicas y durante 4 semanas después de salir de ellas. El fosfato de cloroquina puede exacerbar la psoriasis.
Doxiciclina (numerosos nombres comerciales y genéricos)	Profilaxis en las regiones con *P. falciparum* resistente a la cloroquina o mefloquina[c]	100 mg VO diario	≥8 años de edad: 2 mg/kg, hasta la dosis del adulto	Inicie 1 a 2 días antes de viajar a la región palúdica. Tomarla cada semana el mismo día mientras permanezca en la región palúdica y durante 4 semanas después de salir de ella. Doxiciclina está contraindicada en niños <8 años de edad y en mujeres embarazadas.
Sulfato de hidroxicloroquina	Alternativa de la cloroquina para la profilaxis primaria únicamente en las regiones con *P. falciparum* sensible a la cloroquina[c]	310 mg de base (400 mg de sal) VO una vez a la semana	5 mg de base/kg (6.5 mg de sal/kg) VO, una vez a la semana, hasta la dosis máxima del adulto de 310 mg de base	Inicie 1 a 2 semanas antes de viajar a la región palúdica. Consuma cada semana el mismo día mientras permanezca en la región palúdica y durante 4 semanas después de abandonarla. La hidroxicloroquina exacerba la psoriasis.

Mefloquina	Profilaxis en las regiones con *P. falciparum* resistente a la cloroquina	228 mg de base (250 mg de sal) VO, una vez a la semana	≤9 kg: 4.6 mg de base/kg (5 mg de sal/kg) VO, una vez a la semana 10-19 kg: $^1/_4$ de tableta una vez a la semana 20-30 kg: $^1/_2$ tableta una vez a la semana 31-45 kg: $^3/_4$ de tableta una vez a la semana ≥46 kg: 1 tableta una vez a la semana	Inicie 1 o 2 semanas antes de viajar a la región palúdica. Consuma cada semana el mismo día mientras permanezca en la región palúdica y durante 4 semanas después de abandonarla. La mefloquina está contraindicada en personas alérgicas a este fármaco o compuestos similares (p. ej., quinina y quinidina) y en personas con depresión activa o reciente, trastorno de ansiedad generalizada, psicosis, esquizofrenia o enfermedades psiquiátricas mayores o convulsiones. Utilice con cautela en las personas con alteraciones psiquiátricas o antecedente de depresión. La mefloquina no se recomienda en personas con anomalías de la conducción cardiaca.
Primaquina	Opción para la profilaxis en circunstancias especiales	30 mg de base (52.6 mg de sal) VO, diario	0.5 mg de base/kg (0.8 mg de sal/kg) VO, diario hasta la dosis del adulto; se debe tomar con los alimentos	Inicie 1 o 2 semanas antes de viajar a la región palúdica. Consuma diario a la misma hora mientras permanezca en la región palúdica y durante 7 días después de abandonarla. La primaquina está contraindicada en personas con deficiencia de G6PD1. También está contraindicada en el embarazo y lactancia, a menos que el lactante tenga una concentración de G6PD normal demostrada. Utilice consultando con un experto en paludismo.
Primaquina	Se utiliza como tratamiento contra las supuestas recaídas (profilaxis terminal) para reducir el riesgo de recaídas por *P. vivax* y *P. ovale*	30 mg de base (52.6 mg de sal) VO, diario durante 14 días después de abandonar la región palúdica	0.5 mg de base/kg (0.8 mg de sal/kg) hasta la dosis del adulto, VO diario, durante 14 días después de abandonar la región palúdica	Este tratamiento está indicado para personas que han tenido contacto prolongado con *P. vivax* o *P. ovale*. También está contraindicado en personas con deficiencia de G6PD1, durante el embarazo y la lactancia a menos que el lactante tenga una concentración normal de G6PD demostrada.

[a] Una tableta de adulto contiene 250 mg de atovacuona y 100 mg de clorhidrato de proguanilo.
[b] Una tableta pediátrica contiene 62.5 mg de atovacuona y 25 mg de clorhidrato de proguanilo.
[c] En muy pocas regiones del mundo existe paludismo sensible a la cloroquina (fig. 203-3, en HPMI-17).
Fuente: CDC:*http://www.cdc.gov/travel/contentMalariaDrugsHC.aspex*

BABESIOSIS

Causa. La babesiosis es causada por un protozoo intraeritrocítico del género *Babesia. B. microti* es la especie más común en Estados Unidos. *B. divergens* es la causa de esta enfermedad en Europa.

Epidemiología. En Estados Unidos, esta infección predomina a lo largo de la costa noreste. La garrapata de la familia *Ixodidae* (*Ixodes sacpularis* en Estados Unidos e *I. ricinus* en Europa) transmite al parásito.

Características clínicas

- El periodo de incubación por lo general es de una a seis semanas. El inicio es gradual y se caracteriza por fiebre, fatiga, mialgias, artralgias y, con menos frecuencia, disnea, cefalea, anorexia y náusea. Los pacientes presentan hepatoesplenomegalia leve, anemia, trombocitopenia y enzimas hepáticas elevadas. La parasitemia varía de 1 a 10% en el paciente inmunocompetente y hasta 85% en los pacientes asplénicos.
- Algunas complicaciones son insuficiencia respiratoria, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia cardiaca congestiva e insuficiencia renal. Los pacientes con inmunodepresión (p. ej., pacientes infectados con VIH, asplenia), sujetos con enfermedad de Lyme y los individuos mayores de 50 años de edad padecen una variedad más grave de la enfermedad.
- *B. divergens* genera una enfermedad grave (con frecuencia letal) en los pacientes asplénicos. Esta enfermedad se caracteriza por fiebre elevada, anemia hemolítica, ictericia e insuficiencia renal.

Diagnóstico. Los frotis de gota fina con tinción de Giemsa, permiten identificar a los parásitos intraeritrocíticos *Babesia*, que adquieren aspecto anular, oval o piriforme. Los más frecuentes son en forma de anillo y se parecen a *P. falciparum* pero sin el pigmento. La presencia de tétradas ("cruces maltesas") formadas por cuatro merozoítos en gemación, son patognomónicas de *B. microti* y otras especies pequeñas de *Babesia.* Los CDC ofrecen una prueba de anticuerpos indirectos con inmunofluorescencia para *B. microti.* El mejor método para diagnosticar una infección leve pero persistente es la reacción en cadena de la polimerasa en sangre.

Rx Tratamiento de la babesiosis

- Enfermedad leve: atovacuona (750 mg c/12 h, VO) más azitromicina (500-1000 mg/día VO el primer día, seguido de 250 mg/día VO en los pacientes inmunocompetentes o 600-1000 mg/día VO en los pacientes inmunodeprimidos) durante siete a 10 días.
- Infecciones graves: clindamicina (300 a 600 mg c/6 h IV o 600 mg c/8 h VO) más quinina (650 mg c/6 a 8 h, VO). Considere la posibilidad de una exsanguinotransfusión.
- Infección por *B. divergens*: exsanguinotransfusión inmediata; clindamicina (600 mg c/6 a 8 h, IV) y quinina (650 mg c/8 h, VO).

LEISHMANIOSIS

Etiología. *Leishmania* spp. es un protozoo intracelular obligado que es endémico en los trópicos, subtrópicos y sureste de Europa. Por lo general los miembros del complejo *L. donovani* causan la leishmaniosis visceral; *L. tropica, L. major* y *L. aethiopica* generan la leishmaniosis cutánea del Viejo Mundo, y los miembros del complejo *L. mexicana* causan la leishmaniosis cutánea americana o del Nuevo Mundo. La leishmaniosis es una zoonosis transmitida por vectores por la mordedura del flebótomo hembra. El parásito introduce su promastigote flagelado en el mamífero hospedador transformándolo en un amastigote no flagelado dentro de los macrófagos.

Epidemiología, prevención y control

- Alrededor de 90% de los casos de leishmaniosis visceral ocurre en el sureste de Asia, India, África oriental y América (con un índice especialmente elevado en el noreste de Brasil). Más de 90% de los casos cutáneos ocurre en Afganistán, Medio Oriente, Brasil y Perú.
- Se deben diseñar medidas preventivas y de contención según cada circunstancia. Algunas medidas de protección personal son reducir al mínimo las actividades nocturnas (cuando son activos los flebótomos), utilizar ropa protectora y repelente de insectos.

Características clínicas

Leismaniosis visceral

- El periodo de incubación varía de semanas a meses e incluso años. Las manifestaciones de esta enfermedad son agudas, subagudas o crónicas.
- Kala-azar: el cuadro clásico es el de un paciente caquéctico, febril, con esplenomegalia masiva, hepatomegalia y una enfermedad muy grave.
- Los resultados anormales de laboratorio son pancitopenia, hipergammaglobulinemia e hipoalbuminemia.
- El diagnóstico se contempla en todo paciente infectado con VIH que ha viajado a una región endémica y padece una enfermedad visceral.

Leismaniosis cutánea

- Después de un periodo de incubación de semanas a meses, las lesiones papulares degeneran en placas (que pueden ser lisas, escamosas o nodulares y algunas veces se forman úlceras centrales) y luego en cicatrices atróficas. Las lesiones tanto activas como las cicatrizadas generan una morbilidad considerable. *L. aethiopica* y *L. mexicana* causan lesiones cutáneas no ulceradas crónicas y diseminadas. La leishmaniosis recidivante es causada por *L. tropica* y se manifiesta en forma de una sola lesión en la mejilla que se extiende lentamente con cicatrización central.
- Algunas veces se acompaña de adenopatía regional, lesiones primarias y satélites múltiples, es posible que se presente infección bacteriana superpuesta.

Leismaniosis mucosa. Esta secuela deformante de la leishmaniosis cutánea del Nuevo Mundo es secundaria a la diseminación de los parásitos desde la piel hasta la mucosa nasobucofaríngea. Primero provoca síntomas nasales persistentes como epistaxis con eritema y edema de la mucosa, seguidos de una destrucción ulcerosa progresiva.

Diagnóstico

- Leishmaniosis visceral: el diagnóstico se establece identificando a los amastigotes en frotis teñidos (p. ej., con Giemsa) o cultivando las muestras de tejido obtenidos por aspiración o biopsias de bazo, hígado, médula ósea o ganglios linfáticos. La aspiración esplénica tiene un riesgo elevado de hemorragia. En las circunstancias correctas una muestra seropositiva se considera diagnóstica; la sensibilidad de la serología es menor en los pacientes con VIH.
- Leishmaniosis cutánea y mucosa: el diagnóstico se establece examinando muestras de lesiones cutáneas y ganglios linfáticos obtenidas por medio de aspiración y biopsia. La serología no es útil.

Rx Tratamiento de la leishmaniosis

- Leishmaniosis visceral: los fármacos de primera línea son los compuestos pentavalentes de antimonio (Sb^v), estibogluconato sódico y antimonato de meglumina (20 mg/kg/día, IV o IM durante 28 días). Se recomienda utilizar anfotericina B (ya sea desoxicolato o complejo lipídico) (dosis total, 15 a 20 mg/kg) en las regiones con resistencia al Sb^v (p. ej., noreste de India). El fármaco que se administra por vía oral, miltefosina (2.5 mg/kg/día, durante 28 días) es efectivo pero se debe utilizar con cautela para evitar el surgimiento de resistencia. El tratamiento con Sb^v se acompaña de efectos adversos considerables pero reversibles (dolor mus-

cular, malestar general, pruebas de funcionamiento hepático elevadas, pancreatitis química) cuya frecuencia aumenta conforme se prolonga el tratamiento.
- Leishmaniosis cutánea: la decisión de administrar tratamiento en un caso de leishmaniosis cutánea depende de las metas terapéuticas (p. ej., acelerar la cicatrización, reducir la morbilidad), factores parasitarios (p. ej., tropismo hístico y sensibilidad farmacológica) y el grado de gravedad de las lesiones (p. ej., las que se encuentran ubicadas en la cara). El tratamiento más efectivo es la administración de Sb^v (20 mg/kg/día durante 20 días); también la anfotericina B convencional suele ser efectiva. La eficacia de los fármacos orales depende de la especie y cepa. En los casos sin diseminación local demostrada se puede contemplar la posibilidad de administrar tratamiento local.
- Leishmaniosis mucosa: el Sb^v o la anfotericina B convencional son efectivos. La miltefosina oral también es prometedora. Los glucocorticoides están indicados cuando el paciente manifiesta deterioro respiratorio después de iniciado el tratamiento.

TRIPANOSOMIOSIS

ENFERMEDAD DE CHAGAS

Etiología y patología. *Trypanosoma cruzi* es la causa de la enfermedad de Chagas (conocida como tripanosomiosis americana) y se transmite entre los mamíferos por redúvidos hematófagos. Una semana después de la invasión parasitaria aparece una lesión inflamatoria indurada en el sitio de entrada y el microorganismo se disemina a través de los linfáticos y la circulación, a menudo parasita más el músculo.

Epidemiología. La enfermedad de Chagas es la parasitosis más importante en América Latina. *T. cruzi* se encuentra principalmente entre las personas de bajos recursos de la zona rural de México, Centro y Sudamérica. Se calcula que 12 millones de personas se encuentran infectadas, con 25 000 muertes anuales.

Características clínicas
- *Enfermedad aguda:* aparece un área indurada de eritema y edema (*chagoma*) con linfadenopatía circunscrita. El *signo de Romaña* (edema unilateral no doloroso de los párpados y los tejidos perioculares) aparece cuando el sitio de entrada es la conjuntiva.
  1. Se acompaña de malestar general, fiebre, anorexia, exantema, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia.
  2. Una vez que los síntomas desaparecen en forma espontánea, el paciente entra en una fase asintomática.
- *Enfermedad crónica:* se manifiesta entre varios años o décadas después de la infección inicial.
  1. Corazón: trastornos del ritmo, miocardiopatía dilatada, tromboembolia. Algunas veces se acompaña de bloqueo de la rama derecha del haz de His y otras anormalidades de la conducción.
  2. Megaesófago: disfagia, odinofagia, dolor torácico y aspiración. La pérdida de peso, la caquexia y las infecciones pulmonares provocan la muerte.
  3. Megacolon: dolor abdominal, estreñimiento crónico. El megacolon avanzado genera obstrucción, vólvulo, septicemia y la muerte.

Diagnóstico. El examen microscópico de la sangre fresca anticoagulada o de la capa leucocítica revela la presencia de organismos móviles. También se pueden utilizar frotis de gota fina y de gota gruesa con tinción de Giemsa. Cuando fracasan los intentos para observar al microorganismo se realiza una PCR o hemocultivo. La enfermedad de Chagas crónica se diagnostica identificando a los anticuerpos específicos. Esta prueba varía en sensibilidad y especificidad; uno de los principales problemas son los resultados falsos positivos. Un resultado positivo se debe confirmar cuando menos con dos análisis. La *U.S. Food and Drug Administration* aprobó un análisis para estudiar la sangre y los órganos de donadores en busca de *T. cruzi*.

Rx Tratamiento de la enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas aguda se trata con nifurtimox, que reduce la duración de los síntomas, la parasitemia y el índice de mortalidad, pero cura sólo a ~70% de los pacientes. En los casos agudos el tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible. Los adultos reciben de 8 a 10 mg/kg/día, divididos en cuatro dosis orales durante 90 a 120 días. Los niños y adolescentes reciben dosis mayores. Algunos efectos adversos del fármaco son dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómito, pérdida de peso y reacciones neurológicas como inquietud, desorientación, insomnio, parestesias y convulsiones. En América Latina, el medicamento de elección es el benznidazol (5 mg/kg/día durante 60 días). El benznidazol genera neuropatía periférica, eritema y granulocitopenia. El tratamiento de la enfermedad de Chagas crónica es controvertido. El consenso actual de los expertos de América Latina es que los pacientes mayores de 18 años de edad deben recibir tratamiento.

ENFERMEDAD DEL SUEÑO

Etiología y epidemiología. La enfermedad del sueño (tripanosomosis africana de los humanos) es causada por parásitos del complejo *T. brucei* y transmitida por la mosca tsetsé. *T. b. rhodesiense* es la causa de la variedad que se observa en el este de África y *T. b. gambiense* de la variedad que se observa en África occidental. Durante la primera fase de la infección, los parásitos se diseminan a través de los linfáticos y la circulación. Durante la segunda fase invaden el sistema nervioso central. La tripanosomosis africana occidental predomina en poblaciones rurales y rara vez infecta a los turistas. La tripanosomosis africana oriental tiene como reservorio a los antílopes y al ganado; los turistas se pueden infectar al visitar las regiones donde habitan animales de caza infectados y vectores.

Características clínicas. Algunas veces se forma un chancro doloroso en el sitio de la inoculación. La fase I se caracteriza por episodios de fiebre elevada que alternan con periodos afebriles y por linfadenopatía con algunos ganglios de consistencia ahulada y no dolorosos. El *signo de Winterbottom* (hipertrofia de los ganglios del triángulo cervical posterior) es un signo clásico. Con frecuencia se acompaña de prurito y exantema maculopapular. También existe malestar general, cefalea, artralgias, hepatoesplenomegalia y otras manifestaciones inespecíficas. Durante fase II, el paciente manifiesta indiferencia progresiva y somnolencia diurna, estado que en ocasiones alterna con inquietud e insomnio. Algunos signos extrapiramidales son movimientos coreiformes, temblores y fasciculaciones; la ataxia es frecuente. El deterioro neurológico progresivo degenera en coma y muerte. La tripanosomiasis africana oriental es más aguda y, sin tratamiento, por lo general provoca la muerte en semanas o meses.

Diagnóstico. El parásito se observa en el líquido que se obtiene del chancro, en los frotis sanguíneos de gota fina o gota gruesa, en las muestras de aspiración de los ganglios linfáticos, en las biopsias de médula ósea o en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Siempre que se considere la posibilidad de este diagnóstico se debe examinar el LCR. Con frecuencia se observa una mayor presión de abertura, mayor contenido de proteínas y de mononucleares. Los parásitos se observan en el sedimento del LCR centrifugado.

Rx Tratamiento de la enfermedad del sueño

El tratamiento produce numerosos efectos adversos y debe ser vigilado de manera estrecha.

- Enfermedad en fase I
  - Tripanosomiasis africana oriental: suramina (una dosis de prueba de 100 a 200 mg seguida de 20 mg/kg IV los días 1, 5, 12, 18 y 26). Algunas veces causa fiebre, fotofobia, prurito, artralgias, erupciones cutáneas y daño renal. Las reacciones graves (choque, convulsiones) son letales.

Tripanosomosis africana occidental: pentamidina (4 mg/kg diario, IM o IV durante 10 días). Algunos de sus efectos adversos más graves son los nefrotóxicos, función hepática anormal, neutropenia, hipoglucemia y abscesos estériles. Su alternativa es la suramina.

- Enfermedad en fase II

  Tripanosomosis africana oriental: melarsoprol (2 a 3.6 mg/kg/día, divididos en tres dosis durante tres días; una semana después, 3.6 mg/kg dividido en tres dosis durante tres días; una semana después se repite el último esquema). Con el fin de reducir la encefalopatía por melarsoprol se administra prednisolona (1 mg/kg, hasta 40 mg/día, iniciando uno a dos días después de la primera dosis de melarsoprol y continuar hasta la última dosis).

  Tripanosomosis africana occidental: el fármaco de primera línea es la eflornitina (400 mg/kg/día, dividido en cuatro dosis durante dos semanas) y su alternativa es el melarsoprol.

TOXOPLASMOSIS

Etiología y epidemiología. La toxoplasmosis es causada por el parásito intracelular, *Toxoplasma gondii*. En Estados Unidos y la mayor parte de los países europeos, el índice de seroconversión aumenta con la edad y la exposición. Los hospedadores definitivos son los gatos y sus presas. La transmisión ocurre cuando el ser humano consume ovocitos de la tierra contaminada o quistes en la carne cruda. Durante el embarazo, la infección aguda con *T. gondii* se transmite al feto en 33% de los casos. Puede haber infección congénita cuando la madre se infecta menos de seis meses antes de la concepción y es cada vez más frecuente a lo largo del embarazo, con una probabilidad de 65% si la madre se infecta durante el tercer trimestre.

Patogenia. Tanto la inmunidad humoral como la celular son importantes, pero por lo general la infección persiste. Esta infección permanece subclínica de por vida. Los hospedadores no controlan la infección; algunas veces provoca destrucción focal progresiva y falla de órganos múltiples.

Características clínicas

- En el hospedador inmunocompetente la toxoplasmosis suele ser asintomática y autolimitada y no requiere tratamiento; entre 80 a 90% de los casos pasa desapercibido. El dato más común es la linfadenopatía cervical; los ganglios son indoloros y ligeramente inflamados. En ocasiones provoca una linfadenopatía generalizada. Entre 20 y 40% de los pacientes con linfadenopatía manifiesta fiebre, cefalea, malestar general y fatiga.
- Los más susceptibles son los pacientes con inmunodepresión, incluidos los individuos con SIDA y los que reciben inmunosupresores por algún trastorno linfoproliferativo. La mayor parte de los casos clínicos es secundario a una infección latente reactivada.
  1. Sistema nervioso central: es el principal sitio afectado. Algunos datos son encefalopatía, meningoencefalitis y tumores. Los pacientes presentan cambios en el estado mental, fiebre, convulsiones, cefalea y afasia. Los sitios que se dañan con más frecuencia son el tallo cerebral, los ganglios basales, la hipófisis y la unión corticomedular.
  2. Neumonía: la disnea, fiebre y tos seca degeneran en insuficiencia respiratoria. Con frecuencia la neumonía por *Toxoplasma* se confunde con neumonía por *Pneumocystis*.
  3. Sitios diversos: aparato digestivo, páncreas, ojos, corazón e hígado.
- La infección congénita afecta 400 a 4 000 lactantes cada año en Estados Unidos. La toxoplasmosis grave, que se manifiesta por hidrocefalia, microcefalia, retraso mental y coriorretinitis es más frecuente mientras más pronto se contraiga la infección.

- Infección ocular: se calcula que *T. gondii* causa ~35% de todos los casos de coriorretinitis en Estados Unidos y Europa. La mayor parte de los casos es infección congénita. Se caracteriza por visión borrosa, escotomas, fotofobia y dolor ocular; algunas veces se daña la mácula con ceguera central. En la exploración física se observan placas algodonosas de color amarillo blancuzco con bordes definidos de hiperemia. Las lesiones antiguas son placas blanquecinas con bordes definidos y manchas negras.

Diagnóstico

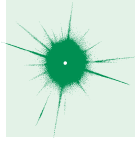
- La toxoplasmosis aguda se diagnostica demostrando la presencia de taquizoítos en los tejidos o bien la presencia simultánea de anticuerpos séricos IgM e IgG contra *T. gondii*.
- En los pacientes con SIDA, la infección se diagnostica de manera tentativa con base en el cuadro clínico y una prueba positiva de anticuerpos IgG contra *T. gondii*. En estos pacientes, la tomografía computadorizada o resonancia magnética del encéfalo presentan lesiones que a menudo son múltiples y resaltan con el medio de contraste. En ocasiones una sola lesión corresponde a un linfoma del SNC y no a toxoplasmosis.
- La toxoplasmosis congénita se diagnostica por medio de PCR del líquido amniótico (para detectar al gen B1 del parásito) y por la persistencia de los anticuerpos IgG o una concentración positiva de IgM después de la primera semana de vida; los anticuerpos IgG se deben medir cada dos meses.
- La toxoplasmosis ocular se diagnostica al observar la lesión típica durante la exploración oftalmológica y demostrando una concentración positiva de IgG.

Rx Tratamiento de la toxoplasmosis

- Infección congénita: pirimetamina diariamente (0.5 a 1 mg/kg) y sulfadiazina (100 mg/kg) por un año. Si la infección se diagnostica y trata de manera oportuna, hasta 70% de los niños mostrará resultados normales en las evaluaciones de seguimiento.
- Infección ocular: pirimetamina y sulfadiazina o clindamicina durante un mes.
- Pacientes inmunodeprimidos: pirimetamina (200 mg VO como dosis de carga, seguida de 50 a 75 mg/día) más sulfadiazina (4 a 6 g/díaVO, dividido en cuatro dosis) más leucovorina (10 a 15 mg/día). Otra opción es pirimetamina (75 mg/día) más clindamicina (450 mg c/8 h). A menudo se administran glucocorticoides para reducir el edema intracerebral. Después de cuatro a seis semanas (o después de obtener una mejoría radiográfica), el paciente puede cambiar a un tratamiento supresor crónico (profilaxis secundaria) con pirimetamina (25 a 50 mg/día) más sulfadiazina (2 a 4 g/día), pirimetamina (75 mg/día) más clindamicina (450 mg c/8 h) o pirimetamina sola (50 a 75 mg/día).

Quimioprofilaxis. El riesgo de contraer esta enfermedad es muy elevado entre los pacientes con SIDA que son seropositivos para *T. gondii* y tienen un recuento de linfocitos T CD4+ $<100/\mu l$. Deben recibir trimetoprim-sulfametoxazol (una tableta de doble potencia diaria) como profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis* y la toxoplasmosis. La profilaxis primaria o secundaria se puede suspender si después de instituir el tratamiento antirretrovírico, el recuento de linfocitos T CD4+ se eleva por arriba de $200/\mu l$ y permanece en este límite durante tres meses.

Medidas de protección personal. La infección por *Toxoplasma* se previene evitando el consumo de carne cruda y el contacto con objetos contaminados con ovoquistes (p. ej., la caja para la arena de los gatos).



Para una descripción más detallada, véase Reed SL, Davis CE, Cap. e16; y Moore TA, Cap. 201, pág. 1270; White NJ, Breman JG, Cap. 203, pág. 1280; Gelfand JA, Vannier E, Cap. 204, pág. 1294; Herwaldt BL, Cap. 205, pág. 1296; Kirchhoff LV, Cap. 206, pág. 1300, y Kasper LH, Cap. 207, pág. 1305, en HPMI-17.

116 Helmintosis e infestaciones por ectoparásitos

HELMINTOS

NEMÁTODOS

Los nemátodos o gusanos redondos que son importantes desde el punto de vista médico se clasifican en parásitos hísticos o intestinales.

Infestaciones por nemátodos hísticos

Triquinelosis. ***Etiología.*** *T. spiralis* y otras siete especies de *Trichinella* causan esta infestación en el ser humano.

Ciclo vital y epidemiología. La infestación es secundaria al consumo de carne (por lo general de cerdo) que contiene quistes con larvas de *Trichinella*. Durante la primera semana de la infestación las larvas invaden la mucosa del intestino delgado; durante la segunda y tercera semanas maduran hasta formar helmitos adultos, que liberan larvas nuevas que emigran a través de la circulación hasta el músculo estriado y se enquistan.

Características clínicas. Las infestaciones leves (<10 larvas por gramo de músculo) son asintomáticas. Cuando es mayor de 50 larvas por gramo de músculo la enfermedad es letal.

- Primera semana: diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas y vómito.
- Segunda semana: reacciones de hipersensibilidad con fiebre e hipereosinofilia; edema periorbitario y facial; hemorragias conjuntivales, retinianas y de los lechos ungueales; exantema maculopapular; cefalea; tos; disnea; disfagia. Estos pacientes por lo general mueren por miocarditis con arritmias o insuficiencia cardiaca congestiva y con menos frecuencia por neumonitis o encefalitis.
- Segunda y tercera semanas: miositis, mialgias, edema muscular, debilidad (en especial de los músculos extraoculares, bíceps, cuello, región lumbar y diafragma). Los síntomas alcanzan su punto máximo a las tres semanas; la convalecencia es prolongada.

Diagnóstico

- Eosinofilia en >90% de los pacientes, que alcanza su punto máximo de >50% a las dos a cuatro semanas.
- Elevación de la IgE y enzimas musculares; mayor concentración de los anticuerpos específicos hacia la tercera semana.
- El diagnóstico definitivo se establece identificando las larvas en la biopsia de cuando menos un gramo de tejido muscular. La cantidad de larvas es mayor cerca de las inserciones tendinosas.

Rx Tratamiento de la triquinelosis

Los medicamentos son ineficaces contra las larvas musculares, pero el mebendazol (200 a 400 mg c/8 h durante tres días; posteriormente 400 mg c/8 h durante ocho a 14 días) y el albendazol (400 mg c/12 h durante ocho a 14 días) actúan contra los parásitos que se encuentran en la fase intestinal. Los glucocorticoides (1 mg/kg/día durante cinco días) reducen la miositis y la miocarditis graves.

Prevención. Es importante cocinar el cerdo hasta que pierde su color rosado o congelarlo a 15°C durante tres semanas para eliminar a las larvas y evitar la infestación.

Larva migratoria visceral y ocular. ***Etiología.*** La mayor parte de los casos de larva migratoria es causada por *Toxocara canis*.

Ciclo vital y epidemiología. En el ser humano (con más frecuencia en preescolares) la infestación es secundaria al consumo de tierra contaminada con heces fecales de cachorro de perro que contiene huevecillos infectantes de *T. canis*. Las larvas penetran en la mucosa intestinal y se diseminan por vía hematógena a diversos órganos [p. ej., hígado, pulmones, sistema nervioso central (SNC)], provocando respuestas granulomatosas eosinófilas intensas.

Características clínicas. La infección intensa provoca fiebre, malestar general, anorexia, adelgazamiento, tos, sibilancias, exantemas y hepatoesplenomegalia. En los niños mayores o adultos jóvenes genera una infestación ocular que comprende endoftalmitis, uveítis, coriorretinitis o un tumor eosinófilo que simula un retinoblastoma.

Diagnóstico. No se observan huevecillos en las heces fecales porque las larvas no forman gusanos adultos. Eosinofilia sanguínea hasta en 90%, leucocitosis e hipergammaglobulinemia. Los anticuerpos contra *Toxocara* se detectan por ELISA.

Rx Tratamiento de la larva migratoria visceral y ocular

Los glucocorticoides reducen las complicaciones inflamatorias. Las infestaciones oculares se tratan con albendazol (800 mg c/12 h en los adultos y 400 mg c/12 h en los niños) durante cinco a 20 días combinado con glucocorticoides.

Larva migratoria cutánea. Esta enfermedad es producida por larva de *Anchilostoma*, por lo general el de perro y gato conocido como *Ancylostoma braziliense*. Las larvas de la tierra contaminada penetran a través de la piel del ser humano; forman lesiones eritematosas en el trayecto de su migración y se desplazan a razón de varios centímetros por día. El prurito es intenso. Algunas veces se forman vesículas o ampollas. La ivermectina (dosis única de 200 μg/kg) o el albendazol (200 mg c/12 h durante 3 días) alivian los síntomas de esta infestación autolimitada.

Infestaciones intestinales por nemátodos. Los nemátodos intestinales infestan a más de 1000 millones de personas en las regiones con higiene deficiente del mundo, en especial en los países en vías de desarrollo de los trópicos o subtrópicos. Estos parásitos contribuyen a la desnutrición y a la menor capacidad para el trabajo.

Ascariosis. ***Causa.*** La causa de la ascariosis es *Ascaris lumbricoides*, el más largo de los nemátodos intestinales, que alcanza hasta 40 cm. Este parásito se transmite a través de tierra contaminada con heces fecales.

Ciclo vital. Los huevecillos que se degluten se rompen en el intestino, invaden la mucosa, migran hasta los pulmones, irrumpen en los alvéolos, ascienden por el árbol bronquial, son deglutidos, llegan al intestino delgado, maduran y producen hasta 240 000 huevecillos por día que son eliminados en las heces fecales.

Características clínicas. En la mayor parte de las infestaciones el número de gusanos no es excesivo y el paciente cursa sin síntomas. Durante la migración pulmonar del parásito, algunos pacientes manifiestan tos y dolor retroesternal, en ocasiones con disnea o esputo sanguinolento, fiebre y eosinofilia. Otros exhiben neumonitis eosinofílica (síndrome de Löeffler). Cuando el número de gusanos es elevado, provoca dolor, obstrucción del intestino delgado, perforación, vólvulus, obstrucción biliar y cólico o pancreatitis.

Hallazgos de laboratorio. Se observan huevecillos de *Ascaris* (65 × 45 μm) en las muestras de heces fecales. Algunos gusanos adultos se eliminan por las heces fecales o a través de la boca o la nariz. Durante la fase de desplazamiento pulmonar se pueden observar larvas en el esputo o en las muestras gástricas obtenidas por aspiración.

Rx Tratamiento de la ascariosis

Una dosis única de albendazol (400 mg), mebendazol (500 mg) o ivermectina (150 a 200 μg/kg) es efectiva. El pamoato de pirantel (dosis única de 11 mg/kg y hasta 1 g) es seguro durante el embarazo.

Anquilostomosis. ***Etiología.*** Dos especies de *Ancylostoma, Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*, provocan esta infestación en el ser humano.

Ciclo vital. Las larvas contagiosas penetran a través de la piel, llegan a los pulmones por vía hematógena, invaden los alvéolos, ascienden por las vías respiratorias, son deglutidas, alcanzan el intestino delgado, maduran hasta formar gusanos adultos que se adhieren a la mucosa y succionan sangre y líquido intersticial.

Características clínicas. La mayor parte de estas infestaciones es asintomática. La infestación crónica provoca deficiencia de hierro y, en personas con nutrición deficiente, anemia progresiva e hipoproteinemia, debilidad, disnea y despigmentación de la piel.

Hallazgos de laboratorio. Se observan huevecillos de *Ancylostoma* (40 por 60 μm) en las heces fecales. Algunas veces es necesario concentrar las heces fecales para diagnosticar una infestación leve.

Rx Tratamiento de la anquilostomosis

El abendazol (400 mg, dosis única), mebendazol (500 mg, dosis única) o pamoato de pirantel (11 mg/kg/día durante tres días) son efectivos. Además, se debe ofrecer apoyo nutricional, restitución de hierro y desparasitación conforme sean necesarios.

Estrongiloidosis. ***Etiología y epidemiología.*** A diferencia de otros helmintos, *Strongyloides stercoralis* se puede multiplicar en el ser humano, con lo que se producen ciclos de autoinfestación con las larvas producidas de manera endógena. La autoinfestación es más frecuente en los pacientes con inmunodepresión, incluidos los que reciben glucocorticoides. Estos pacientes sufren de hiperinfestación y diseminación generalizada de las larvas. Sin embargo, la enfermedad grave por *Strongyloides* es poco frecuente en pacientes con VIH.

Ciclo vital. La infestación surge cuando las larvas filariformes de la tierra contaminada con heces fecales penetran a través de la piel o las mucosas. Las larvas viajan por vía hematógena hacia los pulmones y los espacios alveolares, ascienden por el árbol bronquial y son deglutidas, llegando al intestino delgado donde maduran hasta formar helmintos adultos que penetran por la mucosa de la porción proximal del intestino delgado; los huevecillos se rompen en la mucosa intestinal. Las larvas rabditiformes se eliminan con las heces fecales hacia la tierra o bien forman larvas filariformes que penetran a través de la pared del colon o la piel perianal hasta la circulación para establecer una autoinfestación continua.

Características clínicas. La enfermedad no complicada se acompaña de manifestaciones cutáneas o abdominales leves como urticaria, larva currens (erupción patognomónica serpinginosa, pruriginosa y eritematosa a lo largo del trayecto del desplazamiento de las larvas que crece a una velocidad de 10 cm por hora), dolor abdominal, náusea, diarrea, hemorragia y adelgazamiento. En algunos casos se acompaña también de colitis, enteritis y malabsorción. La enfermedad diseminada se extiende a los tejidos extraintestinales, incluido el sistema nervioso central, peritoneo, hígado y riñón. Cuando los componentes de la flora intestinal penetran en la circulación a través de las soluciones de continuidad de la mucosa surge bacteriemia. Se complica por sepsis por gramnegativos, neumonía o meningitis.

Diagnóstico. Con frecuencia provoca eosinofilia y la concentración varía con el tiempo. Rara vez se identifican huevecillos en las heces fecales puesto que éstos se rompen en el colon. En una sola muestra de heces fecales se identifican larvas rabditiformes (~250 μm de longitud) en 33% de las infestaciones no complicadas. Se puede tomar una muestra del contenido duodenoyeyunal cuando el resultado del examen de las heces fecales es negativo. Asimismo, se identifican anticuerpos por medio de ELISA. En la infestación diseminada se detectan larvas filariformes en las heces fecales o en los sitios de migración larvaria.

Rx Tratamiento de la estrongiloidosis

La ivermectina (200 μg/kg diario durante 2 días) es más efectiva que el albendazol (400 mg/día durante 3 días). La infestación diseminada se resuelve con ivermectina durante 5 a 7 días.

Enterobiosis. ***Etiología.*** La causa de la enterobiosis es *Enterobius vermicularis.*

Ciclo vital. Los helmintos adultos que habitan en la luz intestinal, emigran por las noches a la región perianal, liberando huevecillos inmaduros que se tornan contagiosos en un lapso de horas. El paciente se autoinfecta al rascarse la región perianal transportando huevecillos infecciosos hacia la boca. De esta manera también se transmite de persona a persona. El oxiuro es frecuente entre niños escolares, sus contactos en casa y en los pacientes que se encuentran recluidos en un establecimiento sanitario.

Características clínicas. El síntoma principal es el prurito perianal, que suele ser más intenso durante la noche.

Diagnóstico. Los huevecillos de la región perianal se observan en la cinta de acetato de celulosa que se aplica por la mañana. Los huevecillos miden 55 por 25 μm y son planos de un lado.

Rx Tratamiento de la enterobiosis

Se administra una sola dosis de mebendazol (100 mg), albendazol (400 mg) o pamoato de pirantel (11 mg/kg; máximo, 1 g) y el mismo tratamiento se repite dos semanas después. También deben recibir tratamiento los miembros de la familia.

Filariosis y otras infecciones afines. Las filarias son nemátodos que habitan en el tejido subcutáneo y en los linfáticos. En el mundo, más de 170 millones de personas padecen esta infestación. La infección se establece únicamente por el contacto repetido y prolongado con larvas. Esta enfermedad tiende a ser más grave y aguda en las personas que tienen contacto por primera vez que en los nativos de las áreas endémicas.

Ciclo vital. Los insectos transmiten las larvas infecciosas a los seres humanos. Los gusanos adultos viven en los linfáticos o tejido subcutáneo; su descendencia consta de microfilarias (200 a 250 μm de longitud y 5 a 7 μm de ancho) que circulan en la sangre o emigran a través de la piel. Las formas subperiódicas son las que aparecen en la sangre periférica en todo momento y alcanzan su

punto máximo por las tardes. Las formas *periódicas nocturnas* son escasas en la sangre periférica durante el día y aumentan durante la noche. Los helmintos adultos viven durante varios años; las microfilarias viven de tres a 36 meses. Existe un endosimbionte similar a las ricketsias llamado *Wolbachia* que se encuentra en todas las fases de las cuatro especies principales de filaria, que causa la enfermedad en el ser humano y que quizá constituya un blanco interesante para la quimioterapia contra filariosis en el futuro.

Filariosis linfática. ***Etiología.*** *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi* o *B. timori* habitan en los conductos o ganglios linfáticos. *W. bancrofti* es la más común y por lo general es periódica nocturna.

Patología. Los gusanos adultos provocan lesión inflamatoria de los linfáticos.

Características clínicas. Los principales cuadros clínicos son microfilaremia asintomática, hidrocele, adenolinfangitis aguda y linfadenitis crónica. La adenolinfangitis aguda se acompaña de fiebre elevada, inflamación linfática y edema local transitorio. *W. bancrofti* daña principalmente a los linfáticos genitales. Algunas veces la adenolinfangitis aguda degenera en obstrucción linfática y elefantiasis con edema indurado, engrosamiento de los tejidos subcutáneos e hiperqueratosis. Un problema importante es la superinfección.

Diagnóstico. Es difícil detectar al parásito, pero se pueden encontrar microfilarias en la sangre periférica, el líquido del hidrocele y en ocasiones en otros líquidos del cuerpo. Es importante el momento en el que se obtiene la muestra de sangre. Existen dos pruebas para detectar a los antígenos circulantes contra *W. bancrofti* y una reacción en cadena de la polimerasa para detectar DNA de *W. bancrofti* y *B. malayi* en sangre. La ecografía de alta frecuencia del escroto o de la mama en la mujer, permite identificar gusanos adultos móviles. Estos pacientes presentan eosinofilia y elevación de IgE. La presencia de anticuerpos contra filarias apoya el diagnóstico, pero es difícil interpretar el resultado por las reacciones cruzadas con otras helmintiasis.

Rx Tratamiento de la filariosis linfática

El esquema tradicional es la administración de dietilcarbamazina (DEC) a dosis de 6 mg/kg/día durante 12 días, pero quizá una sola dosis es igual de eficaz. Una alternativa es el albendazol (400 mg c/12 h durante 21 días), pero este medicamento es menos efectivo que la dietilcarbamazina. Un esquema de ocho semanas a base de doxiciclina diariamente, que elimina a los endosimbiontes de *Wolbachia*, tiene actividad macrofilaricida considerable y actividad microfilaricida sostenida, al igual que el esquema de siete días a base de dietilcarbamazina/albendazol por día.

Prevención

- La eliminación del mosquito y el uso de equipo protector personal reduce las picaduras.
- La distribución anual en masa de albendazol con dietilcarbamazina o ivermectina para reducir esta infección en la población, disminuye la microfilaremia e interrumpe la transmisión.

Oncocercosis. ***Etiología.*** La oncocercosis ("ceguera de río") es producida por *Onchocerca volvulus*, y constituye la segunda causa de ceguera infecciosa en el mundo; es transmitida por la picadura de la de mosca negra infectada. Esta mosca se aparea en la ribera de los ríos y riachuelos y vuela exclusivamente en un radio de varios kilómetros.

Ciclo vital. Las larvas se desarrollan en helmintos adultos que se encuentran en los nódulos subcutáneos (*oncocercomas*). Después de meses o años, las microfilarias migran fuera de los nódulos y se concentran en la dermis. La oncocercosis afecta en forma primaria a la piel, ojos y ganglios linfáticos. Las microfilarias provocan inflamación y fibrosis. La neovascularización y cicatrización corneal generan opacidades corneales y ceguera.

Características clínicas

- Piel: las manifestaciones más frecuentes son prurito y eritema.
- Oncocercomas: palpables y visibles, duros y no dolorosos.
- Tejido ocular: al principio aparece conjuntivitis con fotofobia. Más tarde se complica con queratitis esclerosante, uveítis anterior, iridociclitis y glaucoma secundario a la deformidad del conducto uveal anterior.
- Linfadenopatía: en especial en las áreas inguinal y femoral.

Diagnóstico. Para el diagnóstico definitivo se debe observar el gusano adulto en un nódulo extraído o bien microfilarias en una muestra de piel. Con frecuencia se observa eosinofilia y elevación de la IgE sérica. En algunos laboratorios existen pruebas específicas para anticuerpos y PCR para identificar el DNA de *Onchocerca*.

Rx Tratamiento de la oncocercosis

Los nódulos de la cabeza se deben extirpar para evitar una infección ocular. El tratamiento principal consiste en la administración anual o semestral de una sola dosis de ivermectina de 150 µg/kg. En las regiones donde *O. volvulus* es coendémica con *Loa loa*, la ivermectina está contraindicada por el riesgo de causar una encefalopatía grave después del tratamiento. El tratamiento con doxiciclina durante seis semanas vuelve estériles a los helmintos adultos hembras durante periodos prolongados y además elimina al endosimbionte de *Wolbachia*.

TREMÁTODOS

Los tremátodos o platelmintos se clasifican de acuerdo con los tejidos que invade el tremátodo adulto. El ciclo vital incluye a un hospedador mamífero definitivo, donde los adultos producen huevecillos, y un hospedador intermedio (p. ej., el caracol), donde las larvas se multiplican. Los tremátodos no se multiplican en el hospedador definitivo. La infección en el ser humano es secundaria a la penetración directa de la piel íntegra o a su ingestión.

Esquistosomosis. ***Etiología.*** Los esquistosomas son hematotremátodos que infectan a 200 o 300 millones de personas en Sudamérica, el Caribe, África, el Medio Oriente y el sureste asiático. Cinco especies provocan esquistosomosis humana: las especies intestinales *Schistosoma mansoni, S. japonicum, S. mekongi* y *S. intercalatum* y la especie urinaria *S. haematobium*. La infección inicia con la penetración de la piel íntegra de las cercarias infecciosas (que es la forma del parásito liberada de los caracoles en las fuentes de agua dulce). Conforme maduran para formar esquistosomas, los parásitos llegan a la vena porta; se aparean y luego migran hasta las vénulas de la vejiga y los uréteres (*S. haematobium*) o el mesenterio (*S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi, S. intercalatum*) y depositan sus huevecillos. Algunos huevecillos maduros son expulsados hacia la luz intestinal o urinaria, salen por la orina y finalmente llegan al agua perpetuando su ciclo vital. La persistencia de otros huevecillos en los tejidos provoca una respuesta granulomatosa por parte del hospedador con fibrosis. Los factores que median las manifestaciones de la enfermedad incluyen la intensidad y duración de la infección, el sitio donde se depositan los huevecillos y las características genéticas del hospedador.

Patogenia. En el hígado, los granulomas bloquean los sinusoides portales, generan cambios hemodinámicos (incluyendo hipertensión portal) y fibrosis periportal. En la vejiga ocurre un proceso similar.

Características clínicas. Las manifestaciones clínicas varían según la especie, la intensidad de la infección y factores del hospedador.

- Invasión de cercarias ("comezón de los nadadores"): exantema maculopapular pruriginoso que aparece entre dos a tres días después de la invasión parasitaria. Este trastorno suele ser causado

por *S. mansoni* o *S. japonicum* y es más grave cuando es producido por esquistosomas aviares, que invaden la piel del ser humano pero mueren en el tejido subcutáneo.

- Esquistosomiasis aguda (fiebre de Katayama): similar a la enfermedad del suero con fiebre, linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y eosinofilia en la sangre periférica durante la maduración del trematodo al comienzo de la oviposición. Antes de que se excreten huevecillos en las evacuaciones se pueden detectar anticuerpos específicos contra los parásitos.
- La esquistosomosis crónica genera manifestaciones que dependen básicamente de la especie de esquistosoma.
  1. Las especies intestinales provocan dolor abdominal tipo cólico, diarrea sanguinolenta, anemia, hepatoesplenomegalia e hipertensión portal. Más tarde aparecen várices esofágicas con hemorragia, ascitis, hipoalbuminemia y defectos de la coagulación.
  2. La especie urinaria provoca disuria, urgencia urinaria, hematuria, obstrucción con hidrouréter e hidronefrosis, fibrosis o granulomas vesicales y desarrollo posterior de carcinoma vesical de células escamosas.
  3. Granulomas y fibrosis en otros sitios (p. ej., pulmones y sistema nervioso central).

Diagnóstico. El diagnóstico depende de las características clínicas, la eosinofilia sanguínea y el resultado positivo en las pruebas serológicas en busca de anticuerpos contra esquistosomas. Algunas veces se obtienen resultados positivos en el examen de las heces fecales o la orina. Esta infección también se diagnostica examinando muestras de tejido (p. ej., biopsias rectales).

Rx Tratamiento de la esquistosomosis

Cuando la esquistosomosis es aguda y grave el paciente requiere hospitalización para proporcionarle las medidas complementarias necesarias y quizá tratamiento con glucocorticoides. Una vez resuelta la fase crítica aguda, el prazicuantel logra la curación en ~85% de los casos. La dosis recomendada es 20 mg/kg cada 12 h un solo día en caso de infecciones por *S. mansoni, S. intercalatum* y *S. haematobium* y de 20 mg/kg cada 8 h durante un solo día para las infecciones por *S. japonicum* y *S. mekongi.* Las manifestaciones tardías establecidas, como fibrosis, no mejoran con el tratamiento.

Prevención. Los turistas deben evitar el contacto con las fuentes de agua dulce.

Trematodos hepáticos (biliares) Esta infección se diagnostica examinando las evacuaciones en busca de huevecillos y parásitos.

- La clonorquiasis y la opistorquiasis ocurren en el sudeste de Asia. Esta infección se adquiere por la ingestión de pescado crudo contaminado de agua dulce. La infección crónica provoca colangitis, colangiohepatitis y obstrucción biliar y se acompaña de colangiocarcinoma. El tratamiento de la infección aguda consta de prazicuantel (25 mg/kg c/8 h un solo día).
- La fascioliosis es endémica en los países productores de ovejas. La infección se adquiere por la ingestión de plantas acuáticas contaminadas (p. ej., berros). La enfermedad aguda se caracteriza por fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho, hepatomegalia y eosinofilia. La infección crónica se acompaña de obstrucción de los conductos biliares y cirrosis biliar. Para el tratamiento se administra una sola dosis de triclabendazol de 10 mg/kg.

Trematodos pulmonares. (Paragonimosis) Esta infección por *Paragonimus* se adquiere por la ingestión de cangrejos de río y agua dulce. La infección aguda provoca hemorragia pulmonar, necrosis con formación de quistes e infiltrados eosinófilos parenquimatosos. En los pacientes con una infección de gran magnitud, se observa tos productiva o esputo sanguinolento o de color café y eosinofilia en la sangre periférica. En los casos crónicos predominan la bronquitis y bronquiec-

tasias. La infección del sistema nervioso central provoca convulsiones. El diagnóstico se establece buscando huevecillos y parásitos en el esputo o las heces fecales. El tratamiento de elección es prazicuantel (25 mg/kg c/8 h durante dos días).

CÉSTODOS

Los céstodos se clasifican en dos grupos dependiendo de si el ser humano es el hospedador definitivo o intermedio. La tenia se adhiere a la mucosa intestinal por medio de ventosas situadas en el escólex. Detrás del escólex se forman proglótidos (segmentos) que constituyen la mayor parte del gusano. Los huevecillos de las diversas especies de *Taenia* son idénticos; por lo tanto, el diagnóstico de la especie depende de las diferencias en la morfología del escólex o de los proglótidos.

Tenia saginata. ***Etiología y patogenia.*** Los seres humanos son los hospedadores definitivos de *Taenia saginata*, tenia de la res, que habita en el tercio superior del yeyuno. Los huevecillos se excretan en las heces fecales y son ingeridos por el ganado u otros herbívoros; las larvas se enquistan (cisticercos) en los músculos estriados de estos animales. Cuando el ser humano ingiere carne de res cruda o mal cocida, el cisticerco madura hasta formar un adulto.

Características clínicas. Los pacientes sufren malestar perianal, dolor abdominal leve, náuseas, cambios en el apetito, debilidad y adelgazamiento.

Diagnóstico. El diagnóstico se establece identificando los huevecillos o los proglótidos en las heces fecales. También se pueden identificar huevecillos en el área perianal. Algunas veces se acompaña de eosinofilia y elevación de la IgE.

Rx Tratamiento de la teniasis saginata

Se administra prazicuantel en dosis única de 10 mg/kg.

Teniasis solium y cisticercosis. ***Etiología y patogenia.*** Los seres humanos son los hospedadores definitivos y los cerdos los hospedadores intermedios para *T. solium*, tenia del cerdo. Esta enfermedad es resultado de la ingestión de cerdo infectado con cisticercos y es similar a la teniasis saginata. Cuando el hombre ingiere huevecillos de *T. solium* (p. ej., por el contacto cercano con un portador de tenia o por autoinfección) desarrolla cisticercosis. Las larvas penetran a través de la pared intestinal y son llevadas a diversos tejidos, donde forman cisticercos.

Características clínicas

- Infecciones intestinales: malestar epigástrico, náuseas, sensación de apetito, adelgazamiento y diarrea, pero la mayor parte de las infecciones es asintomática.
- Cisticercosis: los cisticercos se forman en cualquier sitio del organismo, pero por lo general se identifican en el cerebro, músculo esquelético, tejido subcutáneo y ojos. Son comunes las manifestaciones neurológicas como convulsiones por la inflamación que rodea a los cisticercos cerebrales, hidrocefalia (por obstrucción de la circulación del LCR a causa de los cisticercos y la inflamación que la acompaña o por aracnoiditis), cefalea, náuseas, vómito, cambios visuales, mareo, ataxia y confusión.

Diagnóstico. La infección intestinal se diagnostica al detectar huevecillos o proglótidos en las heces fecales. En un congreso se establecieron los criterios para el diagnóstico de cisticercosis (**cuadro 116-1**). Los hallazgos en las neuroimágenes comprenden lesiones quísticas con o sin medio de contraste, una o más calcificaciones nodulares o lesiones focales resaltadas.

CUADRO 116-1 CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA CISTICERCOSIS EN EL SER HUMANO[a]

1. Criterios absolutos
   a. Demostración de los cisticercos por medio de un examen histológico o microscópico de la muestra obtenida por biopsia.
   b. Observación del parásito en el ojo por medio de examen de fondo de ojo.
   c. Estudio neurorradiológico demostrando lesiones quísticas que contienen el escólex característico.
2. Criterios mayores
   a. Lesiones neurorradiológicas sugestivas de neurocisticercosis.
   b. Demostración de anticuerpos contra el cisticerco en el suero por medio de inmunoelectrotransferencia ligada a enzimas.
   c. Resolución espontánea de las lesiones quísticas intracraneales o después del tratamiento con albendazol o prazicuantel.
3. Criterios menores
   a. Lesiones compatibles con neurocisticercosis detectadas por medio de estudios de neuroimagen.
   b. Manifestaciones clínicas sugestivas de neurocisticercosis.
   c. Demostración de anticuerpos contra los cisticercos o antígeno de cisticerco en LCR por medio de ELISA.
   d. Evidencia de cisticercosis fuera del sistema nervioso central (p. ej., calcificaciones de los tejidos blandos con forma de puro).
4. Criterios epidemiológicos
   a. Residencia en un área endémica de cisticercosis.
   b. Viajes frecuentes a un área endémica de cisticercosis.
   c. Contacto en casa con una persona infectada con *Taenia solium.*

[a] El diagnóstico se confirma por la presencia de un criterio absoluto o bien una combinación de dos criterios mayores, un criterio menor y un criterio epidemiológico. El diagnóstico probable se establece al encontrar: 1) un criterio mayor más dos criterios menores; 2) un criterio mayor más un criterio menor y un criterio epidemiológico o 3) tres criterios menores más un criterio epidemiológico.
Nota: ELISA, Prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas.
Fuente: Modificado de Del Brutto y col.

Rx Tratamiento de la teniasis solium y de la cisticercosis

Las infecciones intestinales responden a una sola dosis de prazicuantel (10 mg/kg). Para la neurocisticercosis se administra albendazol (15 mg/kg/día durante ocho a 28 días) o bien prazicuantel (50 a 60 mg/kg/día, dividido en tres dosis durante 15 a 30 días). Los pacientes deben vigilarse por la posibilidad de una respuesta inflamatoria al tratamiento, en cuyo caso se utilizarán dosis elevadas de glucocorticoides. Los glucocorticoides inducen el metabolismo del prazicuantel, por lo que se debe administrar cimetidina para inhibir este efecto. Dos medidas complementarias son la administración de antiepilépticos y el tratamiento de la hidrocefalia conforme sea necesario.

Equinococosis. *Etiología y patogenia.* La equinococosis es una infección del ser humano producida por las larvas de *Equinococcus.* El adulto de *E. granulosus* habita en el yeyuno de los perros, liberando huevecillos que consume el ser humano. Esta enfermedad predomina en las regiones donde se cría ganado y se tienen perros. Después de su ingestión, los embriones salen de los huevecillos, penetran en la mucosa intestinal, la circulación porta y son transportados a diversos órganos pero especialmente al hígado y a los pulmones. Las larvas se convierten en quistes hidatídicos uniloculares llenos de líquido dentro de los cuales se forman quistes descendientes y estructuras quísticas en germinación. Los quistes crecen a lo largo de varios años. *E. multilocularis* habita en las regiones

árticas y subárticas y es similar pero sus hospedadores intermedios son los roedores. El parásito es multiloculado y sus vesículas invaden en forma progresiva los tejidos del hospedador por medio de la extensión periférica de las prolongaciones que provienen de la capa germinativa.

Características clínicas. Los quistes crecientes ejercen los efectos de una lesión ocupativa, provocando síntomas en el órgano afectado. Los pacientes con daño hepático manifiestan dolor abdominal y una tumoración palpable en el cuadrante superior derecho del abdomen. La compresión de los conductos biliares provoca obstrucción biliar o bien simula una colelitiasis. La rotura o escape de un quiste hidatídico provoca fiebre, prurito, urticaria, eosinofilia o anafilaxis. Algunos quistes pulmonares se rompen hacia el árbol bronquial o la cavidad peritoneal provocando tos, dolor torácico o hemoptisis. Otras veces la rotura de los quistes genera diseminación multifocal. Asimismo, la enfermedad por *E. multilocularis* algunas veces forma un tumor hepático, con destrucción del hígado y extensión hacia estructuras vitales.

Diagnóstico. La radiología es muy importante en la evaluación de los quistes equinococócicos. La presencia de quistes descendientes dentro de un quiste grande es patognomónica de *E. granulosus.* Asimismo, la presencia de un cascarón o calcificación mural en la tomografía computadorizada indica infección por *E. granulosus.* La serología es útil, pero es negativa hasta en 50% de los pacientes con quistes pulmonares. Las pruebas serológicas son positivas en los pacientes con infección hepática. No se suele intentar la aspiración de los quistes, puesto que la salida de líquido provoca diseminación o reacciones anafilácticas.

Rx Tratamiento de la equinococosis

Cuando la infección es producida por *E. granulosus* se recomienda clasificarla en estadios utilizando ecografía. El tratamiento depende del tamaño, ubicación y manifestaciones de los quistes y de la salud global del paciente. Para algunas lesiones no complicadas se recomienda la aspiración percutánea, infusión de sustancias escolicidas y reaspiración. Asimismo se administra albendazol (15 mg/kg/día, dividido en dos dosis durante cuatro días antes del procedimiento y por lo menos durante cuatro semanas después) para la profilaxis de la equinococosis peritoneal secundaria por el derrame accidental de líquido durante este tratamiento. El tratamiento de elección para los quistes no complicados de *E. granulosus* es la cirugía. También se debe administrar albendazol en forma profiláctica, como ya se describió. El prazicuantel (50 mg/kg/día, durante dos semanas) acelera la muerte de los protoescólices. El tratamiento médico aislado con albendazol durante 12 semanas a seis meses alcanza la curación en ~30% de los casos y mejoría clínica en otro 50%. La infección por *E. multilocularis* se trata quirúrgicamente y se administra albendazol por lo menos durante dos años después de la cirugía que se asume curativa. Cuando la cirugía no es curativa, el albendazol se prolonga en forma indefinida.

Difilobotriosis. *Diphyllobothrium latum* es el tipilidio más largo que existe (hasta 25 cm) y se adhiere a la mucosa ileal y en ocasiones yeyunal. Los seres humanos se infectan por comer pescado crudo. Los síntomas son raros y por lo general leves, pero algunas veces la infección provoca deficiencia de vitamina B_{12} puesto que el parásito la consume en grandes cantidades e interfiere con su absorción en el íleon. Hasta 2% de los pacientes infectados, en especial los ancianos, padece anemia megaloblástica que simula una anemia perniciosa y algunos sufren secuelas neurológicas por deficiencia de B_{12}. El diagnóstico se establece identificando huevecillos en las heces fecales. El prazicuantel (5-10 mg/kg en una sola dosis) es muy efectivo.

ECTOPARÁSITOS

Los ectoparásitos son artrópodos o helmintos que infestan la piel de otros animales de los que obtienen su sustento. Estos parásitos pueden provocar una lesión directa en forma accidental, despertar hipersensibilidad o inocular toxinas o microorganismos patógenos.

Sarna. ***Etiología.*** La sarna es producida en el ser humano por el ácaro *Sarcoptes scabiei.*

Ciclo vital y epidemiología. La hembra grávida del ácaro escarba bajo el estrato córneo, deposita huevecillos que maduran en un lapso de dos semanas y emergen como adultos para invadir de nuevo al mismo hospedador o a otro. La transmisión de la sarna se facilita por el contacto íntimo con una persona infestada o por el hacinamiento, falta de higiene o el contacto con varias parejas sexuales. El prurito y el eritema son producidos por una reacción de hipersensibilidad contra las evacuaciones del ácaro. La mayor parte de las infestaciones se limita a menos de 15 ácaros por persona gracias a la inmunidad y al rascado. La sarna noruega o encostrada (hiperinfestación con miles de ácaros) aparece en personas que han usado glucocorticoides o que padecen alguna enfermedad con inmunodeficiencia.

Características clínicas. El prurito empeora durante la noche y después de un baño caliente. Las madrigueras aparecen como líneas onduladas oscuras que terminan en una ampolla aperlada que contiene a la hembra del ácaro. La mayor parte de las lesiones se ubica entre los dedos o en la superficie palmar de las muñecas, codos y pene. Algunas veces se infecta de manera secundaria con alguna bacteria.

Diagnóstico. El material que se obtiene por medio del raspado de las madrigueras abiertas revela la presencia del ácaro, sus huevecillos o gránulos fecales.

Rx Tratamiento de la sarna

La crema de permetrina (5%) se aplica en una capa delgada detrás de las orejas y desde el cuello hacia abajo después de bañarse y se elimina ocho horas después con agua y jabón. También es efectiva una sola dosis de ivermectina (200 μg/kg) pero aún no ha sido aprobada por la *U.S. Food and Drug Administration* para el tratamiento de la sarna. En el caso de enfermedad encostrada se aplica en primer lugar una sustancia queratolítica (p. ej., ácido salicílico al 6%) y a continuación algún escabicida en el cuero cabelludo, cara y orejas, además del resto del cuerpo. Algunos pacientes con sarna encostrada necesitan dos dosis de ivermectina a intervalo de una o dos semanas. El prurito y la hipersensibilidad persisten en ocasiones durante varias semanas o meses y su tratamiento es sintomático. La ropa personal y la ropa de cama se deben lavar con agua caliente y secar en secadora y los contactos con los que convive el paciente deben recibir tratamiento para evitar una reinfestación.

Pediculosis. ***Etiología y epidemiología.*** Las ninfas y los adultos del piojo que infesta al ser humano: *Pediculus capitis* (piojo de la cabeza), *P. humanus* (piojo del cuerpo) y *Pthirus pubis* (piojo púbico) se alimentan cuando menos una vez al día a base de sangre humana exclusivamente. La saliva de estos piojos provoca un exantema irritante en las personas sensibles. Los huevecillos se adhieren firmemente al pelo o la ropa y los huevecillos vacíos (liendres) permanecen en su sitio durante varios meses después de haberse roto. Los piojos se transmiten de persona a persona. Los piojos de la cabeza se transmiten entre los niños escolares y los piojos del cuerpo entre personas que no se cambian la ropa con frecuencia; las liendres casi siempre se transmiten por el contacto sexual. El piojo del cuerpo es un vector para la transmisión de una serie de enfermedades como tifus, fiebre recurrente y fiebre de las trincheras.

Diagnóstico. El diagnóstico se sospecha al identificar liendres, pero una de las medidas para confirmarlo es demostrar la presencia de un piojo vivo.

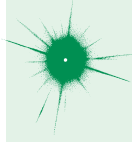
Rx Tratamiento de la pediculosis

Cuando se encuentran liendres vivas, casi siempre basta con la aplicación de permetrina al 1% (dos aplicaciones de 10 minutos a intervalo de 10 días). Si este tratamiento fracasa, en algunos

casos se deberá aplicar tratamiento con malatión al 0.5% durante ≤12 h. La ivermectina es útil en los casos que son resistentes a la permetrina y el malatión. La infestación del párpado se trata aplicando vaselina durante tres o cuatro días. El cabello se debe cepillar con un peine delgado para eliminar las liendres. En los pacientes que tienen mucho vello es necesario aplicar el pediculocida desde la cabeza hasta los pies para eliminar las liendres del cuerpo. Los piojos de la ropa y la ropa de cama se eliminan introduciéndolos a la secadora caliente durante 30 minutos o planchándolos.

Miasis. En esta infestación, los gusanos invaden el tejido vivo o necrótico o las cavidades corporales y provocan síndromes clínicos que varían según la especie de mosca. En la miasis de las heridas y cavidades corporales, las moscas son atraídas por la sangre y pus, introduciendo larvas recién incubadas en las heridas o la piel enferma. El tratamiento consiste en eliminar los gusanos y desbridar los tejidos.

Infestaciones por sanguijuelas. Las sanguijuelas que se utilizan en forma medicinal reducen la congestión venosa en los colgajos quirúrgicos o las partes del cuerpo que son reimplantadas. *Aeromonas hydrophila* coloniza la garganta de las sanguijuelas que se venden en el comercio.



Para una descripción más detallada, véase Reed SL, Davis CE, Cap. e16; y Moore TA, Cap. e17, en *Harrison's Online*; and Moore TA, Cap. 201, pág. 1270; Weller PF, Cap. 209, pág. 1316; Weller PF, Nutman TB, Cap. 210, pág. 1319; Nutman TB, Weller PF, Cap. 211. pág. 1324; Mahmoud AAF, Cap. 212, pág. 1330; White AC Jr, Weller PF, Cap. 213, pág. 1336, y Pollack RJ, Maguire JH, Cap. 392, pág. 2748, en HPMI-17.

117 Exploración física del corazón

Dentro de la exploración física del paciente con sospecha de una cardiopatía se examinan los signos vitales (frecuencia respiratoria, pulso, presión arterial), coloración de la piel (p. ej., cianosis, palidez), la presencia de dedos en palillo de tambor, edema, evidencias de hipoperfusión (piel fría y diaforética) y cambios hipertensivos en el fondo de ojo. En la exploración del abdomen se buscan datos de hepatomegalia, ascitis o un aneurisma aórtico abdominal. Cuando el índice brazo-tobillo (presión sistólica del tobillo dividida entre la presión sistólica del brazo) es <0.9 significa que existe obstrucción arterial de la extremidad inferior. Algunos hallazgos importantes en el examen cardiovascular son los siguientes:

PULSO CAROTÍDEO (fig. 117-1)

- *Pulso pequeño:* la amplitud del pulso está disminuida por reducción del volumen sistólico (hipovolemia, insuficiencia ventricular izquierda, estenosis aórtica o mitral).
- *Pulso lento:* trazo ascendente tardío (estenosis aórtica).
- *Pulso saltón* (*hipercinético*): circulación hipercinética, insuficiencia aórtica, persistencia del conducto arterioso, vasodilatación pronunciada.
- *Pulso en mitra:* pulsación sistólica doble de la insuficiencia aórtica, miocardiopatía hipertrófica.
- *Pulso alternante:* alternancia regular en la amplitud del pulso (disfunción pronunciada del ventrículo izquierdo).
- *Pulso paradójico:* descenso inspiratorio exagerado (>10 mmHg) en la presión sistólica (taponamiento pericárdico, neumopatía obstructiva pronunciada).

PULSO YUGULAR

Las venas yugulares se distienden en la insuficiencia cardiaca derecha, pericarditis constrictiva, taponamiento pericárdico y obstrucción de la vena cava superior. Normalmente el pulso yugular

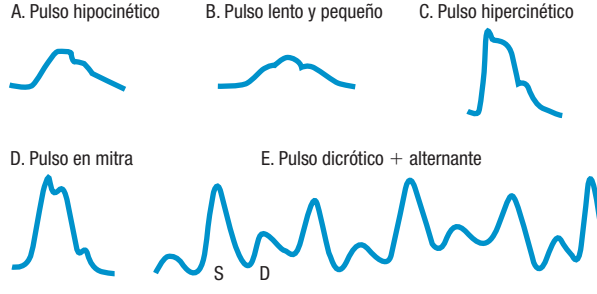


FIGURA 117-1. Patrones del pulso carotídeo.

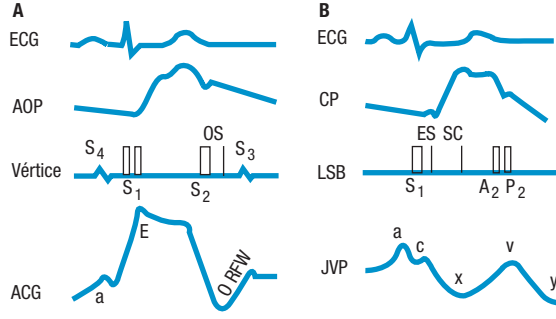


FIGURA 117-2. *A.* Esquema del electrocardiograma, presión diferencial aórtica (AOP), el fonocardiograma registrado en el vértice y el cardiograma del vértice (ACG). En el fonocardiograma, S_1, S_2, S_3 y S_4 representan los primeros cuatro ruidos cardiacos; OS corresponde al chasquido de abertura de válvula mitral, que aparece al mismo tiempo que el punto O del cardiograma del vértice. S_3 aparece al mismo tiempo que el final de la onda de llenado rápido (RFW) del cardiograma del vértice, mientras que S_4 aparece al mismo tiempo que la onda *a* del cardiograma de la punta. *B.* Registro simultáneo del ECG, el pulso carotídeo indirecto (CP), el fonocardiograma a lo largo del borde esternal izquierdo (LSB) y el pulso indirecto de la vena yugular (JVP). ES, ruido expulsivo; SC, chasquido sistólico.

desciende con la inspiración pero en la pericarditis constrictiva se eleva (signo de Kussmaul). Las anormalidades en la exploración física comprenden:

- *Onda "a" grande:* estenosis tricuspídea, estenosis pulmonar, disociación auriculoventricular (la aurícula derecha se contrae contra una válvula tricúspide cerrada).
- *Onda "v" grande:* insuficiencia tricuspídea, comunicación interauricular.
- *Descenso "y" pronunciado:* pericarditis constrictiva.
- *Descenso "y" lento:* estenosis tricuspídea.

CUADRO 117-1 SOPLOS CARDIACOS

Soplos sistólicos	
Expulsivos	Salida aórtica
	Estenosis valvular aórtica
	Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
	Soplo de circulación aórtica
	Salida pulmonar
	Estenosis valvular pulmonar
	Soplo de flujo pulmonar
Holosistólicos	Insuficiencia valvular mitral
	Insuficiencia valvular tricuspídea
	Comunicación interventricular
Telesistólicos	Prolapso valvular mitral o tricuspídeo
Soplos diastólicos	
Protodiastólicos	Insuficiencia valvular aórtica
	Insuficiencia valvular pulmonar
Mesodiastólicos a telediastólicos	Estenosis mitral o triscuspídea
	Soplo de flujo a través de la mitral o la tricúspide
Continuo	Persistencia del conducto arterioso
	Fístula arteriovenosa coronaria
	Rotura de un aneurisma del seno de Valsalva

PALPACIÓN PRECORDIAL

El impulso cardiaco apical, por lo general se ubica en el quinto espacio intercostal y línea media clavicular (fig. 117-2). Algunas anormalidades son:

- *Impulso apical enérgico:* hipertrofia ventricular izquierda.
- *Desplazamiento lateral e inferior del impulso apical:* dilatación ventricular izquierda.
- *Impulso presistólico prominente:* hipertensión, estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica.
- *Impulso apical sistólico doble:* miocardiopatía hipertrófica.
- *"Levantamiento" sostenido en la parte inferior del borde esternal izquierdo:* hipertrofia ventricular derecha.
- *Impulso discinético (abultamiento hacia el exterior):* aneurisma ventricular, gran área discinética después de un infarto del miocardio, miocardiopatía.

AUSCULTACIÓN

RUIDOS CARDIACOS (fig. 117-2)

S_1 *Intenso:* estenosis mitral, intervalo PR corto, corazón hipercinético, pared torácica delgada. *Débil:* intervalo PR largo, insuficiencia cardiaca, insuficiencia mitral, pared torácica gruesa, enfisema pulmonar.

CUADRO 117-2 EFECTOS DE LAS ACCIONES FISIOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS SOBRE LA INTENSIDAD DE LOS RUIDOS Y SOPLOS CARDIACOS

Respiración. Por lo general los soplos sistólicos por insuficiencia tricuspídea o circulación pulmonar a través de una válvula normal o estenótica y los soplos diastólicos de la estenosis tricuspídea o insuficiencia pulmonar aumentan con la inspiración, al igual que S_3 y S_4 del lado derecho. Los soplos y ruidos del lado izquierdo suelen ser más intensos durante la inspiración, al igual que el ruido de expulsión pulmonar.
Maniobra de Valsalva. La mayor parte de los soplos disminuye en duración e intensidad. Las excepciones son el soplo sistólico de la miocardiopatía hipertrófica, que suele aumentar considerablemente y el del prolapso de la válvula mitral, que se torna más prolongado e intenso. Una vez que se libera la maniobra de Valsalva, los soplos del lado derecho tienden a normalizar su intensidad antes que los soplos del lado izquierdo.
Después de una extrasístole ventricular o fibrilación auricular. Los soplos que se originan en las válvulas semilunares normales o estenóticas, aumentan durante el ciclo cardiaco después de una extrasístole ventricular o en el ciclo subsiguiente a un ciclo largo en la fibrilación auricular. Por el contrario, los soplos sistólicos por insuficiencia de las válvulas auriculoventriculares no cambian, disminuyen (por mal funcionamiento de los músculos papilares) o se acortan (prolapso valvular mitral).
Cambios posturales. Al *ponerse de pie*, la mayor parte de los soplos disminuye con dos excepciones: el soplo de la miocardiopatía hipertrófica, que aumenta y el del prolapso valvular mitral, que aumenta tanto de duración como de intensidad. Al *ponerse en cuclillas*, la mayor parte de los soplos aumenta, pero los de la miocardiopatía hipertrófica y el prolapso de la válvula mitral disminuyen y en ocasiones desaparecen. Los mismos resultados se obtienen al elevar en forma pasiva las piernas.
Ejercicio. Los soplos que son ocasionados por la circulación de sangre a través de válvulas normales u obstruidas (p. ej., estenosis pulmonar o mitral) aumentan con el ejercicio tanto isotónico como isométrico submáximo (apretón de manos). Los soplos de la insuficiencia mitral, comunicación interventricular e insuficiencia aórtica también aumentan con el apretón de manos. Sin embargo, el soplo de la miocardiopatía hipertrófica disminuye con el apretón de manos submáximo. S_4 y S_3 se acentúan con el ejercicio, en especial cuando son causados por cardiopatía isquémica.

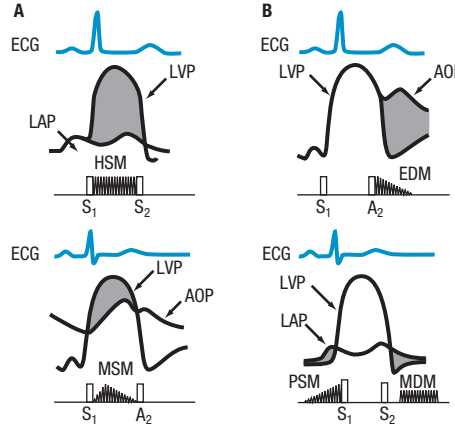


FIGURA 117-3. *A.* Esquema de ECG, presión aórtica (AOP), presión ventricular izquierda (LVP) y presión auricular izquierda (LAP). Las áreas grises indican una diferencia de presión transvalvular durante la sístole. HSM, soplo holosistólico; MSM, soplo mesosistólico. *B.* Gráfica del ECG, presión aórtica (AOP), presión ventricular izquierda (LVP) y presión auricular izquierda (LAP), donde las áreas grises indican la diferencia de presión diastólica transvalvular. EDM, soplo protodiastólico; PSM, soplo presistólico; MDM, soplo mesodiastólico.

S_2. Normalmente A_2 precede a P_2 y el desdoblamiento aumenta con la inspiración; algunas anormalidades son:

- Desdoblamiento *amplio:* bloqueo de la rama derecha del haz de His, estenosis pulmonar, insuficiencia mitral.
- Desdoblamiento *fijo* (sin cambios durante la respiración): comunicación interauricular.
- Desdoblamiento *corto:* hipertensión pulmonar.
- Desdoblamiento *paradójico* (el desdoblamiento disminuye con la inspiración): estenosis aórtica, bloqueo de la rama izquierda del haz de His, insuficiencia cardiaca congestiva.
- A_2 *intenso:* hipertensión sistémica.
- A_2 *suave:* estenosis aórtica.
- P_2 *intenso:* hipertensión arterial pulmonar.
- P_2 *suave:* estenosis pulmonar.

S_3. Es un ruido de tono bajo que se escucha mejor con la campana del estetoscopio en la punta después de S_2; es normal en los niños; después de 30 a 35 años de edad indica insuficiencia del ventrículo izquierdo o sobrecarga de volumen.

S_4. Es un ruido de tono bajo que se escucha mejor con la campana en la punta y precede a S_1; refleja la contracción de las aurículas contra un ventrículo poco elástico; se ausculta en estenosis aórtica, hipertensión, miocardiopatía hipertrófica y coronariopatía.

Chasquido de abertura. Es un ruido de tono alto; comienza después de S_2 (entre 0.06-0.12 s más tarde), se escucha a lo largo del borde esternal izquierdo y la punta en caso de estenosis mitral; entre mayor sea la magnitud de la estenosis mitral, más corto será el intervalo S_2-chasquido de abertura.

Chasquido de expulsión. Son ruidos de tono alto que aparecen después de S_1; se auscultan en la dilatación de la raíz aórtica o la arteria pulmonar, estenosis aórtica congénita (más intenso en el vértice) o estenosis pulmonar (en la parte superior del borde esternal izquierdo); en el último caso disminuye con la inspiración.

Chasquidos mesosistólicos. Se auscultan en la porción inferior del borde esternal izquierdo y la punta y a menudo van seguidos de un soplo telesistólico en el prolapso valvular.

SOPLOS CARDIACOS (cuadros 117-1 y 117-2; fig. 117-3)

Soplos sistólicos. Pueden ser de tipo expulsivo "creciente-decreciente", pansistólico o telesistólico; los soplos del lado derecho (p. ej., por insuficiencia triscuspídea) típicamente aumentan con la inspiración.

Soplos diastólicos

- *Soplos protodiastólicos:* empiezan inmediatamente después de S_2, son de tono alto y suelen ser causados por insuficiencia aórtica o pulmonar.
- *Soplos meso a telediastólicos:* ruidos de tono bajo que se auscultan mejor con la campana del estetoscopio; se escuchan en estenosis aórtica mitral o tricuspídea; con menos frecuencia son producidos por mixoma auricular.
- *Soplos continuos:* presentes durante la sístole y la diástole (envuelven a S_2); se auscultan en caso de persistencia del conducto arterioso y algunas veces en la coartación de la aorta; otras causas menos frecuentes son fístulas arteriovenosas sistémicas o coronarias, comunicación aortopulmonar, rotura de un aneurisma del seno de Valsalva.

Para una descripción más detallada, véase O'Rourke RA, Braunwald E, Cap. 220, pág. 1382, en HPMI-17.

118 Electrocardiografía

ANÁLISIS TRADICIONAL DEL ECG

Normalmente la estandarización es de 1.0 mV por 10 mm y la velocidad del papel es de 25 mm/s (cada cuadro horizontal pequeño = 0.04 s).

Frecuencia cardiaca. Latidos/min = 300 dividido entre el número de cuadros *grandes* (cada uno de 5 mm) entre complejos QRS consecutivos. Cuando la frecuencia cardiaca es más acelerada divida 1 500 entre el número de *cuadros pequeños* (con 1 mm de distancia) entre cada QRS.

Ritmo. El *ritmo sinusal* se caracteriza por una onda P seguida de un QRS, intervalo PR ≥0.12 s, cada QRS es precedido por una onda P y la onda P es positiva en las derivaciones I, II y III. Las arritmias se revisan en los capítulos 129 y 130.

Eje. Si el complejo QRS es predominantemente positivo en DI y DII, el eje eléctrico es *normal*. En caso contrario se busca la derivación monopolar de las extremidades en la que el complejo QRS es más isoeléctrico (R = S). El eje promedio es perpendicular a esa derivación (fig. 118-1). Cuando el complejo QRS es *positivo* en esa derivación perpendicular, el eje promedio se encuentra en la dirección de esa derivación; si es negativo, el eje promedio apunta directamente hacia el lado contrario de esa derivación.

La *desviación del eje hacia la izquierda* (más negativo que −30°) se observa en la patología difusa del ventrículo izquierdo, el infarto del miocardio de cara inferior; también en el hemibloqueo anterior izquierdo (R pequeña, S profunda en las derivaciones II, III y aVF).

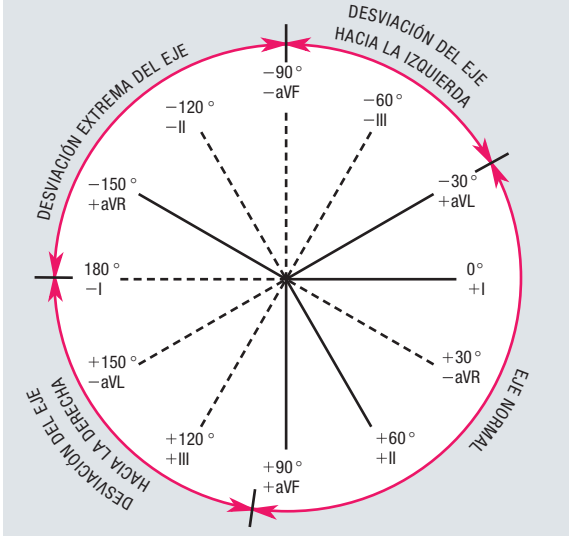


FIGURA 118-1. Sistema de derivaciones electrocardiográficas: sistema de referencia hexaxial en el plano frontal para calcular el eje eléctrico. Defina en cuáles derivaciones es mayor y menor el QRS. Por ejemplo, el QRS máximo positivo en DI, que es isoeléctrico en aVF, se orienta hacia 0°. El eje normal varía de −30° a +90°. Cuando el eje >90° significa que existe desviación del eje hacia la derecha y <30° es desviación hacia la izquierda.

El *eje se desvía hacia la derecha* (>90°) en la hipertrofia ventricular derecha (R > S en V_1) y en el hemibloqueo posterior izquierdo (Q pequeña y R alta en las derivaciones II, III y aVF). En las personas sanas y delgadas el eje se desvía ligeramente hacia la derecha (hasta 110°).

Intervalos (los valores normales se encuentran entre paréntesis)

PR (0.12 a 0.20 s)

- *Corto:* 1) síndrome de preexcitación (busque un trazo ascendente borroso del QRS por la presencia de onda "delta"), 2) ritmo nodal (P invertida en aVF).
- *Largo:* bloqueo AV de primer grado (cap. 129).

QRS (0.06 a 0.10 s) *Ancho:* 1) extrasístoles ventriculares, 2) bloqueo de rama: *derecho*: (RsR′ en V_1, S profunda en V_6) e *izquierdo:* [RR′ en V6 (**fig. 118-2**)], 3) niveles tóxicos de algunos fármacos (p. ej., quinidina), 4) hipopotasiemia pronunciada.

QT (<50% del intervalo RR; QT corregido ≤0.44 s) *prolongado:* congénito, hipopotasiemia, hipocalciemia, fármacos (p. ej., quinidina, procainamida, tricíclicos).

Hipertrofia

- *Aurícula derecha:* onda P ≥2.5 mm en DII.
- *Aurícula izquierda:* P bifásica (positiva y después negativa) en V_1 con una fuerza negativa terminal mayor de 0.04 s.
- *Ventrículo derecho:* R > S en V_1 y R en V_1 >5 mm; S profunda en V_6; desviación del eje hacia la derecha.
- *Ventrículo izquierdo:* S en V_1 más R en V_5 o V_6 ≥35 mm o R en aVL >11 mm.

Infarto (**figs. 118-3** y **118-4**) *Infarto con onda Q:* ondas Q patológicas (≥0.04 s y ≥25% de la altura total de QRS) en las derivaciones que se muestran en el **cuadro 118-1**; el *infarto agudo sin ondas Q*

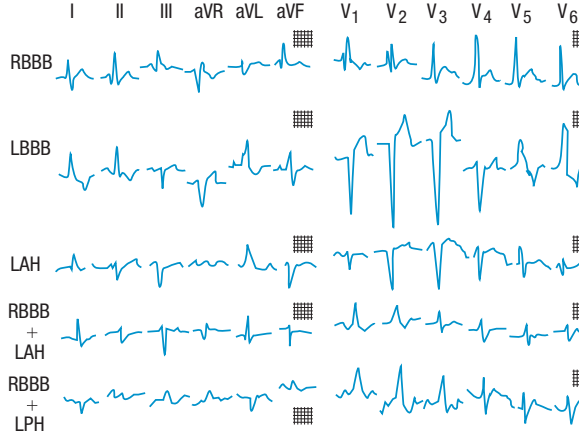


FIGURA 118-2. Anormalidades de la conducción intraventricular. Se ilustran el bloqueo de la rama derecha del haz de His (RBBB); bloqueo de la rama izquierda del haz de His (LBBB); hemibloqueo anterior izquierdo (LAH), bloqueo de la rama derecha del haz de His con hemibloqueo anterior izquierdo (RBBB + LAH) y bloqueo de la rama derecha del haz de His con hemibloqueo posterior izquierdo (RBBB + LPH). (*Tomada de RJ Myerburg: HPMI-12.*)

agudas exhibe cambios del segmento ST-T en estas derivaciones sin formación de ondas Q. Varias enfermedades (además del infarto agudo del miocardio) generan ondas Q (**cuadro 118-2**).

Ondas ST-T

- *ST elevado:* infarto agudo del miocardio, espasmo coronario, pericarditis (concavidad superior) (**fig. 123-1** y **cuadro 123-2**), aneurisma del ventrículo izquierdo, patrón de Brugada (bloqueo de la rama derecha del haz de His con elevación de ST en V_1-V_2).
- *Depresión de ST:* efecto digitálico, sobrecarga (por hipertrofia ventricular), isquemia, infarto no transmural.

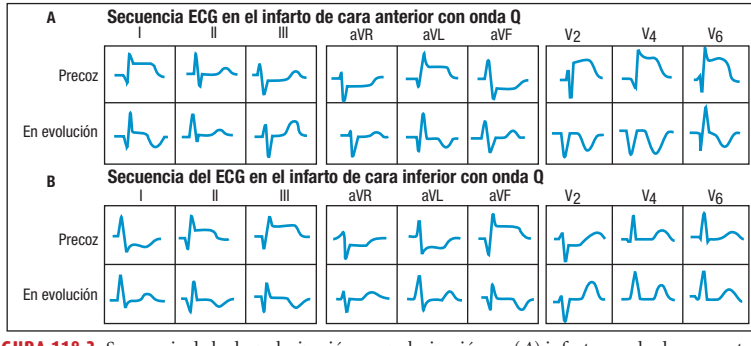


FIGURA 118-3. Secuencia de la despolarización y repolarización en (*A*) infarto agudo de cara anterior y (*B*) infarto agudo de cara inferior, ambos con onda Q. En los infartos anteriores, la elevación de ST en DI, aVL y derivaciones precordiales se acompaña de depresión recíproca de ST en DII, DIII y aVF. Por el contrario, los infartos agudos de cara inferior (o posterior) se acompañan de depresión recíproca del segmento ST en V_1 a V_3. (*Tomada de AL Goldberger: Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 7a. ed. St. Louis, Mosby/Elsevier, 2006.*)

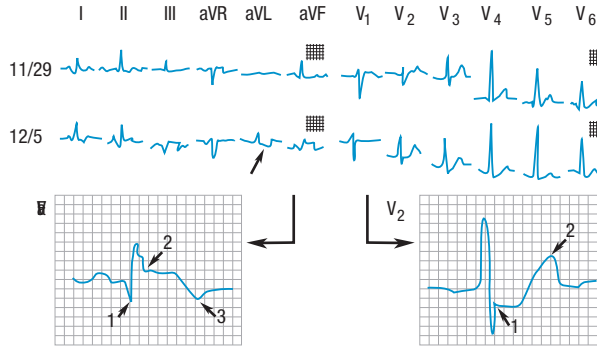


FIGURA 118-4. Infarto agudo de cara inferior. El ECG del 29 de noviembre muestra cambios inespecíficos del segmento ST y onda T. El 5 de diciembre se produjo un infarto del miocardio. Se observan ondas Q patológicas (1), elevación del segmento ST (2), e inversión terminal de la onda T (3) en DII, DIII y aVF, lo que indica que el infarto se ubica en la cara inferior. Cambios recíprocos en aVL (flecha pequeña). El voltaje creciente de la onda R con depresión de la onda T y mayor voltaje de la onda T en V_2 son característicos de la extensión verdadera del infarto de cara inferior hacia la cara posterior. (*Reimpresa de RJ Myerburg: HPMI-12.*)

CUADRO 118-1 DERIVACIONES CON ONDAS Q ANORMALES EN EL INFARTO DEL MIOCARDIO

Derivaciones con ondas Q anormales	Ubicación del infarto
V_1-V_2	Anteroseptal
V_3-V_4	Apical
DI, aVL, V_5-V_6	Anterolateral
DII, DIII, aVF	Inferior
V_1-V_2 (R alta, onda Q *no* profunda)	Posterior verdadero

CUADRO 118-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS ONDAS Q (CON ALGUNOS EJEMPLOS)

Factores fisiológicos o posturales
1. Ondas Q "septales" normales
2. Ondas Q normales en V_1 a V_2, aVL, DIII y aVF
3. Neumotórax izquierdo o dextrocardia

Lesión o infiltración miocárdica
1. Trastornos agudos: infarto o isquemia miocárdico, miocarditis, hiperpotasiemia
2. Trastornos crónicos: infarto del miocardio, miocardiopatía idiopática, miocarditis, amiloidosis, tumores, sarcoidosis, esclerodermia

Hipertrofia o crecimiento ventricular
1. Ventrículo izquierdo (progresión deficiente de la onda R)[a]
2. Ventrículo derecho (modificación invertida de la onda R)
3. Miocardiopatía hipertrófica

Anormalidades de la conducción
1. Bloqueo de la rama izquierda del haz de His
2. Patrones de Wolff-Parkinson-White

[a] Ondas R pequeñas o ausentes desde las derivaciones del lado derecho hasta las que se ubican en el centro de la región precordial.
Fuente: Tomado de AL Goldberger: *Myocardial Infarction: Electrocardiographic Differential Diagnosis,* 4a. ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1991.

- *T alta y acuminada:* hiperpotasiemia; infarto agudo del miocardio ("T muy puntiaguda").
- *T invertida:* infarto sin onda Q, patrón de "sobrecarga" ventricular, efecto farmacológico (p. ej., digital), hipopotasiemia, hipocalciemia, hipertensión intracraneal (p. ej., hemorragia subaracnoidea).

Para una descripción más detallada, véase Goldberger AL, Cap. 221, pág. 1398, en HPMI-17.

119 Exploración incruenta del corazón

ECOCARDIOGRAFÍA (cuadro 119-1 y fig. 119-1)

Permite observar el corazón en tiempo real; el estudio Doppler facilita la valoración de una manera incruenta de la hemodinámica y los patrones anormales de la circulación. En los pacientes con neumopatía obstructiva crónica, tórax muy ancho o espacios intercostales estrechos las imágenes cambian.

Tamaño de las cavidades y función ventricular. Permite medir con precisión el tamaño de las aurículas y ventrículos. También se pueden valorar las anormalidades de la motilidad sistólica tanto global como regional de ambos ventrículos; observar la presencia de hipertrofia o infiltración ventricular y encontrar datos de hipertensión pulmonar. La presión sistólica del ventrículo derecho (RVSP) se calcula con base en la velocidad máxima de insuficiencia tricuspídea (TR):

$$\text{RVSP} = 4 \times (\text{velocidad TR})^2 + \text{presión de la aurícula derecha}$$

(la presión de la aurícula derecha es igual a la presión venosa yugular obtenida en la exploración física). En ausencia de obstrucción infundibular, la RVSP = presión sistólica de la arteria pulmonar.

La función diastólica del ventrículo izquierdo se valora por medio de estudio Doppler (fig. 222-5, p. 1399 en HPMI-17) y por imagen de tejido con Doppler, el cual mide la velocidad de la relajación del miocardio.

CUADRO 119-1 APLICACIONES CLÍNICAS DE LA ECOCARDIOGRAFÍA

Ecografía 2D
- Cavidades cardiacas: tamaño, hipertrofia, anormalidades de la motilidad
- Válvulas: morfología y motilidad
- Pericardio: derrame, taponamiento
- Aorta: aneurisma, disección
- Valoración de tumores intracardiacos

Ecocardiografía Doppler
- Estenosis e insuficiencia valvulares
- Cortocircuitos intracardiacos
- Llenado o disfunción diastólico
- Presiones intracardiacas aproximadas

Ecocardiografía transesofágica
- Mejor que la ecocardiografía bidimensional para identificar:
  - Endocarditis infecciosa
  - Origen cardiaco de las embolias
  - Disfunción de una prótesis valvular
  - Disección aórtica

Ecocardiografía de esfuerzo
- Valoración de la isquemia y viabilidad miocárdicas

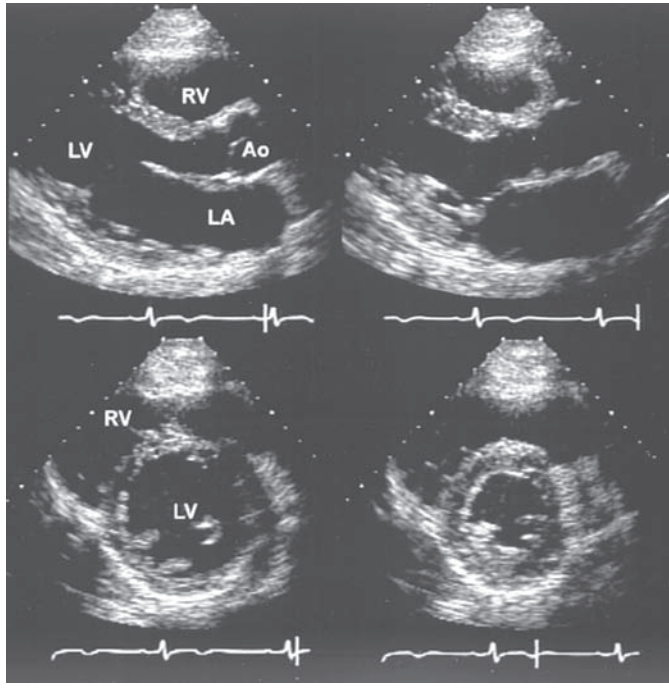


FIGURA 119-1. Ecografía bidimensional con cuadros fijos de un corazón sano. *Arriba:* proyección longitudinal paraesternal durante la sístole y la diástole (*izquierda*) y sístole (*derecha*). Durante la sístole se observa engrosamiento del miocardio y reducción en el tamaño del ventrículo izquierdo (LV). Las valvas son delgadas y se abren ampliamente. *Abajo:* Proyección transversal paraesternal durante la diástole (*izquierda*) y la sístole (*derecha*) mostrando reducción en el tamaño de la cavidad ventricular izquierda durante la sístole y aumento en el espesor de la pared. LA, aurícula izquierda; RV, ventrículo derecho; Ao, aorta. (*Tomada de RJ Myerburg en HPMI-12.*)

Anomalías valvulares. Permite valorar el grosor, movilidad, calcificación y regurgitación de cada válvula cardiaca. La magnitud de la estenosis valvular se calcula por medio del estudio Doppler [gradiente $= 4 \times$ (velocidad máxima)^2]. Las lesiones estructurales (p. ej., valva inestable, vegetaciones) que generan insuficiencia o reflujo valvular y el estudio Doppler (**fig. 119-2**) permite calcular la magnitud de la insuficiencia.

Patología pericárdica. La ecocardiografía es el método incruento de elección para identificar rápidamente un derrame pericárdico y para valorar su repercusión hemodinámica; el taponamiento se acompaña de colapso diastólico de la aurícula y el ventrículo derechos, dilatación de la vena cava inferior, alteraciones exageradas de las velocidades transvalvulares durante la respiración en el estudio Doppler. Los mejores métodos para medir el espesor del pericardio (p. ej., ante la sospecha de pericarditis constrictiva) son la tomografía computadorizada o la resonancia magnética.

Tumoraciones intracardiacas. Se pueden observar trombos auriculares o ventriculares, tumoraciones intracardiacas y vegetaciones valvulares. La ecocardiografía transesofágica (TEE) es más sensible que el estudio transtorácico tradicional para estudiar tumoraciones menores de 1 cm de diámetro.

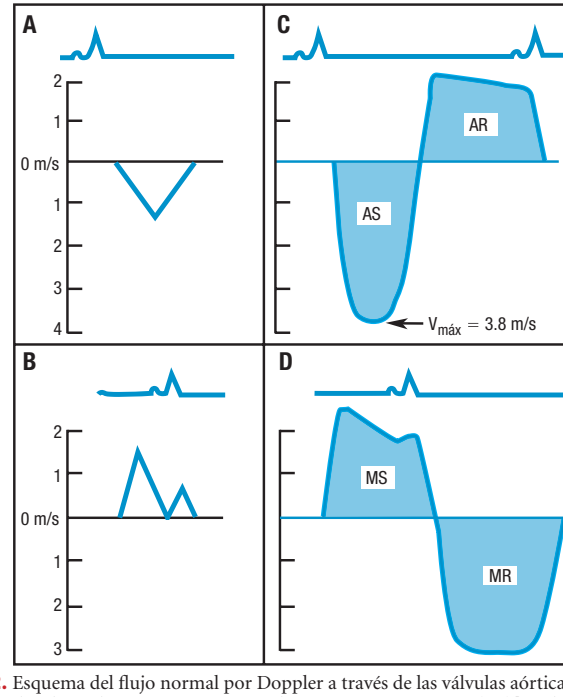


FIGURA 119-2. Esquema del flujo normal por Doppler a través de las válvulas aórtica (*A*) y mitral (*B*). Perfiles anormales de onda continua por Doppler: *C:* estenosis aórtica (AS)[gradiente transaórtico máximo = $4 \times V_{máx^2} = 4 \times (3.8)^2 = 58$ mmHg] e insuficiencia aórtica (AR). *D:* estenosis mitral (MS) e insuficiencia mitral (MR).

Enfermedad aórtica. La ecocardiografía transtorácica estándar puede valorar los aneurismas y la disección de la aorta y sus complicaciones (insuficiencia aórtica, taponamiento) (cap. 132). La ecocardiografía transesofágica es más sensible y específica para la disección aórtica.

Cardiopatías congénitas (cap. 120)
La ecocardiografía, el Doppler y la ecocardiografía con medio de contraste (inyección rápida de solución salina agitada) son de gran utilidad para valorar lesiones congénitas y derivaciones.

Ecocardiografía de esfuerzo. La ecocardiografía que se realiza antes y después del ejercicio en banda sin fin o bicicleta permite identificar las regiones donde se produjo un infarto previo y donde existe isquemia miocárdica (↓ contractilidad regional con el ejercicio). En los pacientes que no pueden hacer ejercicio se puede realizar una ecocardiografía de esfuerzo con dobutamina.

CARDIOLOGÍA NUCLEAR

Se utilizan isótopos radiactivos para valorar la perfusión del ventrículo izquierdo y su función contráctil.

Valoración de la función ventricular. Se obtienen imágenes de la sangre acumulada tras la inyección intravenosa de albúmina o eritrocitos marcados con ^{99m}TC para medir la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. Asimismo se puede valorar la función contráctil durante la prueba de esfuerzo de la perfusión miocárdica por medio de una tomografía computadorizada con emisión de un solo fotón (SPECT) (véase más adelante).

CUADRO 119-2 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS DE IMAGEN

	Eco	Nuclear	Tomografía computadorizada[a]	Resonancia magnética[b]
Tamaño/función del VI	Método inicial de elección Bajo costo, portátil Ofrece información estructural y hemodinámica adicional	Disponible a partir de SPECT de esfuerzo	Mejor resolución Mayor costo	Mejor resolución Mayor costo
Valvulopatía	Método inicial de elección Motilidad valvular Hemodinámica Doppler			Visualiza movimiento valvular Muestra flujo anormal
Enfermedad pericárdica	Derrame pericárdico Hemodinámica Doppler		Engrosamiento pericárdico	Engrosamiento pericárdico
Patología aórtica	Diagnóstico rápido por TEE[c] Disección aguda		Imágenes de la aorta completa Aneurisma agudo Disección aórtica	Imágenes de la aorta completa Aneurisma agudo Disección crónica
Tumoraciones cardiacas	TTE-tumoraciones intracardiacas grandes TEE-tumoraciones intracardiacas más pequeñas[c]		Tumoraciones extracardiacas Tumoraciones miocárdicas	Tumoraciones extracardiacas Tumoraciones miocárdicas

[a] Se necesita medio de contraste.
[b] Contraindicaciones relativas: marcapasos, objetos metálicos, claustrofobia.
[c] Cuando no se observa en la TTE.

Nota: SPECT, tomografía con emisión de un solo fotón; TEE, ecocardiografía transesofágica; TTE, ecocardiografía transtorácica.

Valoración nuclear de la perfusión miocárdica. La SPECT con compuestos marcados con ^{201}Tl o ^{99m}Tc (sestamibi o tetrofosmina) durante el ejercicio máximo y el reposo destaca zonas de infarto previo como defectos fijos y regiones de isquemia miocárdica como defectos reversibles. Las imágenes nucleares son más sensibles pero menos específicas que la ecocardiografía de esfuerzo para detectar isquemia.

En los pacientes que no pueden hacer ejercicio se realiza un estudio farmacológico de la perfusión con adenosina, dipiridamol o dobutamina (cap. 128). En los pacientes con bloqueo de rama izquierda se prefieren las imágenes de perfusión con adenosina o dipiridamol con el fin de evitar los artificios de los defectos septales tan comunes con las pruebas de esfuerzo.

La tomografía con emisión de positrones es especialmente útil para estudiar la viabilidad miocárdica en los pacientes obesos.

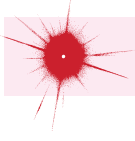
RESONANCIA MAGNÉTICA

Delimita las estructuras cardiacas sin utilizar radiación ionizante. Es una técnica excelente para clasificar los tumores intracardiacos, el pericardio, los grandes vasos y las relaciones anatómicas en las cardiopatías congénitas. La resonancia magnética resaltada con gadolinio retrasado (se debe evitar en los pacientes con insuficiencia renal) permite distinguir entre miocardiopatía isquémica y no isquémica y es útil para valorar la viabilidad miocárdica.

TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA (CT)

Ofrece imágenes de alta resolución de las estructuras cardiacas y detecta calcificaciones coronarias en la ateroesclerosis con gran sensibilidad (pero especificidad reducida). La tomografía angiográfica revela anormalidades de los grandes vasos como aneurismas y disección aórticos y embolias pulmonares. La tomografía espiral con cortes múltiples es una técnica novedosa que ofrece imágenes de alta resolución de la anatomía coronaria; en la actualidad se utiliza especialmente para valorar posibles anomalías anatómicas de las coronarias y para "descartar" estenosis de alto grado de las coronarias en los pacientes con precordialgia y una probabilidad intermedia de padecer angiopatía coronaria.

En el **cuadro 119-2** se resumen las principales características diagnósticas de las técnicas imagenológicas incruentas.



Para una descripción más detallada, véase Nishimura RA, Gibbons RJ, Glockner JF, Tajik AJ, Cap. 222, pág. 1397 en HPMI-17.

120 Cardiopatías congénitas en el adulto

CARDIOPATÍAS ACIANÓTICAS CON CORTOCIRCUITO DE IZQUIERDA A DERECHA

COMUNICACIÓN INTERAURICULAR

La más común es la del *ostium secundum*, que se ubica en el centro del tabique interauricular. Las comunicaciones interauriculares del seno venoso se ubican en la porción superior del tabique interauricular y se acompañan de drenaje anómalo de la vena pulmonar en el lado derecho del corazón. Las comunicaciones del *ostium primum* (p. ej., típica del síndrome de Down) se forman en la porción inferior del tabique interauricular, adyacentes a las válvulas auriculoventriculares (AV).

Antecedentes. Por lo general son asintomáticas hasta la tercera o cuarta década de la vida, cuando provocan disnea de esfuerzo, fatiga y palpitaciones. En ocasiones los síntomas se acompañan de hipertensión pulmonar (véase más adelante).

Exploración física. Impulso ventricular derecho prominente, desdoblamiento fijo y amplio de S_2, soplo sistólico sobre la válvula pulmonar, ruido de flujo diastólico sobre la válvula tricúspide, onda *v* yugular prominente.

ECG. Bloqueo incompleto de la rama derecha del haz de His (rSR′ en las derivaciones precordiales derechas). La comunicación del *ostium primum* con frecuencia se acompaña de desviación del eje hacia la izquierda.

Radiografías. Trama vascular pulmonar acentuada, aurícula derecha, ventrículo derecho y arteria pulmonar principal prominentes (no suele haber hipertrofia auricular izquierda).

Ecocardiografía. Crecimiento de la aurícula derecha, ventrículo izquierdo y arteria pulmonar; el Doppler exhibe un flujo transauricular turbulento anormal. La ecografía con medio de contraste (inyección de solución salina agitada en una vena periférica) exhibe el cortocircuito transauricular. La ecocardiografía transesofágica es diagnóstica cuando la transtorácica es ambigua.

Rx Tratamiento de la comunicación interauricular

En ausencia de contraindicaciones, una comunicación interauricular con una relación flujo pulmonar/flujo sistémico >2.0:1.0 se debe reparar por medio de cirugía o cerrar a través de un catéter percutáneo. La cirugía está contraindicada cuando existe hipertensión pulmonar acentuada y la relación flujo pulmonar/flujo sistémico es <1.2:1.0. El tratamiento médico comprende antiarrítmicos en caso de fibrilación auricular o taquicardia supraventricular (cap. 130) y el tratamiento tradicional para atenuar los síntomas de la insuficiencia cardiaca (cap. 131).

COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR

Muchas comunicaciones interventriculares congénitas cierran de manera espontánea durante la infancia. Los síntomas dependen del tamaño de la comunicación y de la resistencia vascular pulmonar.

Antecedentes. Algunas veces aparece insuficiencia cardiaca desde la infancia. Muchos adultos cursan asintomáticos o bien padecen fatiga y menor tolerancia al esfuerzo.

Exploración física. Frémito sistólico y soplo holosistólico en el tercio inferior del borde esternal izquierdo, P_2 intenso, S_3; soplo diastólico a través de la válvula mitral.

ECG. Normal cuando la comunicación es pequeña. Los cortocircuitos grandes provocan hipertrofia auricular y ventricular izquierdas.

Radiografía de tórax. Hipertrofia de la arteria pulmonar principal, aurícula y ventrículo izquierdos con trama vascular pulmonar acentuada.

Ecocardiografía. Hipertrofia de la aurícula y el ventrículo izquierdos; se observa directamente el defecto. En el Doppler con color se observa la circulación a través del defecto.

Rx Tratamiento de la comunicación interventricular

La fatiga y la disnea leve se corrigen con diuréticos y reducción de la poscarga (cap. 131). El cierre quirúrgico está indicado cuando la relación flujo pulmonar/flujo sistémico >1.5:1 en ausencia de una resistencia vascular pulmonar demasiado pronunciada.

PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO

Comunicación anormal entre la aorta descendente y la arteria pulmonar; es más frecuente en niños que nacen en una altitud elevada y en hijos de madres con rubéola.

Antecedentes. Paciente asintomático o fatiga y disnea de esfuerzo.

Exploración física. Impulso hiperactivo del ventrículo izquierdo; soplo intenso y continuo de "maquinaria" en el tercio superior del borde esternal izquierdo. En caso de hipertensión pulmonar, el componente diastólico del soplo desaparece.

ECG. A menudo se acompaña de hipertrofia del ventrículo izquierdo; hipertrofia del ventrículo derecho en caso de hipertensión pulmonar.

Radiografía de tórax. Trama vascular pulmonar acentuada; hipertrofia de la arteria pulmonar principal, ventrículo izquierdo, aorta ascendente; en ocasiones, calcificación del conducto.

Ecocardiografía. Ventrículo izquierdo hipertrófico e hiperdinámico; a menudo se observa la persistencia del conducto arterioso con la ecocardiografía bidimensional; el estudio con Doppler exhibe la circulación anormal a través del mismo.

Rx Tratamiento de la persistencia del conducto arterioso

En ausencia de hipertensión pulmonar, la persistencia del conducto arterioso se corrige por medio de ligadura o sección para prevenir una endocarditis infecciosa, disfunción del ventrículo izquierdo e hipertensión pulmonar. En algunos pacientes se puede cerrar a través de un catéter.

PROGRESIÓN A HIPERTENSIÓN PULMONAR

Los pacientes con un cortocircuito grande y no corregido de izquierda a derecha (p. ej., comunicación interauricular, comunicación interventricular o persistencia del conducto arterioso) desarrollan hipertensión pulmonar progresiva e irreversible con desviación inversa de sangre desaturada hacia la circulación arterial (de izquierda a derecha) que genera el *síndrome de Eisenmenger*. A menudo se acompaña de fatiga, obnubilación y dolor torácico por isquemia del ventrículo derecho, además de cianosis, dedos hipocráticos (en palillo de tambor), P_2 intenso, soplo de insuficiencia valvular pulmonar y signos de insuficiencia del ventrículo derecho. El ECG y la ecocardiografía demuestran hipertrofia del ventrículo derecho. Las opciones terapéuticas son limitadas y comprenden vasodilatadores de la arteria pulmonar contemplando la posibilidad de trasplantar un solo pulmón reparando el defecto cardiaco o bien un trasplante de corazón y pulmones.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS ACIANÓTICAS SIN CORTOCIRCUITO

ESTENOSIS PULMONAR

Un gradiente a través de la válvula pulmonar <50 mmHg rara vez genera síntomas y no tiende a avanzar. Los gradientes mayores provocan disnea, fatiga, obnubilación y dolor torácico (isquemia del ventrículo derecho).

Exploración física. Ingurgitación yugular con onda *a* prominente, impulso paraesternal del ventrículo derecho, desdoblamiento amplio de S_2 con P_2 suave, chasquido de expulsión seguido de un soplo sistólico "con forma de diamante" en el tercio superior del borde esternal izquierdo, S_4 del lado derecho.

ECG. Normal en la estenosis pulmonar leve, hipertrofia de la aurícula y el ventrículo derechos en la estenosis pulmonar avanzada.

Radiografía de tórax. A menudo muestra dilatación posterior a la estenosis de la arteria pulmonar e hipertrofia ventricular derecha.

Ecocardiografía. Hipertrofia del ventrículo derecho y "abombamiento" sistólico de la válvula pulmonar. El Doppler permite medir con precisión el gradiente transvalvular.

Rx Tratamiento de la estenosis pulmonar

La estenosis moderada o grave (gradiente >50 mmHg) requiere una valvuloplastia quirúrgica (o con balón).

VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE CONGÉNITA

Es una de las cardiopatías congénitas más comunes; rara vez provoca estenosis aórtica infantil, pero constituye una causa de estenosis o insuficiencia aórtica en etapas posteriores. Es posible que pase desapercibida en la infancia o en algunas ocasiones se sospecha su presencia por el hallazgo de un chasquido expulsivo sistólico; a menudo se identifica durante una ecocardiografía que se lleva a cabo por otra razón. Véase el capítulo 121 para obtener una descripción de la historia clínica, exploración física y tratamiento de la valvulopatía aórtica clínica subsiguiente.

COARTACIÓN DE LA AORTA

La contracción de la aorta distal al origen de la arteria subclavia izquierda constituye una causa de hipertensión que es corregible por medio de cirugía (cap. 124). Por lo general es asintomática pero en ocasiones provoca cefalea, fatiga o claudicación de las extremidades inferiores. A menudo se acompaña de una válvula aórtica bicúspide.

Exploración física. Hipertensión en las extremidades superiores; pulsos femorales retrasados con hipotensión en las extremidades inferiores. Es posible palpar arterias colaterales pulsátiles en los espacios intercostales. El soplo sistólico (y en ocasiones también el diastólico) se ausculta mejor en la parte superior y central de la espalda a nivel del espacio interescapular izquierdo.

ECG. Hipertrofia ventricular izquierda.

Radiografía de tórax. Muesca costal por la presencia de arterias colaterales; aspecto de "3" de la porción distal del cayado aórtico.

Ecocardiografía. Delimita la ubicación y magnitud de la coartación y el estudio Doppler permite medir el gradiente de presión a través del mismo. La angiografía con resonancia magnética o la tomografía computadorizada permite observar el sitio de la coartación e identificar la formación de vasos colaterales.

Rx Tratamiento de la coartación aórtica

Corrección quirúrgica (o dilatación percutánea con endoprótesis a través de un catéter en ciertos casos), aunque en ocasiones la hipertensión persiste. Cuando se forma de nuevo la coartación después de la reparación quirúrgica, se puede intentar la dilatación percutánea con globo.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS COMPLEJAS

Estas lesiones a menudo se acompañan de cianosis. Algunos ejemplos son:

TETRALOGÍA DE FALLOT

Los cuatro componentes principales son: 1) comunicación interventricular mal alineada, 2) obstrucción del infundíbulo, 3) aorta cabalgante sobre la comunicación interventricular, 4) hipertrofia ventricular derecha. El grado de obstrucción infundibular del ventrículo derecho define en gran parte el cuadro clínico; cuando es grave, la derivación de derecha a izquierda provoca cianosis e hipoxemia generalizada. El *ECG* muestra hipertrofia ventricular derecha. La *radiografía de tórax* demuestra un corazón con "forma de bota" con el ventrículo derecho prominente. La *ecocardiografía* delimita a la comunicación interventricular, la aorta cabalgante y la hipertrofia ventricular derecha y permite medir el grado de obstrucción infundibular.

TRANSPOSICIÓN COMPLETA DE LOS GRANDES VASOS

Causa 10% de las cardiopatías congénitas cianógenas. La aorta y la arteria pulmonar tienen su origen anormal en los ventrículos derecho e izquierdo, respectivamente, creando dos circulaciones paralelas; debe haber una comunicación entre ambos lados (comunicación interauricular, persistencia del conducto arterioso o comunicación interventricular) para que el paciente viva. Estos pacientes a menudo padecen disfunción del ventrículo derecho e insuficiencia cardiaca hacia la tercera década de la vida. La ecocardiografía revela la anatomía aberrante.

ANOMALÍA DE EBSTEIN

Posición descendente anormal de la válvula tricúspide en el ventrículo derecho; a menudo se acompaña de insuficiencia tricuspídea, hipoplasia del ventrículo derecho y cortocircuito de derecha a izquierda. La *ecocardiografía* revela desplazamiento apical de la valva septal tricuspídea, tamaño anormal del ventrículo derecho y diversos grados de insuficiencia tricuspídea.

PROFILAXIS DE LA ENDOCARDITIS EN LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Las normas de 2007 de la *American Heart Association*, recomiendan administrar profilaxis con antibióticos en ciertos pacientes con cardiopatías congénitas, por ejemplo, los que se someten a un procedimiento dental que se acompaña de bacteriemia y que padecen:

1. Una cardiopatía congénita cianógena no reparada (p. ej., tetralogía de Fallot).
2. Una cardiopatía congénita reparada pero con defectos residuales adyacentes al sitio de la prótesis o dispositivo colocado a través de un catéter.
3. Antecedente de reparación completa de un defecto congénito con material protésico o un dispositivo introducido a través de un catéter en los seis meses previos.

Para una descripción más detallada, véase Child JS, Cap. 229, pág. 1458, en HPMI-17.

121 Valvulopatías cardiacas

ESTENOSIS MITRAL

Etiología. Por lo general es reumática, pero en la actualidad es excepcional el antecedente de fiebre reumática aguda; la estenosis mitral congénita constituye una causa poco frecuente que se observa sobre todo en lactantes.

Antecedentes. Por lo general los síntomas empiezan durante el cuarto decenio de vida, pero en los países subdesarrollados la estenosis mitral suele provocar discapacidad grave a menor edad. Los síntomas principales son disnea y edema pulmonar precipitados por el esfuerzo, la excitación, la fiebre, la anemia, la taquicardia paroxística, el embarazo, el coito, etcétera.

Exploración física. Levantamiento ventricular derecho; S_1 palpable; chasquido de abertura entre 0.06 y 0.12 segundos después de A_2; el intervalo entre el chasquido de abertura y A_2 guarda proporción directa con la magnitud de la obstrucción. Retumbo diastólico con aumento presistólico en ritmo sinusal. La duración del retumbo guarda proporción directa con la magnitud de la obstrucción.

Complicaciones. Hemoptisis, embolia pulmonar, infección pulmonar, embolias generalizadas; la endocarditis es rara en la estenosis mitral pura.

Laboratorio. Electrocardiograma. Muestra fibrilación auricular o hipertrofia auricular izquierda en caso de ritmo sinusal. Desviación del eje hacia la derecha e hipertrofia ventricular derecha en caso de hipertensión pulmonar.

Radiografía de tórax. Revela hipertrofia auricular izquierda y ventricular derecha y líneas B de Kerley.

Ecocardiografía. Es el estudio incruento de más utilidad; exhibe separación inadecuada, calcificación y engrosamiento de las valvas y el aparato subvalvular e hipertrofia auricular izquierda. Los registros de la circulación con Doppler permiten calcular el gradiente transvalvular, el área de la válvula mitral y el grado de hipertensión pulmonar (cap. 119).

Rx Tratamiento de la estenosis mitral Véase la figura 121-1

Estos pacientes deben recibir profilaxis contra la fiebre reumática recurrente (penicilina V, 250 a 500 mg orales cada 12 h o penicilina G benzatínica, 1 a 2 millones de unidades IM cada mes). En presencia de disnea se restringe el consumo de sodio y se prescriben diuréticos orales; bloqueadores β; digitálicos o antagonistas de los conductos del calcio que limiten la frecuencia cardiaca (es decir, verapamilo o diltiazem) para disminuir el ritmo ventricular en caso de fibrilación auricular. Warfarina (con un INR ideal de 2.0 a 3.0) para pacientes con fibrilación auricular o antecedente de embolias generalizadas y pulmonares. En caso de fibrilación auricular reciente, contemplar la posibilidad de transformarla (por medios químicos o eléctricos) en ritmo sinusal, de preferencia después de tres semanas de anticoagulación. Valvulotomía mitral en presencia de síntomas y de un orificio mitral $\leq \sim 1.5\ cm^2$. En la estenosis mitral sin complicaciones, la técnica de elección es la valvuloplastia percutánea con globo; si ésta no es posible se recurre a la valvulotomía quirúrgica abierta (fig. 121-1).

INSUFICIENCIA MITRAL

Etiología. Cardiopatía reumática en ~33% de los pacientes con insuficiencia mitral crónica; otras causas: prolapso mitral, cardiopatía isquémica con disfunción de los músculos papilares, dilatación ventricular izquierda de cualquier causa, calcificación anular mitral, miocardiopatía hipertrófica, endocarditis infecciosa congénita.

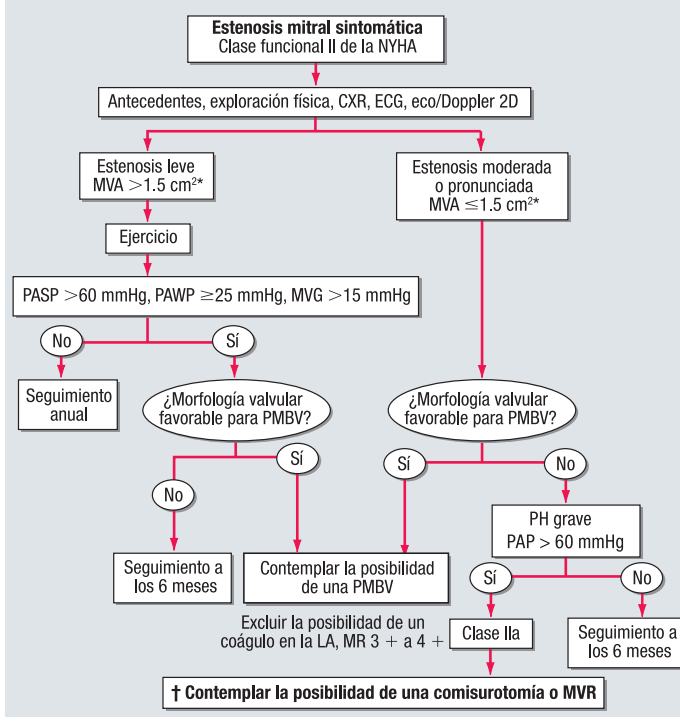


FIGURA 121-1. Tratamiento de la estenosis mitral. †Todavía no se decide si los pacientes con estenosis mitral apretada (área de la válvula mitral [MVA] <1.0 cm^2) e hipertensión pulmonar (*pulmonary hypertension*, PH) pronunciada (PASP >60 mmHg) se deben someter a una valvulotomía mitral percutánea con globo (PMBV) o a sustitución valvular mitral (*mitral valve replacement*, MVR) para prevenir la insuficiencia ventricular derecha. CXR (*chest x-ray*), radiografía de tórax; ECG, electrocardiograma; Eco, ecocardiografía; LA (*left atrial*), aurícula izquierda; MR (*mitral regurgitation*), insuficiencia mitral; MVA (*mitral valve area*), área de la válvula mitral; MVG (*mitral valve gradient*), gradiente medio de la presión de la válvula mitral; NYHA, *New York Heart Association*; PASP (*pulmonary artery systolic pressure*), presión sistólica de la arteria pulmonar; PAWP (*pulmonary artery wedge pressure*), presión de enclavamiento de la arteria pulmonar; 2D, bidimensional. (*Modificada de RO Bonow et al: Circulation 114:450,2006; con autorización.*)

Características clínicas. Fatiga, debilidad y disnea de esfuerzo. Exploración física: trazo ascendente afilado del pulso arterial, levantamiento ventricular izquierdo, S_1 reducido; desdoblamiento amplio de S_2; S_3; soplo holosistólico intenso y a menudo soplo breve protomesodiastólico.

Ecocardiografía. Hipertrofia auricular izquierda, ventrículo izquierdo hiperdinámico; la ecocardiografía con Doppler permite establecer el diagnóstico y valorar la magnitud de la insuficiencia mitral y el grado de hipertensión pulmonar.

Rx Tratamiento de la insuficiencia mitral Véase la figura 121-2

Para la insuficiencia mitral grave o descompensada debe seguirse el mismo tratamiento que para la insuficiencia cardiaca (cap. 131), incluidos diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora

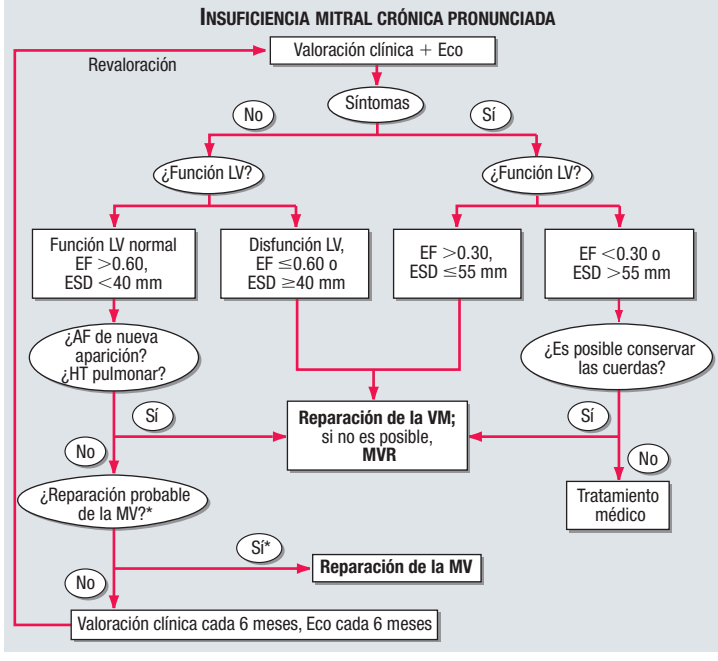


FIGURA 121-2. Tratamiento de la insuficiencia mitral avanzada. *La reparación de la válvula mitral (*mitral valve,* MV) en los pacientes asintomáticos con una función normal del ventrículo izquierdo (*left ventricle,* LV) estará a cargo de un equipo quirúrgico experimentado para que la probabilidad de que la reparación tenga éxito sea mayor de 90%. AF (*atrial fibrillation*), fibrilación auricular; Eco, ecocardiografía; EF (*ejection fraction*), fracción de expulsión; ESD (*end-systolic dimension*), dimensión telesistólica; HT, hipertensión; MVR (*mitral valve replacement*), sustitución valvular mitral. (*Modificada de RO Bonow et al: Circulation 114:450, 2006; con autorización.*)

de angiotensina (*angiotensin converting enzyme*, ACE), bloqueadores β y digoxina. En la insuficiencia mitral aguda y grave, también son útiles los vasodilatadores intravenosos (p. ej., nitroprusiato IV). Los anticoagulantes están indicados en caso de fibrilación auricular. El tratamiento quirúrgico, ya sea reparación o sustitución valvular, está indicado en los pacientes con síntomas o datos de disfunción progresiva del ventrículo izquierdo [fracción de expulsión del ventrículo izquierdo <60% o diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo en la ecografía >40 mm]. La cirugía se debe realizar *antes* de que aparezca insuficiencia cardiaca crónica grave.

PROLAPSO MITRAL

Etiología. Por lo general es idiopático; algunas veces acompaña a la fiebre reumática, la cardiopatía isquémica, la comunicación interauricular y el síndrome de Marfan.

Patología. Tejido redundante en la válvula mitral con degeneración mixedematosa y cuerdas tendinosas alargadas.

Características clínicas. Predomina en mujeres. En la mayor parte de los casos es asintomático. Por lo general los síntomas son dolor torácico atípico y diversas arritmias supraventriculares y

ventriculares. La complicación principal es la insuficiencia mitral grave que provoca insuficiencia ventricular izquierda. En muy pocas ocasiones se depositan émbolos de plaquetas y fibrina en la válvula. La muerte súbita es una complicación *muy rara*.

Exploración física. Chasquido meso o telesistólico seguido de un soplo telesistólico en la punta; se acentúa con la maniobra de Valsalva y disminuye al ponerse en cuclillas y con el ejercicio isométrico (cap. 117).

Ecocardiografía. Exhibe desplazamiento telesistólico en sentido posterior de una o ambas valvas mitrales.

Rx Tratamiento del prolapso mitral

Es necesario tranquilizar a los individuos asintomáticos. Los bloqueadores β reducen las molestias torácicas y las palpitaciones. Está indicado administrar profilaxis contra endocarditis infecciosa sólo cuando existe antecedente previo de esta infección. En caso de insuficiencia mitral grave se realiza la reparación o sustitución valvular quirúrgica; se administra ácido acetilsalicílico o anticoagulantes a los pacientes con antecedentes de isquemia transitoria o embolia.

ESTENOSIS AÓRTICA

Etiología. La causa más frecuente en los adultos es la estenosis aórtica calcificada degenerativa, que se relaciona con la edad y casi siempre es leve. Otras causas son congénitas (válvula bicúspide) o reumáticas (casi siempre con valvulopatía mitral reumática).

Síntomas. Los síntomas principales son disnea, angina y síncope; aparecen varios años después de la obstrucción.

Exploración física. Pulsos arteriales débiles y tardíos con frémito carotídeo. Impulso apical doble; A_2 suave o ausente; S_4 frecuente. Soplo sistólico con forma de diamante mayor o igual al grado 3 de 6, a menudo con frémito sistólico. El soplo suele ser más intenso en el segundo espacio intercostal derecho y se irradia hacia las carótidas.

Laboratorio. Electrocardiograma y radiografía de tórax. A menudo revelan hipertrofia ventricular izquierda, pero no ayudan a pronosticar el gradiente.

Ecocardiografía. Exhibe engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo, calcificación y engrosamiento de las cúspides valvulares aórticas con abertura sistólica reducida. La dilatación y la menor contracción del ventrículo izquierdo indican un pronóstico sombrío. El estudio Doppler permite calcular el gradiente y el área valvular.

Rx Tratamiento de la estenosis aórtica Véase la figura 121-3

Se debe evitar la actividad extenuante en la estenosis aórtica grave, incluso durante la fase asintomática. El tratamiento de la insuficiencia cardiaca es el tradicional (cap. 131), pero los vasodilatadores se utilizan con cautela en los individuos con estenosis avanzada. Sustitución valvular en los adultos con síntomas por estenosis aórtica y evidencia hemodinámica de obstrucción pronunciada. La cirugía se debe realizar antes de que se establezca una insuficiencia franca.

INSUFICIENCIA AÓRTICA

Etiología. Es frecuente la causa reumática, en especial cuando existe valvulopatía mitral reumática; otras veces también es secundaria a endocarditis infecciosa, sífilis, disección o dilatación aórtica por necrosis quística de la capa media; 75% de los pacientes es de sexo masculino.

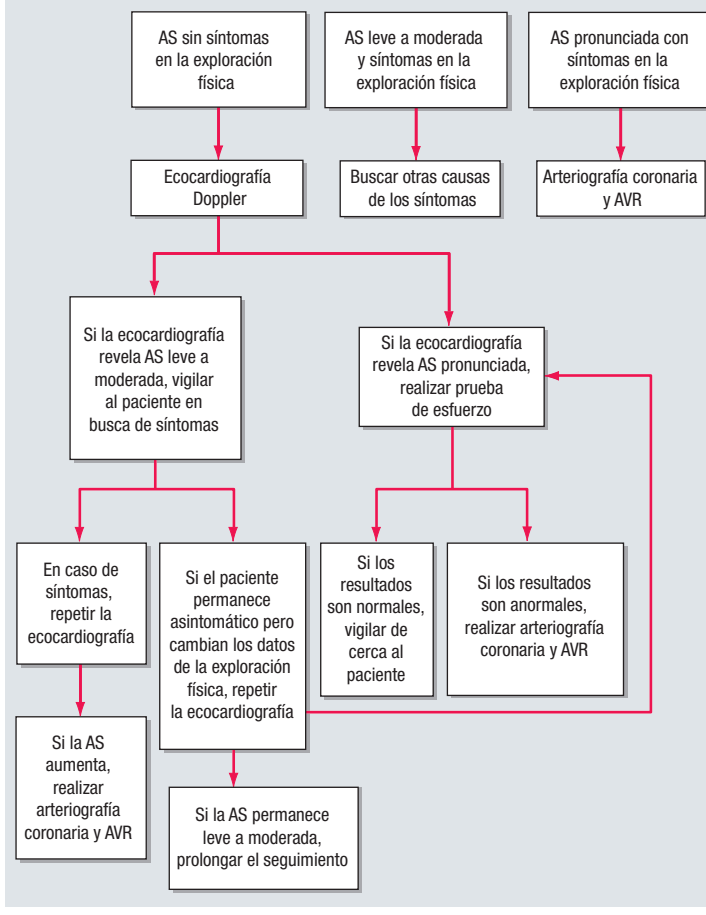


FIGURA 121-3. Algoritmo para el tratamiento de la estenosis aórtica (*aortic stenosis,* AS). AVR (*aortic valve replacement*), sustitución de la válvula aórtica. (*Tomada de BA Carabello: N Engl J Med 346:677, 2002.*)

Características clínicas. Disnea de esfuerzo y conciencia del latido cardiaco, angina de pecho y signos de insuficiencia ventricular izquierda. Presión diferencial amplia, pulso de máquina, pulsaciones capilares (signo de Quincke), A_2 suave o ausente, S_3 frecuente. Soplo diastólico decreciente a lo largo del borde esternal izquierdo (a lo largo del borde esternal derecho en caso de dilatación aórtica). Algunas veces se acompaña de soplo sistólico por una mayor circulación sanguínea.

Laboratorio. Electrocardiograma y radiografía de tórax. Hipertrofia ventricular izquierda.

Ecocardiografía. Hipertrofia auricular izquierda, hipertrofia ventricular izquierda; aleteo diastólico de alta frecuencia de la válvula mitral. Algunas veces las valvas aórticas no se unen. El estudio Doppler permite identificar y medir la insuficiencia aórtica.

Rx Tratamiento de la insuficiencia aórtica

Tratamiento tradicional para insuficiencia ventricular izquierda (cap. 131). Se recomiendan vasodilatadores (nifedipina de acción prolongada o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) como antihipertensivos. La sustitución valvular quirúrgica se debe llevar a cabo en los pacientes con insuficiencia aórtica pronunciada cuando aparecen síntomas o en los individuos asintomáticos con disfunción ventricular izquierda (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo <50%, volumen telesistólico del ventrículo izquierdo >55 ml/m^2, diámetro telesistólico >55 mm o dimensión diastólica del ventrículo izquierdo >75 mm) en la ecocardiografía.

ESTENOSIS TRICUSPÍDEA

Etiología. Por lo general es de origen reumático; predomina en mujeres; casi siempre se acompaña de estenosis mitral.

Características clínicas. Hepatomegalia, ascitis, edema, ictericia, distensión venosa yugular con descenso *y* lento (cap. 117). Retumbo diastólico a lo largo del borde esternal izquierdo que aumenta con la inspiración y se acompaña de un componente presistólico intenso. La radiografía de tórax revela hipertrofia auricular derecha y de la vena cava superior. La ecocardiografía Doppler exhibe engrosamiento valvular y separación deficiente de las valvas y permite calcular el gradiente transvalvular.

Rx Tratamiento de la estenosis tricuspídea

En los casos graves está indicada la cirugía, que consiste en reparación o sustitución valvular.

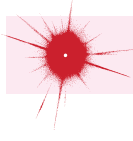
INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA

Etiología. Casi siempre es funcional y secundaria a una dilatación pronunciada del ventrículo derecho de cualquier causa y suele acompañarse de hipertensión pulmonar.

Características clínicas. Insuficiencia ventricular derecha grave con edema, hepatomegalia, y ondas *v* prominentes en el pulso venoso yugular con descenso *y* rápido (cap. 117). Soplo sistólico a lo largo del borde esternal izquierdo que aumenta con la inspiración. La ecocardiografía Doppler confirma el diagnóstico y permite calcular la magnitud.

Rx Tratamiento de la insuficiencia tricuspídea

Tratamiento intensivo con diuréticos en caso de que existan signos de insuficiencia cardiaca derecha. En los enfermos más graves (en ausencia de hipertensión pulmonar pronunciada) el tratamiento quirúrgico consiste en anuloplastia tricuspídea o sustitución valvular.



Para una descripción más detallada, véase O'Gara P, Braunwald E, Cap. 230, pág. 1465, en HPMI-17.

122 Miocardiopatías y miocarditis

En el cuadro 122-1 se resumen las características distintivas de las miocardiopatías.

MIOCARDIOPATÍA DILATADA

Dilatación simétrica del ventrículo izquierdo (*left ventricle*, LV) con disminución de la función sistólica contráctil; a menudo se afecta el ventrículo derecho (*right ventricle*, RV).

Etiología. Hasta un tercio de los pacientes tiene una forma familiar, incluidos los casos debidos a mutaciones en genes que codifican proteínas sarcoméricas. Otras causas son miocarditis previa,

CUADRO 122-1 EVALUACIÓN DE LABORATORIO PARA LAS MIOCARDIOPATÍAS

	Dilatada	Restrictiva	Hipertrófica
Radiografía torácica	Crecimiento moderado a marcado de la silueta cardiaca	Crecimiento leve de la silueta cardiaca	Crecimiento leve a moderado de la silueta cardiaca
Electrocardiograma	Anormalidades en segmento ST y onda T	Voltaje bajo, defectos en la conducción	Anormalidades en el segmento ST y onda T Hipertrofia ventricular izquierda Ondas Q anormales
Ecocardiograma	Dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo	Aumento del grosor de la pared ventricular izquierda Función sistólica normal o un poco baja	Hipertrofia septal asimétrica (ASH) Movimiento sistólico anterior (SAM) de la válvula mitral
Estudios con radionúclidos	Dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo (RVG)	Función sistólica normal o un poco baja (RVG)	Función sistólica vigorosa (RVG) Defecto de perfusión (^{201}Tl o tecnecio sestamibi)
Cateterización cardiaca	Dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo Aumento de presión de llenado izquierda, a menudo también derecha Descenso de gasto cardiaco	Función sistólica normal o un poco reducida Aumento de presiones de llenado izquierda y derecha	Función sistólica vigorosa Obstrucción dinámica al flujo de salida del ventrículo izquierdo Aumento de las presiones de llenado izquierda y derecha

Nota: RVG (*radionuclide ventriculogram*), ventriculograma con radionúclido; ^{201}Tl, talio-201.
Fuente: J Wynne, E. Braunwald, cuadro 231-3 en HPMI-17.

toxinas [etanol, ciertos antineoplásicos (doxorrubicina, trastuzumab, mesilato de imatinib)], trastornos del tejido conjuntivo, distrofias musculares, "periparto". La coronariopatía grave o infartos, y la insuficiencia aórtica o mitral crónica pueden comportarse en forma parecida.

Síntomas. Insuficiencia cardiaca congestiva (cap. 131); puede haber taquiarritmias y embolias periféricas a partir de un trombo mural en el ventrículo izquierdo.

Exploración física. Existen distensión venosa yugular (*jugular venous distention*, JVD), estertores, punta del LV difusa y discinética, S_3, hepatomegalia, edema periférico; son frecuentes soplos de insuficiencia mitral y tricuspídea.

Laboratorio. Electrocardiograma. Son frecuentes el bloqueo de rama izquierda y anormalidades en ST y la onda T.

Radiografía torácica. A menudo hay cardiomegalia, redistribución vascular y derrames pulmonares.

Ecocardiograma, tomografía computadorizada e imágenes por resonancia magnética cardiaca. Hay crecimiento del LV y del RV con alteración generalizada de la contracción. Las anormalidades *regionales* en el movimiento de la pared sugieren coronariopatía, y no miocardiopatía primaria.

Péptido natriurético cerebral. Su concentración se incrementa en la insuficiencia cardiaca y la miocardiopatía, pero no en individuos con disnea por enfermedad pulmonar.

Rx Tratamiento de la miocardiopatía dilatada

Tratamiento estándar de la insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF) (cap. 131); es preferible el tratamiento vasodilatador con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin converting enzyme*, ACE); está demostrado que un bloqueador del receptor para angiotensina o la combinación de hidralazina-nitrato mejoran la longevidad. Agregar un bloqueador β a la mayoría de los pacientes (cap. 131). Agregar espironolactona a los individuos con insuficiencia cardiaca avanzada. Se recomienda la anticoagulación crónica con warfarina cuando la fracción de expulsión es muy baja (<25%), si no hay contraindicaciones. Los antiarrítmicos (cap. 130), como amiodarona, están indicados sólo para las arritmias sintomáticas o sostenidas, ya que tienen efectos colaterales proarrítmicos; muchas veces un desfibrilador interno implantado es una mejor opción. Considerar el control del ritmo biventricular en los enfermos que tienen síntomas persistentes y ensanchamiento (≥130 ms) del complejo QRS y fracción de expulsión <35%. Es posible una prueba con fármacos inmunosupresores si hay miocarditis activa en la biopsia del RV (esto es motivo de controversia, ya que no se ha demostrado la eficacia a largo plazo). En algunos individuos, considerar el trasplante cardiaco.

MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA

El aumento de la "rigidez" miocárdica afecta la relajación ventricular; las presiones ventriculares diastólicas se elevan. Las causas incluyen enfermedad infiltrativa (amiloide, sarcoide, hemocromatosis, trastornos eosinofílicos), fibrosis endomiocárdica, enfermedad de Fabry y antecedente de radiación mediastínica.

Síntomas. Son los de la insuficiencia cardiaca congestiva, aunque a menudo predomina la insuficiencia cardiaca derecha, con edema periférico y ascitis.

Exploración física. Signos de insuficiencia cardiaca derecha: JVD, hepatomegalia, edema periférico, soplo de insuficiencia tricuspídea. También puede haber signos de cardiopatía izquierda.

Laboratorio. Electrocardiograma. Voltaje bajo en la derivación de extremidad, taquicardia sinusal, anormalidades en ST y onda T.

Radiografía torácica. Crecimiento ligero del ventrículo derecho.

Ecocardiograma, tomografía computadorizada, imágenes de resonancia magnética cardiaca. Crecimiento auricular bilateral; aumento del grosor ventricular ("patrón punteado") en la enfermedad infiltrativa, sobre todo amiloidosis. La función sistólica casi siempre es normal, aunque puede estar un poco reducida.

Cateterización cardiaca. Aumento en las presiones diastólicas del LV y del RV con patrón de "declive y meseta"; la biopsia del RV ayuda a detectar alguna enfermedad infiltrativa (la biopsia rectal o de cojinete adiposo es útil en el diagnóstico de amiloidosis).

Nota: es preciso distinguir la miocardiopatía restrictiva de la constrictiva, que casi siempre puede corregirse por medios quirúrgicos. El engrosamiento del pericardio en la pericarditis casi siempre resulta evidente en la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o la imagen por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI).

Rx Tratamiento de la miocardiopatía restrictiva

La restricción de sal y la administración de diuréticos aminoran la congestión pulmonar y sistémica; los digitálicos no están indicados, a menos que haya disfunción sistólica o arritmias auriculares. *Nota:* en la amiloidosis aumenta la sensibilidad a los digitálicos. A menudo está indicada la anticoagulación, sobre todo en caso de endomiocarditis eosinofílica. Para conocer el tratamiento específico de la hemocromatosis y sarcoidosis, véanse los capítulos 351 y 322, de HPMI-17, respectivamente.

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Hipertrofia ventricular izquierda marcada, a menudo asimétrica, sin causa subyacente. La función sistólica casi siempre es normal, el aumento en la rigidez del LV aumenta las presiones de llenado diastólico. Por lo general, se debe a mutaciones en las proteínas sarcoméricas (transmisión autosómica dominante).

Síntomas. Los causados por aumento de la presión diastólica, obstrucción dinámica en la salida del LV (si existe) y arritmias; disnea de esfuerzo, angina y presíncope; puede haber muerte súbita.

Exploración física. Elevación carotídea enérgica con pulso bisférico; S_4, soplo sistólico áspero sobre el borde esternal izquierdo, soplo silbante de insuficiencia mitral en la punta; cambios en el soplo con maniobras de Valsalva y otras (cap. 117).

Laboratorio. Electrocardiograma. Hipertrofia del LV con ondas Q "septales" prominentes en las derivaciones I, aVL, V_{5-6}. Muchas veces se detectan periodos de fibrilación auricular o taquicardia ventricular con el monitor Holter.

Ecocardiograma. Hipertrofia del LV, a menudo con hipertrofia septal asimétrica (ASH) y ≥1.3 veces el grosor de la pared posterior del LV; la función contráctil del LV es excelente con un volumen pequeño al final de la sístole. Si existe obstrucción a la salida del LV hay movimiento sistólico anterior (*systolic anterior motion*, SAM) de la válvula mitral y cierre parcial mesosistólico de la válvula aórtica. El estudio Doppler muestra flujo sanguíneo acelerado sistólico temprano a través de la salida del ventrículo izquierdo.

Rx Tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica

Debe evitarse el ejercicio extenuante. Se usan bloqueadores β, verapamilo, diltiazem o disopiramida en forma individual para reducir los síntomas. La digoxina, otros inotrópicos, los diuréti-

cos y los vasodilatadores casi siempre están *contraindicados*. Es necesario administrar profilaxis antibiótica para endocarditis (cap. 87) sólo en individuos con antecedente de endocarditis. Los antiarrítmicos, en especial amiodarona, pueden suprimir las arritmias auricular y ventricular. En algunos pacientes es posible reducir el gradiente en la salida del LV mediante el infarto septal controlado con inyección de etanol en la arteria septal. Considerar un desfibrilador automático implantable en pacientes con perfil de alto riesgo, como aquellos con antecedente de síncope o paro cardiaco corregido, taquicardia ventricular, hipertrofia marcada del LV (>3 cm) o antecedente familiar de muerte súbita. La miectomía quirúrgica puede ser útil en enfermos que no responden al tratamiento médico.

MIOCARDITIS

Por lo general, la inflamación del miocardio se debe a infección vírica; algunas veces progresa a miocardiopatía dilatada crónica. La miocarditis puede presentarse en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o enfermedad de Lyme. La enfermedad de Chagas es causa frecuente de miocarditis en regiones endémicas, en especial Centroamérica y Sudamérica.

Antecedentes. Hay fiebre, fatiga, palpitaciones; si aparece disfunción del LV, hay manifestaciones de insuficiencia cardiaca congestiva. La miocarditis vírica puede ir precedida de infección de las vías respiratorias superiores.

Exploración física. Hay fiebre, taquicardia, S_1 suave; con frecuencia hay S_3.

Laboratorio. Es probable que se incrementen la isoenzima MB de la cinasa de creatina y las troponinas cardiacas en ausencia de infarto miocárdico. Puede haber incremento en los títulos de anticuerpos antivíricos en la fase convaleciente.

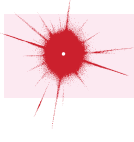
ECG. Anormalidades transitorias del ST y de la onda T.

Radiografía torácica. Cardiomegalia.

Ecocardiografía, imágenes de resonancia magnética cardiaca. Depresión de la función del LV; derrame pericárdico si también hay pericarditis. La MRI muestra intensificación con el contraste.

Rx Tratamiento de la miocarditis

Reposo; tratar igual que CHF (cap. 131); puede considerarse el tratamiento inmunosupresor (esteroides y azatioprina) si la biopsia del RV muestra inflamación activa, pero no se ha demostrado la eficacia a largo plazo. En los casos fulminantes a veces está indicado el trasplante cardiaco.



Para obtener una descripción más detallada, véase Wynne J, Braunwald E, Cap. 231, pág. 1481, en HPMI-17.

123 Enfermedad pericárdica

PERICARDITIS AGUDA

Causas. Véase **cuadro 123-1**.

Interrogatorio. Dolor torácico, que puede ser intenso, parecido al infarto miocárdico (*myocardial infarction*, MI) agudo, pero casi siempre es agudo, pleurítico y postural (se alivia al inclinarse al frente); con frecuencia hay fiebre y palpitaciones.

Exploración física. Pulso rápido o irregular, frote pericárdico áspero que varía en intensidad y es más intenso con el paciente sentado e inclinado al frente.

Laboratorio. Electrocardiograma. (Véanse **cuadro 123-2** y **fig. 123-1**). Por lo general hay elevación difusa de ST (concavidad superior) en todas las derivaciones, salvo en VR y V_1; puede haber depresión del segmento PR; *días* más tarde (a diferencia del MI agudo), ST regresa a la basal y aparece inversión de la onda T. Es factible que aparezcan extrasístoles auriculares y fibrilación auricular. En el electrocardiograma (ECG) debe diferenciarse de la variante de repolarización temprana (*early repolarization variant*, ERV) (índice ST-T <0.25 en ERV, pero >0.25 en la pericarditis).

Radiografía torácica. Aumento del tamaño de la silueta cardiaca si hay derrame pericárdico voluminoso (>250 ml), con configuración en "botella de agua".

Ecocardiograma. Es la prueba más accesible para la detección de derrame pericárdico, que a menudo acompaña a la pericarditis aguda.

Rx Tratamiento de la pericarditis aguda

Ácido acetilsalicílico 650 a 975 mg c/6 h u otro antiinflamatorio no esteroideo (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*, NSAID), por ejemplo ibuprofeno 400 a 800 mg c/6 h o indometacina 25 a 75 mg c/6 h), a veces es útil la adición de colchicina en dosis de 0.6 mg c/12 h. Para el dolor *intenso y resistente al tratamiento* se usa prednisona, 40 a 80 mg al día, y se reduce poco a poco durante varias semanas o meses. El dolor intratable y prolongado o los episodios recurrentes frecuentes a veces ameritan pericardiectomía. Los anticoagulantes están relativamente contraindicados en la pericarditis aguda por el riesgo de hemorragia pericárdica.

CUADRO 123-1 CAUSAS MÁS FRECUENTES DE PERICARDITIS

"Idiopática"
Infecciones (sobre todo víricas)
Infarto miocárdico agudo
Neoplasia metastásica
Radioterapia mediastínica
Insuficiencia renal crónica
Enfermedad del tejido conjuntivo (p. ej., artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico)
Reacción farmacológica (p. ej., procainamida, hidralazina)
"Autoinmunitaria" después de cirugía cardiaca o infarto miocárdico (varias semanas o meses después)

CUADRO 123-2 ELECTROCARDIOGRAMA EN LA PERICARDITIS AGUDA Y EN INFARTO MIOCÁRDICO AGUDO (CON ONDA Q)

Elevación del segmento ST	Derivaciones ECG afectadas	Evolución de ST y ondas T	Depresión del segmento PR
Pericarditis			
Concavidad superior	Se afectan todas las derivaciones, salvo aVR y V_1	ST permanece alto varios días; después que ST regresa a la basal, las ondas T se invierten	Sí, en la mayoría
MI agudo con elevación de ST			
Convexidad superior	Elevación de ST sólo en la región infartada; depresión recíproca de ST en las derivaciones opuestas	Las ondas T se invierten, mientras que ST permanece elevado, seguido de desarrollo de onda Q	No

TAPONAMIENTO CARDIACO

Trastorno que pone en peligro la vida, causado por la acumulación de líquido pericárdico a presión; dificulta el llenado de las cámaras cardiacas y disminuye el gasto cardiaco.

Etiología. Pericarditis previa (más a menudo tumor metastásico, uremia, pericarditis vírica o idiopática), traumatismo cardiaco o perforación miocárdica durante colocación de un catéter o marcapasos.

Antecedentes. La hipotensión puede aparecer en forma súbita; los síntomas subagudos incluyen disnea, debilidad y confusión.

Exploración física. Hay taquicardia, hipotensión, pulso paradójico (descenso inspiratorio >10 mmHg en la presión sanguínea sistólica), distensión venosa yugular con conservación del descenso *x*, pero con pérdida del descenso *y*; ruidos cardiacos apagados. Si el taponamiento es subagudo, muchas veces hay edema periférico, hepatomegalia y ascitis.

Laboratorio. Electrocardiograma. Voltaje bajo en las derivaciones de las extremidades; los derrames grandes causan alternancia eléctrica (tamaño alternante del complejo QRS por balanceo del corazón).

Radiografía torácica. Crecimiento de la silueta cardiaca, si el derrame es voluminoso (>250 ml).

Ecocardiograma. Movimiento balanceante del corazón dentro de un derrame voluminoso; alteración respiratoria importante de la dimensión del ventrículo derecho, con colapso de la aurícula y ventrículo derechos durante la diástole. El estudio Doppler muestra variación respiratoria marcada de la velocidad del flujo transvalvular.

Cateterización cardiaca. Confirma el diagnóstico; muestra ecualización de las presiones diastólicas en las cuatro cámaras; la presión pericárdica es igual a la de la aurícula derecha.

Rx Tratamiento del taponamiento cardiaco

Pericardiocentesis inmediata y expansión del volumen intravenoso.

PERICARDITIS CONSTRICTIVA

El pericardio rígido dificulta el llenado cardiaco, eleva las presiones venosas sistémica y pulmonar y disminuye el gasto cardiaco. Es consecuencia de la cicatrización en algunos pacientes con pericar-

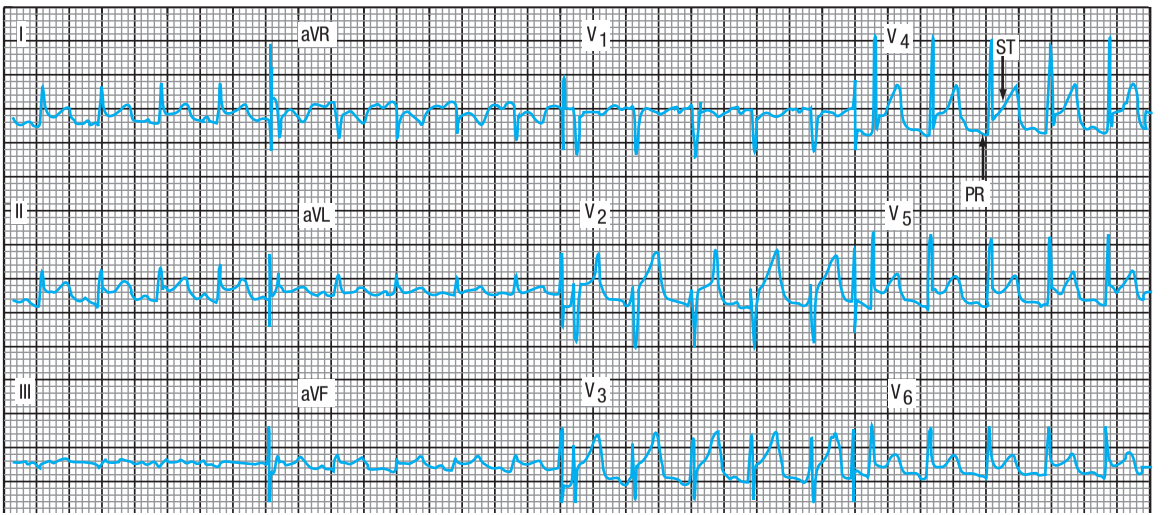


FIGURA 123-1. Electrocardiograma en pericarditis aguda. Nótese la elevación difusa del segmento ST y la depresión del segmento PR.

ditis previa. Las causas potenciales incluyen infecciones víricas, tuberculosis (sobre todo en países en desarrollo), cirugía cardiaca previa, trastornos vasculares de la colágena, uremia, pericarditis neoplásica y pericarditis por radiación.

Antecedentes. Inicio gradual de disnea, fatiga, edema de pies, hinchazón abdominal; son infrecuentes los síntomas de insuficiencia del ventrículo izquierdo.

Exploración física. Taquicardia, distensión venosa yugular (prominente y descendente), con aumentos adicionales durante la inspiración (signo de Kussmaul); son frecuentes la hepatomegalia, la ascitis y el edema periférico; a veces se escucha un sonido diastólico agudo, "golpe pericárdico" después de S_2.

Laboratorio. Electrocardiograma. Voltaje bajo en las derivaciones de las extremidades; muchas veces hay arritmias auriculares.

Radiografía torácica. Se observa más a menudo el borde de calcificación pericárdica en la pericarditis tuberculosa.

Ecocardiograma. Pericardio engrosado, contracción ventricular normal; paro súbito en el llenado ventricular en la diástole temprana. Con frecuencia hay dilatación de la vena cava inferior. Son típicos los efectos drásticos de la respiración: durante la inspiración el tabique interventricular se desvía a la izquierda, con una disminución marcada de la velocidad del flujo sanguíneo a través de la válvula mitral; el patrón se invierte durante la espiración (**fig. 123-2**).

Tomografía computadorizada o imágenes por resonancia magnética. Son más precisas que el ecocardiograma para demostrar el engrosamiento pericárdico.

Cateterización cardiaca. Se igualan las presiones diastólicas en todas las cámaras; los trazos de presión ventricular muestran una apariencia de "declive y meseta". Debe distinguirse de la miocardiopatía restrictiva (**cuadro 123-3**).

Rx Tratamiento de la pericarditis constrictiva

Desnudamiento quirúrgico del pericardio. Hay mejoría progresiva con el paso de los meses.

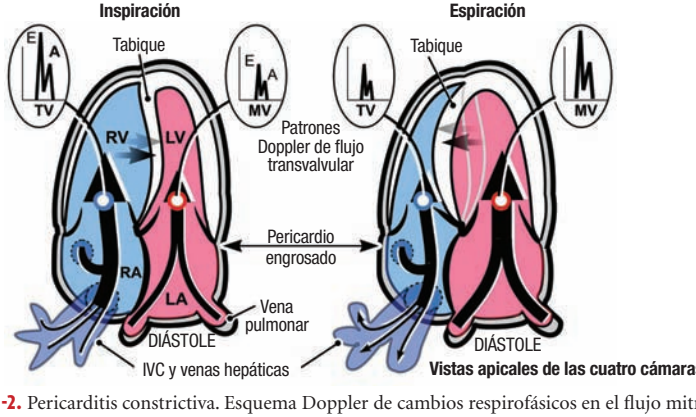


FIGURA 123-2. Pericarditis constrictiva. Esquema Doppler de cambios respirofásicos en el flujo mitral y tricuspídeo. Los patrones recíprocos de llenado ventricular se valoran mediante examen Doppler en pulsos del flujo mitral (MV) y tricuspídeo (TV). (*Por cortesía de Bernard E. Bulwer, MD, con autorización*). RV, ventrículo derecho; LV, ventrículo izquierdo; RA, aurícula derecha; LA, aurícula izquierda; IVC, vena cava inferior.

CUADRO 123-3 CARACTERÍSTICAS QUE DISTINGUEN LA PERICARDITIS CONSTRICTIVA DE LA MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA

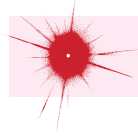
	Pericarditis constrictiva	Miocardiopatía restrictiva
Exploración física		
Signo de Kussmaul	Presente	Ausente
Golpe pericárdico	Puede estar presente	Ausente
Radiografía torácica		
Calcificación pericárdica	Puede estar presente	Ausente
Ecocardiografía		
Pericardio engrosado	Presente	Ausente
Miocardio engrosado	Ausente	Presente
Variación exagerada en velocidades transvalvulares	Presente	Ausente
CT o MRI		
Pericardio engrosado	Presente	Ausente
Cateterización cardiaca		
Presiones diastólicas iguales en RV y LV	Sí	A menudo LV > RV
Aumento de presión sistólica en PA	Infrecuente	Habitual
Efecto de la inspiración en presiones sistólicas	Discordante: LV↓, RV↑	Concordante: LV↓, RV↓
Biopsia endomiocárdica	Normal	Casi siempre anormal (p. ej., amiloide)

Nota: LV, ventrículo izquierdo; PA, arteria pulmonar; RV, ventrículo derecho.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON DERRAME PERICÁRDICO ASINTOMÁTICO DE CAUSA DESCONOCIDA

Si el interrogatorio y la exploración física cuidadosos no sugieren la causa, las siguientes medidas pueden conducir al diagnóstico.

- Prueba cutánea y cultivos para tuberculosis (cap. 101)
- Medición de albúmina sérica y proteína urinaria (síndrome nefrótico)
- Cuantificación de creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre (insuficiencia renal)
- Pruebas de función tiroidea (mixedema)
- Anticuerpos antinucleares (lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades vasculares de la colágena)
- Búsqueda de un tumor primario (sobre todo pulmonar y mamario)



Para obtener una descripción más detallada, véase Braunwald E, Cap. 232, pág. 1488 en HPMI-17.

124 Hipertensión

Definición. Aumento crónico de la presión arterial a más de 140/90 mmHg; la etiología se desconoce en 80 a 95% de los casos ("hipertensión esencial"). Siempre debe tenerse en cuenta alguna forma corregible de hipertensión secundaria, sobre todo en pacientes menores de 30 años o que se vuelven hipertensos después de los 55 años. La hipertensión sistólica aislada (sistólica $\geq$140, diastólica $<$90 mmHg) es más frecuente en los ancianos debido a la disminución de la distensibilidad vascular.

HIPERTENSIÓN SECUNDARIA

Estenosis arterial renal (hipertensión renovascular). Se produce por ateroesclerosis (varones ancianos) o por displasia fibromuscular (mujeres jóvenes). Se presenta con hipertensión de inicio reciente, resistente al tratamiento antihipertensor habitual. Hay un soplo abdominal en 50% de los casos, a menudo audible; puede haber hipopotasiemia ligera por la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Enfermedad del parénquima renal. Aumento de creatinina sérica o resultados anormales en el análisis de orina, con proteínas, células o cilindros.

Coartación aórtica. Se presenta en niños o adultos jóvenes; por lo general, la constricción está en la aorta, en el origen de la arteria subclavia izquierda. La exploración muestra pulsos femorales disminuidos y retrasados; hay un soplo sistólico tardío que se escucha mejor sobre la parte intermedia de la espalda. La radiografía torácica revela indentación de la aorta al nivel de la coartación y muesca en la costilla (por el desarrollo de flujo arterial colateral).

Feocromocitoma. Es un tumor secretor de catecolamina, casi siempre en la médula suprarrenal o tejido paraganglionar fuera de las suprarrenales que se manifiesta como hipertensión paroxística o sostenida en pacientes jóvenes o de edad madura. Son frecuentes los episodios súbitos de cefalea, palpitaciones y diaforesis profusa. Los hallazgos relacionados incluyen pérdida crónica de peso, *hipotensión* ortostática y alteración de la tolerancia a la glucosa. Los feocromocitomas pueden localizarse en la pared vesical y manifestarse con síntomas por exceso de catecolaminas relacionados con la micción. El diagnóstico lo sugiere el aumento de la concentración de metanefrina plasmática o metabolitos urinarios de catecolamina en la orina obtenida durante 24 h (véase más adelante). Luego, el tumor se localiza mediante tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI).

Hiperaldosteronismo. Casi siempre se debe a un adenoma secretor de aldosterona o hiperplasia suprarrenal bilateral. Debe sospecharse su presencia cuando hay hipopotasiemia en un individuo hipertenso que no toma diuréticos (cap. 180).

Otras causas. Anticonceptivos orales, apnea obstructiva del sueño (cap. 144), síndromes de Cushing y suprarrenogenital (cap. 180), enfermedad tiroidea (cap. 179), hiperparatiroidismo (cap. 179) y acromegalia (cap. 177). En pacientes con hipertensión sistólica y presión amplia del pulso, considerar tirotoxicosis, insuficiencia aórtica (cap. 121) y fístula arteriovenosa sistémica.

ABORDAJE DEL PACIENTE

ANTECEDENTES. Casi todos los pacientes permanecen asintomáticos. La hipertensión grave puede causar cefalea, mareo o visión borrosa.

Indicios de formas específicas de hipertensión secundaria

Uso de medicamentos (p. ej., anticonceptivos orales, glucocorticoides, descongestionantes, eritropoyetina, antiinflamatorios no esteroideos, ciclosporina); paroxismos de cefalea, transpiración o taquicardia (feocromocitoma); antecedente de nefropatía o traumatismo abdominal (hipertensión renal); somnolencia diurna y ronquidos (apnea del sueño).

EXPLORACIÓN FÍSICA

Medir la presión arterial con un manguito de tamaño apropiado (un manguito grande para un brazo grande). Medirla en ambos brazos y en una pierna (en busca de coartación). Los signos de hipertensión incluyen cambios arteriolares en la retina (estrechamiento y torceduras); elevación ventricular izquierda, A_2 intenso, S_4. Los indicios sobre formas de hipertensión secundaria incluyen aspecto cushingoide, tiromegalia, soplo abdominal (estenosis arterial renal), pulsos femorales retrasados (coartación aórtica).

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Pruebas de detección para hipertensión secundaria

A todos los individuos con hipertensión documentada se les deben realizar las siguientes pruebas: 1) creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo (*blood urea nitrogen*, BUN) y análisis de orina (nefropatía parenquimatosa); 2) potasio sérico medido sin diuréticos (la hipopotasiemia obliga al estudio de hiperaldosteronismo o estenosis arterial renal); 3) radiografía torácica (muesca costal o indentación de la parte distal del cayado aórtico en la coartación aórtica); 4) electrocardiograma (la hipertrofia ventricular izquierda sugiere hipertensión crónica); 5) otras pruebas sanguíneas útiles para la detección son biometría hemática completa, glucosa, niveles de lípidos, calcio, ácido úrico, y 6) hormona estimulante de la tiroides, si se sospecha enfermedad tiroidea.

Estudios complementarios

Están indicados para diagnósticos específicos si las pruebas de detección resultan anormales o si la presión arterial no responde al tratamiento antihipertensor. 1) *estenosis arterial renal*, angiografía por resonancia magnética, renograma con captoprilo, ecografía renal doble, angiografía por substracción digital, arteriografía renal y medición de renina en vena renal. 2) *síndrome de Cushing:* prueba de supresión con dexametasona (cap. 180). 3) *feocromocitoma:* obtención de orina de 24 h para medición de catecolaminas, metanefrinas y ácido vanillilmandélico, y medición de metanefrina plasmática; 4) *hiperaldosteronismo primario:* actividad de renina plasmática deprimida e hipersecreción de aldosterona, y ninguno cambia con la expansión de volumen, y 5) *enfermedad parenquimatosa renal* (caps. 147, 150, 151).

Rx Tratamiento de la hipertensión

Las modificaciones útiles en el estilo de vida incluyen reducción de peso (para alcanzar un índice de masa corporal [*body mass index*, BMI] <25 kg/m^2); restricción de sodio; dieta rica en frutas, verduras y productos lácteos con poca grasa; ejercicio periódico, y moderación en el consumo de alcohol.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ESENCIAL. (Véanse el **cuadro 124-1** y la **fig. 124-1.**) El objetivo es controlar la hipertensión con efectos colaterales mínimos. A menudo se requiere una combinación de medicamentos con acciones complementarias. Los fármacos de primera línea incluyen diuréticos, bloqueadores β, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin converting enzyme*, ACE), antagonistas del receptor para angiotensina y antagonistas del calcio. La presión arterial sistólica buscada con el tratamiento es menor de 135 a 140 mmHg, con presión diastólica menor de 80 a 85 mmHg ($<$130/80 en individuos con diabetes o nefropatía crónica).

Diuréticos

Deben ser la base de la mayor parte de los regímenes antihipertensores. Se prefieren las tiazidas sobre los diuréticos de asa por su efecto más prolongado; sin embargo, estos últimos son más po-

CUADRO 124-1 FÁRMACOS ORALES DE USO FRECUENTE EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN

Clase farmacológica	Ejemplos	Dosis diaria total habitual (frecuencia de administración por día)	Efectos adversos potenciales
Diuréticos			
Tiazidas	Hidroclorotiazida	6.25-50 mg (1-2)	Hipopotasiemia, hiperuricemia, hiperglucemia, ↑ colesterol, ↑triglicéridos
Similares a tiazidas	Clortalidona	25-50 mg (1)	
Diuréticos de asa	Furosemida	40-80 mg (2-3)	Hipopotasiemia, hiperuricemia
Retenedores de K^+	Espironolactona	25-100 mg (1-2)	Hiperpotasiemia, ginecomastia
	Eplerenona	50-100 mg (1-2)	Hiperpotasiemia
	Amilorida	5-10 mg (1-2)	
	Triamtireno	50-100 mg (1-2)	
Bloqueadores β			
Selectivos β_1	Atenolol	25-100 mg (1-2)	Broncoespasmo, bradicardia, bloqueo cardiaco, fatiga, disfunción sexual, ↑triglicéridos, ↓ HDL
	Metoprolol	25-100 mg (1-2)	
No selectivos	Propranolol	40-160 mg (2)	
	Propranolol LA	60-180 mg (1)	
Combinados α-β	Labetalol	200-800 mg (2)	Broncoespasmo, bradicardia, bloqueo cardiaco
	Carvedilol	12.5-50 mg (2)	
Inhibidores de ACE	Captoprilo	25-200 mg (2)	Tos, hiperpotasiemia, hiperazoemia, angioedema
	Lisinoprilo	10-40 mg (1)	
	Ramiprilo	2.5-20 mg (1-2)	
Bloqueadores del receptor para angiotensina II	Losartán	25-100 mg (1-2)	Hiperpotasiemia, hiperazoemia
	Valsartán	80-320 mg (1)	
	Candesartán	2-32 mg (1-2)	
Antagonistas de los conductos del calcio			
Dihidropiridinas	Nifedipina de acción prolongada	30-60 mg (1)	Edema, estreñimiento
No dihidropiridinas	Verapamilo de acción prolongada	120-360 mg (1-2)	Edema, estreñimiento, bradicardia, bloqueo cardiaco
	Diltiazem de acción prolongada	180-420 mg (1)	

tentes cuando la creatinina sérica es mayor de 2.5 mg/100 ml. Los principales efectos colaterales son hipopotasiemia, hiperglucemia e hiperuricemia, los cuales pueden reducirse al mínimo si se usan dosis bajas (p. ej., 6.25 a 50 mg de hidroclorotiazida al día). Los diuréticos son muy eficaces en ancianos y personas de raza negra. La prevención de la hipopotasiemia es muy importante en pacientes que toman glucósidos digitálicos.

Bloqueadores β

Tienen utilidad particular en individuos jóvenes con circulación "hipercinética". Se inicia con una dosis baja (p. ej., 25 a 50 mg de succinato de metoprolol al día). Las contraindicaciones relativas son broncoespasmo, insuficiencia cardiaca congestiva, bloqueo auriculoventricular, bradicardia y diabetes dependiente de insulina "lábil".

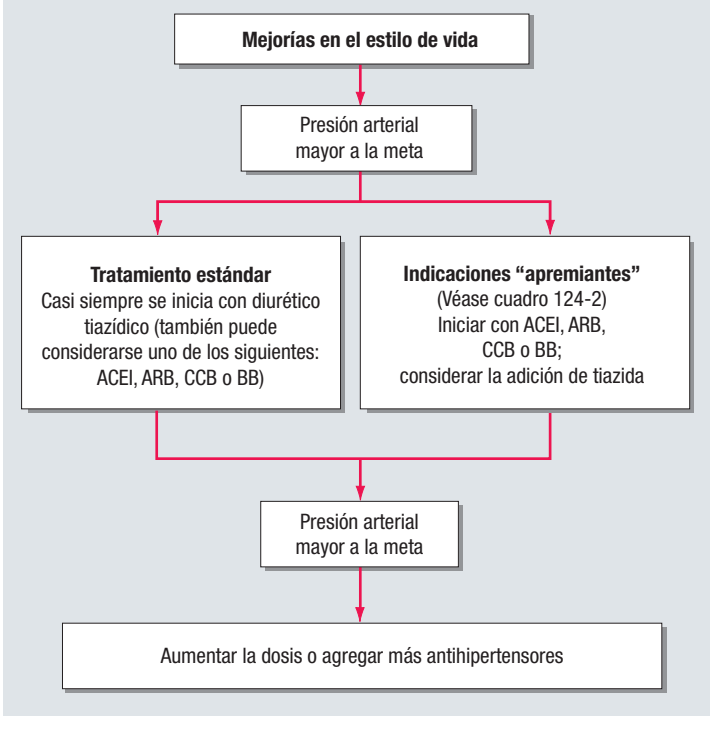


FIGURA 124-1. Inicio del tratamiento en pacientes con hipertensión. ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*), inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARB (*angiotensin receptor blocker*), bloqueador del receptor para angiotensina; CCB (*calcium channel blocker*), antagonista de los conductos del calcio; BB, bloqueador β.

Inhibidores de la ACE y bloqueadores del receptor de angiotensina II

Los inhibidores de la ACE son bien tolerados y su frecuencia de efectos colaterales es baja. Pueden usarse como tratamiento único o combinados con un diurético, antagonista del calcio o bloqueador β. Los efectos adversos son infrecuentes e incluyen angioedema, hiperpotasiemia e hiperazoemia (sobre todo en pacientes con cifras iniciales altas de creatinina sérica). Hasta en 15% de los enfermos aparece tos no productiva durante el curso del tratamiento, lo que amerita un régimen alternativo. Hay que tener en cuenta que la función renal puede deteriorarse con rapidez como consecuencia de la inhibición de la ACE en pacientes con estenosis arterial renal bilateral.

Los complementos de potasio y los diuréticos ahorradores de potasio deben administrarse con cuidado si se usan también inhibidores de la ACE a fin de prevenir la hiperpotasiemia. Si hay hipovolemia se suspenden los diuréticos durante dos o tres días antes de iniciar el inhibidor de la ACE, el cual debe usarse en dosis muy baja (p. ej., captoprilo, 6.25 mg c/12 h).

Para individuos que no toleran un inhibidor de la ACE porque les causa tos se sustituye por un antagonista del receptor para angiotensina.

Antagonistas del calcio

Son vasodilatadores arteriolares directos; todos tienen efectos inotrópicos negativos (sobre todo el verapamilo) y deben administrarse con precaución en caso de disfunción del ventrículo iz-

CUADRO 124-2 LINEAMIENTOS PARA ELEGIR EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO INICIAL DE LA HIPERTENSIÓN

Clase de fármaco	Indicaciones apremiantes	Indicaciones posibles	Contraindicaciones definitivas	Contraindicaciones posibles
Diuréticos	Insuficiencia cardiaca Pacientes ancianos Hipertensión sistólica	Diabetes	Gota	Dislipidemia
Bloqueadores β	Angina Luego de infarto miocárdico Taquiarritmias	Insuficiencia cardiaca Embarazo	Asma y COPD Bloqueo cardiaco[a]	Dislipidemia Atletas y sujetos con actividad física Enfermedad vascular periférica
Inhibidores de la ACE	Insuficiencia cardiaca Disfunción ventricular izquierda Luego de infarto miocárdico Nefropatía diabética	Nefropatía parenquimatosa crónica	Embarazo Hiperpotasiemia Estenosis arterial renal bilateral	
Bloqueadores del receptor para angiotensina	Tos por inhibidor de la ACE Insuficiencia cardiaca Nefropatía diabética	Nefropatía parenquimatosa crónica	Embarazo Estenosis arterial renal bilateral Hiperpotasiemia	
Antagonista de los conductos del calcio	Angina Pacientes ancianos Hipertensión sistólica	Vasculopatía periférica	Bloqueo cardiaco[b]	Insuficiencia cardiaca congestiva[c]

[a] Bloqueo auriculoventricular grado 2 o 3.
[b] Bloqueo auriculoventricular grado 2 o 3 con verapamilo o diltiazem.
[c] Verapamilo o diltiazem.

Nota: COPD, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ACE, enzima convertidora de angiotensina; ARB, bloqueador del receptor de angiotensina.
Fuente: Adaptado con autorización de OMS, 1999.

CUADRO 124-3 DOSIS INTRAVENOSAS HABITUALES DE ANTIHIPERTENSORES UTILIZADOS EN URGENCIAS HIPERTENSIVAS[a]

Fármaco antihipertensor	Dosis intravenosa
Nitroprusiato	Inicial 0.3 (mg/kg)/min; habitual 2-4 (mg/kg)/min; máximo 10 (mg/kg)/min por 10 min
Nicardipina	Inicial 5 mg/h; ajustar la dosis en 2.5 mg/h a intervalos de 5-15 min; máximo 15 mg/h
Labetalol	2 mg/min hasta 300 mg *o* 20 mg en 2 min, luego 40-80 mg a intervalos de 10 min hasta 300 mg en total
Enalaprilato	Habitual 0.625-1.25 mg durante 5 min c/6-8 h; máximo 5 mg/dosis
Esmolol	Inicial 80-500 mg/kg durante 1 min, luego 50-300 (mg/kg)/min
Fentolamina	Bolos de 5-15 mg
Nitroglicerina	Inicial 5 mg/min, luego ajustar la dosis en 5 mg/min a intervalos de 3-5 min; si no se observa respuesta con 20 mg/min pueden usarse de 10-20 mg/min
Hidralazina	10-50 mg a intervalos de 30 min

[a] Se requiere vigilancia constante de la presión arterial. Iniciar con la dosis más baja. Las dosis e intervalos de administración subsiguientes deben ajustarse según la respuesta de la presión arterial y la duración del efecto del fármaco específico.

quierdo. El verapamilo, y en menor medida el diltiazem, pueden producir bradicardia y bloqueo AV, por lo que casi siempre debe evitarse su combinación con bloqueadores β. Hay que usar formulaciones de liberación sostenida, ya que los antagonistas de los conductos del calcio tipo dihidropiridina de acción corta pueden incrementar la incidencia de episodios coronarios. Los efectos colaterales frecuentes incluyen edema periférico y estreñimiento.

Si la presión arterial no responde al tratamiento farmacológico se inicia el estudio para formas de hipertensión secundaria, sobre todo estenosis arterial renal y feocromocitoma.

El **cuadro 124-2** lista las indicaciones definitivas para el tratamiento farmacológico inicial específico.

CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

Embarazo

Los antihipertensores de uso más frecuente son metildopa (250 a 1 000 mg orales c/8 a 12 h), labetalol (100 a 200 mg c/12 h) e hidralazina (10 a 150 mg orales c/8 a 12 h). Los antagonistas de los conductos del calcio (p. ej., nifedipina de acción prolongada, 30 a 60 mg al día) también parecen seguros en el embarazo. Los bloqueadores β deben usarse con precaución; hay informes de hipoglucemia fetal y peso bajo al nacer. Los inhibidores de la ACE y los bloqueadores del receptor para angiotensina están contraindicados en el embarazo.

Nefropatía

Es probable que los diuréticos tiazídicos estándar no sean eficaces. Considerar metolazona, furosemida y bumetanida, solas o en combinaciones.

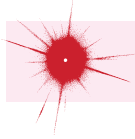
Diabetes

La meta es una presión arterial menor de 130/80 mmHg. Considerar los inhibidores de la ACE y bloqueadores del receptor para angiotensina como tratamiento de primera línea para controlar la presión arterial y disminuir la velocidad de deterioro renal.

Hipertensión maligna

Se define como el aumento súbito de la presión arterial en un paciente con hipertensión crónica o inicio súbito de hipertensión grave; es una urgencia médica. Es indispensable el tratamiento inmediato si hay datos de descompensación cardiaca (insuficiencia cardiaca congestiva, angina), encefalopatía (cefalea, convulsiones, trastornos visuales) o deterioro de la función renal.

Los fármacos para tratar la crisis hipertensiva se enumeran en el **cuadro 124-3.** Los fármacos se sustituyen por antihipertensores orales cuando desaparezcan los síntomas y mejore la presión arterial diastólica.



Para obtener una descripción más detallada, véase Kotchen, TA, Cap. 241, pág. 1549, en HPMI-17.

125 Síndrome metabólico

El *síndrome metabólico* (*síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X*) es un factor de riesgo importante para enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2; consiste en un conjunto de anormalidades metabólicas que incluye resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia, obesidad central y disfunción endotelial.

ETIOLOGÍA

El sobrepeso o la obesidad, el estilo de vida sedentario, la edad avanzada y la lipodistrofia son factores de riesgo para el síndrome metabólico. Se desconoce la causa exacta, pero es probable que sea multifactorial. La resistencia a la insulina tiene un papel central en el desarrollo del síndrome metabólico. El aumento de los metabolitos intracelulares de ácidos grasos contribuye a la resistencia a la insulina porque afecta las vías de señalización de la insulina y se acumulan como triglicéridos en el músculo esquelético y cardiaco, al tiempo que estimulan la síntesis hepática de glucosa y triglicéridos. El exceso de tejido adiposo conduce al incremento de la producción de citocinas proinflamatorias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

No hay síntomas específicos del síndrome metabólico. Las principales manifestaciones son obesidad central, hipertrigliceridemia, colesterol de lipoproteína de alta densidad (*high density lipoprotein*, HDL) bajo, hiperglucemia e hipertensión (**cuadro 125-1**). Los trastornos relacionados incluyen enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, esteatosis hepática no alcohólica, hiperuricemia, síndrome de ovario poliquístico y apnea obstructiva del sueño.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome metabólico depende de que se cumplan los criterios enumerados en el **cuadro 125-1**. Debe considerarse la detección de trastornos relacionados.

Rx Tratamiento del síndrome metabólico

La obesidad es la fuerza que impulsa el síndrome metabólico. Por lo tanto, la pérdida de peso es la estrategia primaria para este trastorno. En general, las recomendaciones para reducir de peso consisten en una combinación de restricción calórica, aumento de actividad física y modificación del comportamiento. Los fármacos para bajar de peso o la cirugía bariátrica son auxiliares que pueden considerarse en el tratamiento de la obesidad (cap. 181). La hipertensión (cap. 124), la glucosa en ayuno anormal o la diabetes (cap. 182) y las anormalidades en los lípidos (cap. 187)

CUADRO 125-1 CRITERIOS DE NCEP:ATPIII 2001 E IDF PARA EL SÍNDROME METABÓLICO

NCEP:ATPIII 2001
Tres o más de los siguientes:
Obesidad central: perímetro abdominal >102 cm (varones), >88 cm (mujeres)
Hipertrigliceridemia: triglicéridos ≥150 mg/100 ml o medicamento específico
Colesterol HDL bajo: <40 mg/100 ml y <50 mg/100 ml, respectivamente o con medicamento específico
Hipertensión: presión arterial ≥130 mmHg sistólica o ≥85 mmHg diastólica, o con medicamento específico
Glucosa plasmática en ayuno ≥100 mg/100 ml o con medicamento específico, o diagnóstico previo de diabetes tipo 2

Abreviaturas: NCEP: ATPIII, *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III*; HDL, lipoproteína de alta densidad; IDF, *International Diabetes Foundation.*

deben tratarse de acuerdo con los lineamientos vigentes. Cuando sea posible, el régimen antihipertensor debe incluir un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un bloqueador del receptor para angiotensina.

Para obtener una descripción más detallada, véase Eckel RH, Cap. 236, pág. 1509, en HPMI-17.

126 Infarto miocárdico con elevación del segmento ST

La detección oportuna y el tratamiento inmediato del infarto miocárdico (*myocardial infarction*, MI) agudo son esenciales; el diagnóstico se basa en los antecedentes característicos, el electrocardiograma (ECG) y los marcadores cardiacos séricos.

Síntomas. Dolor torácico similar al de angina (cap. 33), pero más intenso y persistente; no se alivia del todo con reposo ni con nitroglicerina, pero a menudo se acompaña de náusea, transpiración, ansiedad. Sin embargo, cerca del 25% de los MI no tienen manifestaciones clínicas.

Exploración física. Puede haber palidez, diaforesis, taquicardia, S_4, discinesia del impulso cardiaco. Si hay insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF) se observan estertores y S_3. La distensión venosa yugular es frecuente en el infarto ventricular derecho.

ECG. Elevación del ST, seguida de inversión de onda T, luego de varias horas se desarrolla la onda Q (véanse figs. 118-3 y 118-4).

Infarto miocárdico sin elevación del ST (*non-ST elevation myocardial infarction*, NSTEMI). Hay depresión de ST seguida de cambios persistentes en ST y onda T *sin* desarrollo de onda Q. Es conveniente la comparación con un ECG antiguo (véase cap. 127).

Biomarcadores cardiacos. Las troponinas cardiacas específicas T e I son muy específicas de lesión miocárdica y son los marcadores bioquímicos preferibles para el diagnóstico de MI agudo. Pueden

permanecer elevados durante siete a 10 días. La concentración de fosfocinasa de creatina (CK) aumenta en 4 a 8 h, alcanza su nivel máximo a las 24 h y se normaliza para las 48 a 72 h. La isoenzima CK-MB es más específica para el infarto miocárdico, pero también se incrementa en la miocarditis y después de cardioversión eléctrica. La CK total (pero no CK-MB) se eleva (dos a tres veces) después de una inyección intramuscular, ejercicio vigoroso u otro traumatismo al músculo esquelético. Una proporción entre la masa de CK-MB y la actividad de la CK de 2.5 o más sugiere MI agudo. La CK-MB alcanza su concentración máxima en menos tiempo (unas 8 h) después del tratamiento de reperfusión (véase más adelante). Los marcadores cardiacos séricos deben medirse al momento de la presentación, 6 a 9 h más tarde y luego a las 12 a 24 h.

Técnicas de imágenes incruentas. Útiles cuando no está claro el diagnóstico de MI. La *ecocardiografía* detecta anormalidades en el movimiento regional de la pared relacionadas con infarto (pero no puede distinguir un MI agudo de una cicatriz miocárdica previa). También permite detectar infarto del ventrículo derecho, aneurisma del ventrículo izquierdo (*left ventricle*, LV) y un trombo en el LV. La *imagen por perfusión miocárdica* (talio 201 o tecnecio 99m-sestamibi) es sensible para regiones con hipoperfusión, pero no es específica para MI agudo. La *MRI con intensificación tardía con gadolinio* indica de manera exacta las regiones de infarto, pero plantea dificultades técnicas en pacientes graves.

Rx Tratamiento del infarto miocárdico con elevación del segmento ST

Tratamiento inicial

Los objetivos iniciales son: 1) establecer pronto si el paciente es elegible al tratamiento de reperfusión; 2) aliviar el dolor, y 3) prevenir o tratar arritmias y complicaciones mecánicas.

- Debe administrarse ácido acetilsalicílico de inmediato (162 a 325 mg masticado al momento de la presentación, luego 162 a 325 mg orales c/día), a menos que el enfermo no tolere este fármaco.
- Realizar interrogatorio específico, exploración y ECG para identificar el infarto miocárdico con elevación del segmento ST (*ST elevation myocardial infarction*, STEMI) (elevación >1 mm de ST en dos derivaciones de extremidades contiguas, elevación de ST ≥2 mm en dos derivaciones precordiales contiguas o bloqueo de la rama izquierda del haz de His [*left bundle-branch block*, LBBB] nuevo) y la adecuación del tratamiento de reperfusión (intervención coronaria percutánea [*percutaneous coronary intervention*, PCI] o fármaco fibrinolítico intravenoso), el cual reduce el tamaño del infarto, la disfunción de LV y la mortalidad.
- La PCI primaria casi siempre es más eficaz que la fibrinólisis y se prefiere en centros experimentados que están en condiciones de realizar el procedimiento con rapidez (**fig. 126-1**), sobre todo cuando hay duda diagnóstica, en presencia de choque cardiógeno, si el riesgo hemorrágico es alto o si los síntomas han estado presentes por más de 3 h.
- Proceder con fibrinólisis intravenosa si no se dispone de PCI o si la logística retrasaría la PCI más de 1 h después de lo que podría iniciarse la fibrinólisis (**fig. 126-1**). El tiempo de "la puerta a la aguja" debe ser menor de 30 min para obtener el beneficio máximo. Es preciso confirmar la ausencia de contraindicaciones (**fig. 126-2**) antes de administrar el medicamento fibrinolítico. Los pacientes tratados 1 a 3 h después del inicio de los síntomas son los que se benefician más; aún puede ser útil hasta 12 h después del inicio si el dolor es persistente o si el ST permanece elevado en las derivaciones que no han desarrollado ondas Q nuevas. Las complicaciones incluyen hemorragia, arritmias por reperfusión y en caso de usar estreptocinasa (*streptokinase*, SK), reacciones alérgicas. Deben iniciarse enoxaparina o heparina [60 U/kg (máximo 4 000 U), luego 12 (U/kg)/h (máximo 1 000 U/h)] con los fibrinolíticos (**fig. 126-2**). El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) debe mantenerse 1.5 a 2.0 veces el control (~50-70 s).
- Si persiste el dolor precordial o la elevación del ST más de 90 min después de la fibrinólisis, pensar en referir al paciente para PCI de rescate. La angiografía coronaria tardía después de la

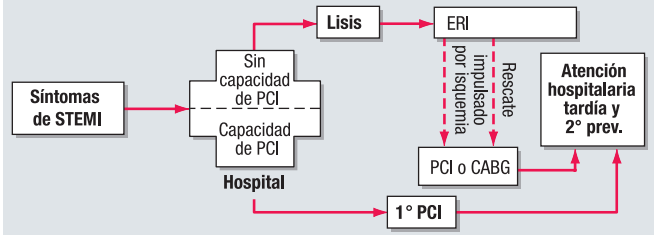


FIGURA 126-1. Opciones para reperfusión en STEMI. Si el hospital tiene la capacidad se realiza intervención coronaria percutánea (PCI). De lo contrario, se considera el tratamiento fibrinolítico (fig. 126-2). Los pacientes que reciben tratamiento fibrinolítico se someten a una estratificación de riesgo incruenta (ERI). Aquellos con dolor precordial continuo o falta de resolución de la elevación del segmento ST 90 min después de la fibrinólisis deben considerarse para PCI de rescate. Más adelante durante la hospitalización, la isquemia recurrente espontánea o la isquemia provocada con pruebas incruentas son indicaciones para angiografía coronaria y consideración de PCI o cirugía de derivación arterial coronaria (CABG). (*Adaptada de PW Armstrong, D. Collen, EM Antman. Circulation, 2003;107:2533.*)

fibrinólisis casi siempre se reserva para individuos con angina recurrente o prueba de esfuerzo positiva.

El tratamiento inicial del NSTEMI (MI sin onda Q) es diferente (cap. 127). En particular, no debe usarse el tratamiento fibrinolítico.

Tratamiento estándar adicional

(Ya sea que se aplique o no tratamiento de reperfusión.)

- *Hospitalizar en unidad de cuidados coronarios* (*coronary care unit,* CCU) con vigilancia ECG continua.
- *Acceso intravenoso* (IV) para tratamiento urgente de arritmia.
- *Control del dolor:* 1) sulfato de morfina, 2 a 4 mg IV c/5 a 10 min hasta aliviar el dolor o que aparezcan efectos colaterales [náusea, vómito, depresión respiratoria (tratar con naloxona 0.4 a 1.2 mg IV), hipotensión (si hay bradicardia, tratar con atropina, 0.5 mg IV; de lo contrario, infusión de volumen cuidadosa]; 2) nitroglicerina, 0.3 mg sublingual si la presión sistólica es >100 mmHg; para dolor resistente: nitroglicerina IV (iniciar con 10 μg/min, ajustar la dosis en ascenso hasta un máximo de 200 μg/min, vigilar de cerca la presión arterial); no administrar nitratos en las 24 h siguientes al uso de sildenafilo o 48 h después de tadalafilo (usados para disfunción eréctil); 3) antagonistas adrenérgicos β (véase más adelante).
- *Oxígeno:* 2 a 4 L/min por cánula nasal (si es necesario para mantener la saturación de oxígeno en más de 90%).
- *Sedación* leve (p. ej., diazepam 5 mg, oxazepam 15 a 30 mg o lorazepam 0.5 a 2 mg orales tres o cuatro veces al día).
- *Dieta blanda* y ablandadores fecales (p. ej., docusato de sodio, 100 a 200 mg/día).
- Los *bloqueadores adrenérgicos* β (cap. 124) reducen el consumo miocárdico de oxígeno, limitan el tamaño del infarto y disminuyen la mortalidad. Muy útiles en pacientes con hipertensión, taquicardia o dolor isquémico persistente. Las contraindicaciones son CHF activa, presión arterial sistólica <95 mmHg, frecuencia cardiaca <50 latidos por minuto (lpm), bloqueo AV y antecedente de broncoespasmo. Considerar la vía intravenosa (p. ej., metoprolol, 5 mg c/5 a 10 min hasta alcanzar una dosis total de 15 mg) si el paciente es hipertenso. De lo contrario, iniciar el régimen oral (p. ej., metoprolol, 25 a 100 mg dos veces al día).
- *Anticoagulantes/antiplaquetarios:* los enfermos que reciben tratamiento fibrinolítico inician heparina o ácido acetilsalicílico, según se indicó antes. En ausencia de tratamiento fibrinolítico, administrar ácido acetilsalicílico, 160 a 325 mg c/día y dosis bajas de heparina (5 000 U

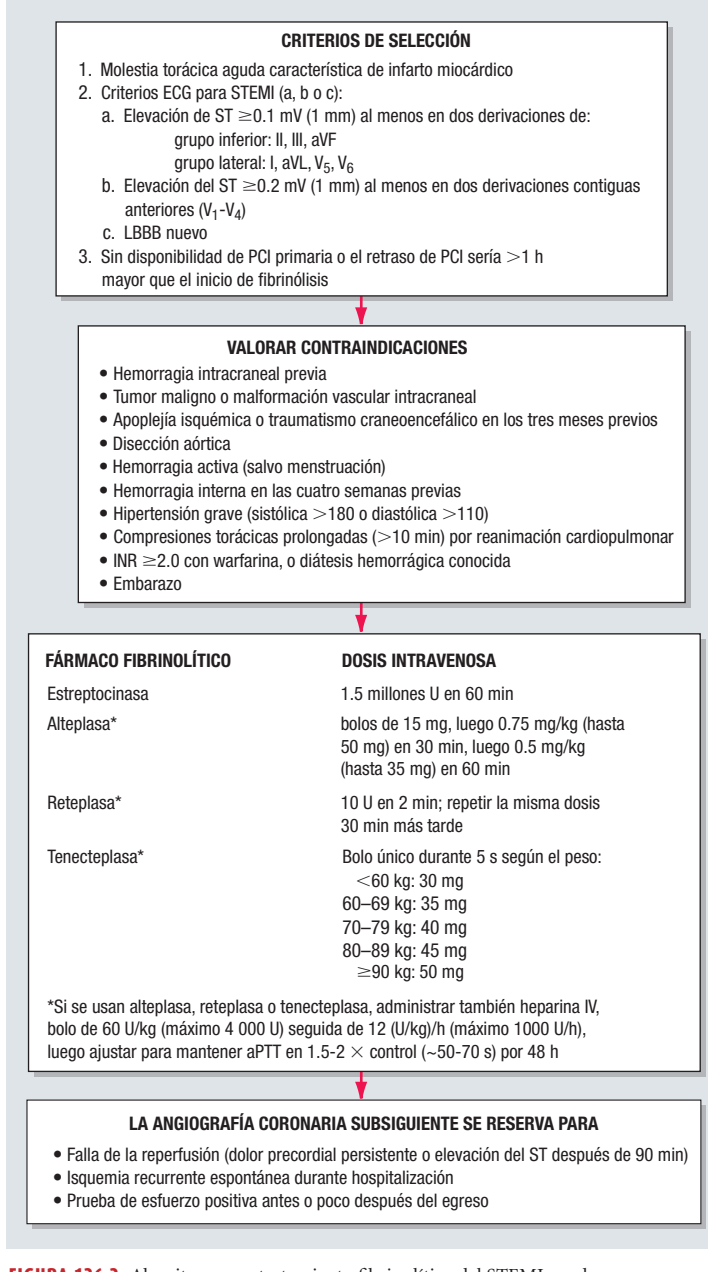


FIGURA 126-2. Algoritmo para tratamiento fibrinolítico del STEMI agudo.

por vía subcutánea [SC] c/12 h) o enoxaparina (40 mg SC al día) para prevenir trombosis venosa profunda. Se recomienda dosis completa de heparina IV (tiempo de tromboplastina parcial [*partial thromboplastin time*, PTT] 2 × control) o heparina de bajo peso molecular (p. ej., enoxaparina 1 mg/kg SC c/12 h), seguida de anticoagulantes orales para individuos con CHF grave, presencia de trombo ventricular en el ecocardiograma o una región amplia con discinesia en MI anterior. Los anticoagulantes orales se continúan por tres a seis meses, luego se sustituyen por ácido acetilsalicílico.

- Los *inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina* (*angiotensin converting enzyme*, ACE) reducen la mortalidad después de MI agudo y deben prescribirse en las primeras 24 h de hospitalización a los pacientes con STEMI; por ejemplo, captoprilo (6.25 mg orales, dosis de prueba que se aumenta a 50 mg orales c/8 h). Los inhibidores de la ACE deben continuarse por tiempo indefinido después del egreso en los pacientes con CHF y aquellos con disfunción asintomática del ventrículo izquierdo [fracción de expulsión (EF) ≤40%]. Si el individuo no tolera el inhibidor de la ACE se emplea un bloqueador del receptor para angiotensina (ARB, p. ej., valsartán o candesartán).
- Debe medirse la concentración de *magnesio sérico* y reponerse en caso necesario para disminuir el riesgo de arritmias.

COMPLICACIONES

(Con respecto a las arritmias, véanse también caps. 129 y 130.)

Arritmias ventriculares. Las extrasístoles ventriculares (*ventricular premature beats*, VPB) aisladas son frecuentes. Deben corregirse los factores desencadenantes [hipoxemia, acidosis, hipopotasiemia (mantener K^+ sérico ~4.5 mmol/L), hipercalciemia, hipomagnesiemia, CHF, fármacos arritmógenos]. La administración rutinaria de bloqueador β (véase antes) disminuye la ectopia ventricular. Otro tratamiento antiarrítmico intrahospitalario debe reservarse para pacientes con arritmias ventriculares sostenidas.

Taquicardia ventricular. Si hay inestabilidad hemodinámica, aplicar contrachoque eléctrico inmediato (descarga no sincronizada de 200 a 300 J o 50% menor si se emplea un dispositivo bifásico). Si el enfermo tolera los parámetros hemodinámicos se emplea amiodarona IV (bolo de 150 mg durante 10 min; infusión de 1.0 mg/min por 6 h, luego 0.5 mg/min).

Fibrilación ventricular (*ventricular fibrillation*, VF). La VF requiere desfibrilación inmediata (200 a 400 J). Si ésta no tiene éxito se inicia reanimación cardiopulmonar (*cardiopulmonar resuscitation*, CPR) y se aplican las medidas estándar de reanimación (cap. 11). Las arritmias ventriculares que aparecen varios días o semanas después de un MI a menudo reflejan falla de la bomba y a veces ameritan un estudio electrofisiológico cruento y el uso de un desfibrilador cardioversor implantable (*implantable cardioverter defibrillator*, ICD).

Ritmo idioventricular acelerado. A menudo hay complejo QRS amplio, ritmo regular, frecuencia de 60 a 100 lpm; casi siempre es benigno. Si causa hipotensión, administrar atropina, 0.6 mg por vía intravenosa.

Arritmias supraventriculares. La *taquicardia sinusal* puede ser resultado de CHF, hipoxemia, dolor, fiebre, pericarditis, hipovolemia o fármacos. Si no se identifica una causa puede tratarse con un bloqueador β. Otras *arritmias supraventriculares* (taquicardia supraventricular paroxística, aleteo auricular y fibrilación auricular) a menudo son secundarias a CHF, en cuyo caso el tratamiento de elección es la digoxina (cap. 131). Si no hay CHF puede usarse un bloqueador β, verapamilo o diltiazem (cap. 130). Si hay inestabilidad hemodinámica se procede a la cardioversión eléctrica.

Bradiarritmias y bloqueo auriculoventricular. (Véase cap. 129.) En el *MI inferior*, casi siempre representan aumento del tono vagal o isquemia discreta del nodo AV. Si hay afectación hemodinámica (CHF, hipotensión, surgimiento de arritmias ventriculares), tratar con atropina, 0.5 mg IV c/5

min (hasta 2 mg). Si no hay respuesta, usar un marcapasos externo o transvenoso temporal. Debe evitarse el isoproterenol. En el *MI anterior*, los defectos de conducción AV casi siempre reflejan necrosis hística extensa. Considerar un marcapasos externo o transvenoso temporal en: 1) bloqueo cardiaco completo, 2) bloqueo Mobitz tipo II (cap. 129), 3) bloqueo bifascicular nuevo (LBBB, bloqueo de rama derecha del haz de His [*right bundle-branch block*, RBBB] + hemibloqueo anterior izquierdo, RBBB + hemibloqueo posterior izquierdo), 4) cualquier bradiarritmia acompañada de hipotensión o insuficiencia cardiaca congestiva.

Insuficiencia cardiaca congestiva. La CHF puede ser consecuencia de disfunción sistólica de "bomba", aumento de la "rigidez" diastólica del ventrículo izquierdo o de complicaciones mecánicas agudas.

Síntomas. Disnea, ortopnea, taquicardia.

Exploración. Distensión venosa yugular, galope con S_3 y S_4, estertores pulmonares; soplo sistólico si se produjo insuficiencia mitral aguda o comunicación interventricular (*ventricular septal defect*, VSD).

Rx Tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (véanse caps. 14 y 131)

El tratamiento inicial incluye diuréticos (iniciar con furosemida, 10 a 20 mg IV), oxígeno y vasodilatadores, en especial nitratos [oral, tópico o IV (cap. 131), a menos que el paciente esté hipotenso (presión sistólica <100 mmHg)]; los digitálicos casi siempre ofrecen poco beneficio en el MI agudo, a menos que haya arritmias supraventriculares. El tratamiento diurético, vasodilatador e inotrópico (**cuadro 126-1**) puede guiarse con la vigilancia hemodinámica cruenta (catéter arterial pulmonar de Swan-Ganz, catéter arterial), sobre todo en individuos con hipotensión concomitante (**cuadro 126-2**, **fig. 12-3**). En el MI agudo, la presión capilar pulmonar de enclavamiento (*pulmonary capillary wedge pressure*, PCW) óptima es de 15 a 20 mmHg; si no hay hipotensión, la PCW mayor de 20 mmHg se trata con diuréticos más vasodilatador (nitroglicerina IV [iniciar con 10 µg/min] o nitroprusiato [iniciar con 0.5 µg/kg por minuto]) y se ajusta para optimizar la presión arterial, la PCW y la resistencia vascular sistémica (*systemic vascular resistance*, SVR).

$$\text{SVR} = \frac{(\text{presión arterial promedio} - \text{presión RA promedio}) \times 80}{\text{Gasto cardiaco}}$$

CUADRO 126-1 FÁRMACOS VASODILATADORES E INOTRÓPICOS INTRAVENOSOS USADOS EN MI AGUDO

Fármaco	Intervalo de dosis habitual	Comentario
Nitroglicerina	5-100 µg/min	Puede mejorar el flujo sanguíneo coronario en el miocardio isquémico
Nitroprusiato	0.5-10 (µg/kg)/min	Vasodilatador más potente, pero mejora menos el flujo sanguíneo coronario que la nitroglicerina Con tratamiento >24 h o en insuficiencia renal, vigilar toxicidad por tiocianato (visión borrosa, acúfenos, delirio)
Dobutamina	2-20 (µg/kg)/min	Causa ↑gasto cardiaco, ↓PCW, pero no eleva la presión arterial
Dopamina	2-20 (µg/kg)/min	Más apropiado que la dobutamina si hay hipotensión El efecto hemodinámico depende de la dosis (µg/kg)/min: <5: ↑flujo sanguíneo renal 2.5-10: inotrópico positivo >10: vasoconstricción
Milrinona	50 µg/kg durante 10 min, luego 0.375-0.75 (µg/kg)/min	Puede causar arritmias ventriculares

CUADRO 126-2 COMPLICACIONES HEMODINÁMICAS DEL INFARTO MIOCÁRDICO AGUDO

Situación	Índice cardiaco, (L/min)/m²	PCW, mmHg	Presión sistólica, mmHg	Tratamiento
No complicado	>2.5	≤18	>100	—
Hipovolemia	<2.5	<15	<100	Bolos sucesivos de solución salina normal En caso de MI de pared inferior, considerar infarto RV (sobre todo si la presión RA es >10)
Sobrecarga de volumen	>2.5	>20	>100	Diurético (p. ej., furosemida 10-20 mg IV) Nitroglicerina, pasta tópica o IV (cuadro 126-1)
Insuficiencia LV	<2.5	>20	>100	Diurético (p. ej., furosemida 10-20 mg IV) Nitroglicerina IV (si hay hipertensión, nitroprusiato IV)
Insuficiencia LV grave	<2.5	>20	<100	Si la presión arterial ≥90, dobutamina IV ± nitroglicerina o nitroprusiato sódico IV Si la presión arterial <90, dopamina IV Si se acompaña de edema pulmonar, intentar diuresis con furosemida IV; tal vez esté limitada por hipotensión Si hay un soplo sistólico nuevo, considerar VSD o insuficiencia mitral aguda
Choque cardiógeno	<2.2	>20	<90 con oliguria y confusión	Dopamina IV Bomba con globo intraaórtico La reperfusión por PCI o CABG puede salvar la vida

Nota: PCW, presión capilar pulmonar de enclavamiento; RV, ventrículo derecho; LV, ventrículo izquierdo; PCI, intervención coronaria percutánea; VSD, comunicación interventricular; CABG, cirugía de derivación arterial coronaria.

La SVR normal es 900 a 1350 dinas • s/cm^5. Si la PCW es mayor de 20 mmHg y el individuo está hipotenso (cuadro 126-2 y fig. 126-3), se debe valorar si hay VSD o insuficiencia mitral aguda, agregar dobutamina (iniciar con 1-2 [μg/kg]/min), ajustar en ascenso hasta un máximo de 10 (μg/kg)/min; debe estarse alerta ante la taquicardia o ectopia ventricular inducida por el fármaco.

Después de la estabilización con tratamiento vasodilatador parenteral, continuar el tratamiento oral con un inhibidor de la ACE, un ARB o la combinación de nitratos más hidralazina

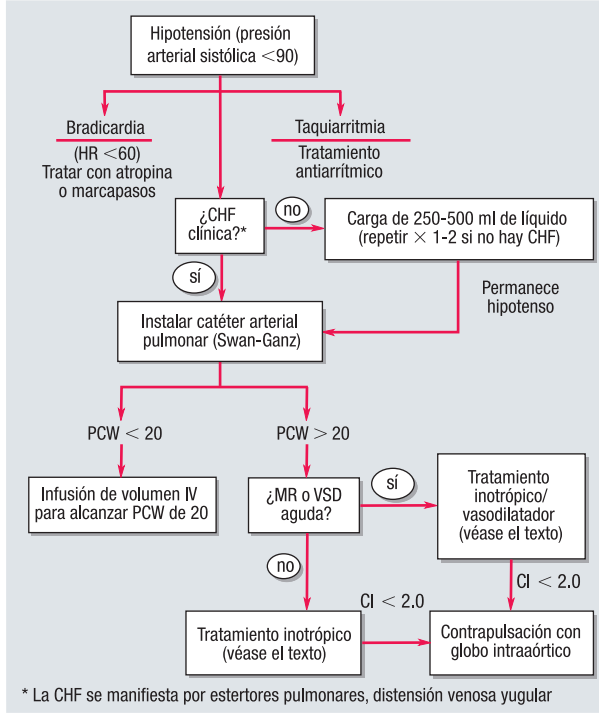


FIGURA 126-3. Estrategia para la hipotensión en pacientes con infarto miocárdico agudo; PCW, presión capilar pulmonar de enclavamiento; HR, frecuencia cardiaca; MR, insuficiencia mitral.

(cap. 131). Considerar la adición de un antagonista de la aldosterona a largo plazo (espironolactona, 25 a 50 mg al día, o eplerenona, 25 mg al día) al inhibidor de la ACE si la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (*left ventricle ejection fraction*, LVEF) es ≤40%, o si existen insuficiencia cardiaca sintomática o diabetes. No debe administrarse si hay insuficiencia renal o hiperpotasiemia.

Choque cardiógeno (véase cap. 12). Insuficiencia LV grave con hipotensión (presión arterial <90 mmHg) *y* aumento de la PCW (>20 mmHg), acompañada de oliguria (<20 ml/h), vasoconstricción periférica, disminución del sensorio y acidosis metabólica.

Rx Tratamiento del choque cardiógeno

Son indispensables el catéter de Swan-Ganz y la vigilancia intraarterial de la presión arterial; debe pretenderse una PCW de 18 a 20 mmHg mediante el ajuste de volumen (diuréticos o infusión) en caso necesario. A veces son indispensables los vasopresores (p. ej., dopamina [cuadro 126-1]) o la contrapulsación con globo intraaórtico para mantener la presión arterial sistólica en más de 90 mmHg y reducir la PCW. Se administra oxígeno en concentraciones altas por mascarilla; si también hay edema pulmonar, considerar la presión positiva bilateral en las vías respiratorias (Bi-PAP) o la intubación con ventilación mecánica. Deben buscarse complicaciones mecánicas agudas (véase más adelante) y tratarse pronto.

Si el choque cardiógeno se desarrolla en las 36 h siguientes a un STEMI, la reperfusión por PCI o cirugía de derivación arterial coronaria (*coronary artery bypass grafting*, CABG) pueden mejorar mucho la función ventricular izquierda.

Hipotensión. También puede ser resultado de *MI del ventrículo derecho*, el cual debe sospecharse en caso de MI inferior o posterior, si hay distensión venosa yugular y predomina el aumento en las presiones de las cámaras derechas (casi nunca hay estertores y la PCW puede ser normal). Las derivaciones derechas del ECG casi siempre muestran elevación del ST y es probable que la ecocardiografía confirme el diagnóstico. El *tratamiento* consiste en infusión de volumen, calibrada por la PCW y la presión arterial. Deben considerarse las causas no cardiacas de la hipotensión: hipovolemia, arritmia aguda o septicemia.

Complicaciones mecánicas agudas. La rotura del tabique interventricular y la insuficiencia mitral aguda debida a la isquemia o infarto del músculo papilar aparecen durante la primera semana después del MI agudo y se caracterizan por CHF de aparición súbita y un nuevo soplo sistólico. La ecocardiografía Doppler permite confirmar la presencia de estas complicaciones. Los trazos de la PCW muestran ondas *v* grandes en cualesquiera de estos trastornos, pero un "ascenso" en el oxígeno cuando el catéter se avanza de la RA al RV sugiere rotura del tabique.

El tratamiento médico agudo de estas complicaciones incluye vasodilatación (nitroprusiato IV, iniciar con 10 μg/min y ajustar para mantener presión sistólica cercana a 100 mmHg); tal vez sea necesaria una bomba con globo intraaórtico para mantener el gasto cardiaco. El tratamiento definitivo es la corrección quirúrgica. La rotura aguda de la pared libre ventricular se manifiesta con pérdida súbita de la presión arterial, del pulso y la conciencia, mientras el ECG muestra ritmo intacto (actividad eléctrica sin pulso); es crucial la reparación quirúrgica urgente y la mortalidad es alta.

Pericarditis. Se caracteriza por dolor *pleurítico postural* y frote pericárdico (cap. 123); muchas veces hay arritmias auriculares; debe distinguirse de la angina recurrente. A menudo responde al ácido acetilsalicílico, 650 mg orales c/6 h. Deben evitarse los anticoagulantes cuando se sospecha pericarditis para no inducir el desarrollo de taponamiento.

Aneurisma ventricular. Es un "abultamiento" localizado en la cámara del LV debido al miocardio infartado. Los *aneurismas verdaderos* consisten en tejido cicatrizal y no en una rotura. Sin embargo, las complicaciones incluyen CHF, arritmias ventriculares y formación de un trombo. Por lo general, el ECG muestra elevación persistente del segmento ST más de dos semanas después del infarto inicial; el aneurisma se confirma con electrocardiografía y ventriculografía izquierdas. La presencia de un trombo dentro del aneurisma o un segmento aneurismático grande debido a un MI anterior es indicativo de anticoagulación oral con warfarina durante tres a seis meses.

El *seudoaneurisma* es una forma de rotura cardiaca contenida por un área local de pericardio y un trombo organizado; existe comunicación directa con la cavidad ventricular izquierda; casi siempre es necesaria la reparación quirúrgica para prevenir la rotura.

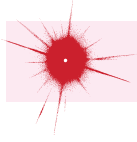
Angina recurrente. Casi siempre se relaciona con cambios transitorios en ST y onda T; indica una alta incidencia de nuevo infarto; cuando ocurre en el periodo posterior temprano a un MI, se procede de inmediato a la arteriografía coronaria a fin de identificar a los pacientes que se beneficiarían con la intervención coronaria percutánea o una cirugía de derivación arterial coronaria.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Cuando el enfermo aún no se somete a angiografía coronaria y a PCI debe realizarse una prueba de esfuerzo submáximo antes o poco después del egreso. Una prueba positiva en ciertos subgrupos (angina con baja carga de trabajo, una región grande de isquemia inducible o isquemia inducible con LVEF baja) sugiere la necesidad de cateterización cardiaca para valorar el miocardio con riesgo de infarto recurrente. Siempre deben prescribirse *bloqueadores* β (p. ej., timolol, 10 mg c/12 h;

metoprolol, 25 a 100 mg c/12 h) durante al menos dos años después de un MI agudo (cuadro 124-1), a menos que haya contraindicaciones (asma, CHF, bradicardia, diabetes "lábil"). Se administra ácido acetilsalicílico (80 a 325 mg/día) para disminuir la incidencia de infarto posterior, a menos que haya contraindicaciones (p. ej., úlcera péptica activa, alergia). En los pacientes intolerantes al ácido acetilsalicílico se usa clopidogrel (75 mg/día) en su lugar. Si la LVEF es ≤40% debe usarse un inhibidor de la ACE (p. ej., captoprilo, 6.25 mg orales c/8 h, con aumento hasta una dosis deseada de 50 mg orales c/8 h) o un bloqueador del receptor para angiotensina (si el inhibidor de la ACE resulta intolerable) por tiempo indefinido. Pensar en agregar un antagonista de la aldosterona (véase la sección "Insuficiencia cardiaca congestiva" antes).

Debe fomentarse la modificación de los factores de riesgo cardiaco: eliminación del tabaquismo, control de la hipertensión, la diabetes y los lípidos séricos (casi siempre con atorvastatina, 80 mg al día en el periodo inmediato posterior al MI, véase cap. 187), y búsqueda de ejercicio graduado.



Para obtener una descripción más detallada, véase Antman E, Braunwald E, Cap. 239, pág. 1532, en HPMI-17.

127 Angina inestable e infarto miocárdico sin elevación del ST

La angina inestable (*unstable angina*, UA) y el infarto miocárdico sin elevación de ST (*non-ST-elevation myocardial infarction*, NSTEMI) son síndromes coronarios agudos con mecanismos, cuadros clínicos y estrategias terapéuticas similares.

Cuadro clínico. La angina inestable incluye: 1) inicio nuevo de angina intensa, 2) angina en reposo o con actividad mínima y 3) aumento reciente de la frecuencia e intensidad de la angina crónica. El NSTEMI se diagnostica cuando los síntomas de UA se acompañan de datos de necrosis miocárdica (p. ej., incremento de biomarcadores cardiacos). Algunos individuos con NSTEMI se presentan con síntomas idénticos al infarto miocárdico con elevación de ST (*ST-elevation myocardial infarction*, STEMI), que se distinguen con el electrocardiograma (ECG) (véase cap. 126).

Exploración física. Puede tener resultados normales o incluir diaforesis, piel pálida y fría, taquicardia, S_4, estertores en ambas bases pulmonares; si la región isquémica es grande, puede haber S_3 e hipotensión.

Electrocardiograma. Lo más frecuente es depresión del ST o inversión de la onda T; a diferencia del STEMI, no se desarrollan ondas Q.

Biomarcadores cardiacos. La isoenzima MB de la cinasa de creatina (CK-MB) y las troponinas cardiacas específicas (marcadores más sensibles y específicos de necrosis miocárdica) se incrementan en el NSTEMI. También puede haber aumentos ligeros de la troponina en caso de insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF), miocarditis o embolia pulmonar.

Rx Tratamiento de la angina inestable y del infarto miocárdico sin elevación de ST

El primer paso es la selección adecuada de pacientes con base en la probabilidad de coronariopatía (*coronary artery disease*, CAD) y síndrome coronario agudo (**fig. 127-1**), así como la identifi-

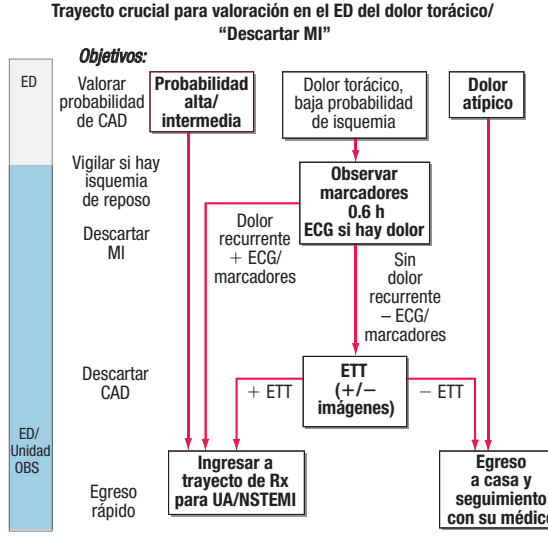


FIGURA 127-1. Valoración diagnóstica de pacientes que se presentan con sospecha de UA/NSTEMI. El primer paso es valorar la probabilidad de coronariopatía (*coronary artery disease*, CAD). Los individuos con probabilidad alta o intermedia se hospitalizan. Aquellos con dolor torácico claramente atípico regresan a su casa. Los sujetos con *baja* probabilidad de isquemia entran al trayecto y se mantienen en observación en una cama con monitores en la sala de urgencias (*emergency department*, ED) o en la unidad de observación durante un periodo de 6 h; se realiza un ECG de 12 derivaciones si el paciente tiene molestia precordial recurrente. Se obtiene un panel de marcadores cardiacos (p. ej., troponina y CK-MB) en la valoración inicial y 6 h después. Si el enfermo presenta dolor recurrente, tiene cambios en el segmento ST o en la onda T, o tiene resultados positivos en los marcadores cardiacos, se hospitaliza y trata para UA/NSTEMI. Si el sujeto tiene marcadores negativos y no hay dolor recurrente, se deriva para prueba de esfuerzo; las imágenes se reservan para individuos con ECG inicial anormal (p. ej., bloqueo de rama izquierda del haz de His o hipertrofia ventricular izquierda). Si el resultado es positivo, se interna en el hospital; de ser negativo, el paciente regresa a su casa para seguimiento con su médico. (ETT [*exercise tolerance test*], prueba de tolerancia al ejercicio; OBS, unidad de observación.) [*Adaptada a partir de CP Cannon, en E. Braunwald et al. (eds): Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th ed. Philadelphia, Saunders, 2001.*]

cación de los individuos con riesgo más alto (**fig. 127-2**). Al principio, los sujetos con probabilidad baja de isquemia activa se vigilan con electrocardiograma en serie, biomarcadores cardiacos séricos y en busca de molestia torácica recurrente; si estos datos son negativos puede usarse la prueba de esfuerzo (o angiografía por tomografía computadorizada [*computed tomography*, CT] si la probabilidad de CAD es baja) para la planeación terapéutica adicional.

El tratamiento de la angina inestable y NSTEMI se dirige: 1) contra el trombo intracoronario desencadenante y 2) hacia la restauración del equilibrio entre el suministro y la demanda miocárdicos de oxígeno. Los pacientes con las calificaciones más altas (**fig. 127-2**) son los que más se benefician con las intervenciones enérgicas.

TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTICOS

- Ácido acetilsalicílico (162 a 325 mg, luego 75 a 325 mg/día).
- Clopidogrel (300 mg orales para impregnación, luego 75 mg/día), a menos que haya un riesgo excesivo de hemorragia o sea probable que se realice una cirugía de derivación arterial coronaria (*coronary artery bypass grafting*, CABG).

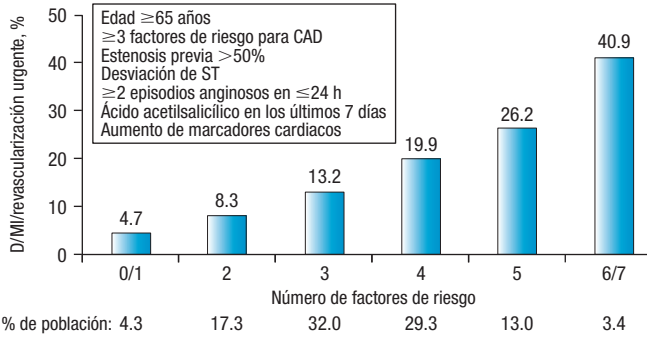


FIGURA 127-2. Calificación de Riesgo TIMI para UA/NSTEMI. La cantidad de características listadas se correlaciona con el riesgo de muerte (D), MI o necesidad de revascularización urgente antes de 14 días. (*Modificada a partir de E Antman et al.: JAMA, 2000;284:835.*)

- Heparina no fraccionada [60 U/kg, luego 12 (U/kg)/h (máximo 1 000 U/h)] para alcanzar aPTT 1.5 a 2.5 veces el control, *o* heparina de bajo peso molecular (p. ej., enoxaparina 1 mg/kg subcutánea c/12 h).
- Agregar un antagonista intravenoso de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa a los individuos de alto riesgo en los que se planea un tratamiento cruento [p. ej., tirofibán, 0.4 (μg/kg)/min × 30 min, luego 0.1 (μg/kg)/min por 48 a 96 h, o eptifibatida, 180 μg/kg en bolo, luego 2.0 (μg/kg)/min por 72 a 96 h].
- No administrar tratamiento fibrinolítico a pacientes con NSTEMI o angina inestable.

TRATAMIENTOS ANTIISQUÉMICOS

- Nitroglicerina 0.3 a 0.6 mg por vía sublingual o en aerosol bucal. Si la molestia torácica persiste después de tres dosis, administrar a intervalos de 5 min, considerar nitroglicerina IV (5 a 10 μg/min, luego aumentar en 10 μg/min cada 3 a 5 min hasta el alivio de los síntomas o que la presión arterial sistólica sea <100 mmHg). No administrar nitratos a individuos que tomaron en fecha reciente inhibidores de la fosfodiesterasa-5 para disfunción eréctil (p. ej., no antes de 24 h después de sildenafilo ni 48 h después de tadalafilo).
- Bloqueadores β (p. ej., metoprolol 5 mg IV c/5 a 10 min hasta una dosis total de 15 mg, luego 25 a 50 mg orales c/6 h) hasta alcanzar una frecuencia cardiaca de 50 a 60 latidos por minuto (lpm). En pacientes con contraindicaciones para bloqueadores β (p. ej., broncoespasmo), considerar verapamilo de acción prolongada o diltiazem (cuadro 124-1).

RECOMENDACIONES ADICIONALES

- Ingreso a unidad con vigilancia ECG continua, al principio con reposo en cama.
- Considerar sulfato de morfina, 2 a 5 mg IV c/5 a 30 min en caso de molestia precordial persistente (cap. 126).
- Agregar un inhibidor de la reductasa de HMG-CoA (al principio en dosis alta; p. ej., atorvastatina 80 mg al día) y considerar un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin converting enzyme*, ACE) (cap. 126).

ESTRATEGIA CRUENTA FRENTE A LA CONSERVADORA

En los individuos con riesgo más alto (**cuadro 127-1**), una estrategia cruenta temprana (arteriografía coronaria en las primeras 48 h seguida de intervención percutánea o CABG) mejora los resultados. En los pacientes de menor riesgo puede diferirse la angiografía, pero debe realizarse si la isquemia miocárdica recurre en forma espontánea (angina o desviación de ST en reposo o con actividad mínima) o si se desencadena con la prueba de esfuerzo.

CUADRO 127-1 RECOMENDACIONES CLASE I PARA EL USO DE UNA ESTRATEGIA CRUENTA TEMPRANA

Angina o isquemia recurrente en reposo o con esfuerzo mínimo a pesar del tratamiento antiisquémico
Elevación de TnI o TnT cardiaca
Nueva depresión del segmento ST
Isquemia recurrente con CHF o agravación de insuficiencia mitral
Prueba de esfuerzo positiva
LVEF <0.40
Inestabilidad hemodinámica o hipotensión
Taquicardia ventricular sostenida
PCI en los 6 meses previos, o CABG previa

Nota: TnI, troponina I; TnT, troponina T; LVEF, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; PCI, intervención coronaria percutánea; CABG, cirugía de derivación arterial coronaria.
Fuente: Modificado de E. Braunwald et al.: Circulation, 2002;106:1893.

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

- Debe subrayarse la importancia de eliminar el tabaquismo, lograr el peso ideal, consumir una alimentación con pocas grasas saturadas y grasas *trans* y hacer ejercicio de manera periódica. Estos principios pueden reforzarse si se alienta al paciente a ingresar a un programa de rehabilitación cardiaca.
- Continuar el ácido acetilsalicílico, el clopidogrel (al menos por nueve a 12 meses), bloqueador β, estatina e inhibidor de la ACE (sobre todo si el sujeto es hipertenso, diabético o su fracción de expulsión del ventrículo izquierdo es baja).

Para obtener una descripción más detallada, véase Cannon CP. Braunwald E, Cap. 238, pág. 1527, en HPMI-17.

128 Angina estable crónica

ANGINA

La angina de pecho, la manifestación clínica más frecuente de la coronariopatía (*coronary artery disease*, CAD), se debe al desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno en el miocardio, muy a menudo como consecuencia de la obstrucción arterial coronaria ateroesclerótica. Otros trastornos importantes que alteran este equilibrio y producen angina son valvulopatía aórtica (cap. 121), miocardiopatía hipertrófica (cap. 122) y espasmo arterial coronario (véase más adelante).

Síntomas. Por lo general, la angina se relaciona con esfuerzo o alteración emocional; se alivia en poco tiempo con reposo o nitroglicerina (cap. 33). Los principales factores de riesgo son tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia (↑fracción de LDL; ↓ la HDL), diabetes, obesidad y antecedente familiar de CAD antes de los 55 años de edad.

Exploración física. A menudo es normal; los soplos arteriales o las anormalidades vasculares retinianas sugieren ateroesclerosis generalizada; es frecuente que haya S_4. Durante el episodio angino-

so agudo puede haber otros signos: S_3 o S_4 intensos, diaforesis, estertores y un soplo transitorio de insuficiencia mitral causado por isquemia del músculo papilar.

Laboratorio. ECG. Es probable que sea normal entre los episodios de angina o que muestre un infarto antiguo (cap. 118). Durante la angina casi siempre aparecen anormalidades en el segmento ST y la onda T (la depresión del segmento ST refleja isquemia subendocárdica; la elevación sugiere infarto agudo o espasmo arterial coronario transitorio). La isquemia aguda a menudo se acompaña de arritmias ventriculares.

Prueba de esfuerzo. Mejora el diagnóstico de CAD (**fig. 128-1**). El ejercicio se realiza en una banda sinfín o bicicleta, hasta que se alcanza la frecuencia cardiaca deseada, el paciente presenta síntomas (dolor precordial, mareo, hipotensión, disnea intensa, taquicardia ventricular) o aparecen cambios diagnósticos en el segmento ST. La información útil incluye la duración del ejercicio alcanzada; la frecuencia cardiaca y presión arterial máximas; profundidad, morfología y persistencia de la depresión del segmento ST, y si hubo dolor, hipotensión o arritmias ventriculares, y en qué nivel de ejercicio aparecieron. La prueba de ejercicio con imágenes con radionúclidos o ecocardiográficas mejora la sensibilidad y especificidad; es muy valiosa cuando las anormalidades del electrocardiograma (ECG) inicial impiden la interpretación de la prueba. *Nota:* la prueba de ejercicio no debe realizarse en pacientes con infarto miocárdico (*myocardial infarction*, MI) agudo, angina inestable o estenosis aórtica grave. Si el sujeto es incapaz de realizar ejercicio puede hacerse una prueba de estrés farmacológico con dipiridamol (o adenosina) o dobutamina por vía intravenosa, junto con imágenes con radionúclidos o ecocardiográficas (**cuadro 128-1**). Los pacientes con bloqueo de

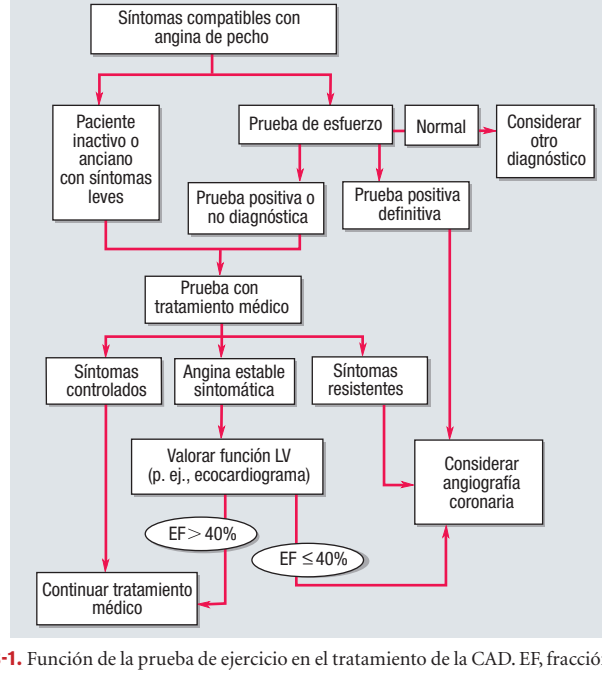


FIGURA 128-1. Función de la prueba de ejercicio en el tratamiento de la CAD. EF, fracción de expulsión ventricular izquierda. [*Modificada de LS Lilly, en Textbook of Primary Care Medicine, 3rd ed. J Nobel (ed.) St Louis Mosby, 2001, p. 552.*]

CUADRO 128-1 RECOMENDACIONES PARA PRUEBA DE ESFUERZO

Subgrupo	Estudio recomendado
Paciente capaz de ejercitarse	
Con ST-T normales en ECG inicial	Prueba de ejercicio estándar (banda sinfín, bicicleta o ergometría de brazo)
Si ST-T iniciales alteran la interpretación de la prueba (p. ej., LVH con esfuerzo, digoxina)	Prueba de ejercicio estándar (como la anterior) combinada con *uno de los siguientes* Centelleografía por perfusión (talio 201, ^{99m}Tc-sestamibi o PET con rubidio-82) *o* Ecocardiografía
Paciente *incapaz* de ejercitarse (sin importar anormalidad inicial en ST-T)	Prueba de estrés farmacológico (dobutamina, dipiridamol, o adenosina IV) combinados con uno *de los siguientes* Centelleografía por perfusión (talio 201, ^{99m}Tc-sestamibi o PET con rubidio-82) *o* Ecocardiografía
LBBB en ECG inicial	Adenosina (o dipiridamol) ^{99m}TC-sestamibi
Opción alternativa (si ST-T son normales)	Monitor ECG ambulatorio

rama izquierda del haz de His (*left bundle branch block*, LBBB) en el ECG inicial deben referirse para imágenes por radionúclidos con adenosina o dipiridamol, que son más específicas para el diagnóstico de CAD en estas circunstancias.

Todavía no se define del todo la utilidad pronóstica de la detección coronaria con calcio (por tomografía computadorizada con haz de electrones o detector múltiple) para el diagnóstico de coronariopatía.

Algunos individuos no presentan dolor torácico durante los episodios isquémicos con el esfuerzo ("isquemia silenciosa"), pero se identifican por las anormalidades transitorias en ST y la onda T durante la prueba de esfuerzo o la vigilancia ECG ambulatoria (véase más adelante).

Arteriografía coronaria. La prueba definitiva para valorar la gravedad de CAD; las principales indicaciones son: 1) angina resistente al tratamiento médico; 2) prueba de ejercicio con resultados positivos marcados (depresión del segmento ST ≥2 mm; inicio de isquemia con carga de trabajo baja, o taquicardia ventricular o hipotensión durante el ejercicio) indicativa de afectación de la arteria izquierda principal o de tres arterias; 3) angina recurrente o prueba de ejercicio positiva después de MI; 4) para valorar si hay espasmo arterial coronario, y 5) para valorar a los pacientes con dolor torácico preexistente en los que las pruebas cruentas no son diagnósticas.

Aún no está definido el papel de las técnicas de imágenes coronarias *incruentas* nuevas (tomografía computadorizada [*computed tomography*, CT] y arteriografía por resonancia magnética).

Rx Tratamiento de la angina estable crónica

GENERAL

- Identificar y tratar factores de riesgo: cese obligatorio del tabaquismo; tratamiento de diabetes, hipertensión y trastornos en los lípidos (cap. 187); recomendar una dieta con poco contenido de grasas saturadas y de grasas *trans*.
- Corregir los factores agravantes que contribuyen a la angina: obesidad patológica, insuficiencia cardiaca congestiva, anemia, hipertiroidismo.
- Tranquilizar e informar al paciente.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Nitroglicerina sublingual (TNG, 0.3 a 0.6 mg); puede repetirse a intervalos de 5 min; advertir a los pacientes sobre la posibilidad de cefalea o mareo; enseñar el uso profiláctico de nitroglicerina

CUADRO 128-2 EJEMPLOS DE NITRATOS DE USO FRECUENTE

	Dosis habitual	Frecuencia de administración recomendada
Fármacos de acción corta		
TNG sublingual	0.3-0.6 mg	En caso necesario
TNG aerosol	0.4 mg (una inhalación)	En caso necesario
ISDN sublingual	2.5-10 mg	En caso necesario
Fármacos de acción prolongada		
ISDN		
Oral	5-30 mg	c/8 h
Acción sostenida	40 mg	c/12 h (una vez A.M., luego 7 h más tarde)
TNG ungüento (2%)	0.5-2	c/6 h (con un intervalo de 7-10 h sin nitratos)
TNG parches cutáneos	0.1-0.6 mg/h	Aplicar en la mañana, retirar al acostarse
ISMO		
Oral	20-40 mg	c/12 h (una vez A.M., luego 7 h más tarde)
Acción sostenida	30-240 mg	Una al día

Nota: TNG, nitroglicerina; ISDN, dinitrato de isosorbida; ISMO, mononitrato de isosorbida.

antes de la actividad que suele inducir angina. Si el dolor torácico persiste más de 10 min a pesar de dos o tres dosis de nitroglicerina, el paciente debe acudir pronto a la institución médica más cercana para valoración de posible angina inestable o infarto miocárdico agudo.

SUPRESIÓN DE LA ANGINA A LARGO PLAZO

Se usan tres clases de fármacos, con frecuencia combinados.

Nitratos de acción prolongada

Pueden administrarse por muchas vías (**cuadro 128-2**); se inicia con la dosis y frecuencia más bajas para limitar la tolerancia y los efectos colaterales de cefalea, mareo, taquicardia.

Bloqueadores β (véase **cuadro 128-1**)

Todos tienen propiedades antianginosas; los fármacos selectivos β_1 tienen menor probabilidad de exacerbar la enfermedad de vías respiratorias o vascular periférica. La dosis debe ajustarse para obtener una frecuencia cardiaca en reposo de 50 a 60 latidos por minuto (lpm). Las *contraindicaciones* para los bloqueadores β incluyen insuficiencia cardiaca congestiva, bloqueo auriculoventricular (AV), broncoespasmo, diabetes "lábil". Los efectos colaterales son fatiga, broncoespasmo, depresión de la función ventricular izquierda, impotencia, depresión y enmascaramiento de hipoglucemia en los diabéticos.

Antagonistas del calcio (véase cuadro 124-1)

Son útiles para la angina estable e inestable, así como para el espasmo coronario. Su combinación con otros medicamentos antianginosos es útil, pero el verapamilo debe administrarse con mucho cuidado, o evitarse del todo, a pacientes que toman bloqueadores β o disopiramida (efectos aditivos en la disfunción ventricular izquierda). Hay que usar antagonistas del calcio de liberación sostenida y no de acción corta; estos últimos aumentan la mortalidad por causas coronarias.

Ranolazina

Para los individuos que continúan con angina estable a pesar de los medicamentos estándar mencionados, se debe pensar en la adición de ranolazina (500 a 1 000 mg orales c/12 h), que reduce la frecuencia de los episodios anginosos y mejora la capacidad para el ejercicio sin afectar la presión arterial ni la frecuencia cardiaca. La ranolazina está contraindicada en caso de

daño hepático, prolongación del intervalo QT_c o en combinación con fármacos que inhiben su metabolismo (p. ej., cetoconazol, antibióticos macrólidos, inhibidores de la proteasa de VIH, diltiazem y verapamilo).

Ácido acetilsalicílico

Una dosis de 80 a 325 mg al día reduce la incidencia de infarto miocárdico (MI) en la angina estable crónica, después de MI y en varones asintomáticos. Se recomienda en pacientes con CAD en ausencia de contraindicaciones (hemorragia de tubo digestivo o alergia). Considerar clopidogrel (75 mg/día) en sujetos intolerantes al ácido acetilsalicílico.

Se recomienda la adición de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin converting enzyme*, ACE) en pacientes con CAD y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (LV) menor de 40%, hipertensión, diabetes o nefropatía crónica.

REVASCULARIZACIÓN MECÁNICA

Intervención coronaria percutánea

Incluye angioplastia transluminal percutánea (*percutaneous transluminal angioplasty*, PTCA) y colocación de endoprótesis endovascular. Se realiza en estenosis con rasgos anatómicos adecuados en vasos nativos e injertos para revascularización; es más eficaz que el tratamiento médico para aliviar la angina. No se ha demostrado que disminuya el riesgo de MI o muerte en la angina estable crónica; no debe realizarse en pacientes asintomáticos o con síntomas leves. Con la intervención coronaria percutánea (*percutaneous coronary intervention*, PCI) se obtiene el alivio inicial de la angina en 95% de los pacientes, pero con la PTCA sola la estenosis recurre en 30 a 45% en seis meses (más frecuente en individuos con angina inestable inicial, dilatación incompleta, diabetes o estenosis con trombos). Si hay estenosis recidivante puede repetirse la PTCA con éxito y riesgos similares a los del procedimiento original. Las complicaciones potenciales incluyen disección o trombosis del vaso e isquemia no controlada o insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF). Es más probable que haya complicaciones en pacientes con CHF, estenosis excéntricas largas, placa calcificada, género femenino y dilatación de una arteria que irrigue un segmento grande del miocardio con colaterales insuficientes. La colocación de una endoprótesis intracoronaria metálica desnuda en pacientes estables reduce el índice de estenosis recidivante a cerca del 30% a los seis meses. Casi siempre se elimina la estenosis recidivante cuando se usan endoprótesis liberadoras de fármacos, pero raras veces puede haber trombosis tardía en la endoprótesis. Esto se previene con el tratamiento antiplaquetario prolongado (ácido acetilsalicílico por tiempo indefinido y clopidogrel por un mínimo de 12 meses).

Cirugía de derivación arterial coronaria

Para la angina resistente al tratamiento médico o cuando el paciente no lo tolera (y cuando las lesiones no son susceptibles a la PCI), y cuando existe CAD grave (p. ej., daño de arteria principal izquierda o de tres arterias con disfunción del LV). Hoy en día es preferible la cirugía de derivación arterial coronaria (*coronary artery bypass surgery*, CABG) sobre la PCI en pacientes diabéticos con CAD en dos vasos o más porque la supervivencia es mejor.

Las ventajas relativas de PCI y CABG se resumen en el **cuadro 128-3**.

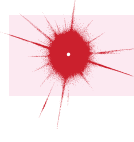
ANGINA VARIANTE DE PRINZMETAL (VASOESPASMO CORONARIO)

Espasmo focal intermitente de una arteria coronaria; a menudo se relaciona con lesión ateroesclerótica cerca del sitio del espasmo. La molestia torácica es similar a la angina, pero es más intensa y casi siempre ocurre en reposo, con elevación transitoria del segmento ST. Puede haber infarto agudo o arritmias malignas durante la isquemia causada por el espasmo. La valoración incluye observación del ECG (o monitor Holter ambulatorio) para detectar elevación del segmento ST; el diagnóstico se confirma en la angiografía coronaria con pruebas de inducción (p. ej., acetilcolina IV). El tratamiento primario consiste en nitratos de acción prolongada y antagonistas del calcio. El pronóstico es mejor en pacientes con arterias coronarias de rasgos anatómicos normales que en aquellos con estenosis coronarias fijas.

CUADRO 128-3 COMPARACIÓN DE PROCEDIMIENTOS DE REVASCULARIZACIÓN EN ENFERMEDAD DE VASOS MÚLTIPLES

Procedimiento	Ventajas	Desventajas
Revascularización coronaria percutánea (angioplastia y/o colocación de endoprótesis)	Menos cruenta Estancia hospitalaria más corta Menor costo inicial Fácil de repetir Eficaz para aliviar los síntomas	Estenosis recidivante Posible revascularización incompleta Resultados desconocidos en pacientes con disfunción ventricular izquierda grave Limitada a subgrupos anatómicos específicos ¿?Resultado menos beneficioso en diabéticos con coronariopatía en 2 o 3 vasos
Cirugía de derivación arterial coronaria	Eficaz para aliviar síntomas Mejor supervivencia en ciertos subgrupos, como diabéticos Capacidad para lograr la revascularización completa	Costo Riesgo de procedimiento repetido por cierre tardío del injerto Morbilidad y mortalidad de cirugía mayor

Fuente: Modificado de DP Faxon, en GA Beller (ed.), *Chronic Ischemic Heart Disease*, en E. Braunwald (ed. serie). *Atlas of Heart Disease*, Philadelphia, Current Medicine, 1994.



Para obtener una descripción más detallada, véase Antman EM, Selwyn AP, Braunwald E, Loscalzo J, Cap. 237, pág. 1514 en HPMI-17.

129 Bradiarritmias

Las bradiarritmias se producen por: 1) ausencia del inicio del impulso (disfunción del nodo sinoauricular) o 2) conducción eléctrica anormal (p. ej., bloqueos en la conducción auriculoventricular [AV]).

DISFUNCIÓN DEL NODO SINOAURICULAR (SA)

Las causas son *intrínsecas* [degenerativa, isquémica, inflamatoria, infiltrativa (p. ej., amiloide senil) o mutaciones raras en el conducto del sodio o genes del marcapasos de corriente) o *extrínsecas* [p. ej., fármacos (bloqueadores β, antagonistas de los conductos del calcio, digoxina), disfunción autonómica, hipotiroidismo].

Los síntomas se deben a *bradicardia* (fatiga, debilidad, mareo, síncope) o a episodios de *taquicardia* relacionada (p. ej., palpitaciones rápidas, angina) en pacientes con síndrome del seno enfermo (*sick sinus syndrome*, SSS).

Diagnóstico. Examinar el electrocardiograma (ECG) en busca de datos de bradicardia sinusal (ritmo sinusal en <60 latidos por min) o falta de aumento de la frecuencia con el ejercicio, las pausas

sinusales o el bloqueo de salida. En pacientes con SSS hay periodos de taquicardia (es decir, fibrilación o aleteo auricular). La vigilancia ECG prolongada (Holter por 24 h o monitor de episodios cíclicos por 30 días) ayuda a identificar estas anormalidades. Rara vez se requieren pruebas electrofisiológicas cruentas para establecer el diagnóstico.

Rx Tratamiento de la disfunción del nodo sinoauricular

Eliminar o tratar causas extrínsecas, como fármacos contribuyentes o hipotiroidismo. De lo contrario, los síntomas de la bradicardia responden a la colocación de un marcapasos permanente. En el SSS, se trata la fibrilación o aleteos auriculares relacionados como se indica en el capítulo 130.

BLOQUEO AV

El bloqueo de la conducción desde la aurícula hasta el ventrículo puede ser estructural y permanente o reversible (p. ej., autonómica, metabólica, farmacológica) (véase **cuadro 129-1**).

CUADRO 129-1 CAUSAS DE BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR

Autonómicas	
Hipersensibilidad del seno carotídeo	Vasovagal
Metabólicas/endocrinas	
Hiperpotasiemia	Hipotiroidismo
Hipermagnesiemia	Insuficiencia suprarrenal
Farmacológicas	
Bloqueadores β	Adenosina
Antagonistas de los conductos del calcio	Antiarrítmicos (clases I y III)
Digitálicos	Litio
Infecciosas	
Endocarditis	Tuberculosis
Enfermedad de Lyme	Difteria
Enfermedad de Chagas	Toxoplasmosis
Sífilis	
Hereditarias/congénitas	
Cardiopatía congénita	Síndrome de Kearns-Sayre, OMIM #530000
SLE materno	Distrofia miotónica
Inflamatorias	
SLE	MCTD
Artritis reumatoide	Esclerodermia
Infiltrativas	
Amiloidosis	Hemocromatosis
Sarcoidosis	
Neoplásicas/traumáticas	
Linfoma	Radiación
Mesotelioma	Ablación de catéter
Melanoma	
Degenerativa	
Enfermedad de Lev	Enfermedad de Lenègre
Coronariopatía	
MI agudo	

Nota: SLE, lupus eritematoso sistémico; OMIM, *Online Mendelian Inheritance in Man* (base de datos); MCTD, enfermedad mixta del tejido conjuntivo; MI, infarto miocárdico.

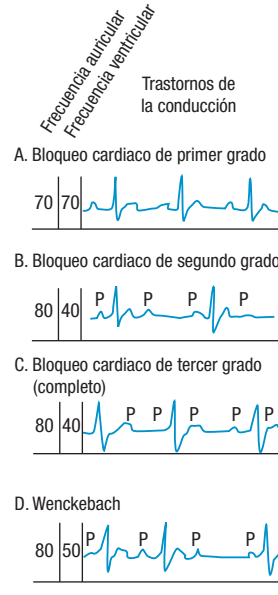


FIGURA 129-1. Bradiarritmias (*Modificada de BE Sobel, E Braunwald: HPMI-9, p. 1052.*)

Primer grado (véase **fig. 129-1A**). Intervalo PR prolongado constante (>0.20 s). Puede ser normal o secundario al aumento del tono vagal o fármacos (p. ej., bloqueador β, diltiazem, verapamilo, digoxina); casi nunca requiere tratamiento.

Segundo grado (véase **fig. 129-1B**)
Mobitz I (Wenckebach). Complejo QRS estrecho, aumento progresivo del intervalo PR hasta que se pierde un latido ventricular, luego se repite la secuencia (**fig. 129-1D**). Se observa con intoxicación farmacológica (digitálicos, bloqueadores β), aumento del tono vagal, MI inferior. Casi siempre es transitorio y no requiere tratamiento; si hay síntomas, administrar atropina (0.6 mg IV, repetir × 3-4) o marcapasos temporal.

Mobitz II. Intervalo PR fijo con pérdida ocasional de latidos con un patrón 2:1, 3:1 o 4:1. El complejo QRS casi siempre es ancho. Se observa con MI o enfermedad degenerativa del sistema de conducción; más grave que el tipo Mobitz I puede progresar en forma súbita hasta el bloqueo AV completo; está indicado un marcapasos permanente.

Tercer grado (bloqueo AV completo) (véase **fig. 129-1C**). Falla completa de la conducción de las aurículas a los ventrículos; las aurículas y los ventrículos se despolarizan en forma independiente. Puede ocurrir con MI, toxicidad por digitálicos o enfermedad degenerativa del sistema de conducción. Casi siempre está indicado un marcapasos permanente, excepto cuando es reversible (p. ej., por fármacos o cuando sólo aparece en forma transitoria por MI sin bloqueo de rama del haz de His relacionado).

Para obtener una descripción más detallada, véase Tomaselli GF, Cap. 225, pág. 1416, en HPMI-17.

130 Taquiarritmias

Las taquiarritmias pueden aparecer en presencia o ausencia de cardiopatía estructural; son más graves en el primer caso. Los trastornos que causan arritmias son: 1) isquemia miocárdica, 2) insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF), 3) hipoxemia, 4) hipercapnia, 5) hipotensión, 6) trastornos electrolíticos (p. ej., hipopotasiemia o hipomagnesiemia), 7) toxicidad farmacológica (digoxina, fármacos que prolongan el intervalo QT), 8) cafeína, 9) etanol.

Diagnóstico. Examinar el electrocardiograma (ECG) en busca de datos de cambios isquémicos (cap. 118), prolongación o acortamiento del intervalo QT, características de síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) (véase más adelante) o elevación en las derivaciones V_1-V_3 típica del síndrome de Brugada. Con respecto al diagnóstico de taquiarritmias, consultar la **figura 130-1** y el **cuadro 130-1**; identificar siempre la actividad auricular y la relación entre las ondas P y los complejos QRS. Las siguientes medidas ayudan al diagnóstico.

- Obtener una tira de ritmo larga de la derivación II, aVF o V_1. Duplicar el voltaje del ECG y aumentar la velocidad del papel a 50 mm/s para identificar mejor las ondas P.
- Colocar derivaciones ECG accesorias (p. ej., derivaciones torácicas derechas) para ayudar a identificar las ondas P. Registrar el ECG durante el masaje del seno carotídeo (**cuadro 130-1**). Nota: no masajear ambas carótidas al mismo tiempo.
- En caso de síntomas intermitentes, considerar un monitor Holter por 24 h (si los síntomas ocurren todos los días), un monitor de episodios activado por el paciente o, si los síntomas son muy infrecuentes pero con síntomas intensos, un monitor cíclico implantado. La prueba de ejercicio estándar a veces ayuda a desencadenar arritmias con fines diagnósticos.

Las taquiarritmias con latidos de complejo QRS ancho pueden representar taquicardia ventricular o taquicardia supraventricular con conducción anormal. Los factores que favorecen la taquicardia ventricular son: 1) disociación AV, 2) QRS >0.14 s, 3) eje de QRS derecho y superior, 4) falta de respuesta al masaje del seno carotídeo, 5) morfología de QRS distinta al bloqueo de rama derecha del haz de His (*right bundle-branch block*, RBBB) o bloqueo de rama izquierda del haz de His (*left bundle-branch block*, LBBB) y similar al de las extrasístoles ventriculares previas (**cuadro 130-2**).

Rx Tratamiento de taquiarritmias (cuadros 130-1 y 130-3).

Deben corregirse las causas principales (listadas antes). Si existe daño hemodinámico (angina, hipotensión, CHF) se procede a la cardioversión inmediata.

No se aplica cardioversión a la taquicardia sinusal; es preciso tener precaución si se sospecha toxicidad por digitálicos. Se inician los fármacos según se indica en los cuadros; se vigilan las concentraciones farmacológicas y los intervalos ECG (sobre todo QRS y QT). Hay que reducir la dosis en pacientes con disfunción hepática o renal según se indica en el **cuadro 130-3**. La eficacia farmacológica se confirma mediante vigilancia ECG (o Holter), prueba de esfuerzo y, en circunstancias especiales, con una prueba electrofisiológica cruenta.

Todos los fármacos antiarrítmicos tienen efectos colaterales tóxicos potenciales, incluido inicio de arritmias ventriculares, sobre todo en individuos con disfunción del ventrículo izquierdo (*left ventricle*, LV) o antecedente de arritmias ventriculares sostenidas. La prolongación de QT inducida por fármacos y la taquicardia ventricular helicoidal relacionada (**cuadro 130-1**) son más frecuentes con medicamentos de los grupos IA y III; el fármaco debe suspenderse si el intervalo QT_c (QT dividido entre la raíz cuadrada del intervalo RR) aumenta en 25% o más. Los antiarrítmicos deben evitarse en pacientes con arritmias ventriculares asintomáticas después de infarto miocárdico, ya que aumentan el riesgo de mortalidad.

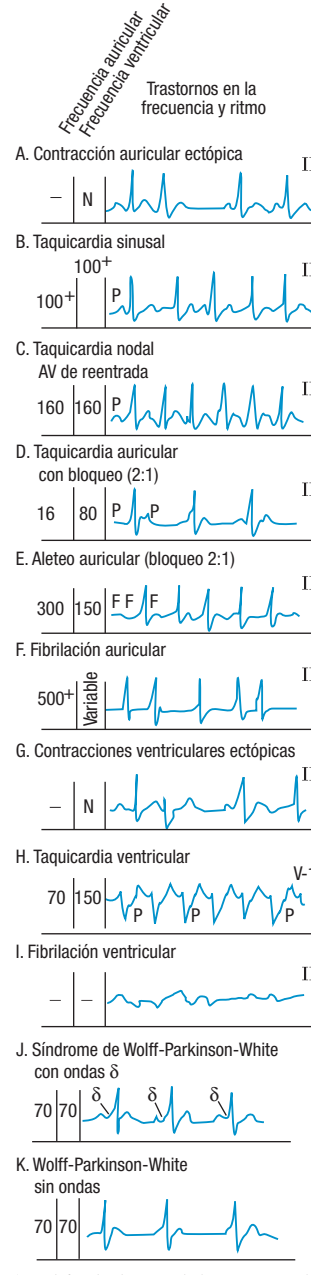


FIGURA 130-1. Taquiarritmias. (*Modificada de BE Sobel, E. Braunwald: HPMI-9, p. 1052.*)

CUADRO 130-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ELECTROCARDIOGRÁFICAS DE LAS ARRITMIAS FRECUENTES

Ritmo	Ejemplo (véase fig. 130-1)	Frecuencia auricular	Características	Masaje del seno carotídeo	Condiciones desencadenantes	Tratamiento inicial
Complejo QRS angosto						
Extrasístoles auriculares	A	—	Onda P anormal, anchura de QRS normal	—	Puede ser normal o causada por ansiedad, CHF, hipoxia, cafeína, electrólitos anormales ($\downarrow K^+$, $\downarrow Mg^{2+}$)	Retirar causa desencadenante; si es sintomático, bloqueador β
Taquicardia sinusal	B	100-160	Contorno de onda P normal	Descenso gradual de frecuencia	Fiebre, ansiedad, deshidratación, dolor, CHF, hipertiroidismo, COPD	Eliminar causa; si es sintomático, bloqueador β
Taquicardia nodal AV (reentrada)	C	120-250	Onda P ausente o retrógrada	Conversión súbita a ritmo sinusal (o sin efecto)	Puede ocurrir en sujetos sanos	Maniobras vagales; si no tienen éxito: adenosina, verapamilo, bloqueador β, cardioversión (100-200 J). Para prevenir recurrencia: bloqueador β, verapamilo, diltiazem, digoxina, fármaco del grupo IC o ablación por catéter
Taquicardia auricular	D	130-200	Contorno de P diferente a la onda P sinusal; puede haber bloqueo AV; la forma automática muestra "calentamiento" de la frecuencia en varios latidos	Puede ↑ el bloqueo AV	Toxicidad por digitálicos, neumopatía, cicatrices de cirugía cardiaca	En toxicidad por digitálicos: detener digoxina, corregir $[K^+]$. Sin toxicidad por digitálicos: reducir frecuencia con bloqueador β, verapamilo o diltiazem; puede intentarse conversión con procainamida o amiodarona IV

Aleteo auricular	E	250-350	Ondas de aleteo en "dientes de sierra"; bloqueo 2:1, 4:1	↑Bloqueo AV: ↓Frecuencia ventricular	Enfermedad de válvula mitral, hipertensión, embolia pulmonar, pericarditis, después de cirugía cardiaca, hipertiroidismo; enfermedad pulmonar obstructiva, EtOH, idiopática	1. Disminuir frecuencia ventricular; bloqueador β, verapamilo, diltiazem o digoxina 2. Convertir a NSR (después de anticoagulación si es crónica) por medios eléctricos (50-100 J para aleteo auricular, 100-200 J para fibrilación auricular), o químicos con ibutilida IV o un fármaco oral del grupo IC, III o IA[a]. El aleteo auricular a veces responde al control del ritmo auricular rápido. La ablación con radiofrecuencia es muy eficaz para prevenir recurrencias
Fibrilación auricular	F	>350	Sin P discreta; QRS espaciado en forma irregular	↓Frecuencia ventricular		
Taquicardia auricular multifocal		100-150	Más de 3 ondas P de formas diferentes con intervalos PR variables	Sin efecto	Insuficiencia respiratoria grave	Tratar neumopatía subyacente; puede usarse verapamilo para disminuir la frecuencia ventricular; los fármacos del grupo IC o amiodarona pueden ↓ los episodios

(*continúa*)

CUADRO 130-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ELECTROCARDIOGRÁFICAS DE LAS ARRITMIAS FRECUENTES (*CONTINUACIÓN*)

Ritmo	Ejemplo (véase fig. 130-1)	Frecuencia auricular	Características	Masaje del seno carotídeo	Condiciones desencadenantes	Tratamiento inicial
Complejo QRS angosto						
Extrasístoles ventriculares	G		Pausa compensatoria entre latidos normales	Sin efecto	CAD, MI, CHF, hipoxia, hipopotasiemia, toxicidad por digitálicos, intervalo QT prolongado (congénito o fármacos; quinidina y otros antiarrítmicos, tricíclicos, fenotiazinas)	Tal vez no requiera tratamiento; si es necesario, usar bloqueador β
Taquicardia ventricular	H		Frecuencia de QRS 100-250; frecuencia un poco irregular	Sin efecto		Si es inestable: conversión/ desfibrilación eléctrica (>200 J); de lo contrario: agudo (IV), amiodarona, lidocaína, procainamida. Crónico, casi siempre ICD. Pacientes sin cardiopatía estructural (VT del haz de salida focal) a veces responden a bloqueadores β o verapamilo
Ritmo idioventricular acelerado (AIVR)			Inicio y final graduales; frecuencia de QRS 40-120		MI agudo, cocaína, miocarditis	Casi siempre ninguno; si hay síntomas, usar atropina o control del ritmo auricular
Fibrilación ventricular	I		Sólo actividad eléctrica errática	Sin efecto		Desfibrilación inmediata

Taquicardia ventricular en entorchado (torsade de pointes)	Taquicardia ventricular con oscilaciones sinusoidales de la altura de QRS	Sin efecto	Intervalo QT prolongado (congénito o por fármacos; quinidina y otros antiarrítmicos, tricíclicos, fenotiazinas)	Magnesio IV (bolo de 1-2 g); regulación del ritmo por sobremarcha; isoproterenol (a menos que haya CAD); lidocaína. Están contraindicados los fármacos que prolongan el intervalo QT
Taquicardias supraventriculares con conducción ventricular anormal	Onda P típica del ritmo supraventricular; complejo QRS ancho por conducción a través de vías parcialmente refractarias		Causas de los ritmos supraventriculares respectivos listados antes; la fibrilación auricular con QRS ancho y rápido puede deberse a preexcitación (WPW)	Igual al tratamiento del ritmo supraventricular respectivo; si la frecuencia ventricular es rápida (>200), tratar como WPW (véase texto)

[a] Los grupos de fármacos antiarrítmicos se listan en el **cuadro 130-3**.

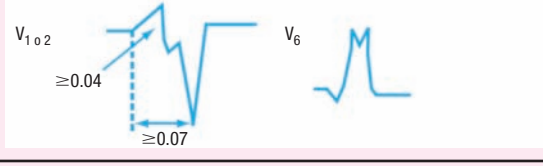
Nota: CAD, coronariopatía; COPD, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EtOH, alcohol etílico; ICD, desfibrilador cardioversor implantable; NSR, ritmo sinusal normal; WPW, Wolff-Parkinson-White.

CUADRO 130-2 TAQUICARDIA DE COMPLEJO ANCHO

Criterios ECG que favorecen la taquicardia ventricular

1. Disociación AV
2. Anchura de QRS: >0.14 s con configuración de RBBB
   >0.16 s con configuración de LBBB
3. Eje de QRS: Desviación del eje a la izquierda con morfología de RBBB
   Desviación izquierda extrema (al noroeste) con morfología LBBB
4. Concordancia de QRS en derivaciones precordiales
5. Patrones morfológicos del complejo QRS
   RBBB: complejo monofásico o bifásico en V_1
   RS (*sólo con desviación del eje a la izquierda*) o QS en V_6

LBBB: Onda R ancha en V_1 o V_2 ≥0.04 s
Inicio de QRS al nadir de la onda S en V_1 o V_2 ≥0.07 s
Declive con muesca de la onda S en V_1 o V_2
Onda Q en V_6



Nota: AV, auriculoventricular; BBB, bloqueo de rama del haz de His.

FIBRILACIÓN AURICULAR CRÓNICA

Valorar la causa potencial subyacente (p. ej., tirotoxicosis, estenosis mitral, consumo excesivo de etanol, embolia pulmonar). Los pacientes con factores de riesgo para accidente vascular cerebral (p. ej., valvulopatía mitral reumática, antecedente de accidente vascular cerebral o accidente isquémico transitorio, hipertensión, diabetes, CHF, edad >75 años) deben recibir warfarina (INR 2.0 a 3.0). Se sustituye por ácido acetilsalicílico en pacientes sin estos factores de riesgo o si hay alguna contraindicación para la warfarina.

Controlar la frecuencia ventricular (60 a 80 latidos por minuto en reposo, <100 latidos por min con ejercicio ligero) con bloqueador β, antagonista de los conductos del calcio (verapamilo, diltiazem) o digoxina.

Considerar la cardioversión (100 a 200 J) después de tres semanas o más de anticoagulación terapéutica, o en la fase aguda si no se encuentra un trombo auricular izquierdo en la ecocardiografía transesofágica, sobre todo si hay síntomas a pesar del control de la frecuencia. El inicio de un fármaco del grupo IC, III o IA (casi siempre se inicia con vigilancia intrahospitalaria) antes de la cardioversión eléctrica facilita el mantenimiento del ritmo sinusal después del procedimiento exitoso. Se prefieren los fármacos tipo IC (**cuadro 130-3**) en individuos sin cardio-

CUADRO 130-3 FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

Fármaco	Dosis de impregnación	Dosis de mantenimiento	Efectos colaterales	Excreción
Grupo IA				
Sulfato de quinidina		Oral: 200-400 mg c/6 h	Diarrea, acúfenos, prolongación de QT, hipotensión, anemia, trombocitopenia	Hepática
Gluconato de quinidina		Oral: 324-628 mg c/8h		Hepática
Procainamida	IV: 15 mg/kg en 60 min	IV: 1-4 mg/min	Náusea, síndrome similar a lupus, agranulocitosis, prolongación de QT	Renal y hepática
		Oral: 500-1 000 mg c/4 h		
Liberación sostenida		Oral: 1 000-2 500 mg c/12 h		
Disopiramida		Oral: 100-300 mg c/6-8 h	Depresión miocárdica, bloqueo AV, prolongación QT, efectos anticolinérgicos	Renal y hepática
Liberación sostenida		Oral: 200-400 mg c/12 h		
Grupo IB				
Lidocaína	IV: 1 mg/kg en bolo seguido de 0.5 mg/kg en bolo c/8-10 min hasta 3 mg/kg en total	IV: 1-4 mg/min	Confusión, convulsiones, paro respiratorio	Hepática
Mexiletina		Oral: 150-300 mg c/8-12 h	Náusea, temblor, trastorno de la marcha	Hepática
Grupo IC				
Flecainida		Oral: 50-200 mg c/12h	Náusea, exacerbación de arritmia ventricular, prolongación de intervalos PR y QRS	Hepática y renal
Propafenona		Oral: 150-300 mg c/8h		Hepática
Grupo II				
Metoprolol	IV: 5-10 mg c/5 min × 3	Oral: 25-100 mg c/6 h	CHF, bradicardia, bloqueo AV, broncoespasmo	Hepática
Esmolol	IV: 500 μg/kg en 1 min	IV: 50 (μg/kg)/min		

(*continúa*)

CUADRO 130-3 FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS (*CONTINUACIÓN*)

Fármaco	Dosis de impregnación	Dosis de mantenimiento	Efectos colaterales	Excreción
Grupo III				
Amiodarona	Oral: 800-1 600 mg c/día × 1-2 semanas, luego 400-600 mg/día × 3 semanas	Oral: 100-400 mg c/día	Anormalidades tiroideas, fibrosis pulmonar, hepatitis, microdepósitos corneales, piel azulosa, QT prolongado	—
	IV: 150 mg en 10 min	IV: 1 mg/min × 6 h, luego 0.5 mg/min		
Ibutilida	IV (≥60 kg): 1 mg en 10 min, puede repetir después de 10 min	—	Taquicardia ventricular en entorchado, hipotensión, náusea	Hepática
Dofetilida		Oral: 125-500 µg c/12 h	Taquicardia ventricular en entorchado, cefalea, mareo	Renal
Sotalol		Oral: 80-160 mg c/12 h	Fatiga, bradicardia, exacerbación de arritmia ventricular	Renal
Grupo IV				
Verapamilo	IV: 2.5-10 mg en 3-5 min	IV: 2.5-10 mg/h Oral: 80-120 mg c/6-8 h	Bloqueo AV, CHF, hipotensión, estreñimiento	Hepática
Diltiazem	IV: 0.25 mg/kg durante 3-5 min; puede repetir 0.35 mg/kg después de 15 min	IV: 5-15 mg/h Oral: 30-60 mg c/6 h	—	Hepática
Otro				
Digoxina	IV, oral: 0.75-1.5 mg en 24 h	IV, oral: 0.125-0.25 mg c/día	Náusea, bloqueo AV, arritmias ventricular y supraventricular	Renal
Adenosina	IV: 6 mg en bolo rápido; si no hay efecto, bolo de 12 mg	—	Hipotensión transitoria o pausa auricular	—

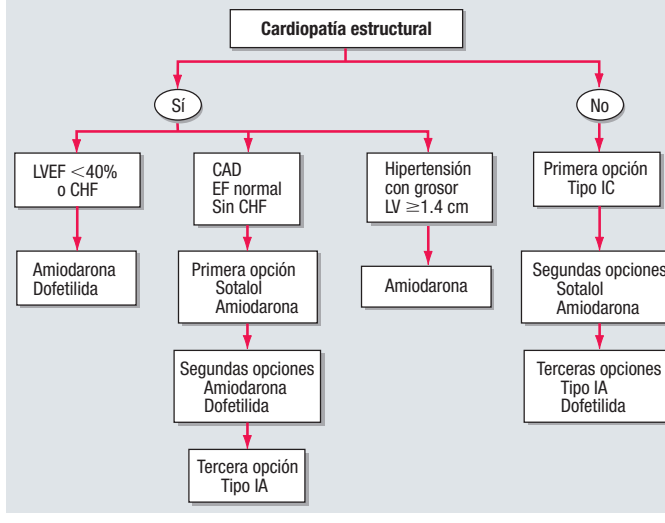


FIGURA 130-2. Recomendaciones para la selección de medicamentos antiarrítmicos que previenen la recurrencia de fibrilación auricular. Véase el **cuadro 130-3** para conocer la definición de los fármacos tipo IA y IC. Debe agregarse un fármaco bloqueador del nodo auriculoventricular (p. ej., bloqueador β, antagonista de los conductos del calcio o digoxina) a todos los medicamentos tipos IC y IA, así como a la dofetilida. LVEF, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; CHF, insuficiencia cardiaca congestiva; CAD, coronariopatía; EF, fracción de expulsión.

patía estructural, y se recomiendan los fármacos tipo III en presencia de disfunción ventricular izquierda o coronariopatía (**fig. 130-2**). La anticoagulación debe continuarse por un mínimo de tres semanas después de la cardioversión exitosa.

La ablación con catéter puede considerarse en la fibrilación auricular (*atrial fibrillation*, AF) sintomática recurrente que no responde a medidas farmacológicas.

SÍNDROME DE PREEXCITACIÓN (WPW)

La conducción ocurre a través de una vía accesoria entre las aurículas y los ventrículos. El ECG inicial casi siempre muestra un intervalo PR corto y ascenso "sucio" de QRS (onda δ) (**fig. 130-1J**). Las taquiarritmias relacionadas son de dos tipos.

- Taquicardia con complejo QRS angosto (conducción anterógrada a través del nodo AV). Tratar con cuidado con adenosina IV o un bloqueador β, verapamilo o diltiazem (**cuadro 130-2**).
- Taquicardia con complejo QRS ancho (conducción anterógrada a través de una vía accesoria); también puede relacionarse con fibrilación auricular con una frecuencia ventricular muy alta (>250/min), lo cual podría degenerar en fibrilación ventricular. Si hay daño hemodinámico está indicada la cardioversión inmediata; de lo contrario, se trata con procainamida IV o ibutilida (**cuadro 130-3**), no con digoxina, bloqueador β ni verapamilo.

Considerar la ablación con catéter de la vía accesoria para la prevención a largo plazo.

Para obtener una descripción más detallada, véase Marchlinski F, Cap. 226, pág. 1425 en HPMI-17.

131 Insuficiencia cardiaca congestiva y cardiopatía pulmonar

INSUFICIENCIA CARDIACA

Definición. Trastorno en el que el corazón es incapaz de bombear suficiente sangre a los tejidos con metabolismo activo o puede hacerlo sólo con una presión de llenado demasiado alta. Es importante identificar la naturaleza subyacente de la cardiopatía y los factores que desencadenan la insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF) aguda.

Cardiopatía subyacente. Incluye: 1) estados que disminuyen la función ventricular sistólica (coronariopatía, hipertensión, miocardiopatía dilatada, valvulopatía, cardiopatía congénita) y 2) estados de insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión conservada (p. ej., miocardiopatías restrictivas, miocardiopatía hipertrófica, fibrosis, trastornos endomiocárdicos), también denominada *insuficiencia diastólica.*

Factores agudos desencadenantes. Incluyen: 1) aumento del consumo de sodio, 2) falta de cumplimiento con los medicamentos para la CHF, 3) infarto miocárdico (*myocardial infarction*, MI) agudo (puede ser silencioso), 4) exacerbación de hipertensión, 5) arritmias agudas, 6) infecciones y fiebre, 7) embolia pulmonar, 8) anemia, 9) tirotoxicosis, 10) embarazo, 11) miocarditis aguda o endocarditis infecciosa y 12) ciertos fármacos (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos, verapamilo).

Síntomas. Se deben a la perfusión inadecuada de los tejidos periféricos (fatiga, disnea) y aumento de las presiones de llenado intracardiacas (ortopnea, disnea paroxística nocturna, edema periférico).

Exploración física. Distensión venosa yugular, S_3, congestión pulmonar (estertores, matidez sobre región de derrame pleural, edema periférico, hepatomegalia y ascitis). Es frecuente la taquicardia sinusal.

En pacientes con disfunción diastólica, a menudo hay S_4.

Laboratorio. La *radiografía torácica* a veces revela cardiomegalia, redistribución vascular pulmonar, líneas B de Kerley, derrames pleurales. La contracción ventricular izquierda y la disfunción diastólica pueden valorarse por *ecocardiografía* con registros Doppler. Además, la ecocardiografía permite identificar cardiopatía valvular, pericárdica o congénita, así como anormalidades en el movimiento regional de la pared típicas de la coronariopatía. La medición del péptido natriurético cerebral (*brain natriuretic peptide*, BNP) permite distinguir las causas cardiacas de las pulmonares de la disnea (>100 pg/ml en la insuficiencia cardiaca).

Trastornos que simulan CHF. Neumopatía. Bronquitis crónica, enfisema y asma (caps. 136 y 138); buscar producción de esputo, así como anormalidades en la radiografía torácica y pruebas de función pulmonar.

Otras causas de edema periférico. Hepatopatía, venas varicosas y edema cíclico, ninguno de los cuales causa distensión venosa yugular. El edema debido a disfunción renal a menudo se acompaña de aumento de la creatinina sérica y resultados anormales en el análisis urinario (cap. 49).

Rx Tratamiento de la insuficiencia cardiaca (véase fig. 131-1)

Se orienta al alivio sintomático, la eliminación de los factores desencadenantes, el control de la cardiopatía subyacente y la prevención de la remodelación cardiaca adversa. En el cuadro 131-1

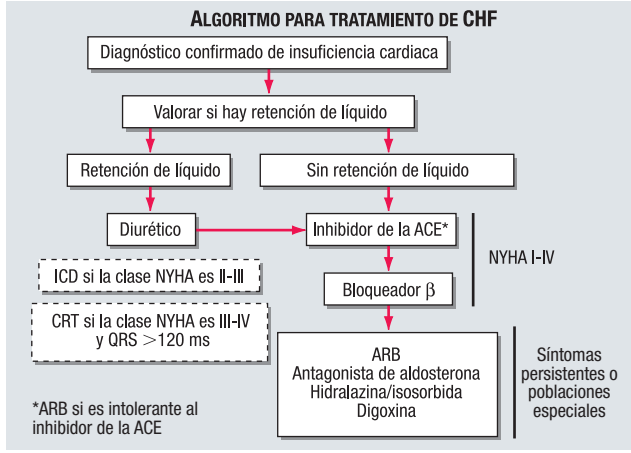


FIGURA 131-1. Algoritmo terapéutico para insuficiencia cardiaca crónica con fracción de expulsión baja.

se presenta una revisión del tratamiento; en particular, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (*angiotensin converting enzyme*, ACE) y los bloqueadores β son las bases del tratamiento en pacientes con fracción de expulsión (*ejection fraction*, EF) alterada. Una vez que aparecen los síntomas:

- *Disminuir la carga de trabajo cardiaco:* reducir la actividad física; incluir periodos de reposo en cama. Prevenir la trombosis venosa profunda en pacientes inmóviles con heparina, 5 000 U por vía subcutánea (SC) c/12 h, o enoxaparina, 40 mg SC cada día.
- *Controlar la retención excesiva de líquido:* 1) *Restricción del sodio alimentario* (eliminar alimentos salados, como papas fritas, sopas enlatadas, tocino, sal adicional en la mesa); requerimientos más estrictos (<2 g NaCl/día) en la CHF avanzada. Si existe hiponatriemia por dilución, restringir la ingestión de líquido (<1 000 ml/día). 2) *Diuréticos* (véase cap. 49): los *diuréticos de asa* [p. ej., furosemida (véase **cuadro 131-2**)] son los más potentes y a diferencia de las tiazidas, conservan su eficacia cuando la tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR) es menor de 25 ml/min. Se combina un diurético de asa con una tiazida o metolazona para obtener un mayor efecto. Los diuréticos ahorradores de potasio son auxiliares útiles para disminuir la pérdida de potasio; deben administrarse con cuidado si se combinan con un inhibidor de la ACE o un bloqueador del receptor para angiotensina (*angiotensin receptor blocker*, ARB) a fin de evitar la hiperpotasiemia.

  Durante la diuresis, medir el peso todos los días, se busca una pérdida de 1 a 1.5 kg por día.

- *Inhibidores de la ACE* (**cuadro 131-2**). Se recomiendan como tratamiento estándar inicial para la CHF. Los inhibidores de la ACE son dilatadores mixtos (arteriales y venosos); son muy eficaces y bien tolerados. Está demostrado que prolongan la vida de pacientes con CHF sintomática, también que retrasan el inicio de la CHF en individuos con disfunción asintomática del ventrículo izquierdo y que reducen la mortalidad cuando se inician poco después de un MI agudo. Los inhibidores de la ACE pueden causar hipotensión significativa en sujetos con hipovolemia, por lo que deben iniciarse en la dosis más baja (p. ej., captoprilo 6.25 mg orales c/8 h). Pueden sustituirse por un ARB (**cuadro 131-2**) si el paciente es intolerante al inhibidor de la ACE (por tos o angioedema). En su lugar considerar la hidralazina más un nitrato oral en personas que desarrollan hiperpotasiemia o insuficiencia renal con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

CUADRO 131-1 TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

1. Medidas generales
   a. Restringir la ingestión de sal
   b. Evitar antiarrítmicos para arritmias asintomáticas
   c. Evitar antiinflamatorios no esteroideos
   d. Inmunizar contra influenza y neumonía neumocócica
2. Diuréticos
   a. Administrar en pacientes con sobrecarga de volumen para alcanzar presión venosa yugular normal y aliviar el edema
   b. Pesaje diario para ajustar la dosis
   c. En caso de resistencia a diuréticos, administrar IV o usar dos diuréticos combinados (p. ej., furosemida más metolazona)
   d. Dopamina en dosis bajas para intensificar el flujo renal
3. Inhibidores de la ACE
   a. Para todo paciente con insuficiencia cardiaca sistólica de LV o disfunción de LV asintomática
   b. Contraindicaciones: K^+ sérico >5.5, insuficiencia renal avanzada (p. ej., creatinina >3 mg/100 ml), estenosis arterial renal bilateral, embarazo
4. Bloqueadores β
   a. Para personas con insuficiencia cardiaca clases II-III, combinado con inhibidor de la ACE y diuréticos
   b. Contraindicaciones: broncoespasmo, bradicardia sintomática o bloqueo cardiaco avanzado, insuficiencia cardiaca inestable o síntomas clase IV
5. Digitálicos
   a. Para individuos con síntomas persistentes de insuficiencia cardiaca sistólica (sobre todo si hay fibrilación auricular), agregado al inhibidor de la ACE, diuréticos, bloqueadores β
6. Otras medidas
   a. Considerar bloqueador del receptor para angiotensina o combinación de hidralazina y nitrato oral si el sujeto es intolerante al inhibidor de la ACE
   b. Considerar espironolactona en insuficiencia cardiaca clases III-IV
   c. Considerar resincronización ventricular en individuos con insuficiencia cardiaca clase III o IV y QRS >120 ms
   d. Considerar un desfibrilador cardioversor implantable (*implantable cardioverter-defibrillator*, ICD) en pacientes con insuficiencia cardiaca clase III y fracción de expulsión menor de 30%

Fuente: Modificado de E. Braunwald: HPMI-15, p. 1318.

- *Bloqueadores* β (**cuadro 131-2**). Administrados en dosis que se aumentan de manera gradual mejoran los síntomas y prolongan la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardiaca moderada (clase NYHA II-III) y EF baja. Después de estabilizar al enfermo con un inhibidor de la ACE y diurético, se inicia con una dosis baja y se aumenta en forma gradual [p. ej., carvedilol 3.125 mg c/12 h, duplicar cada dos semanas según la tolerancia hasta un máximo de 25 mg c/12 h (para peso <85 kg) o 50 mg c/12 h (para peso >85 kg)].
- La adición de antagonistas de la aldosterona, por ejemplo *espironolactona* 25 mg al día, con el tratamiento estándar en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada disminuye la mortalidad. También es probable que sus propiedades diuréticas sean beneficiosas y debe considerarse en individuos con síntomas de insuficiencia cardiaca clases III-IV.
- La *digoxina* es útil en la insuficiencia cardiaca causada por: 1) disfunción sistólica marcada (dilatación LV, EF baja, S_3) y 2) insuficiencia cardiaca relacionada con fibrilación auricular (AF) y frecuencia ventricular rápida. A diferencia de los inhibidores de la ACE y los bloqueadores β, la digoxina no prolonga la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardiaca, pero reduce las hospitalizaciones. No está indicada en la CHF debida a enfermedad pericárdica, miocardiopatía restrictiva o estenosis mitral (a menos que haya AF). La digoxina está contraindicada en miocardiopatía hipertrófica y en individuos con bloqueo de la conducción auriculoventricular.

CUADRO 131-2 FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA (EF <40%)

	Dosis inicial	Dosis máxima
Diuréticos		
Furosemida	20-40 mg c/día o c/12 h	400 mg/día[a]
Torsemida	10-20 mg c/día o c/12 h	200 mg/día[a]
Bumetanida	0.5-1.0 mg c/día o c/12h	10 mg/día[a]
Hidroclorotiazida	25 mg c/día	100 mg/día[a]
Metolazona	2.5-5.0 mg c/día o c/12h	20 mg/día[a]
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina		
Captoprilo	6.25 mg c/8 h	50 mg c/8 h
Enalaprilo	2.5 mg c/12 h	10 mg c/12 h
Lisinoprilo	2.5-5.0 mg c/día	20-35 mg c/día
Ramiprilo	1.25-2.5 mg c/12 h	2.5-5 mg c/12 h
Trandolaprilo	0.5 mg c/día	4 mg c/día
Bloqueadores del receptor para angiotensina		
Valsartán	40 mg c/12 h	160 mg c/12 h
Candesartán	4 mg c/día	32 mg c/día
Irbesartán	75 mg c/día	300 mg c/día[b]
Losartán	12.5 mg c/día	50 mg c/día
Bloqueadores del receptor β		
Carvedilol	3.125 mg c/12 h	25-50 mg c/12 h
Bisoprolol	1.25 mg c/día	10 mg c/día
Metoprolol, succinato CR	12.5-25 mg c/día	Dosis deseada 200 mg c/día
Tratamientos adicionales		
Espironolactona	12.5-25 mg c/día	25-50 mg c/día
Eplerenona	25 mg c/día	50 mg c/día
Combinación de hidralazina-dinitrato de isosorbida	10-25 mg/10 mg c/8 h	75 mg/40 mg c/8 h
Dosis fija de hidralazina-dinitrato de isosorbida	37.5 mg/20 mg (una tableta) c/8 h	75 mg/40 mg (2 tabletas) c/8 h
Digoxina	0.125 mg c/día	≤0.375 mg/día[b]

[a] La dosis debe ajustarse para reducir los síntomas congestivos del paciente.
[b] No se ha establecido la dosis objetivo.

La dosis de impregnación de digoxina se administra durante 24 h (0.5 mg por vía oral o IV, seguida de 0.25 mg c/6 h para alcanzar un total de 1.0 a 1.5 mg). La dosis subsiguiente (0.125 a 0.25 mg c/día) depende de la edad, el peso y la función renal; se guía con las mediciones de la concentración sérica de digoxina (mantener concentración <1.0 ng/ml).

La *toxicidad por digitálicos* puede desencadenarse por hipopotasiemia, hipoxemia, hipercalciemia, hipotiroidismo o isquemia miocárdica. Los primeros signos de toxicidad son anorexia, náusea y letargo. La *toxicidad cardiaca* incluye extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular; taquicardia auricular con bloqueo; paro sinusal y bloqueo sinoauricular; todos los grados de bloqueo cardiaco. La intoxicación *crónica* por digitálicos puede causar caquexia, ginecomastia, visión "amarilla" o confusión. Al primer signo de toxicidad por digitálicos se suspende el fármaco; hay que mantener la concentración sérica de potasio entre 4.0 y 5.0 mmol/L. Las bradiarritmias y el bloqueo AV a veces responden a atropina (0.6 mg IV); de no ser

así, es necesario un marcapasos temporal. Las arritmias ventriculares inducidas por digitálicos casi siempre se tratan con lidocaína (cap. 130). Se dispone de anticuerpos contra digoxina para sobredosis masiva.

- La administración crónica de los vasodilatadores orales hidralazina y dinitrato de isosorbida combinados a veces es provechosa para los pacientes que no toleran los inhibidores de la ACE ni los ARB; también se recomienda como parte del tratamiento estándar de personas de raza negra con insuficiencia cardiaca clases II-IV.
- En individuos hospitalizados más enfermos, el tratamiento vasodilatador IV (**cuadro 131-2**) se vigila mediante la colocación de un catéter arterial pulmonar y una línea arterial permanente. El nitroprusiato es un vasodilatador mixto potente para personas con aumento marcado de la resistencia vascular sistémica. Se metaboliza a tiocianato, luego se excreta por vía renal. Para evitar la toxicidad por tiocianato (convulsiones, alteración del estado mental, náusea) deben vigilarse las concentraciones de tiocianato en pacientes con disfunción renal y cuando se administra por más de dos días.

La *nesiritida* IV (**cuadro 131-3**), una preparación purificada del péptido natriurético cerebral, es un vasodilatador que disminuye la presión capilar pulmonar de enclavamiento y la disnea en pacientes con descompensación aguda de la CHF. Sólo debe usarse en individuos con insuficiencia cardiaca resistente.

- Los *inotrópicos IV* (véase **cuadro 131-3**) se administran a pacientes hospitalizados para síntomas resistentes o exacerbación aguda de CHF a fin de aumentar el gasto cardiaco. Están contraindicados en miocardiopatía hipertrófica. La *dobutamina* aumenta el gasto cardiaco sin causar vasoconstricción periférica ni taquicardia significativas. La *dopamina* en dosis bajas (1 a 5 [μg/kg]/min) facilita la diuresis; en dosis más altas (5-10 [μg/kg]/min) predominan los efectos inotrópicos positivos; la vasoconstricción periférica es mayor con dosis mayores de 10 (μg/kg)/min. La *milrinona* (0.375 [μg/kg]/min después de una dosis de impregnación de 50 μg/kg) es un inotrópico positivo sin efecto simpático y vasodilatador. Los vasodilatadores y los inotrópicos mencionados pueden administrarse juntos para obtener efecto aditivo.

CUADRO 131-3 FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

	Dosis inicial	Dosis máxima
Vasodilatadores		
Nitroglicerina	20 μg/min	40-400 μg/min
Nitroprusiato	10 μg/min	30-350 μg/min
Nesiritida	Bolo 2 μg/kg	0.01-0.03 μg/kg por min[a]
Inotrópicos		
Dobutamina	1-2 μg/kg por min	2-10 μg/kg por min[b]
Milrinona	Bolo 50 μg/kg	0.1-0.75 μg/kg por min[b]
Dopamina	1-2 μg/kg por min	2-4 μg/kg por min[b]
Levoximendán	Bolo 12 μg/kg	0.1-0.2 μg/kg por min[c]
Vasoconstrictores		
Dopamina para hipotensión	5 μg/kg por min	5-20 μg/kg por min
Adrenalina	0.5 μg/kg por min	50 μg/kg por min
Fenilefrina	0.3 μg/kg por min	3 μg/kg por min
Vasopresina	0.05 unidades/min	0.1-0.4 unidades/min

[a] Casi siempre <4 μg/kg/min.
[b] Los inotrópicos también tienen propiedades vasodilatadoras.
[c] Aprobado fuera de Estados Unidos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda.

Considerar un desfibrilador cardioversor implantable profiláctico para la insuficiencia cardiaca clases II-III y LVEF <30-35%. Los pacientes con LVEF <35%, CHF resistente o QRS >120 ms pueden ser elegibles para control del ritmo biventricular (tratamiento de resincronización cardiaca). Los individuos con enfermedad grave y esperanza de vida menor de seis meses que cumplen criterios estrictos son elegibles para un dispositivo de asistencia ventricular o trasplante cardiaco.

- Los pacientes con insuficiencia cardiaca de predominio diastólico se tratan con restricción de sal y diuréticos. Los bloqueadores β y los inhibidores de la ACE pueden amortiguar la activación neurohormonal.

CARDIOPATÍA PULMONAR

Crecimiento del ventrículo derecho (*right ventricle*, RV) derivado de neumopatía *primaria*; causa hipertrofia del RV y, al final, insuficiencia del RV. Las causas incluyen las siguientes.

- *Enfermedad parenquimatosa pulmonar o de vías respiratorias.* Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD), neumopatías intersticiales, bronquiectasias, fibrosis quística (caps. 138 y 141).
- *Enfermedad vascular pulmonar.* Embolia pulmonar recurrente, hipertensión pulmonar primaria (*primary pulmonary hypertension*, PHT) (cap. 134), vasculitis, anemia drepanocítica.
- *Ventilación mecánica inadecuada.* Cifoescoliosis, trastornos neuromusculares, obesidad marcada, apnea del sueño.

Síntomas. Dependen del trastorno subyacente, pero incluyen disnea, tos, fatiga y producción de esputo (en enfermedades parenquimatosas).

Exploración física. Son frecuentes la taquipnea, la cianosis y los dedos hipocráticos. Se percibe el choque del RV a lo largo del borde esternal izquierdo, P_2 intenso, S_4 derecho. Si hay insuficiencia ventricular derecha se eleva la presión venosa yugular, hay hepatomegalia con ascitis y edema de pies. Puede haber soplo de insuficiencia tricuspídea (cap. 117).

Laboratorio. ECG. Hipertrofia del RV y crecimiento de aurícula derecha (cap. 118); con frecuencia hay taquiarritmias.

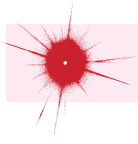
Estudios radiológicos. La radiografía torácica muestra crecimiento del RV y de la arteria pulmonar; si hay PHT se observa reducción gradual de las ramas arteriales pulmonares. La tomografía computadorizada del tórax identifica enfisema, neumopatía intersticial y embolia pulmonar aguda; la gammagrafía pulmonar de ventilación y perfusión es más confiable para el diagnóstico de tromboembolia pulmonar. Las pruebas de función pulmonar y los gases sanguíneos arteriales caracterizan a la neumopatía intrínseca.

Ecocardiograma. Hay hipertrofia del RV; la función del LV casi siempre es normal. La presión sistólica del RV se estima a partir de la medición Doppler del flujo que regresa por la válvula tricúspide. Si es difícil obtener imágenes por la presencia de aire en los pulmones distendidos, el volumen del RV y el grosor de la pared pueden valorarse en la imagen por resonancia magnética.

Rx Tratamiento de la cardiopatía pulmonar

Se orienta a la neumopatía subyacente y puede incluir broncodilatadores, antibióticos y oxígeno. Si existe insuficiencia en el RV se trata como insuficiencia cardiaca congestiva, con alimentación que contenga poco sodio y diuréticos; la digoxina debe administrarse con cuidado (la toxicidad es mayor por hipoxemia, hipercapnia y acidosis). Los diuréticos de asa también se emplean con precaución para prevenir la alcalosis metabólica significativa que amortigua el impulso respiratorio. Las taquiarritmias supraventriculares son frecuentes y se tratan con digoxina o verapamilo (casi siempre deben evitarse los bloqueadores β). Está indicada la anticoagulación crónica con

warfarina cuando la hipertensión pulmonar se acompaña de insuficiencia del RV. Consultar en el capítulo 140 el tratamiento de la embolia pulmonar, y en el capítulo 134, el tratamiento de la hipertensión pulmonar.



Para obtener una descripción más detallada, véase Mann DL, Cap. 227, pág. 1443 en HPMI-17.

132 Enfermedades de la aorta

ANEURISMA AÓRTICO

Es la dilatación anormal de la aorta abdominal o torácica; en la aorta ascendente casi siempre es secundario a necrosis quística de la túnica media; los aneurismas de la aorta descendente, torácica y abdominal, se deben sobre todo a ateroesclerosis. Las causas raras de los aneurismas son infecciones (sifilíticas, tuberculosas, micóticas) y vasculitis (p. ej., arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes).

Antecedentes. Es probable que no tenga manifestaciones clínicas, pero los aneurismas torácicos pueden causar dolor torácico profundo y difuso, disfagia, ronquera, hemoptisis, tos seca; los aneurismas abdominales a veces producen dolor abdominal o tromboembolia en las extremidades inferiores.

Exploración física. Los aneurismas abdominales a menudo son palpables, casi siempre en el área periumbilical. Los pacientes con aneurismas en la aorta ascendente pueden tener rasgos de síndrome de Marfan (HPMI-17, cap. 357).

Laboratorio. Hay que sospechar aneurisma torácico si la radiografía torácica es anormal (crecimiento de la silueta aórtica) y confirmarlo con *ecocardiografía, tomografía computadorizada* (*computed tomography,* CT) con contraste o *imagen por resonancia magnética* (*magnetic resonance imaging,* MRI). El aneurisma abdominal se confirma con una *radiografía simple de abdomen* (borde calcificado), *ecografía, CT, MRI* o *aortografía con contraste.* Si hay sospechas clínicas se realizan pruebas serológicas para sífilis, sobre todo si un aneurisma en la aorta ascendente muestra una capa delgada de calcificación.

Rx Tratamiento del aneurisma aórtico

Es indispensable controlar la hipertensión (cap. 124). Resección quirúrgica de los aneurismas aórticos torácicos mayores de 5.5 a 6 cm de diámetro (aneurismas aórticos abdominales >5.5 cm), en caso de dolor persistente a pesar del control de la presión arterial o cuando hay datos de expansión rápida. En pacientes con síndrome de Marfan, los aneurismas aórticos torácicos mayores de 5 cm casi siempre ameritan reparación.

DISECCIÓN AÓRTICA (fig. 132-1)

Es un trastorno que puede poner en peligro la vida y que consiste en que la interrupción de la íntima aórtica permite que la sangre cause disección dentro de la pared vascular; puede afectar

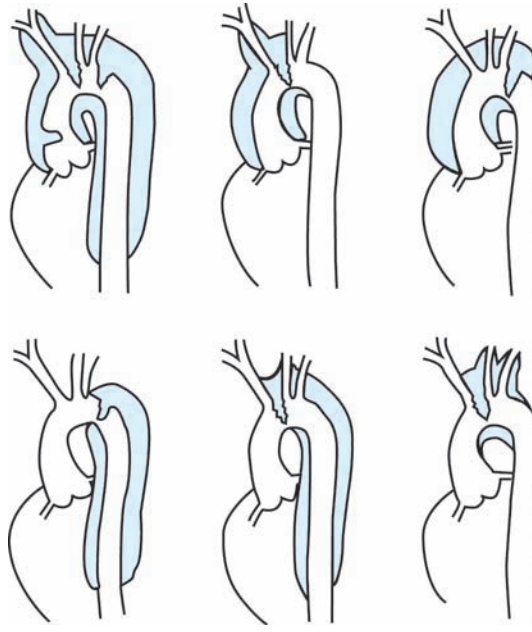


FIGURA 132-1. Clasificación de las disecciones aórticas. Clasificación de Stanford: los paneles superiores ilustran las disecciones tipo A que afectan la aorta ascendente, sin importar el sitio del desgarro y la extensión distal; las disecciones tipo B (paneles inferiores) afectan el segmento transversal o descendente de la aorta sin afectación de la aorta ascendente. Clasificación de DeBakey: la disección tipo I afecta la aorta ascendente a descendente (arriba a la izquierda); el tipo II se limita a la aorta ascendente o transversal, sin afectar el segmento descendente (arriba al centro + arriba a la derecha); la disección tipo III afecta sólo la aorta descendente (abajo a la izquierda). [*Tomada con autorización de DC Miller, en RM Doroghazi, EE Slater (eds.), Aortic Dissection. New York, McGraw-Hill, 1983.*]

a la aorta ascendente (tipo II), descendente (tipo III) o ambos segmentos (tipo I). Clasificación alternativa: tipo A, la disección afecta la aorta ascendente; tipo B, se limita a la aorta descendente. El daño de la aorta ascendente es la forma más letal. Los síndromes aórticos agudos variantes incluyen hematoma intramural sin colgajo de la íntima y úlcera ateroesclerótica penetrante.

Etiología. La disección de la aorta ascendente se relaciona con hipertensión, necrosis quística de la túnica media, y síndromes de Marfan y Ehlers-Danlos. Las disecciones de la aorta descendente se relacionan con ateroesclerosis e hipertensión. La incidencia aumenta en pacientes con coartación aórtica, válvula aórtica bicúspide y, raras veces, en el tercer trimestre del embarazo en mujeres por lo demás normales.

Síntomas. Inicio súbito de dolor torácico intenso anterior o posterior, de tipo "desgarrador"; el dolor máximo puede desplazarse si la disección se propaga. Los demás síntomas se relacionan con la obstrucción de las ramas aórticas (accidente vascular cerebral, infarto miocárdico), la disnea (insuficiencia aórtica aguda) o los síntomas de gasto cardiaco bajo por taponamiento cardiaco (disección hacia el saco pericárdico).

Exploración física. Con frecuencia hay taquicardia sinusal; si se produce taponamiento cardiaco hay pulso paradójico y frote pericárdico. Los hallazgos frecuentes incluyen asimetría del pulso ca-

CUADRO 132-1 TRATAMIENTO DE LA DISECCIÓN AÓRTICA

Régimen preferido	Dosis
Nitroprusiato sódico más un bloqueador β:	20-400 μg/min IV
Propranolol *o*	0.5 mg IV; luego 1 mg c/5 min, hasta 0.15 mg/kg en total
Esmolol *o*	500 μg/kg IV en 1 min; luego 50-200 (μg/kg)/min
Labetalol	20 mg IV en 2 min, luego 40-80 mg c/10-15 min hasta 300 mg máximo

rotídeo o braquial, insuficiencia aórtica y anormalidades neurológicas relacionadas con la interrupción del flujo carotídeo.

Laboratorio. *Radiografía torácica:* ensanchamiento del mediastino; la disección se puede confirmar con *CT, MR* o *ecografía* (en especial la ecocardiografía transesofágica). Muy pocas veces se requiere la aortografía porque la sensibilidad de estas técnicas incruentas es menor del 90%.

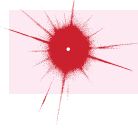
Rx Tratamiento de la disección aórtica

Reducir la contractilidad cardiaca y tratar la hipertensión para mantener una presión sistólica entre 100 y 120 mmHg con fármacos intravenosos (**cuadro 132-1**), como nitroprusiato sódico acompañado de un bloqueador β (se busca una frecuencia cardiaca de 60 latidos por minuto), seguidos de tratamiento oral. Si está contraindicado el bloqueador β, considerar verapamilo o diltiazem (véase cuadro 130-3). Los vasodilatadores directos (hidralazina, diazóxido) están contraindicados porque pueden aumentar la fuerza en cizalla. La disección aórtica ascendente (tipo A) amerita reparación urgente o, si el paciente puede estabilizarse con medicamentos, un procedimiento programado pronto. Las disecciones de la aorta descendente se estabilizan con medicamentos (para conservar la presión sistólica entre 110 y 120 mmHg) con antihipertensores orales (sobre todo bloqueadores β); no es necesaria la reparación quirúrgica inmediata, a menos que haya dolor continuo o extensión de la disección (en MRI o CT en serie cada seis a 12 meses).

OTRAS ANORMALIDADES DE LA AORTA

Enfermedad ateroesclerótica oclusiva de la aorta abdominal. Es muy frecuente en presencia de diabetes mellitus o tabaquismo. Los síntomas son claudicación intermitente de las nalgas y los muslos, e impotencia (síndrome de Leriche); hay ausencia de los pulsos femorales y otros distales. El diagnóstico se establece por mediciones incruentas de la presión en las piernas y análisis Doppler de la velocidad; se confirma con MRI, CT o aortografía. El control de los síntomas requiere tratamiento endovascular con catéter o la revascularización quirúrgica aortofemoral.

Enfermedad de Takayasu ("sin pulso"). Arteritis de la aorta y sus ramas principales en mujeres jóvenes. Hay anorexia, pérdida de peso, fiebre y transpiración nocturna. Los síntomas localizados se relacionan con la oclusión de las ramas aórticas (isquemia cerebral, claudicación y pérdida de pulsos en los brazos). La velocidad de eritrosedimentación aumenta, el diagnóstico se confirma con la aortografía. Los glucocorticoides y el tratamiento inmunosupresor pueden ser beneficiosos, pero la mortalidad es alta.



Para obtener una descripción más detallada, véase Creager MA, Loscalzo J, Cap. 242, pág. 1563 en HPMI-17.

133 Vasculopatías periféricas

Obstrucción o inflamación en el interior de las arterias, venas o linfáticos periféricos.

ARTERIOESCLEROSIS PERIFÉRICA

Antecedentes. La *claudicación intermitente* es el dolor muscular que aparece con el ejercicio; desaparece en forma rápida con el reposo. El dolor en nalgas y muslos sugiere vasculopatía aortoiliaca; el dolor de pantorrilla significa que el problema se ubica en la arteria femoral o poplítea. La obstrucción aterosclerótica más avanzada genera dolor durante el reposo; algunas veces se forman úlceras dolorosas en los pies (indoloras en los diabéticos).

Exploración física. Pulsos periféricos reducidos (índice tobillo:braquial <1.0), pérdida de la coloración de las extremidades con la elevación, rubor (enrojecimiento) con el decúbito. En ocasiones úlceras isquémicas o gangrena de los dedos de los pies.

Laboratorio. La ecografía Doppler de los pulsos periféricos antes y durante el ejercicio permite ubicar la estenosis; la angiografía con resonancia magnética o arteriografía con medio de contraste se lleva a cabo sólo cuando se contempla la posibilidad de realizar cirugía reconstructiva o una angioplastia.

Rx Tratamiento de la arterioesclerosis

En la mayoría de los pacientes se puede recurrir al tratamiento médico con un programa diario de ejercicio, ciertos cuidados de los pies (en especial los diabéticos), el control de la hipercolesterolemia y la desbridación circunscrita de las úlceras. La suspensión del tabaquismo es muy importante. Algunos enfermos advierten cierta mejoría con la farmacoterapia (pentoxifilina o cilostazol). En caso de claudicación pronunciada, dolor de reposo o gangrena, se puede realizar una cirugía reconstructiva arterial. Algunos casos se resuelven por medio de una angioplastia o endoprótesis transluminal percutánea.

OTRAS ENFERMEDADES QUE OBSTRUYEN LA CIRCULACIÓN ARTERIAL PERIFÉRICA

Embolia arterial. La causa es un trombo o vegetación dentro del corazón o la aorta o de manera paradójica de un trombo venoso a través de una desviación intracardiaca de derecha a izquierda.

Antecedentes. Dolor o adormecimiento súbito en una extremidad sin claudicación previa.

Exploración física. Ausencia de pulso, palidez e hipotermia en la porción de la extremidad distal a la obstrucción. La lesión se identifica por medio de angiografía.

Rx Tratamiento de la embolia arterial

Se administra heparina intravenosa para prevenir la propagación del coágulo. En caso de isquemia aguda y pronunciada, está indicado realizar una embolectomía endovascular o quirúrgica de inmediato. El tratamiento con trombolíticos (p. ej., activador del plasminógeno o urocinasa) es eficaz en los trombos dentro de un vaso ateroesclerótico o una derivación arterial.

Ateroembolia. Subtipo de obstrucción arterial aguda causada por la embolización de fibrina, plaquetas y restos de colesterol provenientes de ateromas más proximales o un aneurisma; es típica después de una instrumentación intraarterial. Según su ubicación, causa accidente vascular cerebral, insuficiencia renal o dolor e hipersensibilidad en el tejido enfermo. Las ateroembolias de las extremidades inferiores provocan síndrome de los dedos de los pies azules, que en ocasiones degenera en necrosis y gangrena. El tratamiento es de apoyo. En caso de episodios recurrentes se opera la porción proximal del vaso ateroesclerótico o el aneurisma.

Trastornos vasoespásticos. Se manifiestan por el fenómeno de Raynaud, en el que la exposición al frío genera una respuesta trifásica de color: los dedos pierden su color, luego aparecen cianóticos y por último exhiben rubor. Casi siempre es un trastorno benigno, pero cuando aparece necrosis, es unilateral o aparece después de los 50 años, se debe sospechar de una enfermedad de fondo (**cuadro 133-1**).

Rx Tratamiento de los trastornos vasoespásticos

Mantener las extremidades calientes; en algunos casos son útiles los antagonistas de los conductos del calcio (p. ej., nifedipina XL 30 a 90 mg orales, diario) o antagonistas adrenérgicos α (p. ej., prazosin, 1 a 5 mg cada 8 h).

Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger). Enfermedad de varones jóvenes y fumadores que abarca las extremidades tanto inferiores como superiores; se produce una reacción inflamatoria no ateromatosa en las venas y arterias pequeñas que genera tromboflebitis superficial y obstrucción arterial con úlceras o gangrena de los dedos. El paciente debe dejar de fumar.

TRASTORNOS VENOSOS

Tromboflebitis superficial. Trastorno benigno que se caracteriza por eritema, hipersensibilidad y edema a lo largo de la vena enferma. El tratamiento conservador incluye aplicación de calor local, elevación de la extremidad y antiinflamatorios como ácido acetilsalicílico. Algunas enfermedades más delicadas como celulitis o linfangitis simulan este trastorno, pero se acompañan de fiebre, escalofríos, linfadenopatía y estrías superficiales y rojas a lo largo de los linfáticos inflamados.

CUADRO 133-1 CLASIFICACIÓN DEL FENÓMENO DE RAYNAUD

Fenómeno de Raynaud primario o idiopático: enfermedad de Raynaud
Fenómeno secundario de Raynaud
- Colagenopatías vasculares: esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, dermatomiositis, polimiositis
- Obstrucción arterial: arterioesclerosis de las extremidades, tromboangitis obliterante, obstrucción arterial aguda, síndrome del estrecho torácico superior
- Hipertensión pulmonar
- Trastornos neurológicos: patología de los discos intervertebrales, siringomielia, tumores de la médula espinal, accidente vascular cerebral, poliomielitis, síndrome del túnel del carpo
- Discrasias sanguíneas: aglutininas frías, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, trastornos mieloproliferativos, macroglobulinemia de Waldenström
- Traumatismos: lesión por vibración, trombosis de la arteria cubital, choque eléctrico, lesiones por frío, por escribir a máquina o con el teclado de la computadora o por tocar el piano
- Fármacos: derivados de la ergotamina, metisergida, bloqueadores de los receptores adrenérgicos β, bleomicina, vinblastina, cisplatino

CUADRO 133-2 ENFERMEDADES QUE SE ASOCIAN AL AUMENTO DEL RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA

Cirugía: ortopédica, torácica, abdominal y genitourinaria
Neoplasias: páncreas, pulmón, ovario, testículo, vías urinarias, mamas, estómago
Traumatismos: fracturas de columna, pelvis, fémur, tibia
Inmovilización: infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, accidente vascular cerebral, convalecencia posoperatoria
Embarazo: uso de estrógenos (como terapia de sustitución o como anticonceptivo)
Hipercoagulación: resistencia a la proteína C activada; mutación de la protrombina 20210A; deficiencia de antitrombina III, proteína C o proteína S; anticuerpos antifosfolípidos; enfermedades mieloproliferativas; disfibrinogenemia; coagulación intravascular diseminada
Venulitis: tromboangitis obliterante, enfermedad de Behçet, homocistinuria
Trombosis venosa profunda previa

Trombosis venosa profunda. Situación más grave que puede generar embolias pulmonares (cap. 140). Es más frecuente en los pacientes sometidos a reposo prolongado en cama, los que padecen de alguna enfermedad debilitante crónica y aquéllos con cáncer (**cuadro 133-2**).

Antecedentes. Dolor o hipersensibilidad en pantorrillas o muslos, casi siempre unilateral; en ocasiones es asintomática y su primera manifestación es una embolia pulmonar.

Exploración física. A menudo normal; edema o hipersensibilidad circunscrita a la palpación profunda sobre la vena afectada.

Laboratorio. La prueba del dímero D es sensible pero inespecífica para el diagnóstico. El estudio incruento de mayor utilidad es la ecografía de las venas profundas con Doppler. Estos estudios incruentos son más sensibles para la trombosis venosa proximal (tercio superior de la extremidad inferior) y menos sensibles para la trombosis venosa profunda de la pantorrilla. Se recurre a la venografía cuando el diagnóstico es incierto. También la resonancia magnética es útil para el diagnóstico de trombosis venosa profunda proximal y de las venas pélvicas o vena cava superior o inferior.

Rx Tratamiento de los trastornos venosos

Anticoagulación sistémica con heparina [bolo de 5 000 a 10 000 U seguido de infusión IV continua para mantener un tiempo de tromboplastina parcial de 2 × normal (o usando un nomograma: bolo de 80 U/kg seguido de una infusión inicial de 18 U/kg/h)] o bien heparina de bajo peso molecular (p. ej., enoxaparina, 1 mg/kg subcutáneo cada 12 h) seguida de warfarina por vía oral (superponer con la heparina cuando menos durante cuatro o cinco días y prolongar mínimo durante tres meses en caso de lesión en las venas profundas proximales). La dosis de warfarina se ajusta para mantener un tiempo de protrombina con un INR de 2.0 a 3.0.

La trombosis venosa profunda se previene con la recomendación al paciente de deambular después de una cirugía y la administración de una dosis reducida de heparina no fraccionada durante el reposo en cama prolongado (5 000 U subcutáneas cada 8 a 12 h) o heparina de bajo peso molecular (p. ej., enoxaparina, 40 mg subcutáneos al día) combinada con botas neumáticas. Después de una cirugía de rodilla o cadera, un esquema eficaz consiste en administrar warfarina (INR 2.0 a 3.0). Las heparinas de bajo peso molecular también son efectivas para prevenir la trombosis venosa profunda después de una cirugía general u ortopédica.

Insuficiencia venosa crónica. Es secundaria a una trombosis venosa profunda previa o a insuficiencia valvular venosa y se manifiesta en forma de dolor sordo y crónico en la pierna que aumenta al permanecer de pie durante un tiempo prolongado, edema y várices superficiales. Algunas veces genera eritema, hiperpigmentación y celulitis recurrente; en los maléolos mediales y laterales se

forman úlceras. Una parte importante del tratamiento es usar medias compresivas y elevar las piernas.

LINFEDEMA

Edema crónico e indoloro, por lo general de las extremidades inferiores. Algunas veces es primario (hereditario) y otras es secundario a lesión u obstrucción de los linfáticos (p. ej., linfangitis recurrente, tumor, filariosis).

Exploración física. Durante las primeras fases se acompaña de edema con fóvea; el edema crónico es duro y *sin* fóvea. Se debe distinguir de la insuficiencia *venosa* crónica, que revela hiperpigmentación, dermatitis por estasis y várices superficiales.

Laboratorio. Ecografía, tomografía computadorizada o resonancia magnética de abdomen o pelvis para identificar las lesiones obstructivas. Linfangiografía o linfogammagrafía (rara vez) para confirmar el diagnóstico. En caso de edema *unilateral* se debe distinguir de trombosis venosa profunda por medio de algún estudio venoso incruento (véase antes).

Rx Tratamiento del linfedema

1) Observar una higiene meticulosa de los pies para prevenir las infecciones, 2) elevar las extremidades inferiores, 3) usar medias compresivas o botas de compresión neumática. Se debe evitar el consumo de diuréticos para *prevenir* una hipovolemia intravascular.

Para una descripción más detallada, véase Creager MA, Loscalzo J, Cap. 243, pág. 1568, en HPMI-17.

134 Hipertensión pulmonar

Definición. Aumento de la presión de la arteria pulmonar por neumopatía vascular o parenquimatosa, aumento de la presión de llenado del lado izquierdo del corazón o una combinación de ambas. En el **cuadro 134-1** se enumeran las causas más frecuentes. La hipertensión pulmonar es la causa principal de cardiopatía pulmonar (cap. 131).

Síntomas. Disnea de esfuerzo, fatiga, angina (por isquemia del ventrículo derecho), síncope, edema periférico.

Exploración física. Distensión venosa yugular, levantamiento del ventrículo derecho, P_2 acentuado, S_4 en el lado derecho. En las fases avanzadas aparece insuficiencia tricuspídea.

Laboratorio. La *radiografía de tórax* exhibe una arteria pulmonar central hipertrófica. El *electrocardiograma* (ECG) muestra hipertrofia ventricular y auricular derecha. La ecocardiografía muestra hipertrofia del ventrículo y aurícula derechos; la presión sistólica del ventrículo derecho se calcula por medio del trazo de Doppler de la insuficiencia tricuspídea (cap. 118). Las *pruebas funcionales*

CUADRO 134-1 CAUSAS DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

Hipertensión arterial pulmonar
Hipertensión pulmonar primaria
Colagenopatías vasculares (p. ej., CREST, esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide)
Desviaciones congénitas de la circulación general a la pulmonar (p. ej., comunicación interventricular, persistencia del conducto arterioso, comunicación interauricular)
Hipertensión porta
Infección por VIH
Uso de anorexígenos (p. ej., fenfluraminas)
Hipertensión venosa pulmonar
Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (p. ej., hipertrofia ventricular izquierda, coronariopatía)
Estenosis o insuficiencia mitral
Neuropatía e hipoxemia
Neumopatía obstructiva crónica
Neumopatía intersticial
Apnea del sueño
Hipoventilación crónica
Tromboembolias pulmonares
Embolia pulmonar aguda (cap. 140)
Embolia pulmonar crónica

Nota: CREST, calcinosis, fenómeno de Raynaud, lesiones esofágicas, esclerodactilia y telangiectasias (síndrome).

pulmonares permiten identificar la neumopatía obstructiva o restrictiva; a menudo se acompaña de una capacidad deficiente para la difusión de CO. La *gammagrafía pulmonar de ventilación y perfusión* o la tomografía computadorizada de tórax de alta resolución con medio de contraste permite identificar la tromboembolia pulmonar. La *concentración de ANA* se incrementa en las colagenopatías vasculares. En las personas con riesgo se debe realizar una *prueba del VIH*. El *cateterismo cardiaco* permite medir con precisión las presiones de la arteria pulmonar, el gasto cardiaco, identificar desviaciones vasculares congénitas de fondo; durante el procedimiento también se puede valorar la respuesta a los vasodilatadores de acción corta.

En la **figura 134-1** se resume la investigación de los pacientes con hipertensión pulmonar inexplicable.

HIPERTENSIÓN PULMONAR PRIMARIA

Variedad de hipertensión pulmonar muy poco frecuente (dos casos por millón) y muy grave. La mayoría de los pacientes se encuentra entre el cuarto y quinto decenios de la vida, predomina en mujeres más que en varones; hasta 20% de los casos es de tipo familiar. El síntoma principal es la disnea, a menudo de inicio gradual. La supervivencia promedio es menor de tres años en ausencia de tratamiento.

Exploración física. Onda *a* prominente en el trazo del pulso de la vena yugular, levantamiento ventricular derecho, S_2 desdoblado con P_2 acentuado. La fase terminal se caracteriza por signos de insuficiencia cardiaca derecha. Radiografía de tórax: prominencia del ventrículo derecho y de la arteria pulmonar central. Las arterias pulmonares se adelgazan en forma repentina. Pruebas funcionales pulmonares: por lo general son normales o con un leve defecto restrictivo. ECG: cre-

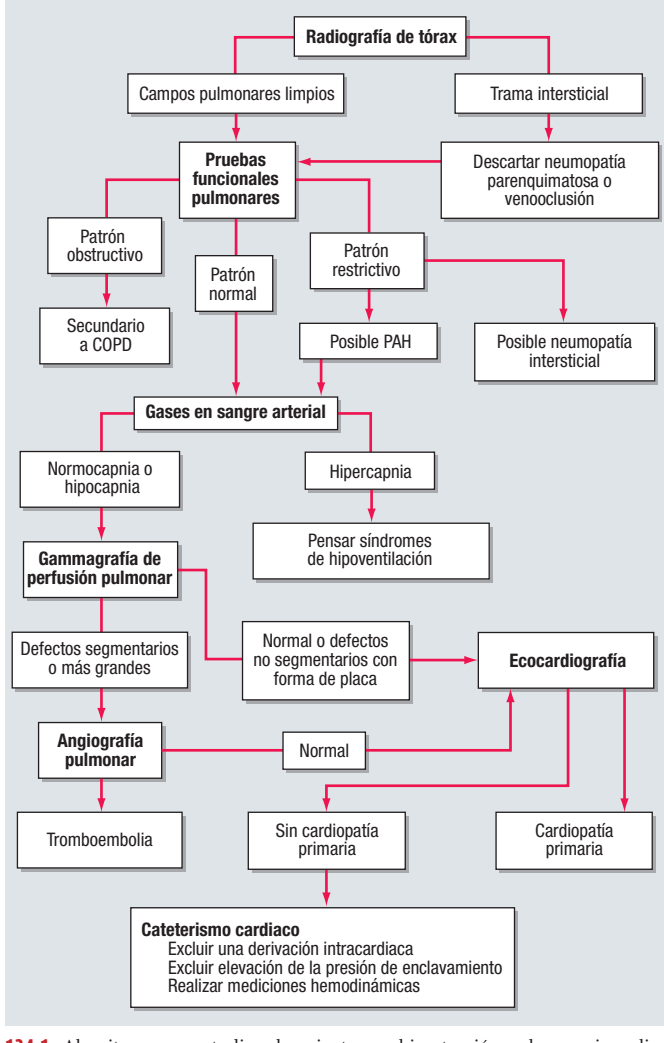


FIGURA 134-1. Algoritmo para estudiar al paciente con hipertensión pulmonar inexplicable. Nota: COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*), enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PAH (*pulmonary arterial hypertension*), hipertensión arterial pulmonar. (*Adaptada con la autorización de S Rich: HPMI-17*).

cimiento ventricular derecho, desviación del eje hacia la derecha e hipertrofia ventricular derecha. Ecocardiografía: hipertrofia auricular y ventricular derechas e insuficiencia triscuspídea.

Diagnóstico diferencial. Se deben excluir otras enfermedades del corazón, pulmón y vasos pulmonares. Las pruebas funcionales pulmonares permiten identificar una neumopatía crónica que genera hipertensión pulmonar y cardiopatía pulmonar. También se deben excluir las enfermeda-

des intersticiales (pruebas funcionales pulmonares, tomografía computadorizada) e hipertensión pulmonar hipóxica (gases en sangre arterial, Sa_{O_2}). Asimismo, se realiza una gammagrafía de perfusión pulmonar para excluir la posibilidad de embolias pulmonares crónicas. En algunos casos es necesario realizar una tomografía computadorizada espiral, arteriografía pulmonar o incluso obtener una biopsia de pulmón abierto para distinguir entre la embolia pulmonar y la hipertensión arterial pulmonar idiopática. En raras ocasiones la hipertensión pulmonar es causada por una parasitosis (esquistosomosis, filariosis). Las cardiopatías que se deben excluir son estenosis de la arteria pulmonar y la válvula pulmonar. Asimismo, se deben buscar cortocircuitos de la arteria pulmonar, ventriculares y auriculares con vasculopatía pulmonar (reacción de Eisenmenger). También se debe excluir una estenosis mitral silenciosa por medio de una ecocardiografía.

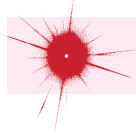
Rx Tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria

Reducir la actividad física, administrar diuréticos en caso de edema periférico, oxígeno complementario cuando la PO_2 es reducida y warfarina por tiempo prolongado (INR ideal = 2.0 a 3.0).

Cuando los vasodilatadores de acción corta son útiles durante la prueba aguda en el laboratorio de cateterismo se administran altas dosis de *antagonistas de los conductos del calcio* (p. ej., hasta 240 mg diario de nifedipina), pero se debe vigilar la posibilidad de hipotensión o recrudecimiento de la insuficiencia cardiaca derecha.

En los pacientes con síntomas resistentes avanzados, algunas opciones para mejorar los síntomas y la clase funcional son las prostaglandinas [*epoprostenol* (que se ha demostrado que prolonga la supervivencia) por medio de un catéter venoso central o *treprostinil* por medio de una bomba de infusión subcutánea continua] y el receptor oral de los receptores de la endotelina *bosentan*.

En algunos enfermos con insuficiencia cardiaca derecha persistente se debe contemplar la posibilidad de un trasplante pulmonar.



Para una descripción más detallada, véase Rich S, Cap. 244, pág. 1576, en HPMI-17.

135 Fisiología respiratoria y estudios para el diagnóstico pulmonar

FISIOLOGÍA RESPIRATORIA

El aparato respiratorio comprende no sólo los pulmones, sino también la pared torácica, la circulación pulmonar y el sistema nervioso central. Se describirán tres tipos principales de alteraciones del aparato respiratorio: actividad respiratoria, circulación pulmonar e intercambio de gases.

Alteraciones de la fisiología respiratoria. Una parte importante de la respiración consiste en llevar gas a los alvéolos. Las pruebas funcionales respiratorias se utilizan para valorar la fisiología respiratoria. En la **figura 135-1** aparece la clasificación de los volúmenes pulmonares, que se miden por medio de las pruebas funcionales respiratorias. La espirometría mide la exhalación forzada desde la capacidad pulmonar total (*total lung capacity*, TLC) hasta el volumen residual (*residual volume*, RV); las medidas principales en esta prueba son el volumen espiratorio forzado en 1 s (*forced expiratory volume*, FEV_1) y la capacidad vital forzada (*forced vital capacity*, FVC). Para obtener una curva de flujo-volumen se trazan en una gráfica los índices del flujo espiratorio contra los volúmenes pulmonares. Los demás volúmenes pulmonares, incluida la capacidad pulmonar total y el volumen residual, se miden en circunstancias estáticas por medio de dilución con helio o pletismografía. Los volúmenes pulmonares y los índices de flujo suelen compararse con los valores normales de la población que se ajustan según la edad, la estatura, el sexo y la raza del paciente.

Las pruebas funcionales respiratorias permiten identificar dos patrones principales de una fisiología respiratoria anormal: restrictivo y obstructivo (**cuadros 135-1** y **135-2**). La presencia de obstrucción se establece por un índice reducido de FEV_1/FVC, y la magnitud de la obstrucción se

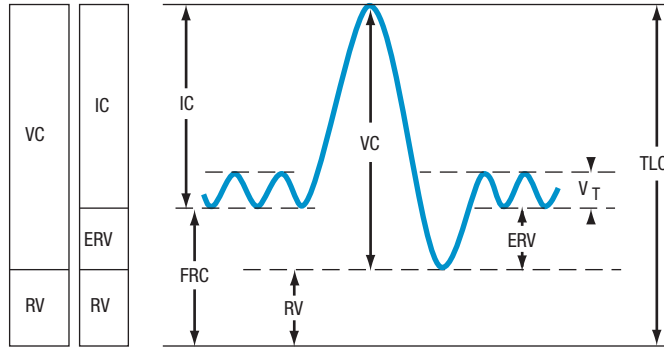


FIGURA 135-1. Volúmenes pulmonares, en un esquema de bloques (*izquierda*) y en un trazo espirográfico (*derecha*). TLC, capacidad pulmonar total; VC, capacidad vital; RV, volumen residual; IC, capacidad inspiratoria; ERV, volumen de reserva espiratoria; FRC, capacidad residual funcional; V_T, volumen corriente. (*Tomada de SE Weinberger: Principles of Pulmonary Medicine, 4a. ed. Philadelphia, Saunders, 2004; con autorización.*)

CUADRO 135-1 PRINCIPALES ENFERMEDADES DEL APARATO RESPIRATORIO SEGÚN LA CATEGORÍA DIAGNÓSTICA

Obstructivas	
Asma	Bronquiectasias
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Fibrosis quística
	Bronquiolitis
Restrictivas-parenquimatosas	
Sarcoidosis	Neumoconiosis
Fibrosis pulmonar idiopática	Neumopatía intersticial farmacológica o por radiaciones
Restrictivas-extraparenquimatosas	
Neuromusculares	Pared torácica
Debilidad o parálisis diafragmática	Xifoescoliosis
Miastenia grave	Obesidad
Síndrome de Guillain-Barré	Espondilitis anquilosante
Distrofias musculares	
Lesión de la columna cervical	

define según la magnitud de la reducción del FEV_1. Durante la obstrucción aérea, la capacidad pulmonar total puede ser normal o excesiva y el volumen residual es alto. Cuando la obstrucción aérea es grave a menudo la capacidad pulmonar total disminuye.

La presencia del patrón restrictivo se establece por una reducción de los volúmenes pulmonares, en especial de la capacidad pulmonar total. Cuando una patología parenquimatosa pulmonar provoca restricción, también disminuye el volumen residual, pero el índice FEV_1/FVC es normal. Por el contrario, cuando el defecto restrictivo de la respiración se debe a una causa extraparenquimatosa, como debilidad neuromuscular o alguna anormalidad de la pared torácica, la repercusión sobre el volumen residual y el índice FEV_1/FVC es más variable.

Alteraciones de la circulación pulmonar. En condiciones normales los vasos pulmonares reciben el gasto del ventrículo derecho (~5 L/min) a una presión reducida. La presión media normal de la arteria pulmonar (*pulmonary artery pressure*, PAP) es de 15 mmHg. Cuando el gasto cardiaco aumenta, por lo general la resistencia vascular pulmonar (*pulmonary vascular resistance*, PVR) desciende, lo que conduce a sólo pequeños incrementos de la PAP promedio.

CUADRO 135-2 ALTERACIONES DE LA FISIOLOGÍA RESPIRATORIA EN DIVERSAS CATEGORÍAS DE NEUROPATÍAS

	Capacidad pulmonar total	Volumen residual	Capacidad vital	Volumen espiratorio
Obstructiva	N a ↑	↑	↓	↓
Restrictiva				
Parenquimatosa pulmonar	↓	↓	↓	N a ↑
Extraparenquimatosa-debilidad neuromuscular	↓	Variable	↓	Variable
Extraparenquimatosa-deformidad de la pared torácica	↓	Variable	↓	N

Nota: N, normal.

Para valorar los vasos pulmonares es necesario medir las presiones vasculares pulmonares y el gasto cardiaco con el fin de obtener la resistencia vascular pulmonar. La resistencia vascular pulmonar aumenta con la hipoxemia (por vasoconstricción), trombos intramurales (por una reducción del área transversal a causa de una obstrucción) o con la destrucción de los vasos pulmonares pequeños (por cicatrización o pérdida de las paredes alveolares).

Cualquier enfermedad del aparato respiratorio que provoca hipoxemia puede causar hipertensión pulmonar. Sin embargo, los individuos más propensos a padecer hipertensión pulmonar son los pacientes con hipoxemia prolongada por enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumopatía intersticial, trastornos de la pared torácica y obesidad-hipoventilación-apnea del sueño. Cuando enferman de manera directa los vasos pulmonares, como sucede en las embolias pulmonares recurrentes, el principal mecanismo por el que aumenta la resistencia vascular pulmonar es la reducción del área transversal de la vasculatura pulmonar, y no la hipoxemia.

Alteraciones en el intercambio de gases. Las principales funciones del aparato respiratorio son extraer CO_2 de la sangre que penetra en la circulación pulmonar y llevar O_2 a la sangre que abandona la circulación pulmonar. El volumen corriente normal es de unos 500 ml y la frecuencia respiratoria normal es de 15 respiraciones por minuto, lo que genera una ventilación total por minuto de unos 7.5 L/min. Gracias al espacio muerto anatómico, la ventilación alveolar aproximada es de 5 L/min. El intercambio de gases depende de la ventilación alveolar y no de la ventilación total por minuto.

La presión parcial de CO_2 en la sangre arterial (Pa_{CO_2}) es directamente proporcional a la cantidad de CO_2 que se produce por minuto ($\dot{V}_{CO_2}$) e inversamente proporcional a la ventilación alveolar ($\dot{V}A$).

$$Pa_{CO_2} = 0.863 \times \dot{V}_{CO_2}/\dot{V}A$$

Para que el intercambio de gases sea normal es necesaria una difusión suficiente de gas entre los alvéolos y capilares pulmonares. La difusión se mide según la capacidad de difusión del pulmón para una concentración reducida de monóxido de carbono (DLCO). Esta medida se corrige según la hemoglobina del paciente. Las anormalidades de la difusión rara vez provocan hipoxemia arterial durante el reposo, pero generan hipoxemia durante el ejercicio. El intercambio de gases depende en gran parte del equilibrio entre la ventilación y la perfusión.

El intercambio de gases suele valorarse según los gases en sangre arterial, que ofrecen una medida de la presión parcial de O_2 y CO_2. El contenido real de O_2 en la sangre depende de la P_{O_2} y la hemoglobina. La diferencia alveoloarterial de O_2 [gradiente (A − a)] ofrece información de gran utilidad durante la valoración de las anormalidades en el intercambio de gases. El gradiente (A − a) normal es <15 mmHg antes de los 30 años de edad, pero aumenta con la edad. Para calcular el gradiente (A − a) se debe calcular la P_{O_2} alveolar ($P_{A_{O_2}}$):

$$PA_{O_2} = FI_{O_2} \times (PB - P_{H_2O}) - Pa_{CO_2}/R$$

donde FI_{O_2} = fracción inspirada de O_2 (0.21 al respirar aire ambiente), PB = presión barométrica (760 mmHg a nivel del mar), P_{H_2O} = presión del vapor de agua (47 mmHg cuando el aire se satura a 37°C) y R = cociente respiratorio (relación entre producción de CO_2 y consumo de O_2, que por lo general se supone que es de 0.8). El gradiente (A − a) se calcula restando la Pa_{O_2} real a la $P_{A_{O_2}}$ calculada.

La eficacia con que se elimina CO_2 se refleja en la presión parcial de CO_2 que se mide en sangre arterial. La oximetría es un método incruento de gran utilidad que se emplea de manera generalizada para valorar la saturación de O_2, pero no ofrece información sobre la Pa_{CO_2}. Otras limitaciones de la oximetría son su falta relativa de sensibilidad a los cambios de la oxigenación cuando la Pa_{O_2} es >60 mmHg, problemas para obtener una señal adecuada cuando disminuye la perfusión cutánea y la imposibilidad de distinguir la oxihemoglobina de las demás variedades de hemoglobina, como carboxihemoglobina y methemoglobina.

Mecanismos de la fisiología respiratoria anormal. Los cuatro mecanismos básicos de la hipoxemia son: 1) reducción de la P_{O_2} inspirada, 2) hipoventilación, 3) cortocircuito y 4) desequilibrio entre ventilación y perfusión. Tanto la P_{O_2} inspirada reducida (p. ej., por una altitud elevada) como la hipoventilación (caracterizada por aumento de la Pa_{CO_2}), reducen la oxigenación arterial al disminuir la oxigenación alveolar; por lo tanto, el gradiente (A − a) es normal. Las derivaciones (p. ej., intracardiacas) provocan hipoxemia al desviar la sangre de los capilares alveolares. Una derivación se caracteriza por un gradiente (A − a) elevado y es relativamente resistente a la mejor oxigenación con O_2 complementario. La causa más frecuente de hipoxemia es el desequilibrio entre ventilación y perfusión; se acompaña de un gradiente (A − a) elevado pero el O_2 complementario corrige la hipoxemia al aumentar el contenido de O_2 de la sangre en las regiones con un índice reducido de ventilación y perfusión. En la figura 135-2 se muestra un algoritmo para estudiar al paciente hipoxémico.

La hipercapnia es secundaria a una ventilación alveolar deficiente. Algunos factores que pueden contribuir son: 1) aumento en la producción de CO_2, 2) reducción del impulso respiratorio, 3) disfunción de la bomba respiratoria o aumento de la resistencia de las vías respiratorias y 4) el intercambio de gases ineficaz (por aumento del espacio muerto o desequilibrio entre ventilación y perfusión).

La hipoxemia de reposo rara vez es secundaria a una anormalidad de la disfunción, pero se puede medir la capacidad de difusión pulmonar para establecer la integridad funcional de la membrana alveolocapilar. Las enfermedades que alteran de manera exclusiva a las vías respiratorias no reducen la capacidad difusora pulmonar. Esta capacidad disminuye en las neumopatías intersticiales, el enfisema y la neumopatía vascular. La capacidad difusora pulmonar aumenta en la hemorragia alveolar y la insuficiencia cardiaca congestiva.

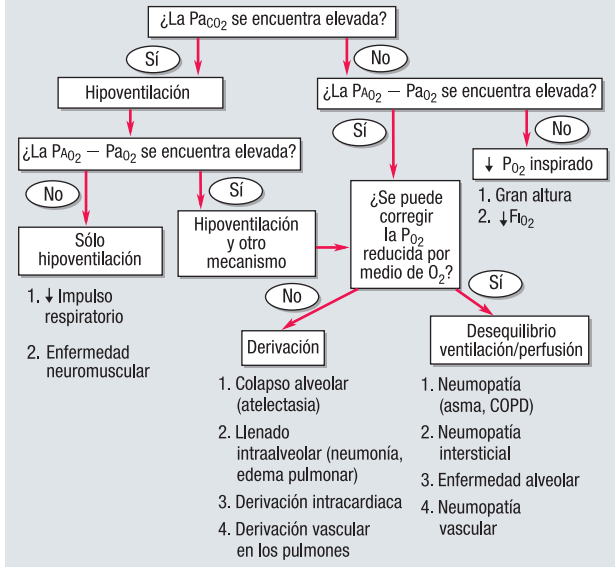


FIGURA 135-2. Diagrama de flujo que muestra los pasos que deben seguirse en el diagnóstico del paciente con hipoxemia (Pa_{O_2} <80 mmHg). En los individuos ≤30 años de edad la $P_{A_{O_2}} - Pa_{O_2}$ suele ser <15 mmHg y aumenta ~3 mmHg por decenio después de los 30 años. COPD, enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (*Tomada de SE Weinberger: Principles of Pulmonary Medicine, 4a. ed. Philadelphia, Saunders, 2004; con autorización.*)

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Técnicas incruentas. Estudios radiográficos. Por lo general la primera técnica diagnóstica que se utiliza en un paciente que manifiesta síntomas respiratorios es la radiografía de tórax, casi siempre en proyecciones posteroanterior y lateral. Con algunas excepciones (p. ej., neumotórax), el patrón radiográfico no es lo suficientemente específico como para establecer el diagnóstico, sino que sirve para *detectar* enfermedades, valorar su magnitud y guiar la investigación diagnóstica ulterior. En la radiografía de tórax se puede detectar una opacificación circunscrita que se clasifica como nódulo (diámetro <3 cm), una tumoración (diámetro ≥ 3 cm) o un infiltrado. En el caso de la neumopatía intersticial, la radiografía exhibe un patrón alveolar intersticial o nodular. Asimismo, revela derrames pleurales y neumotórax, además de anormalidades de los hilios y el mediastino.

La tomografía computadorizada de tórax se usa de manera generalizada para esclarecer las anormalidades radiográficas. Las ventajas que ofrece la tomografía frente a la radiografía son: 1) la posibilidad de distinguir estructuras sobrepuestas en una imagen transversal; 2) la mejor evaluación de la densidad de los tejidos, lo que permite valorar con precisión el tamaño y la densidad de los nódulos pulmonares y mejora la identificación de ciertas anormalidades adyacentes a la pared torácica, como un problema pleural; 3) con el medio de contraste IV permite distinguir las estructuras vasculares de las no vasculares; 4) con la angiografía, permite detectar embolias pulmonares, y 5) puesto que ofrece más detalles, facilita la observación de enfermedades parenquimatosas y de las vías respiratorias, incluidos el enfisema, las bronquiectasias y la neumopatía intersticial.

Existen otras técnicas de obtención de imágenes que se utilizan con menos frecuencia para valorar las enfermedades respiratorias. La utilidad de la resonancia magnética es menor que la de la tomografía, pero se prefiere para valorar los problemas cardiovasculares intratorácicos y distinguir las estructuras vasculares de las no vasculares sin utilizar medio de contraste IV. La ecografía tampoco se utiliza para valorar el parénquima pulmonar, pero permite identificar anormalidades pleurales y guiar la toracocentesis en caso de un derrame pleural. La angiografía pulmonar facilita la valoración del sistema arterial pulmonar en busca de tromboembolias venosas, pero ha sido sustituida en gran parte por la angiografía por tomografía computadorizada.

Medicina nuclear. La gammagrafía pulmonar de ventilación y perfusión se utiliza para valorar la tromboembolia pulmonar, pero ha sido sustituida en gran parte por la angiografía digital. La tomografía con emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) permite valorar la captación y el metabolismo de un análogo de la glucosa marcado con isótopos radiactivos. La actividad metabólica de las lesiones malignas es mayor, de manera que la PET es útil para valorar los nódulos pulmonares en busca de posible cáncer y para clasificar el cáncer pulmonar.

Examen del esputo. El esputo se obtiene por medio de expectoración espontánea o se induce al inhalar un aerosol irritante como solución salina hipertónica. El esputo se distingue de la saliva por la presencia de células epiteliales bronquiales y macrófagos alveolares, en oposición a células del epitelio escamoso. El examen del esputo comprende la inspección macroscópica del color, el olor y la presencia de sangre, así como la tinción de Gram y un cultivo bacteriano. Algunas veces el cultivo del esputo expectorado proporciona resultados confusos cuando se contamina con flora bucofaríngea. En la muestra de esputo también se buscan otros microorganismos patógenos como micobacterias, hongos y virus. Las muestras de esputo inducidas con solución salina hipertónica se tiñen para buscar *Pneumocystis jiroveci*.

Pruebas de función respiratoria. Como ya se describió en este capítulo, las pruebas funcionales respiratorias revelan en ocasiones anormalidades de la función de las vías respiratorias, alteraciones del volumen pulmonar y trastornos del intercambio gaseoso. También ofrecen medidas objetivas de la respuesta terapéutica, por ejemplo, a los broncodilatadores.

Procedimientos cruentos. Broncoscopia. La broncoscopia es un procedimiento que permite observar de manera directa el árbol traqueobronquial. En la mayor parte de los casos se utiliza

un broncoscopio de fibra óptica, pero el broncoscopio rígido es de gran utilidad en ciertas circunstancias como una hemorragia abundante o para extraer un cuerpo extraño. El broncoscopio flexible permite observar las vías respiratorias; identificar anormalidades endobronquiales como tumores y hemorragia, y obtener muestras por medio de irrigación, cepillado, biopsia o lavado. En la irrigación se introduce solución salina estéril por medio del broncoscopio hasta la superficie de una lesión; una parte de la solución se succiona de nuevo a través del broncoscopio y se realiza un análisis citológico y se buscan microorganismos. El cepillado bronquial se obtiene de la superficie de una lesión endobronquial o de un tumor o infiltrado más distal (si es posible bajo guía fluoroscópica) para realizar análisis citológicos y microbiológicos. La pinza para biopsia se utiliza para tomar una muestra de una lesión endobronquial o bien se introduce en el tejido alveolar peribronquial (a menudo bajo guía fluoroscópica) para obtener una biopsia transbronquial de una lesión pulmonar más distal. La biopsia transbronquial es muy útil para diagnosticar infecciones difusas, diseminación linfangítica de cáncer y enfermedades granulomatosas. Dos complicaciones de la biopsia transbronquial son hemorragia y neumotórax.

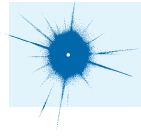
El lavado broncoalveolar es un complemento de la broncoscopia con fibra óptica que permite obtener células y líquido de espacios aéreos distales. Después de enclavar el broncoscopio en una vía respiratoria subsegmentaria se introduce solución salina que luego se succiona de nuevo a través del broncoscopio para su análisis, que comprende citología, microbiología y recuento celular. Este procedimiento es muy útil en el diagnóstico de neumonía por *P. jiroveci* y otras infecciones.

Cirugía de tórax con video. La cirugía de tórax con video, también conocida como toracoscopia, es de gran utilidad para el diagnóstico de lesiones pleurales, infiltrados y nódulos parenquimatosos periféricos. Este tipo de cirugía consiste en la introducción de un tubo rígido con una cámara a través de un trócar hasta el espacio pleural; de esta manera es posible introducir instrumentos y manipularlos a través de distintas incisiones intercostales. Este procedimiento ha sustituido en gran parte a la "biopsia abierta", en la que se debe realizar una toracotomía.

Aspiración pulmonar percutánea con aguja. Se introduce una aguja a través de la pared torácica y hasta una lesión pulmonar para aspirar material que se somete a análisis citológico y microbiológico. Por lo general se realiza bajo guía digital. Una desventaja de este procedimiento es el error de las muestras, que suelen ser muy pequeñas.

Toracocentesis y biopsia pleural. La toracocentesis se debe llevar a cabo como uno de los primeros pasos en la valoración de un derrame pleural de causa incierta. El análisis del líquido pleural permite definir la causa del derrame (cap. 143). Además, la toracocentesis en la que se obtiene un gran volumen es terapéutica porque reduce la disnea. Asimismo, se puede realizar una biopsia pleural cerrada en caso de derrame pleural, pero ésta ha sido sustituida en gran parte por la cirugía de tórax con video.

Mediastinoscopia. Para valorar un tumor o ganglio linfático en el mediastino, a menudo se necesita una biopsia. La mediastinoscopia se realiza por vía supraesternal, donde se introduce un mediastinoscopio rígido por medio del cual se pueden obtener muestras para biopsias. Los ganglios linfáticos con ubicación paratraqueal izquierda o aortopulmonar requieren una mediastinostomía paraesternal para obtener una biopsia.



Para una descripción más detallada, véase Lipson DA, Weinberger SE, Cap. 245, pág. 1583, en HPMI-17; Weinberger SE, Rosen IM, Cap. 246, pág. 1586, en HPMI-17, y Manaker S, Weinberger SE, Cap. 247, pág. 1593, en HPMI-17.

136 Asma

Definición y epidemiología. El asma es un síndrome que se caracteriza por obstrucción de las vías respiratorias que varía tanto de manera espontánea como con el tratamiento específico. La inflamación crónica de las vías respiratorias provoca una respuesta exagerada de las mismas a diversos elementos desencadenantes que generan obstrucción de las vías respiratorias y síntomas respiratorios como disnea y sibilancias. Por lo general los asmáticos tienen una función pulmonar normal con obstrucción periódica intermitente de las vías respiratorias, pero un subgrupo padece de obstrucción crónica.

La prevalencia del asma ha aumentado en forma considerable en los últimos 30 años. En los países desarrollados, alrededor del 10% de los adultos y 15% de los niños padece de asma. La mayoría de los asmáticos es atópico y a menudo padece de rinitis alérgica o eccema. Asimismo, el asma casi siempre empieza durante la infancia. Muy pocos asmáticos carecen de atopia (pruebas de punción cutánea negativas a los alergenos más comunes y una concentración sérica normal de IgE total). Estas personas, que en ocasiones se conocen como *asmáticos intrínsecos*, por lo general padecen de asma del adulto. El asma laboral es secundaria a diversas sustancias químicas como diisocianato de tolueno y anhídrido trimetílico y también comienza durante la edad adulta.

En los asmáticos, la obstrucción de las vías respiratorias y los síntomas respiratorios aumentan en respuesta a diferentes factores desencadenantes. Los alergenos inhalados constituyen mecanismos desencadenantes potentes de asma en los individuos con hipersensibilidad específica. Las infecciones víricas de las vías respiratorias superiores a menudo exacerban el asma. Los bloqueadores adrenérgicos β aumentan los síntomas asmáticos y se deben evitar en estos pacientes. Asimismo, el ejercicio con frecuencia aumenta los síntomas asmáticos, que suelen comenzar una vez que se termina el ejercicio. Otros mecanismos que aumentan los síntomas asmáticos son la contaminación ambiental, algunos contactos laborales y el estrés.

Valoración clínica del paciente. Antecedentes. Los síntomas respiratorios más frecuentes en el asma son sibilancias, disnea y tos. A menudo estos síntomas varían en cada persona y cambian de manera espontánea o con la edad, la estación del año y el tratamiento. Algunas veces los síntomas empeoran durante la noche y los despertares nocturnos indican que el asma no se ha controlado. Es importante definir la gravedad de los síntomas asmáticos, la necesidad de administrar esteroides, hospitalizar al paciente o administrar tratamiento en cuidados intensivos. Asimismo, se debe establecer el tipo de desencadenantes del asma en cada paciente y su exposición más reciente a los mismos.

Exploración física. Es importante buscar signos de insuficiencia respiratoria, como la taquipnea, el uso de los músculos accesorios de la respiración y la cianosis. En la exploración pulmonar, algunas veces se identifican sibilancias y estertores en todo el tórax y por lo general son más intensos durante la espiración. Las sibilancias circunscritas indican la presencia de una lesión endobronquial. También es importante buscar datos alérgicos nasales, sinusales o cutáneos. Cuando el asma se estabiliza, la exploración física debe ser normal.

Pruebas funcionales pulmonares. La espirometría a menudo revela obstrucción aérea, con reducción del FEV_1 y el índice FEV_1/FVC. Sin embargo, en ocasiones la espirometría es normal, en especial cuando el tratamiento de los síntomas asmáticos es adecuado. La manera como se demuestra que el asma es reversible con broncodilatadores es mediante un aumento ≥200 ml del volumen espiratorio forzado en 1 s (*forced expiratory volume*, FEV_1) y ≥12% del FEV_1 basal entre 15 y 20 min después de administrar un agonista β de acción corta (por lo general dos inhalaciones de albuterol MDI o 180 μg). Muchas veces el asma es reversible con broncodilatadores pero en ocasiones

el tratamiento farmacológico óptimo reduce este potencial reversible con los broncodilatadores. El paciente puede utilizar el flujo espiratorio máximo (*peak expiratory flow,* PEF) para vigilar la estabilidad de su asma de manera objetiva en casa. No se suelen medir los volúmenes pulmonares, pero en algunos casos se observa aumento de la capacidad pulmonar total y del volumen residual. La capacidad difusora para el monóxido de carbono casi siempre es normal.

Otros análisis. Las pruebas hematológicas no suelen ser útiles. La biometría hemática exhibe eosinofilia. La IgE específica para determinados alergenos inhalados (prueba de radioalergosorbencia *[radioallergosorbent test,* RAST]) o las pruebas cutáneas ayudan a establecer los mecanismos que desencadenan el problema. La IgE sérica total se incrementa en forma considerable en la aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Datos radiográficos. La radiografía de tórax por lo general es normal. En las exacerbaciones agudas se observa en ocasiones un neumotórax. En la aspergilosis broncopulmonar alérgica se observan infiltrados pulmonares eosinófilos. En el examen sistemático de un individuo con asma no se suele llevar a cabo una tomografía computadorizada de tórax, pero en ocasiones ésta exhibe bronquiectasias centrales en caso de aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Diagnóstico diferencial. El diagnóstico diferencial del asma comprende otras enfermedades que provocan sibilancias y disnea. La obstrucción de las vías respiratorias superiores a causa de un tumor o un edema laríngeo simula un episodio asmático, pero en la exploración física se identifica estridor en las vías respiratorias de mayor tamaño. La presencia de sibilancias circunscritas en el tórax indica un tumor endobronquial o un cuerpo extraño. La insuficiencia cardiaca congestiva ocasiona sibilancias, pero suele acompañarse de estertores bibasilares. Las neumonías eosinofílicas y el síndrome de Churg-Strauss se manifiestan por sibilancias. La disfunción de las cuerdas vocales simula un asma grave y algunas veces se requiere una laringoscopia directa para establecer el diagnóstico. Cuando el asma comprende obstrucción crónica de las vías respiratorias es muy difícil distinguirla de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Rx Tratamiento del asma crónica

Cuando es posible identificar y eliminar un mecanismo desencadenante específico de los síntomas asmáticos, ésta es la mejor parte del tratamiento. En casi todos los casos se requiere tratamiento farmacológico. Los dos tipos principales de medicamentos son broncodilatadores, que alivian en forma rápida los síntomas al relajar el músculo liso de las vías respiratorias, y los reguladores, que reducen la inflamación de las vías respiratorias.

Broncodilatadores

La clase de broncodilatadores que más se utiliza son los agonistas adrenérgicos β_2, que relajan el músculo liso de las vías respiratorias al activar a los receptores adrenérgicos β_2. En el tratamiento del asma se utilizan dos tipos de agonistas β_2 inhalados: los de acción corta (*short-acting* β_2 *agonists,* SABA) y los de acción prolongada (*long-acting* β_2 *agonists,* LABA). Los agonistas adrenérgicos β_2 de acción corta, que comprenden al albuterol, actúan con rapidez y su acción se prolonga hasta 6 h. Son medicamentos eficaces de rescate, pero su uso excesivo significa que el control del asma es inadecuado. Estos fármacos previenen el asma de esfuerzo si se administran antes del ejercicio. Los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada comprenden al salmeterol y al formoterol; su acción comienza con más lentitud pero dura más de 12 h. La combinación de estos fármacos con corticoesteroides inhalados reduce las exacerbaciones asmáticas y ofrece un tratamiento excelente a largo plazo en los casos moderados o más graves.

Dos efectos colaterales de los agonistas adrenérgicos β_2 son temblores musculares y palpitaciones. Estos efectos son más pronunciados con las presentaciones orales, que no suelen administrarse. Además, existe preocupación sobre el riesgo de mortalidad de los agonistas adrenérgi-

cos β_2 que no se ha resuelto por completo. Los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada que no se combinan con esteroides inhalados aumentan este riesgo.

Otros broncodilatadores disponibles son los anticolinérgicos y la teofilina. Existen presentaciones de acción corta y acción prolongada de los anticolinérgicos que se utilizan con frecuencia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Al parecer son menos eficaces que los agonistas adrenérgicos β_2 en el asma y se utilizan sólo cuando los demás medicamentos para el asma no han controlado el problema. La teofilina posee efectos tanto broncodilatadores como antiinflamatorios, pero no se utiliza de manera generalizada por los posibles efectos adversos de una concentración plasmática alta.

Tratamiento regulador

Los reguladores más eficaces en el asma son los corticoesteroides inhalados. Casi siempre se administran dos veces al día y existe una gran variedad de corticoesteroides inhalados como fluticasona, triamcinolona, budesonida, flunisolida y beclometasona. Aunque no alivian de inmediato los síntomas, las molestias respiratorias y la función pulmonar a menudo mejoran dentro de los primeros días después de haber iniciado el tratamiento. Los corticoesteroides inhalados reducen los síntomas del asma por ejercicio, los síntomas nocturnos y las exacerbaciones agudas.

Dos efectos colaterales son la disfonía y la candidosis bucal. Estos efectos se reducen al mínimo con una cámara de inhalación y con enjuagues bucales después de consumir el medicamento.

Los corticoesteroides sistémicos constituyen otro tipo de tratamiento regulador del asma. Son de gran utilidad en las exacerbaciones asmáticas agudas, pero los corticoesteroides orales o IV se deben evitar en el tratamiento crónico del asma por sus numerosos efectos adversos potenciales. Los antileucotrienos, como el montelukast y el zafirlukast, son de gran utilidad en algunos casos. El cromoglicato disódico y el nedocromilo sódico tienen un uso limitado por su acción tan breve y efectos moderados. El omalizumab es un anticuerpo que neutraliza a la IgE; su inyección subcutánea reduce las exacerbaciones asmáticas agudas en los asmáticos graves. Sin embargo, es caro y se utiliza sólo en ciertos pacientes con IgE sérica total alta y síntomas asmáticos resistentes al tratamiento.

Estrategia terapéutica global

Además de reducir su contacto con los desencadenantes ambientales, los pacientes deben recibir un tratamiento gradual según la gravedad de su enfermedad (**fig. 136-1**). Los asmáticos con síntomas intermitentes y leves reciben agonistas β_2 de acción corta según sea necesario. Si los utilizan más de tres veces por semana, significa que necesitan algún regulador, por lo general un corticoesteroide inhalado. Cuando los síntomas no se controlan con estos fármacos, se agrega un agonistas β_2 de acción prolongada. Si tampoco éstos alivian los síntomas se aumenta la dosis de los corticoesteroides inhalados o bien se agrega otro regulador.

EXACERBACIONES ASMÁTICAS

Manifestaciones clínicas. Las exacerbaciones asmáticas son periodos en los que empeoran los síntomas asmáticos y que algunas veces son peligrosos. Estas exacerbaciones por lo general son desencadenadas por infecciones víricas de las vías respiratorias superiores, pero también existen otros mecanismos. Los síntomas comprenden disnea, sibilancias y opresión torácica. La exploración física revela pulso paradójico, taquipnea, taquicardia e hiperinsuflación pulmonar. Las pruebas funcionales pulmonares revelan reducción del FEV_1 y PEF. Algunas veces se acompaña de hipoxemia; la P_{CO_2} disminuye por hipoventilación. La P_{CO_2} normal o ascendente indica insuficiencia respiratoria inminente.

Rx Tratamiento de las exacerbaciones del asma

La base del tratamiento de una exacerbación asmática es administrar dosis altas de agonistas β_2 de acción corta y corticoesteroides sistémicos. Los primeros se administran mediante un nebu-

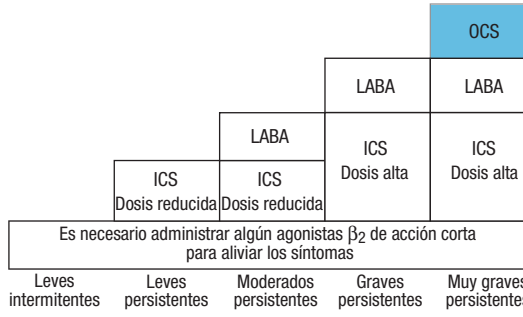


FIGURA 136-1. Estrategia gradual del tratamiento asmático según la gravedad del asma y la posibilidad de controlar los síntomas. ICS [*inhaled corticosteroid*], corticoesteroides inhalados; LABA [*long-acting* β_2*-agonists*], agonistas β_2 de acción prolongada; OCS [*oral corticosteroid*], corticoesteroides orales.

lizador o inhalador con cámara de inhalación; al principio se necesitan dosis muy frecuentes (cada hora o más). Se pueden administrar corticoesteroides IV, como metilprednisolona (p. ej., 80 mg IV c/8 h), aunque también se utilizan los corticoesteroides orales. Se administra oxígeno complementario para mantener una saturación adecuada de oxígeno (>90%). En caso de insuficiencia respiratoria, el paciente se conecta a un respirador y se tiene cuidado de utilizar la menor presión necesaria en las vías respiratorias y presión positiva al final de la espiración intrínseca. Las infecciones bacterianas rara vez desencadenan una exacerbación asmática, por lo que no se administran antibióticos en forma sistemática.

Para corregir las exacerbaciones asmáticas antes de que sean graves, los pacientes deben recibir planes de acción por escrito con instrucciones para administrarse el tratamiento necesario según los síntomas respiratorios y la reducción del flujo espiratorio máximo.

Para una descripción más detallada, véase Barnes PJ, Cap. 248, pág. 1596, en HPMI-17.

137 Neumopatías de origen ambiental

La predisposición a padecer ciertas neumopatías depende de determinados factores ambientales. En este capítulo se describirán las principales exposiciones laborales y químicas. Sin embargo, muchas otras exposiciones no laborales en lugares cerrados, como el humo del tabaco (cáncer pulmonar), el gas radón (cáncer pulmonar) y la cocina rústica (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) también se deben descartar. El tamaño de las partículas es un factor importante para establecer la repercusión de la exposición ambiental sobre el aparato respiratorio. Las partículas que miden más de 10 μm de diámetro son capturadas en las vías respiratorias superiores. Las partículas que miden de 2.5 a 10 μm de diámetro se depositan en el árbol traqueobronquial superior, mientras que las partículas más pequeñas llegan hasta los alvéolos.

ESTRATEGIA ANTE EL PACIENTE CON UNA NEUMOPATÍA DE ORIGEN AMBIENTAL

La historia clínica detallada constituye un paso esencial, puesto que existen numerosos tipos de neumopatías de origen laboral (neumoconiosis) que simulan enfermedades que no tienen relación con algún factor ambiental. Además del tipo de trabajo que realiza el paciente, las exposiciones ambientales específicas, el uso de dispositivos para proteger las vías respiratorias y la ventilación en el sitio de trabajo ofrecen información importante. También es útil conocer la cronología de los síntomas en relación con el horario de trabajo del paciente.

La radiografía de tórax es de gran utilidad en la valoración de las neumopatías de origen ambiental, pero en ocasiones exagera o minimiza la repercusión funcional de las neumoconiosis. Las pruebas funcionales pulmonares permiten valorar la gravedad del trastorno, pero no sugieren un diagnóstico específico. Los cambios en la espirometría antes y después de un turno de trabajo, ofrecen información sobre la broncoconstricción en los casos en los que se sospecha asma laboral. Ciertos patrones radiográficos son distintivos de determinadas neumopatías de origen laboral; la radiografía de tórax se utiliza de manera generalizada y la tomografía computadorizada de tórax ofrece una valoración más detallada.

EXPOSICIONES LABORALES Y NEUMOPATÍAS

Polvos inorgánicos. Enfermedades relacionadas con el asbesto. Además del contacto con el asbesto durante la elaboración de sus productos (desde minería hasta manufactura), los obreros tienen contacto con esta sustancia en la construcción de barcos y otros tipos de construcción (p. ej., instalación de tuberías, elaboración de calderas) y en la manufactura de la ropa de seguridad y los materiales de fricción (p. ej., revestimiento de los frenos y el embrague). Además de la exposición que sufren los trabajadores en estas áreas, la exposición de otras personas que sólo son espectadoras (p. ej., cónyuges) genera algunas asbestosis.

Diversas enfermedades del aparato respiratorio se han vinculado con la exposición al asbesto. Las placas pleurales indican que ha habido exposición al asbesto, pero no suelen ser sintomáticas. La neumopatía intersticial, a menudo denominada asbestosis, es similar desde el punto de vista patológico y radiográfico a la fibrosis pulmonar idiopática; se acompaña de un defecto restrictivo en las pruebas funcionales pulmonares. La asbestosis se manifiesta hasta 10 años después de la exposición y no existe tratamiento específico.

La exposición al asbesto también provoca derrames pleurales benignos. Es muy clara la relación del cáncer pulmonar con la exposición al asbesto, pero no suele manifestarse hasta 15 años después de la exposición inicial. El riesgo de padecer cáncer pulmonar aumenta en forma exponencial con el tabaquismo. Además, los mesoteliomas (tanto pleurales como peritoneales) tienen una relación íntima con la exposición al asbesto, pero son independientes del tabaquismo. El contacto relativamente breve con el asbesto genera en ocasiones un mesotelioma, que no suele manifestarse durante varias décadas después de la exposición inicial. Para el diagnóstico de un mesotelioma es necesario obtener una biopsia de tejido pleural, casi siempre por medio de una cirugía toracoscópica.

Silicosis. La silicosis es secundaria al contacto con sílice libre (cuarzo cristalino), lo que sucede en la minería, el corte de piedras, las industrias abrasivas (p. ej., fabricación de la piedra, el barro, el vidrio y el cemento), la fundición y la extracción de cantera. Una exposición de gran magnitud en un periodo corto (hasta de 10 meses), genera silicosis aguda, que es similar en términos patológicos a la proteinosis alveolar pulmonar y se acompaña de un patrón característico en la tomografía computadorizada de tórax conocido como "pavimento loco". La silicosis aguda en ocasiones es grave y progresiva; la irrigación del pulmón completo ofrece algunos beneficios terapéuticos.

La exposición más prolongada genera una silicosis simple con pequeñas opacidades circulares en los lóbulos superiores de los pulmones. La calcificación de los ganglios linfáticos hiliares confiere un aspecto característico de "cáscara de huevo". La fibrosis nodular progresiva genera tumores mayores de 1 cm de diámetro en los casos complicados. Cuando estos tumores crecen demasiado se utiliza el término *fibrosis masiva progresiva*. Puesto que la inmunidad celular es deficiente, los individuos con silicosis tienen más riesgo de padecer tuberculosis, infecciones micobacterianas atípicas y micosis. El sílice es también un carcinógeno pulmonar.

Neumoconiosis de los trabajadores de la industria del carbón. El contacto laboral con el polvo de carbón predispone a la neumoconiosis de los trabajadores de la industria del carbón, que es menos frecuente entre los obreros del lado oeste de Estados Unidos gracias al menor riesgo que representa el carbón bituminoso localizado en esa región. La neumoconiosis simple del trabajador de la industria del carbón se define en términos radiográficos por la presencia de opacidades nodulares pequeñas y no suele provocar síntomas. La presencia de nódulos más grandes (>1 cm de diámetro), por lo general en los lóbulos superiores, es característica de la neumoconiosis complicada. Esta enfermedad suele ser sintomática y se acompaña de una función pulmonar reducida y una mayor mortalidad.

Beriliosis. Las personas tienen contacto con el berilio en la elaboración de aleaciones, cerámica y dispositivos electrónicos. Si bien el contacto breve con el berilio rara vez genera neumonitis aguda, es mucho más frecuente una enfermedad granulomatosa crónica muy similar a la sarcoidosis. En los estudios radiológicos, la beriliosis crónica al igual que la sarcoidosis, se caracteriza por la presencia de nódulos pulmonares a lo largo de las líneas de los tabiques. Al igual que en la sarcoidosis, se observa un patrón restrictivo u obstructivo en las pruebas funcionales pulmonares. Para el diagnóstico de la beriliosis crónica es necesario realizar una broncoscopia con biopsia transbronquial. La manera más eficaz de distinguir entre una beriliosis y una sarcoidosis es mediante una prueba de proliferación linfocítica con sangre o linfocitos obtenidos por medio de lavado broncoalveolar. El paciente se debe alejar del berilio; los corticoesteroides ofrecen algunos beneficios.

Polvos orgánicos. Polvo de algodón (bisinosis). Las personas tienen contacto con el polvo en la producción de hilo para la elaboración de algodón, lino y cuerdas. La linaza, el cáñamo y el yute provocan un síndrome similar. Durante las primeras fases de la bisinosis, el paciente percibe opresión torácica casi al final del primer día de la semana de trabajo. En los casos progresivos, los síntomas persisten durante toda la semana de trabajo. Después de cuando menos 10 años de exposición, aparece obstrucción crónica de las vías respiratorias. En los individuos con síntomas es fundamental evitar el contacto ulterior.

Polvo de granos. Los campesinos y los encargados de operar los recolectores de granos tienen riesgo de padecer una neumopatía por el polvo de los granos, que es similar a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los síntomas comprenden tos, sibilancias y disnea. Las pruebas funcionales pulmonares exhiben obstrucción de las vías respiratorias.

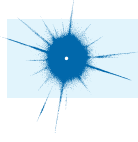
Pulmón del granjero. El contacto con heno mohoso que contiene actinomicetos termófilos, genera una neumonitis por hipersensibilidad. Dentro de las primeras 8 h después de la exposición, la manifestación aguda del pulmón del granjero se caracteriza por fiebre, tos y disnea. Cuando las exposiciones se repiten se forma una neumopatía intersticial crónica en forma de placas.

Sustancias químicas tóxicas. Muchas sustancias tóxicas en forma de vapores y gases dañan al pulmón. La inhalación de humo es letal para los bomberos y víctimas de incendios a través de una variedad de mecanismos. La intoxicación por monóxido de carbono provoca una hipoxemia peligrosa. La combustión de plásticos y poliuretanos libera sustancias tóxicas como cianuro.

El asma laboral es secundaria al contacto con los disocianatos presentes en los poliuretanos y anhídridos ácidos de los epóxidos.

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS

Una parte importante del tratamiento de las neumopatías de origen ambiental consiste en reducir o evitar el contacto con la sustancia tóxica. Las neumopatías intersticiales crónicas (p. ej., asbestosis, neumopatía de los trabajadores de la industria del carbón) no responden a los glucocorticoides, pero el contacto breve con ciertos polvos orgánicos sí responde. El tratamiento del asma laboral (p. ej., por disocianato) es igual al tratamiento tradicional del asma (cap. 136) y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica laboral (p. ej., bisinosis) sigue las normas habituales de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 138).



Para una descripción más detallada, véase Speizer FE y Balmes JR, Cap. 250, pág. 1611, en HPMI-17.

138 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) es una enfermedad que se caracteriza por obstrucción de las vías respiratorias; por lo tanto, las pruebas funcionales pulmonares son indispensables para su diagnóstico. La presencia de obstrucción de las vías respiratorias se establece al observar una relación reducida entre el volumen espiratorio forzado en un segundo (*forced expiratory volume in 1 s*, FEV_1) y la capacidad vital forzada (*forced vital capacity*, FVC). Entre las personas con un FEV_1/FVC reducido, la magnitud de la obstrucción de las vías respiratorias depende de la reducción del FEV_1 (**cuadro 138-1**): ≥ 80% corresponde a la fase I; 50 a 80% corresponde a la fase II; 30 a 50% corresponde a la fase III y <30% corresponde a la fase IV. El tabaquismo constituye el principal factor de riesgo ambiental de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El riesgo de padecer COPD aumenta con el grado de tabaquismo, que por lo general se mide por número de cajetillas-años. (Una cajetilla por día durante un año es igual a una cajetilla-año.) Las personas con vías respiratorias hiperreactivas y ciertas exposiciones laborales (p. ej., extracción de carbón, extracción de oro y textiles de algodón) también tienen mayor riesgo de padecer COPD. En los países donde se utiliza la combustión con mala ventilación para cocinar, se ha observado un mayor riesgo de COPD entre las mujeres. Se trata de una enfermedad progresiva, pero la velocidad con la que se pierde la función pulmonar se reduce de manera considerable si la persona deja de fumar. En los individuos sanos, el FEV_1 alcanza su punto máximo alrededor de los 25 años de edad, entra a una fase de meseta y luego desciende de manera gradual y progresiva. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica puede ser resultado de una función pulmonar máxima reducida, una fase de meseta corta o un deterioro acelerado de la función pulmonar.

Con frecuencia los síntomas aparecen sólo cuando la COPD es avanzada; por lo tanto, para detectarla durante sus primeras fases se deben realizar pruebas espirométricas. La Pa_{O_2} permanece casi normal hasta que el FEV_1 desciende por debajo del 50% del valor pronosticado. La hipercapnia y la hipertensión pulmonar son más frecuentes una vez que el FEV_1 ha descendido por debajo del 25% de lo pronosticado. Los síntomas respiratorios y el deterioro funcional varían de manera considerable en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y un FEV_1 similar. A menudo transcurren periodos en los que aumentan los síntomas respiratorios como disnea, tos y producción de esputo, que se conocen como exacerbaciones. Estas exacerbaciones son desenca-

CUADRO 138-1 CRITERIOS PRINCIPALES PARA ESTABLECER LA GRAVEDAD DE LA COPD

Estadio GOLD	Gravedad	Síntomas	Espirometría
I	Leve	Con o sin tos crónica o producción de esputo	$FEV_1/FVC < 0.7$ y $FEV_1 \geq 80\%$ de lo pronosticado
II	Moderada	Con o sin tos crónica o producción de esputo	$FEV_1/FVC < 0.7$ y $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ de lo pronosticado
III	Grave	Con o sin tos crónica o producción de esputo	$FEV_1/FVC < 0.7$ y $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ de lo pronosticado
IV	Muy grave	Con o sin tos crónica o producción de esputo	$FEV_1/FVC < 0.7$ y $FEV_1 < 30\%$ de lo pronosticado *o* $FEV_1 < 50\%$ de lo pronosticado con insuficiencia respiratoria o signos de insuficiencia cardiaca derecha

Nota: GOLD, *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease.*
Fuente: Tomado de Pauwels et al. *Am Respir Crit Care Med* 163:1256, 2001; con autorización.

denadas por infecciones bacterianas o víricas del aparato respiratorio. Su frecuencia aumenta con la gravedad de la neumopatía, pero algunas personas exhiben una predisposición mucho mayor a padecer exacerbaciones que otras con un grado similar de obstrucción de las vías respiratorias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Antecedentes. Por lo general los individuos con COPD han fumado ≥20 cajetillas-años. Los síntomas más frecuentes son tos y producción de esputo. Las personas con tos crónica y productiva durante tres meses al año en los últimos dos años, padecen de bronquitis crónica. Sin embargo, la bronquitis crónica sin obstrucción de las vías respiratorias no se incluye en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La disnea, en especial de esfuerzo, constituye un síntoma frecuente que en ocasiones causa invalidez en los individuos con COPD. En los pacientes con COPD grave, el ejercicio en el que la actividad se realiza con la parte superior del cuerpo es especialmente difícil. En los casos avanzados a menudo se observan adelgazamiento y caquexia. La hipoxemia y la hipercapnia provocan retención de líquidos, cefalea matutina, alteraciones del sueño, eritrocitosis y cianosis.

Las exacerbaciones son más frecuentes conforme la enfermedad avanza y suelen ser desencadenadas por infecciones respiratorias, a menudo con un componente bacteriano. Las exacerbaciones también son precipitadas por insuficiencia ventricular izquierda, arritmias cardiacas, neumotórax, neumonía y tromboembolias pulmonares.

Exploración física. La exploración física es normal hasta que la COPD se encuentra en etapas avanzadas. Conforme la enfermedad avanza se acentúan los signos de hiperinsuflación. Algunas veces se observan sibilancias, que no pronostican la gravedad de la obstrucción ni la respuesta al tratamiento. Las sibilancias persistentes y circunscritas, despiertan la posibilidad de cáncer pulmonar.

Durante las exacerbaciones de la COPD, muchas veces predominan los signos de insuficiencia respiratoria como taquicardia, taquipnea, uso de músculos accesorios de la respiración y cianosis.

Datos radiográficos. La radiografía simple de tórax revela hiperinsuflación, enfisema e hipertensión pulmonar. Casi siempre se lleva a cabo para excluir otras enfermedades durante la valoración sistemática y para excluir la posibilidad de neumonía durante las exacerbaciones. La tomografía

computadorizada de tórax es mucho más sensible para identificar enfisema, pero suele reservarse para la valoración de los casos más avanzados cuando se contempla la posibilidad de recurrir a ciertas opciones quirúrgicas como reducción de volumen pulmonar y trasplante de pulmón.

Pruebas de función pulmonar. Para el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica es indispensable demostrar de manera objetiva la obstrucción de las vías respiratorias. La clasificación estandarizada de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se basa en la espirometría después de administrar broncodilatadores. En la COPD, el índice FEV_1/FVC disminuye por debajo de 0.7. No obstante el esfuerzo espiratorio prolongado, el paciente no logra obtener una meseta en su capacidad vital máxima. En el enfisema se observa un incremento de la capacidad pulmonar total y el volumen residual, además de una capacidad difusora reducida para el monóxido de carbono.

Estudios de laboratorio. La prueba de la antitripsina α_1 consiste, por lo general, en medir la concentración de esta proteína en la circulación y se recomienda para excluir la posibilidad de una deficiencia grave de esta enzima. Existe un tratamiento gradual (infusión IV semanal) para los pacientes con deficiencia grave de antitripsina α_1. La oximetría permite definir la saturación de oxígeno; sin embargo, los gases arteriales ayudan a valorar la magnitud de la retención de CO_2 y el desequilibrio acidobásico. Durante las exacerbaciones agudas se deben medir los gases arteriales en los individuos con cambios mentales, insuficiencia respiratoria considerable, enfermedad pulmonar obstructiva crónica muy grave o antecedente de hipercapnia. La biometría hemática es útil en los casos avanzados para buscar eritrocitosis, que es secundaria a la hipoxemia y anemia, que empeora la disnea.

Rx Tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

TRATAMIENTO AMBULATORIO

Interrupción del tabaquismo

Se ha demostrado que el hecho de dejar de fumar reduce el deterioro de la función pulmonar y prolonga la supervivencia en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La función pulmonar no suele mejorar de manera considerable al dejar de fumar, pero con frecuencia la velocidad con que se deteriora el FEV_1 se iguala con la de los no fumadores. En muchos casos es útil recurrir al tratamiento farmacológico que ayuda a dejar de fumar. La sustitución de la nicotina (en forma de parches, goma de mascar, aerosol nasal o inhalador oral), aumenta el número de personas que pueden dejar de fumar; también el bupropión oral (150 mg c/12 h después de iniciar con 150 mg diarios durante tres días) también facilita la interrupción de este hábito y se puede combinar con algún sustituto de la nicotina. La vareniclina, agonista parcial de los receptores nicotínicos, también facilita la interrupción del tabaquismo. Es importante ofrecer tratamiento farmacológico para suspender el tabaquismo a todo adulto fumador en ausencia de embarazo y otras contraindicaciones específicas.

Tratamiento no farmacológico

La rehabilitación pulmonar mejora la función y reduce las hospitalizaciones. Es conveniente administrar las vacunas anuales contra la gripe. También se recomienda la vacuna antineumocócica.

Broncodilatadores

Los broncodilatadores inhalados no prolongan la longevidad en la COPD, pero reducen de manera considerable los síntomas respiratorios. Los agonistas adrenérgicos β de acción corta y prolongada, los anticolinérgicos de acción corta y prolongada y los derivados de la teofilina son de gran utilidad. Con los fármacos orales, la observancia del paciente al tratamiento es mucho mayor, pero los medicamentos inhalados tienen menos efectos colaterales.

En los casos leves se pueden administrar anticolinérgicos inhalados de acción corta como ipratropio o algún agonista β de acción corta como albuterol. En los casos más graves se combina

un agonista β de acción prolongada con un anticolinérgico. La desventaja de los derivados de la teofilina es su índice tóxico-terapéutico tan estrecho, por lo que se utilizan dosis reducidas o se mide en forma regular su concentración sérica.

Corticoesteroides

En los individuos con COPD no se recomienda administrar corticoesteroides sistémicos de manera prolongada por el riesgo de generar complicaciones múltiples como osteoporosis, aumento de peso, cataratas y diabetes mellitus. En varios estudios se ha demostrado que los esteroides inhalados no reducen la velocidad con que se deteriora el FEV_1 en los pacientes con COPD, pero sí la frecuencia de las exacerbaciones en las personas con la forma grave de esta enfermedad. La combinación de esteroides inhalados y agonistas β de acción prolongada reduce las exacerbaciones de COPD y la mortalidad, aunque esto no se ha demostrado de manera concluyente.

Oxígeno

Se ha demostrado que la oxigenoterapia complementaria prolongada reduce los síntomas y mejora la supervivencia en los pacientes con COPD e hipoxemia crónica. Para demostrar que el enfermo necesita oxígeno se debe medir la Pa_{O_2} o la saturación de oxígeno (Sa_{O_2}) después de un periodo de estabilidad. Cuando la Pa_{O_2} es ≤55 mmHg o la Sa_{O_2} es ≤88%, se debe administrar oxígeno para aumentar la Sa_{O_2} por arriba de 90%. También está indicado administrar oxígeno a los pacientes con una Pa_{O_2} de 56 a 59 mmHg o una Sa_{O_2} ≤89% cuando se acompaña de signos y síntomas de hipertensión pulmonar o cardiopatía pulmonar. En las personas que cumplen con estos criterios se recomienda administrar oxígeno continuo puesto que el número de horas por día que reciben oxígeno guarda una proporción directa con los beneficios observados en la mortalidad. Se puede prescribir oxígeno complementario en ciertos individuos con COPD en quienes la saturación desciende sólo con el ejercicio o durante el sueño, aunque la evidencia de sus beneficios es menos concluyente.

Opciones quirúrgicas para la COPD grave

Existen dos opciones quirúrgicas principales para la COPD terminal. La cirugía destinada a reducir el volumen pulmonar disminuye la mortalidad y mejora la función pulmonar en ciertos pacientes con enfisema sobre todo del lóbulo superior y una capacidad reducida para realizar ejercicio (después de la rehabilitación pulmonar). Los individuos que cumplen con los criterios del grupo de alto riesgo (FEV_1 <20% de la pronosticada y una distribución difusa del enfisema o capacidad difusora de monóxido de carbono pulmonar <20% de la pronosticada) no son elegibles para someterse a una cirugía para reducción del volumen pulmonar. Además de la intervención quirúrgica existen diversas técnicas broncoscópicas de reducción del volumen pulmonar que se encuentran en fase de estudio clínico. El trasplante pulmonar constituye una posibilidad en los pacientes con COPD, relativamente jóvenes, que tienen obstrucción crónica y grave de las vías respiratorias y discapacidad no obstante el tratamiento médico óptimo.

TRATAMIENTO DE LAS EXACERBACIONES DE LA COPD

Estas exacerbaciones constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad. Una de las principales decisiones que se debe contemplar es la necesidad de hospitalizar al paciente. No existen normas definitivas para establecer el tipo de enfermo que se debe hospitalizar durante una exacerbación, pero la presencia de acidosis respiratoria, hipercapnia considerable, hipoxemia gradual, neumonía o situaciones sociales sin un apoyo adecuado en casa para el tratamiento, son indicaciones para hospitalizar al paciente.

Los componentes principales del tratamiento de las exacerbaciones son broncodilatadores, antibióticos y esquemas cortos de glucocorticoides por vía general.

Antibióticos

Con frecuencia las exacerbaciones de la COPD son desencadenadas por una infección bacteriana, por lo que se debe contemplar la posibilidad de administrar antibióticos, en especial cuando se observa un aumento del volumen del esputo o un cambio en la coloración del mismo. Los mi-

croorganismos patógenos más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. El tipo de antibiótico depende de los patrones locales de sensibilidad, los resultados de los cultivos previos de esputo y la gravedad de la enfermedad. Algunas opciones razonables para los individuos con COPD leve o moderada son trimetoprim-sulfametoxazol, doxiciclina y amoxicilina; en las personas con una COPD subyacente o exacerbaciones más graves se utilizan antibióticos de mayor espectro. Fuera de una exacerbación aguda no se recomienda administrar tratamiento prolongado con antibióticos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Broncodilatadores

Los broncodilatadores son indispensables durante las exacerbaciones de la COPD. Se utilizan agonistas adrenérgicos β de acción corta por inhalación (p. ej., albuterol c/1 a 2 h); en muchos casos también ayuda la adición de un anticolinérgico (p. ej., ipratropio c/4 a 6 h). Al principio con frecuencia se administran también broncodilatadores por nebulizador puesto que esta vía es más sencilla en los pacientes con insuficiencia respiratoria. Sin embargo, también se pueden administrar por medio de inhalador siempre y cuando se entrene de manera adecuada al enfermo y al personal.

Glucocorticoides

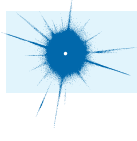
Los glucocorticoides sistémicos aceleran la resolución de los síntomas y reducen las recaídas y exacerbaciones ulteriores hasta por seis meses. Su posología todavía no se establece, pero casi siempre se administran entre 30 y 40 mg de prednisona diario (o su equivalente IV) durante un total de 10 a 14 días. La complicación más frecuente es la hiperglucemia, que se debe vigilar.

Oxígeno

Casi siempre la hipoxemia empeora durante las exacerbaciones de la COPD. Se debe administrar oxígeno complementario para mantener la Sa_{O_2} ≥90%. Se administra por medio de puntas nasales a una velocidad de 1 a 2 L/min o a través de una mascarilla al 24%. Cuando se administra demasiado oxígeno, la hipercapnia empeora, sobre todo porque aumenta el desequilibrio entre la ventilación y la perfusión. No obstante, el objetivo es administrar suficiente oxígeno para obtener una saturación de ~90%. De esta manera, la administración de oxígeno complementario se debe concentrar en una oxigenación suficiente sin suministrar una saturación excesiva de oxígeno. Algunos pacientes necesitan oxígeno complementario después del alta hospitalaria hasta que la exacerbación desaparece por completo.

Ventilación complementaria

El diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda se establece al observar una reducción de la Pa_{O_2} basal en 10 a 15 mmHg o un aumento de la Pa_{O_2} con un pH <7.30. Estudios numerosos sugieren que la ventilación incruenta por medio de una mascarilla (ventilación con presión positiva incruenta [*noninvasive positive pressure ventilation,* NPPV]) mejora el resultado en las exacerbaciones agudas de la COPD con insuficiencia respiratoria (Pa_{O_2} >45 mmHg). Algunas contraindicaciones de la NPPV son inestabilidad cardiovascular, deterioro mental, incapacidad para cooperar, abundantes secreciones, anormalidades craneofaciales, traumatismo facial, obesidad patológica o quemaduras graves. La hipercapnia progresiva, la hipoxemia resistente al tratamiento o las alteraciones mentales que dificultan la capacidad de cooperar con el tratamiento de NPPV, requieren una intubación endotraqueal para conectar al paciente a un respirador.



Para una descripción más detallada, véase Reilly JJ Jr., Silverman EK, Shapiro SD, Cap. 254, pág. 1635, en HPMI-17.

139 Neumonía y absceso pulmonar

La neumonía es la infección del parénquima pulmonar que se clasifica en extrahospitalaria o relacionada con las instalaciones de atención de la salud. La neumonía relacionada con estas últimas se subdivide en hospitalaria y asociada al respirador. La neumonía relacionada con el medio de salud es aquella que se adquiere durante una hospitalización mayor de 48 h, una hospitalización ≥2 días en los tres meses previos, reclusión en un asilo o en instalaciones de atención prolongada, antibioticoterapia en los tres meses previos, tratamiento domiciliario por venoclisis, tratamiento domiciliario de las heridas y contacto con un familiar que padece una infección resistente a múltiples fármacos.

FISIOPATOLOGÍA

- Los microorganismos llegan hasta las vías respiratorias inferiores al ser microaspirados desde la orofaringe (ésta es la vía más común), por inhalación de gotitas aéreas contaminadas, por diseminación hematógena o extensión por contigüidad desde el espacio pleural o mediastinal infectado.
- La neumonía clásica (ejemplificada por la que es causada por *Streptococcus pneumoniae*) tiene un patrón lobar y evoluciona a lo largo de cuatro fases.
  - Edema: exudado proteináceo en los alvéolos.
  - Hepatización roja: presencia de eritrocitos y neutrófilos en el exudado intraalveolar.
  - Hepatización gris: predominio de neutrófilos, con abundantes depósitos de fibrina. Ausencia de bacterias.
  - Resolución: los macrófagos son células dominantes en el espacio alveolar. Los detritos y la inflamación han sido eliminados.
- En la neumonía asociada al respirador, la bronquiolitis respiratoria precede a la neumonía. Predomina un patrón bronconeumómico.

NEUMONÍA EXTRAHOSPITALARIA

Epidemiología y etiología. La neumonía extrahospitalaria afecta a cerca de cuatro millones de adultos cada año en Estados Unidos y es más frecuente entre individuos con alguna enfermedad grave de fondo. Diversos factores (p. ej., alcoholismo, asma, edad mayor de 70 años, inmunosupresión, tabaquismo e infección por el VIH) repercuten sobre el tipo de microorganismos que se deben descartar como causa. La mayor parte de los casos es secundaria a un número de microorganismos relativamente pequeño.

- Los microorganismos habituales son *S. pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus* (incluido *S. aureus* extrahospitalario resistente a la meticilina), bacterias gramnegativas como *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa.*
- Microorganismos atípicos: *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Legionella* spp., virus respiratorios (p. ej., virus de la gripe).
- Los anaerobios constituyen una causa importante de neumonía extrahospitalaria sólo cuando el paciente aspira varios días o semanas antes de que se manifieste la infección.

Manifestaciones clínicas

- Los síntomas típicos son fiebre, escalofríos, diaforesis, tos (ya sea no productiva o con producción de moco, pus, o esputo hemático), dolor pleurítico y disnea.

- Otros síntomas frecuentes son náusea, vómito, diarrea, fatiga, cefalea, mialgias y artralgias. En algunos ancianos la sintomatología es atípica y se acompaña de confusión.
- Exploración física: taquipnea, frémito táctil aumentado o reducido, matidez a la percusión que refleja consolidación o líquido pleural, estertores, murmullo vesicular, frote pleural.

Diagnóstico

- Por lo general basta con una radiografía de tórax para el diagnóstico, pero en algunos casos se necesita una tomografía computadorizada. Algunos patrones sugieren la causa; por ejemplo, la presencia de neumatoceles sugiere *S. aureus*.
- Tinción y cultivo del esputo: la presencia de más de 25 leucocitos y menos de 10 células epiteliales escamosas por campo de alto poder sugiere que la muestra es adecuada para cultivo. Un solo microorganismo predominante en la tinción de Gram sugiere la causa. Se debe recurrir a otras tinciones según esté indicado (p. ej., para *Mycobacterium tuberculosis* u hongos).
- Los hemocultivos resultan positivos en 5 a 14% de los casos y casi siempre revelan *S. pneumoniae*. Los hemocultivos son opcionales para la mayoría de los pacientes con una neumonía extrahospitalaria, pero se deben llevar a cabo en todo individuo de alto riesgo (p. ej., personas con neutropenia o asplenia).
- También es útil la prueba de antígenos urinarios para *S. pneumoniae* y *Legionella pneumophila* tipo I.
- Pruebas serológicas: un aumento cuatro veces mayor de los anticuerpos IgM específicos ayuda al diagnóstico de neumonía por ciertos microorganismos patógenos. El tiempo necesario para obtener el resultado final limita la utilidad clínica de la serología.

Rx Tratamiento de la neumonía extrahospitalaria

Lugar del tratamiento

Dos grupos de criterios identifican a los pacientes que obtendrán beneficios de una hospitalización. No se sabe cuál grupo es mejor, por lo que se debe evaluar cada herramienta de acuerdo con los factores que son más importantes para cada paciente.

- Índice de gravedad de la neumonía (*Pneumonia Severity Index*, PSI): se adjudican puntos por la presencia de 20 variables, como la edad, las enfermedades concomitantes y una serie de anormalidades físicas y los hallazgos anormales de laboratorio. Con esta base se asigna a los pacientes una de cinco clases de riesgo de mortalidad.
- CURB-65: comprende cinco variables: confusión (C); urea >7 mmol/L (U); frecuencia respiratoria ≥30/min (R); presión arterial, sistólica ≤90 mmHg o diastólica ≤60 mmHg (B), y edad ≥65 años (65). Los pacientes con una calificación de 0 pueden recibir su tratamiento en casa, pero los individuos con una calificación de 2 deben ser hospitalizados y los enfermos con una calificación ≥3 necesitan tratamiento en la unidad de cuidados intensivos.

Antibioticoterapia

En el **cuadro 139-1** se ofrecen recomendaciones del tratamiento empírico con antibióticos de la neumonía extrahospitalaria. Las normas estadounidenses incluyen siempre a *S. pneumoniae* y microorganismos patógenos atípicos. En una revisión retrospectiva de los pacientes de más de 65 años de edad se observó que este método reduce el índice de mortalidad. El enfermo que al principio recibió antibióticos intravenosos puede cambiar por fármacos orales cuando es capaz de ingerir y absorber los medicamentos, se encuentra estable desde el punto de vista hemodinámico y exhibe mejoría clínica. Por lo general el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria tiene una duración de 10 a 14 días, pero cuando no existen complicaciones basta con un régimen de cinco días a base de alguna fluoroquinolona. En los individuos con bacteriemia, infección metastásica, un microorganismo muy virulento y en la mayor parte de las infecciones graves, se necesita un régimen más prolongado.

CUADRO 139-1 TRATAMIENTO EMPÍRICO CON ANTIBIÓTICOS DE LA NEUMONÍA EXTRAHOSPITALARIA

Pacientes ambulatorios

Previamente sanos y sin haber recibido antibióticos en los últimos tres meses

- Algún macrólido [claritromicina (500 mg orales c/12 h) o azitromicina (500 mg orales en una sola ocasión y luego 250 mg una vez al día)] ***o***
- Doxiciclina (100 mg orales c/12 h)

Con otras enfermedades concomitantes o antibióticos en los últimos tres meses: seleccionar una opción de cada clase

- Alguna fluoroquinolona específica para el aparato respiratorio [moxifloxacina (400 mg orales una vez al día), gemifloxacina (320 mg orales una vez al día), levofloxacina (750 mg orales una vez al día)] ***o***
- Algún lactámico β [de preferencia dosis altas de amoxicilina (1 g c/8 h) o amoxicilina/clavulanato (2 g c/12 h); otras alternativas: ceftriaxona (1-2 g IV una vez al día), cefpodoxima (200 mg orales c/12 h), cefuroxima (500 mg orales c/12 h)] *más* un macrólido[a]

En las regiones con un índice alto de neumococos resistentes a los macrólidos,[b] utilizar las opciones antes enumeradas para los pacientes con otras enfermedades concomitantes.

Pacientes hospitalizados, fuera de la unidad de cuidados intensivos

- Alguna fluoroquinolona específica para el aparato respiratorio [moxifloxacina (400 mg orales o IV una vez al día), gemifloxacina (320 mg orales, una vez al día), levofloxacina (750 mg orales o IV, una vez al día)]
- Algún lactámico β[c] [cefotaxima (1-2 g IV c/8 h), ceftriaxona (1-2 g IV una vez al día), ampicilina (1-2 g IV c/4-6 h), ertapenem (1 g IV una sola vez al día en ciertos pacientes)] *más* un macrólido[d] [claritromicina o azitromicina oral (igual que antes en pacientes previamente sanos) o azitromicina IV (1 g en una sola ocasión, luego 500 mg una vez al día)]

Pacientes hospitalizados, en la unidad de cuidados intensivos

- Algún lactámico β [cefotaxima (1 a 2 g IV c/8 h), ceftriaxona (2 g IV una vez al día), ampicilina-sulbactam (2 g IV c/8 h) ***más***
- Azitromicina o una fluoroquinolona (como se describe antes para los pacientes hospitalizados fuera de la unidad de cuidados intensivos)

Consideraciones especiales

Cuando existe la posibilidad de *Pseudomonas*

- Un lactámico β contra neumococo y *Pseudomonas* [piperacilina/tazobactam (4.5 g IV c/6 h), cefepima (1-2 g IV c/12 h), imipenem (500 mg IV c/6 h), meropenem (1 g IV c/8 h) *más* ciprofloxacina (400 mg IV c/12 h) o levofloxacina (750 mg IV una vez al día)
- Los lactámicos β anteriores *más* un aminoglucósido (amikacina [15 mg/kg una vez al día] o tobramicina [1.7 mg/kg una vez al día] y azitromicina)
- Los lactámicos β[f] anteriores *más* un aminoglucósido *más* una fluoroquinolona antineumocócica

Cuando existe la posibilidad de *S. aureus* extrahospitalario resistente a la meticilina

- Agregar linezolid (600 mg IV c/12 h) o vancomicina (1 g IV c/12 h)

[a] La doxiciclina (100 mg orales c/12 h) es otra opción en lugar del macrólido.
[b] Concentración inhibidora mínima mayor de 16 μg/ml en 25% de las cepas clínicas.
[c] En los pacientes que son alérgicos a la penicilina se utiliza alguna fluoroquinolona específica para el aparato respiratorio.
[d] La doxiciclina (100 mg IV c/12 h) es otra opción en lugar del macrólido.
[e] En los pacientes alérgicos a la penicilina se utiliza una fluoroquinolona específica para el aparato respiratorio y aztreonam (2 g IV c/8 h).
[f] En los pacientes alérgicos a la penicilina, sustituir por aztreonam.

Complicaciones

- Las complicaciones más frecuentes de la neumonía extrahospitalaria grave son insuficiencia respiratoria, choque e insuficiencia multiorgánica, diátesis hemorrágica y exacerbación de otras enfermedades concomitantes.
- Es posible la infección metastásica (p. ej., absceso cerebral, endocarditis) y requiere atención inmediata.

- Con la aspiración o la infección por un solo microorganismo patógeno (p. ej., *S. aureus* extrahospitalario resistente a la meticilina o *P. aeruginosa*) se pueden formar abscesos pulmonares. Se deben drenar y administrar el antibiótico correspondiente.
- Los derrames pleurales se deben puncionar para fines de diagnóstico y tratamiento. Si el líquido exhibe pH <7, glucosa <2.2 mmol/L y contenido de deshidrogenasa láctica >1 000 U o si se observan o cultivan bacterias, el líquido se debe drenar; debe colocarse una sonda torácica.

Seguimiento

- Las anormalidades radiográficas desaparecen en cuatro a 12 semanas.
- Estos pacientes deben recibir vacuna antigripal y antineumocócica, conforme corresponda.

NEUMONÍA RELACIONADA CON LAS INSTALACIONES DE ATENCIÓN DE LA SALUD (Véase también el cap. 85)

NEUMONÍA ASOCIADA AL RESPIRADOR

La neumonía asociada al respirador es una complicación frecuente en los individuos que reciben respiración artificial y se calcula que su prevalencia es de seis a 52 casos por 100 pacientes. Tres factores importantes en la patogenia de esta neumonía son la colonización de la orofaringe con microorganismos patógenos, la aspiración de estos microorganismos hacia las vías respiratorias inferiores y la deficiencia de los mecanismos normales de defensa del huésped. Las causas posibles comprenden microorganismos tanto resistentes a múltiples fármacos como no multirresistentes; el predominio de los diversos microorganismos patógenos depende de la estancia hospitalaria en el momento de la infección. La sintomatología es similar a la de otros tipos de neumonía.

Diagnóstico. El diagnóstico es difícil. La aplicación de los criterios clínicos provoca un diagnóstico excesivo de neumonía asociada al respirador. En algunos casos es conveniente realizar cultivos cuantitativos para distinguir entre colonización e infección verdadera al medir la cantidad de bacterias; entre más distal se obtiene la muestra en el árbol respiratorio, más específico será el resultado.

CUADRO 139-2 ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA PARA LA NEUMONÍA RELACIONADA CON LAS INSTALACIONES DE ATENCIÓN DE LA SALUD

Pacientes sin factores de riesgo para padecer neumonía por microorganismos resistentes a múltiples fármacos
Ceftriaxona (2 g IV c/24 h) ***o***
Moxifloxacina (400 mg IV c/24 h), ciprofloxacina (400 mg IV c/8 h) o levofloxacina (750 mg IV c/24 h) ***o***
Ampicilina/sulbactam (3 g IV c/6 h) ***o***
Ertapenem (1 g IV c/24 h)
Pacientes con factores de riesgo para padecer neumonía por microorganismos resistentes a múltiples fármacos
1. Un lactámico β:
Ceftazidima (2 g IV c/8 h) o cefepima (2 g IV c/8-12 h) ***o***
Piperacilina/tazobactam (4.5 g IV c/6 h), imipenem (500 mg IV c/6 h o 1 g IV c/8 h), o meropenem (1 g IV c/8 h) ***más***
2. Un segundo fármaco contra bacterias gramnegativas:
Gentamicina o tobramicina (7 mg/kg IV c/24 h) o amikacina (20 mg/kg IV c/24 h) ***o***
Ciprofloxacina (400 mg IV c/8 h) o levofloxacina (750 mg IV c/24 h) ***más***
3. Un fármaco contra bacterias grampositivas:
Linezolid (600 mg IV c/12 h) ***o***
Vancomicina (15 mg/kg, hasta 1 g IV c/12 h)

Tratamiento de la neumonía asociada al respirador

El tratamiento empírico incorrecto genera un mayor índice de mortalidad. Véase el **cuadro 139-2** para obtener información sobre las opciones recomendadas para el tratamiento empírico de la neumonía vinculada con las instituciones de salud. Cuando se identifica el microorganismo causal se debe modificar el tratamiento de amplio espectro. No es raro que fracase el tratamiento en la neumonía asociada al respirador, en especial cuando participan microorganismos resistentes a múltiples fármacos; *Sthapylococcus aureus* resistente a meticilina y *P. aeruginosa* tienen un mayor índice de fracasos terapéuticos. Algunas complicaciones de la neumonía asociada al respirador son uso prolongado del respirador, estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos y neumonía necrosante con hemorragia pulmonar o bronquiectasias. Además, esta neumonía tiene un mayor índice de mortalidad. En el **cuadro 139-3** se enumeran las estrategias que son eficaces para prevenir la neumonía asociada al respirador.

CUADRO 139-3 MECANISMOS PATÓGENOS Y ESTRATEGIAS PREVENTIVAS CORRESPONDIENTES PARA LA NEUMONÍA ASOCIADA AL RESPIRADOR

Mecanismo patógeno	Estrategia preventiva
Colonización bucofaríngea con bacterias patógenas	
Eliminación de flora normal	Evitar antibióticos por mucho tiempo
Aspiración bucofaríngea de un gran volumen durante la intubación	Regímenes cortos de antibióticos profilácticos para pacientes comatosos[a]
Reflujo gastroesofágico	Alimentación intestinal pospilórica;[b] evitar los residuos gástricos altos, procinéticos
Reproducción bacteriana excesiva en el estómago	Evitar la hemorragia de tubo digestivo por medicamentos profilácticos que aumentan el pH gástrico;[b] descontaminación selectiva del aparato digestivo con antibióticos no absorbibles
Infección cruzada de otros pacientes colonizados	Lavarse las manos, en especial frotándolas con alcohol; educación intensiva sobre el control de las infecciones;[a] aislamiento; limpieza correcta del equipo reusable
Aspiración de un volumen grande	Intubación endotraqueal; evitar la sedación; descomprimir la obstrucción de intestino delgado
Microaspiración alrededor de la sonda endotraqueal	
Intubación endotraqueal	Ventilación incruenta[a]
Respiración artificial prolongada	Despertar todos los días de la sedación,[a] protocolos para la desconexión gradual[a]
Deglución anormal	Traqueostomía percutánea temprana[a]
Acumulación de secreciones por arriba de la sonda endotraqueal	Elevar la cabecera de la cama;[a] aspiración continua de las secreciones subglóticas con una sonda endotraqueal especializada;[a] evitar la reintubación; reducir al mínimo la sedación y el traslado del paciente
Defensas de las vías respiratorias inferiores deficientes	Control estricto de la glucemia;[a] reducir el umbral de la hemoglobina para administrar transfusiones; fórmula especial para la alimentación enteral

[a] Estrategias cuya eficacia se ha comprobado cuando menos en un estudio comparativo con asignación al azar.
[b] Estrategias sin estudios con asignación al azar o cuyos resultados son contradictorios.

NEUMONÍA HOSPITALARIA

Este tipo de neumonía se ha estudiado menos que la neumonía asociada al respirador y casi siempre es producida por microorganismos patógenos que no son resistentes a múltiples fármacos. Quizá también son más frecuentes los anaerobios, puesto que el riesgo de macroaspiración es mayor en los pacientes que no están intubados.

Para una descripción más detallada, véase Mandell LA, Wunderink R, Cap. 251, pág. 1619, en HPMI-17.

140 Tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda

DEFINICIÓN Y EVOLUCIÓN NATURAL

El término tromboembolia venosa comprende la trombosis venosa profunda (*deep-vein thrombosis*, DVT) y la tromboembolia pulmonar (*pulmonary thromboembolism*, PE). La DVT es secundaria a la formación de coágulos sanguíneos en las venas grandes, casi siempre en las extremidades inferiores. La PE es secundaria a tromboembolias venosas profundas que se separan y viajan hasta la circulación arterial pulmonar. La DVT es tres veces más frecuente que la PE. La trombosis venosa profunda clásica es secundaria a la formación de trombos en las extremidades inferiores y la pelvis, pero el uso de catéteres venosos a permanencia ha incrementado el número de trombosis venosa profunda en las extremidades superiores. En ausencia de una tromboembolia pulmonar, la complicación principal de la trombosis venosa profunda es el síndrome posflebítico, que genera edema crónico de las extremidades inferiores y malestar por la lesión de las válvulas venosas de la extremidad afectada. La tromboembolia pulmonar por lo general es letal por insuficiencia ventricular derecha progresiva. Otra complicación a largo plazo de la PE es la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

Se han identificado algunos factores de riesgo genéticos, como el factor V de Leiden y la mutación de la protrombina G20210A, pero éstos causan una menor parte de las tromboembolias venosas. Asimismo, se han identificado diversos factores de riesgo como la inmovilización durante los viajes prolongados, la obesidad, el tabaquismo, las cirugías, los traumatismos, los anticonceptivos orales y la sustitución hormonal posmenopáusica. Las enfermedades que aumentan el riesgo de padecer tromboembolias venosas son el cáncer y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

VALORACIÓN CLÍNICA

Antecedentes. Por lo general la trombosis venosa profunda se acompaña de dolor progresivo en la pantorrilla. En el caso de la tromboembolia pulmonar, el síntoma principal es la disnea. El dolor torácico indica infarto pulmonar con irritación pleural. Cuando la tromboembolia pulmonar es masiva genera síncope.

Exploración física. En la tromboembolia pulmonar con frecuencia se observa taquipnea y taquicardia. Algunas veces se acompaña de febrícula, dilatación de las venas del cuello y P_2 intenso en la exploración cardiaca. La presencia de hipotensión y cianosis sugiere tromboembolia pulmonar masiva. En el caso de la DVT muchas veces la exploración física sólo revela hipersensibilidad en la pantorrilla, pero en los casos masivos se observa edema pronunciado del muslo e hipersensibilidad inguinal.

Pruebas de laboratorio. La concentración normal del dímero D (<500 μg/ml por medio de enzimoinmunoanálisis de adsorción) descarta, en esencia, la posibilidad de tromboembolia pulmonar, aunque muchos pacientes hospitalizados exhiben una concentración alta del dímero D por otras enfermedades. Aunque la PE se acompaña a menudo de hipoxemia y un mayor gradiente alveoloarterial de oxígeno, rara vez se utilizan los gases en sangre arterial para este diagnóstico. La concentración elevada de troponina sérica y de péptido natriurético encefálico aumenta el riesgo de complicaciones por tromboembolia pulmonar. El electrocardiograma revela S1Q3T3 en la tromboembolia pulmonar, pero con poca frecuencia.

Imagenología. La ecografía venosa permite detectar trombosis en las venas profundas al demostrar una compresión venosa reducida; si se combina con el estudio Doppler de la circulación venosa, este método es excelente. En los pacientes con una ecografía venosa no concluyente se puede recurrir a la tomografía computadorizada o a las imágenes por resonancia magnética para buscar trombosis venosas profundas. Rara vez se necesita una flebografía con medio de contraste.

En la PE la radiografía de tórax a menudo es normal. Sin embargo, con cierta frecuencia se observa oligohemia focal y densidades periféricas con forma de cuña. La tomografía computadorizada de tórax con medio de contraste IV se ha convertido en el estudio principal de imágenes para diagnosticar tromboembolias pulmonares. La gammagrafía pulmonar de ventilación y perfusión se utiliza sobre todo en individuos que no toleran el medio de contraste IV. La ecografía transtorácica es de gran utilidad para valorar la hipocinesia del ventrículo derecho con tromboembolias pulmonares moderadas a grandes, pero en general no ayuda a diagnosticar PE. Con el advenimiento de la tomografía computadorizada de tórax con medio de contraste para el diagnóstico de PE, rara vez se realiza ya una angiografía pulmonar.

Estrategia diagnóstica integrada. Se necesita una estrategia diagnóstica integrada en la que exista la sospecha clínica de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. En los individuos con muy pocas probabilidades clínicas de padecer DVT o con una probabilidad clínica reducida o moderada de padecer PE, se puede utilizar la concentración de dímero D para establecer si se necesitan más estudios de imágenes. En la **figura 140-1** se muestra un algoritmo de los estudios de imágenes para la DVT y la PE. El diagnóstico diferencial de la primera comprende un quiste de Baker roto y celulitis. El diagnóstico diferencial de la segunda es más amplio y comprende neumonía, infarto agudo del miocardio y disección aórtica.

Rx Tratamiento de la trombosis venosa profunda y la tromboembolia pulmonar

Anticoagulación

Los anticoagulantes no disuelven de manera directa los coágulos existentes en la trombosis venosa profunda ni en la tromboembolia pulmonar, pero limitan la formación ulterior de trombos y permiten que ocurra fibrinólisis. Para lograr una anticoagulación rápida y eficaz, se utiliza la vía parenteral como tratamiento inicial de las tromboembolias venosas. Se acostumbra aplicar heparina no fraccionada con la meta de alcanzar un tiempo parcial de tromboplastina activada (*activated partial thromboplastin time,* aPTT) de dos a tres veces mayor que el límite superior del valor normal. La heparina no fraccionada se administra en forma de bolo de 5 000 a 10 000 U seguida de infusión continua de unas 1 000 U/h. Por lo general es necesario ajustar con frecuencia la dosis hasta lograr y mantener un aPTT terapéutico. Este tratamiento genera en ocasiones trombocitopenia, pero su ventaja principal sigue siendo la semivida corta de la heparina no fraccionada.

Otras opciones en lugar de la heparina no fraccionada para lograr una anticoagulación inmediata son las heparinas de bajo peso molecular como enoxaparina y tinzaparina. No es necesario vigilar el tratamiento por medio de análisis, pero las dosis se ajustan en caso de insuficiencia renal u obesidad. Otra alternativa parenteral en lugar de la heparina no fraccionada es el fondaparinux, pentasacárido que no requiere vigilancia de laboratorio, pero sí se debe ajustar en caso de insuficiencia renal.

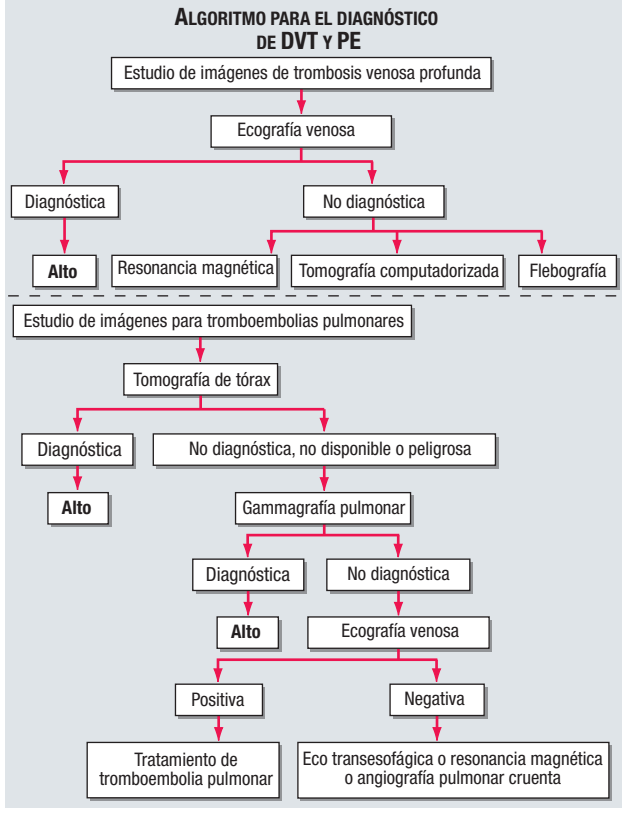


FIGURA 140-1. Estudios de imágenes útiles para el diagnóstico de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. Eco, ecocardiografía.

Después de iniciar el tratamiento con algún fármaco parenteral se administra warfarina como anticoagulante oral de largo plazo. La warfarina se inicia poco después de haber administrado el fármaco parenteral; sin embargo, la anticoagulación terapéutica con warfarina se logra en cinco a siete días. La dosis de warfarina se ajusta hasta lograr un índice normalizado internacional (*international normalized ratio*, INR) terapéutico del tiempo de protrombina, que suele ser de 2 a 3. La dosis necesaria de warfarina varía con cada paciente, pero por lo general comienza con 5 mg por día y se realizan los ajustes necesarios según el INR.

El principal efecto adverso del tratamiento anticoagulante es la hemorragia. En el caso de una hemorragia abundante durante el tratamiento con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular, se administra protamina para invertir la anticoagulación. La hemorragia abundante en un paciente que está recibiendo warfarina se corrige con la administración de plasma fresco congelado o crioprecipitados. Las hemorragias más leves o el INR muy prolongado se corrigen con vitamina K. Es importante evitar la warfarina en las embarazadas.

El tratamiento anticoagulante en la DVT o en la PE inicial se prolonga cuando menos durante tres a seis meses. Si la DVT y la PE recurren, el anticoagulante se deberá prolongar durante toda la vida.

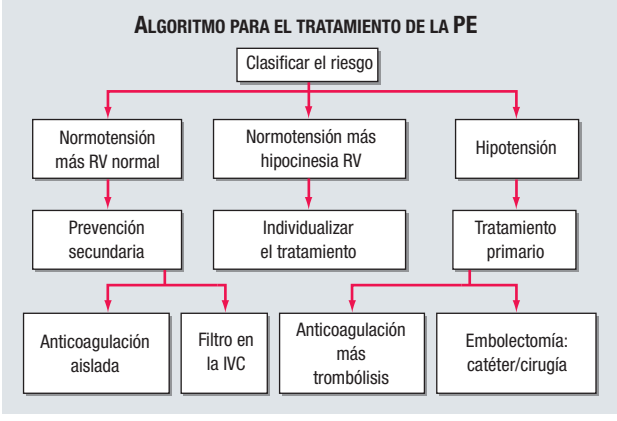


FIGURA 140-2. Tratamiento inmediato de la tromboembolia pulmonar; RV, ventrículo derecho; IVC, vena cava inferior.

Otros métodos terapéuticos

Si bien la anticoagulación constituye el principal tratamiento de las tromboembolias venosas se puede recurrir a otros métodos terapéuticos (fig. 140-2). Cuando la trombosis recurre a pesar de anticoagulación adecuada se puede colocar un filtro en la vena cava inferior. En caso de tromboembolias pulmonares masivas se pueden administrar fibrinolíticos (a menudo con activador del plasminógeno hístico), pero el riesgo hemorrágico es considerable. En estos casos también se debe contemplar la posibilidad de realizar una embolectomía quirúrgica.

Cuando un paciente con tromboembolias pulmonares manifiesta hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, se puede realizar cirugía (tromboendarterectomía pulmonar).

Para una descripción más detallada, véase Goldhaber SZ, Cap. 256, pág. 1651, en HPMI-17.

141 Neumopatía intersticial

Las neumopatías intersticiales forman un grupo de más de 200 enfermedades caracterizadas por anormalidades parenquimatosas difusas. Se clasifican en dos grupos principales: 1) neumopatías con predominio de inflamación y fibrosis y 2) neumopatías con predominio de una reacción granulomatosa en las áreas intersticiales o vasculares (cuadro 141-1). Las neumopatías intersticiales no son malignas ni contagiosas y suelen ser crónicas. Su diagnóstico diferencial comprende infecciones (p. ej., micobacterias atípicas, hongos) y cáncer (p. ej., carcinoma broncoalveolar, car-

CUADRO 141-1 CATEGORÍAS PRINCIPALES DE NEUMOPATÍA INFLAMATORIA ALVEOLAR E INTERSTICIAL

Respuesta pulmonar: alveolitis, inflamación intersticial y fibrosis	
Causa conocida	
Asbesto	Radiaciones
Vapores, gases	Neumonía por aspiración
Fármacos (antibióticos, amiodarona, oro) y medicamentos utilizados en la quimioterapia	Residual del síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto
Causa desconocida	
Neumonías intersticiales idiopáticas	Proteinosis pulmonar alveolar
Fibrosis pulmonar idiopática (por lo general neumonía intersticial)	Trastornos linfocíticos infiltrantes (neumonitis intersticial linfocítica de las enfermedades del tejido conjuntivo)
Neumonía intersticial descamativa	Neumonías eosinófilas
Neumopatía intersticial con bronquiolitis respiratoria	Linfangioleiomiomatosis
Neumonía intersticial aguda (lesión alveolar difusa)	Amiloidosis
Neumonía criptógena organizativa (bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa)	Enfermedades hereditarias
Neumonía intersticial inespecífica	Esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, síndrome de Hermansky-Pudlak
Enfermedades del tejido conjuntivo	Enfermedades gastrointestinales o hepáticas (enfermedad de Crohn, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa, colitis ulcerosa)
Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, esclerosis generalizada, síndrome de Sjögren, polimiositis-dermatomiositis	Enfermedad de injerto contra huésped (trasplante de médula ósea, trasplante de órgano sólido)
Síndromes de hemorragia pulmonar	
Síndrome de Goodpasture, hemosiderosis pulmonar idiopática, capilaritis pulmonar aislada	
Respuesta pulmonar: granulomatosa	
Causa conocida	
Neumonitis por hipersensibilidad (polvos orgánicos)	Polvos inorgánicos: berilio, sílice
Causa desconocida	
Sarcoidosis	Granulomatosis broncocéntrica
Granulomatosis de células de Langerhans (granuloma eosinófilo de pulmón)	Granulomatosis linfomatoide
Vasculitis granulomatosas	
Granulomatosis de Wegener, granulomatosis alérgica de Churg-Strauss	

cinomatosis linfangítica). Una de las neumopatías intersticiales con reacción granulomatosa más frecuente es la sarcoidosis y se describe en el capítulo 175. Muchas neumopatías intersticiales son de causa desconocida, pero se sabe que algunas son provocadas por exposiciones ambientales, por ejemplo, al asbesto, la radioterapia y los polvos orgánicos.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON NEUMOPATÍA INTERSTICIAL

Antecedentes

Los síntomas principales de los individuos con una neumopatía intersticial son disnea y tos no productiva. El inicio y la duración de los síntomas ayudan al diagnóstico diferencial. La mayor parte de las neumopatías intersticiales se acompaña de síntomas crónicos (durante varios meses o años), incluida la fibrosis pulmonar idiopática y la histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (o granuloma eosinófilo). Muchas neumopatías intersticiales se acompañan de síntomas subagudos (durante semanas o meses), en especial la sarcoidosis, las neumopatías intersticiales medicamentosas y los síndromes de hemorragia alveolar. Los cuadros agudos son muy poco frecuentes, pero se observan en caso de neumonía intersticial aguda, neumonía eosinófila y neumonitis por hipersensibilidad. La disnea repentina indica la presencia de un neumotórax, que acompaña al granuloma eosinófilo y a la esclerosis tuberosa o la linfangioleiomiomatosis (LAM). Los cuadros episódicos también son raros y predominan en la neumonía eosinófila, la neumonitis por hipersensibilidad y la neumonitis organizada criptógena (también conocida como bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa [*bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia,* BOOP]).

La edad en que se manifiesta también ayuda al diagnóstico diferencial. La fibrosis pulmonar idiopática se manifiesta después de los 50 años, mientras que la neumopatía intersticial por histiocitosis de células de Langerhans, LAM y conjuntivopatías se manifiesta entre los 20 y 40 años. La LAM es exclusiva de mujeres, mientras que la neumopatía intersticial de la artritis reumatoide se manifiesta en varones. El tabaquismo constituye un factor de riesgo de diversas neumopatías intersticiales como fibrosis pulmonar idiopática, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, síndrome de Goodpasture y bronquiolitis respiratoria. Ciertas exposiciones laborales constituyen factores de riesgo importantes para diversos tipos de neumonitis por hipersensibilidad y neumoconiosis. También es importante investigar el tratamiento médico con radioterapia y fármacos.

Exploración física

En las neumopatías intersticiales inflamatorias a menudo se observa taquipnea y estertores al final de la inspiración, pero son menos frecuentes en las neumopatías granulomatosas. En algunos pacientes con neumopatía intersticial avanzada se observan dedos en palillo de tambor.

Estudios de laboratorio

En algunos individuos con fibrosis pulmonar idiopática sin trastornos del tejido conjuntivo, se observa una concentración reducida de anticuerpos antinucleares y factor reumatoide. La presencia de ciertos anticuerpos séricos confirma la exposición a determinados antígenos en la neumonitis por hipersensibilidad, pero no constituye una prueba de la causa.

Imágenes de tórax

La radiografía de tórax no suele proporcionar un diagnóstico específico, pero a menudo despierta la posibilidad de una neumopatía intersticial al revelar un patrón reticular bibasilar. En diversas neumopatías intersticiales como histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, sarcoidosis y silicosis, se observan opacidades nodulares en la zona superior de los pulmones. La tomografía computadorizada de alta resolución ofrece una mayor sensibilidad para identificar de manera oportuna una neumopatía intersticial y en ocasiones es lo suficientemente específica como para establecer el diagnóstico, por ejemplo, de fibrosis pulmonar idiopática, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans y asbestosis. La presencia de imágenes en panales de abeja indica fibrosis avanzada.

Examen hístico y celular

A menudo se necesita una biopsia para establecer un diagnóstico específico y valorar la actividad de la enfermedad. En algunas neumopatías intersticiales, la broncoscopia con biopsia

transbronquial es diagnóstica; por ejemplo, en la sarcoidosis. Además, la broncoscopia ayuda al permitir excluir infecciones crónicas o carcinomatosis linfangítica. Sin embargo, con frecuencia se necesita una muestra más extensa de tejido, que se obtiene a través de una biopsia de pulmón abierto por medio de una cirugía torácica con video. Dos contraindicaciones relativas para obtener una biopsia pulmonar son las enfermedades difusas terminales, como la presencia de imágenes en panales de abeja diseminados, y otros riesgos quirúrgicos mayores.

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS

Cuando es posible establecer la causa (p. ej., actinomicetos termófilos en la neumonitis por hipersensibilidad) es necesario detener la exposición. La respuesta al tratamiento de las diversas neumopatías intersticiales es tan variable que resulta muy importante identificar las causas que se pueden corregir. Los glucocorticoides son eficaces en las neumonías eosinófilas, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la hipertensión pulmonar, la neumonitis por radiaciones y la neumopatía intersticial por medicamentos. Por lo general se administra prednisona en dosis de 0.5 a 1.0 mg/kg/día durante cuatro a 12 semanas, y después se reduce en forma gradual. Por otro lado, los glucocorticoides carecen de efectos beneficiosos en la fibrosis pulmonar idiopática. Es indispensable que el paciente deje de fumar, sobre todo si se trata de una neumopatía intersticial por tabaquismo como la histiocitosis pulmonar de células de Langerhans y la bronquiolitis respiratoria.

Una de las medidas terapéuticas complementarias es administrar oxígeno a los individuos con hipoxemia considerable (Pa_{O_2} <55 mmHg durante el reposo). Asimismo, la rehabilitación pulmonar es de utilidad. En los pacientes jóvenes con una neumopatía intersticial terminal se debe contemplar la posibilidad de un trasplante de pulmón.

ALGUNAS NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES

Fibrosis pulmonar idiopática. Esta enfermedad se conoce también como neumonía intersticial ordinaria y constituye la neumonía intersticial idiopática más frecuente. Un factor de riesgo es el tabaquismo. Los síntomas respiratorios más frecuentes son disnea y tos no productiva. La exploración física revela crepitaciones durante la inspiración en las bases pulmonares. En algunos casos se acompaña de dedos en palillo de tambor. La tomografía computadorizada de tórax de alta resolución revela opacidades reticulares subpleurales, sobre todo en los campos pulmonares inferiores, donde se observan imágenes en panal de abeja en los casos avanzados. Las pruebas funcionales pulmonares revelan un defecto restrictivo de la ventilación con una menor capacidad difusora de monóxido de carbono. Casi siempre se necesita una biopsia pulmonar quirúrgica para confirmar el diagnóstico, aunque los casos clásicos no la requieren. Algunos individuos exhiben exacerbaciones agudas que se caracterizan por deterioro clínico acelerado en un lapso de días o semanas. La fibrosis pulmonar idiopática responde muy poco a los medicamentos existentes.

Neumopatía intersticial y trastornos del tejido conjuntivo. En ocasiones, las manifestaciones pulmonares preceden a las manifestaciones generalizadas de un trastorno del tejido conjuntivo. En los pacientes con una enfermedad del tejido conjuntivo es importante descartar la posibilidad de una lesión pulmonar directa, complicaciones terapéuticas (p. ej., infecciones oportunistas), debilidad de los músculos respiratorios, disfunción esofágica y algún cáncer, como factores que contribuyan a las anormalidades del parénquima pulmonar.

La esclerosis generalizada progresiva (esclerodermia) por lo general comprende una neumopatía intersticial y una vasculopatía pulmonar. La lesión pulmonar tiende a ser muy resistente al tratamiento existente.

Además de fibrosis pulmonar, la artritis reumatoide comprende una gran variedad de complicaciones pulmonares, como derrames pleurales, nódulos pulmonares y vasculitis pulmonar. La neumopatía intersticial en los pacientes con artritis reumatoide es más frecuente en varones.

El lupus eritematoso sistémico también abarca una serie de complicaciones pulmonares como derrames pleurales, vasculopatía pulmonar, hemorragia pulmonar y bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa. No se suele observar una neumopatía intersticial progresiva y crónica.

Neumonía criptógena organizativa. Cuando se observa un patrón patológico de BOOP, sin ningún otro trastorno pulmonar primario, se utiliza el término *neumonía criptógena organizada*. Esta enfermedad se manifiesta en ocasiones como un cuadro gripal. A menudo se acompaña de opacidades pulmonares recurrentes y migratorias. El tratamiento con glucocorticoides suele ser eficaz.

Proteinosis alveolar pulmonar. La proteinosis alveolar pulmonar es una neumopatía difusa que consiste en la acumulación de material lipoproteináceo en los espacios aéreos distales en lugar de constituir una neumopatía intersticial clásica. Predomina en varones y por lo general se manifiesta en forma gradual con disnea, fatiga, pérdida de peso y febrícula. En algunos casos el lavado del pulmón completo es de utilidad.

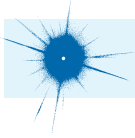
Infiltrados pulmonares con eosinofilia. Varias enfermedades se caracterizan por la presencia de infiltrados pulmonares y eosinofilia periférica. La eosinofilia tropical es producida por una parasitosis; las neumonías eosinófilas inducidas por fármacos son más frecuentes en Estados Unidos. El síndrome de Loeffler comprende infiltrados pulmonares migratorios y síntomas clínicos mínimos. La neumonía eosinófila aguda incluye infiltrados pulmonares con hipoxemia pronunciada. Dentro del diagnóstico diferencial se debe descartar la posibilidad de neumonía eosinófila crónica y otras neumopatías intersticiales. Comprende fiebre, tos y pérdida de peso; la radiografía de tórax se caracteriza por la presencia de infiltrados periféricos. Las neumonías eosinófilas tienden a responder con rapidez a los glucocorticoides.

Síndromes hemorrágicos alveolares. Diversas enfermedades provocan hemorragia alveolar difusa, como los síndromes vasculíticos generalizados (p. ej., granulomatosis de Wegener), las enfermedades del tejido conjuntivo (p. ej., lupus eritematoso sistémico) y el síndrome de Goodpasture. Aunque por lo general es aguda, los episodios recurrentes generan fibrosis pulmonar. En 33% de los casos se acompaña de hemoptisis inicial. La radiografía de tórax revela opacidades alveolares difusas o en forma de placas. Algunas veces la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono aumenta. Por lo general se necesitan dosis mayores de metilprednisolona IV, que se reducen de manera gradual. En el síndrome de Goodpasture, la plasmaféresis es eficaz.

Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans. Esta enfermedad es una neumopatía difusa por tabaquismo que aparece en varones de 20 a 40 años de edad. Se acompaña de tos, disnea, dolor torácico, pérdida de peso y fiebre. En 25% de los casos provoca neumotórax. La tomografía computadorizada de alta resolución revela opacidades nodulares que predominan en las zonas superiores y quistes de paredes delgadas. La principal acción terapéutica es suspender el tabaquismo.

Neumonitis por hipersensibilidad. Esta enfermedad en una neumopatía inflamatoria provocada por la inhalación repetida de una sustancia orgánica en una persona predispuesta. Numerosas sustancias orgánicas han sido implicadas. El cuadro clínico puede ser agudo con tos, fiebre y disnea en las primeras 6 a 8 h después de la exposición; subagudo con tos y disnea que empeoran en forma gradual a lo largo de varias semanas, y crónica, de manera similar a la fibrosis pulmonar idiopática. No se observa eosinofilia en sangre periférica. Se pueden medir las precipitinas séricas como indicador de la exposición ambiental. Si bien la presencia de cierta precipitina sérica ayuda a sospechar de una causa específica, no es diagnóstica puesto que muchos individuos expuestos sin neumonitis por hipersensibilidad también poseen estas precipitinas; también puede haber resultados falsos negativos. El diagnóstico se establece con base en los síntomas, la exploración física, las pruebas funcionales pulmonares y los estudios radiográficos que indican neumonitis por hipersensibilidad; el antecedente de haber estado expuesto a un antígeno reconocido, y la presencia de un anticuer-

po contra ese antígeno. En ciertos casos se necesita una biopsia pulmonar (transbronquial o de pulmón abierto) para confirmar el diagnóstico. El tratamiento consiste en evitar la exposición al antígeno causal; en los casos subagudos o crónicos es necesario administrar corticoesteroides sistémicos.



Para una descripción más detallada, véase King TE Jr, Cap. 255, pág. 1643; Kline JN y Hunninghake GW, Cap. 249, pág. 1607, en HPMI-17.

142 Enfermedades de la pleura y el mediastino

DERRAME PLEURAL

Etiología y estrategia diagnóstica. El derrame pleural se define como la acumulación excesiva de líquido en el espacio pleural. Es secundaria a una mayor formación de líquido pleural en el intersticio pulmonar, pleura parietal o cavidad peritoneal o bien a la menor eliminación linfática de líquido pleural en la pleura parietal.

Los dos tipos principales de derrame pleural son: trasudados, que son producidos por influencias generalizadas sobre la formación o reabsorción de líquido pleural, y exudados, que son producidos por influencias locales en la formación y reabsorción del líquido pleural. Las principales causas de los derrames trasudativos son insuficiencia ventricular izquierda, cirrosis y síndrome nefrótico. Las principales causas de los derrames exudativos son neumonía, cáncer y embolia pulmonar. En el **cuadro 142-1** aparece una lista más completa de las causas de los derrames pleurales tanto trasudativos como exudativos.

Los exudados cumplen cuando menos con uno de los tres criterios siguientes: índice entre líquido pleural y proteínas séricas alto (>0.5), deshidrogenasa de lactato (*lactate dehydrogenase*, LDH) en el líquido pleural mayor de 66% del límite superior normal o índice de LDH pleural/sérica mayor de 0.6. Los derrames trasudativos no suelen llenar ninguno de estos criterios. En el caso de los derrames exudativos, las pruebas que se realizan en el líquido pleural son pH, glucosa, recuento leucocítico con diferencial, estudios microbiológicos, citología y amilasa. En la **figura 142-1** se muestra un algoritmo para establecer la causa del derrame pleural.

Pese a esta valoración completa, la causa del derrame pleural es incierta en 25% de los casos; es probable que muchos de estos derrames sean secundarios a una infección vírica. En las secciones siguientes se describe un subgrupo de los tipos más comunes de derrames pleurales.

Derrames pleurales trasudativos. Los derrames pleurales trasudativos por insuficiencia ventricular izquierda suelen ser bilaterales; cuando son unilaterales es más frecuente observarlos en el lado derecho que en el izquierdo. No siempre se necesita una toracocentesis para confirmar la naturaleza trasudativa del derrame pleural cuando existe insuficiencia cardiaca congestiva; no obstante, cuando los derrames no son de tamaño similar, el paciente se encuentra febril o manifiesta dolor pleurítico, se debe contemplar la posibilidad de realizar una toracocentesis.

Derrame/empiema paraneumónico. Los derrames paraneumónicos son exudados que acompañan a una infección pulmonar bacteriana contigua, incluida la neumonía y los abscesos pulmonares.

CUADRO 142-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS DERRAMES PLEURALES

Derrames pleurales trasudativos

1. Insuficiencia cardiaca congestiva
2. Cirrosis
3. Embolias pulmonares
4. Síndrome nefrótico
5. Diálisis peritoneal
6. Obstrucción de la vena cava superior
7. Mixedema
8. Urinotórax

Derrames pleurales exudativos

1. Neoplasias
   a. Metástasis
   b. Mesotelioma
2. Infecciones
   a. Bacterianas
   b. Tuberculosis
   c. Micóticas
   d. Víricas
   e. Parasitarias
3. Embolias pulmonares
4. Enfermedades del tubo digestivo
   a. Perforación esofágica
   b. Enfermedad pancreática
   c. Absceso intraabdominal
   d. Hernia diafragmática
   e. Posterior a una cirugía abdominal
   f. Escleroterapia endoscópica de várices esofágicas
   g. Postrasplante hepático
5. Colagenopatías
   a. Pleuritis reumatoide
   b. Lupus eritematoso sistémico
   c. Lupus medicamentoso
   d. Linfadenopatía inmunoblástica
   e. Síndrome de Sjögren
   f. Granulomatosis de Wegener
   g. Síndrome de Churg-Strauss
6. Después de una cirugía de derivación arterial coronaria
7. Exposición al asbesto
8. Sarcoidosis
9. Uremia
10. Síndrome de Meigs
11. Síndrome de las uñas amarillas
12. Pleuritis inducida por fármacos
    a. Nitrofurantoína
    b. Dantroleno
    c. Metisergida
    d. Bromocriptina
    e. Procarbazina
    f. Amiodarona
13. Pulmón atrapado
14. Radioterapia
15. Síndrome posterior a lesión cardiaca
16. Hemotórax
17. Lesión yatrógena
18. Síndrome de hiperestimulación ovárica
19. Enfermedad pericárdica
20. Quilotórax

En el caso de una infección pulmonar se puede demostrar líquido libre pleural con una radiografía de tórax en decúbito lateral, una tomografía computadorizada de tórax o una ecografía. Si el líquido pleural es purulento se le denomina empiema.

Quizá está indicado introducir una sonda pleural por toracostomía para el tratamiento de los derrames paraneumónicos en las circunstancias siguientes (en orden descendente de importancia): 1) existe pus macroscópico, 2) la tinción de Gram o el cultivo del líquido pleural es positivo, 3) la glucosa del líquido pleural es menor de 3.3 mmol/L (<60 mg/100 ml), 4) el pH del líquido pleural es <7.20 o 5) existe líquido pleural saculado.

Cuando el drenaje por medio de la sonda no elimina por completo el líquido pleural se introduce estreptocinasa (250 000 unidades) por la sonda o bien se realiza una toracoscopia para fragmentar las adherencias. Si estos métodos son ineficaces se recurre a la decorticación quirúrgica.

Derrames pleurales malignos. El cáncer metastásico constituye una causa frecuente de derrames pleurales exudativos. Los principales tumores que generan derrames malignos son cáncer pulmonar, cáncer mamario y linfoma. En algunos pacientes la concentración pleural de glucosa disminuye en forma considerable. El examen citológico del líquido pleural suele ser diagnóstico. Si el

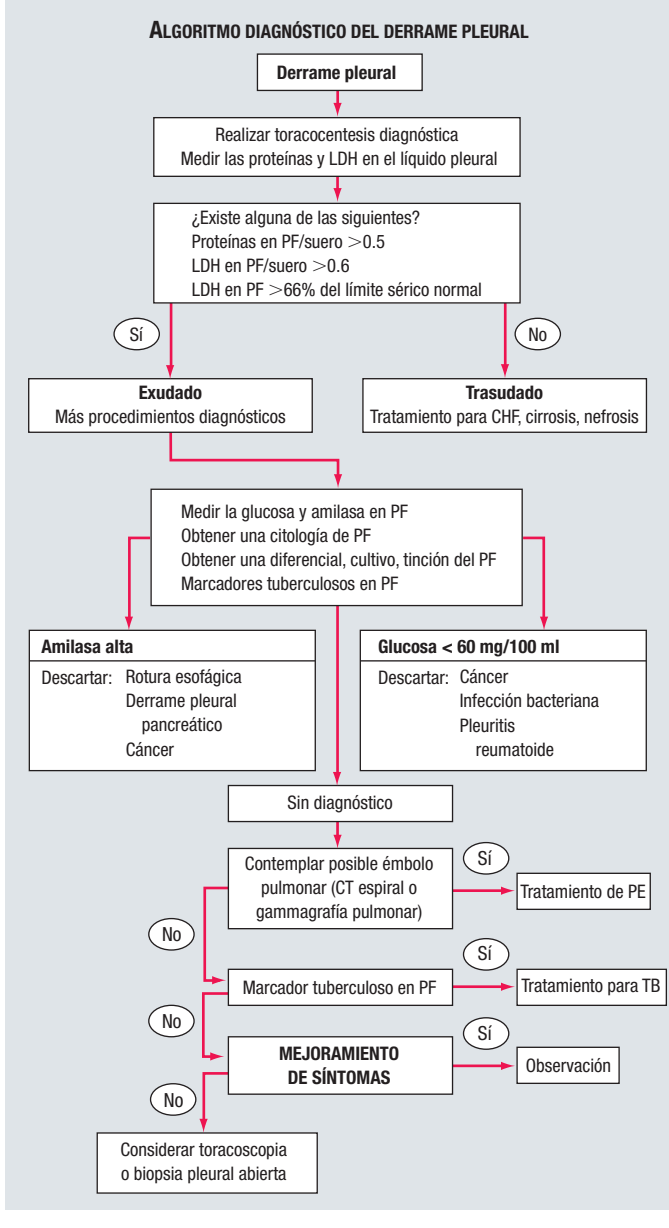


FIGURA 142-1. Estrategia para el diagnóstico de los derrames pleurales. PF, líquido pleural; PE, embolia pulmonar; CHF, insuficiencia cardiaca congestiva; Tb, tuberculosis; LDH, deshidrogenasa de lactato; CT, tomografía computadorizada.

examen citológico del líquido obtenido por toracocentesis es negativo, se realiza una toracoscopia. La disnea disminuye con la toracocentesis terapéutica. Si el líquido pleural recurre se puede realizar una esclerosis pleural con abrasión de la pleura a través del toracoscopio o introduciendo alguna sustancia esclerosante como doxiciclina por medio de una sonda pleural.

Derrames por tromboembolias pulmonares. Los derrames pleurales en la tromboembolia pulmonar suelen ser exudativos, pero en ocasiones son trasudativos. La presencia de un derrame pleural no modifica el tratamiento habitual de la embolia pulmonar (cap. 140). Si el derrame crece durante el tratamiento con anticoagulantes se debe descartar la posibilidad de embolia recurrente, hemotórax o empiema.

Pleuritis tuberculosa. Los derrames pleurales tuberculosos, por lo general acompañan a la tuberculosis primaria y son exudativos con predominio de linfocitos. El diagnóstico se establece por la presencia de una concentración alta de indicadores tuberculosos en el líquido pleural como desaminasa de adenosina, interferón γ o reacción en cadena de la polimerasa positiva para DNA tuberculoso. El diagnóstico se confirma por medio de un cultivo micobacteriano de líquido pleural (frecuencia reducida de cultivos positivos) o biopsia pleural (frecuencia elevada de cultivos positivos con biopsia con aguja o toracoscopia). Si bien la pleuritis tuberculosa a menudo se resuelve sin tratamiento, en algunos casos, varios años después aparece tuberculosis activa si no se administra terapéutica antimicobacteriana.

Artritis reumatoide. La artritis reumatoide genera un derrame pleural de tipo exudativo. Algunas veces el derrame precede a los síntomas articulares. El líquido pleural contiene muy poca glucosa y un pH reducido. Este tipo de derrame predomina en varones.

Quilotórax. El quilotórax es un derrame pleural exudativo con líquido lechoso y una concentración alta de triglicéridos (>1.2 mmol/L o >110 mg/100 ml). Las causas principales son traumatismo del conducto torácico y tumores mediastínicos. Casi siempre es necesario introducir una sonda pleural y algunos pacientes mejoran con la administración de octreótido. El drenaje pleural prolongado provoca desnutrición.

Hemotórax. El hemotórax a menudo es secundario a un traumatismo; otras causas son la rotura de los vasos sanguíneos y la presencia de tumores. Cuando se advierte un líquido pleural hemático franco en la toracocentesis, se debe obtener el hematócrito. Si el hematócrito del líquido pleural es mayor de 50% del hematócrito de la circulación general, se trata de un hemotórax. Casi siempre se necesita una sonda pleural. Si la hemorragia pleural es mayor de 200 ml/h, el paciente debe ser sometido a cirugía.

NEUMOTÓRAX

El neumotórax se define como la presencia de gas en el espacio pleural. El neumotórax espontáneo ocurre sin un traumatismo torácico. Los neumotórax espontáneos primarios surgen en ausencia de una neumopatía de fondo y por lo general son secundarios a la presencia de vesículas pleurales apicales. El primer neumotórax espontáneo primario a menudo se resuelve con una simple aspiración, pero si recurre el paciente deberá someterse a una toracoscopia. El neumotórax espontáneo secundario es el que ocurre ante una neumopatía de fondo, por lo general enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD). Estos neumotórax casi siempre requieren una sonda pleural y se debe contemplar la posibilidad de realizar una pleurodesis (con abrasión pleural o administración de una sustancia esclerosante).

En el neumotórax traumático casi siempre es necesario colocar una sonda pleural. El neumotórax yatrógeno es secundario a una biopsia transtorácica con aguja, toracocentesis, colocación de un catéter venoso central o biopsia transbronquial. Por lo general, basta con el tratamiento con

oxígeno o aspiración, pero en algunos casos se debe colocar una sonda pleural. El neumotórax por tensión es secundario a un traumatismo o respirador artificial. La presión positiva pleural del respirador mecánico produce de manera rápida un neumotórax por tensión con gasto cardiaco reducido. El tratamiento es urgente, ya sea mediante la colocación de una sonda pleural o, si esto no se puede realizar de inmediato, con la introducción de una aguja grande en el espacio pleural a través del segundo espacio intercostal.

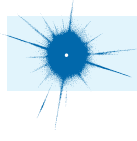
ENFERMEDADES MEDIASTÍNICAS

Mediastinitis. La mediastinitis puede ser aguda o crónica. La mediastinitis aguda es secundaria a una perforación esofágica o a una cirugía cardiaca con esternotomía media. El esófago se puede perforar de manera espontánea o yatrógena. Se necesita explorar de manera quirúrgica el mediastino, reparar la perforación esofágica y drenar el espacio pleural. La mediastinitis después de una esternotomía media acompaña por lo general al drenaje de una herida y se diagnostica por aspiración con aguja mediastínica. El tratamiento comprende drenaje, desbridación y antibióticos IV.

La mediastinitis crónica genera un espectro amplio de enfermedades que van desde inflamación granulomatosa de los ganglios linfáticos hasta mediastinitis fibrosante. La mediastinitis crónica por lo general es causada por tuberculosis e histoplasmosis; otras causas son sarcoidosis y silicosis. La inflamación granulomatosa suele ser asintomática. La mediastinitis fibrosante genera síntomas por la compresión de las estructuras mediastínicas, como vena cava superior, esófago o vías respiratorias grandes. El tratamiento de la mediastinitis fibrosante es muy difícil.

Tumoraciones del mediastino. Los compartimientos anterior, medio y posterior del mediastino alojan diversos tipos de tumoraciones. Los más frecuentes en el mediastino anterior son los timomas, linfomas, teratomas y lesiones tiroideas. En el mediastino medio se observan tumoraciones vasculares, ganglios linfáticos hipertróficos (p. ej., por cáncer metastásico o granulomatosis) y quistes broncógenos o pleuropericárdicos. En el mediastino posterior destacan los tumores neurógenos, los quistes gastroentéricos y los divertículos esofágicos.

La tomografía computadorizada es en extremo útil para valorar las tumoraciones mediastínicas. Los estudios con bario ayudan a valorar los tumores del mediastino posterior. Casi siempre se necesita una biopsia para diagnosticar un tumor mediastínico; algunas opciones son biopsia con aguja (p. ej., por vía percutánea o por broncoscopia), mediastinoscopia o toracoscopia.



Para una descripción más detallada, véase Light RW, Cap. 257, pág. 1658, en HPMI-17.

143 Trastornos de la ventilación

HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR

Se caracteriza por una P_{CO_2} arterial que rebasa los niveles normales de 37 a 43 mmHg. En la mayor parte de los síndromes de hipoventilación crónica que son importantes desde el punto de vista clínico, la Pa_{CO_2} es de 50 a 80 mmHg.

CUADRO 143-1 SÍNDROMES DE HIPOVENTILACIÓN CRÓNICA

Mecanismo	Sitio del defecto	Trastorno
Impulso respiratorio deficiente	Quimiorreceptores periféricos y centrales	Disfunción del cuerpo carotídeo, traumatismo
	Neuronas respiratorias del tallo cerebral	Hipoxia prolongada
		Alcalosis metabólica
		Poliomielitis bulbar, encefalitis
		Infarto del tallo cerebral, hemorragia, traumatismo
		Desmielinización del tallo cerebral, degeneración
		Administración prolongada de fármacos
		Síndrome de hipoventilación alveolar primaria
Defectos del sistema neuromuscular respiratorio	Médula espinal y nervios periféricos	Traumatismo cervical alto
		Poliomielitis
		Enfermedad de la neurona motora
	Músculos de la respiración	Neuropatía periférica
		Miastenia grave
		Distrofia muscular
		Miopatía crónica
Deficiencia del aparato respiratorio	Pared torácica	Xifoescoliosis
		Fibrotórax
		Toracoplastia
		Espondilitis anquilosante
		Obesidad-hipoventilación
	Vías respiratorias y pulmones	Estenosis laríngea y traqueal
		Apnea obstructiva del sueño
		Fibrosis quística
		Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Fuente: EA Phillipson: HPMI-17, p. 1661.

Causa. La hipoventilación alveolar es siempre: 1) un defecto del sistema regulador metabólico respiratorio, 2) un defecto del sistema neuromuscular respiratorio o 3) un defecto del aparato respiratorio (**cuadro 143-1**).

Las enfermedades que se acompañan de un impulso respiratorio defectuoso, defectos en el sistema neuromuscular respiratorio y obstrucción de las vías respiratorias superiores, provocan aumento de la Pa_{CO_2}, a pesar de la presencia de pulmones normales, debido a la reducción del volumen por minuto.

Los trastornos de la pared torácica, las vías respiratorias inferiores y los pulmones, provocan aumento de la Pa_{CO_2}, a pesar de la presencia de una ventilación por minuto normal o alta.

El incremento de la Pa_{CO_2} provoca acidosis respiratoria, aumento compensador de HCO_3^- y reducción de la Pa_{O_2}.

La hipoxemia induce policitemia secundaria, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardiaca derecha. El intercambio de gases empeora durante el sueño, lo que provoca cefalea matutina, sueño deficiente, fatiga, somnolencia diurna y confusión mental.

SÍNDROMES DE HIPOVENTILACIÓN

Alveolar primaria. Su causa se desconoce; es infrecuente; se cree que se origina por un defecto en el sistema de control metabólico respiratorio; los datos clave para el diagnóstico son la presencia de acidosis respiratoria crónica sin debilidad de los músculos respiratorios o alteraciones de la mecánica respiratoria. Algunos pacientes responden a los estimulantes respiratorios y al oxígeno complementario.

Neuromuscular. Diversos trastornos neuromusculares primarios provocan hipoventilación crónica (**cuadro 143-1**). Por lo general la hipoventilación es gradual pero algunas sobrecargas respiratorias superpuestas (p. ej., bronquitis vírica con obstrucción de las vías respiratorias), precipitan insuficiencia respiratoria. Una característica frecuente es la debilidad diafragmática, con ortopnea y movimientos abdominales paradójicos en la posición supina. Las pruebas revelan una ventilación voluntaria máxima reducida y presiones tanto inspiratoria como espiratoria máxima reducidas. Dentro del tratamiento se debe corregir el problema de fondo. Muchos pacientes mejoran con respiración artificial durante la noche (a menudo a través de una mascarilla nasal) o durante todo el día (por lo general a través de una traqueostomía).

Hipoventilación por obesidad. La obesidad patológica impone una carga mecánica al sistema respiratorio. Un pequeño porcentaje de los pacientes con obesidad patológica padece hipercapnia, hipoxemia y a la larga policitemia, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardiaca derecha. La mayoría exhibe obstrucción leve o moderada de las vías respiratorias. Algunas medidas terapéuticas son bajar de peso, dejar de fumar y administrar estimulantes respiratorios farmacológicos como progesterona. La ventilación nocturna con mascarilla reduce al mínimo la hipoxemia nocturna y mejora la respiración que altera el sueño en forma concomitante.

HIPERVENTILACIÓN

Ventilación excesiva que provoca una Pa_{CO_2} menor de 37 mmHg. Algunas causas son lesiones del sistema nervioso central, acidosis metabólica, ansiedad, fármacos (p. ej., salicilatos), hipoxemia, hipoglucemia, coma hepático y septicemia. Algunas neumopatías se acompañan de hiperventilación, en especial las de tipo intersticial y el edema pulmonar.

Para una descripción más detallada, véase Phillipson EA, Cap. 258, pág. 1661, en HPMI-17.

144 Apnea del sueño

De manera convencional, la apnea se define como la interrupción del flujo de aire de la corriente aérea por más de 10 s. La hipopnea se define como la reducción de la corriente aérea que provoca el despertar del sueño o desaturación de oxígeno. No se conoce el número mínimo de episodios apneicos o hipopneicos por noche que se requieren para el diagnóstico, pero la mayoría de los pacientes padece cuando menos de 10 a 15 por hora de sueño. Los cálculos de prevalencia varían según el umbral para el diagnóstico (episodios por hora) y la definición de la hipopnea (el grado de desaturación necesario), pero las cifras conservadoras son de 10% en los varones en edad de trabajar y 4% de las mujeres.

CUADRO 144-1 TRATAMIENTO DE LA APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

Mecanismo	Apnea obstructiva leve a moderada	Apnea obstructiva del sueño moderada a grave
↑ Tono muscular de las vías respiratorias superiores	Evitar el alcohol, sedantes	
↑ Luz de las vías respiratorias superiores	Adelgazar Evitar la posición supina Prótesis bucales	Uvulopalatofaringoplastia
↓ Presión subatmosférica de las vías respiratorias superiores	Mejorar la permeabilidad nasal	Presión positiva continua de las vías respiratorias por vía nasal
Obstrucción de las vías respiratorias		Traqueostomía

Fuente: Tomado de EA Phillipson: HPMI-16, pág. 1575.

Algunos pacientes padecen *apnea central* con pérdida transitoria del impulso nervioso hacia los músculos respiratorios durante el sueño. La gran mayoría padece *apnea obstructiva*, con obstrucción de las vías respiratorias superiores. A menudo se acompaña de ronquidos. El sueño tiene una función permisiva en el colapso de las vías respiratorias superiores. El alcohol y los sedantes exacerban este problema.

SÍNTOMAS

Comprenden ronquidos, somnolencia diurna excesiva, pérdida de la memoria, depresión e impotencia. La somnolencia aumenta el riesgo de sufrir accidentes automovilísticos. La hipoxia nocturna, consecuencia de la apnea, contribuye a la hipertensión, las arritmias y la hipertrofia ventricular derecha.

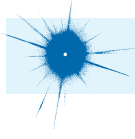
En la mayoría de los pacientes se acompaña de estenosis estructural de las vías respiratorias superiores. La obesidad también es frecuente, pero muchos enfermos tienen una constitución normal. Asimismo, en la mayoría existe obstrucción en el nivel nasal o palatino. También son predisponentes las deformidades mandibulares (retrognatia).

DIAGNÓSTICO

Es necesario observar toda la noche al paciente. La prueba definitiva para la apnea obstructiva del sueño es la polisomnografía nocturna, que comprende la estadificación del sueño y la vigilancia de la respiración.

Rx Tratamiento de la apnea del sueño (cuadro 144-1)

El objetivo del tratamiento es aumentar el tamaño y el tono de las vías respiratorias superiores y reducir al mínimo la presión que colapsa las vías respiratorias superiores. A menudo, la pérdida de peso reduce la magnitud de la enfermedad, pero rara vez evita la necesidad de otros tratamientos. La mayoría de los individuos con apnea del sueño grave requiere presión positiva continua en las vías respiratorias (*continuous positive airway pressure*, C-PAP nasal). En los casos leves o moderados se puede utilizar un dispositivo de posicionamiento mandibular (dental). La cirugía (uvulopalatofaringoplastia) suele reservarse para los enfermos en quienes fracasan los demás tipos de tratamiento.



Para una descripción más detallada, véase Douglas NJ, Cap. 259, pág. 1665, en HPMI-17.

145 Estrategia ante el paciente con una nefropatía

La estrategia en las nefropatías empieza reconociendo un síndrome específico con base en los hallazgos como presencia o ausencia de hiperazoemia, proteinuria, hipertensión, edema, examen general de orina anormal, trastornos electrolíticos, volúmenes urinarios anormales o infección (**cuadro 145-1**).

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA (cap. 146)

Este síndrome clínico se caracteriza por una reducción rápida y pronunciada en la tasa de filtración glomerular [elevación de la concentración de creatinina sérica y de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN)], por lo general con disminución del gasto urinario. La expansión del líquido extracelular genera edema, hipertensión y, en ocasiones, edema pulmonar agudo. Con frecuencia se acompaña de hiperpotasiemia, hiponatriemia y acidosis. Algunas causas son isquemia; lesión renal por medicamentos, toxinas o pigmentos endógenos; sepsis; nefropatía vascular grave; glomerulonefritis (GN); nefritis intersticial, en especial de tipo alérgico intersticial por medicamentos; microangiopatía trombótica; o condiciones relacionadas con el embarazo. Dos causas potencialmente reversibles son las insuficiencias prerrenal y posrenal.

Glomerulonefritis de evolución rápida. Se define como la reducción >50% de la función renal, que ocurre a lo largo de varias semanas a meses. Se clasifica en tres subtipos principales según los hallazgos de la biopsia renal y la fisiopatología: 1) por complejos inmunitarios, por ejemplo, en el lupus eritematoso generalizado (SLE); 2) "pauciinmunitaria", con anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA) específicos contra mieloperoxidasa o proteinasa, y 3) con anticuerpos contra la membrana basal glomerular, por ejemplo, en el síndrome de Goodpasture.

Al principio, los pacientes no revelan oliguria y manifiestan síntomas gripales recientes (mialgias, febrícula, etc.); posteriormente, sobreviene insuficiencia renal oligúrica con síntomas urémicos. Con frecuencia padecen hipertensión, en especial con la glomerulonefritis posestreptocócica. Otras veces predominan los síntomas de las enfermedades concomitantes, por ejemplo, artritis o artralgias en el lupus eritematoso generalizado o vasculitis. Las manifestaciones pulmonares en la glomerulonefritis de evolución rápida por ANCA o anticuerpos contra la membrana basal glomerular, varían desde infiltrados asintomáticos hasta hemorragia pulmonar grave. El examen general de orina revela hematuria, proteinuria y cilindros de eritrocitos; sin embargo, aunque los cilindros de eritrocitos son altamente específicos para glomerulonefritis no constituyen un hallazgo particularmente sensible.

Glomerulonefritis aguda (Véase el cap. 150.) A menudo llamado síndrome nefrítico, por lo general es causada por una glomerulonefritis posestreptocócica. Es una enfermedad aguda de inicio repentino con hematuria, edema, hipertensión, oliguria y elevación de la concentración sanguínea de BUN y creatinina. Algunas veces se acompaña de congestión pulmonar leve. En ocasiones la causa es una infección o enfermedad de varios órganos y sistemas precedente o simultánea y en otras el problema glomerular es aislado. Casi siempre aparece hematuria, proteinuria y piuria y la presencia de cilindruria confirma el diagnóstico. En determinadas enfermedades el complemento sérico disminuye.

CUADRO 145-1 BASE DE DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO INICIAL PARA DEFINIR LOS PRINCIPALES SÍNDROMES EN NEFROLOGÍA

Síndromes	Claves importantes para el diagnóstico	Hallazgos comunes
Insuficiencia renal aguda o de rápida progresión	Anuria Oliguria Descenso reciente de la filtración glomerular comprobado	Hipertensión, edema pulmonar, edema periférico, hematuria, proteinuria, piuria
Nefritis aguda	Hematuria, cilindros de eritrocitos Hiperazoemia, oliguria Edema, hipertensión	Proteinuria Piuria Congestión circulatoria
Insuficiencia renal crónica	Hiperazoemia durante más de 3 meses Síntomas o signos de uremia Riñones ecogénicos y pequeños en la ecografía Anemia, hiperparatiroidismo	Hematuria, proteinuria Edema, hipertensión Hiperpotasiemia, acidosis, hipocalciemia, anemia
Síndrome nefrótico	Proteinuria >3.5 g/1.73 m^2/24 h Hipoalbuminemia Hiperlipidemia Lipiduria	Edema
Anormalidades urinarias asintomáticas	Hematuria Proteinuria (por debajo del límite nefrótico) Piuria estéril, cilindros	
Infección urinaria	Bacteriuria >10^5 colonias/ml Otros microorganismos infecciosos en la orina Piuria, cilindros de leucocitos Polaquiuria, necesidad urgente de orinar Hipersensibilidad vesical, hipersensibilidad en la fosa renal	Hematuria Hiperazoemia leve Proteinuria leve Fiebre
Defectos de los túbulos renales	Alteraciones de los electrólitos (Na^+, K^+, Mg^{2+}, fosfato o Ca^{2+}) o de los solutos (glucosa, ácido úrico, aminoácidos) Poliuria, nicturia Signos o síntomas de osteodistrofia renal Anormalidades renales estructurales, p. ej., quistes	Hematuria Proteinuria "tubular" Enuresis Desequilibrio electrolítico o acidobásico
Hipertensión	Hipertensión sistólica o diastólica	Proteinuria moderada Hiperazoemia
Nefrolitiasis	Antecedente de eliminación o extracción de cálculos Antecedente de un cálculo evidente en una radiografía Cólico renal	Hematuria Piuria Polaquiuria, necesidad imperiosa de orinar
Obstrucción urinaria	Hiperazoemia, oliguria, anuria Poliuria, nicturia, retención urinaria Salida más lenta del chorro de orina Próstata hipertrófica, riñones hipertróficos Hipersensibilidad en ambas fosas renales, vejiga llena después de orinar	Hematuria Piuria Enuresis, disuria

Fuente: Modificado de FL Coe, BM Brenner: HPMI-14.

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (cap. 147)

El deterioro gradual y permanente de la función renal a lo largo de varios meses o años no provoca síntomas de uremia hasta que la filtración glomerular desciende aproximadamente 10 o 15% de lo normal. Algunas veces se acompaña de hipertensión desde el principio. Posteriormente, aparecen anorexia, náusea, vómito, disgeusia, insomnio, adelgazamiento, debilidad, parestesia, hemorragia, serositis, anemia, acidosis, hipocalciemia, hiperfosfatemia e hiperpotasiemia. Las causas principales son diabetes mellitus, hipertensión grave, glomerulopatía, obstrucción de las vías urinarias, vasculopatía, poliquistosis renal y nefritis intersticial. Los datos que indican que el problema es crónico son hiperazoemia de larga evolución, anemia, hiperfosfatemia, hipocalciemia, reducción del tamaño renal, osteodistrofia renal en la radiografía o ciertos datos en la biopsia renal (esclerosis glomerular extensa, arterioesclerosis y fibrosis tubulointersticial).

SÍNDROME NEFRÓTICO (cap. 150)

Se define como la presencia de albuminuria abundante (>3.5 g por día en el adulto) con o sin edema, hipoalbuminemia, hiperlipidemia y diversos grados de insuficiencia renal. Puede ser idiopática o por medicamentos, infecciones, neoplasias o enfermedades de órganos y sistemas múltiples o hereditarios. Algunas complicaciones son edema pronunciado, eventos tromboembólicos, infección y desnutrición proteínica.

ANORMALIDADES URINARIAS ASINTOMÁTICAS

La *hematuria* es causada por neoplasias, cálculos, infección del aparato urinario, drepanocitosis o abuso de analgésicos. La presencia de cilindros de eritrocitos, proteinuria o eritrocitos dismórficos en la orina, sugiere que la causa es un problema del parénquima renal. Los patrones de la hematuria macroscópica ayudan a ubicar el sitio. La hematuria con proteinuria mínima suele ser secundaria a una nefropatía con una membrana basal delgada o a una nefropatía por IgA. La *proteinuria* moderada es un dato aislado por fiebre, ejercicio, insuficiencia cardiaca congestiva o postura erguida. Algunas causas renales son nefropatía diabética incipiente, amiloidosis u otras causas de glomerulopatía. La *piuria* es causada por infección de las vías urinarias, nefritis intersticial, glomerulonefritis o rechazo a un trasplante renal. La piuria "estéril" es secundaria al tratamiento antimicrobiano de una infección urinaria, el tratamiento con glucocorticoides, episodios febriles agudos, tratamiento con ciclofosfamida, embarazo, rechazo de un trasplante renal, traumatismo genitourinario, prostatitis, cistouretritis, tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, micosis, infecciones por *Haemophilus influenzae,* anaerobios, bacterias de cultivo exigente y formas L bacterianas.

INFECCIÓN URINARIA (cap. 152)

Por lo general se define como la presencia $>10^5$ bacterias por ml de orina. Cuando la cantidad está entre 10^2 y 10^5/ml, significa que existe infección pero la recolección de la muestra ha sido inadecuada, en especial cuando se acompaña de flora mixta. Los adultos con mayor riesgo son las mujeres con actividad sexual o cualquier persona que tenga obstrucción urinaria, reflujo vesicoureteral, sonda vesical, vejiga neurógena (por diabetes mellitus) o alguna enfermedad neurológica primaria. Las prostatitis, uretritis y vaginitis se diferencian por medio de un urocultivo cuantitativo. La presencia de dolor en la fosa renal, náusea, vómito, fiebre y escalofrío indica infección renal, por ejemplo, pielonefritis. Las infecciones de vías urinarias constituyen una causa frecuente de sepsis, especialmente en los ancianos y personas internadas en instituciones.

DEFECTOS TUBULARES RENALES (cap. 151)

Por lo general son hereditarios y comprenden defectos anatómicos (poliquistosis renal, quistes medulares, riñón esponjoso medular) identificados durante la valoración de hematuria, dolor en la fosa renal, infección o insuficiencia renal de causa desconocida. También pueden haber defectos

aislados o generalizados del transporte tubular de sal, solutos, ácido y agua. El síndrome de Fanconi se caracteriza por defectos múltiples en el transporte tubular proximal de solutos; algunas características importantes son aminoaciduria generalizada, glucosuria con una glucemia normal y fosfaturia. Otras veces el síndrome de Fanconi incluye acidosis tubular renal proximal, hipouricemia, hipopotasiemia, poliuria, hipovitaminosis D e hipocalciemia, además de proteinuria de bajo peso molecular. Este síndrome puede ser hereditario (p. ej., en la enfermedad de Dent y en la cistinosis) o adquirido por fármacos (ifosfamida, tenofovir, ácido valproico), sustancias tóxicas (ácido aristolóquico), metales pesados, mieloma múltiple o amiloidosis. La alcalosis hipopotasiémica hereditaria suele ser causada por defectos en el transporte iónico por el asa ascendente gruesa (síndrome de Bartter) y el túbulo contorneado distal (síndrome de Gitelman); algunas veces se observan defectos adquiridos similares después de la exposición a los aminoglucósidos o al cisplatino. La diabetes insípida nefrógena y la acidosis tubular renal son secundarias a defectos en el transporte de agua y ácido en el túbulo renal, respectivamente; en ambas existe una variedad hereditaria y otra adquirida.

HIPERTENSIÓN (cap. 124)

Alrededor de 20% de la población adulta de Estados Unidos tiene una presión arterial mayor de 140/90 mmHg; si no se regula, constituye una causa importante de accidente vascular cerebral, infarto del miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva y contribuye con el desarrollo de insuficiencia renal. Por lo general la hipertensión es asintomática hasta que aparecen datos cardiacos, renales o neurológicos; en ocasiones la única secuela clínica es una retinopatía o hipertrofia del ventrículo izquierdo (S_4, datos electrocardiográficos o ecocardiográficos). En la mayor parte de los casos la hipertensión es idiopática y se manifiesta entre los 25 y 45 años de edad. La hipertensión secundaria se diagnostica por lo general en los contextos clínicos siguientes: 1) hipertensión grave o refractaria, 2) elevación repentina de la presión arterial por arriba de las cifras previas, 3) inicio antes de la pubertad o 4) paciente no afroestadounidense ni obeso menor de 30 años de edad con antecedentes heredofamiliares negativos. Ciertos datos clínicos sugieren la causa específica. La hipopotasiemia sugiere hipertensión renovascular o hiperaldosteronismo primario; el feocromocitoma se acompaña de hipertensión paroxística con cefalea, diaforesis y palpitaciones.

NEFROLITIASIS (cap. 154)

Se acompaña de dolor tipo cólico, infección de vías urinarias, hematuria, disuria o piuria inexplicable. Es frecuente que se observen cálculos en las radiografías sistemáticas de riñones, uréteres y vejiga. Sin embargo, la tomografía computadorizada helicoidal sin medio de contraste con cortes de 5 mm permite identificar cálculos que no se observan en la radiografía y además permite buscar la presencia de obstrucción. Por lo general se trata de cálculos radioopacos de calcio que se acompañan de concentraciones elevadas de calcio urinario, mayor excreción de oxalato o excreción urinaria reducida de citrato. Los cálculos coraliformes son piedras grandes, ramificadas y radioopacas dentro de las pelvis renales secundarios a infecciones recurrentes. Los cálculos de ácido úrico son radiolúcidos. El examen general de orina revela hematuria, piuria o cristales patológicos.

OBSTRUCCIÓN URINARIA (cap. 155)

Provoca diversos síntomas según la causa de fondo, si es aguda o crónica, unilateral o bilateral, completa o parcial. Constituye una causa importante y reversible de insuficiencia renal inexplicable. Las infecciones de las vías urinarias altas son silenciosas o bien producen dolor en la fosa renal, hematuria e infección renal. Las obstrucciones de las vías urinarias inferiores se acompañan de síntomas vesicales o prostatismo. Algunas consecuencias funcionales son poliuria, anuria, nicturia, acidosis, hiperpotasiemia e hipertensión. En la exploración física, en ocasiones se identifica una tumoración suprapúbica o en la fosa renal; la vejiga hipertrófica y obstruida suele provocar matidez a la percusión.

Para una descripción más detallada, véase Parte 12: Enfermedades de los riñones y vías urinarias, pág. 1741, en HPMI-17, y Coe FL, Brenner BM, pág. 1495, en HPMI-14.

146 Insuficiencia renal aguda

DEFINICIÓN

La insuficiencia renal aguda (ARF) o lesión renal aguda se define por la concentración de creatinina sérica (Cr) elevada [por lo general un incremento relativo de 50% o un incremento absoluto de 44 a 88 µmol/L (0.5 a 1.0 mg/100 ml)], que ocurre en ~5 a 7% de los pacientes hospitalizados. Aumenta considerablemente la mortalidad y morbilidad hospitalarias. En algunas circunstancias clínicas es posible anticipar la insuficiencia renal aguda (p. ej., después de realizar un estudio radiográfico con medio de contraste o una cirugía mayor) y no existen tratamientos farmacológicos específicos comprobados que ayuden a evitar o revertir este problema. En la mayor parte de las circunstancias clínicas es importante conservar la perfusión renal óptima y el volumen intravascular; dos cofactores importantes en la insuficiencia renal aguda son la hipovolemia y los medicamentos que interfieren con la perfusión renal o la filtración glomerular [antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y bloqueadores de los receptores de la angiotensina].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La separación en tres categorías (insuficiencia prerrenal, renal intrínseca y posrenal) es de gran utilidad clínica (**cuadro 146-1**). La *insuficiencia prerrenal* es más frecuente en los pacientes hospitalizados. Algunas veces es secundaria a una hipovolemia real (p. ej., diarrea, vómito, hemorragia de tubo digestivo o de otro sitio) o a reducción del "volumen circulatorio efectivo", esto es, hipoperfusión renal con un volumen sanguíneo suficiente o excesivo. La hipoperfusión renal se observa en caso de insuficiencia cardiaca congestiva (por reducción del gasto cardiaco o por un tratamiento vasodilatador potente), cirrosis hepática (casi siempre por vasodilatación periférica y cortocircuitos arteriovenosos), síndrome nefrótico y otras circunstancias que se acompañan de hipoproteinemia pronunciada [proteínas séricas totales <54 g/L (<5.4 g/100 ml)] y nefropatía vascular (por estenosis fija a nivel de la arteria renal principal o de una rama grande). Algunos medicamentos reducen la perfusión renal, principalmente los antiinflamatorios no esteroideos. Los inhibidores de la ACE y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II reducen la filtración glomerular pero no tienden a reducir la perfusión renal.

Las causas de la *insuficiencia renal intrínseca* dependen de la situación clínica. Entre los pacientes hospitalizados, en especial en el servicio de cirugía o en la unidad de cuidados intensivos, el diagnóstico más frecuente es la necrosis tubular aguda. Otras veces la necrosis tubular aguda intrahospitalaria se debe a un evento isquémico definido o al contacto con una sustancia tóxica (p. ej., tratamiento con aminoglucósidos). En otros casos el paciente es hospitalizado con necrosis tubular aguda relacionada con rabdomiólisis; algunos factores predisponentes frecuentes son alcoholismo, hipopotasiemia y diversos medicamentos (p. ej., estatinas). La nefritis intersticial alérgica por lo general es causada por antibióticos (p. ej., penicilinas, cefalosporinas, sulfas, quinolonas y rifampicina) o antiinflamatorios no esteroideos. Los medios de contraste radiográfico producen insuficiencia renal aguda en los pacientes con nefropatía previa. El riesgo es mucho mayor en los

CUADRO 146-1 PRINCIPALES CAUSAS DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Prerrenales
Hipovolemia
Hemorragia
Eliminación de líquido por el tubo digestivo (p. ej., vómito, diarrea)
Uso excesivo de diuréticos
Sobrecarga de volumen con hipoperfusión renal
Insuficiencia cardiaca congestiva
Gasto bajo con disfunción sistólica
"Gasto alto" (p. ej., anemia, tirotoxicosis)
Cirrosis hepática
Hipoproteinemia pronunciada
Nefropatía vascular
Medicamentos
Antiinflamatorios no esteroideos, ciclosporina, anfotericina B, inhibidores de la ACE, bloqueadores de los receptores de angiotensina
Otros
Hipercalciemia, "tercer espacio" (p. ej., pancreatitis, respuesta inflamatoria generalizada), síndrome hepatorrenal
Intrínsecas
Necrosis tubular aguda
Hipotensión o choque, hiperazoemia prerrenal prolongada, síndrome de sepsis posoperatoria, rabdomiólisis, hemólisis, fármacos
Medios de contraste radiográficos, aminoglucósidos, cisplatino
Otros trastornos tubulointersticiales
Nefritis intersticial alérgica
Pielonefritis (bilateral o unilateral en el único riñón funcional)
Intoxicación con metales pesados
Ateroembolias: después de procedimientos vasculares, trombólisis o anticoagulación
Glomerulonefritis
1) Por ANCA: granulomatosis de Wegener, glomerulonefritis pauciinmunitaria idiopática, PAN
2) Enfermedad anti-GBM; aislada o con trastorno pulmonar (síndrome de Goodpasture)
3) Por complejos inmunitarios
Endocarditis bacteriana subaguda, lupus eritematoso generalizado, crioglobulinemia (con o sin hepatitis C), posterior a una glomerulonefritis infecciosa (casi siempre estreptocócica)
Nefropatía por IgA y púrpura de Henoch-Schönlein
Endoteliopatías glomerulares
Microangiopatía trombótica, hipertensión maligna, esclerodermia, síndrome antifosfolípido, preeclampsia
Posrenal (obstrucción urinaria)
Obstrucción del cuello vesical, cálculos vesicales
Hipertrofia prostática
Obstrucción ureteral por compresión
Cáncer pélvico o abdominal, fibrosis retroperitoneal
Nefrolitiasis
Necrosis papilar con obstrucción

Nota: ACE, enzima convertidora de la angiotensina; ANCA, anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos; PAN, poliarteritis nudosa; GBM, membrana glomerular basal.

diabéticos con insuficiencia renal crónica. La angiografía coronaria, otros procedimientos vasculares, los trombolíticos y anticoagulantes pueden provocar ateroembolias, que causan insuficiencia renal aguda tanto por sus efectos hemodinámicos como por sus efectos inflamatorios; algunos datos importantes para el diagnóstico son lividez reticular, fenómenos embólicos con pulsos periféricos conservados y eosinofilia. Otras causas de insuficiencia renal aguda son la glomerulonefritis aguda (cap. 150) y las microangiopatías trombóticas (cap. 153). Estas últimas se subdividen desde el punto de vista clínico en una variedad limitada al riñón (p. ej., síndrome hemolítico urémico por *E. coli*) y una variedad generalizada (p. ej., púrpura trombocitopénica trombótica). Diversos fármacos generan microangiopatías trombóticas, como los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimús), quinina, antiplaquetarios (p. ej., ticlopidina) y medicamentos utilizados en la quimioterapia (p. ej., mitomicina C y gemcitabina). Algunos trastornos importantes relacionados incluyen SIDA, trasplante de médula ósea, lupus eritematoso generalizado y síndrome de antifosfolípidos.

La *insuficiencia posrenal* es secundaria a una obstrucción urinaria, que también es más frecuente en pacientes ambulatorios que en hospitalizados. Es más prevalente en varones que en mujeres y por lo general se acompaña de obstrucción ureteral o uretral. Otras veces los cálculos, las papilas renales descamadas o el cáncer (primario o metastásico) pueden causar una obstrucción más proximal.

CARACTERÍSTICAS Y ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA

Todos los pacientes con insuficiencia renal aguda manifiestan algún grado de hiperazoemia [aumento del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y de la creatinina]. Las demás características clínicas dependen de la causa de la nefropatía. Los pacientes con *hiperazoemia prerrenal* por hipovolemia, casi siempre presentan hipotensión ortostática, taquicardia, reducción del pulso venoso yugular y mucosas secas. Los pacientes con hiperazoemia prerrenal e insuficiencia cardiaca congestiva, distensión yugular, galope de S_3 y edemas periférico y pulmonar. Por lo tanto, la exploración física es crucial en la investigación de los pacientes con insuficiencia renal aguda prerrenal. En general, la relación BUN/creatinina tiende a ser elevada (>20:1), más en caso de hipovolemia e insuficiencia cardiaca congestiva que con cirrosis. En los estados prerrenales no cirróticos (por un incremento de la absorción tubular proximal) el ácido úrico se eleva de manera desproporcionada. El análisis químico de la orina tiende a mostrar hiponatriuria (<10 a 20 mmol/L, <10 en el síndrome hepatorrenal) y excreción fraccionaria de sodio (FE_{Na}) <1% (**cuadro 146-2**). El examen general de orina revela cilindros hialinos y algunos granulares, sin células ni cilindros celulares. La ecografía renal es normal.

Los pacientes con *nefropatía intrínseca* manifiestan diversos síntomas. La glomerulonefritis a menudo se acompaña de hipertensión y edema leve o moderado (con retención de Na y proteinuria y algunas veces con hematuria). Cuando la glomerulonefritis aparece en el contexto de una enfermedad generalizada, por ejemplo, vasculitis o lupus eritematoso generalizado, casi siempre es precedida por una enfermedad prodrómica o por signos y síntomas extrarrenales prominentes; éstos incluyen hemoptisis o hemorragia pulmonar (vasculitis y síndrome de Goodpasture), artralgias y artritis (vasculitis o lupus eritematoso generalizado), serositis (lupus eritematoso generalizado) y sinusitis inexplicable (vasculitis). El análisis químico de la orina es idéntico al de los pacientes con insuficiencia prerrenal; de hecho, algunos pacientes con glomerulonefritis manifiestan hipoperfusión renal (por inflamación glomerular e isquemia) con hiperreninemia resultante que genera expansión repentina del volumen e hipertensión. En estos casos es de gran utilidad el examen del sedimento urinario. La presencia de cilindros de eritrocitos, leucocitos y otras células es característica de glomerulonefritis; los cilindros de eritrocitos rara vez se observan en otras enfermedades (son muy específicos). En el caso de nefritis inflamatoria (glomerulonefritis o nefritis intersticial, véase más adelante) la ecogenicidad renal aumenta en la ecografía. A diferencia de los pacientes con glomerulonefritis, los sujetos con nefritis intersticial tienen menos probabilidad de padecer hipertensión o proteinuria; una excepción notable es la nefritis intersticial aguda por antiinflamatorios no esteroideos, que se acompaña de proteinuria por la lesión glomerular de cambios

CUADRO 146-2 ÍNDICES URINARIOS DIAGNÓSTICOS PARA DISTINGUIR ENTRE HIPERAZOEMIA PRERRENAL E HIPERAZOEMIA RENAL INTRÍNSECA

Índices diagnósticos	Hallazgos típicos	
	Hiperazoemia prerrenal	Hiperazoemia renal intrínseca
Fracción de sodio excretado (%)[a] $U_{Na} \times P_{Cr}/P_{Na} \times U_{Cr} \times 100$	<1	>1
Concentración de sodio urinario (mmol/L)	<10	>20
Relación entre creatinina urinaria y creatinina plasmática	>40	>20
Relación de la concentración de urea urinaria y urea plasmática	>8	<3
Densidad urinaria específica	>1.018	<1.015
Osmolalidad urinaria (mosmol/kg H_2O)	>500	<300
Relación entre BUN plasmático y creatinina	>20	<10 a 15
Índice de insuficiencia renal $U_{Na}/U_{Cr}/P_{Cr}$	<1	>1
Sedimento urinario	Cilindros hialinos	Cilindros granulares de color café lodoso

[a] Los índices más sensibles.
Nota: U_{Na}, concentración urinaria de sodio; P_{Cr}, concentración plasmática de creatinina; P_{Na}, concentración plasmática de sodio; U_{Cr}, concentración urinaria de creatinina; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo.

mínimos concomitantes. El examen general de orina revela hematuria y piuria; el sedimento clásico en la nefritis intersticial alérgica es predominio (>10%) de eosinófilos urinarios con tinción de Wright o de Hansel. En ocasiones también se observan cilindros de leucocitos, en especial en casos de pielonefritis.

El examen general de orina de los pacientes con insuficiencia renal aguda isquémica o tóxica contiene de manera característica cilindros granulares pigmentados de color "café lodoso" y cilindros con células epiteliales tubulares. La FE_{Na} suele ser >1% en la necrosis tubular aguda, pero en algunos pacientes con este problema más leve y sin oliguria (p. ej., por rabdomiólisis) puede ser <1%, al igual que en los pacientes con trastornos "prerrenales" de fondo como insuficiencia cardiaca congestiva o cirrosis.

Por lo general los pacientes con *insuficiencia posrenal aguda* por obstrucción urinaria se encuentran menos graves que los pacientes con insuficiencia prerrenal o intrínseca y el cuadro clínico a menudo se retrasa hasta que la hiperazoemia es avanzada [nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) >54 µmol/L (150 mg/100 ml), Cr >1 060 a 1325 µmol/L (12 a 15 mg/100 ml). Una deficiencia concomitante de la capacidad para concentrar la orina suele "proteger" al paciente de las complicaciones por sobrecarga de volumen. Los electrólitos urinarios revelan una FE_{Na} mayor de 1% y el examen microscópico del sedimento urinario por lo general es negativo. La ecografía es la herramienta principal para el diagnóstico. Más de 90% de los pacientes con insuficiencia renal aguda posrenal presenta obstrucción del sistema colector urinario (p. ej., dilatación de los uréteres y de los cálices); se observan resultados falsos negativos en caso de obstrucción hiperaguda y desplazamiento del uréter o del riñón por un tumor, que obstruye de manera funcional la circulación urinaria sin que exista dilatación estructural.

Rx Tratamiento de la insuficiencia renal aguda

El tratamiento se debe encaminar a proporcionar medidas complementarias específicas para la causa. Por ejemplo, en los pacientes con insuficiencia prerrenal por pérdida de líquido a través

del tubo digestivo, presentan una rápida corrección de la insuficiencia renal aguda después de la administración de líquidos IV para aumentar el volumen. El mismo tratamiento en los pacientes con insuficiencia prerrenal por insuficiencia cardiaca congestiva puede ser contraproducente; en este caso, se debe corregir la causa de fondo con vasodilatadores e inotrópicos.

Existen relativamente pocas causas renales intrínsecas de insuficiencia renal aguda para las que existe un tratamiento seguro y efectivo. La glomerulonefritis por vasculitis o lupus eritematoso generalizado responde a dosis elevadas de glucocorticoides y citotóxicos (p. ej., ciclofosfamida); en otras circunstancias son útiles la plasmaféresis y el intercambio de plasma (p. ej., síndrome de Goodpasture y síndrome hemolítico urémico/púrpura trombocitopénica trombótica, respectivamente). Es posible que sea suficiente administrar antibióticos para el tratamiento de la insuficiencia renal aguda por pielonefritis o endocarditis. Los resultados sobre el uso de glucocorticoides en la nefritis alérgica intersticial son contradictorios. Muchos médicos recomiendan utilizarlos cuando existe evidencia clínica de insuficiencia renal progresiva no obstante la ausencia del fármaco causal o cuando la biopsia demuestra que el problema es grave y potencialmente reversible.

Para el tratamiento de la obstrucción urinaria casi siempre es necesario consultar con el urólogo. En algunos casos basta una opción simple como la colocación de una sonda de Foley, pero en otros se debe recurrir a diversas endoprótesis ureterales o sondas de nefrostomía.

DIÁLISIS PARA LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA Y RECUPERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

La mayor parte de los casos de insuficiencia renal aguda adquirida dentro y fuera del hospital se resuelve con medidas complementarias, tiempo y paciencia. Cuando la insuficiencia renal aguda no prerrenal persiste o avanza, se debe contemplar la posibilidad de realizar diálisis. Las indicaciones tradicionales para realizar diálisis (sobrecarga de volumen que no responde al uso de diuréticos; hiperpotasiemia; encefalopatía inexplicable; pericarditis, pleuritis o alguna otra serositis inflamatoria, y acidosis metabólica pronunciada que altera la función respiratoria o circulatoria) dificultan la recuperación de cualquier enfermedad aguda fuera del riñón. Por lo tanto, anticipando estas complicaciones, se lleva a cabo la diálisis. Otra indicación para realizar diálisis es la incapacidad para proporcionar los líquidos necesarios para los antibióticos, inotrópicos y otros medicamentos y/o nutrición.

Las opciones para la diálisis en la insuficiencia renal aguda son: 1) hemodiálisis intermitente, 2) diálisis peritoneal y 3) terapia de restitución renal continua (esto es, hemodiafiltración arteriovenosa o venovenosa continua). La mayoría de los pacientes recibe hemodiálisis intermitente. No se sabe si la hemodiálisis convencional dos o tres veces a la semana basta o si se necesitan tratamientos más frecuentes. En muy pocas instituciones se utiliza la diálisis peritoneal para el tratamiento de la insuficiencia renal aguda (los riesgos son la infección por la inserción del catéter intraperitoneal y las alteraciones respiratorias por la distensión abdominal). En algunos centros se prefiere la terapia de restitución renal continua únicamente para los pacientes que no toleran la hemodiálisis intermitente, casi siempre por hipotensión; en otros se utiliza como método de elección para los pacientes que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos. En las instituciones que no están tan familiarizadas con la terapia de sustitución renal continua se pueden usar técnicas híbridas de hemodiálisis, como diálisis lenta de baja eficiencia.

Para una descripción más detallada, véase Liu KD, Chertow GM, Cap. 273, pág. 1752, en HPMI-17.

147 Nefropatía crónica y uremia

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la nefropatía crónica, que por lo general se define como el deterioro prolongado e irreversible de la función renal, es mucho mayor que el número de pacientes con nefropatía terminal, que en la actualidad es ≥300 000 en Estados Unidos. El espectro de esta enfermedad depende del grado de deterioro de la función renal; las consideraciones clínicas y terapéuticas difieren de manera considerable cuando la filtración glomerular es moderada (nefropatía crónica en estadio 3, 30 a 59 ml/min por 1.73 m^2) (cuadro 58-1), grave (nefropatía crónica en estadio 4, 15 a 29 ml/min por 1.73 m^2) o "nefropatía terminal" (nefropatía crónica en estadio 5, <15 ml/min por 1.73 m^2). Cuando la filtración glomerular es <10 ml/min por 1.73 m^2, casi siempre se requiere diálisis para reducir los síntomas de uremia. Las principales causas de nefropatía crónica se presentan en el **cuadro 147-1**.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El primer paso para el diagnóstico diferencial de la nefropatía crónica es establecer su duración; esto es, descartar un componente agudo importante. Los dos métodos principales para establecer la duración de una enfermedad son la historia clínica con los resultados previos de laboratorio (cuando se encuentran disponibles), y la ecografía renal, que se utiliza para medir el tamaño de los riñones. En general, los riñones que han reducido de tamaño (<10 a 11.5 cm, según el tamaño corporal) tienen más probabilidades de tener un trastorno crónico. La hipotrofia renal, aunque es un tanto específica (con pocos casos falso positivo), constituye sólo un indicador moderadamente sensible de nefropatía crónica, esto es, existen diversas enfermedades relativamente frecuentes en las que la nefropatía es crónica pero el riñón no se encuentra hipotrófico. De hecho, la nefropatía diabética, la nefropatía por VIH y algunas enfermedades infiltrativas como el mieloma múltiple, se acompañan de hipertrofia renal no obstante su larga duración. La biopsia renal, aunque rara vez se realiza en los pacientes con nefropatía crónica, constituye un método más confiable para comprobar la cronicidad; el predominio de glomeruloesclerosis o fibrosis intersticial significa que se trata de una enfermedad crónica. La hiperfosfatemia y otras alteraciones metabólicas no constituyen indicadores confiables para distinguir a la nefropatía aguda de la crónica.

Una vez establecida la duración se puede utilizar una serie de datos de la exploración física, los análisis y la evaluación del sedimento urinario para establecer la causa. La historia clínica detallada permitirá identificar otras enfermedades concomitantes importantes como diabetes, VIH o vascu-

CUADRO 147-1 CAUSAS COMUNES DE NEFROPATÍA CRÓNICA

Nefropatía diabética
Nefroesclerosis hipertensiva[a]
Glomerulonefritis
Nefropatía renal (nefropatía isquémica)
Poliquistosis renal
Nefropatía por reflujo y otras nefropatías congénitas
Nefritis intersticial, incluida la nefropatía por analgésicos
Nefropatía por VIH
Fracaso del aloinjerto ("rechazo crónico")

[a] A menudo es un diagnóstico de exclusión; muy pocos pacientes se someten a una biopsia renal; en ocasiones se trata de una nefropatía oculta con hipertensión.

lopatía periférica. Los antecedentes heredofamiliares son muy importantes en la investigación de una poliquistosis renal autosómica dominante o de una nefritis hereditaria (síndrome de Alport). En ocasiones la historia clínica laboral revela el contacto con ciertas sustancias tóxicas ambientales o con medicamentos (incluidos los que se venden sin prescripción como analgésicos o hierbas chinas).

La exploración física puede revelar tumoraciones abdominales (p. ej., riñones poliquísticos), pulsos reducidos o soplos femorales o carotídeos (p. ej., vasculopatía periférica ateroesclerótica) o un soplo abdominal (p. ej., nefropatía vascular). La historia clínica y la exploración física también ofrecen datos importantes sobre la magnitud de la enfermedad. Los dedos cortos (por reabsorción de las falanges distales) o nódulos subcutáneos en caso de nefropatía crónica avanzada e hiperparatiroidismo secundario. Las excoriaciones (prurito urémico), palidez (anemia), la atrofia muscular y un hedor a nitrógeno, constituyen signos de nefropatía crónica avanzada, al igual que la pericarditis, pleuritis y asterixis son complicaciones especialmente inquietantes que casi siempre sugieren el inicio de la diálisis.

Datos de laboratorio. Los análisis tanto en suero como en orina ofrecen información adicional de gran utilidad para establecer la causa y magnitud de la nefropatía crónica. Una proteinuria alta (>3.5 g/día), hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y edema sugieren síndrome nefrótico (cap. 150). Las principales causas son nefropatía diabética, nefropatía membranosa, glomeruloesclerosis segmentaria focal, nefropatía de cambios mínimos, amiloidosis y nefropatía por VIH. La proteinuria desciende ligeramente al disminuir la tasa de filtración glomerular, pero rara vez se normaliza. Todas las variedades de nefropatía crónica se pueden complicar con hiperpotasiemia y acidosis metabólica, pero éstas predominan en los pacientes con una nefropatía intersticial.

SÍNDROME URÉMICO

Aún se desconoce la sustancia tóxica causal del síndrome urémico. El representante de la función renal que se utiliza con más frecuencia en el laboratorio es la creatinina sérica (Cr). La filtración glomerular (GFR) se calcula utilizando ecuaciones basadas en la creatinina sérica que se derivan del *Modification of Diet in Renal Disease Study*. En la actualidad la mayor parte de los laboratorios clínicos de Estados Unidos informa sobre esta "eGFR" con base en la creatinina sérica y constituye la base de la clasificación de la nefropatía crónica según la *National Kidney Foundation* (cuadro 58-1).

Cuando la creatinina sérica es >530 a 710 µmol/L (>6 a 8 mg/100 ml) o la Cr_{Cl} es <10 ml/min, empiezan a aparecer síntomas urémicos, aunque estas cifras varían. Por lo tanto, la uremia es un diagnóstico clínico que se establece en los pacientes con nefropatía crónica. Los síntomas de uremia avanzada comprenden anorexia, adelgazamiento, disnea, fatiga, prurito, alteraciones del sueño y el gusto y confusión, además de otras formas de encefalopatía. Los datos principales de la exploración física son hipertensión, distensión yugular, frote pericárdico o pleural, atrofia muscular, asterixis, excoriaciones y equimosis. Algunas anormalidades en los análisis son hiperpotasiemia, hiperfosfatemia, acidosis metabólica, hipocalciemia, hiperuricemia, anemia e hipoalbuminemia. La mayor parte de estas anormalidades finalmente desaparece al instaurar la diálisis o realizar un trasplante renal (caps. 148 y 149) o con la farmacoterapia correspondiente (véase más adelante).

Rx Tratamiento de la nefropatía crónica y uremia

Muchas formas de nefropatía crónica se complican con hipertensión, la cual requiere un tratamiento agresivo para reducir el riesgo de apoplejía y quizá para reducir la velocidad con que avanza la nefropatía (véase más delante). En muchos casos, la sobrecarga de volumen contribuye con la hipertensión y a menudo se necesitan diuréticos potentes. La anemia se corrige con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO); entre 2 000 y 6 000 unidades por vía subcutánea, una o dos veces por semana permiten elevar la concentración de la hemoglobina a límites normales

en la mayoría de los pacientes. La deficiencia de hierro y otras causas de anemia reducen la respuesta a la rHuEPO, por lo que se deben investigar en caso de encontrarlas. Por lo general se debe administrar hierro complementario y muchos pacientes necesitan hierro por vía parenteral.

La hiperfosfatemia se regula limitando el fósforo de la alimentación y administrando unidores de fosfato posprandiales, ya sea sales de calcio (carbonato o acetato de calcio) o sustancias que no se absorben (p. ej., sevelamer). La hiperpotasiemia se reduce limitando el potasio de la alimentación. En los casos que no responden al tratamiento se utiliza sulfonato de poliestireno sódico, aunque se debe contemplar la posibilidad de iniciar la diálisis cuando el potasio es mayor de 6 mmol/L en varias ocasiones. Cuando no es posible regular estos problemas en forma conservadora se debe instituir la diálisis (cap. 148). También es recomendable comenzar con la diálisis cuando el paciente presenta anorexia, adelgazamiento o hipoalbuminemia, puesto que se ha demostrado que el resultado de los pacientes desnutridos sometidos a diálisis es especialmente deficiente.

APLAZAMIENTO DE LA EVOLUCIÓN DE LA NEFROPATÍA

En diversos estudios clínicos prospectivos se ha investigado la manera como repercute la regulación de la presión arterial y la limitación de las proteínas en la alimentación sobre la velocidad con la que evoluciona la insuficiencia renal. El control de la hipertensión es favorable, aunque los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina tienen efectos muy útiles, probablemente por sus acciones sobre la hemodinámica intrarrenal. Los efectos de los inhibidores de la ACE y los bloqueadores de los receptores de angiotensina, son más pronunciados en los pacientes con nefropatía diabética y en los que no padecen diabetes pero que presentan proteinuria considerable (>1 g/día). Por lo general necesitan diuréticos y otros antihipertensivos además de los inhibidores de la ACE y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina para regular la hipertensión y atenuar el avance de la enfermedad. Los diuréticos también ayudan a regular el $[K^+]$ sérico. La limitación proteínica en la alimentación ofrece beneficios adicionales, especialmente en estos mismos subgrupos.

Para una descripción más detallada, véase Bargman JM, Skorecki K, Cap. 274, pág. 1761, en HPMI-17.

148 Diálisis

GENERALIDADES

La instauración de la diálisis por lo general depende de una combinación de síntomas del paciente, otras enfermedades concomitantes y parámetros de laboratorio. A menos que se identifique un donador vivo, el trasplante se difiere por necesidad, a causa de la escasez de órganos donadores de cadáver (tiempo promedio de espera, tres a seis años en la mayor parte de los centros de trasplantes). Las opciones de diálisis comprenden hemodiálisis y diálisis peritoneal. Alrededor de 85% de los pacientes estadounidenses empieza con hemodiálisis.

Las indicaciones absolutas de la diálisis comprenden una sobrecarga pronunciada de volumen que no responde al tratamiento con diuréticos, hiperpotasiemia o acidosis pronunciada, encefalopatía que no se puede explicar por otras causas y pericarditis u otras serositis. Otras indicaciones

son uremia sintomática (cap. 147) (p. ej., fatiga intratable, anorexia, disgeusia, náusea, vómito, prurito, dificultad para mantener la atención y concentración) y desnutrición proteínica-energética e imposibilidad de mejorar sin una causa manifiesta. No existe una cifra absoluta de la creatinina sérica, concentración sanguínea de urea, depuración de creatinina o urea o tasa de filtración glomerular que se utilice como criterio absoluto para iniciar la diálisis, si bien la mayoría de las personas experimenta, o pronto experimentará, síntomas y complicaciones cuando la tasa de filtración glomerular es menor de ~10 ml/min.

HEMODIÁLISIS

Es necesario tener acceso directo a la circulación, ya sea a través de una fístula arteriovenosa natural (que es el método preferido), por lo general en la muñeca (fístula de "Brescia-Cimino"), un injerto arteriovenoso, casi siempre de politetrafluoroetileno; un catéter intravenoso grande, o un dispositivo subcutáneo que se fija al catéter intravascular. La sangre se bombea a través de fibras huecas de un riñón artificial ("dializador") y se baña con una solución que tiene una composición química favorable (isotónica, sin urea ni otros compuestos nitrogenados y por lo general con poco potasio). El potasio del dializado varía de 0 a 4 mM, según la concentración antes de la diálisis y el cuadro clínico. El Ca^{2+} del dializado suele ser de 2.5 mg/100 ml (1.25 mM), el HCO_3^- es de 35 meq/L y el sodio es de 140 mM; éstos se pueden modificar según la situación clínica. La mayoría de los pacientes se somete a diálisis tres veces por semana, casi siempre durante tres a cuatro horas. La eficacia de la diálisis depende en gran parte de su duración, la velocidad de la circulación sanguínea, la velocidad con la que circula el dializado y la superficie del dializador.

En el **cuadro 148-1** se presentan las complicaciones de la hemodiálisis. Muchas de éstas son secundarias a la hemodiálisis misma como tratamiento intenso e intermitente. A diferencia del riñón natural o de la diálisis peritoneal, las dos funciones de la diálisis (esto es, eliminación de solutos y líquidos o "ultrafiltración") se llevan a cabo en un periodo relativamente corto. La circulación rápida del líquido provoca en ocasiones hipotensión, aunque el paciente no alcance el "peso seco". La hipotensión por hemodiálisis es muy común en los pacientes diabéticos cuya neuropatía evita las respuestas compensatorias (vasoconstricción y taquicardia) a la hipovolemia intravascular. Algunas veces se acompaña de confusión y otros síntomas del sistema nervioso central. El término "síndrome de desequilibrio" por diálisis, se refiere a la presencia de cefalea, confusión y rara vez convulsiones al eliminar solutos en forma rápida al principio de la diálisis, antes de que el paciente se haya adaptado al procedimiento; esta complicación se puede evitar en gran parte induciendo gradualmente la diálisis crónica en los pacientes urémicos, empezando con tratamientos de corta duración, flujo sanguíneo más lento y velocidad de flujo del dializado también más lenta.

DIÁLISIS PERITONEAL

Para la diálisis peritoneal no es necesario contar con acceso directo a la circulación, más bien que obliga a colocar un catéter peritoneal para introducir la solución del dializado en la cavidad abdominal; de esta manera se transfieren solutos (esto es, urea, potasio y otras moléculas urémicas) a través de la membrana peritoneal, que sirve como "riñón artificial". Esta solución es similar a la que se utiliza para la hemodiálisis, pero debe ser estéril y utiliza lactato en lugar de bicarbonato

CUADRO 148-1 COMPLICACIONES DE LA HEMODIÁLISIS

Hipotensión	Amiloidosis por diálisis
Vasculopatía acelerada	Desnutrición proteínica
Pérdida acelerada de la función renal residual	Hemorragia
Trombosis en el acceso	Disnea/hipoxemia[a]
Sepsis en el acceso o en el catéter	Leucopenia[a]

[a] En especial cuando se utiliza por primera vez el dializador celulósico convencional modificado.

CUADRO 148-2 COMPLICACIONES DE LA DIÁLISIS PERITONEAL

Peritonitis	Amiloidosis por diálisis
Hiperglucemia	Depuración insuficiente por vasculopatía u otros factores
Hipertrigliceridemia	Uremia por pérdida residual de la función renal
Obesidad	
Hipoproteinemia	

para proporcionar las bases equivalentes. La diálisis peritoneal es mucho menos eficaz para limpiar la circulación que la hemodiálisis y por lo tanto el tratamiento es mucho más largo. Por lo general se permite que el paciente elija entre realizar su propio intercambio (2 o 3 L de dializado, cuatro a cinco veces durante el día) o bien utilizar un aparato durante la noche. Comparada con la hemodiálisis, la diálisis peritoneal ofrece dos grandes ventajas: 1) independencia y flexibilidad y 2) un perfil hemodinámico más moderado.

En el **cuadro 148-2** se describen las complicaciones. La más importante es la peritonitis. El cuadro clínico casi siempre consta de dolor abdominal y dializado turbio; el recuento de leucocitos en el líquido peritoneal suele ser >100/μl, con 50% de neutrófilos. Además de sus efectos negativos sobre la respuesta inflamatoria generalizada, la eliminación de proteínas se multiplica varias veces durante el episodio de peritonitis. Cuando es grave o prolongado, un episodio de peritonitis obliga a extraer el catéter peritoneal o incluso interrumpir este método (esto es, cambiar a hemodiálisis). Predominan los microorganismos grampositivos (en especial *Staphylococcus aureus* y otros *Staphylococcus* spp.); las infecciones por *Pseudomonas* u hongos (casi siempre *Candida*) tienden a ser más resistentes al tratamiento médico y por lo general obligan a extraer el catéter. Cuando se necesita un tratamiento intensivo, los antibióticos se pueden administrar por vía intravenosa o intraperitoneal.

Para una descripción más detallada, véase Liu KD, Chertow GM, Cap. 275, pág. 1772, en HPMI-17.

149 Trasplante renal

Con el advenimiento de esquemas inmunodepresores más potentes y mejor tolerados y el mejoramiento en la supervivencia de los injertos a corto plazo, el trasplante renal sigue siendo el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con nefropatía terminal. Los resultados son mejores con trasplantes de donantes vivos, en parte debido a una mayor compatibilidad entre los tejidos y por el menor tiempo de espera; lo ideal es que estos pacientes reciban el trasplante antes de empezar con uremia sintomática o con indicaciones para recibir diálisis. En la actualidad se realizan trasplantes de donantes vivos que no son familiares (p. ej., del cónyuge) en diversos centros. La supervivencia del injerto en estos casos es mucho mejor que la que se observa con los trasplantes de cadáver, aunque menos favorable que la de trasplantes de donantes vivos que sí son familiares. En el **cuadro 149-1** se presentan los factores que repercuten en la supervivencia del injerto. En el **cuadro 149-2** están las contraindicaciones del trasplante renal.

CUADRO 149-1 ALGUNOS FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN EL TRASPLANTE RENAL

Incompatibilidad HLA	↓
Sensibilización previa (anticuerpos preformados)	↓
Transfusión sanguínea antes del trasplante	↑
Donante muy joven o de edad avanzada	↓
Donante de sexo femenino	↓
Donante de raza afroestadounidense (comparado con la caucásica)	↓
Receptor anciano	↑
Receptor de raza afroestadounidense (frente a la caucásica)	↓
Isquemia por frío prolongada	↓
Receptor corpulento	↓

RECHAZO

El peligro principal para el éxito a corto plazo de un trasplante renal es el rechazo inmunológico. El rechazo puede ser 1) hiperagudo (disfunción inmediata del injerto por una sensibilidad previa) o 2) agudo (un cambio repentino de la función renal que ocurre dentro de las primeras semanas o meses). Por lo general el rechazo se identifica al observar una elevación de la creatinina sérica, pero también provoca hipertensión, fiebre, reducción del gasto urinario y en ocasiones dolor a la palpación del injerto. La biopsia percutánea del riñón trasplantado confirma el diagnóstico. El tratamiento consiste en administrar metilprednisolona a intervalos frecuentes ("rondas") (500 a 1 000 mg por día durante tres días). En los casos que no responden al tratamiento o en aquellos muy graves, se puede administrar un esquema de siete a 10 días con algún anticuerpo monoclonal contra los linfocitos T humanos.

INMUNODEPRESIÓN

La inmunodepresión de mantenimiento consta de un esquema de tres fármacos, donde cada uno tiene como objetivo una fase distinta de la respuesta inmunitaria. Los principales fármacos que se

CUADRO 149-2 CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE RENAL

Contraindicaciones absolutas
Glomerulonefritis aguda
Infección bacteriana activa o de otro tipo
Cáncer activo o muy reciente
Infección por VIH
Antigenemia de superficie de hepatitis B
Enfermedades concomitantes diversas (p. ej., vasculopatía ateroesclerótica avanzada)
Contraindicaciones relativas
Edad mayor de 70 años
Enfermedad psiquiátrica grave
Enfermedades concomitantes de gravedad moderada
Hepatitis C con hepatitis crónica o cirrosis
Falta de cumplimiento con la diálisis o con algún otro tratamiento médico
Nefropatía primaria
Esclerosis focal primaria con recurrencia previa en el trasplante
Mieloma múltiple
Amiloidosis
Oxalosis

utilizan son los inhibidores de la calcineurina, ciclosporina y tacrolimús. Los fármacos más potentes que se administran por vía oral son los inhibidores de la calcineurina los cuales han mejorado considerablemente la supervivencia del injerto a corto plazo. Sus efectos colaterales comprenden hipertensión, hiperpotasiemia, temblor de reposo, hirsutismo, hipertrofia gingival, hiperlipidemia, hiperuricemia y gota, además de pérdida gradual de la función renal con patrones histopatológicos característicos (que también se observa en los receptores de trasplantes de corazón e hígado). El perfil de efectos colaterales del tacrolimús es similar al de la ciclosporina, pero existe mayor riesgo de hiperglucemia, menor riesgo de hipertensión y caída de pelo ocasional en lugar de hirsutismo.

Con frecuencia se administra prednisona al mismo tiempo que ciclosporina, cuando menos durante los primeros meses después de haber logrado que el trasplante funcione en forma adecuada. Algunos efectos colaterales de la prednisona son hipertensión, intolerancia a la glucosa, rasgos cushingoides, osteoporosis, hiperlipidemia, acné, depresión y otros trastornos emocionales.

El mofetilo de micofenolato ha resultado ser más efectivo que la azatioprina cuando se combina con inhibidores de calcineurina y prednisona. Sus principales efectos colaterales son de tipo digestivo (por lo general diarrea); algunos pacientes manifiesta leucopenia y trombocitopenia en menor grado.

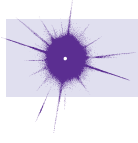
El sirolimús es un nuevo inmunodepresor que se utiliza a menudo combinado con otros fármacos, sobre todo cuando se suspenden o se reduce la dosis de los inhibidores de la calcineurina. Sus efectos colaterales comprenden hiperlipidemia y úlceras bucales.

OTRAS COMPLICACIONES

Dos complicaciones importantes del trasplante renal son las infecciones y las neoplasias. Las infecciones son frecuentes en los pacientes con inmunodepresión pronunciada (p. ej., receptores de un trasplante de cadáver con múltiples episodios de rechazo que necesitan dosis de esteroides o tratamiento con anticuerpos monoclonales). El microorganismo causal depende en parte de las características del donante y del receptor y el tiempo transcurrido desde el trasplante. Durante el primer mes predominan las bacterias. Después de un mes aumenta el riesgo de infección generalizada por citomegalovirus (CMV), especialmente en los receptores sin contacto previo cuyo donante era positivo para CMV. El empleo profiláctico de ganciclovir o valaciclovir reduce el riesgo de padecer una infección por el CMV. Posteriormente aumenta el riesgo de sufrir infecciones micóticas, sobre todo en los pacientes en los cuales no se puede reducir de manera gradual la prednisona a $<$20 a 30 mg/día. La administración diaria de una dosis baja de trimetoprim-sulfametoxazol ayuda a reducir el riesgo de infección por *Pneumocystis carinii*.

La inmunodepresión activa en ocasiones al grupo polioma de virus DNA (BK, JC, SV40). La reactivación de BK se asocia con un patrón típico de inflamación renal, nefropatía por BK, que genera lesión del aloinjerto; dentro del tratamiento se debe reducir la inmunodepresión para ayudar a eliminar al virus reactivado.

La principal complicación neoplásica del trasplante renal es la enfermedad linfoproliferativa por virus de Epstein-Barr, especialmente en los pacientes que reciben tratamiento policlonal (globulina antilinfocítica, utilizada en algunas instituciones para inducir la inmunodepresión) o con anticuerpos monoclonales. En este grupo también es más frecuente el linfoma no Hodgkin y el carcinoma espinocelular.



Para una descripción más detallada, véase Carpenter CB, Milford EL, Sayegh MH, Cap. 276, pág. 1776, en HPMI-17.

150 Glomerulopatías

GLOMERULONEFRITIS AGUDA

A menudo se denomina "síndrome nefrítico". Se caracteriza por la aparición, a lo largo de varios días, de hiperazoemia, hipertensión, edema, hematuria, proteinuria y en ocasiones oliguria. El paciente retiene sal y agua por una disminución de la tasa de filtración glomerular (GFR), y en ocasiones puede provocar congestión circulatoria. La presencia de cilindros de eritrocitos en el examen general de orina confirma el diagnóstico. Por lo general la proteinuria es <3 g/día. La mayor parte de las glomerulonefritis agudas es mediada por mecanismos inmunitarios humorales. Su evolución clínica depende de la lesión de fondo (**cuadro 150-1**).

Glomerulonefritis aguda posestreptocócica. Éste es el prototipo y la causa más frecuente durante la infancia. Entre una y tres semanas después de una infección faríngea o cutánea por cepas "nefrógenas" de estreptococo hemolítico-β del grupo A, el paciente desarrolla nefritis. El diagnóstico depende de obtener un cultivo faríngeo o cutáneo positivo (si es posible), una titulación positiva de antígeno antiestreptocócico (ASO, anti-DNAsa o antihialuronidasa) e hipocomplementemia. La biopsia renal revela glomerulonefritis proliferativa difusa. El tratamiento consiste en corregir el desequilibrio hidroelectrolítico. En la mayor parte de los casos esta enfermedad se autolimita, aunque el pronóstico es menos favorable y es más probable que persistan las anormalidades urinarias en adultos.

Glomerulonefritis posinfecciosa. Aparece después de otras infecciones bacterianas víricas y parasitarias. Algunos ejemplos son endocarditis bacteriana, sepsis, hepatitis B y neumonía neumocócica. El cuadro clínico es más leve que el de la glomerulonefritis posestreptocócica. El control de la infección primaria por lo general resuelve la glomerulonefritis.

CUADRO 150-1 CAUSAS DE GLOMERULONEFRITIS AGUDA

I. Infecciones
   A. Glomerulonefritis posestreptocócica[a]
   B. Glomerulonefritis posinfecciosa no estreptocócica
      1. Bacteriana: endocarditis infecciosa, "nefritis por comunicación arteriovenosa", sepsis, neumonía neumocócica, fiebre tifoidea, sífilis secundaria, meningococemia
      2. Vírica: hepatitis B, mononucleosis infecciosa, parotiditis, sarampión, varicela, viruela, virus ECHO y virus coxsackie
      3. Parasitaria: paludismo, toxoplasmosis
II. Enfermedades de varios órganos y sistemas: lupus eritematoso generalizado, vasculitis, púrpura de Henoch-Schönlein, síndrome de Goodpasture
III. Glomerulopatías primarias: glomerulonefritis mesangiocapilar, enfermedad de Berger (nefropatía por IgA), glomerulonefritis proliferativa mesangial "pura"
IV. Diversas: síndrome de Guillain-Barré, radioterapia de un tumor de Wilms, autoadministración de la vacuna contra difteria-tos ferina-tétanos, enfermedad del suero

[a] La causa más frecuente.
Fuente: RJ Glassock, BM Brenner: HPMI-13.

GLOMERULONEFRITIS DE EVOLUCIÓN RÁPIDA

Se define como una reducción subaguda >50% de la tasa de filtración glomerular, con datos de glomerulonefritis proliferativa; sus causas se superponen con las de otras glomerulonefritis agudas (**cuadro 150-2**). A grandes rasgos se clasifica en tres subtipos principales según los datos de la biopsia renal y la fisiopatología: 1) por complejos inmunitarios, por ejemplo, en el lupus eritematoso generalizado; 2) "pauciinmunitaria", relacionada con anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA), y 3) relacionada con anticuerpos contra la membrana basal glomerular (anti-GBM), por ejemplo, en el síndrome de Goodpasture. Estas tres variedades por lo común exhiben una glomerulonefritis proliferativa semilunar típica en el estudio con microscopio óptico, pero difieren en los resultados de los componentes de inmunofluorescencia y observación con microscopio electrónico de la biopsia renal.

CUADRO 150-2 CAUSAS DE GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

I. Infecciones
   - A. Glomerulonefritis posestreptocócica[a]
   - B. Endocarditis infecciosa
   - C. Sepsis visceral oculta
   - D. Hepatitis B (con vasculitis o crioglobulinemia)
   - E. Infección por VIH (?)
   - F. Hepatitis C (con crioglobulinemia, glomerulonefritis membranoproliferativa)

II. Enfermedades de aparatos y sistemas múltiples
   - A. Lupus eritematoso generalizado
   - B. Púrpura de Henoch-Schönlein
   - C. Vasculitis necrosante generalizada (incluida la granulomatosis de Wegener)
   - D. Síndrome de Goodpasture
   - E. Crioglobulinemia esencial mixta (IgG/IgM)
   - F. Cáncer
   - G. Policondritis recurrente
   - H. Artritis reumatoide (con vasculitis)

III. Medicamentos
   - A. Penicilamina
   - B. Hidralazina
   - C. Alopurinol (con vasculitis)
   - D. Rifampicina

IV. Glomerulopatías idiopáticas o primarias
   - A. Glomerulonefritis semilunar idiopática
     1. Tipo I: con depósitos lineales de Ig (mediada por anticuerpos contra la membrana basal glomerular)
     2. Tipo II: con depósitos granulares de Ig (mediada por complejos inmunitarios)
     3. Tipo III: con menos o nulos depósitos de Ig ("¿pauciinmunitaria?)
     4. ¿Inducida por anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos? Vasculitis atípica
     5. Glomerulonefritis inmunotactoide
     6. Glomerulonefritis fibrilar
   - B. Superpuesta a otra glomerulopatía primaria
     1. Glomerulonefritis[a] mesangiocapilar (membranoproliferativa) (especialmente tipo II)
     2. Glomerulonefritis membranosa
     3. Enfermedad de Berger (nefropatía por IgA)

[a] La causa más frecuente.
Fuente: RJ Glassock, BM Brenner: HPMI-13.

Lupus eritematoso generalizado. La lesión renal es secundaria al depósito de complejos inmunitarios circulantes. El cuadro clínico del lupus eritematoso generalizado con o sin lesiones renales comprende artralgias, eritema cutáneo en "mariposa", serositis, alopecia (caída de pelo) y alteraciones del sistema nervioso central. También es frecuente el síndrome nefrótico con insuficiencia renal. La biopsia renal revela glomerulonefritis mesangial, focal o difusa y nefropatía membranosa. La glomerulonefritis difusa es el hallazgo más frecuente en las series de biopsias renales y se caracteriza por la presencia de un sedimento activo, proteinuria pronunciada e insuficiencia renal progresiva, con un pronóstico sombrío. En estos pacientes la prueba de anticuerpos antinucleares y anticuerpos anti-dsDNA son positivas y presentan hipocomplementemia. El tratamiento comprende glucocorticoides y citotóxicos. Por lo general se administra ciclofosfamida cada mes por vía oral o IV, casi siempre durante un periodo de seis meses. En el tratamiento a largo plazo se utiliza mofetilo de micofenolato o azatioprina.

Glomerulonefritis pauciinmunitaria con anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA). Esta enfermedad puede limitarse al riñón (glomerulonefritis pauciinmunitaria idiopática) o bien acompañarse de vasculitis generalizada (granulomatosis de Wegener o poliarteritis nudosa microscópica). La característica principal es la presencia de ANCA circulantes. Éstos se detectan por medio de la inmunofluorescencia de los neutrófilos fijados con alcohol; el patrón "perinuclear" (pANCA) por lo general es secundario a la presencia de anticuerpos contra la mieloperoxidasa, mientras que el patrón "citoplásmico" (cANCA) casi siempre es secundario a la reacción contra la proteinasa 3 (PR3). Es necesario confirmar el diagnóstico con un análisis inmunoabsorbente ligado a enzimas contra los antígenos MPO y PR3, puesto que en ocasiones el patrón pANCA es producido por otros anticuerpos contra diversos componentes neutrofílicos, por ejemplo, lactoferrina; éstos no poseen la misma relación constante con la vasculitis y la glomerulonefritis pauciinmunitaria. Los títulos de anti-MPO o anti-PR3 no siempre se correlacionan con la actividad de la enfermedad.

Por lo general, los pacientes exhiben un síndrome prodrómico "gripal", que comprende mialgias, fiebre, artralgias, anorexia y adelgazamiento. Algunas veces se acompaña de complicaciones cutáneas, pulmonares, respiratorias superiores (sinusitis) o neurológicas (mononeuritis monopléjica) de la vasculitis generalizada concomitante. En especial, la capilaritis necrosante pulmonar genera hemoptisis y hemorragia pulmonar.

El tratamiento tradicional de la glomerulonefritis de evolución rápida relacionada con ANCA comprende esteroides y ciclofosfamida. En algunas instituciones también se utiliza la plasmaféresis como tratamiento inicial de los pacientes con un síndrome pulmonar-renal grave o para diferir la diálisis en los pacientes con disfunción renal grave.

Glomerulonefritis con anticuerpos antimembrana basal glomerular. Es secundaria a la presencia de anticuerpos contra el dominio $\alpha 3$ NCI (no colagenoso) del colágeno tipo IV. El diagnóstico se establece al identificar antígenos circulantes contra la membrana basal glomerular y por inmunofluorescencia lineal en la biopsia renal. Algunos pacientes tienen glomerulonefritis aislada; el síndrome de Goodpasture comprende glomerulonefritis y hemorragia pulmonar. En ocasiones el intercambio de plasma provoca la remisión. La hemorragia pulmonar abundante se corrige con glucocorticoides IV (p. ej., 1 g/día durante tres días). Entre 10 y 15% posee también ANCA contra la mieloperoxidasa, algunos tienen evidencia de vasculitis, por ejemplo, vasculitis leucocitoclástica en la piel.

Púrpura de Henoch-Schönlein. Es una vasculitis generalizada que provoca nefropatía por IgA, púrpura, artralgias y dolor abdominal; predomina en niños. La lesión renal se manifiesta por hematuria y proteinuria. En 50% de los pacientes se eleva la IgA sérica. La biopsia renal es útil para el diagnóstico. El tratamiento es sintomático.

SÍNDROME NEFRÓTICO

Se caracteriza por albuminuria (>3.5 g/día) e hipoalbuminemia (<30 g/L) y se acompaña de edema, hiperlipidemia y lipiduria. Algunas complicaciones son trombosis de la vena renal y otros

CUADRO 150-3 CAUSAS DE SÍNDROME NEFRÓTICO

Causas generalizadas (25%)	Glomerulopatía (75%)
Diabetes mellitus: lupus eritematoso generalizado, amiloidosis, nefropatía por VIH	Membranosa (40%)
Medicamentos: oro, penicilamina, probenecid, heroína, captopril, antiinflamatorios no esteroideos	Enfermedad de cambios mínimos (15%)
Infecciones: endocarditis bacteriana, hepatitis B, infecciones de la comunicación arteriovenosa, sífilis, paludismo, esquistosomiosis hepática	Glomeruloesclerosis focal (15%)
Cáncer: mieloma múltiple, enfermedad por depósitos de cadenas ligeras, linfoma de Hodgkin y otros linfomas, leucemia, cáncer de mama, del tubo digestivo	Glomerulonefritis membranoproliferativa (7%)
	Glomerulonefritis mesangioproliferativa (5%)
	Glomerulonefritis inmunotactoide y fibrilar

Fuente: Modificado de RJ Glassock, BM Brenner: HPMI-13.

eventos tromboembólicos, infección, deficiencia de vitamina D, desnutrición proteínica y toxicidad de diversos fármacos por menor fijación a las proteínas.

En los adultos, la causa más frecuente de síndrome nefrótico es la diabetes. Pocos casos son secundarios al lupus eritematoso generalizado, amiloidosis, fármacos, neoplasias u otras enfermedades (**cuadro 150-3**). Por exclusión, el resto es idiopático. En este caso se necesita una biopsia renal para establecer el diagnóstico y el tratamiento.

Enfermedad de cambios mínimos. Es la causa de 10 a 15% de los casos de síndrome nefrótico idiopático en los adultos y de 70 a 90% en los niños. La presión arterial es normal; la tasa de filtración glomerular es normal o ligeramente reducida; el sedimento urinario presenta pocas alteraciones o revela unos cuantos eritrocitos. En los adultos la selectividad proteínica es variable. En algunos casos existe el antecedente reciente de una rinofaringitis, alguna alergia o la aplicación de una vacuna; los antiinflamatorios no esteroideos provocan enfermedad de cambios mínimos con nefritis intersticial. Rara vez ocurre insuficiencia renal aguda, especialmente entre los ancianos. La biopsia renal revela sólo fusión del pedicelo en el examen con microscopio electrónico. Cuando la proteinuria remite con los glucocorticoides significa que el pronóstico es bueno; en las recaídas, algunas veces es necesario administrar citotóxicos. Rara vez degenera a insuficiencia renal. Se ha sospechado la presencia de esclerosis focal en algunos casos negativos al tratamiento con esteroides.

Glomerulonefritis membranosa. Se caracteriza por la presencia de depósitos subepiteliales de IgG; provoca ~30% de los casos de síndrome nefrótico en el adulto. Estos pacientes manifiestan edema y proteinuria nefrótica. La presión arterial, la tasa de filtración glomerular y el sedimento urinario suelen ser normales al principio. Más adelante aparece hipertensión, insuficiencia renal leve y un sedimento urinario anormal. Se acompaña de trombosis de la vena renal con más frecuencia que los demás tipos de síndrome nefrótico. Se deben buscar determinadas causas de fondo como lupus eritematoso generalizado, hepatitis B y tumores sólidos, así como exposición a dosis elevadas de captopril o penicilamina. Algunos pacientes degeneran en nefropatía terminal; sin embargo, entre 20 y 33% experimenta una remisión espontánea. El sexo masculino, la edad avanzada, la hipertensión y la persistencia de proteinuria significativa (>6 g/día) aumentan el riesgo de glomerulonefritis progresiva. El mejor tratamiento inmunosupresor es controvertido. Los glucocorticoides aislados carecen de eficacia. Los citotóxicos fomentan una remisión completa o parcial en algunos pacientes, al igual que la ciclosporina. Se ha observado que el tratamiento contra los anticuerpos CD20 con rituximab es bastante prometedor, lo cual concuerda con la participación de las células B y la producción de anticuerpos en la fisiopatología. Otro factor importante en el tratamiento es reducir la proteinuria con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) o con bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB).

Glomeruloesclerosis focal. Puede ser primaria o secundaria. La primaria tiende a ser más aguda, de manera similar a la enfermedad de cambios mínimos, pero se acompaña además de hipertensión, insuficiencia renal y hematuria. Comprende además fibrosis de ciertas porciones de algunos glomérulos (principalmente yuxtamedulares) y se observa en ~33% de los pacientes con síndrome nefrótico; predomina en forma desproporcionada en individuos afroestadounidenses y causa ~50% de los casos de síndrome nefrótico. La nefropatía por VIH y la nefropatía colapsante exhiben características patológicas similares; ambas tienden a progresar más rápidamente que los casos comunes. La frecuencia y gravedad de la nefropatía por VIH ha disminuido gracias al tratamiento con antirretrovíricos muy activos.

El tratamiento comienza con una ronda prolongada de esteroides; remite menos de la mitad de los casos. La ciclosporina es un tratamiento para mantener la remisión y para los pacientes que son resistentes a los esteroides. Al igual que en otras glomerulopatías, la reducción de la proteinuria con inhibidores de la ACE o bloqueadores de los receptores de angiotensina, constituye también un componente importante del tratamiento; por último, en algunos casos la glomeruloesclerosis focal recurre después del trasplante renal, provocando pérdida del aloinjerto.

La glomeruloesclerosis focal secundaria también ocurre durante el estadio final de cualquier tipo de nefropatía que se acompañe de destrucción de nefronas (p. ej., glomerulonefritis predisponente, pielonefritis, reflujo vesicoureteral). Casi siempre responde a los inhibidores de la ACE y al control de la presión arterial. Los glucocorticoides carecen de efectos en la glomeruloesclerosis focal secundaria. Las causas primarias y secundarias casi siempre se pueden distinguir con base en la historia clínica, el tamaño renal, los datos de la biopsia y las características que la acompañan.

Glomerulonefritis membranoproliferativa. La expansión y proliferación mesangial se extienden hasta el asa capilar. Existen dos variantes ultraestructurales. En la glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I aparecen depósitos electrodensos subendoteliales; se deposita C3 formando un patrón granular, lo que indica su patogenia inmunitaria y se acompaña o no de IgG y los primeros componentes del complemento. En la glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II, la lámina densa de la membrana basal glomerular se transforma en una estructura electrodensa, al igual que la membrana basal de la cápsula de Bowman y los túbulos. Aparece C3 de manera irregular en la membrana basal glomerular. Se acompaña de pequeñas cantidades de IgG (por lo general, IgM) pero no se observan los primeros componentes del complemento. La concentración de complemento sérico disminuye. La glomerulonefritis membranoproliferativa predomina en adultos jóvenes. La presión arterial y la tasa de filtración glomerular son anormales y el sedimento urinario es activo. En algunos aparece nefritis aguda o hematuria. En el lupus eritematoso generalizado y el síndrome hemolítico urémico se observan lesiones similares. También se ha relacionado al virus de la hepatitis C con la glomerulonefritis membranoproliferativa. El tratamiento con interferón α y ribavirina provoca la remisión de la nefropatía en algunos casos, lo que depende del serotipo del virus de la hepatitis C. Se han utilizado glucocorticoides, citotóxicos, antiplaquetarios y plasmaféresis con un éxito muy limitado. Esta enfermedad recurre en ocasiones en los aloinjertos.

Nefropatía diabética. Es la causa más frecuente de síndrome nefrótico. Algunos cambios patológicos son glomeruloesclerosis nodular o difusa, nefroesclerosis, pielonefritis crónica y necrosis papilar. Las características clínicas comprenden proteinuria, hipertensión, hiperazoemia y bacteriuria. La duración previa de la diabetes es variable y en la diabetes mellitus tipo 1, la proteinuria puede aparecer hasta 10 o 15 años después de su inicio, progresar a síndrome nefrótico y luego provocar insuficiencia renal en los siguientes tres a cinco años. Las demás complicaciones de la diabetes mellitus son más frecuentes; la retinopatía es casi universal. El tratamiento con inhibidores de la ACE retrasa el inicio de la nefropatía y se deben instituir en todo paciente que tolera esta clase de fármacos.

Cuando un paciente que recibe inhibidores de la ACE manifiesta tos, la siguiente mejor elección son los bloqueadores de los receptores de la angiotensina. Aunque no existen estudios a largo plazo, numerosos expertos recomiendan agregar un bloqueador de los receptores de la angiotensina a los inhibidores de la ACE en pacientes con proteinuria persistente y pronunciada. En caso de hi-

CUADRO 150-4 VALORACIÓN DEL SÍNDROME NEFRÓTICO

Proteínas en orina de 24 horas, depuración de creatinina
Albúmina sérica, colesterol, complemento
Electroforesis de proteínas urinarias
Descartar lupus eritematoso generalizado, diabetes mellitus
Buscar contacto con fármacos
Biopsia renal
Descartar cáncer (en los ancianos con glomerulonefritis membranosa o enfermedad de cambios mínimos)
Descartar trombosis de la vena renal (cuando existe glomerulonefritis membranosa o síntomas de embolia pulmonar)

perpotasiemia que no se puede reducir: 1) mejorando la glucosa, 2) con diuréticos de asa o 3) con sulfonato de poliestireno ocasional, se deberán intentar otros fármacos. La restricción moderada de las proteínas en la alimentación también retrasa el deterioro de la función renal.

En el **cuadro 150-4** aparece la valoración del síndrome nefrótico.

ANORMALIDADES URINARIAS ASINTOMÁTICAS

La proteinuria en los límites no nefróticos y la hematuria que no se acompaña de edema, reducción de la tasa de filtración glomerular o hipertensión, son secundarias a múltiples causas (**cuadro 150-5**).

CUADRO 150-5 CAUSAS GLOMERULARES DE LAS ANORMALIDADES URINARIAS ASINTOMÁTICAS

I. Hematuria con o sin proteinuria
  A. Glomerulopatías primarias
    1. Enfermedad de Berger (nefropatía por IgA)[a]
    2. Glomerulonefritis mesangiocapilar
    3. Otras hematurias glomerulares acompañadas de proliferación "pura" del mesangio, glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria u otras lesiones
    4. Glomerulopatía con "membrana basal delgada" (¿síndrome de Alport atípico?)
  B. Acompañada de otras enfermedades de órganos y sistemas múltiples o padecimientos hereditarios
    1. Síndrome de Alport y otras hematurias familiares "benignas"
    2. Enfermedad de Fabry
    3. Drepanocitosis
  C. Acompañada de infecciones
    1. Glomerulonefritis posestreptocócica en resolución
    2. Otras glomerulonefritis posinfecciosas
II. Proteinuria no nefrótica pura
  A. Glomerulopatías primarias
    1. Proteinuria "ortostática"
    2. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
    3. Glomerulonefritis membranosa
  B. Acompañada de otras enfermedades de órganos y sistemas múltiples o heredofamiliares
    1. Diabetes mellitus
    2. Amiloidosis
    3. Síndrome onicorrotuliano

[a] El más frecuente.
Fuente: RJ Glassock, BM Brenner: HPMI-13.

CUADRO 150-6 DATOS SEROLÓGICOS EN ALGUNAS ENFERMEDADES QUE ABARCAN ÓRGANOS Y SISTEMAS MÚLTIPLES Y QUE CAUSAN GLOMERULOPATÍA

Enfermedad	C3	Ig	FANA	Anti-dsDNA	Anti-GBM	Crio-Ig	CIC	ANCA
Lupus eritematoso generalizado	↓	↑IgG	+++	++	−	++	+++	±
Síndrome de Goodpasture	−	−	−	−	+++	−	±	+ (10-15%)
Púrpura de Henoch-Schönlein	−	↑IgA	−	−	−	±	++	−
Poliarteritis	↓↑	↑IgG	+	±	−	++	+++	+++
Granulomatosis de Wegener	↓↑	↑IgA, IgE	−	−	−	±	++	+++
Crioglobulinemia	↓	± ↓↑IgG IgA, IgD		−	−	+++	++	−
Mieloma múltiple	−	IgE	−		−	+	−	−
Macroglobulinemia de Waldeström	−	↑IgM	−	−	−	−	−	−
Amiloidosis	−	± Ig	−	−	−	−	−	−

Nota: C3, componente 3 del complemento; Ig, concentración de inmunoglobulinas; FANA, análisis de anticuerpos fluorescentes antinucleares; anti-dsDNA, anticuerpos contra DNA bicatenario (natural); anti-GBM, anticuerpos contra los antígenos de la membrana basal glomerular; crio-Ig, crioinmunoglobulina; CIC, complejos inmunitarios circulantes; ANCA, anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos; −, normal; +, en ocasiones ligeramente anormal; ++, a menudo anormal; +++, muy anormal.
Fuente: RJ Glassock, BM Brenner: HPMI-13.

Nefropatía con membrana basal delgada. También conocida como hematuria familiar benigna, provoca hasta 25% de los casos de hematuria pura, sostenida sin proteinuria. Se caracteriza por adelgazamiento difuso de la membrana basal glomerular en la biopsia renal, con muy pocos cambios adicionales. Puede ser hereditaria por un defecto de la colágena tipo IV. Estos pacientes exhiben hematuria glomerular persistente con proteinuria mínima. El pronóstico renal es controvertido, pero al parecer es relativamente benigno.

Nefropatía por IgA. Es otra causa muy frecuente de hematuria recurrente de origen glomerular; predomina en varones jóvenes. Se acompaña de episodios de hematuria macroscópica con síntomas gripales, sin eritema cutáneo, dolor abdominal o artritis. La biopsia renal exhibe depósitos mesangiales difusos de IgA, a menudo con una menor cantidad de IgG, casi siempre por C3 y properdina pero no por C1q o C4. El pronóstico es variable; 50% desarrolla nefropatía terminal en los siguientes 25 años; los que tienen mayor riesgo son los varones con hipertensión y proteinuria acentuada. No se ha comprobado que los glucocorticoides y otros inmunosupresores sean efectivos. En un estudio clínico aleatorio que utilizó complementos de aceite de pescado se observaron beneficios terapéuticos moderados. Rara vez recurre en los aloinjertos.

Glomerulonefritis crónica. Se caracteriza por anormalidades urinarias persistentes, deficiencia lentamente progresiva de la función renal, hipotrofia renal simétrica, proteinuria moderada a intensa, sedimento urinario anormal (en especial cilindros de eritrocitos) y datos radiográficos de sistema pielocaliceal normal. El intervalo para que avance a nefropatía terminal es variable y se acelera en caso de hipertensión no controlada e infecciones. Es muy importante regular la presión arterial y es el principal factor que define la velocidad con que avanza esta enfermedad. Los inhibidores de la ACE y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina son los fármacos más efectivos, pero se deben agregar otros medicamentos cuando no es posible regular la presión arterial con éstos. Se han utilizado diuréticos, antagonistas de los conductos del calcio distintos a la dihidropiridina y bloqueadores adrenérgicos beta en diversos contextos clínicos.

Glomerulopatía con enfermedades de varios órganos o sistemas (cuadro 150-6).

Para una descripción más detallada, véase Lewis JB, Neilson EG, Cap. 277, pág. 1782, en HPMI-17.

151 Nefropatías tubulares

Las nefropatías tubulointersticiales constituyen un grupo diverso de enfermedades agudas y crónicas, hereditarias y adquiridas que afectan a los túbulos renales y a las estructuras de sostén (cuadro 151-1). Desde el punto de vista funcional, son secundarias a una gran variedad de fenotipos fisiológicos, incluida la diabetes insípida nefrógena con poliuria, acidosis metabólica sin desequilibrio aniónico, pérdida de sal, e hipo o hiperpotasiemia. Con frecuencia se acompaña de hiperazoemia por fibrosis glomerular o isquemia. Comparadas con las glomerulopatías, la proteinuria y hematuria son menos dramáticas y la hipertensión es menos frecuente. En el cuadro 151-2 se enumeran las consecuencias funcionales de la disfunción tubular.

CUADRO 151-1 PRINCIPALES CAUSAS DE NEFROPATÍA TUBULOINTERSTICIAL

Sustancias tóxicas	
Toxinas exógenas Nefropatía por analgésicos[a] Nefropatía por plomo Nefropatía por herbolaria china Nefropatía endémica balcánica Nefrotoxinas diversas (p. ej., antibióticos, ciclosporina, medios de contraste radiográficos, metales pesados)[a,b]	Toxinas metabólicas Nefropatía aguda por ácido úrico Nefropatía por gota[a] Nefropatía hipercalciémica Nefropatía hipopotasiémica Toxinas metabólicas diversas (p. ej., hiperoxaluria, cistinosis, enfermedad de Fabry)
Neoplasias	
Linfoma Leucemia Mieloma múltiple (nefropatía por cilindros, amiloidosis primaria.)	
Enfermedades inmunitarias	
Nefritis intersticial aguda alérgica[a,b] Síndrome de Sjögren Amiloidosis	Rechazo de un trasplante Nefropatía por VIH
Alteraciones vasculares	
Nefroesclerosis arteriolar[a] Ateroembolias	Nefropatía drepanocítica Necrosis tubular aguda[a,b]
Nefropatías hereditarias	
Enfermedades acompañadas de insuficiencia renal Poliquistosis renal autosómica dominante Poliquistosis renal autosómica recesiva Nefropatía quística medular Nefritis hereditaria (síndrome de Alport)	Nefropatías tubulares hereditarias Síndrome de Bartter (alcalosis hipopotasiémica hereditaria) Síndrome de Gitelman (alcalosis hipopotasiémica hereditaria) Seudohipoaldosteronismo tipo I (hipotensión, pérdida de sal e hiperpotasiemia) Seudohipoaldosteronismo tipo II (hipertensión hereditaria e hiperpotasiemia) Síndrome de Liddle (hipertensión e hipopotasiemia) Hipomagnesiemia hereditaria Diabetes insípida nefrógena hereditaria Ligada a X (disfunción de los receptores de AVP) Autosómica (disfunción de acuaporina 2)

(*continúa*)

CUADRO 151-1 PRINCIPALES CAUSAS DE NEFROPATÍA TUBULOINTERSTICIAL (*CONTINUACIÓN*)

Lesiones infecciosas
Pielonefritis aguda[a,b]
Pielonefritis crónica
Enfermedades diversas
Obstrucción crónica de las vías urinarias[a]
Reflujo vesicoureteral[a]
Nefritis por radioterapia

[a] Frecuente.
[b] Por lo general aguda.

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

Los medicamentos constituyen la causa principal de este tipo de insuficiencia renal, que por lo general se identifica por la elevación gradual de la creatinina sérica al menos varios días después de haber instituido algún tratamiento y en ocasiones se acompaña de fiebre, eosinofilia, exantema y artralgias. En los pacientes que se han sensibilizado previamente al fármaco causal, la disfunción renal es instantánea; esto se observa principalmente con la rifampicina, con la que el tratamiento intermitente o interrumpido provoca nefritis intersticial aguda. Además de hiperazoemia, el paciente revela datos de disfunción tubular (p. ej., hiperpotasiemia, acidosis metabólica). El examen general de orina exhibe hematuria, piuria, cilindros de leucocitos y eosinófilos con la tinción de Hansel o de Wright; sin embargo, la eosinofiluria no es específica para nefritis intersticial aguda, puesto que ocurre en otras causas de insuficiencia renal aguda incluidas las ateroembolias.

CUADRO 151-2 DISFUNCIÓN DEL TRANSPORTE EN LA NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL

Defecto	Causa(s)
Reducción de la tasa de filtración glomerular[a]	Obliteración de la microvasculatura y obstrucción de los túbulos
Síndrome de Fanconi	Lesión por reabsorción tubular proximal de solutos, en especial glucosa, aminoácidos y fosfato; en ocasiones se acompaña de hipouricemia, acidosis tubular proximal, proteinuria de bajo peso molecular
Acidosis hiperclorémica[a]	1. Reducción en la producción (nefropatía crónica) o excreción (hiperpotasiemia) de amoniaco 2. Incapacidad para acidificar el líquido del conducto colector (acidosis tubular renal distal) 3. Eliminación proximal de bicarbonato (acidosis tubular renal proximal)
Poliuria, isostenuria	Lesión de los túbulos medulares (rama ascendente o túbulo colector grueso) y de la vasculatura
Alcalosis hipopotasiémica	Lesión o disfunción hereditaria de la rama ascendente gruesa o túbulo contorneado distal (síndromes de Bartter y Gitelman)
Hiperpotasiemia[a]	Defectos en la secreción de potasio, incluida resistencia a la aldosterona
Eliminación de sal	Lesión tubular distal con reabsorción deficiente de sodio

[a] Frecuente.

CUADRO 151-3 CAUSAS DE NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

Medicamentos (70%, antibióticos en 33% de los casos)
- Antibióticos
  - Meticilina, nafcilina, oxacilina
  - Rifampicina
  - Penicilinas, cefalosporinas
  - Ciprofloxacino
  - Sulfametoxazol y otras sulfonamidas
- Inhibidores de la bomba de protones, p. ej., omeprazol
- Antagonistas H_2, p. ej, cimetidina
- Alopurinol
- 5-aminosalicilatos
- Antiinflamatorios no esteroideos, incluidos los inhibidores de COX-2

Infecciones (16%)
- Leptospirosis, *Legionella,* estreptococos, tuberculosis

Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis (5%)
Idiopática (8%)
Sarcoidosis (1%)

Nota: COX2, ciclooxigenasa 2.

En el **cuadro 151-3** se presentan los fármacos que suelen causar nefritis intersticial aguda. Algunos exhiben una predilección especial para generar nefritis intersticial aguda, por ejemplo, nafcilina; no obstante, existen otras causas menos frecuentes provenientes de algunas publicaciones de casos, de manera que se necesita una historia clínica detallada además de una revisión bibliográfica para poder relacionarla con este tipo de nefritis. Muchos fármacos, en especial los antiinflamatorios no esteroideos, producen una lesión glomerular similar a la enfermedad de cambios mínimos, además de nefritis intersticial aguda; estos pacientes por lo general padecen proteinuria de tipo nefrótico, frente a la proteinuria moderada que suele acompañar a la nefropatía tubulointersticial.

La disfunción renal en la nefritis intersticial aguda medicamentosa suele mejorar una vez que se suspende el fármaco causal, pero la recuperación total a menudo se retrasa y es incompleta. En diversos estudios no comparativos se ha observado que los glucocorticoides fomentan una recuperación anticipada de la función renal y reducen la fibrosis; por lo general este tratamiento se reserva para evitar o reducir la duración de la diálisis en los pacientes que no responden a la suspensión del medicamento.

Ciertas infecciones generalizadas también se acompañan de nefritis intersticial aguda, como la leptospirosis, infección por *Legionella* y estreptococosis. Por último, el síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis es otra variedad de nefritis intersticial aguda que cada vez se observa más. Además de uveítis, que precede o aparece después de la nefritis en los pacientes con este síndrome, se acompaña de una serie de signos y síntomas generalizados como adelgazamiento, fiebre, malestar general, artralgias y velocidad de eritrosedimentación acelerada. El problema renal casi siempre se autolimita y los pacientes con una variedad progresiva suelen tratarse con prednisona.

NEFRITIS INTERSTICIAL CRÓNICA

La nefropatía analgésica constituye una causa importante de nefropatía crónica secundaria a los efectos acumulados (tanto en cantidad como en duración) de los analgésicos combinados, casi siempre fenacetina y aspirina. En Australia y Nueva Zelanda es una causa más frecuente de nefropatía terminal que en otras regiones del mundo por el mayor consumo per cápita de analgésicos en esta región. En algunos casos se forma un carcinoma de células de transición. Se debe sospechar

la posibilidad de nefropatía por analgésicos en pacientes con antecedente de cefalea crónica o dorsalgia con nefropatía crónica inexplicable. Algunas manifestaciones son necrosis papilar, cálculos, piuria estéril e hiperazoemia.

Existe una variedad grave de fibrosis tubulointersticial crónica que se ha vinculado con el consumo de ciertos medicamentos de herbolaria china, que suelen utilizarse como parte de un régimen alimenticio; la nefropatía endémica balcánica está limitada desde el punto de vista geográfico a pacientes de esta región del sureste de Europa y comparte ciertas similitudes con la nefropatía por herbolaria china. Se cree que estas enfermedades son secundarias al contacto con ácido aristolóquico u otras plantas endémicas (en la nefropatía endémica balcánica) y por ciertas sustancias tóxicas médicas (los supresores del apetito fenfluramina y dietilpropión, en el caso de la nefropatía por herbolaria china). Al igual que las nefropatías por analgésicos, estos síndromes se caracterizan por una frecuencia elevada de cáncer genitourinario.

Algunas causas metabólicas de nefritis intersticial crónica son hipercalciemia (con nefrocalcinosis), oxalosis (primaria o secundaria, esto es, con nefritis intersticial e hiperabsorción de oxalato de los alimentos), hipopotasiemia e hiperuricemia o hiperuricosuria. La patología renal de la hipopotasiemia crónica comprende una vacuolización tubular renal proximal relativamente específica, nefritis intersticial y quistes renales; se ha descrito insuficiencia renal tanto crónica como aguda. También puede haber nefritis intersticial crónica con diversas enfermedades generalizadas como sarcoidosis, síndrome de Sjögren o después de la radioterapia o quimioterapia (p. ej., ifosfamida, cisplatino).

INMUNOGLOBULINAS MONOCLONALES Y NEFROPATÍA

Las inmunoglobulinas monoclonales generan diversas manifestaciones renales (**cuadro 151-4**), de las cuales la más frecuente es la nefropatía con cilindros relacionada con mieloma. Las características fisicoquímicas de las cadenas ligeras o pesadas de las inmunoglobulinas monoclonales definen el fenotipo clínico en cada paciente, principalmente la nefropatía con cilindros, nefropatía por de-

CUADRO 151-4 NEFROPATÍAS RELACIONADAS CON INMUNOGLOBULINAS MONOCLONALES

Enfermedad	Observaciones
Nefropatía por cilindros	Es la causa más frecuente de nefropatía crónica en el mieloma Obstrucción tubular con cadenas ligeras Inflamación intersticial Insuficiencia renal aguda o crónica
Nefropatía por depósito de cadenas ligeras	Síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica ~40% padece mieloma concomitante
Nefropatía por depósito de cadenas pesadas	Síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica
Amiloidosis primaria	Síndrome nefrótico, problemas cardiacos, endocrinos, neuropáticos ~10% padece mieloma concomitante Disfunción tubular renal (acidosis tubular renal, diabetes insípida nefrógena, etc.)
Hipercalciemia	Con mieloma
Síndrome de hiperviscosidad	Con macroglobulinemia de Waldeström
Síndrome de Fanconi	Glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia, ± hipouricemia, acidosis tubular renal proximal, etc.

pósito de cadenas ligeras y amiloidosis primaria. En la nefropatía con cilindros, las cadenas ligeras filtradas se reúnen provocando obstrucción tubular, lesión tubular e inflamación intersticial. Estos pacientes manifiestan disfunción renal crónica o insuficiencia renal aguda; dos factores predisponentes importantes en la nefropatía aguda por cilindros son hipercalciemia e hipovolemia.

Para diagnosticar nefropatía por cilindros es necesario identificar las cadenas ligeras monoclonales en suero u orina, casi siempre por medio de electroforesis de proteínas e inmunofijación. En esta enfermedad, el examen para detectar proteínas urinarias por medio de tira reactiva es negativo, no obstante la excreción de varios gramos por día de proteínas de cadena ligera; este método no detecta a las cadenas ligeras, puesto que sólo es sensible a la albuminuria. Por el contrario, el depósito glomerular de cadenas ligeras en la enfermedad por depósitos o amiloidosis primaria genera una proteinuria tipo nefrótico (**cuadro 151-4**) y la tira reactiva para buscar proteínas en orina es determinantemente *positiva.*

El tratamiento de la nefropatía por cilindros comprende hidratación intensiva, tratamiento de la hipercalciemia en caso de existir y quimioterapia para el mieloma múltiple concomitante. Algunos expertos recomiendan utilizar plasmaféresis en los pacientes con insuficiencia renal aguda y concentración sérica elevada de cadenas ligeras monoclonales urinarias; sin embargo, en un estudio clínico reciente y aleatorio que resultó negativo, disminuyó el entusiasmo por el empleo sistemático de plasmaféresis en este contexto.

Las cadenas ligeras filtradas y diversas proteínas de bajo peso molecular se someten a endocitosis y se metabolizan en el túbulo proximal. En raras ocasiones, ciertas cadenas ligeras generan depósitos cristalinos en las células del túbulo proximal, causando síndrome de Fanconi; de nuevo, al parecer esta propiedad es secundaria a las características físico-químicas específicas de las cadenas ligeras causales. La amiloidosis renal también se complica con síndrome de Fanconi o disfunción de la nefrona distal (acidosis hiperpotasiémica o diabetes insípida nefrógena).

POLIQUISTOSIS RENAL

La poliquistosis renal autosómica dominante es la enfermedad genética monógena, potencialmente fatal más común y es producida por una mutación autosómica dominante en los genes *PKD1* y *PKD2*: constituye una causa cuantitativamente importante de nefropatía terminal. La poliquistosis autosómica recesiva es una causa mucho menos frecuente de insuficiencia renal y casi siempre se manifiesta durante la infancia; predominan las manifestaciones hepáticas. Los quistes renales masivos en la poliquistosis autosómica dominante provocan nefropatía crónica progresiva, dolor episódico en los flancos, hematuria (con frecuencia macroscópica), hipertensión o infecciones urinarias. Los riñones suelen ser palpables y en ocasiones muy grandes. Algunas veces se acompañan de quistes hepáticos y aneurismas intracraneales; los pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante y antecedentes heredofamiliares de aneurismas intracraneales rotos se deben someter a una serie de estudios de detección. Otras características extrarrenales frecuentes son diverticulosis y prolapso mitral.

La expresión de la poliquistosis renal autosómica dominante es muy variable y la nefropatía terminal empieza desde la infancia hasta la senectud. El fenotipo renal es mucho más leve en los pacientes con mutaciones de *PKD1*, quienes desarrollan nefropatía terminal aproximadamente 15 años antes que los que padecen mutaciones de *PKD2*. De hecho, algunos pacientes con poliquistosis autosómica dominante descubren su enfermedad en forma accidental durante la madurez al haber padecido antes hipertensión leve o moderada.

El diagnóstico casi siempre se establece por medio de una ecografía. En un paciente de 15 a 29 años de edad con algún familiar con poliquistosis renal autosómica dominante, la presencia mínima de dos quistes renales (unilaterales o bilaterales) basta para establecer el diagnóstico. Sin embargo, los quistes renales constituyen un hallazgo ecográfico frecuente en los pacientes mayores sin poliquistosis autosómica dominante, especialmente en aquellos con nefropatía crónica. Por lo tanto, en un individuo con riesgo entre 30 y 59 años de edad, se necesitan cuando menos dos quistes en cada

riñón para establecer el diagnóstico; en los que son mayores de 60 años se requieren cuatro quistes por riñón. Por el contrario, la ausencia de cuando menos dos quistes en cada riñón excluye el diagnóstico de poliquistosis autosómica dominante en las personas con riesgo de 30 a 59 años de edad.

La poliquistosis renal autosómica dominante a menudo se acompaña de hipertensión, con frecuencia en ausencia de una reducción aparente de la tasa de filtración glomerular. Al parecer un factor importante es la activación del sistema renina-angiotensina; los antihipertensivos más recomendables son los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina, con una presión ideal de 120/80 mmHg. Algunos métodos terapéuticos prometedores para detener el avance de la nefropatía crónica en los pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante son los antagonistas de la vasopresina y los inhibidores de CFTR (que es la proteína transportadora defectuosa en la fibrosis quística), que han detenido de manera importante el crecimiento de los quistes y el deterioro renal en los modelos animales.

Las infecciones urinarias también son frecuentes en la poliquistosis renal autosómica dominante. De manera específica, algunos pacientes desarrollan infecciones de los quistes, a menudo con un urocultivo negativo y ausencia de piuria. En este caso se identifica un área definida de dolor a la palpación, en contraposición con la molestia más difusa de la pielonefritis; sin embargo, en algunos casos es difícil distinguir entre ambas posibilidades. Muchos de los antibióticos más utilizados, como penicilinas y aminoglucósidos, no penetran el quiste y son ineficaces; dentro del tratamiento de las infecciones urinarias en la poliquistosis renal se debe utilizar algún antibiótico conocido que penetre en los quistes (p. ej., quinolonas), guiado al principio por los patrones locales de sensibilidad antimicrobiana.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL

Este término describe diversas entidades fisiopatológicas de la función renal cuya característica común es la presencia de acidosis metabólica sin desequilibrio aniónico. La mayor parte de los casos de este tipo de acidosis se caracteriza por diarrea, nefropatía crónica y acidosis tubular renal. Muchos pacientes con nefropatía crónica incipiente (cuadro 57-1) desarrollan acidosis sin desequilibrio aniónico, que aumenta más tarde (cap. 2). La acidosis aparece en una etapa más temprana en la nefropatía crónica cuando la lesión de la nefrona distal es considerable, como sucede en la nefropatía por reflujo.

Acidosis tubular renal distal hipopotasiémica (tipo I). Estos pacientes son incapaces de acidificar la orina a pesar de tener acidosis generalizada; el desequilibrio aniónico urinario es positivo, lo que refleja una excreción reducida de amonio (cap. 2). La acidosis tubular renal distal hipopotasiémica puede ser hereditaria (tanto autosómica dominante como autosómica recesiva) o bien adquirida por alguna causa autoinmunitaria o inflamatoria (p. ej., síndrome de Sjögren, sarcoidosis), obstrucción urinaria o tratamiento con anfotericina B. La acidosis tubular renal crónica tipo I suele acompañarse de hipercalciuria y osteomalacia, una consecuencia de la capacidad del hueso para amortiguar durante un tiempo prolongado la acidosis.

Acidosis tubular renal proximal (tipo II). Existe un defecto en la reabsorción de bicarbonato, por lo general acompañado de características del síndrome de Fanconi: glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia y uricosuria (que indican disfunción tubular proximal). La acidosis tubular renal proximal pura es secundaria a una disfunción hereditaria del cotransportador basolateral de sodio-bicarbonato. El síndrome de Fanconi puede ser hereditario o adquirido por mieloma múltiple, nefritis intersticial crónica (p. ej., nefropatía por herbolaria china) o medicamentos (p. ej., ifosfamida, tenofovir). El tratamiento requiere grandes dosis de bicarbonato, que en ocasiones acentúan la hipopotasiemia y la reposición de fósforo para prevenir los problemas óseos.

Acidosis tubular renal tipo IV. Es secundaria a hipoaldosteronismo hiporreninémico o a resistencia de la nefrona distal a la aldosterona. El hipoaldosteronismo hiporreninémico se acompaña de expansión de volumen y suele observarse en ancianos o pacientes diabéticos con cetoacidosis. La hiperpotasiemia que se observa con los antiinflamatorios no esteroideos y la ciclosporina es secun-

daria, cuando menos parcialmente, a un hipoaldosteronismo hiporreninémico. Los pacientes con hipoaldosteronismo hiporreninémico se encuentran hiperpotasiémicos; algunas veces también exhiben una acidosis leve sin desequilibrio aniónico, con un pH urinario menor de 5.5 y un desequilibrio aniónico urinario positivo. La acidosis mejora reduciendo el $[K^+]$ sérico, por ejemplo, con sulfonato de poliestireno sódico; al parecer la hiperpotasiemia interfiere con la concentración medular de amonio por medio del mecanismo de contracorriente renal. Cuando la reducción del potasio sérico no mejora la acidosis, los pacientes deben recibir bicarbonato o citrato por vía oral. Por último, diversos tipos de lesión tubular distal y problemas tubulointersticiales, por ejemplo, nefritis intersticial, se acompañan de insensibilidad distal a la aldosterona; el pH urinario suele ser mayor de 5.5, de nuevo con un desequilibrio aniónico urinario positivo.

Para una descripción más detallada, véase Yu ASL, Brenner BM, Cap. 279, pág. 1806, en HPMI-7.

152 Infecciones de vías urinarias

INFECCIONES AGUDAS: URETRITIS, CISTITIS Y PIELONEFRITIS

Epidemiología. Las infecciones de vías urinarias (UTI) se clasifican desde el punto de vista epidemiológico en infecciones relacionadas con sonda (adquiridas en el hospital) y no relacionadas con sonda (extrahospitalarias). Las infecciones extrahospitalarias provocan más de 7 millones de consultas anuales en Estados Unidos. Casi todos los casos corresponden a mujeres jóvenes con vida sexual activa. Las infecciones urinarias son raras en los varones menores de 50 años. Entre las mujeres jóvenes, la bacteriuria asintomática es común, pero se demuestra con más frecuencia en los ancianos, con un índice hasta de 50% en algunos estudios.

Etiología. La causa de las infecciones urinarias extrahospitalarias no complicadas (se definen como las que no se deben a cálculos, obstrucción o manipulación urológica) es *Escherichia coli* en ~80% de los casos; otros bacilos gramnegativos, incluidos *Proteus* y *Klebsiella* y en ocasiones algunas especies de *Enterobacter*, generan una proporción menor de los casos. También algunos microorganismos grampositivos generan infecciones urinarias como *Staphylococcus saprophyticus*, que provoca de 10 a 15% de las infecciones urinarias agudas en mujeres jóvenes, y enterococo. *E. coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Serratia* y *Pseudomonas* provocan infecciones recurrentes y relacionadas con manipulación urológica, cálculos u obstrucción. *Proteus* y *Klebsiella* predisponen a la formación de cálculos y se identifican con más frecuencia en pacientes con cálculos. *Staphylococcus epidermidis* es una causa frecuente de infección urinaria por sonda.

Patogenia. La mayor parte de las infecciones urinarias es secundaria al ingreso de bacterias a la vejiga a través de la uretra. Algunas cepas bacterianas (p. ej., *E. coli, Proteus*) son uropatógenas. Estas cepas poseen genes de virulencia que incrementan la probabilidad de una infección urinaria (p. ej., genes que codifican fimbrias que median su fijación a las células uroepiteliales). Las infecciones de vías urinarias altas son secundarias al ascenso de las bacterias desde la vejiga. Las mujeres predispuestas a padecer infecciones sufren colonización de bacilos entéricos gramnegativos en el área periuretral y tercio distal de la uretra antes de la bacteriuria. Un factor que contribuye a las infec-

ciones urinarias son las alteraciones de la flora vaginal normal (por tratamiento con antibióticos, otras infecciones genitales o uso de anticonceptivos). Otros factores de riesgo son sexo femenino, actividad sexual, embarazo, obstrucción genitourinaria, vejiga neurógena y reflujo vesicoureteral. La infección renal por vía hematógena es menos frecuente y predomina en los pacientes débiles o en caso de bacteriemia estafilocócica o candidemia.

Manifestaciones clínicas

- Cistitis: se caracteriza por disuria, polaquiuria, necesidad urgente de orinar y dolor suprapúbico. La orina se encuentra turbia, fétida y en ocasiones hemática. No suele acompañarse de signos generalizados. Alrededor de 33% de los pacientes padece una infección silenciosa de las vías urinarias altas.
- Pielonefritis aguda: los síntomas evolucionan con rapidez a lo largo de horas o un día. El paciente manifiesta fiebre, escalofríos, náuseas, vómito y diarrea. No siempre se acompaña de síntomas de cistitis. La palpación profunda de uno o ambos ángulos costovertebrales o la palpación abdominal profunda despiertan dolor intenso.
- Uretritis: algunas mujeres con disuria, polaquiuria y piuria que presentan urocultivo negativo pueden tener uretritis por algún microorganismo que se transmite por vía sexual como *Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae* o virus de herpes simple (cap. 90). Las pacientes con hematuria y dolor suprapúbico que inician en forma repentina y tienen una duración menor de tres días, con antecedente de infecciones urinarias y resultado de urocultivo con escasas colonias de *E. coli* o *S. saprophyticus*, por lo general padecen cistitis.
- Infecciones urinarias por sondas (cap. 85): la mayor parte de estas infecciones se acompaña de síntomas mínimos sin fiebre y suelen resolverse una vez que se extrae la sonda. El tratamiento sin extraer la sonda por lo general fracasa. No se debe tomar en cuenta la bacteriuria a menos que aparezcan síntomas o exista riesgo elevado de bacteriemia.

Diagnóstico

- Se deben realizar urocultivos en todo paciente con sospecha de infección de vías urinarias altas, los que poseen factores que causan complicaciones o cuando se duda el diagnóstico de cistitis. La mayoría de los pacientes con síntomas tiene $\geq 10^5$ bacterias/ml de orina. Una bacteriuria en una muestra obtenida por aspiración suprapúbica $\geq 10^2$ bacterias/ml de orina es significativa.
- La presencia de bacterias en la orina no centrifugada, sometida a tinción de Gram indica infección y se correlaciona con $\geq 10^5$ bacterias/ml de orina en los urocultivos.
- Examen general de orina: la piuria es un indicador muy sensible de infección. En ausencia de un microscopio, el resultado positivo de esterasa leucocítica con tira reactiva es de utilidad. La piuria sin bacteriuria indica infección con algunos de los microorganismos habituales como *C. trachomatis* o *Mycobacterium tuberculosis* o bien por otra causa no infecciosa como la presencia de cálculos. Los cilindros de leucocitos son patognomónicos de pielonefritis aguda.

Rx Tratamiento de las infecciones agudas: uretritis, cistitis y pielonefritis

Principios generales

- Con excepción de la cistitis aguda no complicada en la mujer, antes del tratamiento empírico se debe realizar un urocultivo cuantitativo con prueba de sensibilidad.
- Es necesario identificar y correlacionar siempre que sea posible los factores que predisponen a la infección.
- El alivio de los síntomas clínicos no siempre indica curación bacteriológica.
- Cada régimen terapéutico se debe clasificar como curación o fracaso y las infecciones recurrentes se clasifican en tempranas (que aparecen en las primeras dos semanas después de terminado el tratamiento) y tardías o en infecciones por la misma cepa o por una cepa distinta.

- Por lo general las infecciones urinarias bajas requieren un régimen terapéutico corto. Las recurrencias que se presentan en poco tiempo son secundarias a un foco infeccioso en la porción superior de las vías urinarias, mientras que las infecciones tardías por lo general corresponden a una reinfección.
- La mayor parte de las infecciones extrahospitalarias es secundaria a cepas sensibles a antibióticos, a pesar de la resistencia cada vez mayor a los antimicrobianos.
- Se debe sospechar una infección resistente a los antibióticos en cualquier paciente con infecciones recurrentes, instrumentación u hospitalización reciente.

Recomendaciones específicas

Para una descripción de las opciones antimicrobianas véase el **cuadro 152-1**. La bacteriuria asintomática en un paciente sin sonda no se debe tratar a menos que se trate de una mujer embarazada o que padezca otro problema médico como neutropenia, trasplante renal u obstrucción. En las mujeres embarazadas se debe buscar bacteriuria asintomática durante el primer trimestre. La pielonefritis aguda durante el embarazo se trata hospitalizando al paciente y administrando antibióticos parenterales. En cualquier sujeto con infección recurrente, antecedente de infección infantil, cálculos o hematuria indolora, y en mujeres con pielonefritis recurrente, se debe realizar una evaluación urológica. La mayoría de los varones con infección de vías urinarias también se debe someter a una valoración urológica, al igual que cualquiera con signos o síntomas de obstrucción o cálculos.

Pronóstico. Las UTI sintomáticas recurrentes con uropatía obstructiva, vejiga neurógena, nefropatía estructural o diabetes progresan con mucha frecuencia a una nefropatía crónica.

Prevención. Las mujeres que experimentan UTI sintomáticas ≥3 veces al año, son candidatas para recibir dosis reducidas de antibióticos a largo plazo. Estas mujeres deben evitar el uso de espermaticidas y necesitan orinar después del coito. Un régimen efectivo es la administración de trimetoprim-sulfametoxazol (80/400 mg), trimetoprim (100 mg) o nitrofurantoína (50 mg) diariamente o tres veces por semana. Por el contrario, si las infecciones urinarias tienen relación temporal con el coito, estos mismos regímenes evitan la infección sólo si se administran después del coito.

NECROSIS PAPILAR

- La necrosis papilar es una infección de las pirámides renales relacionada con nefropatía vascular o con obstrucción urinaria. Algunas veces provoca insuficiencia renal aguda con oliguria o anuria.
- Factores de riesgo: diabetes, drepanocitosis, alcoholismo y vasculopatía.
- Los síntomas más frecuentes son hematuria, dolor de flanco o abdomen, escalofríos y fiebre.

PIELONEFRITIS ENFISEMATOSA

- La pielonefritis enfisematosa se observa en pacientes diabéticos con obstrucción urinaria e infección crónica.
- Se caracteriza por una evolución rápida, fiebre, leucocitosis, necrosis del parénquima renal y acumulación de gases fermentativos en el riñón y los tejidos circundantes al riñón.
- Por lo general es causada por *E. coli* y con menos frecuencia por otras Enterobacteriaceae.

CUADRO 152-1 REGÍMENES TERAPÉUTICOS PARA LAS INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS POR BACTERIAS

Enfermedad	Microorganismos patógenos característicos	Circunstancias mitigantes	Tratamiento empírico recomendado[a]
Cistitis aguda no complicada en la mujer	*Escherichia coli, Staphylococcus saprophyticus, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae*	Ninguna	Régimen de 3 días: Trimetoprim-sulfametoxazol oral, trimetoprim, quinolona; régimen de 7 días: nitrofurantoína macrocristalina[b]
		Diabetes, síntomas durante más de 7 días, infección urinaria reciente, uso de diafragma, edad mayor de 65 años	Posible régimen de 7 días: Trimetoprim-sulfametoxazol oral, trimetoprim, quinolona[b]
		Embarazo	Posible régimen de 7 días: amoxicilina oral, nitrofurantoína macrocristalina, proxetilo de cefpodoxima o trimetoprim-sulfametoxazol[b]
Pielonefritis aguda no complicada en la mujer	*E. coli, P. mirabilis, S. saprophyticus*	Infección leve o moderada, sin náuseas ni vómito; tratamiento ambulatorio	Quinolona oral[c] durante 7 a 14 días (la dosis inicial se puede administrar por vía IV si se desea) o una sola dosis de ceftriaxona (1 g) o gentamicina (3 a 5 mg/kg) IV seguidos de trimetoprim-sulfametoxazol oral[b] durante 14 días
		Infección grave o posible urosepsis; es necesario hospitalizar	Quinolona, gentamicina (± ampicilina), ceftriaxona, o aztreonam por vía parenteral[b] hasta que se resuelva la fiebre; posteriormente quinolona, cefalosporina o trimetoprim-sulfametoxazol por vía oral[c] durante 14 días

Infección urinaria complicada en varones y mujeres	*E. coli, Proteus, Klebsiella, Pseudomonas, Serratia,* enterococos, estafilococos	Infección leve o moderada, sin náuseas ni vómitos; tratamiento ambulatorio	Quinolona por vía oral[c] durante 10 a 14 días
		Infección grave o posible urosepsis, se requiere hospitalización	Ampicilina y gentamicina, quinolonas, ceftriaxona, aztreonam, ticarcilina/clavulanato o imipenem-cilastatina por vía parenteral[d] hasta que desaparezca la fiebre; posteriormente quinolona oral[c] o trimetoprim-sulfametoxazol durante 10 a 21 días

[a] Los tratamientos descritos son aquellos que se deben prescribir antes de conocer el microorganismo causal; la tinción de Gram es útil para la selección del tratamiento empírico. Este tratamiento se puede modificar una vez que se identifica el microorganismo causal. No se deben usar fluoroquinolonas durante el embarazo. El trimetoprim-sulfametoxazol, aunque no ha sido autorizado durante el embarazo, se utiliza ampliamente. La gentamicina se debe utilizar con cautela durante el embarazo por sus posibles efectos adversos sobre el desarrollo del VIII par craneal en el feto.

[b] Los esquemas orales de varios días para la cistitis son como sigue: trimetoprim-sulfametoxazol, 160/800 mg c/12 h; trimetoprim, 100 mg c/12 h; norfloxacina, 400 mg c/12 h; ciprofloxacina, 250 mg c/12 h; ofloxacina, 200 mg c/12 h; levofloxacina, 250 mg/día; lomefloxacina, 400 mg/día; enoxacina, 400 mg c/12 h; nitrofurantoína macrocristalina, 100 mg c/6 h; amoxicilina, 250 mg c/8 h; proxetilo de cefpodoxima 100 mg c/12 h.

[c] Los esquemas orales para la pielonefritis y las UTI complicadas son los siguientes: trimetoprim-sulfametoxazol, 160/800 mg c/12 h; ciprofloxacina 500 mg c/12 h; ofloxacina 200-300 mg c/12 h; lomefloxacina 400 mg/día; enoxacina 400 mg c/12 h; levofloxacina, 250 mg c/12 h; amoxicilina, 500 mg c/8 h; proxetilo de cefpodoxima, 200 mg c/12 h.

[d] Los regímenes parenterales son los siguientes: ciprofloxacina, 400 mg c/12 h; ofloxacina, 400 mg c/12 h; levofloxacina, 500 mg/día; gentamicina, 1 mg/kg c/8 h; ceftriaxona, 1 a 2 g diarios; ampicilina, 1 g c/6 h; imipenem-cilastatina, 250-500 mg c/6 a 8 h; ticarcilina-clavulanato, 3.2 g c/8 h; aztreonam, 1 g c/8 a 12 h.

PROSTATITIS

PROSTATITIS BACTERIANA AGUDA

La prostatitis bacteriana aguda es espontánea en hombres jóvenes, pero en los ancianos casi siempre tiene relación con una sonda a permanencia. Los pacientes exhiben fiebre, escalofríos, disuria y próstata dolorosa, rígida o de consistencia pastosa. El masaje prostático provoca bacteriemia, por lo que se debe evitar. La tinción de Gram y el urocultivo permiten identificar al microorganismo causal. Las causas en la mayor parte de los casos que no se relacionan con una sonda son *E. coli* y *Klebsiella*, pero en los pacientes con sonda el espectro de microorganismos es más amplio. Son eficaces las cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas o aminoglucósidos.

PROSTATITIS BACTERIANA CRÓNICA

La prostatitis bacteriana crónica es una enfermedad poco frecuente. El diagnóstico se sospecha al observar un patrón de infecciones urinarias recurrentes en un adulto. Entre los episodios no hay síntomas y en la exploración física la próstata es normal. Algunos pacientes manifiestan síntomas obstructivos o dolor perineal. El cultivo de las secreciones prostáticas o de una muestra de orina obtenida después de realizar masaje prostático revela *E. coli, Klebsiella, Proteus* u otras bacterias uropatógenas. Los antibióticos alivian los síntomas agudos, pero penetran muy poco en la próstata que no se encuentra inflamada, por lo que las recaídas son frecuentes. Los antibióticos más efectivos son las fluoroquinolonas, pero se deben administrar cuando menos durante 12 semanas. Un esquema prolongado de dosis bajas de antimicrobianos, suprime los síntomas y mantiene estéril la vejiga.

SÍNDROME DE DOLOR PÉLVICO CRÓNICO

El síndrome de dolor pélvico crónico se caracteriza por síntomas de prostatitis con muy pocos signos clínicos y sin crecimiento de bacterias en los cultivos. En los hombres con vida sexual activa, lo más probable es que se trate de una enfermedad de transmisión sexual. Algunos pacientes mejoran con cuatro a seis semanas de tratamiento con eritromicina, doxiciclina, trimetoprim-sulfametoxazol o una fluoroquinolona, pero no existen estudios comparativos.

Para una descripción más detallada, véase Stamm WE, Cap. 282, pág. 1820, en HPMI-17.

153 Enfermedad vasculorrenal

La lesión isquémica del riñón depende de la velocidad, ubicación, magnitud y duración de la obstrucción vascular. Las manifestaciones varían desde un infarto doloroso hasta insuficiencia renal aguda, reducción de la tasa de filtración glomerular, hematuria o disfunción tubular. La isquemia renal por cualquier causa genera hipertensión mediada por la renina.

OCLUSIÓN AGUDA DE UNA ARTERIA RENAL

Puede ser secundaria a trombosis o embolia (por una valvulopatía, endocarditis, trombos murales o arritmias auriculares) o a una obstrucción transoperatoria, por ejemplo, durante la reparación endovascular de un aneurisma aórtico abdominal.

Trombosis de las arterias renales. Los infartos renales grandes generan dolor, vómito, náusea, hipertensión, fiebre, proteinuria, hematuria y elevación de la deshidrogenasa de lactato y de la aminotransferasa de aspartato. Cuando la lesión es unilateral, la hipofunción renal depende de la función contralateral. La pielografía intravenosa o la gammagrafía con isótopos radiactivos revela hipofunción unilateral; la ecografía suele ser normal hasta que aparecen cicatrices. La arteriografía renal establece el diagnóstico. Cuando se obstruye una arteria grande, en ocasiones la cirugía es el único tratamiento inicial; se deben utilizar anticoagulantes para las obstrucciones de las arterias más pequeñas. Estos pacientes se deben vigilar en busca de una diátesis trombótica, por ejemplo, síndrome antifosfolípidos.

Ateroembolia renal. Por lo general se forman cuando una angiografía o cirugía aórtica o coronaria provoca la embolización de colesterol hacia los vasos renales pequeños en un paciente con ateroesclerosis difusa. Otras veces es espontánea o vinculada al uso de trombolíticos y en raras ocasiones ocurre poco después de iniciados los anticoagulantes (p. ej., con warfarina). La insuficiencia renal aparece de manera repentina, unos cuantos días o semanas después del procedimiento o intervención o bien de manera gradual; otras veces la evolución es progresiva o "intermitente" con descensos de la tasa de filtración glomerular. Se acompaña en ocasiones de isquemia retiniana con examen de fondo de ojo que revela émbolos de colesterol, pancreatitis, deficiencias neurológicas (especialmente confusión), lividez reticular, fenómenos embólicos periféricos (p. ej., dedos de los pies gangrenosos con pulsos pedios palpables), dolor abdominal por embolias mesentéricas e hipertensión (algunas veces maligna). Otras veces se acompaña de síntomas generalizados como fiebre, mialgias, cefalea y adelgazamiento. En ocasiones se observa eosinofilia periférica, eosinofiluria e hipocomplementemia, simulando otros tipos de lesión renal tanto aguda como subaguda. De hecho, la nefropatía ateroembólica es el "gran imitador" de la nefrología clínica, puesto que en algunos casos raros se acompaña de hipertensión maligna, síndrome nefrótico o con lo que parece ser una glomerulonefritis de evolución rápida con sedimento urinario "activo"; el diagnóstico se establece con base en la historia clínica, la exploración física y la biopsia renal.

Por lo general la biopsia renal permite detectar los émbolos de colesterol en la microvasculatura renal, que aparecen como hendiduras con forma de agujas después de fijar con un solvente la muestra de la biopsia; estos émbolos suelen acompañarse de una vasta respuesta inflamatoria intravascular exuberante.

No existe tratamiento específico y el pronóstico global de estos pacientes es malo por el problema que representa la vasculopatía ateroesclerótica concomitante. Sin embargo, a menudo la función renal mejora parcialmente varios meses después de iniciada la nefropatía.

TROMBOSIS VENOSA RENAL

Ocurre en diversos contextos, incluidos el embarazo, el uso de anticonceptivos orales, los traumatismos, el síndrome nefrótico (en especial nefropatía membranosa; cap. 150), deshidratación (en lactantes), compresión extrínseca de la vena renal (ganglios linfáticos, aneurisma aórtico, tumor) e invasión de la vena renal por carcinoma de células renales. El diagnóstico definitivo se establece por medio de una renografía selectiva. El tratamiento trombolítico es efectivo en algunos casos. Por lo general se prescriben anticoagulantes orales (warfarina) para el tratamiento a largo plazo.

ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL Y NEFROPATÍA ISQUÉMICA (cuadro 153-1)

Es la principal causa de hipertensión vasculorrenal. Es secundaria a: 1) ateroesclerosis (66% de los casos; casi siempre varones mayores de 60 años de edad, retinopatía avanzada, antecedente o hallazgos de ateroesclerosis generalizada, por ejemplo, soplos femorales) o 2) displasia fibromuscular (33% de los casos; por lo general mujeres de raza blanca menores de 45 años de edad con antecedente de hipertensión). La hipoperfusión renal por estenosis de la arteria renal activa el eje renina-angiotensina-aldosterona. Algunas características clínicas sugestivas son inicio de hipertensión antes de los 30 años o después de los 50 años de edad, soplos abdominales o femorales, alcalosis

CUADRO 153-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL

Hipertensión
Hipertensión repentina antes de los 50 años de edad (sugestiva de displasia fibromuscular)
Hipertensión repentina antes o después de los 50 años (sugestiva de estenosis ateroesclerótica de la arteria renal)
Hipertensión acelerada o maligna; en ocasiones se acompaña de polidipsia e hiponatriemia
Hipertensión refractaria (que no responde al tratamiento con ≥3 fármacos)
Anormalidades renales
Hiperazoemia inexplicable (sugestiva de estenosis ateroesclerótica de la arteria renal)
Hiperazoemia inducida por el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
Riñón hipotrófico unilateral
Hipopotasiemia inexplicable
Otros datos
Soplo abdominal, soplo en un flanco o ambos
Retinopatía grave
Angiopatía carotídea, coronaria o periférica
Insuficiencia cardiaca congestiva o edema agudo pulmonar inexplicables

Fuente: RD Safian, SC Textor: Am J Kidney Dis 36:1089, 2000, reimpreso con autorización.

hipopotasiémica, retinopatía moderada o grave, hipertensión repentina o maligna, episodios recurrentes de edema agudo pulmonar inexplicable (por lo general, con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en un riñón solitario) e hipertensión resistente al tratamiento médico. La hipertensión maligna (cap. 124) también puede ser causada por una obstrucción vascular renal. Estos pacientes, en especial los que exhiben ateroesclerosis bilateral, pueden presentar nefropatía crónica (nefropatía isquémica). Aunque es difícil establecer la frecuencia, la nefropatía isquémica claramente es una causa importante de nefropatía terminal en los individuos mayores de 50 años de edad.

Por lo general el nitroprusiato, labetalol o antagonistas del calcio son efectivos para reducir de inmediato la presión arterial; los inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona [p. ej., inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina II] constituyen el tratamiento más efectivo a largo plazo.

El método de referencia o "estándar de oro" para el diagnóstico de la estenosis de la arteria renal es la arteriografía convencional. En numerosas instituciones también se utiliza la angiografía con resonancia magnética por el riesgo que representa la nefropatía por medio de contraste radiográfico en los pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, el riesgo recién reconocido de padecer fibrosis sistémica nefrógena en los pacientes con insuficiencia renal, atribuido a los medios de contraste utilizados en la resonancia magnética que contiene gadolinio, ha limitado de manera dramática esta acción en la mayor parte de las instituciones. En los pacientes con una función renal normal e hipertensión se puede utilizar la renografía con captoprilo (o enalaprilato) como estudio de detección. La lateralización de la función renal [se acentúa la diferencia entre el lado afectado y el no afectado ("o menos afectado")] es sugestiva de una vasculopatía significativa. Cuando la enfermedad es bilateral los resultados de la prueba pueden ser falsamente negativos.

En la mayoría de los pacientes con estenosis de la arteria renal se recomienda recurrir al tratamiento médico, de manera que la investigación de un caso sospechoso de estenosis de la arteria renal se reserva para aquellos en quienes se anticipa alguna intervención. El tratamiento médico de la estenosis de la arteria renal ateroesclerótica comprende modificaciones en el estilo de vida y tratamiento de la dislipidemia (**fig. 153-1**). Las intervenciones se reservan para los siguientes escenarios: 1) insuficiencia renal progresiva e inexplicable, en especial en caso de mejor control de la presión arterial (esto es, con una menor hipoperfusión renal); 2) hipertensión descontrolada a

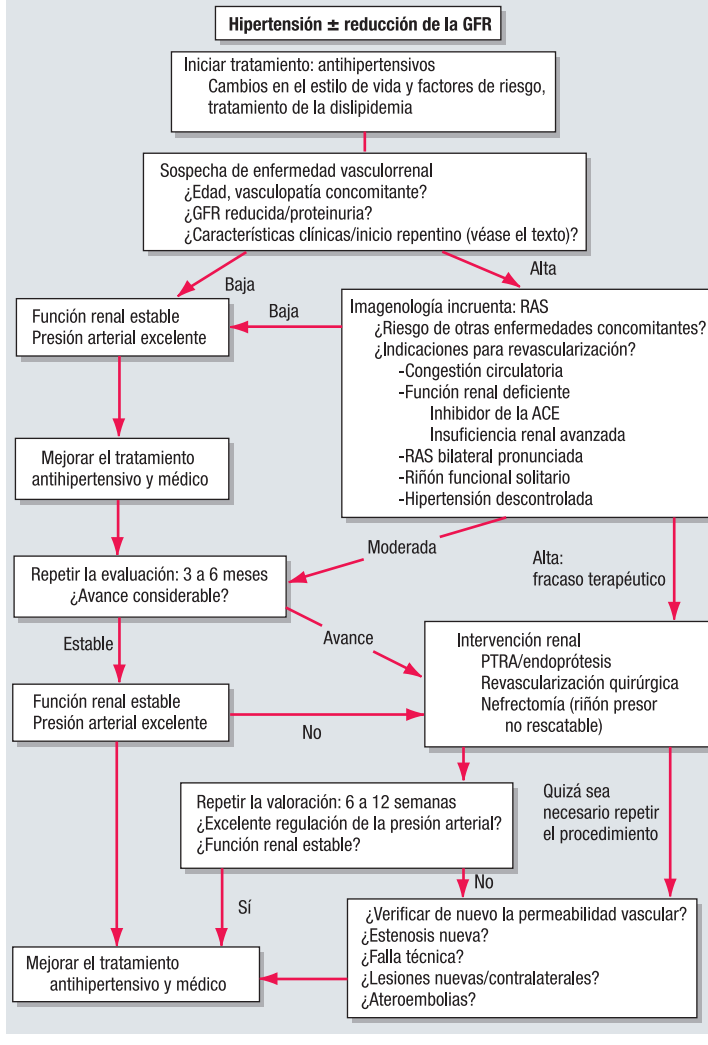


FIGURA 153-1. Estrategia ante el paciente con estenosis de la arteria renal y nefropatía isquémica. ACE, enzima convertidora de la angiotensina; GFR, tasa de filtración gomerular; PTRA, angioplastia renal percutánea transluminal; RAS, estenosis de la arteria renal. [*De Textor, SC: Renovascular hypertension and ischemic nephropathy, en* The Kidney, *8a. ed, Brenner BM (ed), Philadelphia, Saunders 2008; con autorización*].

pesar del uso de múltiples fármacos; 3) hipertensión maligna, y 4) episodios recurrentes de edema agudo pulmonar inexplicable. Estos pacientes deben ser revalorados con cierta frecuencia (cada tres a seis meses) para descartar avance de la estenosis de la arteria renal o alguna indicación de revascularización (**fig. 153-1**).

La decisión de recurrir a las opciones terapéuticas que no son médicas depende del tipo de lesión (ateroesclerótica frente a fibromuscular), la ubicación de la lesión (en o fuera del hilio renal), la experiencia quirúrgica o intervencionista local y la presencia de otras enfermedades circunscritas (p. ej., aneurisma aórtico o ateroesclerosis aortoiliaca pronunciada). Por lo tanto, las lesiones fibromusculares, por lo general ubicadas lejos del hilio de la arteria renal, suelen responder a la angioplastia percutánea; las lesiones ateroescleróticas del hilio requieren de una endoprótesis. La intervención quirúrgica suele reservarse para aquellos que necesitan cirugía aórtica, aunque también es apropiada en los pacientes con problemas bilaterales graves. De nuevo, se necesita una revaloración para establecer la respuesta a la intervención y, si es necesario, descartar la posibilidad de una nueva estenosis (**fig. 153-1**).

En los pacientes que responden a la vascularización, la presión arterial sistólica desciende de 25 a 30 mmHg, por lo general en las primeras 48 horas después del procedimiento. En caso de disfunción renal, sólo se espera que ~25% presente mejoría renal, con deterioro de la función renal en otro 25% y una función renal estable en ~50%. Los riñones hipotróficos (<8 cm en la ecografía) tienen muchas menos probabilidades de responder en forma favorable a la revascularización.

ESCLERODERMIA

Una crisis renal por esclerodermia genera en ocasiones insuficiencia renal oligúrica repentina e hipertensión pronunciada por obstrucción de los vasos pequeños en los pacientes que previamente se encontraban estables. La regulación intensiva de la presión arterial con inhibidores de la ACE y diálisis, si es necesario, mejora la supervivencia y restablece la función renal.

NEFROESCLEROSIS ARTERIOLAR

La hipertensión persistente provoca ateroesclerosis de las arteriolas renales e hipofunción renal (nefroesclerosis). La nefroesclerosis "benigna" se acompaña de reducción de la masa cortical renal y engrosamiento de las arteriolas aferentes, además de hipofunción renal leve o moderada. La biopsia renal revela además glomeruloesclerosis y nefritis intersticial; estos pacientes exhiben proteinuria moderada, esto es, <1 g/día. La nefroesclerosis maligna se caracteriza por elevación acelerada de la presión arterial y el cuadro clínico de hipertensión maligna, incluyendo insuficiencia renal (cap. 124). En algunos casos se observa nefroesclerosis maligna relacionada con el uso de cocaína, que también aumenta el riesgo de degeneración renal en los pacientes con nefroesclerosis arteriolar "benigna".

La regulación agresiva de la presión arterial casi siempre, mas no siempre, detiene o invierte el deterioro de la función renal y en algunos pacientes ésta se restablece prácticamente hasta la normalidad. Uno de los factores de riesgo para padecer lesión renal progresiva es el antecedente de hipertensión prolongada y pronunciada; sin embargo, los afroestadounidenses tienen un riesgo especialmente elevado de padecer lesión renal progresiva. El *African American Study of Kidney Disease and Hypertension* estableció que los inhibidores de la ACE son mejores que los bloqueadores beta o los bloqueadores de los conductos del calcio en relación con el avance de la nefropatía.

MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS

Las microangiopatías trombóticas se subdviden en dos síndromes generales: púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico. Por lo tanto, las microangiopatías trombóticas se caracterizan por la presencia de insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y disfunción neurológica. Algunos pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica manifiestan el cuadro clásico de anemia hemolítica microangiopática, fiebre, trombocitopenia, signos y síntomas neurológicos y disfunción renal. Por el contrario, los síntomas extrarrenales son menos pronunciados o frecuentes en el síndrome hemolítico urémico posdiarreico.

CUADRO 153-2 CAUSAS DE LA MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA

Genéticas: TTP: deficiencia de ADAMTS13 (proteasa de vWF)
- HUS: deficiencia del factor H del complemento, factor I del complemento, cofactor proteínico de la membrana

Idiopática
- TTP: anticuerpos adquiridos contra ADAMTS13 (proteasa de vWF)
- HUS: anticuerpos adquiridos contra el factor H del complemento, factor I del complemento, cofactor proteínico de la membrana

Infecciosas
- Bacterianas: *Escherichia coli* O157:H7, *Shigella, Salmonella, Campylobacter,* etc.
- Víricas: VIH, CMV, EBV, etc.

Relacionadas con medicamentos
- Inhibidores de la calcineurina: tacrolimús y ciclosporina
- Antiplaquetarios: ticlopidina, clopidogrel
- Quinina
- Quimioterapia: mitomicina C, gemcitabina, cisplatino
- Anticuerpo monoclonal OKT3
- Angiogénesis/inhibidores de VEGF: bevacizumab, sunitinib, sorafenib

Autoinmunitarias
- Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
- Lupus eritematoso generalizado, vasculitis

Diversas
- Después de un trasplante de médula ósea
- Cáncer diseminado
- Embarazo

Nota: TTP, púrpura trombocitopénica trombótica; ADAMTS 13, desintegrina con motivos de trombospondina de tipo 1; vWF, factor de von Willebrand; HUS, síndrome hemolítico urémico; CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

En el **cuadro 153-2** se mencionan las principales causas de las microangiopatías trombóticas; la vía patógena común es la lesión endotelial. En la púrpura trombocitopénica trombótica idiopática y familiar, los pacientes padecen una deficiencia pronunciada de la proteasa ADAMTS13, lo que genera acumulación de polímeros ultragrandes de factor de von Willebrand, agregación plaquetaria y microangiopatía trombótica. Por el contrario, el síndrome hemolítico urémico posdiarreico se acompaña de una toxina bacteriana (toxina Shiga o verotoxina) que lesiona el endotelio; los niños y ancianos poseen una predisposición especial. A su vez, algunos pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico o no diarreico manifiestan una deficiencia hereditaria o adquirida de las proteínas de la membrana que regulan la vía alterna del complemento, aumentando la sensibilidad endotelial al mismo.

Los resultados de los análisis revelan datos de anemia hemolítica microangiopática, aunque en algunos casos ésta no existe, como por ejemplo, en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Debe existir reticulocitosis con una mayor distribución eritrocítica. La hemólisis eleva la concentración de LDH y reduce la haptoglobina circulante, con una prueba de Coombs negativa. El examen del frotis periférico es básico, puesto que la presencia de esquistocitos ayuda a establecer el diagnóstico. Para el diagnóstico diferencial son útiles ciertos estudios como la prueba para el VIH y las pruebas de anticuerpos antifosfolípidos. La actividad de la proteasa del factor de von Willebrand promete tener una utilidad diagnóstica y terapéutica considerable pero, hasta ahora, todavía

no es posible contar con ella en un intervalo razonable para su aplicación clínica práctica. La biopsia renal exhibe trombos de fibrina o con factor de von Willebrand en las arteriolas y glomérulos, lesión endotelial y ensanchamiento del espacio subendotelial, lo que genera un aspecto de "doble contorno" de los capilares glomerulares.

El tratamiento de las microangiopatías trombóticas depende de la patogenia de fondo. La púrpura trombocitopénica trombótica idiopática es secundaria a la presencia de inhibidores de anticuerpos circulantes de ADAMTS13 y por lo tanto responde al intercambio de plasma, combinando la plasmaféresis (eliminación de anticuerpos) y la infusión de plasma fresco congelado (restitución con ADAMTS13/proteasa de vWF naturales).

TOXEMIA DEL EMBARAZO

La preeclampsia se caracteriza por hipertensión, proteinuria, edema, coagulopatía por consumo, retención de sodio, hiperuricemia e hiperreflexia; la eclampsia se acompaña además de convulsiones. El edema glomerular y la isquemia provocan insuficiencia renal. En algunos casos se acompañan de anormalidades de la coagulación e insuficiencia renal aguda. El tratamiento consiste en reposo en cama, sedación, regulación de las manifestaciones neurológicas con sulfato de magnesio, control de la hipertensión con vasodilatadores y otros antihipertensivos seguros en el embarazo, además de la conclusión del embarazo.

VASCULITIS

Las complicaciones renales son frecuentes y graves en la poliarteritis nudosa, angeítis por hipersensibilidad, granulomatosis de Wegener y otras variedades de vasculitis (cap. 168). El tratamiento se debe encaminar a corregir la causa de fondo.

NEFROPATÍA DREPANOCÍTICA

La médula renal hipertónica y relativamente hipóxica, combinada con la circulación lenta en los vasos rectos, favorece la drepanocitosis. Ésta se complica con necrosis papilar, infartos corticales, anormalidades funcionales de los túbulos (diabetes insípida nefrógena), glomerulopatía, síndrome nefrótico y, en raras ocasiones, nefropatía terminal.

Para una descripción más detallada véase, Badr KF, Brenner BM, Cap. 280, pág. 1811, en HPMI-17.

154 Nefrolitiasis

Los cálculos renales son comunes, con una frecuencia de ~1% de la población, y recurrentes en más de 50% de los casos. Los cálculos se empiezan a formar cuando la orina se sobresatura con componentes insolubles por: 1) un volumen urinario reducido, 2) una excreción excesiva o insuficiente de ciertos compuestos o 3) otros factores (p. ej., pH urinario) que reducen la solubilidad. Alrededor de 75% de los cálculos es de calcio (la mayor parte de oxalato de calcio; también de fosfato de calcio y otros cálculos mixtos), 15% de estruvita (magnesio-amonio-fosfato), 5% de ácido úrico y 1% de cistina, lo que refleja la alteración metabólica que los origina.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los cálculos situados en la pelvis renal pueden ser asintomáticos o provocar únicamente hematuria. Cuando son expulsados, en ocasiones obstruyen el sistema colector. Esta obstrucción genera dolor intenso, que suele irradiarse hacia la región inguinal y algunas veces se acompaña de síntomas viscerales intensos (p. ej., náusea, vómito, diaforesis, mareo), hematuria, piuria, infección de vías urinarias (UTI) y, en raras ocasiones, hidronefrosis. Por el contrario, los cálculos coraliformes, que se acompañan de UTI recurrentes por microorganismos que degradan a la urea (*Proteus, Klebsiella, Providencia, Morganella* y otros), en ocasiones son completamente asintomáticos y sólo provocan insuficiencia renal.

COMPOSICIÓN DE LOS CÁLCULOS

La mayor parte de los cálculos está compuesto de oxalato de calcio. Se acompañan de hipercalciuria o hiperoxaluria. La hipercalciuria se observa en casos de una alimentación con abundante sodio, tratamiento con diuréticos de asa, acidosis tubular renal distal (tipo I), sarcoidosis, síndrome de Cushing, exceso de aldosterona o enfermedades acompañadas de hipercalciemia (p. ej., hiperparatiroidismo primario, exceso de vitamina D, síndrome de leche y alcalinos) y otras veces es idiopática.

La *hiperoxaluria* se observa en caso de síndrome de malabsorción intestinal (especialmente a nivel ileal) (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis) por secreción intestinal reducida de oxalato o por captación del Ca intestinal por los ácidos grasos dentro de la luz intestinal, con una mayor absorción de oxalato libre e hiperoxaluria. También se pueden formar cálculos de oxalato de calcio por 1) una deficiencia de citrato urinario, inhibidor de la formación de cálculos que se excreta muy poco durante la acidosis metabólica; y 2) hiperuricosuria (véase más adelante). Los cálculos de fosfato de calcio son mucho menos frecuentes y tienden a ocurrir en caso de pH urinario anormalmente elevado (7 a 8), casi siempre con acidosis tubular renal completa o distal parcial.

Los cálculos de *estruvita* se forman en el sistema colector cuando la infección es causada por algún microorganismo que degrada urea. La estruvita es el componente más frecuente de los cálculos coraliformes con obstrucción. Algunos factores de riesgo son infecciones urinarias previas, cálculos renales que no son de estruvita, sondas urinarias, vejiga neurógena (p. ej., con diabetes o esclerosis múltiple) e instrumentación.

Los cálculos de *ácido úrico* se forman cuando la orina se satura con ácido úrico en presencia de un pH urinario ácido; estos pacientes casi siempre padecen síndrome metabólico y resistencia a la insulina subyacentes, junto con un defecto relativo de la generación de amoniaco y pH urinario <5.4 y a menudo <5.0. Los pacientes con enfermedades mieloproliferativas (en especial después del tratamiento con quimioterapia), gota, insuficiencia renal aguda y crónica y después del tratamiento con ciclosporina, suelen padecer hiperuricemia e hiperuricosuria y existe el peligro de que formen cálculos si el volumen urinario disminuye. Con el uso de ciertos fármacos (p. ej., probenecid, dosis elevadas de salicilatos) se observa hiperuricosuria sin hiperuricemia.

Los cálculos de *cistina* son secundarios a un defecto hereditario raro del transporte renal e intestinal de diversos aminoácidos dibásicos; la excreción exagerada de cistina (disulfuro de cisteína), que es relativamente insoluble, provoca nefrolitiasis. Estos cálculos comienzan durante la infancia y constituyen una causa rara de cálculos coraliformes; en ocasiones provocan nefropatía terminal. Los cálculos de cistina se forman con mayor facilidad cuando el pH urinario es ácido.

VALORACIÓN

Algunos médicos recomiendan realizar una investigación completa después del primer episodio de cálculos, pero otros difieren la valoración hasta haber obtenido evidencia de recurrencia o cuando no existe una causa evidente (p. ej., ingestión de pocos líquidos durante el verano con deshidratación obvia). En el **cuadro 154-1** se resume la valoración razonable de un paciente ambulatorio con un cálculo renal sin complicaciones. Algunas veces es posible recuperar un cálculo y se analiza su contenido, con lo que se obtiene información importante sobre la patogenia y el tratamiento. Por

CUADRO 154-1 VALORACIÓN DEL PACIENTE AMBULATORIO CON UN CÁLCULO RENAL

1. Antecedentes de alimentación y consumo de líquidos
2. Historia clínica detallada y exploración clínica minuciosa, buscando enfermedades generalizadas
3. Tomografía computadorizada helicoidal sin medio de contraste con cortes cada 5 mm
4. Examen general de orina; buscando cristales, hematuria y pH urinario
5. Química sanguínea: BUN, creatinina, ácido úrico, calcio, fosfato, cloruro, bicarbonato, PTH
6. Recolección programada de orina (cuando menos un día durante la semana, un día durante el fin de semana): creatinina, Na, K, urea sanguínea, ácido úrico, calcio, fosfato, oxalato, citrato, pH

Nota: BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; PTH, hormona paratiroidea.

ejemplo, cuando predomina el fosfato de calcio, significa que existe acidosis tubular renal distal o hiperparatiroidismo subyacente.

Rx Tratamiento de la nefrolitiasis

El tratamiento de los cálculos renales suele ser empírico y se basa en las posibilidades (los cálculos de oxalato de calcio son los más frecuentes), la historia clínica y la investigación metabólica. Quizá la medida más efectiva es incrementar el consumo de líquidos cuando menos a 2.5 a 3 L/día, sin importar el tipo de cálculo. Las recomendaciones conservadoras para los pacientes con cálculos de oxalato de calcio (esto es, alimentación con poca sal, poca grasa y proteínas moderadas) son saludables en general y por lo tanto se recomiendan para los pacientes que no tienen otras complicaciones. A diferencia de lo que se creía, el consumo de calcio en la alimentación no contribuye a la formación de cálculos; por el contrario, el calcio de la alimentación ayuda a reducir la absorción de oxalato y el riesgo de formar cálculos. En el **cuadro 154-2** se resumen los tratamientos específicos de los cálculos en los pacientes con nefrolitiasis compleja o recurrente.

CUADRO 154-2 TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS PARA LA NEFROLITIASIS

Tipo de cálculo	Modificaciones en la alimentación	Otros
Oxalato de calcio	Aumentar el consumo de líquidos Consumo moderado de sodio Consumo moderado de oxalato Consumo moderado de proteínas Consumo moderado de grasas	Suplementos de citrato (sales de calcio o potasio > sodio) Colestiramina o algún otro tratamiento para la malabsorcióin de grasa Tiazidas en caso de hipercalciuria Alopurinol en caso de hiperuricosuria
Fosfato de calcio	Aumentar el consumo de líquidos Consumo moderado de sodio	Tiazidas en caso de hipercalciuria Corregir el hiperparatiroidismo si está presente Álcalis para la acidosis tubular renal
Estruvita	Aumentar el consumo de líquidos; igual que para oxalato de calcio si se demuestra que el centro de la estruvita es de oxalato de calcio	Metenamina y vitamina C o antibioticoterapia supresora diaria (p. ej., trimetoprim-sulfametoxazol)
Ácido úrico	Aumentar el consumo de líquidos Consumo moderado de proteínas	Alopurinol Tratamiento con álcalis (citrato de K^+) para aumentar el pH urinario a 6.0 a 6.5
Cistina	Aumentar el consumo de líquidos	Tratamiento con álcalis Penicilamina

Nota: La excreción de sodio es directamente proporcional a la excreción de calcio.

Para una descripción más detallada, véase Asplin JR, Coe FL, Favus MJ, Cap. 281, pág. 1815, en HPMI-17.

155 Obstrucción de vías urinarias

La obstrucción urinaria es una causa potencialmente reversible de insuficiencia renal, que se debe contemplar en todos los casos de insuficiencia renal aguda o cuando la insuficiencia renal crónica empeora. Las consecuencias dependen de la duración y la magnitud, y del hecho de que la obstrucción sea unilateral o bilateral. La obstrucción ocurre a cualquier nivel desde los túbulos colectores hasta la uretra. Es más frecuente en la mujer (tumores pélvicos), varones ancianos (problemas de próstata), pacientes diabéticos (necrosis papilar), pacientes con enfermedades neurológicas (lesión medular o esclerosis múltiple, con vejiga neurógena), individuos con linfadenopatía o fibrosis retroperitoneal, reflujo vesicoureteral, nefrolitiasis u otras causas de retención urinaria funcional (p. ej., anticolinérgicos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En algunos casos se acompaña de dolor (obstrucción por cálculos), mas no siempre. En los varones a menudo existe antecedente de prostatismo. La exploración física revela vejiga hipertrófica con la percusión sobre el hipogastrio. Los demás datos dependen del contexto clínico. La hipertrofia prostática se detecta por medio de un examen rectal. En la mujer, la exploración bimanual revela la presencia de un tumor pélvico o rectal. En los pacientes con insuficiencia renal y sospecha de obstrucción urinaria se lleva a cabo la valoración que se resume en la **figura 155-1**. En ocasiones los análisis revelan elevación pronunciada del nitrógeno ureico sanguíneo y de la creatinina; cuando la obstrucción ha sido prolongada, provoca datos de enfermedad tubulointersticial (p. ej., hiperpotasiemia, acidosis metabólica sin desequilibrio aniónico, hipernatriemia leve). Lo más frecuente es que el examen general de orina sea normal o con unas cuantas células; es raro observar proteinuria abundante. Otras veces se observa un cálculo que obstruye en la radiografía de abdomen o en la tomografía computadorizada helicoidal sin medio de contraste con cortes cada 5 mm.

La ecografía se utiliza para valorar el grado de hidronefrosis y la integridad del parénquima renal; en ocasiones se necesita una tomografía computadorizada o urografía con medio de contraste IV para ubicar el nivel de la obstrucción. Frecuentemente se acompaña de dilatación de los cálices, que no se observa en caso de obstrucción hiperaguda, cuando un tumor o fibrosis retroperitoneal envuelve a las vías urinarias altas o cuando se trata de un cálculo coraliforme. El tamaño del riñón traduce la duración de la obstrucción. Es importante señalar que la obstrucción unilateral puede ser prolongada y grave (causando finalmente insuficiencia renal del riñón obstruido) sin que existan datos anormales en la exploración física ni en los análisis.

Rx Tratamiento

El tratamiento de la insuficiencia renal con obstrucción urinaria depende de: 1) el nivel de la obstrucción (alta o baja) y 2) la rapidez con que se produjo la obstrucción y sus consecuencias clínicas, como disfunción renal e infección. Es importante descartar las causas benignas de obstrucción urinaria, incluida la obstrucción vesical y la nefrolitiasis, puesto que en la mayor parte

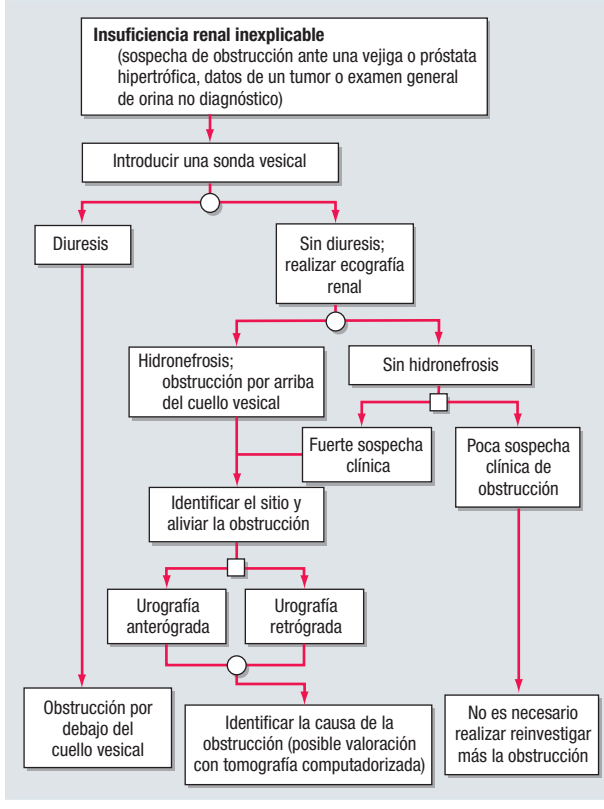


FIGURA 155-1. Estrategia diagnóstica de la obstrucción urinaria en caso de insuficiencia renal inexplicable. Los círculos representan los procedimientos diagnósticos y los cuadros indican las decisiones clínicas con base en la información disponible.

de los casos el tratamiento conservador con una sonda de Foley y líquidos IV, respectivamente, suele aliviar la obstrucción.

Entre los pacientes más graves, la obstrucción ureteral por un tumor es la causa más común y preocupante. Cuando es posible desde el punto de vista técnico, el mejor tratamiento de una obstrucción ureteral por algún tumor es colocar una endoprótesis ureteral por vía cistoscópica. En caso contrario, se introduce una sonda con nefrostomía con drenaje externo. También se deben administrar antibióticos IV si existen signos de pielonefritis o urosepsis. Una vez que se resuelve la obstrucción es importante vigilar los líquidos y electrólitos. En algunos casos se observa natriuresis y diuresis fisiológica por la sobrecarga de volumen. Sin embargo, en otros casos se observa natriuresis y diuresis "inapropiadas" por 1) nitrógeno ureico sanguíneo elevado, que genera diuresis osmótica y 2) diabetes insípida nefrógena adquirida. En otros casos aparece hipernatriemia, que puede ser muy elevada.

Para una descripción más detallada, véase Seifter JL, Brenner BM, Cap. 283, pág. 1827, en HPMI-17.

156 Úlcera péptica y trastornos relacionados

ENFERMEDAD ULCEROSA PÉPTICA

La enfermedad ulcerosa péptica (PUD) ocurre más a menudo en el bulbo duodenal (úlcera duodenal, DU) y en el estómago (úlcera gástrica, GU). También puede desarrollarse en el esófago, conducto pilórico, asa duodenal, yeyuno, divertículo de Meckel. La PUD se produce cuando los factores "agresivos" (ácido gástrico, pepsina) vencen a los factores "defensivos" que mantienen la resistencia de la mucosa (moco gástrico, bicarbonato, microcirculación, prostaglandinas, "barrera" mucosa), también participan los efectos de *Helicobacter pylori.*

Causas y factores de riesgo. General. *H. pylori* es una bacteria espiral productora de ureasa que coloniza la mucosa del antro gástrico, hasta en 100% de las personas con úlcera duodenal y en 80% de aquellas con úlcera gástrica. También se encuentra en personas normales (aumenta la prevalencia con la edad) y en aquellas con nivel socioeconómico bajo. *H. pylori* siempre se relaciona con evidencia histológica de gastritis crónica activa, que con los años puede causar gastritis atrófica y cáncer gástrico. La otra causa importante de úlceras (las que no se deben a *H. pylori*) son los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID). Menos de 1% se debe a gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison). Otros factores de riesgo y relaciones: hereditaria (¿aumento en el número de células parietales?), tabaquismo, hipercalciemia, mastocitosis, grupo sanguíneo O (los antígenos pueden unirse con *H. pylori*). No comprobados: estrés, café, alcohol.

Úlcera duodenal. Hay hipersecreción gástrica leve derivada de dos factores. El primero es el aumento en la liberación de gastrina, tal vez por: a) estimulación de las células G del antro por las citocinas liberadas por células inflamatorias y b) el descenso en la producción de somatostatina en las células D, ambos consecuencia de la infección por *H. pylori*. El segundo factor es la respuesta exagerada de ácido a la gastrina por incremento en el número de células parietales, resultado a su vez de la estimulación con gastrina. Estas anormalidades se revierten con rapidez una vez que se erradica *H. pylori*. Sin embargo, en algunos pacientes persiste una ligera elevación de la liberación máxima de ácido gástrico como respuesta a la gastrina exógena mucho después de erradicar *H. pylori*, lo que sugiere que es posible que la hipersecreción gástrica de ácido en parte, esté determinada por mecanismos genéticos. *H. pylori* también puede producir concentraciones elevadas de pepsinógeno sérico. La defensa mucosa en el duodeno se altera por los efectos tóxicos de la infección por *H. pylori* en zonas de metaplasia gástrica producidas por la hipersecreción de ácido gástrico o por el rápido vaciamiento gástrico. Otros factores de riesgo incluyen glucocorticoides, NSAID, insuficiencia renal crónica, trasplante renal, cirrosis y neumopatía crónica.

Úlcera gástrica. *H. pylori* también es la causa principal. Las tasas de secreción de ácido gástrico casi siempre son normales o bajas, lo que tal vez refleje una etapa más temprana de infección por *H. pylori* en los pacientes con úlcera duodenal. Es posible que la gastritis por reflujo del contenido duodenal (incluida la bilis) también tenga cierta participación. El consumo crónico de salicilato o NSAID podría explicar 15 a 30% de las úlceras gástricas y aumentar el riesgo de hemorragia y perforación relacionadas.

Manifestaciones clínicas. Úlcera duodenal. Epigastralgia ardorosa 90 min a 3 h después de las comidas, a menudo nocturna, se alivia al ingerir alimento.

Úlcera gástrica. Epigastralgia ardorosa que se agrava o no tiene relación con los alimentos; anorexia, aversión a la comida, pérdida de peso (en 40%). Existe una gran variación individual. Puede haber síntomas similares en personas sin úlcera péptica demostrada ("dispepsia no ulcerosa"); menor respuesta al tratamiento estándar.

Complicaciones. Hemorragia, obstrucción, penetración que causa pancreatitis, perforación, intratabilidad.

Diagnóstico. Úlcera duodenal. Endoscopia de tubo digestivo alto o radiografía con bario.

Úlcera gástrica. Es preferible la endoscopia de tubo digestivo alto para descartar la posibilidad de que la úlcera sea maligna (citología con cepillo, ≥6 biopsias por sacabocado del borde de la úlcera). Manifestaciones radiográficas que sugieren neoplasia maligna: úlcera dentro de una tumoración, ausencia de pliegues que irradien desde el margen de la úlcera, una úlcera grande (>2.5-3 cm).

Detección de *H. pylori*. Detección de anticuerpos en suero (no costosa, preferible cuando no es necesaria la endoscopia); prueba rápida de ureasa en la biopsia del antro (cuando es necesaria la biopsia). Por lo general, la prueba de urea en el aliento se usa para confirmar la erradicación de *H. pylori*, si es necesario. La prueba de antígeno fecal es sensible, específica y barata (**cuadro 156-1**).

Rx Tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica

MÉDICO

Objetivos: alivio del dolor, cicatrización, evitación de complicaciones, prevención de recurrencias. Para úlcera gástrica, descartar neoplasia maligna (vigilancia endoscópica hasta la cicatrización). La restricción dietética es innecesaria con los fármacos actuales; suspender los NSAID; el tabaquismo dificulta la cicatrización y debe suspenderse. La erradicación de *H. pylori* reduce mucho la incidencia de recidiva ulcerosa y está indicada para todas las úlceras duodenales y gástricas relacionadas con *H. pylori* (**cuadro 156-2**). El tratamiento secuencial es más efectivo en el paciente que no ha recibido tratamiento previo. Casi siempre se incluye supresión de ácido

CUADRO 156-1 PRUEBAS PARA DETECCIÓN DE *H. PYLORI*

Prueba	Sensibilidad/ especificidad, %	Comentarios
Cruentas (se requieren endoscopia/biopsia)		
Ureasa rápida	80 a 95/95 a 100	Sencilla, resultado falso negativo con el uso reciente de PPI, antibióticos o compuestos de bismuto
Histológica	80 a 90/>95	Requiere procesamiento patológico y tinción; aporta información histológica
Cultivo	−/−	Tardada, costosa, depende de la experiencia; permite determinar susceptibilidad a antibióticos
Incruentas		
Serológicas	>80/90	Bajo costo, conveniente, inútil para seguimiento temprano
Prueba de urea en el aliento	>90/>90	Sencilla, rápida; útil para el seguimiento temprano; resultado falso negativo con tratamiento reciente (véase prueba rápida de ureasa); exposición a dosis bajas de radiación con la prueba de ^{14}C
Antígeno fecal	>90/>90	Barata, conveniente; no se ha establecido para confirmar erradicación, pero parece prometedora

Nota: PPI, inhibidores de la bomba de protones.

CUADRO 156-2 ESQUEMAS RECOMENDADOS PARA ERRADICAR LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*

Fármaco	Dosis
Tratamiento triple	
1. Subsalicilato de bismuto *más*	2 tabletas c/6 h
Metronidazol *más*	250 mg c/6 h
Tetraciclina[a]	500 mg c/6 h
2. Ranitidina, citrato de bismuto *más*	400 mg c/12 h
Tetraciclina *más*	500 mg c/12 h
Claritromicina *o* metronidazol	500 mg c/12 h
3. Omeprazol (lansoprazol) *más*	20 mg c/12 h (30 mg c/12 h)
Claritromicina *más*	250 mg o 500 mg c/12 h
Metronidazol[b] *o*	500 mg c/12 h
Amoxicilina[c]	1 g c/12 h
Tratamiento cuádruple	
Omeprazol (lansoprazol)	20 mg (30 mg) al día
Subsalicilato de bismuto	2 tabletas c/6 h
Metronidazol	250 mg c/6 h
Tetraciclina	500 mg c/6 h
Tratamiento secuencial	
Pantoprazol	40 mg c/12 h los días 1 a 10
Amoxicilina	1 g c/12 h los días 1 a 5
Claritromicina	500 mg c/12 h los días 6 a 10
Tinidazol	500 mg c/12 h los días 6 a 10

[a] Alternativa: usar presentaciones ya empacadas.
[b] Alternativa: usar presentaciones ya empacadas.
[c] Usar metronidazol o amoxicilina, pero no ambos.

en el régimen. Los fármacos estándar (bloqueadores del receptor H_2, sucralfato, antiácidos) curan 80 a 90% de las úlceras duodenales y 60% de las gástricas en seis semanas; la cicatrización es más rápida con omeprazol (20 mg/día).

QUIRÚRGICO

Se emplea en caso de complicaciones (hemorragia persistente o recurrente, obstrucción, perforación) o con menor frecuencia, cuando la enfermedad es intratable (antes debe investigarse si hay uso subrepticio de NSAID y gastrinoma). Para la úlcera duodenal, véase el **cuadro 156-3**. Para úlcera gástrica, se practica gastrectomía subtotal.

CUADRO 156-3 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ÚLCERA DUODENAL

Operación	Índice de recurrencia	Índice de complicaciones
Vagotomía + antrectomía (Billroth I o II)[a]	1%	El más alto
Vagotomía y piloroplastia	10%	Intermedio
Vagotomía de células parietales (gástrica proximal, superselectiva)	≥10%	El más bajo

[a] Billroth I, gastroduodenostomía; Billroth II, gastroyeyunostomía.

Complicaciones quirúrgicas

1) Obstrucción del asa aferente (Billroth II), 2) gastritis por reflujo biliar, 3) síndrome de vaciamiento rápido (vaciamiento gástrico rápido con molestia abdominal y síntomas vasomotores posprandiales), 4) diarrea posterior a vagotomía, 5) bezoar, 6) anemia (malabsorción de hierro, B_{12} o folato), 7) malabsorción (mezcla deficiente del contenido gástrico, jugos pancreáticos, bilis; crecimiento bacteriano excesivo), 8) osteomalacia y osteoporosis (malabsorción de vitamina D y calcio), 9) carcinoma gástrico remanente.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD ULCEROSA PÉPTICA

No se sabe con certeza cuál sea la estrategia óptima. La prueba serológica para *H. pylori* y el tratamiento, si está presente, pueden ser rentables. Otras opciones incluyen una prueba terapéutica con supresión de ácido, endoscopia sólo en caso de falla terapéutica o endoscopia inicial en todos los casos.

GASTROPATÍAS

Gastropatías erosivas. La gastritis hemorrágica y la presencia de múltiples erosiones gástricas pueden ser consecuencia de la administración de ácido acetilsalicílico y otros NSAID (menor riesgo con los nuevos agentes, como nabumetona y etodolaco, que no inhiben las prostaglandinas de la mucosa gástrica) o del estrés intenso (quemaduras, sepsis, traumatismo, operaciones, choque o insuficiencia respiratoria, renal o hepática). Es posible que el paciente permanezca asintomático o que presente molestia epigástrica, náusea, hematemesis o melena. El diagnóstico se hace por endoscopia del tubo digestivo alto.

Rx Tratamiento de las gastropatías erosivas

Eliminación del agente agresor, mantenimiento de la concentración de oxígeno y volumen sanguíneo según se requiera. Para prevenir úlceras por estrés en pacientes graves se recomienda la administración oral de antiácidos líquidos cada hora (p. ej., hidróxido de aluminio y magnesio, 30 ml), de antagonistas del receptor H_2 por vía intravenosa (IV) (p. ej., cimetidina, 300 mg en bolo + 37.5 a 50 mg/h IV) o ambos para mantener un pH gástrico mayor de 4. Como alternativa, puede administrarse una suspensión de sucralfato, 1 g por vía oral c/6 horas; no eleva el pH gástrico, y de esta manera se puede evitar el aumento en el riesgo de neumonía por aspiración relacionada con los antiácidos líquidos. Puede administrarse pantoprazol IV para suprimir el ácido gástrico en los pacientes graves. Se puede usar misoprostol, 200 μg vía oral c/6 h, o supresión profunda del ácido (p. ej., famotidina, 40 mg por vía oral c/12 h) con los NSAID para prevenir las úlceras inducidas por estos fármacos.

Gastritis crónica. La identificación histológica se hace con la presencia de infiltrado de células inflamatorias con predominio de linfocitos y células plasmáticas, con escasos neutrófilos. En su etapa temprana, los cambios se limitan a la lámina propia (*gastritis superficial*). Cuando la enfermedad progresa hasta destruir las glándulas, se convierte en *gastritis atrófica*. La etapa final es la *atrofia gástrica*, en la cual la mucosa es delgada y el infiltrado escaso. La gastritis crónica puede clasificarse con base en el sitio afectado predominante.

Gastritis tipo A. Es la presentación con predominio en el cuerpo gástrico y la forma menos frecuente. Casi siempre es asintomática, frecuente en ancianos; es probable que un mecanismo autoinmunitario cause la aclorhidria, anemia perniciosa y aumento en el riesgo de cáncer gástrico (el valor de la detección endoscópica es incierto). Existen anticuerpos contra células parietales en más de 90% de los casos.

Gastritis tipo B. Esta enfermedad predomina en el antro y se debe a *H. pylori*. A menudo es asintomática, pero puede acompañarse de dispepsia. Pueden desarrollarse gastritis atrófica, atrofia gás-

trica, folículos linfoides gástricos y linfomas gástricos de células B. La infección a edades tempranas o en presencia de desnutrición o baja producción gástrica de ácido se relaciona con gastritis en todo el estómago (incluido el cuerpo) y mayor riesgo de cáncer gástrico. La erradicación de *H. pylori* (cuadro 156-2) no se recomienda como medida sistemática, a menos que haya enfermedad ulcerosa péptica o linfoma del tejido linfoide de la mucosa gástrica (MALT).

Tipos específicos de gastropatía o gastritis. Gastropatía alcohólica (hemorragias submucosas), enfermedad de Ménétrier (gastropatía hipertrófica), gastritis eosinofílica, gastritis granulomatosa, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, infecciones (tuberculosis, sífilis, hongos, virus, parásitos), seudolinfoma, radiación, gastritis corrosiva.

SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON (GASTRINOMA)

Considérese este diagnóstico cuando la enfermedad ulcerosa es grave, resistente al tratamiento, relacionada con úlceras en sitios atípicos o acompañada de diarrea. Los tumores casi siempre están en el páncreas o en el duodeno (submucosos, a menudo pequeños), pueden ser múltiples, de crecimiento lento; más de 60% es maligno; 25% se relaciona con neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 1 (gastrinoma, hiperparatiroidismo, tumor hipofisario), a menudo duodenal, pequeño, multicéntrico, con menor probabilidad de producir metástasis al hígado que los gastrinomas pancreáticos, pero a menudo se disemina a los ganglios linfáticos locales.

Diagnóstico. Sugestivo. Producción basal de ácido mayor de 15 mmol/h; producción basal/máxima de ácido >60%; grandes pliegues mucosos en la endoscopia o radiografía gastrointestinal superior.

Confirmatorios. Gastrina sérica mayor de 1 000 ng/L o aumento en la gastrina de 200 ng/L después de la administración intravenosa de secretina; si es necesario, aumento de 400 ng/L después de la administración de calcio intravenoso (cuadro 156-4).

Diagnóstico diferencial. Aumento de la secreción de ácido gástrico. Síndrome de Zollinger-Ellison, hiperplasia o hiperfuncionamiento de células G antrales (¿por *H. pylori*?), antro retenido después de gastrectomía, insuficiencia renal, resección intestinal masiva, obstrucción crónica de la salida gástrica.

Secreción de ácido gástrico normal o disminuida. Anemia perniciosa, gastritis crónica, cáncer gástrico, vagotomía, feocromocitoma.

Rx Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison

Omeprazol, se inicia con 60 mg VO cada mañana y se aumenta hasta que la producción máxima de ácido gástrico sea menor de 10 mmol/h antes de la siguiente dosis; es el fármaco de elección durante la valoración y en pacientes que no son candidatos quirúrgicos; a menudo la dosis puede reducirse con el tiempo. El gammagrama con octreótido radiomarcado ha surgido como la prueba más sensible para detectar tumores primarios y metástasis; puede complementarse

CUADRO 156-4 PRUEBAS PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

		Respuesta de gastrina a	
Trastorno	**Gastrina en ayuno**	**Secretina IV**	**Alimento**
DU	N (≤150 ng/L)	NC	Ligero ↑
Z-E	↑↑↑	↑↑↑	NC
Hiperplasia de células G (gastrina) del antro	↑	↑, NC	↑↑↑

Nota: DU, úlcera duodenal; N, normal; NC, sin cambios; Z-E, síndrome de Zollinger-Ellison.

con ecografía endoscópica. Siempre que sea posible, se practica laparotomía exploratoria con resección del tumor primario y metástasis solitarias. En pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1, el tumor casi siempre es multifocal e imposible de extirpar; se trata primero el hiperparatiroidismo (es probable que mejore la hipergastrinemia). Para tumores imposibles de resecar, la vagotomía de células parietales puede mejorar el control de la enfermedad ulcerosa con medicamentos. La quimioterapia se usa para controlar los síntomas causados por tumores metastásicos (p. ej., estreptozocina, 5-fluorouracilo, doxorrubicina o interferón α); el índice de respuesta parcial es de 40%.

Para obtener una descripción más detallada, véase Del Valle J, Cap. 287, pág. 1855, en HPMI-17.

157 Enfermedades intestinales inflamatorias

Las enteropatías inflamatorias o enfermedades inflamatorias intestinales (IBD) son trastornos inflamatorios crónicos de causa desconocida que afectan al tubo digestivo. La mayor ocurrencia se observa entre los 15 y 30 años, y entre los 60 y 80 años de edad, pero pueden iniciar a cualquier edad. El **cuadro 157-1** muestra las características epidemiológicas. La patogenia de las IBD implica activación de las células inmunitarias por un agente provocador desconocido (¿microorganismos, componente dietético, bacterias o autoantígeno?) que induce la liberación de citocinas y mediadores inflamatorios. Se sugiere un componente genético por el mayor riesgo en familiares en primer grado de pacientes con IBD y concurrencia del tipo de IBD, localización de la enfermedad de Crohn y evolución clínica. Las relaciones reportadas incluyen HLA-DR2 en pacientes japoneses con colitis ulcerosa y un gen relacionado con la enfermedad de Crohn llamado *CARD15* en el cromosoma 16p. Las mutaciones en *CARD15* podrían explicar 10% de la susceptibilidad de presentar enfermedad de Crohn. Otros factores patógenos potenciales incluyen los anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos séricos (ANCA) en 70% de los pacientes con colitis ulcerosa (también en 5 a 10% de los pacientes con enfermedad de Crohn) y anticuerpos contra *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) en 60 a 70% de los sujetos con enfermedad de Crohn (también en 10 a 15% de los pacientes con colitis ulcerosa y en 5% de los controles normales). En la enfermedad de Crohn

CUADRO 157-1 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENTEROPATÍAS INFLAMATORIAS

	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Incidencia por años-persona (Norteamérica)	2.2 a 14.3/100 000	3.1 a 14.6/100 000
Edad de inicio	15 a 30 y 60 a 80	15 a 30 y 60 a 80
Grupo étnico	Judíos > caucásicos no judíos > raza negra > hispanos > asiáticos	Judíos > caucásicos no judíos > raza negra > hispanos > asiáticos
Proporción varones:mujeres	1:1	1:1 a 1.8:1
Tabaquismo	Puede prevenirla	Puede causarla
Anticonceptivos orales	Sin aumento de riesgo	Razón de momios 1.4
Apendicectomía	Protectora	No protectora
Gemelos monocigóticos	Concordancia 6%	Concordancia 58%
Gemelos dicigóticos	Concordancia 0%	Concordancia 4%

puede haber vasculitis (angitis) granulomatosa. Los brotes agudos se desencadenan por infecciones, antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), o estrés. El inicio de la colitis ulcerosa a menudo sigue a la terminación del tabaquismo.

COLITIS ULCEROSA

Patología. Inflamación de la mucosa colónica; casi siempre está afectado el recto, con extensión inflamatoria continua (sin regiones respetadas) en sentido proximal en una distancia variable; las manifestaciones histológicas incluyen daño epitelial, inflamación, abscesos de las criptas, pérdida de células caliciformes.

Manifestaciones clínicas. Diarrea sanguinolenta y mucosa, fiebre, dolor abdominal, tenesmo, pérdida de peso; espectro de gravedad (gran parte de los casos es leve, se limita al colon sigmoide). En los casos graves hay deshidratación, anemia, hipopotasiemia, hipoalbuminemia.

Complicaciones. Megacolon tóxico, perforación colónica; el riesgo de cáncer se relaciona con la extensión y la duración de la colitis; a menudo precedida o coincidente con displasia, la cual puede detectarse en las biopsias colonoscópicas de vigilancia.

Diagnóstico. Sigmoidoscopia o colonoscopia: eritema mucoso, apariencia granular, friabilidad, exudado, hemorragia, úlceras, pólipos inflamatorios (seudopólipos). Enema con bario: pérdida de los haustros, irregularidad mucosa, ulceraciones.

ENFERMEDAD DE CROHN

Patología. En cualquier parte del tubo digestivo, casi siempre en la parte terminal del íleon y/o el colon; inflamación transmural, engrosamiento de la pared intestinal, ulceraciones lineales y engrosamiento de la submucosa que causa un patrón en adoquinado; discontinuo (áreas respetadas); las manifestaciones histológicas incluyen inflamación transmural, granulomas (a menudo ausentes), fisuras, fístulas.

Manifestaciones clínicas. Fiebre, dolor abdominal, diarrea (muchas veces sin sangre), fatiga, pérdida de peso, retraso del crecimiento en niños; ileítis aguda que simula apendicitis; fisuras, fístulas y abscesos anorrectales. La evolución clínica cae en tres patrones amplios: 1) inflamatorio, 2) con estenosis y 3) con fístulas.

Complicaciones. Obstrucción intestinal (edema o fibrosis); raras veces hay megacolon tóxico o perforación; fístulas intestinales hacia el intestino, vejiga, vagina, piel, tejido blando, a menudo con formación de abscesos; malabsorción de sales biliares que origina cálculos biliares de colesterol y cálculos renales de oxalato; tumor maligno intestinal; amiloidosis.

Diagnóstico. Sigmoidoscopia o colonoscopia, enema con bario; la serie del tubo digestivo alto y del intestino delgado muestra nódulos, rigidez, úlceras que pueden ser profundas o longitudinales, apariencia de adoquinado, áreas respetadas, estenosis, fístulas. La tomografía computadorizada (CT) puede mostrar asas intestinales engrosadas y apelmazadas o un absceso.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Enterocolitis infecciosa. *Shigella, Salmonella, Campylobacter, Yersinia* (ileítis aguda), *Plesiomonas shigelloides, Aeromonas hydrophila, Escherichia coli* serotipo O157:H7, gonorrea, linfogranuloma venéreo, *Clostridium difficile* (colitis seudomembranosa), tuberculosis, amebosis, citomegalovirus, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Otros. Enteropatía isquémica, apendicitis, diverticulitis, enterocolitis por radiación, diarrea inducida por sales biliares (resección ileal), colitis inducida por fármacos (p. ej., NSAID), lesión colónica hemorrágica (p. ej., neoplasia), síndrome de intestino irritable (sin hemorragia), colitis microscó-

pica (linfocítica) o colagenosa (diarrea crónica acuosa), en la que la colonoscopia resulta normal, pero las biopsias muestran inflamación superficial del epitelio colónico y, en la colitis colagenosa, una capa subepitelial gruesa de colágena, la respuesta a los aminosalicilatos y a los glucocorticoides es variable.

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES DE LA COLITIS ULCEROSA Y DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

1. *Articulaciones.* Artritis periférica, con actividad paralela a la enfermedad intestinal; espondilitis anquilosante y sacroilitis (relacionada con HLA-B27), con actividad independiente de la enteropatía.
2. *Piel.* Eritema nudoso, úlceras aftosas, piodermia gangrenosa, enfermedad de Crohn cutánea.
3. *Ojos.* Epiescleritis, iritis, uveítis.
4. *Hígado.* Hígado graso, "pericolangitis" (colangitis esclerosante intrahepática), colangitis esclerosante primaria, colangiocarcinoma, hepatitis crónica.
5. *Otras.* Anemia hemolítica autoinmunitaria, flebitis, embolia pulmonar (estado hipercoagulable).

Rx Tratamiento de las enteropatías inflamatorias (véase fig. 157-1)

De apoyo

Agentes antidiarreicos (difenoxilato y atropina, loperamida) en la enfermedad leve; hidratación intravenosa y transfusiones sanguíneas en los casos graves. La nutrición parenteral o las fórmulas enterales definidas son efectivas como tratamiento primario en la enfermedad de Crohn, aunque el índice de recaída es alto cuando se reanuda la alimentación oral; no debe sustituir al tratamiento farmacológico; tiene un sitio importante en la preparación preoperatoria del paciente desnutrido; apoyo emocional.

Sulfasalazina y aminosalicilatos

El componente activo de la sulfasalazina es el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) unido con un portador sulfapiridina; útil en la enfermedad colónica leve a moderada (1 a 1.5 g VO c/6 h); su eficacia para mantener la remisión sólo se ha demostrado en la colitis ulcerosa (500 mg VO c/6 h). La toxicidad (casi siempre por el componente sulfapiridina) se relaciona con la dosis e incluye náusea, cefalea y rara vez anemia hemolítica; puede resolverse cuando se reduce la dosis del fármaco. La toxicidad idiosincrásica incluye fiebre, exantema, neutropenia, pancreatitis, hepatitis, etc. La toxicidad diversa incluye oligospermia. Los aminosalicilatos más recientes son tan efectivos como la sulfasalazina pero con menos efectos colaterales. Las enemas que contienen 4 g de 5-ASA (mesalamina) pueden usarse en la colitis ulcerosa distal; se aplica a la hora de acostarse y se retiene durante la noche hasta alcanzar la remisión, luego cada dos o tres días. Pueden usarse supositorios con 500 mg de 5-ASA en la proctitis.

Glucocorticoides

Son útiles en la enfermedad grave y en la enfermedad de Crohn ileal o ileocolónica. Se usa prednisona, 40 a 60 mg VO c/24 h, luego se reduce en forma gradual; hidrocortisona IV, 100 mg c/8 h o equivalente en pacientes hospitalizados; tal vez sea preferible la hormona adrenocorticotrópica en goteo IV (120 U/día) en los primeros ataques de colitis ulcerosa. Enemas nocturnas de retención con hidrocortisona en la proctosigmoiditis. Los numerosos efectos colaterales hacen problemático su empleo prolongado.

Inmunodepresores

Azatioprina, 6-mercaptopurina (50 mg VO c/día hasta 2.0 o 1.5 mg/kg/día, respectivamente). Son útiles para reducir la dosis de esteroides y en la enfermedad de Crohn intratable o fistulosa (a veces se requiere tratamiento durante dos a seis meses antes de ser eficaz). La toxicidad incluye inmunosupresión, pancreatitis y tal vez carcinogenicidad. Evítese en el embarazo.

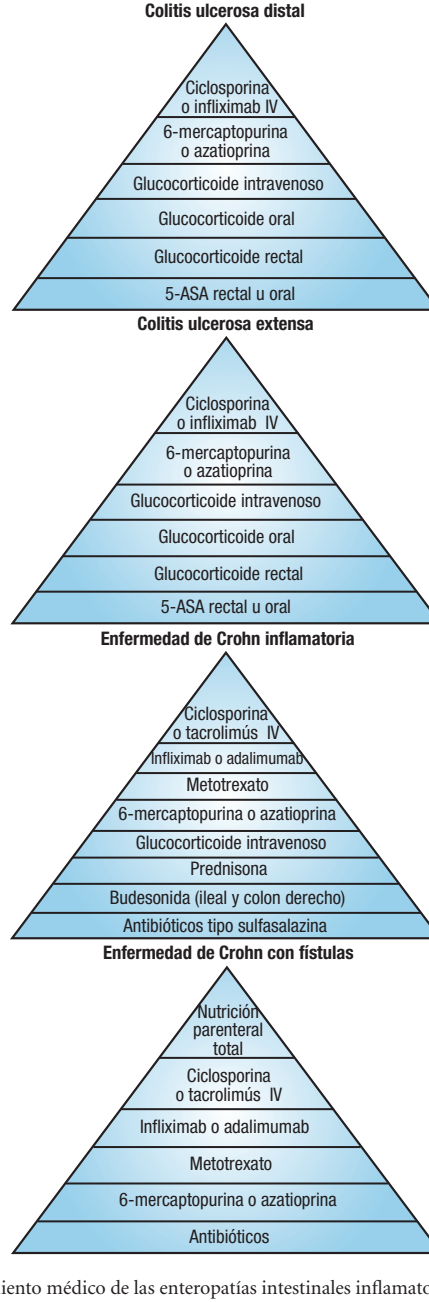


FIGURA 157-1. Tratamiento médico de las enteropatías intestinales inflamatorias.

Metronidazol

Parece efectivo en la enfermedad de Crohn colónica (500 mg VO c/12 h) y en la forma perineal refractaria (10 a 20 mg/kg VO c/día). La toxicidad incluye neuropatía periférica, sabor metálico y tal vez carcinogenicidad. Evítese en el embarazo. Otros antibióticos (p. ej., ciprofloxacina, 500 mg VO c/12 h) pueden ser valiosos en la enfermedad de Crohn en la parte final del íleon y en la región perianal. Los antibióticos de amplio espectro están indicados para la colitis fulminante y los abscesos.

Otros

Ciclosporina [valor potencial en dosis de 4 (mg/kg)/día IV durante siete a 14 días en colitis ulcerosa grave y tal vez en fístulas de Crohn intratables]. Tratamiento experimental con metotrexato, cloroquina, aceite de pescado, nicotina, otros. Infliximab [anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral (TNF)], 5 mg/kg IV, induce respuestas en 65% (completa en 33%) de los pacientes con enfermedad de Crohn que no responden a 5-ASA, glucocorticoides ni 6-mercaptopurina. En la colitis ulcerosa hay respuesta en 27 a 49% de los pacientes.

Adalimumab es una versión humanizada del anticuerpo anti-TNF con menor probabilidad de inducir anticuerpos neutralizadores en el paciente. Las versiones pegiladas del anticuerpo anti-TNF pueden usarse una vez al mes.

Quirúrgico

Colitis ulcerosa: colectomía (curativa) para casos intratables, megacolon tóxico (si no hay mejoría con el tratamiento médico intenso en 24 a 48 horas), cáncer, displasia. Saco ileal, la anastomosis anal es la operación de elección en la colitis ulcerosa, pero está contraindicada en la enfermedad de Crohn y en ancianos. Enfermedad de Crohn: resección en caso de obstrucción fija (o plastia de la estenosis), abscesos, fístulas sintomáticas persistentes, enfermedad intratable.

Para una descripción más detallada, véase Friedman S, Blumberg RS, Cap. 289, pág. 1886, en HPMI-17.

158 Enfermedades colónicas y anorrectales

SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

El síndrome de intestino irritable (IBS) se caracteriza por alteración de hábitos intestinales, dolor abdominal y ausencia de patología orgánica detectable. Es la enfermedad gastrointestinal más frecuente en la práctica clínica. Hay tres tipos de presentaciones: 1) colon espástico (dolor abdominal crónico y estreñimiento), 2) estreñimiento y diarrea alternados o 3) diarrea crónica indolora.

Fisiopatología. Es frecuente la hiperalgesia visceral a los estímulos mecanorreceptores. Las anormalidades reportadas incluyen alteración de la motilidad colónica en reposo y como respuesta al estrés, fármacos colinérgicos, colecistocinina; alteración de la motilidad del intestino delgado; aumento de la sensibilidad visceral (bajo umbral al dolor como respuesta a la distensión intestinal), e inervación extrínseca anormal del intestino. Los pacientes que acuden al médico por IBS tienen mayor incidencia de trastornos psicológicos: depresión, histeria, trastorno obsesivo-compulsivo. Las intolerancias a alimentos específicos y malabsorción de ácidos biliares en el íleon terminal representan pocos casos.

CUADRO 158-1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE[a]

Dolor o molestia abdominal recurrente[b] al menos tres días por mes en los últimos tres meses, relacionado con *dos* o *más* de los elementos siguientes:

1. Mejoría con la defecación
2. Inicio relacionado con cambio en la frecuencia de las evacuaciones
3. Inicio relacionado con un cambio en la forma (apariencia) de las heces

[a] Criterios cumplidos en los últimos tres meses, con inicio de síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico.
[b] Molestia significa una sensación incómoda no descrita como dolor. En la investigación fisiopatológica y en estudios clínicos, se requiere una frecuencia de dolor o molestia de por lo menos dos días por semana durante el periodo de valoración para que el sujeto sea elegible.
Fuente: Adaptado con autorización a partir de Longstreth GF et al.: Functional bowel disorders. Gastroenterology, 2006;130:1480.

Manifestaciones clínicas. A menudo inicia antes de los 30 años; dos veces más frecuente en mujeres. Dolor abdominal y hábitos intestinales irregulares. Los síntomas adicionales frecuentes incluyen distensión abdominal, alivio del dolor abdominal con la evacuación intestinal, aumento en la frecuencia de evacuaciones con dolor, evacuaciones sueltas con dolor, moco y sensación de evacuación incompleta. Los hallazgos relacionados incluyen heces pastosas, heces en forma de listón o con punta adelgazada, pirosis, distensión, dolor dorsal, debilidad, desmayo, palpitaciones, poliaquiuria.

Diagnóstico. El IBS es un diagnóstico de exclusión. Los criterios de Roma para el diagnóstico se muestran en el cuadro 158-1. Considérese la sigmoidoscopia y radiografías con bario para descartar enteropatía inflamatoria o un tumor maligno; considérese la exclusión de giardiosis, deficiencia de lactasa intestinal e hipertiroidismo.

Rx Tratamiento del síndrome de intestino irritable (cuadro 158-2)

Brindar tranquilidad y confianza al paciente, además de una relación médico-paciente de apoyo, evitación de estrés o factores desencadenantes, volumen dietético (fibra, extracto de *Psyllium*, una cucharada al día o c/12 h). En caso de diarrea, pruebas terapéuticas con loperamida (tabletas de 2 mg VO c/mañana, luego 1 VO después de cada evacuación suelta hasta un máximo de 8 al día, luego ajustar la dosis), difenoxilato (hasta tabletas de 2 mg VO c/6 h), o colestiramina (hasta un paquete de 1 g mezclado con agua VO c/6 h); en caso de dolor, anticolinérgicos (p. ej., clorhidrato de diciclomina 10 a 40 mg VO c/6 h) o hiosciamina, una o dos tabletas VO c/4 h por razón necesaria. La amitriptilina, 25 a 50 mg oral a la hora de acostarse u otros antidepresivos en dosis bajas a veces alivian el dolor. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la paroxetina, están en proceso de evaluación en pacientes con predominio de estreñimiento, y los antagonistas del receptor para serotonina, como el alosetrón, se están valorando en pacientes con predominio de diarrea. La psicoterapia y la hipnoterapia tienen posible beneficio en casos refractarios graves.

ENFERMEDAD DIVERTICULAR

Herniaciones o protrusiones saculares de la mucosa a través de la muscular en puntos donde penetran arterias nutricias; es posible que se deba al aumento en la presión intraluminal, dieta baja en fibra. Es más frecuente en el colon sigmoide.

Manifestaciones clínicas

1. *Asintomático* (detectado por enema con bario o colonoscopia).
2. *Dolor.* Dolor recurrente en el cuadrante inferior izquierdo que se alivia con la defecación; alternancia de estreñimiento y diarrea. El diagnóstico se hace por enema con bario.
3. *Diverticulitis.* Dolor, fiebre, alteración de hábitos intestinales, colon sensible, leucocitosis. Se confirma mejor con tomografía computadorizada (CT) en etapas después de la opacificación

CUADRO 158-2 FÁRMACOS POSIBLES PARA UN SÍNTOMA DOMINANTE EN EL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

Síntoma	Fármaco	Dosis
Diarrea	Loperamida	2 a 4 mg cuando sea necesario, máximo 12 g al día
	Resina colestiramina	4 g con las comidas
	Alosetrón[a]	0.5 a 1 mg c/12 h (en IBS grave, mujeres)
Estreñimiento	Cáscara de *Psyllium*	3 a 4 g c/12 h con las comidas, luego ajustar
	Metilcelulosa	2 g c/12 h con las comidas, luego ajustar
	Policarbófilo de calcio	1 g c/día a c/6 h
	Jarabe de lactulosa	10 a 20 g c/12 h
	Sorbitol al 70%	15 ml c/12 h
	Polietilenglicol 3350	17 g en 250 ml de agua c/día
	Lubiprostona	24 mg c/12 h
	Hidróxido de magnesio	30 a 60 ml c/día
Dolor abdominal	Relajante de músculo liso	c/día a c/6 h antes de las comidas
	Antidepresivos tricíclicos	Iniciar 25 a 50 mg al acostarse, luego ajustar
	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Iniciar dosis baja, aumentar según sea necesario

[a] Disponible sólo en Estados Unidos.
Fuente: adaptado con autorización a partir de Longstreth GF et al.: Functional bowel disorders. Gastroenterology, 2006;130:1480.

del intestino. (En pacientes que se recuperan con tratamiento médico, realizar enema con bario electiva o colonoscopia en cuatro a seis semanas para descartar cáncer.) Complicaciones: absceso pericólico, perforación, fístula (a la vejiga, vagina, piel, tejido blando), absceso hepático, estenosis. A menudo requiere cirugía o, en caso de abscesos, drenaje percutáneo.

4. *Hemorragia.* Casi siempre en ausencia de diverticulitis, a menudo en el colon ascendente y autolimitada. Si es persistente se trata con arteriografía mesentérica e infusión intraarterial de vasopresina, o con intervención quirúrgica (cap. 55).

Rx Tratamiento de la enfermedad diverticular

Dolor

Dieta rica en fibra, extracto de *Psyllium* (1 cucharada VO c/día o c/12 h), anticolinérgicos (p. ej., clorhidrato de diciclomina, 10 a 40 mg VO c/6 h).

Diverticulitis

Ayuno, líquidos intravenosos, antibióticos por siete a 10 días (p. ej., trimetoprim-sulfametoxazol o ciprofloxacina y metronidazol; agregar ampicilina para cubrir enterococos si no hay respuesta); para pacientes ambulatorios, ampicilina-clavulanato (dieta con líquidos claros); resección quirúrgica en casos refractarios o con recurrencias frecuentes, en personas jóvenes (<50 años), pacientes inmunosuprimidos o cuando no es posible descartar cáncer.

A los pacientes que han tenido al menos dos episodios documentados y en los que responden con lentitud al tratamiento médico se les deben ofrecer opciones quirúrgicas para extirpar el segmento colónico afectado, controlar la sepsis, eliminar obstrucciones o fístulas y restaurar la continuidad intestinal.

SEUDOOBSTRUCCIÓN INTESTINAL

Ataques recurrentes de náusea, vómito y dolor abdominal, además de distensión que simula obstrucción mecánica; puede complicarse con esteatorrea por crecimiento bacteriano excesivo.

Causas. *Primarias:* neuropatía visceral familiar, miopatía visceral familiar, idiopática. *Secundarias:* esclerodermia, amiloidosis, diabetes, enfermedad celiaca, parkinsonismo, distrofia muscular, fármacos, desequilibrio electrolítico, posoperatorio.

Rx Tratamiento de la seudoobstrucción intestinal

Para ataques agudos: descompresión intestinal con sonda larga. Antibióticos orales para crecimiento bacteriano excesivo (p. ej., metronidazol, 250 mg VO c/8 h; tetraciclina, 500 mg VO c/6 h, o ciprofloxacina, 500 mg c/12 h una semana de cada mes, casi siempre en alternancia con al menos dos antibióticos). Evitar la intervención quirúrgica. En casos refractarios, considerar hiperalimentación parenteral a largo plazo.

TRASTORNOS VASCULARES (INTESTINOS DELGADO Y GRUESO)

Mecanismos de isquemia mesentérica. 1) Oclusivo: embolia (fibrilación auricular, cardiopatía valvular); trombo arterial (ateroesclerosis); trombosis venosa (traumatismo, neoplasia, infección, cirrosis, anticonceptivos orales, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína S o C, anticoagulante del lupus, mutación de factor V de Leiden, idiopática); vasculitis (lupus eritematoso sistémico, poliarteritis, artritis reumatoide, púrpura de Henoch-Schönlein). 2) No oclusivo: hipotensión, insuficiencia cardiaca, arritmia, digital (vasoconstrictor).

Isquemia mesentérica aguda. Dolor periumbilical desproporcionado con la sensibilidad; náusea, vómito, distensión, hemorragia de tubo digestivo, alteración de hábitos intestinales. La radiografía abdominal muestra distensión intestinal, niveles hidroaéreos, signo de huella dactilar (edema submucoso), pero puede ser normal en etapas tempranas de la evolución. Los signos peritoneales indican infarto intestinal que requiere resección quirúrgica. Se recomienda la arteriografía celiaca y mesentérica temprana en todos los casos después de la reanimación hemodinámica (evitar vasopresores, digital). Pueden administrarse vasopresores intraarteriales (p. ej., papaverina) para revertir la vasoconstricción. La laparotomía está indicada para restaurar el flujo sanguíneo intestinal obstruido por un émbolo o trombo, así como para extirpar el intestino necrótico. La anticoagulación posoperatoria está indicada en la trombosis venosa mesentérica, es controvertido en la oclusión arterial.

Insuficiencia mesentérica crónica. "Angina abdominal": dolor sordo, cólico periumbilical 15 a 30 min después de una comida y que dura varias horas; pérdida de peso; en ocasiones hay diarrea. Debe realizarse arteriografía mesentérica para valorar la posibilidad de colocar un injerto para revascularización.

Colitis isquémica. Por lo general se debe a enfermedad no oclusiva en pacientes con ateroesclerosis. Dolor abdominal inferior intenso, hemorragia rectal, hipotensión. La radiografía abdominal muestra dilatación colónica, signo de huellas dactilares. La sigmoidoscopia muestra hemorragia submucosa, friabilidad, ulceraciones; a menudo el recto queda intacto. Tratamiento conservador (ayuno, líquidos IV); resección quirúrgica para infarto o estenosis posterior a isquemia.

ANGIODISPLASIA COLÓNICA

En personas mayores de 60 años, las ectasias vasculares, casi siempre en el lado derecho del colon, causan hasta 40% de los casos de hemorragia del tubo digestivo bajo crónica o recurrente. Puede relacionarse con estenosis aórtica. El diagnóstico se hace por arteriografía (cúmulos de pequeños vasos, opacificación temprana y tardía de la vena de drenaje) o por colonoscopia (lesiones planas, de color rojo brillante y parecidas a helechos). En caso de hemorragia se trata por coagulación colonoscópica eléctrica o con láser, ligadura con bandas, embolización arteriográfica o en casos necesarios, hemicolectomía derecha (cap. 55).

ENFERMEDADES ANORRECTALES

Hemorroides. Se producen por aumento en la presión hidrostática en el plexo venoso hemorroidal (se relaciona con pujo durante la evacuación, embarazo). Pueden ser externas, internas, trombosadas, agudas (prolapso o estrangulamiento) o hemorrágicas. El dolor se trata con laxantes de volumen y ablandadores fecales (extracto de *psyllium*, dioctil sulfosuccinato de sodio 100 a 200 mg/día), baños de asiento una a cuatro veces al día, compresas con hamamelis, analgésicos según sea necesario. La hemorragia a veces amerita ligadura con banda de hule o escleroterapia por inyección. Hemorroidectomía quirúrgica en casos graves o refractarios.

Fisuras anales. Tratamiento médico igual que para hemorroides. Relajación del conducto anal con ungüento de nitroglicerina (0.2%) aplicado c/8 h o toxina botulínica tipo A, hasta 20 unidades inyectadas en el esfínter interno a ambos lados de la fisura. Esfinterotomía anal interna en casos refractarios.

Prurito anal. A menudo es de causa desconocida; puede ser resultado de higiene deficiente, infección micótica o parasitaria. Tratar con limpieza minuciosa después de las evacuaciones, glucocorticoide tópico, antimicótico si está indicado.

Condilomas anales (verrugas genitales). Papilomas semejantes a verrugas causadas por el virus del papiloma humano transmitido por contacto sexual. Se trata con aplicación cuidadosa de nitrógeno líquido o podofilotoxina, o con interferón α intralesional. Tienden a recurrir. Pueden prevenirse mediante la vacunación.

Para obtener una descripción más detallada, véase Owyang C, Cap. 290, pág. 1899; Gearhart SL, Cap. 291, pág. 1903, y Gearhart SL, Cap. 292, pág. 1910, en HPMI-17.

159 Colelitiasis, colecistitis y colangitis

COLELITIASIS

Hay dos tipos principales de cálculos biliares: de colesterol y de pigmento. Los cálculos biliares de colesterol contienen más de 50% de colesterol monohidratado. Los cálculos de pigmentos tienen menos de 20% de colesterol y están compuestos sobre todo de bilirrubinato de calcio. En Estados Unidos, 80% de los cálculos es de colesterol y 20% de pigmento.

Epidemiología. En Estados Unidos hay un millón de casos nuevos de colelitiasis por año. Los factores predisponentes incluyen rasgos demográficos, genéticos (mayor prevalencia entre los nativos norteamericanos), obesidad, pérdida de peso, hormonas sexuales femeninas, edad, enfermedad ileal, embarazo, hiperlipidemia tipo IV y cirrosis.

Síntomas y signos. Muchos cálculos biliares son "silenciosos", es decir, se encuentran en pacientes asintomáticos. Los síntomas ocurren cuando los cálculos producen inflamación u obstrucción del conducto cístico o colédoco. Los síntomas principales son: 1) cólico biliar: dolor constante e inten-

so en el cuadrante superior derecho o en el epigastrio que inicia en forma súbita; a menudo ocurre 30 a 90 minutos después de las comidas, dura varias horas y a veces se irradia al omóplato derecho o a la espalda; 2) náusea, vómito. La exploración física puede tener resultados normales o mostrar sensibilidad en el epigastrio o en el cuadrante superior derecho.

Laboratorio. En ocasiones, el cólico biliar se acompaña de aumentos leves y transitorios de la bilirrubina [<85 μmol/L (<5 mg/100 ml)].

Imágenes. Sólo 10% de los cálculos es radioopaco. La ecografía es la mejor prueba diagnóstica. El colecistograma oral ya casi se sustituyó por la ecocardiografía, pero puede usarse para valorar la permeabilidad del conducto cístico y la función de vaciamiento vesicular (**cuadro 159-1**).

Diagnóstico diferencial. Incluye enfermedad ulcerosa péptica (PUD), reflujo gastroesofágico, síndrome de intestino irritable y hepatitis.

Complicaciones. Colecistitis, pancreatitis, colangitis.

Rx Tratamiento de la colelitiasis

En pacientes asintomáticos, el riesgo de desarrollar complicaciones que requieran intervención quirúrgica es bajo. La colecistectomía electiva debe reservarse para: 1) pacientes sintomáticos (o sea, con cólico biliar a pesar de la dieta baja en grasa); 2) personas con complicaciones previas de la colelitiasis (véase más adelante), y 3) presencia de algún trastorno subyacente que predispone a un mayor riesgo de complicaciones (vesícula biliar calcificada o de porcelana). También debe considerarse la intervención quirúrgica en pacientes con cálculos biliares mayores de 3 cm o con vesícula anómala con cálculos. La colecistectomía laparoscópica es de mínima invasión; es el procedimiento de elección para la mayoría de los pacientes que se somete a colecistectomía electiva. Los agentes orales de disolución (ácido ursodesoxicólico) disuelven en forma parcial o completa los cálculos radiolúcidos pequeños en 50% de los pacientes seleccionados en seis a 24 meses. Por la frecuencia de la recurrencia litiásica y la efectividad de la operación laparoscópica, el papel del tratamiento oral de disolución se ha reducido a algunos pacientes que no son candidatos a la colecistectomía electiva.

COLECISTITIS AGUDA

La inflamación aguda de la vesícula casi siempre se debe a la obstrucción del conducto cístico por un cálculo impactado. La respuesta inflamatoria se induce por: 1) inflamación mecánica por aumento en la presión intraluminal; 2) inflamación química por la liberación de lisolecitina; 3) inflamación bacteriana que participa en 50 a 85% de los pacientes con colecistitis aguda.

Etiología. Noventa por ciento se debe a litiasis, 10% no. La colecistitis alitiásica se compaña de mayor incidencia de complicaciones y se relaciona con enfermedad aguda (p. ej., quemaduras, traumatismo, cirugía mayor), ayuno, hiperalimentación que causa estasis vesicular, vasculitis, carcinoma vesicular o del conducto colédoco, algunas infecciones vesiculares (*Leptospira, Streptococcus, Salmonella* o *Vibrio cholerae*), pero en más de 50% de los casos no se encuentra una explicación subyacente.

Signos y síntomas. 1) Ataque de cólico biliar (dolor en cuadrante superior derecho o epigastrio) que se agrava en forma progresiva; 2) náusea, vómito, anorexia, y 3) fiebre. La exploración casi siempre revela sensibilidad en el cuadrante superior derecho, en 20% de los casos se encuentra una masa palpable en el cuadrante superior derecho. El *signo de Murphy* está presente cuando la inspiración profunda o la tos durante la palpación del cuadrante superior derecho produce aumento del dolor o detiene la inspiración.

CUADRO 159-1 VALORACIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS VÍAS BILIARES

Ventajas diagnósticas	Limitaciones diagnósticas
Ecografía hepatobiliar	
Rápida Exploración simultánea de vesícula, hígado, vías biliares, páncreas Identificación precisa de conductos biliares dilatados No limitada por ictericia o embarazo Guía para biopsia con aguja fina	Gas intestinal Obesidad masiva Ascitis Bario Obstrucción parcial de la vía biliar Mala visualización de la parte distal del colédoco
Tomografía computadorizada	
Exploración simultánea de vesícula, hígado, vías biliares, páncreas Identificación precisa de conductos biliares dilatados, tumoraciones No limitada por ictericia, gas, obesidad, ascitis Imagen de alta resolución Guía para biopsia con aguja fina	Caquexia extrema Movimiento del artefacto Íleo Obstrucción parcial de vía biliar
Colangiopancreatografía por resonancia magnética	
Modalidad útil para visualizar conductos pancreáticos y biliares Sensibilidad excelente para dilatación de vías biliares, estenosis y anormalidades intraductales Permite identificar dilatación o estenosis del conducto pancreático, estenosis del conducto pancreático y páncreas dividido	No ofrece intervención terapéutica Costo elevado
Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada	
Pancreatografía simultánea Mejor visualización de la parte distal de la vía biliar Citología biliar o pancreática Esfinterotomía endoscópica y extracción de cálculos Manometría biliar	Obstrucción gastroduodenal Anastomosis biliar-entérica tipo Roux en Y(?)
Colangiograma transhepático percutáneo	
Muy exitoso cuando hay dilatación de conductos biliares Mejor visualización de la vía biliar proximal Citología y cultivo biliares Drenaje transhepático percutáneo	Conductos no dilatados o escleróticos
Ecografía endoscópica	
El método más sensible para detectar cálculos ampollares	

Laboratorio. Leucocitosis leve; puede haber incremento ligero de la bilirrubina sérica, fosfatasa alcalina y aminotransferasa de aspartato.

Estudios de imagen. La ecografía es útil para demostrar cálculos biliares y alguna masa flemonosa ocasional que rodea la vesícula. Los gammagramas con radionúclidos (HIDA, DIDA; DISIDA, etc.) permiten identificar la obstrucción del conducto cístico.

Diagnóstico diferencial. Incluye pancreatitis aguda, apendicitis, pielonefritis, enfermedad ulcerosa péptica, hepatitis y absceso hepático.

Complicaciones. Empiema, hidropesía, gangrena, perforación, fistulización, íleo vesicular, vesícula de porcelana.

Rx Tratamiento de la colecistitis aguda

Suspender la ingesta oral, aspiración nasogástrica, líquidos y electrólitos intravenosos, analgesia (meperidina o antiinflamatorios no esteroideos [NSAID]) y antibióticos (ureidopenicilinas, ampicilina-sulbactam, ciprofloxacina, cefalosporinas de tercera generación; debe agregarse cobertura para anaerobios si se sospecha colecistitis gangrenosa o enfisematosa; imipenem o meropenem cubren el espectro de bacterias que causan colangitis ascendente, pero deben reservarse para las infecciones con mayor riesgo para la vida cuando otros antibióticos fracasaron). En 70% de los pacientes se resuelven los síntomas agudos. El momento óptimo para la operación depende de la estabilización del paciente y debe hacerse lo más pronto posible. La colecistectomía urgente es apropiada en casi todos los enfermos con sospecha o certeza de una complicación. La cirugía tardía se reserva para pacientes con alto riesgo de urgencia quirúrgica y cuando hay duda diagnóstica.

COLECISTITIS CRÓNICA

Etiología. Inflamación crónica de la vesícula biliar; casi siempre se relaciona con cálculos biliares. Se debe a la colecistitis aguda o subaguda repetida o a la irritación mecánica prolongada de la pared vesicular.

Signos y síntomas. Puede permanecer asintomática durante años; a veces progresa a enfermedad vesicular sintomática o a colecistitis aguda, también puede manifestarse con complicaciones.

Laboratorio. Por lo general, las pruebas resultan normales.

Imágenes. Es preferible una ecocardiografía; casi siempre muestra cálculos biliares dentro de una vesícula contraída (**cuadro 159-1**).

Diagnóstico diferencial. Enfermedad ulcerosa péptica, esofagitis, síndrome de intestino irritable.

Rx Tratamiento de la colecistitis crónica

La intervención quirúrgica está indicada en pacientes sintomáticos.

COLEDOCOLITIASIS Y COLANGITIS

Etiología. En pacientes con colecistitis, los cálculos biliares pasan al conducto colédoco en 10 a 15% de los casos; aumenta con la edad. Durante la colecistectomía, en 1 a 5% de los pacientes se dejan cálculos no detectados.

Signos y síntomas. La coledocolitiasis puede presentarse como un hallazgo incidental, con cólico biliar, ictericia obstructiva, colangitis o pancreatitis. Por lo general, la colangitis se presenta con fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho e ictericia (*tríada de Charcot*).

Laboratorio. Elevación de la bilirrubina sérica, fosfatasa alcalina y aminotransferasas. La colangitis casi siempre se acompaña de leucocitosis; los hemocultivos a menudo son positivos. La amilasa se incrementa en 15% de los casos.

Estudios de imagen. Por lo general, el diagnóstico se hace por colangiografía, ya sea preoperatoria por colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (ERCP) o durante la operación al momento de la colecistectomía. La ecografía puede revelar dilatación de vías biliares, pero no es sensible para detectar cálculos en el colédoco (**cuadro 159-1**).

Diagnóstico diferencial. Colecistitis aguda, cólico renal, víscera perforada, pancreatitis.

Complicaciones. Colangitis, ictericia obstructiva, pancreatitis inducida por cálculos biliares y cirrosis biliar secundaria.

Rx Tratamiento de la coledocolitiasis y colangitis

La colecistectomía laparoscópica y la ERCP han disminuido la necesidad de coledocolitotomía y drenaje con sonda en T de los conductos biliares. Cuando se sospecha la presencia de cálculos en el colédoco antes de la colecistectomía laparoscópica, la estrategia preferible es la ERCP preoperatoria con papilotomía endoscópica y extracción del cálculo. Debe sospecharse la presencia de cálculos en el colédoco en pacientes con: 1) antecedente de ictericia o pancreatitis, 2) resultados anormales en las pruebas de función hepática y 3) con evidencia ultrasonográfica de dilatación del colédoco o cálculos en el conducto. La colangitis se trata como la colecistitis aguda; las bases son el ayuno, hidratación, analgesia y antibióticos; los cálculos deben extraerse por vía quirúrgica o endoscópica.

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

La colangitis esclerosante primaria (PSC) es un proceso esclerosante, inflamatorio y obstructivo que afecta las vías biliares.

Etiología. Relaciones: enteropatía inflamatoria (75% de los casos de PSC, sobre todo colitis ulcerosa), SIDA, rara vez con fibrosis retroperitoneal.

Signos y síntomas. Prurito, dolor en el cuadrante superior derecho, ictericia, fiebre, pérdida de peso y malestar. Cuarenta y cuatro por ciento se encuentra asintomático al momento del diagnóstico. Puede evolucionar a cirrosis con hipertensión portal.

Laboratorio. Con frecuencia hay evidencia de colestasis (aumento de bilirrubina y fosfatasa alcalina).

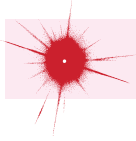
Radiología y endoscopia. El colangiograma transhepático o endoscópico revela estenosis y dilatación de las vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas.

Diagnóstico diferencial. Colangiocarcinoma. Enfermedad de Caroli (dilatación quística de las vías biliares). Infección por *Fasciola hepatica*, equinococosis y ascariosis.

Rx Tratamiento de la colangitis esclerosante primaria

No hay un tratamiento satisfactorio. La colangitis debe tratarse como se describió antes. La colestiramina puede controlar el prurito. La vitamina D y calcio complementarios retrasan la pérdida

ósea. No se ha demostrado que los glucocorticoides, metotrexato y ciclosporina sean efectivos. El ácido ursodesoxicólico mejora los resultados de las pruebas hepáticas, pero no se ha demostrado que tenga un efecto en la supervivencia. A veces es adecuado el alivio quirúrgico de la obstrucción biliar, pero la incidencia de complicaciones es alta. Debe considerarse el trasplante hepático en pacientes con cirrosis en etapa terminal. Mediana de supervivencia: nueve a 12 años después del diagnóstico; edad, concentración de bilirrubina, etapa histológica y esplenomegalia son los factores predictivos de la supervivencia.



Para obtener una descripción más detallada, véase Greenberger NJ, Paumgartner G. Cap. 305, pág. 1991, en HPMI-17.

160 Pancreatitis

PANCREATITIS AGUDA

El espectro patológico de la pancreatitis aguda varía desde *pancreatitis intersticial*, que casi siempre es un trastorno leve y autolimitado, hasta la *pancreatitis necrosante*, en la que el grado de necrosis pancreática se relaciona con la gravedad del ataque y sus manifestaciones sistémicas.

Etiología. La mayoría de los casos en Estados Unidos se debe a colelitiasis y alcohol. El **cuadro 160-1** presenta otras causas.

Manifestaciones clínicas. Varían desde dolor abdominal ligero hasta choque. *Síntomas frecuentes*: 1) dolor en la parte media del epigastrio constante y terebrante que se irradia a la espalda, a menudo intensificado en posición supina; 2) náusea, vómito.

Exploración física: 1) febrícula, taquicardia, hipotensión; 2) nódulos cutáneos eritematosos debidos a necrosis de grasa subcutánea; 3) estertores basales, derrame pleural (a menudo del lado izquierdo); 4) sensibilidad y rigidez abdominales, disminución de ruidos intestinales, tumoración abdominal superior palpable; 5) signo de Cullen: coloración azul en el área periumbilical por hemoperitoneo; 6) signo de Turner: coloración azul-rojo-púrpura o verde-café en los flancos a causa del catabolismo hístico de la hemoglobina.

Laboratorio

1. *Amilasa sérica.* Los incrementos marcados (>3 × normal) prácticamente aseguran el diagnóstico si se descartan la enfermedad de las glándulas salivales y la perforación o infarto intestinal. Sin embargo, la concentración normal de amilasa sérica no descarta el diagnóstico de pancreatitis aguda y el grado de elevación no predice la gravedad de la enfermedad. La concentración de amilasa casi siempre se normaliza en 48 a 72 horas.
2. *Relación entre amilasa urinaria y depuración de creatinina.* No es más sensible ni específica que la concentración sanguínea de amilasa.
3. *Lipasa sérica.* Su nivel aumenta en paralelo al de la amilasa y la medición de ambos parámetros aumenta la eficacia diagnóstica.
4. *Otras pruebas.* Existe *hipocalciemia* en casi 25% de los pacientes. La *leucocitosis* (15 000 a 20 000/μl) es frecuente. En 15 a 20% de los casos hay *hipertrigliceridemia*, la cual puede producir falsos

CUADRO 160-1 CAUSAS DE PANCREATITIS AGUDA

Causas frecuentes
Cálculos biliares (incluida microlitiasis)
Alcohol (alcoholismo agudo y crónico)
Hipertrigliceridemia
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP), sobre todo después de manometría biliar
Traumatismo (sobre todo traumatismo abdominal contuso)
Posoperatorio (operaciones abdominales y no abdominales)
Fármacos (azatioprina, 6-mercaptopurina, sulfonamidas, estrógenos, tetraciclina, ácido valproico, medicamentos contra el VIH)
Disfunción del esfínter de Oddi
Causas infrecuentes
Causas vasculares y vasculitis (estados de isquemia e hipoperfusión después de cirugía cardiaca)
Trastornos del tejido conjuntivo y púrpura trombocitopénica trombótica (TTP)
Cáncer pancreático
Hipercalciemia
Divertículo periampollar
Páncreas dividido
Pancreatitis hereditaria
Fibrosis quística
Insuficiencia renal
Causas raras
Infecciones (parotiditis, coxsackievirus, citomegalovirus, virus ECHO, parásitos)
Autoinmunitaria (p. ej., síndrome de Sjögren)
Causas a considerar en pacientes con brotes recurrentes de pancreatitis aguda sin una causa evidente
Enfermedad oculta del árbol biliar o conductos pancreáticos, sobre todo microlitiasis, lodo biliar
Fármacos
Hipertrigliceridemia
Páncreas dividido
Cáncer pancreático
Disfunción del esfínter de Oddi
Fibrosis quística
Idiopática

resultados normales en la medición de amilasa. A menudo hay *hiperglucemia*. Puede haber un aumento transitorio de *bilirrubina sérica, fosfatasa alcalina* y *aminotransferasa de aspartato*. La hipoalbuminemia y los incrementos marcados en la *deshidrogenasa láctica sérica* (LDH) se relacionan con aumento de la mortalidad. Existe *hipoxemia* en 25% de los pacientes. El pH arterial menor de 7.32 produce un aumento falso de la amilasa sérica.

Imágenes

1. Las *radiografías abdominales* son anormales en 30 a 50% de los pacientes, pero no son específicas para pancreatitis. Los hallazgos frecuentes incluyen íleo total o parcial ("asa centinela") y el "signo de corte del colon", que se produce por la distensión aislada del colon transverso. Es útil para descartar diagnósticos como perforación intestinal con aire libre.

CUADRO 160-2 FACTORES DE RIESGO QUE DISMINUYEN LA SUPERVIVENCIA EN LA PANCREATITIS AGUDA

Pancreatitis aguda grave

1. Relacionada con falla orgánica y complicaciones locales, como necrosis
2. Manifestaciones clínicas
   a. Obesidad, índice de masa corporal >30
   b. Hemoconcentración (hematócrito >44%)
   c. Edad >70
3. Falla orgánica[a]
   a. Choque
   b. Insuficiencia pulmonar (P_{O_2} <60)
   c. Insuficiencia renal (creatinina >2.0 mg%)
   d. Hemorragia del tubo digestivo
4. Más de tres criterios de Ransom (no del todo útiles hasta las 48 horas)
5. Calificación APACHE II >8 (difícil de obtener)

[a] Casi siempre se declara poco después del inicio.

2. A menudo, la *ecografía* no permite visualizar el páncreas por el gas intestinal suprayacente, pero permite detectar cálculos biliares, seudoquistes, tumoraciones, edema o crecimiento pancreático.
3. La *tomografía computadorizada* (CT) confirma el diagnóstico de pancreatitis (páncreas edematoso) y es útil para predecir e identificar las complicaciones tardías. La CT dinámica con contraste está indicada en caso de deterioro clínico, presencia de factores de riesgo que afectan la supervivencia (**cuadro 160-2**) u otras características de enfermedad grave.

Diagnóstico diferencial. Perforación intestinal (sobre todo úlcera péptica), colecistitis, obstrucción intestinal, isquemia mesentérica, cólico renal, isquemia miocárdica, disección aórtica, trastornos del tejido conjuntivo, neumonía y cetoacidosis diabética.

Rx Tratamiento de la pancreatitis aguda

La mayoría (90%) de los casos cede en tres a siete días. Medidas convencionales: 1) analgésicos, como meperidina; 2) líquidos y coloides intravenosos; 3) ayuno. El beneficio de la profilaxis antibiótica en la pancreatitis aguda necrosante aún es causa de controversia. La recomendación actual es usar un antibiótico, como imipenem-cilastatina, 500 mg c/8 h por dos semanas. No son efectivos: cimetidina (ni agentes relacionados), bloqueadores H_2, inhibidores de la proteasa, glucocorticoides, aspiración nasogástrica, glucagon, lavado peritoneal y anticolinérgicos. Deben eliminarse los factores desencadenantes (alcohol, medicamentos). En la pancreatitis leve o moderada, casi siempre puede iniciarse una dieta de líquidos claros después de tres a seis días. Los pacientes con pancreatitis grave inducida por cálculos biliares a menudo se benefician con la papilotomía temprana (<3 días).

Complicaciones. Es importante identificar a los pacientes que son propensos a tener un mal pronóstico. Los factores de riesgo que afectan la supervivencia en la pancreatitis aguda se presentan en el **cuadro 160-2**. La pancreatitis fulminante requiere apoyo agresivo con líquidos y manejo meticuloso. La mortalidad se debe sobre todo a infección.

Sistémicas. Choque, hemorragia del tubo digestivo, obstrucción del colédoco, íleo, infarto o rotura esplénica, coagulación intravascular diseminada, necrosis de grasa subcutánea, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, derrame pleural, insuficiencia renal aguda, ceguera súbita.

Locales

1. *Necrosis pancreática* estéril o infectada. La necrosis puede desarrollar infección secundaria, en 40 a 60% de los pacientes, casi siempre una a dos semanas después del inicio de la pancreatitis. Microorganismos más frecuentes: bacterias gramnegativas del tubo digestivo, pero la infección intraabdominal por *Candida* es cada vez más frecuente. La necrosis puede visualizarse por CT dinámica con contraste, la infección se diagnostica por aspiración con aguja guiada con CT. Debe considerarse la laparotomía con extirpación de material necrótico y drenaje adecuado en los pacientes con pancreatitis necrótica aguda estéril, si el deterioro del paciente continúa a pesar del tratamiento convencional. La necrosis pancreática infectada requiere desbridación quirúrgica intensa y antibióticos.
2. Los *seudoquistes pancreáticos* se desarrollan en una a cuatro semanas en 15% de los pacientes. La queja usual es dolor abdominal y en ocasiones se detecta una tumoración sensible en la parte superior del abdomen. Se puede encontrar con ecografía abdominal o CT. En pacientes que permanecen estables y sin complicaciones, el tratamiento es de apoyo; los seudoquistes que miden más de 5 cm de diámetro y persisten por más de seis semanas deben considerarse para drenaje. Los pacientes con un seudoquiste en expansión o uno complicado por hemorragia, rotura o absceso, deben someterse a intervención quirúrgica.
3. *Absceso pancreático.* Es una colección líquida más definida de pus que evoluciona en cuatro a seis semanas. Puede tratarse en forma quirúrgica y, en casos seleccionados, por drenaje percutáneo.
4. La *ascitis pancreática* y los *derrames pleurales* casi siempre se deben a la alteración del conducto pancreático principal. El tratamiento incluye aspiración nasogástrica y alimentación parenteral por dos o tres semanas. Si el tratamiento médico falla, debe realizarse pancreatografía seguida de cirugía.

PANCREATITIS CRÓNICA

La pancreatitis crónica puede ocurrir como episodios recurrentes de inflamación aguda superpuestos al páncreas ya lesionado, o como daño crónico con dolor y malabsorción.

Etiología. El alcoholismo crónico es la causa más frecuente de insuficiencia exocrina pancreática en Estados Unidos; en 25% de los adultos se desconoce la causa. Otras causas se listan en el **cuadro 160-3**.

Síntomas y signos. El *dolor* es el síntoma cardinal. Son frecuentes el adelgazamiento, esteatorrea y otras manifestaciones de malabsorción. Muchas veces, la exploración física no tiene resultados relevantes.

Laboratorio. No hay una prueba de laboratorio específica para pancreatitis crónica. Las concentraciones séricas de amilasa y lipasa a menudo son normales. Es probable que se eleven la bilirrubina sérica y la fosfatasa alcalina. La esteatorrea (concentración fecal de grasa $\geq$9.5%) aparece en fases tardías de la enfermedad. La prueba de bentiromida puede ser útil, se trata de una forma sencilla y efectiva de valorar la función exocrina pancreática. La prueba de excreción urinaria de D-xilosa casi siempre es normal. Más de 50% de los pacientes tiene tolerancia anormal a la glucosa. La prueba de estimulación con secretina es relativamente sensible para la deficiencia pancreática exocrina.

Estudios de imagen. Las *radiografías simples* del abdomen revelan calcificaciones pancreáticas en 30 a 60% de los casos. A veces la *ecografía* y la *CT* revelan dilatación del conducto pancreático. La *ERCP* y la ecografía endoscópica (*EUS*) aportan información sobre el conducto pancreático principal y los conductos menores.

Diagnóstico diferencial. Es importante distinguir la pancreatitis crónica del carcinoma pancreático; a veces se requiere biopsia con guía radiográfica.

CUADRO 160-3 PANCREATITIS CRÓNICA E INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA: SISTEMA DE CLASIFICACIÓN TIGAR-O

Tóxica-metabólica
- Alcohol
- Tabaquismo
- Hipercalciemia
- Hiperlipidemia
- Insuficiencia renal crónica
- Medicamentos: abuso de fenacetina
- Toxinas: compuestos de organotina (p. ej., dicloruro de DBTC)

Idiopática
- Inicio temprano
- Inicio tardío
- Tropical

Genética
- Pancreatitis hereditaria
- Tripsinógeno catiónico
- Mutaciones CFTR
- Mutaciones SPINK1

Autoinmunitaria
- CP autoinmunitaria aislada
- CP autoinmunitaria relacionada con
  - Síndrome de Sjögren
  - Enteropatía inflamatoria
  - Cirrosis biliar primaria

Pancreatitis aguda grave y recurrente
- Posterior a necrosis (pancreatitis aguda grave)
- Pancreatitis aguda recurrente
- Enfermedades vasculares, isquemia
- Posterior a radiación

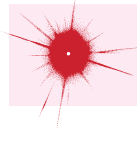
Obstructiva
- Páncreas dividido
- Trastornos del esfínter de Oddi (controvertido)
- Obstrucción de conducto (p. ej., tumor)
- Quistes de la pared duodenal preampollar
- Cicatrices traumáticas en el conducto pancreático

CP, pancreatitis crónica; TIGAR-O, pancreatitis aguda tóxica-metabólica, idiopática, genética, autoinmunitaria, recurrente y grave, obstructiva.

Rx Tratamiento de la pancreatitis crónica

El tratamiento se enfoca en el control del dolor y la malabsorción. Los ataques intermitentes se tratan como la pancreatitis aguda. Deben evitarse el alcohol y las comidas abundantes y grasosas. Narcóticos para el dolor intenso, pero es frecuente la adicción consecuente. Los pacientes incapaces de mantener una hidratación adecuada deben hospitalizarse, aquellos con síntomas más leves pueden tratarse en forma ambulatoria. La intervención quirúrgica puede controlar el dolor si existe estenosis del conducto. La pancreatectomía subtotal también controla el dolor, pero a expensas de insuficiencia exocrina y diabetes. La malabsorción se trata con dieta baja en grasa y restitución de enzimas pancreáticas. Como las enzimas pancreáticas se desactivan con el ácido, los fármacos que reducen la producción de ácido (p. ej., omeprazol o bicarbonato de sodio) pueden mejorar su eficacia (pero no deben administrarse con preparaciones que tengan cubierta entérica). A veces es necesaria la insulina para controlar la glucosa sérica.

Complicaciones. Malabsorción de vitamina B_{12} en 40% de los casos inducidos por alcohol y en todos los casos de fibrosis quística. Tolerancia anormal a la glucosa. Retinopatía no diabética debida a deficiencia de vitamina A o de zinc. A veces hay hemorragia del tubo digestivo, ictericia, derrames, necrosis de grasa subcutánea y dolor óseo. Mayor riesgo de carcinoma pancreático. Es frecuente la adicción a narcóticos.



Para obtener una descripción más detallada, véase Toskes PP, Greenberger NJ, Cap. 306, pág. 2001; Greenberger NJ, Toskes PP, Cap. 307, pág. 2005, en HPMI-17.

161 Hepatitis aguda

HEPATITIS VÍRICA

La *hepatitis vírica aguda* es una infección sistémica que afecta sobre todo al hígado. El cuadro clínico se caracteriza por malestar, náusea, vómito, diarrea y febrícula, seguidos de orina oscura, ictericia y hepatomegalia sensible; es posible que sea subclínica y que se detecte por el aumento en la concentración de aminotransferasas de aspartato y de alanina (AST y ALT). La hepatitis B puede relacionarse con fenómenos de complejos inmunitarios, incluidos artritis, enfermedad parecida a la del suero, glomerulonefritis y vasculitis semejante a poliarteritis nudosa. Las enfermedades semejantes a hepatitis se producen no sólo por virus hepatotrópicos (A, B, C, D, E), sino también por otros virus (Epstein-Barr, CMV, coxsackievirus, etc.), alcohol, fármacos, hipotensión e isquemia, así como por enfermedad de vías biliares (**cuadro 161-1**).

Hepatitis A (HAV). Picornavirus de 27 nm (hepatovirus) con genoma monocatenario de RNA.

Evolución clínica. Véase **figura 161-1**.

Resultado. Recuperación en seis a 12 meses, casi siempre sin secuelas clínicas; un pequeño porcentaje tiene una o dos recaídas clínicas y serológicas aparentes; en algunos casos hay colestasis marcada que sugiere obstrucción biliar. Los casos letales son raros (hepatitis fulminante) y no existe el estado de portador.

Diagnóstico. IgM anti-HAV en una muestra de suero de la fase activa o convaleciente.

Epidemiología. Transmisión fecal-oral; endémica en países subdesarrollados; epidemias transmitidas por alimento y agua; brotes en guarderías, instituciones de residencia prolongada.

Prevención. *Después de exposición:* inmunoglobulina, 0.02 ml/kg intramuscular (IM) dentro de las dos primeras semanas después de los contactos domésticos e institucionales (no contactos casuales en el trabajo). *Antes de la exposición:* vacuna HAV desactivada, 1 ml IM (la dosis en unidades depende de la formulación); la mitad de la dosis en niños; repetir a los seis a 12 meses; se dirige a viajeros, reclutas militares, personas que manipulan animales, personal de guarderías, trabajadores de laboratorio, pacientes con hepatopatía crónica, sobre todo con hepatitis C.

Hepatitis B (HBV). Hepadnavirus de 42 nm con cubierta superficial externa (HBsAg), núcleo de nucleocápside interna (HBcAg), polimerasa de DNA y genoma de DNA bicatenario parcial de 3 200 nucleótidos. La forma circulante de HBcAg es el HBeAg, un marcador de replicación vírica y capacidad de infección. Hay muchos serotipos y heterogeneidad genética.

Evolución clínica. Véase **figura 161-2**.

Resultado. Recuperación en más de 90% de los casos, hepatitis fulminante en menos de 1%, hepatitis crónica o estado de portador (sólo 1 a 2% de los adultos inmunocompetentes; mayor porcentaje en neonatos, ancianos e inmunocomprometidos), cirrosis y carcinoma hepatocelular (sobre todo después de infección crónica que comienza en la lactancia o infancia temprana) (véase cap. 163).

Diagnóstico. HBsAg en suero (infección aguda o crónica); IgM anti-HBc (anti-HBc temprano, indicativo de infección aguda o reciente). La prueba más sensible es la detección del DNA de HBV en el suero; no suele solicitarse para el diagnóstico sistemático.

CUADRO 161-1 LOS VIRUS DE LA HEPATITIS

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Propiedades víricas					
Tamaño, nm	27	42	~55	~36	~32
Ácido nucleico	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Genoma, longitud, kb	7.5	3.2	9.4	1.7	7.5
Clasificación	Picornavirus	Hepadnavirus	Similar a flavivirus	—	Similar a calicivirus o a alfavirus
Incubación, días	15 a 45	30 a 180	15 a 160	21 a 140	14 a 63
Transmisión					
Fecal-oral	+++	—	—	—	+++
Percutánea	Rara	+++	+++	+++	—
Sexual	¿?	++	Poco frecuente	++	—
Perinatal	—	+++	Poco frecuente	+	—
Manifestaciones clínicas					
Gravedad	Usualmente leve	Moderada	Leve	Puede ser grave	Usualmente leve
Infección crónica	No	1 a 10%, hasta 90% en neonatos	80 a 90%	Frecuente	No
Estado de portador	No	Sí	Sí	Sí	No
Hepatitis fulminante	0.1%	1%	Rara	Hasta 20% con infección agregada	10 a 20% en embarazadas
Carcinoma hepatocelular	No	Sí	Sí	¿?	No
Profilaxis	Ig, vacuna	HBIg, vacuna	Ninguna	Ninguna (vacuna HBV para los susceptibles)	Ninguna

Nota: HAV, virus de hepatitis A; HBV, virus de hepatitis B; HCV, virus de hepatitis C; HDV, virus de hepatitis D; HEV, virus de hepatitis E; Ig, inmunoglobulina; ++ algunas veces; +++ a menudo; ¿?, posible.

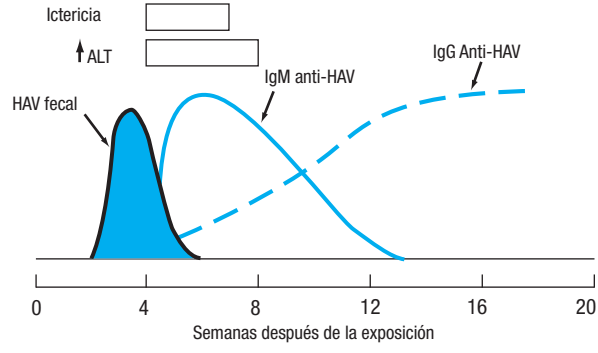


FIGURA 161-1. Esquema de manifestaciones típicas clínicas y de laboratorio de HAV. (*Reproducida a partir de JL Dienstag, HPMI-17, pág. 1932.*)

Epidemiología. Transmisión percutánea (pinchazo con aguja), sexual o perinatal. Endémica en el África subsahariana y en el sureste de Asia, donde hasta 20% de la población adquiere la infección, casi siempre a edades tempranas.

Prevención. *Después de la exposición en personas no vacunadas:* inmunoglobulina para hepatitis B (HBIg) 0.06 ml/kg IM justo después del pinchazo de aguja y hasta 14 días después de exposición sexual, combinada con serie de vacuna. Para exposición perinatal (madre positiva para HBsAg), HBIg 0.05 ml en el muslo justo después de nacer, y la serie de vacunas se inicia en las primeras 12 horas de vida. *Antes de la exposición:* vacuna para hepatitis B recombinante IM (la dosis depende de la formulación, de que se trate de un adulto o un niño y del uso de hemodiálisis); a los 0, 1 y 6 meses; inyección en el deltoides, no en el glúteo. Se ha dirigido a grupos de alto riesgo (p. ej., trabajadores de la atención a la salud, personas con múltiples parejas sexuales, consumidores de drogas intravenosas, pacientes con hemodiálisis, hemofílicos, contactos domésticos y sexuales de portadores de HBsAg, personas que viajan a zonas endémicas, niños no vacunados menores de 18 años). En Estados Unidos ahora se recomienda la vacunación universal a todos los niños.

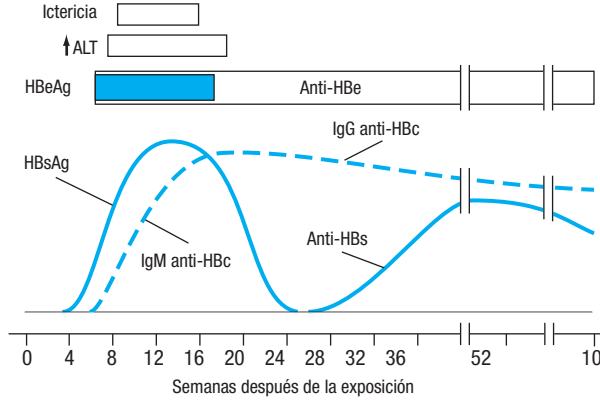


FIGURA 161-2. Esquema de manifestaciones típicas clínicas y de laboratorio de HBV. (*Reproducida a partir de JL Dienstag, HPMI-17, pág. 1934.*)

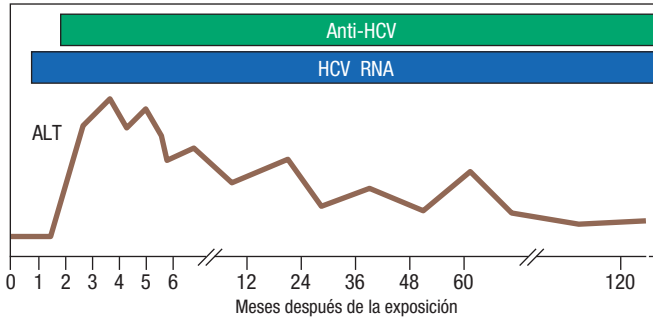


FIGURA 161-3. Esquema de manifestaciones típicas de laboratorio durante la hepatitis C que evoluciona a la cronicidad. El RNA de HCV es el primer fenómeno detectable, antes del incremento de ALT y la aparición de anti-HCV. (*Reproducida a partir de JL Dienstag, HPMI-17, pág. 1937.*)

Hepatitis C (HCV). Causada por un virus semejante a flavivirus con genoma de RNA con más de 9 000 nucleótidos (similar al virus de la fiebre amarilla, virus del dengue); heterogeneidad genética. Periodo de incubación siete a ocho semanas.

Evolución clínica. A menudo el cuadro clínico es leve y está marcado por elevaciones fluctuantes en la concentración de aminotransferasa, la probabilidad de cronicidad es mayor de 50%, conduce a cirrosis en >20% de los casos.

Diagnóstico. Anti-HCV en suero. El inmunoensayo actual de tercera generación incorpora proteínas del núcleo, regiones NS3 y NS5. El indicador más sensible de infección por HCV es el RNA del virus (fig. 161-3).

Epidemiología. El HCV representa más de 90% de los casos de hepatitis relacionada con transfusión. El consumo de drogas IV causa más de 50% de los casos reportados de hepatitis C. Hay poca evidencia de transmisión sexual o perinatal frecuente.

Prevención. Exclusión de donadores de sangre remunerados, prueba de anti-HCV en la sangre donada. La detección de anti-HCV por inmunoensayo enzimático en donadores de sangre con ALT normal a menudo tiene resultado falso positivo (30%); el resultado debe confirmarse con RNA del HCV en suero.

Hepatitis D (HDV, agente delta). Virus defectuoso de 37 nm con RNA que requiere HBV para su replicación; produce infección junto con HBV o causa infección agregada en un portador crónico de HBV. Intensifica la gravedad de la infección por HBV (aceleración de la hepatitis crónica a cirrosis, a veces hepatitis aguda fulminante).

Diagnóstico. Anti-HDV en suero (en hepatitis D aguda, a menudo el título es bajo, transitorio; en hepatitis D crónica el título es más alto y sostenido).

Epidemiología. Endémico entre portadores de HBV en la cuenca del Mediterráneo, donde se disemina sobre todo por vía no percutánea. En regiones no endémicas (p. ej., el norte de Europa, Estados Unidos), el HDV se disemina por vía percutánea entre los consumidores de drogas intravenosas positivos para HBsAg o por transfusión en hemofílicos; en menor medida entre varones homosexuales positivos para HBsAg.

Prevención. Vacuna para hepatitis B (sólo no portadores).

Hepatitis E (HEV). Causada por un agente de 29 a 32 nm que se considera relacionado con calicivirus. Se transmite por vía entérica y es causante de epidemias de hepatitis transmitidas por agua

en India, partes de Asia y África, y en Centroamérica. Enfermedad autolimitada con índice de mortalidad alto (10-20%) en las embarazadas.

Rx Tratamiento de la hepatitis vírica

Actividad según la tolerancia, dieta alta en calorías (a menudo se acepta mejor por la mañana). Hidratación intravenosa en caso de vómito intenso, colestiramina, hasta 4 g por vía oral cuatro veces al día para el prurito intenso; evítense fármacos metabolizados en el hígado; los glucocorticoides no tienen aplicación. Trasplante hepático para insuficiencia hepática fulminante y encefalopatía grados III a IV. En casos raros de HBV agudo grave se ha usado lamivudina con éxito. Gran parte de las autoridades recomendaría tratamiento antivírico para HBV agudo grave (véase cap. 162). Un metaanálisis de estudios clínicos pequeños sugiere que el tratamiento de la infección aguda por HCV con interferón alfa puede ser efectivo para reducir el índice de cronicidad. Con base en estos datos, muchos expertos consideran que la infección aguda por HCV debe tratarse con un curso de 24 semanas de los mejores esquemas disponibles actualmente para tratar la infección crónica por HCV (véase cap. 162).

HEPATITIS INDUCIDA POR TÓXICOS Y FÁRMACOS

Dependiente de dosis (hepatotoxinas directas). El inicio es en 48 horas, predecible, necrosis alrededor de la vénula hepática terminal. Los ejemplos de tóxicos incluyen tetracloruro de carbono, derivados de benceno, intoxicación con hongos, paracetamol o esteatosis microvesicular (p. ej., tetraciclinas, ácido valproico).

Idiosincrásica. Dosis y tiempo de inicio variables; se afecta un pequeño porcentaje de las personas expuestas; puede relacionarse con fiebre, exantema, artralgias, eosinofilia. En muchos casos, el mecanismo en realidad implica un metabolito tóxico, tal vez determinado por mecanismos genéticos; los ejemplos incluyen isoniazida, halotano, fenitoína, metildopa, carbamazepina, diclofenaco, oxacilina, sulfonamidas.

Rx Tratamiento de la hepatitis inducida por tóxicos y fármacos

De apoyo, como para hepatitis vírica; retiro del agente sospechoso, se incluye el uso de lavado gástrico, y la administración oral de carbón o colestiramina. Trasplante hepático si es necesario. En la sobredosis de paracetamol hay un tratamiento específico disponible en forma de compuestos sulfhidrilo (p. ej., *N*-acetilcisteína). Estos agentes parecen actuar al proporcionar un reservorio de grupos sulfhidrilo para unirse con los metabolitos tóxicos o mediante la estimulación de síntesis de glutatión hepático. El tratamiento debe iniciarse dentro de las primeras ocho horas siguientes a la ingestión, pero puede ser efectivo incluso si se administra hasta 24 a 36 horas después de la sobredosis.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA

Necrosis hepática masiva con alteración de la conciencia que ocurre dentro de las ocho semanas siguientes al inicio de la enfermedad.

Causas. Infecciones [víricas, incluidos HAV, HBV, HCV (pocas veces), HDV, HEV; bacterianas, por rickettsias, parasitarias], fármacos y toxinas, isquemia (choque), síndrome de Budd-Chiari, hepatitis crónica activa idiopática, enfermedad de Wilson aguda, síndromes adiposos microvesiculares (síndrome de Reye, hígado graso agudo del embarazo).

Manifestaciones clínicas. Cambios neuropsiquiátricos (delirio, cambios de personalidad, estupor, coma, edema cerebral) seguidos de transpiración abundante, inestabilidad hemodinámica, taqui-

arritmias, taquipnea, fiebre, papiledema, rigidez de descerebración (puede estar ausente); ictericia intensa, coagulopatía, hemorragia, insuficiencia renal, trastorno acidobásico, hipoglucemia, pancreatitis aguda, falla cardiorrespiratoria, infecciones (bacterianas, micóticas).

Indicadores de pronóstico adverso. Edad menor de 10 o mayor de 40 años, ciertas causas (p. ej., halotano, hepatitis C), duración de la ictericia mayor de siete días antes del inicio de la encefalopatía, bilirrubina sérica mayor de 300 μmol/L (>18 mg/100 ml), coma (supervivencia <20%), reducción rápida del tamaño hepático, insuficiencia respiratoria, prolongación marcada del tiempo de protrombina, nivel del factor V <20%. En la sobredosis de paracetamol, los factores que sugieren un pronóstico adverso incluyen pH <7.30, creatinina sérica >266 μmol/L (>3 mg/100 ml), prolongación marcada del tiempo de protrombina.

Rx Tratamiento de la insuficiencia hepática aguda

A menudo es necesaria la intubación endotraqueal. Vigilancia de glucosa sérica, con glucosa al 10 o 20% según se requiera. Prevención de hemorragia gastrointestinal con antagonistas del receptor H_2 y antiácidos (mantener el pH gástrico ≥3.5). En muchos centros se vigila la presión intracraneal, parámetro más sensible que la CT para detectar edema cerebral. No está claro el valor de la dexametasona para el edema cerebral; el manitol intravenoso puede ser útil. Debe considerarse el trasplante hepático en pacientes con encefalopatía grados III a IV y otros indicadores de pronóstico adverso.

Para obtener una descripción más detallada, véase Dienstag JL, Cap. 298, pág. 1932, y Dienstag JL, Cap. 299, pág. 1949, en HPMI-17.

162 Hepatitis crónica

Un grupo de trastornos caracterizados por una reacción inflamatoria crónica en el hígado durante al menos seis meses.

GENERALIDADES

Etiología. Virus de la hepatitis B (HBV), virus de la hepatitis C (HCV), virus de la hepatitis D (HDV, agente delta), fármacos (metildopa, nitrofurantoína, isoniazida, dantroleno), hepatitis autoinmunitaria, enfermedad de Wilson, hemocromatosis, deficiencia de antitripsina α_1.

Clasificación histológica. La hepatitis crónica puede clasificarse por *grado* y por *etapa*. El grado es una valoración histológica de necrosis y actividad inflamatoria, se basa en el examen de la biopsia hepática. La etapa de la hepatitis crónica refleja el nivel de progresión de la enfermedad y se basa en el grado de fibrosis (véase cuadro 300-2, pág. 1956, HPMI-17).

Presentación. Espectro clínico amplio que va desde elevaciones asintomáticas de la aminotransferasa sérica hasta hepatitis aparentemente aguda, incluso fulminante. Los síntomas frecuentes in-

CUADRO 162-1 COMPARACIÓN DEL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN (PEG IFN), LAMIVUDINA, ADEFOVIR Y ENTECAVIR PARA LA HEPATITIS B CRÓNICA[a]

Característica	PEG IFN[b]
Vía de administración	Inyección subcutánea
Duración del tratamiento[c]	48 a 52 semanas
Tolerabilidad	Mal tolerado
Pérdida de HBeAg a un año	29-30%
Seroconversión de HBeAg	
Tratamiento por un año	18-20%
Tratamiento por >1 año	NA
Seroconversión HBeAg si ALT >5 × normal	No reportada
Reducción DNA HBV Log_{10} (copias promedio/ml)	
Reactivo a HBeAg	4.5
Negativo a HBeAg	4.1
PCR de DNA HBV negativa (<300 a 400 copias/ml; <1 000 copias/ml para adefovir) al final del año 1	
Reactivo a HBeAg	10 a 25%
Negativo a HBeAg	63%
Normalización de ALT al final de un año	
Reactivo a HBeAg	39%
Negativo a HBeAg	34 a 38%
Pérdida de HBsAg en un año	0 a 7%
Pérdida de HBsAg después de tratamiento	3 a 7% después de 6 meses
Mejoría histológica (reducción ≥2 puntos en HAI) después de un año	
Reactivo a HBeAg	38% a 6 meses
Negativo a HBeAg	48% a 6 meses
Resistencia vírica	Ninguna
Durabilidad de respuesta 4 a 6 meses después del tratamiento[f]	
Reactivo a HBeAg	Datos limitados
Negativo a HBeAg	36%
Costo (en dólares de Estados Unidos) por un año	~$18 000

[a] Por lo general, estas comparaciones se basan en datos de cada fármaco evaluado en forma individual frente a placebo en estudios clínicos para registro. Con raras excepciones, estas comparaciones no se basan en pruebas frente a frente con estos fármacos, por lo que las ventajas y desventajas relativas deben interpretarse con cuidado.
[b] Aunque el interferón α estándar administrado diario o tres veces por semana es un tratamiento aprobado para hepatitis B crónica, se sustituyó por interferón pegilado (PEG IFN), que se administra una vez a la semana y es más efectivo. El interferón estándar no tiene ventajas sobre el pegilado.
[c] Duración del tratamiento en estudios de eficacia clínica; el uso en la práctica clínica puede variar.
[d] Por un error en la distribución aleatoria generada por computadora que derivó en la mala distribución del fármaco frente al placebo durante el segundo año de tratamiento en estudio clínico, la frecuencia de seroconversión de HBeAg luego del primer año es una estimación (análisis de Kaplan-Meier) basada en el pequeño subgrupo en el que adevofir se administró correctamente.

cluyen fatiga, malestar, anorexia, febrícula; la ictericia es frecuente en la enfermedad grave. Algunos pacientes se presentan con complicaciones de cirrosis; ascitis, hemorragia por várices, encefalopatía, coagulopatía e hiperesplenismo. En la infección crónica por HBV o HCV y en la hepatitis autoinmunitaria es probable que predominen las manifestaciones extrahepáticas.

Lamivudina	Adefovir	Entecavir
Oral	Oral	Oral
≥52 semanas	≥48 semanas	≥48 semanas
Bien tolerado	Bien tolerado, se recomienda vigilancia de creatinina	Bien tolerado
20 a 33%	23%	22%
16 a 21%	12%	21%
Hasta 50% a 5 años	43% a 3 años[d]	31% a 2 años
>50%	21%	No reportada
5.5	Mediana 3.5 a 5	6.9
4.4 a 4.7	Mediana 3.5 a 3.9	5.0
36 a 40%	12 a 21%	69% (80% a 2 años)
39-73%	51% (79% a 3 años)	90%
41 a 75%	58% (81% a 3 años)	78%
62 a 79%	48% (69% a 3 años)	78%
0 a 4%	0% (1 a 2% a 2 años)	2% (5% a 2 años)
23% después de 2 años	No reportada	No reportada
5 a 62%	53%	62%
61 a 66%	64%	70%
15 a 30% a 1 año	Ninguna a 1 año	Ninguna a 2 años[e]
70% a 5 años	29% a 5 años	
70 a 80%	91%	82%
23 a 35%	Baja	48%
~$2 500	~$6 500	~$8 700 g

[e] Siete por ciento durante un año de tratamiento (9% durante dos años) en pacientes resistentes a lamivudina.
[f] En pacientes reactivos a HBeAg, durabilidad de seroconversión HBeAg; en pacientes negativos para HBeAg, durabilidad de la respuesta virológica (DNA de HBV indetectable por PCR) y bioquímica (ALT normal).
[g] ~17 400 para pacientes refractarios a lamivudina.
Nota: ALT, aminotransferasa de alanina; HAI, índice de actividad histológica; HBeAg, antígeno e de hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; HBV, virus de hepatitis B; NA, no aplicable; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

HEPATITIS B CRÓNICA

Se desarrolla hasta en 1 a 2% de los casos de hepatitis B aguda en sujetos inmunocompetentes; es más frecuente en los inmunocomprometidos. Espectro de la enfermedad: antigenemia asintomática, hepatitis crónica, cirrosis, cáncer hepatocelular; la fase aguda a menudo se relaciona con

CUADRO 162-2 RECOMENDACIONES PARA TRATAMIENTO DE HEPATITIS B CRÓNICA

Estado HBeAg	Clínica	DNA HBV (copias/ml)	ALT	Recomendación
HBeAg-negativo	[a]	$<10^5$	Normal ($\leq 2 \times$ ULN)[b]	Sin tratamiento, vigilar
	Hepatitis crónica	$\geq 10^5$	Normal ($\leq 2 \times$ ULN)[b,c]	Sin tratamiento, el actual es poco útil (algunos sugieren biopsia hepática y tratamiento si es anormal)
	Hepatitis crónica	$\geq 10^5$	Elevada ($>2 \times$ ULN)[b]	Tratar[d]
	Cirrosis compensada	+ o −[e]	Normal o elevada	Tratar[e] con agentes orales,[f] no IFN PEG
	Cirrosis descompensada	+ o −[e]	Normal o elevada	Tratar[e] con agentes orales,[g] no IFN PEG; referir para trasplante hepático
HBeAg- reactivo	[a]	$<10^4$ o 10^5[h]	Normal ($\leq 2 \times$ ULN)[b]	Portador inactivo, no es necesario el tratamiento
	Hepatitis crónica	$\geq 10^4$ o 10^5[h]	Normal	Considere biopsia hepática; tratar si el resultado es anormal
	Hepatitis crónica	$\geq 10^4$ o 10^5[h] ($>2 \times$ ULN)[b]	Elevada	Tratar[i]
	Cirrosis compensada	+ o −	Elevada o normal	Tratar con agentes orales,[j] no IFN PEG (algunas autoridades recomiendan vigilar o tratar si el DNA HBV $<10^4$ copias/ml)

Cirrosis descompensada	+ o −	Elevada o normal	Tratar con agentes orales [j] no IFN PEG (algunas autoridades vigilan sin tratamiento cuando el DNA HBV es indetectable; refiérase para trasplante

[a] La enfermedad hepática tiende a ser leve o sin actividad clínica; muchos de estos pacientes no se someten a biopsia hepática.

[b] En algunos lineamientos, las categorías de ALT son normales o altas; en otros, las categorías son ≤ o >2 veces el límite normal superior.

[c] Patrón típico de la infección adquirida en la infancia, frecuente en poblaciones asiáticas.

[d] Cualesquiera de los fármacos orales (lamivudina, adefovir, entecavir) o IFN PEG pueden usarse como tratamiento de primera línea (véase texto); aunque aún se usa mucho en algunas partes del mundo, en algunos países la lamivudina se ha sustituido como tratamiento de primera línea por su patrón de resistencia. Los agentes orales, pero no IFN PEG, deben usarse en pacientes refractarios o intolerantes al interferón y en inmunocomprometidos. El IFN PEG se administra cada semana por inyección subcutánea por un año; los agentes orales se administran diario al menos por un año y se continúan por tiempo indefinido o por lo menos seis meses después de la seroconversión de HBeAg.

[e] El tratamiento y la vigilancia sin tratamiento son opciones para pacientes con DNA HBV $<10^4$ o $<10^5$ copias/ml.

[f] Algunas autoridades observan sin tratamiento cuando el DNA HBV es indetectable ($<10^4$ copias/ml), mientras que otros tratan sin importar el estado del DNA HBV. La administración de lamivudina como agente único no es una opción atractiva por su perfil de resistencia.

[g] Algunas autoridades recomiendan el tratamiento sin importar el estado del DNA HBV, mientras que otras sugieren referencia para trasplante hepático, sin tratamiento, en aquellos con DNA HBV indetectable ($<10^5$ copias/ml). Lamivudina es una opción menos atractiva por su perfil de resistencia. Como el surgimiento de resistencia puede conducir a la pérdida del beneficio antivírico y al deterioro adicional en la cirrosis descompensada, algunas autoridades recomiendan tratamiento combinado (p. ej., lamivudina o entecavir más adefovir) para pacientes con cirrosis descompensada.

[h] Algunas autoridades confían en un límite de 10^4 copias/ml, mientras que otras eligen 10^5 copias/ml.

[i] Como la seroconversión de HBeAg no es una opción, el objetivo terapéutico es suprimir el DNA HBV y mantener ALT normal. Aunque cualquiera de los agentes orales o IFN PEG pueden usarse como tratamiento de primera línea, lamivudina se favorece menos por su perfil de resistencia y la necesidad, casi siempre, de tratamiento prolongado. El IFN PEG se administra por inyección subcutánea cada semana por un año (se sugiere precaución para confiar en un intervalo de seis meses posterior al tratamiento para definir una respuesta sostenida, la mayoría de estas respuestas se pierde después). Adefovir y entecavir se administran diario, casi siempre por tiempo indefinido o, como ocurre en casos muy raros, hasta que las respuestas víricas y bioquímicas se acompañen de seroconversión de HBsAg.

[j] Se favorece el esquema de resistencia baja (o sea, adefovir o entecavir, no lamivudina) por tiempo indefinido.

Nota: ALT, aminotransferasa de alanina; HBeAg, antígeno e de hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; HBV, virus de hepatitis B; ULN, límite normal superior; IFN PEG, interferón pegilado.

síntomas continuos de hepatitis, aumento en los niveles de aminotransferasa, presencia en suero de HBeAg y DNA de HBV, así como presencia de la forma de HBV en replicación en el hígado. En algunos pacientes, en la fase tardía hay mejoría clínica y bioquímica; desaparición de HBeAg y DNA de HBV; aparición de anti-HBeAg en suero, e integración del DNA de HBV en el genoma del hepatocito del hospedador. En los países mediterráneos y europeos, así como en Asia, una variante frecuente se caracteriza por DNA de HBV fácil de detectar, pero sin HBeAg (reactiva a anti-HBeAg). La mayoría de estos casos se debe a una mutación en la región pre-C del genoma de HBV que impide la síntesis de HBeAg (puede aparecer durante la evolución de la infección con el tipo nativo de HBV como resultado de la presión inmunitaria y también podría representar algunos casos de hepatitis B fulminante). Al final, la hepatitis B crónica conduce a cirrosis en 25 a 40% de los casos (sobre todo en pacientes con infección agregada por HDV o con la mutación pre-C) y carcinoma hepatocelular en muchos de estos pacientes (sobre todo cuando la infección crónica se adquiere a edad temprana).

Manifestaciones extrahepáticas (mediadas por complejo inmunitario). Exantema, urticaria, artritis, vasculitis semejante a poliarteritis nudosa, polineuropatía, glomerulonefritis.

Rx Tratamiento de la hepatitis B crónica

En la actualidad hay cinco fármacos aprobados para el tratamiento de la hepatitis B crónica: interferón α, interferón pegilado, lamivudina, dipivoxilo de adefovir y entecavir (véase **cuadro 162-1**). El **cuadro 162-2** resume las recomendaciones para el tratamiento del HBV crónico.

HEPATITIS C CRÓNICA

Se presenta después de 50-70% de los casos de hepatitis C esporádica y relacionada con transfusión. El cuadro clínico es leve, a menudo con aumentos de aminotransferasa que van y vienen; hepatitis crónica ligera en la biopsia hepática. Las manifestaciones extrahepáticas incluyen crioglobulinemia, porfiria cutánea tardía, glomerulonefritis membranoproliferativa y sialoadenitis linfocítica. El diagnóstico se confirma con la detección de anti-HCV en suero. Puede causar cirrosis en 20% o más de los casos luego de 20 años.

Rx Tratamiento de la hepatitis C crónica

El tratamiento debe considerarse en pacientes con evidencia en la biopsia de por lo menos hepatitis crónica moderada (fibrosis portal o en puentes) y RNA de HCV en el suero. El tratamiento de elección actual para la infección crónica con HCV es una combinación de interferón α pegilado y el nucleósido análogo de guanosina ribavirina (véase **cuadro 162-3**). La dosis y duración del tratamiento dependen del genotipo vírico (véase **cuadro 162-4**). La vigilancia del RNA de HCV en plasma ayuda a valorar la respuesta terapéutica. La falta de un descenso de 2-log en el RNA HCV para la semana 12 de tratamiento ("respuesta virológica temprana") hace improbable que el tratamiento adicional produzca una respuesta vírica sostenida. Por tanto, se recomienda medir el RNA HCV en la valoración inicial y después de 12 semanas de tratamiento. El consenso actual es que el tratamiento puede suspenderse si no se obtiene una respuesta vírica temprana; sin embargo, algunos expertos consideran que podría obtenerse un beneficio histológico incluso en ausencia de respuesta vírica.

CUADRO 162-3 INTERFERÓN PEGILADO α2A Y α2B PARA HEPATITIS C CRÓNICA

	IFN PEG -α2b	IFN PEG -α2a
Tamaño de PEG	12 kDa lineal	40 kDa ramificado
Semivida de eliminación	54 h	65 h
Eliminación	725 ml/h	60 ml/h
Mejor dosis en monoterapia[a]	1.0 μg/kg (con base en el peso)	180 μg
Mejor dosis en combinación	1.5 μg/kg (con base en el peso)	180 μg
Almacenamiento	Temperatura ambiente	Refrigerado
Dosis de ribavirina		
Genotipo 1	800 mg[b]	1 000-1 200 mg[c]
Genotipo 2/3	800 mg	800 mg
Duración del tratamiento		
Genotipo 1	48 semanas	48 semanas
Genotipo 2/3	48 semanas[d]	24 semanas
Eficacia del tratamiento combinado[e]	54%	56%
Genotipo 1	42%	46 a 51%
Genotipo 2/3	82%	76 a 78%

[a] Se reserva para pacientes en los que la ribavirina está contraindicada o es intolerable.
[b] En el estudio para registro de IFN PEG-α2b más ribavirina, el esquema óptimo fue 1.5 μg de IFN PEG más 800 mg de ribavirina, pero un análisis *post hoc* de este estudio sugirió que es mejor una dosis mayor de ribavirina. Además, los datos del estudio de IFN PEG-α2a apoyaron una dosificación según el peso, 1 000 mg (para pacientes con peso <75 kg) y 1 200 mg (para pacientes con peso ≥75 kg) para el genotipo 1. Por lo tanto, las dosis más altas de ribavirina se recomiendan para ambos tipos de IFN PEG en pacientes con genotipo 1.
[c] 1 000 mg para pacientes con peso <75 kg; 1 200 mg para los de peso ≥75 kg.
[d] En el estudio para registro de IFN PEG-α2b más ribavirina, todos los pacientes se trataron por 48 semanas, pero los datos de otros estudios con interferones estándar y el otro IFN PEG demostraron que bastan 24 semanas para pacientes con genotipos 2 y 3. Para pacientes con genotipo 3 que tienen fibrosis avanzada o cirrosis o niveles altos de RNA HCV, es preferible un esquema completo de 48 semanas.
[e] Hasta ahora no hay reportes de comparaciones frente a frente de los dos tipos de IFN PEG. Los intentos para comparar ambas preparaciones de IFN PEG basados en los resultados de estudios clínicos para registro estuvieron confundidos por diferencias entre los estudios de los dos agentes en cuanto a detalles metodológicos (diferentes dosis de ribavirina, distintos métodos de registrar la depresión y otros efectos colaterales) y la composición de la población de estudio (distinta proporción con fibrosis en puente/cirrosis, proporción de Estados Unidos frente a internacional, peso promedio, proporción de genotipo 1 y porcentaje con niveles altos de RNA HCV).
Nota: RNA HCV, RNA del virus de hepatitis C; PEG, polietilenglicol; IFN PEG, interferón pegilado.

HEPATITIS A

Aunque la hepatitis A rara vez causa insuficiencia hepática fulminante puede hacerlo con más frecuencia en pacientes con hepatopatía crónica, sobre todo en aquellos con hepatitis B o C crónica. La vacuna para la hepatitis A es inmunógena y bien tolerada en sujetos con hepatitis crónica. Por tanto, los pacientes con hepatopatía crónica, en especial los que tienen hepatitis B o C crónica, deben vacunarse contra hepatitis A.

HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

Clasificación. *Tipo I:* hepatitis autoinmunitaria clásica, anticuerpos contra músculo liso y contra el núcleo (ANA). *Tipo II:* se relaciona con anticuerpos contra microsomas de hígado y riñón (anti-

CUADRO 162-4 INDICACIONES Y RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO CONTRA LA HEPATITIS C CRÓNICA

Indicaciones estándar para tratamiento
RNA HCV detectable (con o sin aumento de ALT)
Fibrosis portal/en puente o hepatitis moderada a grave en la biopsia hepática

Recomendación de nuevo tratamiento
Sujetos con recaída después de curso previo de monoterapia con interferón estándar o de tratamiento combinado con interferón estándar y ribavirina
- Un curso de IFN PEG más ribavirina

Sujetos sin respuesta a un curso previo de IFN estándar en monoterapia o tratamiento combinado con IFN/ribavirina
- Curso de IFN PEG más ribavirina, es más probable que alcance una respuesta vírica sostenida en pacientes caucásicos sin tratamiento previo con ribavirina, con niveles bajos de RNA HCV, con reducción 2-$\log_{10}$ en RNA HCV durante el tratamiento previo, con genotipos 2 y 3 y sin reducción en la dosis de ribavirina

Tratamiento antivírico no recomendado en forma rutinaria, sino con decisiones terapéuticas basadas en datos individuales
Niños (edad <18 años)
Edad >60 años
Hepatitis leve en la biopsia hepática

Recomendación de tratamiento de mantenimiento a largo plazo
Vasculitis cutánea y glomerulonefritis relacionada con hepatitis C crónica

Tratamiento de mantenimiento a largo plazo en proceso de valoración en estudios clínicos
Sujetos con recaída
Sujetos sin respuesta

No se recomienda tratamiento antivírico
Cirrosis descompensada
Embarazo (ribavirina es teratógena)

Esquemas terapéuticos
Tratamiento de primera línea: IFN PEG por vía subcutánea cada semana más ribavirina oral diaria
- HCV genotipos 1 y 4 a 48 semanas de tratamiento
  - IFN PEG-α2a 180 μg cada semana más ribavirina 1 000 mg/día (peso <75 kg) a 1 200 mg/día (peso ≥75 kg) o
  - IFN PEG-α2b 1.5 μg/kg cada semana más ribavirina 800 mg/día (dosis usada en estudios clínicos para registro, pero las dosis más altas de ribavirina señaladas anteriormente, que se basan en el peso se recomiendan para ambos tipos de IFN PEG)
- HCV genotipos 2 y 3 a 24 semanas de tratamiento
  - IFN PEG-α2a 180 μg cada semana más ribavirina 800 mg/día o
  - IFN PEG-α2b 1.5 μg/kg cada semana más ribavirina 800 mg/día (para pacientes con genotipo 3 que tienen fibrosis avanzada y/o nivel alto de RNA HCV es preferible el curso terapéutico completo de 48 semanas)

Esquema alternativo: IFN PEG (α2a 180 μg o α2b 1.0 μg/kg) por vía subcutánea una vez a la semana (sobre todo para pacientes en los que está contraindicada o no toleran la ribavirina) por 24 (genotipos 2 y 3) o 48 (genotipos 1 y 4) semanas.
Para pacientes con infección concurrente con HCV y VIH: 48 semanas, sin importar el genotipo, o IFN PEG-α2a semanal (180 μg) o IFN PEG-α2b (1.5 μg/kg) más una dosis diaria de ribavirina de por lo menos 600-800 mg, hasta la dosis completa por peso de 1 000-1 200 mg si es tolerable

(*continúa*)

CUADRO 162-4 INDICACIONES Y RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO CONTRA LA HEPATITIS C CRÓNICA (*CONTINUACIÓN*)

Características relacionadas con menor respuesta
Genotipo 1
Concentración alta de RNA HCV (>2 millones de copias/ml o >800 000 UI/ml)
Fibrosis avanzada (fibrosis en puente, cirrosis)
Larga duración de la enfermedad
Edad >40 años
Gran diversidad de cuasiespecies de HCV
Inmunosupresión
Raza negra
Obesidad
Esteatosis hepática
Cumplimiento deficiente (menores dosis farmacológicas y duración del tratamiento)

Nota: ALT, aminotransferasa de alanina; HCV, virus de hepatitis C; IFN, interferón, IFN PEG, interferón pegilado; UI, unidades internacionales (1 UI/ml equivale a ~2.5 copias/ml).

LKM), que se dirigen contra el citocromo P450IID6 (se ve sobre todo en el sur de Europa). *Tipo III:* los pacientes carecen de ANA y anti-LKM, tienen anticuerpos reactivos con citoqueratinas del hepatocito; el cuadro clínico es similar al tipo I. Un grupo internacional sugirió criterios para establecer un diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria.

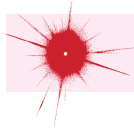
Manifestaciones clínicas. Hepatitis autoinmunitaria clásica (tipo I): 80% mujeres, tercera a quinta décadas de la vida. Inicio súbito (hepatitis aguda) en un tercio de los casos. Inicio gradual en dos tercios: ictericia progresiva, anorexia, hepatomegalia, dolor abdominal, epistaxis, fiebre, fatiga, amenorrea. Causa cirrosis, mortalidad >50% a cinco años sin tratamiento.

Manifestaciones extrahepáticas. Exantema, artralgias, queratoconjuntivitis seca, tiroiditis, anemia hemolítica, nefritis.

Anormalidades serológicas. Hipergammaglobulinemia, factor reumatoide positivo, anticuerpo contra músculo liso (40 a 80%), ANA (20 a 50%), anticuerpos antimitocondriales (10 a 20%), resultado falso negativo en inmunoensayo enzimático anti-HCV, pero casi nunca para RNA HCV, pANCA atípicos. Tipo II: anticuerpos anti-LKM.

Rx Tratamiento de la hepatitis autoinmunitaria

Está indicado para la enfermedad sintomática con evidencia de biopsia de hepatitis crónica grave (necrosis en puente), aumentos marcados de aminotransferasa (cinco a 10 veces) e hipergammaglobulinemia. Prednisona o prednisolona, 30 a 60 mg al día por vía oral, reducidas poco a poco hasta 10 a 15 mg/día en varias semanas; a menudo se administra también azatioprina, 50 mg/día por vía oral, para permitir reducir las dosis de glucocorticoides y evitar los efectos colaterales de los esteroides. Vigilar las pruebas de función hepática cada mes. Es posible que los síntomas mejoren con rapidez, pero la mejoría bioquímica puede tardar semanas o meses y la mejoría histológica subsiguiente (a lesión de hepatitis crónica leve o biopsia normal) hasta 18 a 24 meses. El tratamiento debe continuarse por lo menos 12 a 18 meses. Existe recaída al menos en 50% de los casos (repetir tratamiento). Para las recaídas frecuentes, considérese un régimen de mantenimiento con dosis bajas de glucocorticoides o azatioprina, 2 mg/kg/día.



Para obtener una descripción más detallada, véase Dienstag JL, Cap. 300, pág. 1955, en HPMI-17.

163 Cirrosis y hepatopatía alcohólica

CIRROSIS

La *cirrosis* se define con base en los rasgos histopatológicos; sus causas, manifestaciones clínicas y complicaciones son diversas. En la cirrosis se produce fibrosis hepática hasta el punto que existe distorsión arquitectónica, con formación de nódulos de regeneración, lo cual disminuye la función hepática.

Causas (Véase cuadro 163-1).

Manifestaciones clínicas. Es posible que estén ausentes y la cirrosis se identifica de manera incidental en una intervención quirúrgica.

Síntomas. Anorexia, náusea, vómito, diarrea, dolor vago en el cuadrante superior derecho, fatiga, debilidad, fiebre, ictericia, amenorrea, impotencia, infertilidad.

Signos. Telangiectasias en araña, eritema palmar, ictericia, ictericia escleral, crecimiento de glándulas parótidas y lagrimales, dedos hipocráticos (en palillo de tambor), contractura de Dupuytren, ginecomastia, atrofia testicular, hepatoesplenomegalia, ascitis, hemorragia gastrointestinal (p. ej., várices), encefalopatía hepática.

Datos de laboratorio. Anemia (microcítica por pérdida sanguínea, macrocítica por deficiencia de folato; hemolítica, llamada *síndrome de Zieve*), pancitopenia (hiperesplenismo), prolongación del tiempo de protrombina (PT), pocas veces coagulación intravascular diseminada; hiponatriemia, alcalosis hipopotasiémica, trastornos en la glucosa, hipoalbuminemia.

Estudios diagnósticos. Dependen de la situación clínica. Suero: HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, anti-HCV, anti-HDV, hierro, capacidad total de unión del hierro, ferritina, anticuerpo antimitocondrial (AMA), anticuerpo contra músculo liso (SMA), anticuerpo microsómico contra hígado/riñón (anti-LKM), anticuerpos antinucleares (ANA), ceruloplasmina, antitripsina α_1 (y tipificación pi), ecografía abdominal y estudio Doppler, tomografía computadorizada (CT) o resonancia magnética (MRI) (pueden mostrar hígado cirrótico, esplenomegalia, colaterales, trombosis venosa). El diagnóstico definitivo a menudo depende de la biopsia hepática (percutánea, transyugular o abierta).

Complicaciones (Véanse cuadro 163-2 y caps. 55, 56 y 164). El sistema de clasificación Child-Pugh se usa para predecir la gravedad de la cirrosis y el riesgo de complicaciones (véase cuadro 163-3).

CUADRO 163-1 CAUSAS DE CIRROSIS

- Alcoholismo
- Hepatitis vírica crónica
  - Hepatitis B
  - Hepatitis C
- Hepatitis autoinmunitaria
- Esteatosis hepática no alcohólica
- Cirrosis biliar
  - Cirrosis biliar primaria
  - Colangitis esclerosante primaria
  - Colangiopatía autoinmunitaria
- Cirrosis cardiaca
- Hepatopatía metabólica hereditaria
  - Hemocromatosis
  - Enfermedad de Wilson
  - Deficiencia de antitripsina α_1
  - Fibrosis quística
- Cirrosis criptógena

CUADRO 163-2 COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS

- Hipertensión portal
  - Várices gastroesofágicas
  - Gastropatía hipertensiva portal
  - Esplenomegalia, hiperesplenismo
  - Ascitis
    - Peritonitis bacteriana espontánea
- Síndrome hepatorrenal
  - Tipo 1
  - Tipo 2
- Encefalopatía hepática
- Síndrome hepatopulmonar
- Hipertensión portopulmonar
- Desnutrición
- Coagulopatía
  - Deficiencia de factores
  - Fibrinólisis
  - Trombocitopenia
- Osteopatía
  - Osteopenia
  - Osteoporosis
  - Osteomalacia
- Anormalidades hematológicas
  - Anemia
  - Hemólisis
  - Trombocitopenia
  - Neutropenia

HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

El consumo excesivo de alcohol puede causar: hígado graso, hepatitis alcohólica, cirrosis. La cirrosis alcohólica causa cerca de 40% de las muertes por cirrosis. A menudo se niega el antecedente de consumo excesivo de alcohol. Las formas graves (hepatitis, cirrosis) se relacionan con la ingestión de 160 g/día por 10 a 20 años; las mujeres son más susceptibles que los varones y desarrollan hepatopatía avanzada con menor consumo de alcohol. Las hepatitis B y C son cofactores en el desarrollo de la hepatopatía. La desnutrición contribuye al desarrollo de cirrosis.

Hígado graso. A menudo se presenta como hepatomegalia asintomática con elevaciones ligeras en las pruebas bioquímicas hepáticas. Se revierte con la abstinencia de etanol, no conduce a cirrosis.

Hepatitis alcohólica. La presentación clínica varía desde asintomática hasta insuficiencia hepática grave con ictericia, ascitis, hemorragia del tubo digestivo y encefalopatía. Es usual que haya anorexia, náusea, vómito, fiebre, ictericia, hepatomegalia dolorosa. En ocasiones hay un cuadro

CUADRO 163-3 CLASIFICACIÓN DE CHILD-PUGH PARA LA CIRROSIS

Factor	Unidades	1	2	3
Bilirrubina sérica	µmol/L mg/100 ml	<34 <2.0	34 a 51 2.0 a 3.0	>51 >3.0
Albúmina sérica	g/L g/100 ml	>35 >3.5	30 a 35 3.0 a 3.5	<30 <3.0
Tiempo de protrombina	Segundos prolongados INR	0 a 4 <1.7	4 a 6 1.7 a 2.3	>6 >2.3
Ascitis		Ninguna	Fácil de controlar	Mal controlada
Encefalopatía hepática		Ninguna	Mínima	Avanzada

Nota: La calificación Child-Pugh se calcula al sumar las calificaciones de los primeros cinco factores, varía de 5 a 15. La clase Child-Pugh es A (calificación 5 a 6), B (7 a 9) o C (10 o más). La descompensación indica cirrosis con calificación de Child-Pugh de 7 o más (clase B). Este nivel es el criterio aceptado para ingresar a la lista de trasplante hepático. INR, razón normalizada internacional.

colestásico que simula obstrucción biliar. La aminotransferasa de aspartato (AST) casi siempre es menor de 400 U/L y más de dos veces más alta que la aminotransferasa de alanina (ALT). Puede haber incremento de bilirrubina y leucocitos. El diagnóstico se define con los hallazgos en la biopsia hepática: inflamación de hepatocitos, sustancia hialina alcohólica (cuerpos de Mallory), infiltración con polimorfonucleares, necrosis de hepatocitos, fibrosis venular pericentral.

Otras consecuencias metabólicas del alcoholismo. El aumento en la proporción de NADH/NAD causa acidemia láctica, cetoacidosis, hiperuricemia, hipoglucemia. Hay hipomagnesiemia e hipofosfatemia. También hay disfunción mitocondrial, inducción de enzimas microsómicas que alteran el metabolismo farmacológico, peroxidación de lípidos que causa daño de membranas, estado hipermetabólico; muchas manifestaciones de la hepatitis alcohólica son atribuibles a los efectos tóxicos del acetaldehído y las citocinas (interleucinas 1 y 6, y factor de necrosis tumoral, liberados por la detoxificación anormal de endotoxinas).

Factores de pronóstico adverso. Los pacientes graves con hepatitis alcohólica tienen índices de mortalidad a 30 días mayores de 50%. La hepatitis alcohólica grave se caracteriza por: PT mayor de cinco veces el control, bilirrubina superior a 137 μmol/L (>8 mg/100 ml), hipoalbuminemia, hiperazoemia. Puede calcularse una función de diferenciación al multiplicar 4.6 × (PT del paciente en segundos) (PT control en segundos) + bilirrubina sérica (mg/100 ml). Los valores de 32 o más se relacionan con un mal pronóstico. La ascitis, hemorragia por várices, encefalopatía y el síndrome hepatorrenal predicen un mal pronóstico.

Rx Tratamiento de la hepatopatía alcohólica

La abstinencia es esencial; dieta de 8 500-12 500 kJ (2 000-3 000 kcal) con 1 g/kg de proteína (menos si hay encefalopatía). Complemento multivitamínico diario, 100 mg de tiamina, 1 mg de ácido fólico. Corregir deficiencias de potasio, magnesio y fosfato. Transfusiones de concentrado eritrocítico y plasma en caso necesario. Vigilar la glucemia (hipoglucemia en hepatopatía grave). Prednisona 40 mg/día, o prednisolona 32 mg al día, por vía oral durante un mes pueden ser beneficiosos en hepatitis alcohólica grave con encefalopatía (en ausencia de hemorragia gastrointestinal, insuficiencia renal, infección). Está demostrado que la pentoxifilina mejora la supervivencia, lo que condujo a la inclusión de este agente como alternativa a los glucocorticoides en el tratamiento de la hepatitis alcohólica grave. El trasplante hepático es una alternativa en pacientes cirróticos muy bien seleccionados que se hayan mantenido abstinentes más de seis meses.

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

La cirrosis biliar primaria (PBC) es una colangitis intrahepática destructiva no supurativa progresiva. Hay un predominio marcado en mujeres, donde la mediana de edad es de 50 años. Se presenta como aumento asintomático en la fosfatasa alcalina (mejor pronóstico) o con prurito, ictericia progresiva, consecuencias de secreción biliar alterada y al final cirrosis e insuficiencia hepática.

Manifestaciones clínicas. Prurito, fatiga, ictericia, xantelasma, xantomas, osteoporosis, esteatorrea, pigmentación cutánea, hepatoesplenomegalia, hipertensión portal; elevación en suero de la fosfatasa alcalina, bilirrubina, colesterol e IgM.

Enfermedades relacionadas. Síndrome de Sjögren, enfermedades vasculares de la colágena, tiroiditis, glomerulonefritis, anemia perniciosa, acidosis tubular renal.

Diagnóstico. Anticuerpos antimitocondriales (AMA) en 90% (dirigidos contra enzimas del complejo deshidrogenasa de piruvato y otras enzimas mitocondriales deshidrogenasa de 2-oxo-ácido). La biopsia hepática es más importante en la PBC negativa para AMA. En la biopsia se identifican

cuatro etapas: etapa 1, destrucción de conductos biliares interlobulillares, granulomas; etapa 2, proliferación de microconductos; etapa 3, fibrosis; etapa 4, cirrosis.

Pronóstico. Se relaciona con la edad, nivel sérico de bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina, y el edema.

Rx Tratamiento de la cirrosis biliar primaria

Se ha demostrado que el ácido ursodesoxicólico, 13-15 mg/kg al día, mejora las manifestaciones bioquímicas e histológicas de la enfermedad. La respuesta es mayor cuando se administra en fases iniciales. Colestiramina, 4 g por vía oral con las comidas para el prurito; en casos resistentes, considerar rifampicina, naltrexona, plasmaféresis. Se administran calcio, vitamina D y bisfosfonatos para osteoporosis. Trasplante hepático para enfermedad en etapa terminal.

TRASPLANTE HEPÁTICO

Considérese en ausencia de contraindicaciones para la hepatopatía crónica, irreversible, progresiva o insuficiencia hepática fulminante cuando no hay un tratamiento alternativo (véase **cuadro 163-4**).

Contraindicaciones (Véase **cuadro 163-5**).

Selección del donador. Debe tener grupo sanguíneo ABO compatible y tamaño hepático adecuado (pueden usarse injertos de menor tamaño, sobre todo en niños). Debe ser negativo para VIH, HBV y HCV. El trasplante con donador vivo ha ganado popularidad con el trasplante del lóbulo hepático derecho de un donador adulto sano a otro adulto. El trasplante con donador vivo del lóbulo izquierdo representa un tercio de todos los trasplantes hepáticos en niños.

CUADRO 163-4 INDICACIONES PARA TRASPLANTE HEPÁTICO

Niños	Adultos
Atresia biliar	Cirrosis biliar primaria
Hepatitis neonatal	Cirrosis biliar secundaria
Fibrosis hepática congénita	Colangitis esclerosante primaria
Enfermedad de Alagille[a]	Hepatitis autoinmunitaria
Enfermedad de Byler[b]	Enfermedad de Caroli[c]
Deficiencia de antitripsina α_1	Cirrosis criptógena
Trastornos metabólicos hereditarios	Hepatitis crónica con cirrosis
Enfermedad de Wilson	Trombosis de vena hepática
Tirosinemia	Hepatitis fulminante
Por almacenamiento de glucógeno	Cirrosis alcohólica
Por almacenamiento liposómico	Hepatitis vírica crónica
Protoporfiria	Cáncer hepatocelular primario
Enfermedad de Crigler-Najjar tipo I	Adenomas hepáticos
Hipercolesterolemia familiar	Esteatohepatitis no alcohólica
Hiperoxaluria primaria tipo I	Polineuropatía amiloide familiar
Hemofilia	

[a] Displasia arterial hepática, con escasez de conductos biliares, y malformaciones congénitas, incluida estenosis pulmonar.
[b] Colestasis intrahepática, insuficiencia hepática progresiva, retraso mental y del crecimiento.
[c] Múltiples dilataciones quísticas del árbol biliar intrahepático.

CUADRO 163-5 CONTRAINDICACIONES PARA EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Absolutas	Relativas
Infección extrahepatobiliar no controlada	Edad >70 años
Sepsis activa, no tratada	Cirugía hepatobiliar extensa previa
Anomalías congénitas incorregibles que ponen en riesgo la vida	Trombosis portal
	Insuficiencia renal
Abuso activo de sustancias o alcohol	Cáncer extrahepático previo (no incluye cáncer cutáneo distinto a melanoma)
Enfermedad cardiopulmonar avanzada	
Cáncer extrahepatobiliar (no incluye cáncer cutáneo distinto a melanoma)	Obesidad grave
	Desnutrición o caquexia grave
Cáncer metastásico en el hígado	Falta de cumplimiento médico
Colangiocarcinoma	Seropositivo para VIH
SIDA	Sepsis intrahepática
Enfermedades sistémicas que amenazan la vida	Hipoxemia grave secundaria a cortocircuitos intrapulmonares de derecha a izquierda (P_{O_2} <50 mmHg)
	Hipertensión pulmonar grave (presión arterial pulmonar promedio >35 mmHg)
	Trastorno psiquiátrico no controlado

Inmunodepresión. Varias combinaciones de tacrolimús o ciclosporina y glucocorticoides, sirolimús, mofetilo de micofenolato u OKT3 (globulina monoclonal contra timocito).

Complicaciones médicas después del trasplante. Disfunción del injerto hepático (falta primaria de función, rechazo agudo o crónico, isquemia, trombosis de arteria hepática, obstrucción o fuga biliar, recurrencia de la enfermedad primaria); infecciones (bacteriana, vírica, micótica, oportunista); disfunción renal; trastornos neuropsiquiátricos, inestabilidad cardiovascular, compromiso pulmonar.

Índice de éxito. En la actualidad, los índices de supervivencia a cinco años rebasan 60%; menos para ciertos trastornos (p. ej., hepatitis B crónica, carcinoma hepatocelular).

Para obtener una descripción más detallada, véase Bacon BR, Cap. 302, pág. 1971; Mailliard ME, Sorrell MF, Cap. 301, pág. 1969, y Dienstag JL, Chung RT, Cap. 304, pág. 1983, en HPMI-17.

164 Hipertensión portal

La hipertensión portal se define como la elevación del gradiente de presión venosa hepática a >5 mmHg, lo cual ocurre como consecuencia de cirrosis (véase cap. 163). Se produce por el aumento en la resistencia intrahepática al paso del flujo sanguíneo a través del hígado debido a cirrosis, junto con el aumento en el flujo sanguíneo esplácnico secundario a la vasodilatación dentro del lecho vascular esplácnico.

CUADRO 164-1 CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

- Prehepática
  - Trombosis de la vena porta
  - Trombosis de vena esplénica
  - Esplenomegalia masiva (síndrome de Banti)
- Hepática
  - Presinusoidal
    - Esquistosomosis
    - Fibrosis hepática congénita
  - Sinusoidal
    - Cirrosis: muchas causas
    - Hepatitis alcohólica
  - Postsinusoidal
    - Obstrucción sinusoidal hepática (síndrome venooclusivo)
- Poshepática
  - Síndrome de Budd-Chiari
  - Membranas en la vena cava inferior
  - Causas cardiacas
    - Miocardiopatía restrictiva
    - Pericarditis constrictiva
    - Insuficiencia cardiaca congestiva grave

Clasificación. Véase el cuadro 164-1.

Consecuencias. Las tres complicaciones principales de la hipertensión portal son: 1) várices gastroesofágicas con hemorragia, 2) ascitis (véase cap. 56), 3) hiperesplenismo.

VÁRICES ESOFAGOGÁSTRICAS

Casi un tercio de los pacientes con cirrosis tiene várices y un tercio de los sujetos con várices presenta hemorragia. La hemorragia es una complicación que pone en peligro la vida. El riesgo hemorrágico se relaciona con: tamaño y localización de las várices, grado de hipertensión portal (presión portal >12 mmHg) y gravedad de la cirrosis, por ejemplo por clasificación de Child-Pugh (cuadro 163-3).

Diagnóstico. *Esofagogastroscopia:* procedimiento de elección para valorar hemorragia del tubo digestivo alto en pacientes con sospecha o certeza de hipertensión portal. Las *arteriografías celiaca* y *mesentérica* son alternativas cuando la hemorragia masiva impide la endoscopia y para valorar la permeabilidad de la vena porta (la porta también puede valorarse por ecografía Doppler y por resonancia magnética [MRI]).

Rx Tratamiento de las várices esofagogástricas

Véase el capítulo 54 con respecto a las medidas terapéuticas generales para la hemorragia del tubo digestivo.

CONTROL DE LA HEMORRAGIA AGUDA

La elección del tratamiento depende de la situación clínica y de la disponibilidad.

1. La intervención endoscópica se emplea como tratamiento de primera línea para controlar la hemorragia aguda. La ligadura endoscópica de várices (EVL) se usa para controlar la hemorragia aguda en más de 90% de los casos. La EVL tiene éxito cuando las várices se extienden

a la parte proximal del estómago. Algunos endoscopistas utilizan la inyección de las várices (escleroterapia) como medida inicial, sobre todo cuando la hemorragia es intensa.
2. Vasoconstrictores: somatostatina u octreótido (50 a 100 μg/h en administración IV continua).
3. Taponamiento con globo (sonda de Blakemore-Sengstaken o Minnesota). Puede usarse cuando no se dispone de inmediato del tratamiento endoscópico o en pacientes que deben estabilizarse antes del tratamiento endoscópico. Complicaciones: obstrucción faríngea, asfixia, aspiración, ulceración esofágica. Casi siempre se reserva para hemorragia masiva, falla de la vasopresina o del tratamiento endoscópico.
4. Derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS): derivación portocava que se coloca por técnica radiológica intervencionista, se reserva en caso de fracaso de otras estrategias. Hay riesgo de encefalopatía hepática (20-30%), estenosis u oclusión de la derivación (30 a 60%), y de infección.

PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA RECURRENTE

1. La EVL debe repetirse hasta que se logre la oclusión de todas las várices.
2. Propranolol o nadolol: bloqueadores β no selectivos que actúan como antihipertensores portales; reducen el riesgo de hemorragia y la mortalidad por la hemorragia.
3. TIPS. Se considera un "puente" al trasplante hepático en el paciente en quien falló el tratamiento farmacológico y está en espera de un donador de hígado.
4. La operación para derivación portosistémica se usa con menos frecuencia con el advenimiento de la TIPS: puede considerarse en pacientes con buena función sintética del hígado.

PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA INICIAL

En pacientes con alto riesgo de hemorragia por várices, considérese profilaxis con EVL y/o bloqueadores β no selectivos.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Es la alteración del estado mental y función cognitiva que ocurre en presencia de insuficiencia hepática; puede ser aguda y reversible, o crónica y progresiva.

Manifestaciones clínicas. Confusión, dificultad en el habla, cambio de personalidad que puede ir desde un paciente violento y difícil de manejar, hasta un sujeto somnoliento y difícil de despertar; asterixis (temblor en aleteo). Puede progresar al coma; al principio responde a estímulos nocivos, más tarde no responde.

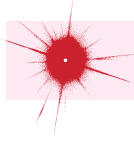
Fisiopatología. Las neurotoxinas derivadas del intestino que el hígado no elimina a causa de la derivación vascular y disminución de la masa hepática llegan al cerebro y causan los síntomas de la encefalopatía hepática. Las concentraciones de amoniaco casi siempre son altas, pero muchas veces no hay una correlación adecuada entre la gravedad de la enfermedad hepática y la magnitud del incremento en el amoniaco. Otros compuestos que contribuyen incluyen neurotransmisores falsos y mercaptanos.

Factores desencadenantes. Hemorragia del tubo digestivo, hiperazoemia, estreñimiento, alimentos con alto contenido de proteínas, alcalosis hipopotasiémica, fármacos depresores del sistema nervioso central (p. ej., benzodiazepinas y barbitúricos), hipoxia, hipercarbia, sepsis.

Rx Tratamiento de la encefalopatía hepática

Eliminar los desencadenantes; corregir desequilibrios electrolíticos. La lactulosa (disacárido no absorbible) produce acidificación del colon y diarrea, es la base del tratamiento; el objetivo es

producir dos o tres evacuaciones blandas al día. A menudo se usan antibióticos poco absorbibles en pacientes que no toleran la lactulosa, con administración alternada de neomicina y metronidazol para reducir los efectos colaterales individuales de cada uno. Desde hace poco se usa también rifaximina; a veces es útil la complementación con zinc. Trasplante hepático cuando está indicado.



Para obtener una descripción más detallada, véase Bacon BR, Cap. 302, pág. 1971, en HPMI-17.

SECCIÓN 12 ALERGIA, INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y REUMATOLOGÍA

165 Enfermedades asociadas a hipersensibilidad inmediata

Definición. Estas enfermedades se deben a la liberación de mediadores, dependiente de IgE, provenientes de los basófilos sensibilizados y mastocitos que entran en contacto con los antígenos apropiados (alergenos). Los trastornos relacionados comprenden anafilaxia, rinitis alérgica, urticaria, asma y dermatitis eccematosa (atópica). La alergia atópica implica una tendencia familiar a la aparición de estos trastornos de manera individual o en combinación.

Fisiopatología. La IgE se une a la superficie de los mastocitos y los basófilos por medio de un receptor de gran afinidad. El entrecruzamiento de esta IgE por antígeno ocasiona la activación celular con la liberación subsiguiente de mediadores preformados y recién sintetizados como histamina, prostaglandinas, leucotrienos (C_4, D_4 y E_4, que en conjunto se conocen como *sustancia de reacción lenta de la anafilaxis* (*slow-reacting substance of anaphylaxis*, SRS-A), hidrolasas ácidas, proteasas neutrales, proteoglucanos y citocinas (fig. 165-1). Se ha implicado a los mediadores en muchos fenómenos fisiopatológicos asociados a la hipersensibilidad de tipo inmediato, como vasodilata-

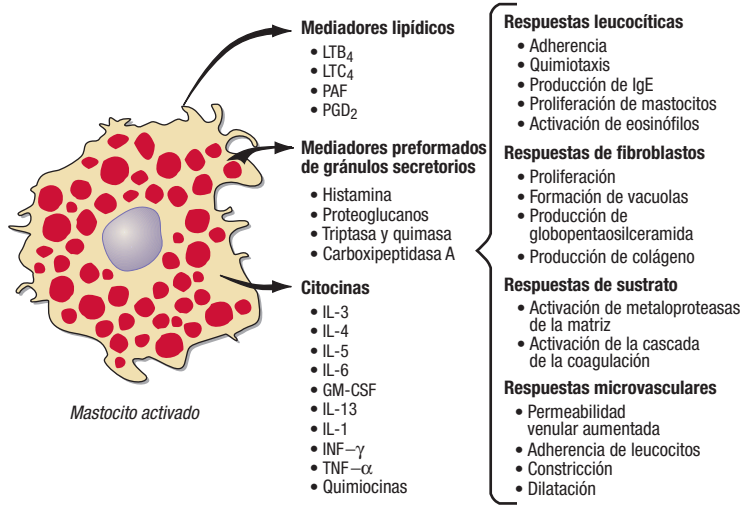


FIGURA 165-1. Los mediadores bioactivos de tres categorías generados por la activación de mastocitos murinos, dependiente de IgE, pueden desencadenar efectos comunes pero sucesivos en las células terminales y propiciar respuestas inflamatorias agudas y sostenidas. LT, leucotrieno; PAF, factor activador de plaquetas; PGD_2, prostaglandina D_2; IL, interleucina; GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos; INF, interferón, TNF, factor de necrosis tumoral.

ción, aumento de la permeabilidad vascular, contracción de músculo liso y atracción quimiotáctica de neutrófilos y otras células inflamatorias. Las manifestaciones clínicas de cada reacción alérgica dependen en gran parte del sitio o de los sitios anatómicos y de la evolución de la liberación del mediador.

URTICARIA Y ANGIOEDEMA

Definición. Pueden manifestarse en conjunto o por separado. La *urticaria* afecta sólo a la dermis superficial y se presenta como ronchas circunscritas con bordes serpiginosos elevados y centros pálidos; las ronchas pueden experimentar coalescencia. El angioedema afecta a las capas más profundas de la piel y puede abarcar tejido subcutáneo. La clasificación de la urticaria-angioedema se centra en los mecanismos que desencadenan la enfermedad clínica y puede ser de utilidad para el diagnóstico diferencial (véase **cuadro 165-1**).

Fisiopatología. Se caracteriza por la formación de edema masivo en la dermis (y el tejido subcutáneo en el angioedema). Es probable que el edema se deba al incremento de la permeabilidad vascular consecutiva a la liberación de mediadores por los mastocitos u otras poblaciones de células.

Diagnóstico. Antecedentes, con especial atención a la exposición o ingestión de agentes nocivos y la duración de las lesiones. Es típico que la urticaria vasculítica persista por más de 72 h, en tanto que la urticaria estándar suele durar menos de 48 h.

- Pruebas cutáneas para los antígenos de alimentos o de sustancias inhaladas, o de ambos.
- Pruebas de provocación física, por ejemplo, provocación con estímulos vibratorios o fríos.
- Exámenes de laboratorio: concentraciones de complemento, velocidad de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) (no se observa aumento de la ESR ni hipocomplementemia en la urticaria o en el angioedema mediados por IgE); pruebas de inhibidor C1 (*C1 inhibitor*, C1INH) para la deficiencia de antígeno de C1INH (de tipo 1) o una proteína no funcional (tipo 2) si los antecedentes indican angioedema hereditario; crioglobulinas, antígeno de la hepatitis B y estudios de anticuerpo; detección sistemática de autoanticuerpos.
- En ocasiones es necesaria la biopsia cutánea.

CUADRO 165-1 CLASIFICACIÓN DE LA URTICARIA Y EL ANGIOEDEMA

1. Dependiente de IgE
   a. Sensibilidad a antígeno específico (pólenes, alimentos, fármacos, hongos, mohos, veneno de *Hymenoptera* y helmintos)
   b. Físicas: dermografía, frío y solar
   c. Autoinmunitaria
2. Mediada por bradicinina
   a. Angioedema hereditario: deficiencia de inhibidor de C1: nulo (de tipo 1) y disfuncional (de tipo 2)
   b. Angioedema adquirido: deficiencia de inhibidor de C1: antiidiotípico e inhibidor anti-C1
   c. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
3. Mediada por complemento
   a. Vasculitis necrosante
   b. Enfermedad del suero
   c. Reacciones a hemoderivados
4. No inmunitarias
   a. Sustancias de liberación directa por los mastocitos (opiáceos, antibióticos, curare, D-tubocurarina y medios de contraste radiográficos)
   b. Sustancias que alteran el metabolismo del ácido araquidónico (ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos, colorantes azoicos y benzoatos)
5. Idiopática

Diagnóstico diferencial. Dermatitis atópica, sensibilidad por contacto, mastocitosis cutánea (urticaria pigmentosa) y mastocitosis general.

Prevención. Identificar y evitar los agentes nocivos, de ser posible.

Rx Tratamiento de la urticaria y el angioedema

- Los antihistamínicos H_1 son de utilidad; por ejemplo, la clorfeniramina en dosis de hasta 24 mg orales al día; la difenhidramina, 25 a 50 mg orales cada 6 h; la hidroxizina, 40 a 200 mg orales cada día; la ciproheptadina, 8 a 32 mg orales al día; o los fármacos de la clase no sedante, por ejemplo, loratadina, 10 mg orales al día; la fexofenadina hasta en 180 mg orales al día; la cetirizina en dosis de 5 a 10 mg orales al día.
- Antihistamínicos H_2; por ejemplo, la ranitidina, en dosis de 150 mg orales cada 12 h, puede conferir ventajas.
- Los antagonistas de receptor de leucotrieno pueden ser un tratamiento complementario; por ejemplo, montelukast, 10 mg al día o zafirlukast, 20 mg cada 12 h.
- Los glucocorticoides tópicos no son de utilidad en el tratamiento de la urticaria ni del angioedema. Por su toxicidad a largo plazo, no deben administrarse glucocorticoides sistémicos en el tratamiento de la urticaria idiopática, provocada por alergenos o física.

RINITIS ALÉRGICAS

Definición. Es un estado inflamatorio nasal que se caracteriza por estornudos, rinorrea y obstrucción de las fosas nasales; puede asociarse a prurito conjuntival y faríngeo, lagrimeo y sinusitis. La rinitis alérgica estacional suele deberse a la exposición a pólenes, sobre todo de gramíneas, árboles, hierbas y mohos. La rinitis alérgica perenne a menudo se debe al contacto con el polvo doméstico (que contiene antígenos del ácaro del polvo) y caspa de animales.

Fisiopatología. El depósito de pólenes y de otros alergenos en la mucosa nasal de individuos sensibilizados produce la detonación de mastocitos dependiente de IgE con la liberación subsiguiente de mediadores que producen la aparición de hiperemia de la mucosa, edema y trasudado de líquidos. Es posible que la inflamación de la superficie de la mucosa nasal permita la penetración de los alergenos hacia la parte más profunda en los tejidos, donde establecen contacto con los mastocitos perivenulares. La obstrucción de los orificios de los senos paranasales puede causar la aparición de sinusitis secundaria con o sin infección bacteriana.

Diagnóstico. Antecedente exacto de síntomas correlacionados con la época de la polinización estacional de plantas en una determinada localidad; debe prestarse especial atención a otros antígenos que pueden ser sensibilizantes como los de las mascotas.

- Exploración física: la mucosa nasal puede estar cenagosa o eritematosa; es posible que haya pólipos nasales; a veces las conjuntivas están inflamadas o edematosas; en ocasiones hay manifestaciones de otros trastornos alérgicos (p. ej., asma y eccema).
- Pruebas cutáneas a antígenos de sustancias inhaladas o de alimentos, o de ambos.
- El frotis de secreción nasal puede revelar un gran número de eosinófilos; la presencia de neutrófilos sugiere infección.
- A veces se incrementan las concentraciones séricas totales y específicas de IgE (según se valora mediante inmunoanálisis).

Diagnóstico diferencial. Rinitis vasomotora, infección de las vías respiratorias superiores, exposición a sustancias irritantes, embarazo con edema de la mucosa nasal, rinitis medicamentosa, rinitis no alérgica con eosinofilia y rinitis debida al empleo de fármacos adrenérgicos.

Prevención. Identificar y evitar los fármacos nocivos.

Tratamiento de la rinitis alérgica

- Los antihistamínicos antiguos (p. ej., clorfeniramina y difenhidramina) son eficaces pero producen sedación y alteraciones psicomotrices, como disminución de la coordinación de las manos y los ojos y de las destrezas para conducir automóviles. Los antihistamínicos más recientes (p. ej., fexofenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina y azelastina) tienen la misma eficacia pero son menos sedantes y son más específicos de los receptores H_1.
- Los simpaticomiméticos orales, por ejemplo, seudoefedrina, 30 a 60 mg orales cada 6 h, pueden agravar la hipertensión; los preparados combinados a base de antihistamínicos y descongestivos pueden equilibrar los efectos secundarios y brindar más comodidad al paciente.
- Los vasoconstrictores tópicos deben administrarse pocas veces por la congestión de rebote y la rinitis crónica que conlleva su uso prolongado.
- Glucocorticoides nasales tópicos, por ejemplo, beclometasona, dos pulverizaciones en cada fosa nasal cada 12 h, o fluticasona, dos pulverizaciones en cada fosa nasal una vez al día.
- Cromoglicato disódico nasal tópico, una a dos pulverizaciones en cada fosa nasal cada 6 h.
- Montelukast, 10 mg orales al día, está aprobado para la rinitis estacional y perenne.
- Tratamiento de hiposensibilización, si no da resultado un tratamiento más conservador.

MASTOCITOSIS GENERALIZADA

Definición. Un trastorno multiorgánico caracterizado por hiperplasia de los mastocitos; en general se reconoce en la médula ósea, la piel, la mucosa gastrointestinal, el hígado y el bazo. Se clasifica como: 1) indolente, 2) asociada a un trastorno hematológico concomitante, 3) agresiva, 4) leucemia mastocítica y 5) sarcoma de mastocitos.

Fisiopatología y manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas de la mastocitosis generalizada se deben a la ocupación de los tejidos por la masa de mastocitos, la respuesta del tejido a la masa (fibrosis) y la liberación de sustancias bioactivas que tienen una acción tanto local (urticaria pigmentosa, cólico abdominal doloroso, gastritis y úlcera péptica) como en sitios distales (cefalea, prurito, congestión y colapso vascular). Las manifestaciones clínicas pueden agravarse con el alcohol, el empleo de narcóticos (p. ej., codeína), la ingestión de antiinflamatorios no esteroideos.

Diagnóstico. Aunque el diagnóstico de mastocitosis puede sospecharse con base en los datos clínicos y de laboratorio, sólo se puede confirmar con la biopsia de los tejidos (por lo general biopsia de médula ósea). En el cuadro 165-2 se muestran los criterios diagnósticos para la mastocitosis generalizada. Los estudios de laboratorio que pueden ayudar a respaldar un diagnóstico de mastocitosis generalizada comprenden la determinación de las concentraciones urinarias o sanguíneas de productos de mastocitos como histamina, metabolitos de la histamina, metabolitos de la prosta-

CUADRO 165-2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA MASTOCITOSIS GENERAL[a]

Principales: infiltrados densos multifocales de mastocitos en la médula ósea u otros tejidos extracutáneos con confirmación mediante inmunodetección de triptasa o metacromasia
Secundarios: morfología anormal de los mastocitos con forma de huso o núcleo multilobulado o excéntrico
Fenotipo de superficie de mastocito anómalo con expresión de CD25 y CD2 (receptor de IL-2), además de C117 (c-*kit*)
Detección de mutación del codón 816 en glóbulos sanguíneos periféricos, células de la médula ósea o tejido de lesión
Triptasa sérica total (en su mayor parte α) >20 ng/ml

[a] El diagnóstico exige criterios principales y uno o tres criterios secundarios.

glandina D_2 (PGD_2) y triptasa de mastocitos. Son útiles otros estudios, como la gammagrafía ósea, la valoración ósea, los estudios gastrointestinales con medio de contraste. Deben descartarse otros trastornos que producen rubefacción (p. ej., síndrome carcinoide y feocromocitoma).

Rx Tratamiento de la mastocitosis generalizada

- Antihistamínicos H_1 y H_2.
- Inhibidores de la bomba de protones para tratar la hipersecreción gástrica.
- Cromoglicato disódico por vía oral para tratar la diarrea y el dolor abdominal.
- Los antiinflamatorios no esteroideos (en pacientes no sensibles) son de utilidad porque bloquean la producción de PGD_2.
- Los glucocorticoides sistémicos son de utilidad pero a menudo conllevan complicaciones.
- La hidroxiurea para reducir los precursores de los mastocitos puede tener alguna ventaja en la mastocitosis general agresiva.
- Quimioterapia en las leucemias declaradas.

Para una descripción más detallada, véase Austen KF, Cap. 311, pág. 2061, en HPMI-17.

166 Enfermedades por deficiencia inmunitaria primaria

DEFINICIÓN

Trastornos que afectan las vías del sistema inmunitario mediadas por células (linfocito T) o mediadas por anticuerpos (linfocito B); algunos trastornos se manifiestan por alteraciones en las dos vías. Los pacientes son propensos a sufrir infecciones recurrentes y, en determinados trastornos, neoplasias linfoproliferativas. Los *trastornos primarios* pueden ser congénitos o adquiridos; algunos son de carácter familiar. Los *trastornos secundarios* no son causados por alteraciones intrínsecas de las células inmunitarias, pero pueden deberse a infecciones (como en el SIDA; véase HPMI-17, capítulo 182), al tratamiento con fármacos citotóxicos, a la radioterapia o a neoplasias linforreticulares malignas. Los sujetos con trastornos en la formación de anticuerpos son propensos sobre todo a la infección causada por bacterias piógenas como *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus, Staphylococcus aureus* y *Giardia.* Los individuos con defectos en los linfocitos T por lo general son susceptibles a las infecciones con virus, hongos y protozoarios.

DIAGNÓSTICO Véase cuadro 166-1.

CLASIFICACIÓN

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE

La inmunodeficiencia combinada grave (*severe combined immunodeficiency*, SCID) es congénita (autonómica recesiva o ligada al cromosoma X); los lactantes afectados raras veces sobreviven más de un año sin tratamiento. Disfunción de la inmunidad mediada por células y la inmunidad humoral.

CUADRO 166-1 VALORACIÓN DEL ESTADO DE DEFENSA DEL HOSPEDADOR MEDIANTE ESTUDIOS DE LABORATORIO

Análisis de detección inicial[a]
Biometría hemática completa con frotis diferencial
Concentraciones séricas de inmunoglobulina: IgM, IgG, IgA, IgD e IgE
Otros análisis que se obtienen con facilidad
Cuantificación de poblaciones de células mononucleares en la sangre mediante análisis de inmunofluorescencia utilizando marcadores de anticuerpo monoclonal[b] Linfocitos T: CD3, CD4, CD8, TCRαβ, TCRγδ Linfocitos B: CD19, CD20, CD21, Ig (μ, δ, γ, α, κ y λ), moléculas asociadas a Ig (α, β) Marcadores de activación: HLA-DR, CD25, CD80 (linfocitos B), CD154 (linfocitos T) Linfocitos citolíticos naturales: CD16/CD56 Monocitos: CD15
Evaluación funcional de los linfocitos T 1. Pruebas cutáneas de hipersensibilidad tardía (PPD, *Candida*, histoplasmina, toxoide tetánico) 2. Respuesta proliferativa a mitógenos (anticuerpo anti-CD3, fitohemaglutinina y concanavalina A) y células alógenas (respuesta linfocítica mixta) 3. Producción de citocina
Evaluación funcional de los linfocitos B 1. Anticuerpos naturales o que suelen adquirirse: isohemaglutininas; anticuerpos a virus comunes (gripe, rubéola y sarampión) y toxinas bacterianas (difteria y tétanos) 2. Respuesta a la inmunización con antígenos proteínicos (toxoide tetánico) y de carbohidratos (vacuna neumocócica y vacuna de *H. influenzae* B) 3. Determinaciones cuantitativas de subclase IgG
Complemento 1. Análisis de CH_{50} (vía clásica y alternativa) 2. C3, C4 y otros componentes
Función fagocítica 1. Reducción de nitroazul de tetrazolio 2. Análisis de la quimiotaxis 3. Actividad bactericida

[a] Aunadas al interrogatorio y a la exploración física, estas pruebas permitirán identificar a más del 95% de los pacientes con inmunodeficiencias primarias.
[b] La variedad de marcadores de anticuerpos monoclonales puede ampliarse o reducirse para centrarse en interrogantes clínicas concretas.

Las deficiencias genéticas en los genes Orail y CD45 pueden originar fenotipo de SCID $T^-B^+NK^+$.

Deficiencia de gen activador de la recombinasa (*recombinase activating gene,* RAG): es autosómica recesiva; ocurre una linfopenia grave que afecta a los linfocitos B y T. Algunos casos se deben a mutaciones en los genes *RAG-1* o *RAG-2*, cuyas actividades combinadas son necesarias para la recombinación V(D)J de los receptores de antígeno del linfocito T y B.

Las mutaciones en las que se pierde la función de la *cinasa de tirosina dependiente de DNA*, *Artemis, ligasa IV* o *Cernunnos* y sus genes pueden ocasionar SCID ya que codifican la síntesis de enzimas esenciales para el proceso de reordenamiento V(D)J.

Deficiencia de desaminasa de adenosina (*adenosine deaminase,* ADA): casi la mitad de los pacientes con SCID autosómica recesiva tienen deficiencia de ADA, a consecuencia de mutaciones en el gen de *ADA*.

SCID ligada al cromosoma X: se caracteriza por la ausencia de linfocitos T periféricos y linfocitos citolíticos naturales (*natural killer,* NK). Se observan cifras normales de linfocitos B, pero son funcionalmente defectuosos. Estos pacientes tienen una mutación en el gen que codifica la cadena γ común a los receptores de interleucina (IL)-2, -4, -7, -9 y -15, lo que altera, por tanto, la acción

de estas linfocinas importantes. El mismo fenotipo observado en la SCID ligada al cromosoma X puede heredarse como una enfermedad autosómica recesiva a consecuencia de mutaciones en el gen de la cinasa de proteína JAK3. Esta enzima se asocia a la cadena γ común de los receptores para IL2, -4, -9 y -15 y es un elemento decisivo en las vías de transducción de señales que utilizan estos receptores.

Rx Tratamiento de la inmunodeficiencia combinada grave

El trasplante de médula ósea es de utilidad en algunos pacientes con SCID.

INMUNODEFICIENCIA DE LINFOCITOS T

Síndrome de DiGeorge: desarrollo anormal de órganos derivados del tercer y el cuarto sacos faríngeos embrionarios (incluido el timo); se asocia a defectos cardiacos congénitos, hipoplasia de las paratiroides con tetania hipocalciémica, facies anormal y aplasia tímica; las concentraciones séricas de Ig pueden ser normales, pero están alteradas las respuestas de anticuerpos específicos IgG e IgA.

Deficiencia de complejo de los receptores de linfocitos T (*T cell receptor,* TCR): se han identificado inmunodeficiencias debidas a mutaciones hereditarias de los componentes CD3γ y CD3ε del complejo TCR. Las mutaciones de CD3γ producen un defecto selectivo en los linfocitos T CD8, en tanto que las mutaciones de CD3ε causan una reducción preferencial en los linfocitos T CD4.

Deficiencia de MHC de clase II: las células presentadoras de antígeno de pacientes con esta enfermedad infrecuente no logran expresar las moléculas de clase II DP, DQ y DR en su superficie, lo cual produce un desarrollo limitado de linfocitos T CD4+ en el timo y una interacción defectuosa de los linfocitos T CD4 y las células presentadoras de antígeno en la periferia. Los individuos afectados experimentan infecciones broncopulmonares recidivantes, diarrea crónica e infecciones víricas graves.

Deficiencia hereditaria de fosforilasa de nucleósido de purina: funciona en la misma vía de rescate que ADA; la disfunción celular puede estar relacionada con la acumulación intracelular de metabolitos de purina.

Ataxia-telangiectasia: trastorno autosómico recesivo causado por la mutación en el gen *ATM* (producto génico que interviene en la reparación de DNA). Las manifestaciones clínicas consisten en ataxia cerebelosa, telangiectasia oculocutánea e inmunodeficiencia; no todos los pacientes tienen inmunodeficiencia; son frecuentes los linfomas; las subclases de IgG pueden ser anormales.

El síndrome desnudo: éste constituye la contraparte del ratón *desnudo* y es causado por una mutación en el gen *whn* que altera el folículo piloso y el desarrollo tímico epitelial. El fenotipo se caracteriza por calvicie congénita, distrofia de uñas e inmunodeficiencia grave de linfocitos T.

Deficiencia de tirosincinasa zap 70: esta tirosincinasa es un componente fundamental del complejo de receptor de linfocito T. Las mutaciones en este gen producen una inmunodeficiencia de linfocito T que se manifiesta por infecciones oportunistas recidivantes que comienzan en el primer año de vida.

Rx Tratamiento de la inmunodeficiencia de linfocitos T

El tratamiento de los trastornos de los linfocitos T es complejo y en gran parte se encuentra en fase de investigación. Hay que evitar siempre las vacunas de microorganismos vivos y las transfusiones sanguíneas que contengan linfocitos T viables. Se debe considerar el tratamiento preventivo de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en algunos individuos con deficiencia de linfocitos T grave.

SÍNDROMES DE DEFICIENCIA DE INMUNOGLOBULINA

Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X: se debe a una mutación en el gen de *cinasa de tirosina de Bruton (Btk).* Ocurre una deficiencia intensa de los linfocitos B de la circulación; todas las clases

de IgG disminuyen; las infecciones senopulmonares recidivantes son el problema clínico más frecuente. Las infecciones micoplásmicas ocasionan artritis en algunos pacientes, y la encefalitis vírica crónica a veces se asocia a dermatomiositis y puede ser una complicación letal.

Agammaglobulinemia autosómica: ésta puede deberse a mutaciones en diversos genes necesarios para la diferenciación del linaje de linfocito B.

Hipogammaglobulinemia transitoria de la lactancia: aparece entre los tres y los seis meses de edad a medida que disminuyen las concentraciones de IgG derivadas de la madre.

Deficiencia aislada de IgA: es la inmunodeficiencia más frecuente; la mayoría de los individuos afectados no sufre más infecciones; los anticuerpos contra IgA pueden originar anafilaxia durante la transfusión de sangre o plasma; puede asociarse a deficiencias de las subclases de IgG; a menudo es familiar.

Deficiencias de la subclase IgG: la IgG sérica total puede ser normal y sin embargo algunos individuos son propensos a las infecciones senopulmonares recidivantes debido a deficiencias selectivas de algunas subclases de IgG.

Inmunodeficiencia variable común: grupo heterogéneo de síndromes caracterizados por panhipogammaglobulinemia, deficiencia de IgG e IgA o deficiencia selectiva de IgG e infecciones senopulmonares recidivantes; los trastornos asociados comprenden giardiosis crónica, absorción deficiente intestinal, gastritis atrófica con anemia perniciosa, hiperplasia linfoide benigna, neoplasias linforreticulares, artritis y enfermedades autoinmunitarias.

Inmunodeficiencia ligada al cromosoma X con hiper IgM: en la mayoría de los pacientes este síndrome se debe a la mutación genética en el gen que codifica el ligando de CD40, una proteína transmembrana expresada por linfocitos T activados y necesaria para la cooperación normal de linfocitos T y linfocitos B, la formación de centros germinativos y el cambio de isotipo de inmunoglobulina. Los enfermos muestran concentraciones séricas normales o aumentadas de IgM con concentraciones bajas o nulas de IgG e IgA e infecciones senopulmonares recidivantes; los pacientes también manifiestan alteraciones en los linfocitos T con un aumento de la susceptibilidad a infecciones por microorganismos patógenos oportunistas (*P. jiroveci, Cryptosporidium*). Los trastornos relacionados comprenden neutropenia y enfermedades hepatobiliares.

Rx Tratamiento de los síndromes de deficiencia de inmunoglobulina

Administración intravenosa de inmunoglobulinas (sólo para los individuos que tienen infecciones bacterianas recidivantes y deficiencia de IgG):

- La dosis inicial es de 400 a 500 mg/kg y se administra cada tres a cuatro semanas.
- Se ajusta la dosis para mantener una concentración mínima de IgG >500 mg/100 ml.
- Por lo general se realiza de modo ambulatorio.
- La decisión de administrar tratamiento depende de la gravedad de los síntomas clínicos y la respuesta a la provocación antigénica.

SÍNDROMES DE INMUNODEFICIENCIA DIVERSOS

- Candidosis mucocutánea.
- Deficiencia de receptor de interferón γ.
- Deficiencia de receptor de interleucina 12.
- Síndrome linfoproliferativo ligado a X.
- Inmunodeficiencia con timoma.
- Síndrome de Wiskott-Aldrich.
- Síndrome de hiper IgE.
- Alteraciones metabólicas asociadas a inmunodeficiencia.

Para una descripción más detallada, véase Cooper MD, Schroeder HW Jr, Cap. 310, pág. 2053, en HPMI-17.

167 Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y otras enfermedades del tejido conjuntivo

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Definición. Trastornos heterogéneos que comparten determinadas manifestaciones, entre ellas inflamación de la piel, las articulaciones y otras estructuras ricas en tejido conjuntivo, así como alteraciones en los mecanismos de inmunorregulación, entre las que se incluyen la producción de autoanticuerpos y anomalías de la inmunidad mediada por células. Aunque pueden definirse entidades clínicas distintas, las manifestaciones pueden ser muy variables de un paciente a otro y en ocasiones hay un solapamiento de manifestaciones clínicas entre las enfermedades específicas.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (SLE)

Definición y patogenia. Enfermedad de causa desconocida en la cual los tejidos y las células experimentan lesión mediada por autoanticuerpos fijadores de tejido y complejos inmunitarios. Es probable que factores genéticos, ambientales y relacionados con las hormonas sexuales tengan importancia patógena. Se presenta una hiperactividad del linfocito T y B, la producción de autoanticuerpos con especificidad para determinantes antigénicos nucleares y alteraciones en la función de los linfocitos T.

Manifestaciones clínicas. El 90% de los pacientes es del género femenino, por lo general en edad de procrear; es más frecuente en individuos de raza negra que en blancos. La evolución de la enfermedad suele caracterizarse por periodos de exacerbación e inactividad relativa. Puede afectar casi cualquier órgano y sistema y la gravedad de la enfermedad es muy variable. Son manifestaciones frecuentes:

- *Generales:* fatiga, fiebre, malestar y pérdida de peso.
- *Cutáneas:* exantema (sobre todo exantema "en mariposa" cigomático), fotosensibilidad, vasculitis, alopecia y úlceras bucales.
- *Artritis:* inflamatoria, simétrica y no erosiva.
- *Hematológicas:* anemia (puede ser hemolítica), neutropenia, trombocitopenia, linfadenopatía, esplenomegalia y trombosis venosa o arterial.
- *Cardiopulmonares:* pleuritis, pericarditis, miocarditis y endocarditis.
- *Nefritis:* la clasificación es principalmente histológica (cuadro 313-2, pág. 2077, en HPMI-17).
- *Gastrointestinales:* peritonitis y vasculitis.
- *Neurológicas:* síndromes cerebrales orgánicos, convulsiones, psicosis y cerebritis.

Lupus provocado por fármacos. Los medicamentos pueden provocar un cuadro clínico e inmunitario similar al lupus eritematoso sistémico espontáneo; en concreto: procainamida, hidralazina, isoniazida, clorpromazina, metildopa, minociclina y fármacos anti-TNF. Las manifestaciones predominantes son inespecíficas, articulares y pleuropericárdicas; muy pocas veces hay afectación del SNC y renal. Todos los pacientes tienen anticuerpos antinucleares (*antinuclear antibodies*, ANA); puede haber anticuerpos anti-histona, pero son infrecuentes los anticuerpos a dsDNA y la hipocomplementemia. La mayoría de los enfermos mejora después de retirar el fármaco nocivo.

Valoración

- Interrogatorio y exploración física.
- La identificación de ANA es una característica fundamental, pero un ANA (+) no es específico del lupus eritematoso sistémico. Los estudios de laboratorio deben incluir: biometría hemática

completa, ESR, ANA y subtipos de ANA (anticuerpos a dsDNA, ssDNA, Sm, Ro, La e histona), concentraciones de complemento (C3, C4 y CH50), inmunoglobulinas séricas, VDRL, PT, PTT, anticuerpo anticardiolipina, anticoagulante lúpico y UA.
- Estudios radiográficos apropiados.
- Electrocardiograma.
- Considerar una biopsia renal cuando haya datos de glomerulonefritis.

Diagnóstico. Se establece cuando se cumplen cuatro o más criterios publicados (cuadro 313-3, pág. 2077, en HPMI-17).

Tratamiento del lupus eritematoso sistémico

El tratamiento depende del tipo y de la gravedad de las manifestaciones de la enfermedad. Las metas son controlar las exacerbaciones graves y agudas y establecer estrategias de mantenimiento con las cuales se supriman los síntomas a un nivel aceptable. Las opciones de tratamiento dependen de: 1) si la enfermedad es potencialmente letal o puede ocasionar lesión orgánica; 2) si las manifestaciones son reversibles, y 3) el mejor método para prevenir las complicaciones de la enfermedad y el tratamiento (véanse fig. 313-2, pág. 2078, y cuadro 313-5, pág. 2080, en HPMI-17).

TRATAMIENTOS CONSERVADORES DE LA ENFERMEDAD QUE NO PONE EN PELIGRO LA VIDA

- *Fármacos antiinflamatorios no esteroideos* (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) (p. ej., ibuprofén 400 a 800 mg tres a cuatro veces al día). Deben tenerse en cuenta las complicaciones renales, gastrointestinales y cardiovasculares.
- *Antipalúdicos* (hidroxicloroquina 400 mg/día): pueden mejorar las manifestaciones inespecíficas, cutáneas y articulares. Es necesaria la valoración oftalmológica antes y durante el tratamiento para descartar toxicidad ocular.

TRATAMIENTOS PARA EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO POTENCIALMENTE LETAL

- *Glucocorticoides sistémicos.*
- *Citotóxicos/inmunosupresores:* añadidos a los glucocorticoides para tratar el lupus eritematoso sistémico grave.
  1. Ciclofosfamida: se administra en pulsos intravenosos de 7 a 25 mg/kg cada cuatro semanas. La dosis oral diaria de 1.5 a 3.0 mg/kg por día también se puede utilizar, pero conlleva un mayor riesgo de toxicidad de la vejiga urinaria.
  2. Micofenolato de mofetilo: 2 a 3 g/día; datos de eficacia limitados a la nefritis.
  3. Azatioprina: puede ser eficaz pero es más lenta para desencadenar respuestas terapéuticas.
- *Tratamiento anticoagulante:* puede estar indicado en pacientes con complicaciones trombóticas.

ARTRITIS REUMATOIDE

Definición y patogenia. Una enfermedad multiorgánica crónica de causa desconocida que se caracteriza por sinovitis inflamatoria persistente y suele afectar las articulaciones periféricas de una manera simétrica. Aunque son datos característicos la destrucción cartilaginosa, las erosiones óseas y la deformidad articular, la evolución de la artritis reumatoide (*rheumatoid arthritis*, RA) puede ser muy variable. Se ha observado una relación con HLA-DR4; tanto factores genéticos como ambientales intervienen en la instauración de la enfermedad. La propagación de la RA es un fenómeno mediado por factores inmunitarios en los cuales la lesión articular ocurre por hiperplasia sinovial; infiltración linfocítica de la sinovia, y la producción local de citocinas y quimiocinas por linfocitos, macrófagos y fibroblastos activados.

Manifestaciones clínicas. La artritis reumatoide se presenta en cerca del 0.8% de la población; las mujeres son afectadas con una frecuencia tres veces mayor que los varones; la prevalencia aumenta con la edad, el inicio es más frecuente en el cuarto y el quinto decenios de vida.

Manifestaciones articulares: lo habitual es una poliartritis simétrica de articulaciones periféricas que cursan con dolor, hipersensibilidad y edema de las articulaciones afectadas; la rigidez matutina es frecuente; a menudo resultan afectadas las articulaciones interfalángicas proximales y metacarpofalángicas; pueden presentarse deformidades articulares después de la inflamación persistente.

Manifestaciones extraarticulares:

Cutáneas: nódulos reumatoideos y vasculitis.

Pulmonares: nódulos, afección intersticial, bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (*bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia*, BOOP), daño pleural, síndrome de Caplan (RA seropositiva asociada a neumoconiosis).

Oculares: queratoconjuntivitis seca, epiescleritis y escleritis.

Hematológicas: anemia y síndrome de Felty (esplenomegalia y neutropenia).

Cardiacas: pericarditis y miocarditis.

Neurológicas: mielopatías consecutivas a discopatía cervical, compresión y vasculitis.

Valoración

- Antecedentes y exploración física con examen cuidadoso de todas las articulaciones.
- Se detecta factor reumatoide (*rheumatoid factor*, RF) en >66% de los pacientes; su presencia se correlaciona con enfermedad grave, nódulos y manifestaciones extraarticulares.
- Los anticuerpos a proteína citrulinada cíclica (anti-CCP) tienen una sensibilidad similar pero una mayor especificidad que el factor reumatoide; puede ser muy útil en las primeras etapas de la artritis reumatoide; se presenta con más frecuencia en pacientes con enfermedad grave que tienden a presentar erosiones óseas.
- Otros datos de laboratorio: biometría hemática y velocidad de eritrosedimentación.
- Análisis de líquido sinovial: permite descartar enfermedad por cristales e infección.
- Radiografías: osteopenia yuxtaarticular, estenosis del espacio articular, erosiones marginales. Deben obtenerse radiografías de tórax.

Diagnóstico. No es difícil en individuos con la enfermedad documentada típica. Puede confundirse en las primeras etapas. Se idearon criterios de clasificación para fines de investigación, pero pueden ser de utilidad (cuadro 314-1, pág. 2089, en HPMI-17).

Diagnóstico diferencial. Gota, lupus eritematoso sistémico, artritis psoriásica, artritis infecciosa, osteoartritis y sarcoide.

Rx Tratamiento de la artritis reumatoide

Metas: mitigar el dolor, disminuir la inflamación, mejorar y mantener la función, evitar la lesión articular a largo plazo, controlar el daño generalizado. Hay una tendencia creciente a tratar la artritis reumatoide de una manera más intensiva al comienzo de la enfermedad (**fig. 167-1**).

- Ofrecer información al paciente con relación a la enfermedad y proteger las articulaciones.
- Fisioterapia y ergoterapia: fortalecer los músculos periarticulares y considerar dispositivos auxiliares.
- Ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos.
- Glucocorticoides intraarticulares.
- Glucocorticoides sistémicos.
- Antirreumáticos modificadores de enfermedad (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD); p. ej., metotrexato; compuestos de oro por vía intramuscular; hidroxicloroquina; sulfasalazina; D-penicilamina. Cada fármaco tiene sus propios efectos tóxicos: es necesario informar al paciente y realizar seguimiento. Se han administrado en combinación pero con mayor toxicidad.
- Tratamiento biológico: fármacos moduladores del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) (etanercept, infliximab y adalimumab) eficaces para controlar la artritis reumatoide en muchos pacientes y pueden reducir la velocidad de evolución de la lesión articular

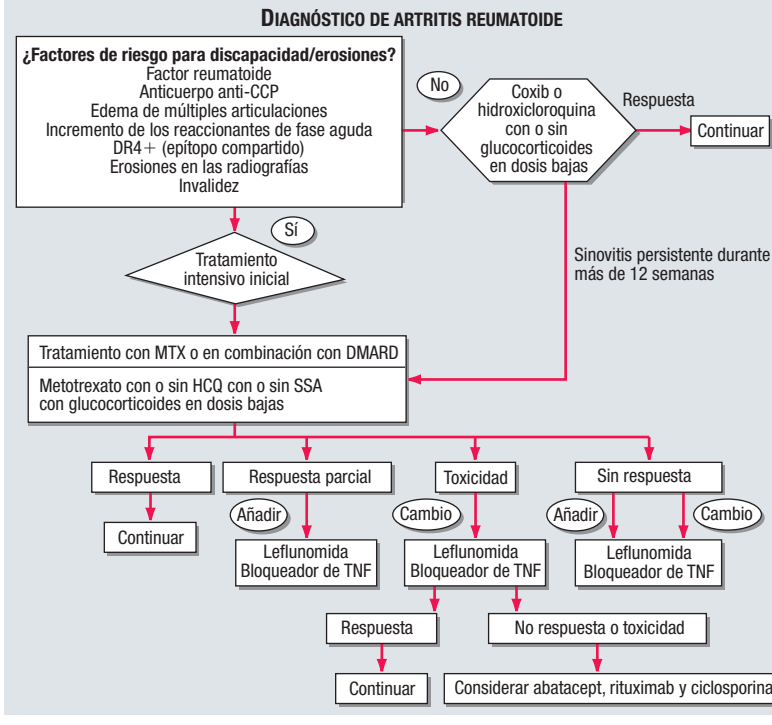


FIGURA 167-1. Algoritmo para el tratamiento médico de la artritis reumatoide. Coxib, inhibidores de la COX-2; DMARD, antirreumático modificador de enfermedad; CCP, polipéptido citrulinado cíclico; MTX, metotrexato; SSA, sulfasalazina; TNF, factor de necrosis tumoral.

en la radiografía y disminuir la discapacidad; conllevan el potencial de infecciones graves y de efectos tóxicos individuales. El antagonista del receptor de IL-1 (anakinra) puede mejorar los signos y los síntomas de artritis reumatoide. El rituximab, un anticuerpo quimérico dirigido contra CD20 que produce agotamiento de los linfocitos B maduros, fue aprobado para utilizarse en individuos con artritis reumatoide en quienes no ha resultado eficaz el tratamiento anti-TNF. El abatacept (CTLA4-Ig) inhibe la activación de los linfocitos T y se puede administrar con o sin metotrexato. Por lo general se administra en los pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento anti-TNF o que tienen contraindicaciones para el mismo.

- Tratamiento inmunodepresor; p. ej., azatioprina, leflunomida, ciclosporina y ciclofosfamida. Por lo general se reserva para los sujetos en quienes no han sido eficaces los DMARD y los agentes biológicos.
- Tratamiento quirúrgico; puede considerarse para la alteración funcional grave debida a la deformidad.

ESCLEROSIS SISTÉMICA (ESCLERODERMIA, SSC)

Definición y patogenia. La esclerosis sistémica (*systemic sclerosis*, SSc) es una enfermedad multiorgánica caracterizada por engrosamiento de la piel (esclerodermia) y afectación distintiva de múlti-

ples órganos internos (sobre todo el tubo digestivo, los pulmones, el corazón y los riñones). No se ha esclarecido la patogenia; implica mecanismos inmunitarios que desencadenan lesión endotelial vascular y activación de fibroblastos.

Manifestaciones clínicas

- *Cutáneas:* edema seguido de fibrosis de la piel (sobre todo extremidades, cara y tronco); telangiectasias; calcinosis, y fenómeno de Raynaud.
- *Artralgias* o *artritis* o *ambas.*
- *Digestivas:* hipomotilidad esofágica; hipofunción intestinal.
- *Pulmonares:* fibrosis, hipertensión pulmonar y alveolitis.
- *Cardiacas:* pericarditis, miocardiopatía y alteraciones en la conducción.
- *Renales:* hipertensión; crisis/insuficiencia renal.

Pueden identificarse dos subgrupos diferentes:

1. *SSc cutánea difusa:* aparición rápida de engrosamiento simétrico de la piel de la parte proximal y distal de las extremidades, la cara y el tronco. Estos pacientes tienen un alto riesgo de sufrir daño visceral al comienzo de la enfermedad.
2. *SSc cutánea circunscrita:* a menudo surge el fenómeno de Raynaud crónico antes de que aparezcan otras manifestaciones; la afectación cutánea está circunscrita a los dedos de las manos (esclerodactilia), la parte distal de la extremidad, los codos y la cara; se asocia a un mejor pronóstico; un subgrupo de SSc circunscrita tiene características del *síndrome CREST* (calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia).

Valoración

- Antecedentes y exploración física con especial atención a la presión arterial (cuyas alteraciones preceden a la nefropatía).
- Estudios de laboratorio: ESR, ANA (patrón anticentromérico asociado a una SSc circunscrita), anticuerpos específicos pueden comprender antitopoisomerasa I (Scl-70), UA.
- Radiografías: radiografías de tórax, esofagografía con bario si procede; las radiografías de la mano pueden mostrar resorción y calcinosis del penacho distal.
- Estudios complementarios: ECG, ecografía, pruebas funcionales pulmonares; considerar la biopsia cutánea.

Rx Tratamiento de la esclerosis sistémica

- Recomendar el uso de ropa tibia y la suspensión del tabaquismo, así como informar sobre las medidas antirreflujo.
- Los antagonistas de los conductos del calcio (p. ej., nifedipina) son de utilidad en el fenómeno de Raynaud. Otros fármacos que podrían ser beneficiosos son sildenafilo, losartán, pasta de nitroglicerina, fluoxetina y bosantán, al igual que la simpatectomía distal.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin converting enzyme*, ACE), muy importantes para controlar la hipertensión y limitar la evolución de la nefropatía.
- Antiácidos, antagonistas H_2, omeprazol y metoclopramida pueden ser de utilidad en el reflujo esofágico.
- D-penicilamina, de utilidad controvertida para reducir el engrosamiento de la piel y evitar la afectación de órganos; no representa ninguna ventaja administrar dosis >125 mg cada tercer día.
- Glucocorticoides, son eficaces para disminuir la evolución de la SSc; están indicados en la miositis inflamatoria o en la pericarditis; las dosis en las primeras etapas de la enfermedad pueden asociarse al desarrollo de crisis renal.
- Ciclofosfamida, mejora la función pulmonar y la supervivencia en individuos con alveolitis.
- El epoprostenol (prostaciclina) y el bosentán (antagonista del receptor de endotelina-I) pueden mejorar la hemodinamia cardiopulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar.

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO MIXTO

Definición. Síndrome caracterizado por una combinación de manifestaciones clínicas similares a las del lupus eritematoso sistémico (*systemic lupus erythematosus*, SLE), la SSc, la polimiositis y la artritis reumatoide; se observan títulos excesivamente altos de anticuerpos circulantes contra una ribonucleoproteína nuclear (*ribonucleoprotein*, RNP). Es motivo de controversia si estas enfermedades constituyen una entidad en verdad distinta o un subgrupo de SLE o SSc.

Manifestaciones clínicas. Fenómeno de Raynaud, poliartritis, edema de las manos o esclerodactilia, disfunción esofágica, fibrosis pulmonar y miopatía inflamatoria. El daño renal se presenta en casi 25% de los casos. Las alteraciones de laboratorio comprenden ANA de titulación alta, títulos muy altos de anticuerpo contra RNP y factor reumatoide positivo en 50% de los pacientes.

Valoración. Similar a la que se realiza en el SLE y la SSc.

Rx Tratamiento de las enfermedades del tejido conjuntivo mixto

Se han publicado pocos datos. El tratamiento depende de las manifestaciones con un criterio similar al que se aplica cuando las manifestaciones se presentan en SLE/SSc/polimiositis/RA.

SÍNDROME DE SJÖGREN

Definición. Un trastorno inmunitario caracterizado por destrucción linfocítica progresiva de las glándulas exocrinas que muy a menudo produce sequedad ocular y bucal sintomática; puede asociarse a manifestaciones extraglandulares; afecta de manera predominante a las mujeres de mediana edad; puede ser primario o secundario cuando ocurre asociado a otras enfermedades autoinmunitarias.

Manifestaciones clínicas

- *Generales:* fatiga.
- *Síntomas de sequedad:* queratoconjuntivitis seca (*keratoconjunctivitis sicca*, KCS) y xerostomía.
- *Sequedad de otras superficies:* nariz, vagina, tráquea y piel.
- *Manifestaciones extraglandulares:* artralgia/artritis, síndrome de Raynaud, linfadenopatía, neumonitis intersticial, vasculitis (por lo general cutánea), nefritis y linfoma.

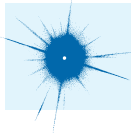
Valoración

- Antecedentes y exploración física: con especial atención a la exploración bucal, ocular y linfática, así como a la presentación de otros trastornos autoinmunitarios.
- La presencia de autoanticuerpos es un dato distintivo de la enfermedad (ANA, RF, anti-Ro y anti-La).
- Otros datos de laboratorio: ESR; biometría hemática; pruebas funcionales renales, hepáticas y tiroideas; electroforesis de proteína sérica (*serum protein electrophoresis*, SPEP) (son frecuentes la hipergammaglobulinemia o la gammapatía monoclonal); examen de orina.
- Estudios oculares: para diagnosticar y cuantificar KCS; prueba de Schirmer, tinción de rosa de Bengala.
- Exploración bucal: flujo salival sin estimulación y exploración dental.
- Biopsia de glándulas salivales labiales: demuestra infiltración linfocítica y destrucción de tejido glandular.

Diagnóstico. Los criterios a menudo comprenden: KCS, xerostomía, manifestaciones serológicas positivas de autoinmunidad. La biopsia labial positiva se considera necesaria en algunas series; debe realizarse en pacientes con datos objetivos de KCS/xerostomía que tienen estudios serológicos negativos.

Tratamiento del síndrome de Sjögren

- Seguimiento periódico por parte del dentista y el oftalmólogo.
- Xeroftalmía: gotas artificiales, ungüentos lubricantes oftálmicos, estimulación local con monofosfato de adenosina cíclico o gotas de ciclosporina.
- Xerostomía: sorbos frecuentes de agua, golosinas sin azúcar.
- Pilocarpina o cevimelina: ayudan a las manifestaciones del síndrome de sequedad.
- Hidroxicloroquina: puede ser de ayuda en las artralgias.
- Glucocorticoides: no son eficaces para los síntomas de sequedad pero pueden ser útiles en el tratamiento de las manifestaciones extraglandulares.



Para una descripción más detallada, véase Hahn BH, Cap. 313, pág. 2075; Lipsky PE, Cap. 314, pág. 2083; Varga J, Cap. 316, pág. 2096; Moutsopoulos HM, Cap. 317, pág. 2107, en HPMI-17.

168 Vasculitis

DEFINICIÓN Y PATOGENIA

Un proceso clinicopatológico caracterizado por inflamación y lesión de los vasos sanguíneos, afectación de la luz vascular y que produce isquemia. Las manifestaciones clínicas dependen del tamaño y la ubicación del vaso afectado. La mayor parte de los síndromes vasculíticos al parecer son mediados por mecanismos inmunitarios. Pueden ser una manifestación primaria o única de una enfermedad o ser consecutivos a otro proceso patológico. Cada uno de los síndromes vasculíticos puede variar de manera considerable en lo que se refiere a las manifestaciones clínicas, la gravedad de la enfermedad, las características histológicas y el tratamiento.

SÍNDROMES DE VASCULITIS PRIMARIA

Granulomatosis de Wegener. Vasculitis granulomatosa de la parte alta y baja del sistema respiratorio aunada a glomerulonefritis; las lesiones de las vías respiratorias superiores que afectan la nariz y los senos paranasales pueden causar secreción nasal purulenta o sanguinolenta, úlceras en la mucosa, perforación del tabique y destrucción cartilaginosa (deformidad nasal en silla de montar). La afectación pulmonar puede ser asintomática u ocasionar tos, hemoptisis y disnea; puede presentarse daño ocular; la glomerulonefritis en ocasiones progresa con rapidez, es asintomática y origina insuficiencia renal.

Síndrome de Churg-Strauss (vasculitis alérgica y granulomatosis). Vasculitis granulomatosa de múltiples órganos y sistemas, sobre todo del pulmón; se caracteriza por asma, eosinofilia periférica, infiltración eosinofílica de tejidos; puede ocurrir glomerulonefritis.

Poliarteritis nudosa (*polyarteritis nodosa*, PAN). Resultan afectadas las arterias musculares de tamaño mediano; a menudo se asocia a aneurismas arteriográficos; suele afectar a arterias renales, hígado, tubo digestivo, nervios periféricos, piel y corazón; puede asociarse a hepatitis B.

Polivasculitis microscópica. Vasculitis de vasos pequeños que puede afectar al glomérulo y a los pulmones; en ocasiones también se afectan los vasos de tamaño mediano.

Arteritis de células gigantes (arteritis temporal). Inflamación de arterias de mediano y de gran calibres; afecta sobre todo a la arteria temporal, pero puede presentarse afectación de vasos periféricos y grandes; los síntomas consisten en cefalea, claudicación mandibular/lingual, hipersensibilidad del cuero cabelludo, fiebre, síntomas musculoesqueléticos (polimialgia reumática); la ceguera súbita por daño de los vasos ópticos es una complicación muy temida.

Arteritis de Takayasu. Vasculitis de las grandes arterias con una gran tendencia a afectar el arco aórtico y sus ramas; es más frecuente en mujeres jóvenes; se presenta con síntomas inflamatorios o isquémicos en los brazos y en el cuello, síntomas inflamatorios generales e insuficiencia aórtica.

Púrpura de Henoch-Schönlein. Se caracteriza por afectación de la piel, el tubo digestivo y los riñones; es más común en los niños; puede reaparecer después de la remisión inicial.

Crioglobulinemia mixta esencial. La mayor parte de los casos se asocia a hepatitis C en la que una respuesta inmunitaria anómala lleva a la formación de crioglobulina; se caracteriza por vasculitis cutánea, artritis, neuropatía periférica y glomerulonefritis.

Vasculitis cutánea idiopática. La vasculitis cutánea se define en términos generales como inflamación de los vasos sanguíneos de la dermis; se debe a la enfermedad subyacente en más del 70% de los casos (véase "Síndromes de vasculitis secundaria", adelante) y 30% se presenta en forma idiopática.

Síndromes vasculíticos diversos

- Enfermedad de Kawasaki (síndrome de ganglios linfáticos mucocutáneos).
- Vasculitis aislada del sistema nervioso central.
- Síndrome de Behçet.
- Síndrome de Cogan.
- Síndromes de solapamiento de polivasculitis.

SÍNDROMES DE VASCULITIS SECUNDARIA

- Vasculitis provocada por fármacos.
- Enfermedad del suero.
- Vasculitis asociada a infecciones y cáncer, enfermedades reumáticas.

VALORACIÓN (Véase figura 168-1)

- Interrogatorio exhaustivo y exploración física: con especial referencia a manifestaciones isquémicas y signos/síntomas generales.
- Estudios de laboratorio: importantes para valorar la afectación de órganos: biometría hemática con recuento diferencial, velocidad de eritrosedimentación, pruebas funcionales renales, examen de orina. Para descartar otras enfermedades también se obtendrá: ANA, factor reumatoide, anticuerpos antimembrana basal glomerular (*anti-glomerular basement membrane*, anti-GBM), estudios serológicos para hepatitis B/C y VIH.
- Autoanticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos (*antineutrophil cytoplasmic autoantibodies*, ANCA): asociados a granulomatosis de Wegener, polivasculitis microscópica y algunos pacientes con síndrome de Churg-Strauss; la presencia de ANCA es complementaria y no debe usarse en vez de la biopsia como un medio para establecer el diagnóstico u orientar las decisiones terapéuticas.
- Radiografías: deben obtenerse radiografías de tórax aun cuando no haya síntomas.
- Diagnósticos: por lo general se establece sólo mediante arteriografía o biopsia de órganos afectados.

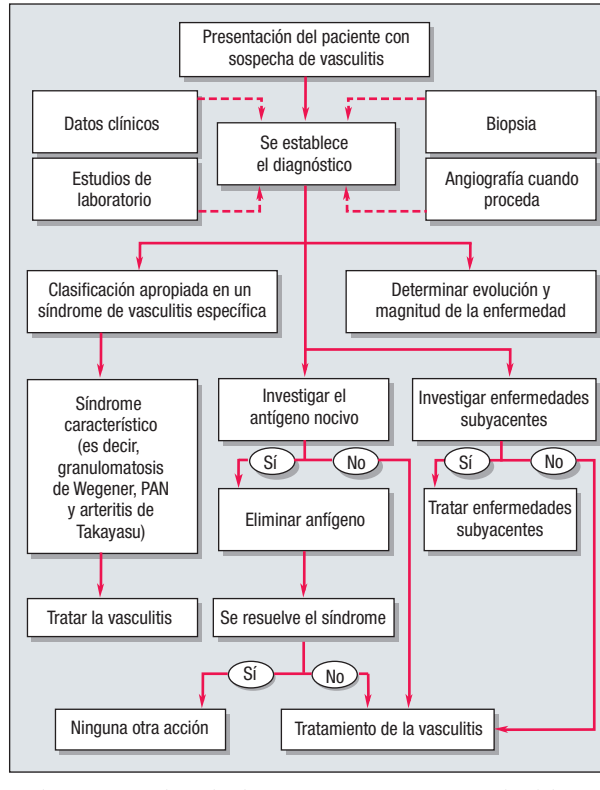


FIGURA 168-1. Algoritmo para el estudio de un paciente en quien se sospecha el diagnóstico de vasculitis. PAN, poliarteritis nudosa.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Está determinado por las manifestaciones orgánicas. En muchos casos comprende infecciones y neoplasias, las cuales deben descartarse antes de comenzar el tratamiento inmunodepresor. Asimismo, deben tenerse en cuenta enfermedades que pueden parecerse a la vasculitis (**cuadro 168-1**).

Rx Tratamiento de la vasculitis

El tratamiento se basa en el síndrome vasculítico específico y la gravedad de las manifestaciones. Se evita el tratamiento inmunodepresor en enfermedades que raras veces producen disfunción irreversible de órganos y sistemas o que por lo general no responden a estos fármacos (p. ej., vasculitis cutánea aislada). Los antivíricos desempeñan un papel importante en el tratamiento de la vasculitis que se presenta con la hepatitis B o la C. Los glucocorticoides por sí solos pueden controlar la arteritis de células gigantes y la arteritis de Takayasu. Los fármacos citotóxicos son muy importantes en los síndromes con afectación potencialmente letal de órganos y sistemas, sobre todo glomerulonefritis activa. Los fármacos que suelen administrarse son:

CUADRO 168-1 TRASTORNOS PARECIDOS A LA VASCULITIS

- Enfermedades infecciosas
  - Endocarditis bacteriana
  - Infección gonocócica diseminada
  - Histoplasmosis pulmonar
  - Coccidioidomicosis
  - Sífilis
  - Enfermedad de Lyme
  - Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas
  - Enfermedad de Whipple
- Coagulopatías/microangiopatías trombóticas
  - Síndrome de anticuerpo antifosfolípido
  - Púrpura trombocitopénica trombótica
- Neoplasias
  - Mixoma auricular
  - Linfoma
  - Carcinomatosis
- Efectos tóxicos de drogas y fármacos
  - Cocaína
  - Anfetamina
  - Alcaloides ergóticos
  - Metisergida
  - Arsénico
- Sarcoidosis
- Enfermedad ateroembólica
- Síndrome de Goodpasture
- Amiloidosis
- Migraña
- Criofibrinogenemia

- Prednisona 1 mg/kg/día al principio y luego se disminuye en forma gradual; se convierte en un esquema de días alternados y se suspende.
- Ciclofosfamida, 2 mg/kg/día, ajustados para evitar una leucopenia grave. Es importante la administración matutina con un gran volumen de líquido para reducir al mínimo los efectos tóxicos sobre la vejiga. El tratamiento debe limitarse a tres a seis meses e ir seguido de la transición a un tratamiento de mantenimiento con metotrexato o azatioprina. La ciclofosfamida intravenosa en dosis intermitentes (1 g/m^2 por mes) es menos eficaz, pero puede considerarse en algunos pacientes que no toleran las dosis diarias.

  Se puede administrar el metotrexato en dosis semanales de hasta 25 mg/semana para lograr la remisión en individuos con granulomatosis de Wegener que no tienen enfermedades que ponen en peligro la vida de inmediato o que no pueden tolerar la ciclofosfamida. También se utiliza para mantener la remisión después de la inducción con ciclofosfamida. No se puede administrar en caso de insuficiencia renal o hepatopatía crónica.
- Azatioprina, 2 mg/kg/día. Menos eficaz en el tratamiento de las enfermedades activas pero ayuda a mantener la remisión tras la inducción con ciclofosfamida.
- La plasmaféresis puede tener un papel complementario en la glomerulonefritis que evoluciona en forma rápida.

Para una descripción más detallada, véase Langford CA, Fauci AS, Cap. 319, pág. 2119, en HPMI-17.

169 Espondilitis anquilosante

DEFINICIÓN

Enfermedad inflamatoria crónica y progresiva de los huesos de la cabeza y tronco cuyo rasgo distintivo es la sacroilitis (por lo general bilateral). También resultan afectadas las articulaciones periféricas y las estructuras extraarticulares. Se presenta más a menudo en varones jóvenes en su segundo o tercer decenio de vida; hay una importante interrelación con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. En Europa, también se conoce como *enfermedad de Marie-Strumpell* o *de Bechterew*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- *Dorsalgia y rigidez:* no se alivia con acostarse, a menudo se presenta por la noche lo que obliga al paciente a abandonar la cama, se agrava por las mañanas, mejora con la actividad, tiene una instauración gradual, dura más de tres meses (a menudo se denominan síntomas de dorsalgia "inflamatoria").
- *Artritis extraaxial:* en la cadera y en los hombros en un 25 a un 35%, hay afectación de otras articulaciones periféricas hasta en un 30%, por lo general es asimétrica.
- *Dolor torácico:* por afectación del esqueleto dorsal y las inserciones musculares.
- *Dolor extraarticular y yuxtaarticular:* se debe a "entesitis": inflamación en la inserción de los tendones y los ligamentos en hueso; a menudo afecta al trocánter mayor, a las crestas ilíacas, las tuberosidades del isquion, los tubérculos tibiales y los tobillos.
- *Datos extraarticulares:* comprenden uveítis anterior aguda en cerca del 20% de los pacientes, aortitis, insuficiencia aórtica, inflamación gastrointestinal, defectos en la conducción cardiaca, amiloidosis, fibrosis pulmonar en ambos lóbulos superiores.
- *Síntomas generales:* puede presentarse fiebre, fatiga y pérdida de peso.
- *Complicaciones neurológicas:* relacionadas con fracturas/luxaciones raquídeas (pueden presentarse incluso con traumatismos menores), subluxación atlantoaxoidea y síndrome de cauda equina.

EXPLORACIÓN FÍSICA

- Hipersensibilidad sobre las articulaciones afectadas.
- Menor expansión torácica.
- Disminución de la flexión anterior de la columna lumbar (prueba de Schober).

VALORACIÓN

- En la mayoría de los pacientes se incrementa la velocidad de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) y la proteína C reactiva.
- Anemia leve.
- Factor reumatoide y ANA negativo.
- El HLA-B27 es de utilidad en pacientes con síntomas inflamatorios del dorso pero con radiografías negativas.
- Radiografías: al principio pueden ser normales. Articulaciones sacroiliacas: por lo general simétricas; erosiones óseas con "seudoensanchamiento" seguidas de fibrosis y anquilosis. Columna vertebral: forma cuadrada de las vértebras; sindesmófitos; osificación del anillo fibroso y del ligamento longitudinal anterior que ocasiona la "columna de bambú". Los sitios de entesitis pueden osificarse y ser visibles en las radiografías. Las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) constituyen un procedimiento de elección cuando las ra-

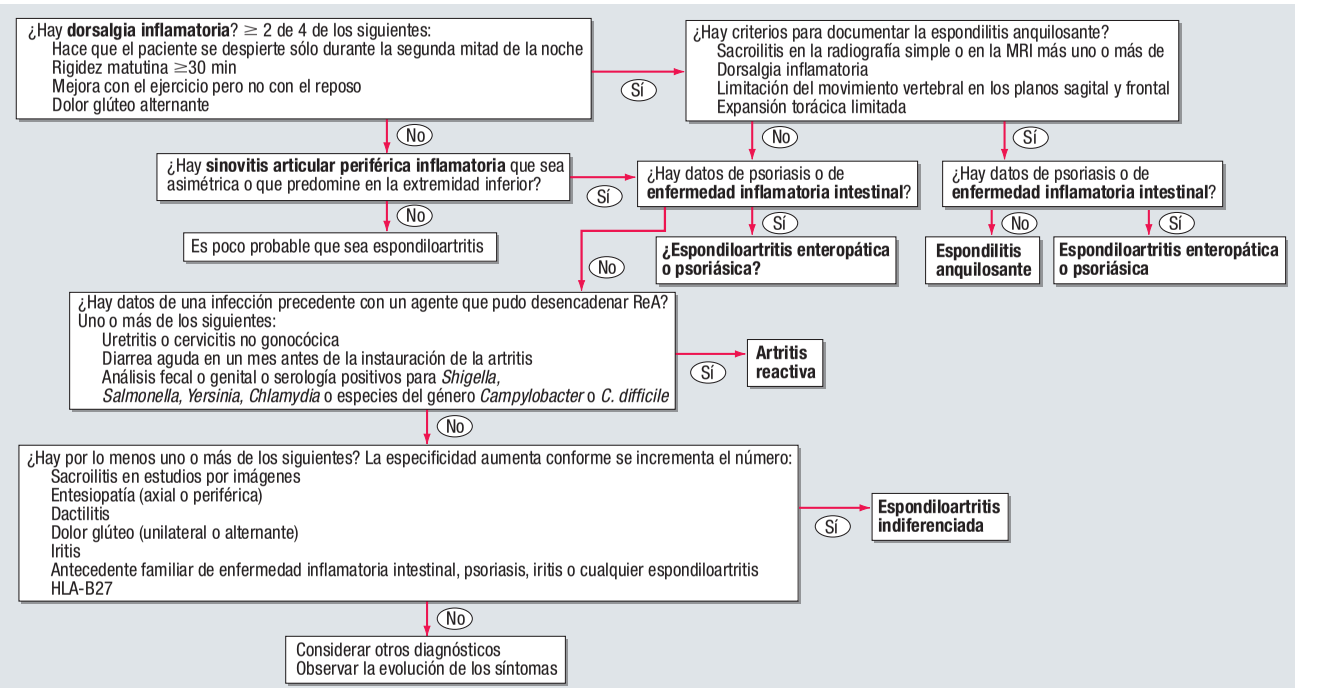


FIGURA 169-1. Algoritmo para el diagnóstico de las espondiloartritis.

diografías simples revelan alteraciones sacroiliacas y pueden mostrar una inflamación intraarticular temprana, cambios cartilaginosos y edema de la médula ósea.

DIAGNÓSTICO

Se utilizan de manera generalizada los criterios de Nueva York modificados: datos radiográficos de sacroilitis más uno de los siguientes: 1) antecedente de síntomas de dorsalgia inflamatoria, 2) limitación del movimiento lumbar y 3) expansión torácica reducida.

Diagnóstico diferencial. Espondiloartropatía asociada a artritis reactiva, artritis psoriásica, artritis enteropática (**fig. 169-1**). Hiperostosis esquelética idiopática difusa.

Rx Tratamiento de la espondilitis anquilosante

- El programa de ejercicios para mantener la postura y la movilidad es importante.
- Se ha observado que los fármacos moduladores del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) (etanercept, infliximab y adalimumab) suprimen la actividad de la enfermedad y mejoran la función.
- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., indometacina, 75 mg de liberación lenta al día o cada 12 h) son de utilidad en la mayoría de los pacientes.
- La sulfasalazina en dosis de 2 a 3 g/día ofrece un beneficio moderado, sobre todo en la artritis periférica.
- El metotrexato se administra de manera generalizada, pero no se ha demostrado su utilidad.
- Los glucocorticoides generales no ofrecen un beneficio terapéutico documentado.
- Se utilizan glucocorticoides intraarticulares en las entesitis persistentes o en la sinovitis periférica; se administran glucocorticoides oculares para la uveítis y en algunos casos se requiere inmunodepresión general; tratamiento quirúrgico de las articulaciones con afectación grave o deformadas.

Para una descripción más detallada, véase Taurog JD, Cap. 318, pág. 2109, en HPMI-17.

170 Artritis psoriásica

DEFINICIÓN

La artritis psoriásica es una artritis inflamatoria crónica que afecta del 5 al 30% de las personas con psoriasis. Algunos individuos, sobre todo aquellos con espondilitis, son portadores del antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. La instauración de la psoriasis por lo general antecede a la aparición de la artritis; cerca del 15 al 20% de los pacientes padece artritis antes de comenzar con la enfermedad cutánea. Se observan cambios en las uñas en 90% de los pacientes con artritis psoriásica.

TIPOS DE AFECTACIÓN ARTICULAR

Hay cinco tipos de afectación articular en la artritis psoriásica (**cuadro 170-1**).

VALORACIÓN

- Pruebas negativas para el factor reumatoide.

CUADRO 170-1 TIPOS DE AFECTACIÓN ARTICULAR EN LA ARTRITIS PSORIÁSICA

- *Oligoartritis asimétrica:* a menudo afecta a las articulaciones interfalángicas distales e interfalángicas proximales (*distal interphalangeal/proximal interphalangeal*, DIP/PIP) de las manos y los pies, las rodillas, las muñecas, los tobillos; puede haber "dedos de salchicha", lo que refleja la inflamación de la vaina tendinosa
- *Poliartritis simétrica* (40%): es parecida a la artritis reumatoide excepto que el factor reumatoide es negativo y no se observan nódulos reumatoideos
- *Afectación predominante de las articulaciones DIP* (15%): alta frecuencia de relación con los cambios ungueales psoriásicos
- "*Artritis mutilante*" (3 a 5%): variante agresiva y destructiva de la artritis con deformidades articulares graves y disolución ósea
- *Espondilitis y/o sacroilitis:* se presenta la afectación axial en 20 a 40% de los pacientes con artritis psoriásica; puede presentarse sin que ocurra artritis periférica

- Anemia hipoproliferativa e incremento de la velocidad de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR).
- Puede haber hiperuricemia.
- Se sospechará infección por VIH en el caso de una enfermedad fulminante.
- El líquido sinovial es de tipo inflamatorio y la biopsia no muestra datos específicos.
- Las manifestaciones radiográficas consisten en erosión en el borde articular, anquilosis ósea, resorción del penacho de las falanges terminales, deformidad "en lápiz en copa" (proliferación ósea en la base de la falange distal con diámetro convergente de la falange proximal), esqueleto axial con sacroilitis asimétrica y sindesmófitos no marginales asimétricos.

DIAGNÓSTICO

Lo indican el tipo de artritis y el carácter inflamatorio, la no identificación de factor reumatoide, las características radiográficas, la presentación de cambios psoriásicos en la piel y en las uñas (fig. 169-1).

Rx Tratamiento de la artritis psoriásica

- El tratamiento coordinado está dirigido a la piel y a las articulaciones.
- Orientación al paciente, fisioterapia y ergoterapia.
- Los fármacos moduladores del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) (etanercept, infliximab y adalimumab) pueden mejorar la enfermedad cutánea y articular y retrasar el avance radiográfico.
- El alefacept en combinación con metotrexato puede ser de utilidad en la afectación cutánea y articular.
- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos.
- Inyecciones intraarticulares de esteroides, útiles en algunas circunstancias. Los glucocorticoides sistémicos raras veces deben administrarse porque pueden provocar una exacerbación de rebote de la enfermedad cutánea al reducir en forma gradual su dosis.
- La eficacia de las sales de oro y de los antipalúdicos es motivo de controversia.
- El metotrexato en dosis de 15 a 25 mg/semana y la sulfasalazina en dosis de 2 a 3 g/día tienen eficacia clínica pero no detienen la erosión ósea.
- La leflunomida es beneficiosa para la enfermedad cutánea y articular.

Para una descripción más detallada, véase Taurog JD, Cap. 318, pág. 2109, en HPMI-17.

171 Artritis reactiva

DEFINICIÓN

La *artritis reactiva* alude a una artritis aguda no purulenta que complica a una infección en otras partes del cuerpo. Se ha utilizado el término sobre todo para referirse a las espondiloartritis consecutivas a infecciones intestinales o urogenitales que se presentan de manera predominante en individuos positivos para HLA-B27. La tríada consistente en artritis, conjuntivitis y uretritis no gonocócica; en un tiempo fue conocida con el epónimo de *síndrome de Fiessenger-Leroy-Reiter*, que en la actualidad sólo es de interés histórico.

PATOGENIA

Hasta 85% de los pacientes posee el aloantígeno de HLA-B27. Se considera que en un individuo con los antecedentes genéticos apropiados, la artritis reactiva puede ser desencadenada por una infección intestinal con alguna de varias especies de *Shigella, Salmonella, Yersinia* y *Campylobacter*; por una infección genitourinaria con *Chlamydia trachomatis*, y tal vez por otros microorganismos infecciosos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La proporción entre los dos sexos tras una infección entérica es de 1:1; sin embargo, la artritis reactiva adquirida por vía genitourinaria predomina en varones jóvenes. En la mayor parte de los casos, los antecedentes revelarán síntomas de infección genitourinaria o intestinal una a cuatro semanas antes del inicio de otras manifestaciones.

Generales: fatiga, malestar, fiebre y pérdida de peso.

Artritis: por lo general aguda, asimétrica, oligoarticular, que afecta de manera predominante a las extremidades inferiores; puede ocurrir sacroilitis.

Entesitis: inflamación en la inserción de los tendones y los ligamentos en el tejido óseo; a menudo hay dactilitis o "dedo de salchicha", fascitis plantar y tendinitis de Aquiles.

Manifestaciones oculares: conjuntivitis, por lo general mínima; raras veces se presenta uveítis, queratitis y neuritis óptica.

Uretritis: secreción intermitente y puede ser asintomática.

Otras manifestaciones urogenitales: prostatitis, cervicitis y salpingitis.

Lesiones mucocutáneas: lesiones indoloras en el glande (*balanitis circinada*) y la mucosa bucal en cerca de un tercio de los pacientes; *queratodermia blenorrágica:* vesículas cutáneas que se vuelven hiperqueratósicas, más frecuentes en las plantas de los pies y en las palmas de las manos.

Manifestaciones infrecuentes: pleuropericarditis, insuficiencia aórtica, manifestaciones neurológicas y amiloidosis secundaria.

La artritis reactiva se asocia y puede ser signo y síntoma principal de la infección por VIH.

VALORACIÓN

- Se debe investigar la infección desencadenante mediante cultivo, estudio serológico o métodos moleculares según lo indiquen los datos clínicos.
- Factor reumatoide y ANA negativos.
- Puede presentarse anemia leve, leucocitosis e incremento de la ESR.
- HLA-B27 es conveniente en casos atípicos.
- Se debe llevar a cabo la detección sistemática de VIH en todos los pacientes.

- Análisis de líquido sinovial: a menudo muy inflamatorios; negativos para cristales o infecciones.
- Radiografías: pueden observarse erosiones con formación de hueso perióstico nuevo, osificación de los tendones y sacroilitis (con frecuencia unilateral).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Comprende artritis séptica (por gramnegativos y grampositivos), artritis gonocócica, artritis por cristales y artritis psoriásica (fig. 169-1).

Rx Tratamiento de la artritis reactiva

- Los análisis comparativos no han logrado demostrar ninguna ventaja de los antibióticos en la artritis reactiva. La antibioticoterapia inmediata de la artritis aguda por *Chlamydia* puede prevenir la artritis reactiva subsiguiente.
- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., indometacina, 25 a 50 mg orales cada 8 h) son de utilidad en la mayoría de los pacientes.
- Glucocorticoides intraarticulares.
- La sulfasalazina, hasta 3 g/día en dosis fraccionadas es de ayuda en algunos individuos con artritis persistente.
- El tratamiento citotóxico, como con azatioprina (1 a 2 [mg/kg/día]) o metotrexato (7.5 a 15 mg/semana) puede considerarse en la enfermedad debilitante resistente a otras modalidades; está contraindicado en la infección por VIH.
- En algunos casos de uveítis se necesita tratamiento con glucocorticoides oculares o sistémicos.

PRONÓSTICO

El pronóstico es variable; del 30 al 60% tendrá enfermedad recurrente o persistente y del 15 al 25% sufrirá invalidez permanente.

Para una descripción más detallada, véase Taurog JD, Cap. 318, pág. 2109, en HPMI-17.

172 Artrosis

DEFINICIÓN

La artrosis es un trastorno caracterizado por una deficiencia articular progresiva en la que todas las estructuras de la articulación han experimentado un cambio patológico. La condición obligatoria patológica de la artrosis es la pérdida del cartílago articular hialino que se acompaña de un aumento del espesor y esclerosis de la placa ósea subcondral, proliferación de osteofitos en el borde articular, estiramiento de la cápsula articular y debilidad de los músculos que unen la articulación. Hay múltiples vías que llevan a la artrosis, pero el paso inicial suele ser una lesión articular en el contexto de una falla de los mecanismos protectores.

EPIDEMIOLOGÍA

La artrosis es el tipo de artritis más frecuente. Su prevalencia guarda una relación notable con la edad y es mucho más frecuente en mujeres que en varones. La vulnerabilidad articular y la carga articular son los dos principales factores de riesgo que contribuyen a la artrosis. Dichos factores están condicionados a aspectos como edad, género sexual femenino, raza, factores genéticos y nutricionales, traumatismo articular, lesiones previas, alineación anormal, deficiencias propioceptivas y obesidad.

PATOGENIA

Los cambios iniciales de la artrosis pueden comenzar en el cartílago. Los dos principales componentes del cartílago son colágeno de tipo 2, que proporciona fuerza tensora, y agrecano, un proteoglucano. El cartílago en la artrosis se caracteriza por un agotamiento gradual de agrecano, desdoblamiento de la matriz de colágeno y pérdida del colágeno de tipo 2, lo que lleva a una mayor vulnerabilidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La artrosis puede afectar casi a cualquier articulación, pero por lo general se presenta en articulaciones que sostienen peso y que se utilizan con frecuencia como la rodilla, la cadera, la columna vertebral y las manos. Las articulaciones de las manos que se afectan más a menudo son las interfalángicas distales, interfalángicas proximales o las carpometacarpianas del primer dedo (base del pulgar); la afectación de la articulación metacarpofalángica es infrecuente.

Síntomas

- Dolor relacionado con el uso que afecta a una o algunas articulaciones (el dolor en reposo y nocturno son menos frecuentes).
- Puede presentarse rigidez después del reposo o por la mañana pero suele ser breve (<30 min).
- Pérdida del movimiento articular o limitación funcional.
- Inestabilidad articular.
- Deformidad articular.
- Crepitación articular.

Exploración física

- Monoartritis crónica u oligoartritis y poliartritis asimétrica.
- Edemas firmes u "óseos" de los bordes de las articulaciones, por ejemplo, nódulos de Heberden (interfalángicas distales de la mano) o nódulos de Bouchard (interfalángicas proximales de la mano).
- Puede presentarse sinovitis leve con un derrame sin inflamación pero es rara.
- Crepitación: crepitaciones audibles o crepitaciones de la articulación con el movimiento pasivo o activo.
- Deformidad, por ejemplo, la artrosis de la rodilla puede afectar a los compartimientos medial, lateral o patelofemoral y ocasionar deformidades en varo o en valgo.
- Restricción del movimiento, por ejemplo, limitación de la rotación interna de la cadera.
- Pueden observarse alteraciones neurológicas objetivas con la afectación de la columna vertebral (afecta a discos intervertebrales, articulaciones apofisiarias y ligamentos paravertebrales).

VALORACIÓN

- Los estudios de laboratorio sistemáticos suelen ser normales.
- La ESR casi siempre es normal pero puede incrementarse en pacientes con sinovitis.
- El factor reumatoide y los estudios de ANA son negativos.
- El líquido articular es de color de paja con una buena viscosidad; leucocitos en el líquido <1 000/μl; es conveniente descartar la artritis provocada por cristales, la artritis inflamatoria o la infección.

- Las radiografías son normales al principio pero a medida que evoluciona la enfermedad muestran una estenosis del espacio articular, esclerosis ósea subcondral, quistes subcondrales y osteofitos. Las erosiones son diferentes a las de la artritis reumatoide y la psoriásica ya que ocurren en la posición subcondral a lo largo de la porción central de la superficie articular.

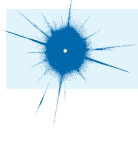
DIAGNÓSTICO

Por lo general se establece con base en la distribución de la afectación articular. Los datos radiográficos, las pruebas de laboratorio normales y los datos de líquido sinovial son útiles cuando los signos indican una artritis inflamatoria.

Diagnóstico diferencial. Osteonecrosis, articulación de Charcot, artritis reumatoide, artritis psoriásica y artritis provocada por cristales.

Rx Tratamiento de la artrosis

- Meta del tratamiento: aliviar el dolor y reducir al mínimo la pérdida de la función física.
- Las estrategias no farmacoterapéuticas dirigidas a modificar la carga ejercida a través de la articulación dolorosa consisten en orientación al paciente, reducción de peso, uso asociado de muletas y otros dispositivos de apoyo, ejercicios isométricos para fortalecer los músculos alrededor de las articulaciones afectadas, ortosis para corregir la alineación anormal.
- La crema de capsaicina tópica puede ayudar a aliviar el dolor de las manos o las rodillas.
- Paracetamol, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) e inhibidores de la COX-2, se deben comparar los riesgos con los beneficios individuales.
- Tramadol: puede considerarse en individuos cuyos síntomas no se controlan de manera adecuada con NSAID; puesto que es un agonista opiáceo sintético, la habituación representa un posible motivo de preocupación.
- Glucocorticoides intraarticulares, pueden brindar alivio sintomático pero por lo general son de acción breve.
- Hialuronina intraarticular, puede administrarse para la artrosis sintomática de la rodilla y la cadera, pero es motivo de controversia su eficacia aparte de su efecto placebo.
- Glucosamina y condroitín, aunque se venden de manera generalizada, no están aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para utilizarse en la artrosis. No se han documentado pruebas de su eficacia.
- Los glucocorticoides sistémicos no son de utilidad en el tratamiento de la artrosis.
- Desbridamiento y lavado artroscópico: puede ser beneficioso en el subgrupo de pacientes con artrosis de la rodilla en quienes la destrucción del menisco ocasiona síntomas mecánicos como traba o pandeo. En los individuos que no tienen síntomas mecánicos, esta modalidad al parecer no ofrece más ventajas que el placebo.
- Se puede considerar el reemplazo quirúrgico de la articulación en los enfermos con artrosis avanzada, que tienen dolor y disfunción resistentes al tratamiento médico intensivo.



Para una descripción más detallada, véase Felson DT, Cap. 326, pág. 2158, en HPMI-17.

173 Gota, seudogota y enfermedades relacionadas

GOTA

DEFINICIÓN

La gota es una enfermedad metabólica que afecta con más frecuencia a varones desde mediana edad hasta ancianos y a posmenopáusicas. La hiperuricemia es el dato biológico distintivo de la gota. Cuando se presenta, el plasma y los líquidos extracelulares se supersaturan de ácido úrico, lo que, en las condiciones adecuadas, puede cristalizarse y ocasionar una serie de manifestaciones clínicas que aparecen en forma individual o combinada.

PATOGENIA

El ácido úrico es el producto terminal de la degradación de nucleótido de purina; su producción guarda una estrecha relación con las vías del metabolismo de la purina, y la concentración intracelular de 5-fosforribosil-1-pirofosfato (*phosphoribosylpyrophosphate*, PRPT) es el principal factor que determina la tasa de biosíntesis de ácido úrico. El ácido úrico es excretado sobre todo por el riñón a través de mecanismos de filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción. Por consiguiente, puede surgir hiperuricemia en una amplia variedad de circunstancias que ocasionan sobreproducción o una menor expresión de ácido úrico o una combinación de los dos (véase cuadro 353-2, pág. 2445, en HPMI-17).

Artritis gotosa aguda. Los cristales de urato monosódico (*monosodium urate*, MSU) presentes en la articulación son fagocitados por los leucocitos; la liberación de mediadores inflamatorios y de enzimas lisosómicas lleva a la incorporación de más fagocitos en la articulación y a la inflamación sinovial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Artritis aguda: la manifestación clínica inicial más frecuente de la gota. Por lo general, afecta en principio a una articulación, pero puede ser poliarticular en los episodios subsiguientes. La primera articulación metatarsofalángica (*podagra*) suele ser afectada. La gota aguda a menudo comienza por la noche con un dolor intenso, edema, calor e hipersensibilidad. La crisis por lo general desaparecerá en forma espontánea después de tres a 10 días. Si bien algunos pacientes tienen una sola crisis, la mayoría presenta episodios recidivantes con intervalos de duración variable y sin síntomas entre una crisis y otra. La crisis aguda puede ser desencadenada por exceso de alimentos, traumatismo, cirugía, ingestión excesiva de etanol, tratamiento hipouricémico y enfermedades médicas graves como infarto de miocardio y accidente vascular cerebral.

Artritis crónica: una proporción de los pacientes con gota puede tener una sinovitis crónica no simétrica; pocas veces es la única manifestación. También se puede manifestar por *tofos* periarticulares (agregados de cristales de MSU rodeados por una reacción inflamatoria de células gigantes). Se presenta en el contexto de una gota crónica.

Tofos extraarticulares: a menudo se presentan en la bolsa del olécranon, la hélice y la antihélice de las orejas, la superficie cubital del antebrazo y el tendón de Aquiles.

Tenosinovitis:

Nefropatía por uratos: se depositan cristales de MSU en el intersticio y en las pirámides renales. Puede ocasionar insuficiencia renal crónica.

Nefropatía aguda por ácido úrico: causa reversible de insuficiencia renal aguda debida a la precipitación de urato en los túbulos; los individuos que reciben tratamiento citotóxico de enfermedades neoplásicas están en riesgo.

Nefrolitiasis por ácido úrico: ocasiona 10% de los cálculos renales en Estados Unidos.

DIAGNÓSTICO

- Análisis de líquido sinovial: debe llevarse a cabo para confirmar gota aun cuando el aspecto clínico sea muy sospechoso; se realiza aspiración de la articulación y se demuestran mediante microscopia polarizante los cristales de MSU intracelulares y extracelulares de forma de aguja con birrefringencia negativa. Debe realizarse la tinción de Gram y el cultivo en todo líquido para descartar infección. Los cristales de MSU también pueden demostrarse en las articulaciones con afección crónica o en los depósitos tofáceos.
- Ácido úrico sérico: las concentraciones normales no descartan gota.
- Ácido úrico urinario: la excreción >800 mg/día con una alimentación regular sin la administración de fármacos indica una producción excesiva.
- Detección sistemática de factores de riesgo o secuelas: análisis general de orina; creatinina sérica, pruebas funcionales hepáticas, glucemia y lípidos; biometría hemática completa.
- Si se sospecha una producción excesiva, puede ser necesaria la determinación de la transferasa de hipoxantina guanina fosforribosil (*hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase*, HGPRT) y de las concentraciones de PRPP.
- Radiografías de las articulaciones: pueden demostrar cambios quísticos, erosiones con bordes escleróticos en la artritis crónica avanzada.
- Si hay indicios de cálculos renales se obtiene una placa simple del abdomen (los cálculos a menudo son radiolúcidos) y tal vez una pielografía intravenosa (*intravenous pielography*, IVP).
- Análisis químico de los cálculos renales.

Diagnóstico diferencial. Artritis séptica, artritis reactiva, enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio (*calcium pyrophosphate deposition*, CPPD) y artritis reumatoide.

Rx Tratamiento de la gota

Hiperuricemia asintomática

Dado que sólo alrededor del 5% de los individuos hiperuricémicos padece gota, no está indicado el tratamiento de la hiperuricemia asintomática. Son excepciones los pacientes que van a recibir tratamiento citotóxico por neoplasias.

Artritis gotosa aguda

El tratamiento se administra sólo para el alivio sintomático ya que las crisis ceden y se resuelven en forma espontánea. En cada paciente debe tenerse en cuenta la toxicidad del tratamiento.

- Analgesia.
- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) constituyen el tratamiento de elección cuando no están contraindicados.
- Colchicina: por lo general sólo es eficaz en las 24 h de iniciada la crisis; la sobredosis puede tener efectos secundarios letales; su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal, citopenia, pruebas funcionales hepáticas con valores >2 lo normal y septicemia. Se administra por vía oral, 0.6 mg cada hora hasta que el enfermo mejore, tenga efectos secundarios digestivos o se alcance una dosis máxima de 4 mg. Administración intravenosa, es peligrosa y debe evitarse; si se utiliza, se administran no más de 2 mg en 24 h y ningún otro fármaco durante los siete días siguientes; nunca debe administrarse por vía intravenosa en un paciente que ha recibido colchicina por vía oral.
- Glucocorticoides intraarticulares: debe descartarse artritis séptica antes de la inyección.
- Glucocorticoides sistémicos: puede considerarse la reducción gradual breve en pacientes con una crisis de gota poliarticular en quienes están contraindicadas otras modalidades y en los que se ha descartado infección articular o sistémica.

Fármacos hipouricemiantes

Las indicaciones para iniciar el tratamiento de reducción del ácido úrico consisten en artritis gotosa aguda con recidivas frecuentes, artritis gotosa poliarticular, gota tofácea, cálculos renales y profilaxis durante el tratamiento citotóxico. No se debe iniciar durante una crisis aguda. El inicio puede desencadenar una exacerbación aguda; considerar la colchicina oral en forma concomitante en dosis de 0.6 mg cada día hasta que el ácido úrico llegue a <5.0 mg/100 ml y luego se suspende.

1. *Alopurinol:* disminuye la síntesis de ácido úrico mediante la inhibición de la oxidasa de xantina. Debe reducirse la dosis en caso de insuficiencia renal. Tiene efectos secundarios significativos e interacciones medicamentosas importantes.
2. *Fármacos uricosúricos* (probenecid y sulfinpirazona): aumentan la excreción de ácido úrico al inhibir su reabsorción tubular; ineficaces en la insuficiencia renal; no deben utilizarse en estas circunstancias: edad >60 años, cálculos renales, tofos, aumento de la excreción urinaria de ácido úrico y profilaxis de tratamiento citotóxico.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CPPD (SEUDOGOTA)

DEFINICIÓN Y PATOGENIA

La seudogota se caracteriza por una artropatía inflamatoria aguda y crónica que suele afectar a individuos de mayor edad. La rodilla y otras articulaciones de gran tamaño son las que suelen afectarse con más frecuencia. Pueden visualizarse depósitos de calcio en el cartílago articular (*condrocalcinosis*) en las radiografías; no siempre hay síntomas asociados.

La seudogota muy a menudo es idiopática pero puede asociarse a otros trastornos (**cuadro 173-1**).

Se piensa que los cristales no se forman en el líquido sinovial sino que tal vez se desprenden del cartílago articular hacia el espacio articular, donde son fagocitados por neutrófilos y desencadenan una respuesta inflamatoria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- *Artritis aguda por CPPD ("seudogota"):* la rodilla es la afectada con más frecuencia, pero es poliarticular en dos tercios de los casos; la articulación afectada es eritematosa, edematosa, tibia y dolorosa. La mayoría de los pacientes tiene datos de condrocalcinosis.

CUADRO 173-1 TRASTORNOS ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD POR DIHIDRATO DE PIROFOSFATO DE CALCIO

Envejecimiento
Relacionada con enfermedad
Hiperparatiroidismo primario
Hemocromatosis
Hipofosfatasia
Hipomagnesiemia
Gota crónica
Posmenisquectomía
Displasias epifisiarias
Hereditarias: eslovaca-húngara, española, hispanoamericana (argentina,[a] colombiana y chilena), francesa,[a] sueca, holandesa, canadiense, mexicano-estadounidense, italiana-estadounidense,[a] germana-estadounidense, japonesa, tunecina, judía e inglesa.[a]

[a] Mutaciones en el gen *ANKH*.

- *Artropatía crónica:* cambios degenerativos progresivos en múltiples articulaciones; en ocasiones se parece a la artrosis. La distribución articular puede indicar una CPPD con sitios frecuentes como rodilla, muñeca, articulaciones metacarpofalángicas, cadera y hombros.
- *Sinovitis proliferativa simétrica:* se observa en las formas familiares con un inicio temprano; en términos clínicos es similar a la artritis reumatoide.
- *Calcificación de discos intervertebrales y ligamentos.*
- *Estenosis raquídea.*

DIAGNÓSTICO

- Análisis de líquido sinovial, demostración de cristales de dihidrato de pirofosfato de calcio que aparecen como pequeños bastones romos, romboides y cuboides con birrefringencia débilmente positiva en el examen con microscopio polarizante.
- Las radiografías demuestran condrocalcinosis y cambios degenerativos (estenosis del espacio articular, esclerosis y quistes subcondrales).
- Deben tenerse en cuenta las causas secundarias de seudogota en pacientes <50 años de edad.

Diagnóstico diferencial. Artrosis, artritis reumatoide, gota y artritis séptica.

Rx Tratamiento de la seudogota

- NSAID.
- Inyección intraarticular de glucocorticoides.
- La colchicina tiene una eficacia variable.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE APATITA DE CALCIO

La apatita es el principal mineral del hueso normal y de los dientes. La acumulación anormal puede presentarse en una amplia variedad de circunstancias clínicas (**cuadro 173-2**). La apatita es un factor importante en el *hombro de Milwaukee*, una artropatía destructiva del anciano que ocurre en los hombros y en las rodillas. Los cristales de apatita son pequeños; las aglomeraciones pueden

CUADRO 173-2 TRASTORNOS ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE APATITA

Envejecimiento
Artrosis
Derrames hemorrágicos del hombro en los ancianos (hombro de Milwaukee)
Artropatía destructiva
Tendinitis y bursitis
Calcinosis tumoral (casos esporádicos)
Relacionada con enfermedad
Hiperparatiroidismo
Síndrome de la leche y los alcalinos
Insuficiencia renal/diálisis a largo plazo
Enfermedades del tejido conjuntivo (p. ej., esclerosis sistémica, miositis idiopática, lupus eritematoso sistémico)
Calcificación heterotópica consecutiva a complicaciones neurológicas graves (p. ej., accidente vascular cerebral y lesión de la médula espinal)
Hereditarios
Bursitis y artritis
Calcinosis tumoral
Fibrodisplasia osificante progresiva

teñirse de color púrpura en la tinción de Wright y de color rojo brillante con rojo de alizarina. Para la identificación definitiva se necesita el microscopio electrónico o los estudios de difracción de rayos X. El aspecto radiográfico semeja a la CPPD. *Tratamiento:* NSAID, aspiración repetida y reposo de la articulación afectada.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE OXALATO DE CALCIO

Los cristales de CaOx pueden depositarse en las articulaciones en la oxalosis primaria (rara) o en la oxalosis secundaria (como complicación de la nefropatía terminal). Es un síndrome clínico similar a la gota y a la seudogota. *Tratamiento:* eficacia mínima.

Para una descripción más detallada, véase Wortmann RL, Cap. 353, pág. 2444, y Schumacher HR, Chen LX, Cap. 327, pág. 2165, en HPMI-17.

174 Otros trastornos musculoesqueléticos

ARTRITIS ENTEROPÁTICA

La artritis periférica y axial puede asociarse a las enfermedades inflamatorias intestinales (*inflammatory bowel disease*, IBD) como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. La artritis se presenta después o antes que comiencen los síntomas intestinales. La artritis periférica es episódica, asimétrica y muy a menudo afecta la rodilla y el tobillo. Las crisis por lo general ceden a las varias semanas y es característico que se resuelvan por completo sin lesión articular residual. La entesitis (inflamación en la inserción de tendones y ligamentos en los huesos) puede manifestarse con "dedo de salchicha", tendinitis de Aquiles y fascitis plantar. La afectación axial puede manifestarse como espondilitis o sacroilitis (a menudo simétrica), o ambas. Los datos de laboratorio son inespecíficos; no se identifica factor reumatoide (*rheumatoid factor*, RF); sólo entre el 30 y el 70% de los afectados es HLA-B27 positivo; las radiografías de las articulaciones periféricas suelen ser normales; con frecuencia el daño axial es indistinguible de la espondilitis anquilosante (fig. 169-1).

Rx Tratamiento de la artritis enteropática

Se dirige a la enfermedad inflamatoria intestinal subyacente; los antiinflamatorios no esteroideos alivian los síntomas articulares pero pueden desencadenar exacerbaciones de IBD; la sulfasalazina es de utilidad en la artritis periférica; el tratamiento de la enfermedad de Crohn con infliximab o adalimumab ha mejorado la artritis.

Enfermedad de Whipple. Se caracteriza por artritis hasta en 75% de los casos, la cual suele preceder a la aparición de otros síntomas. Por lo general es oligoarticular o poliarticular, simétrica y transitoria pero puede volverse crónica. Las manifestaciones articulares responden a la antibioticoterapia.

ARTROPATÍA NEUROPÁTICA

Esta artropatía destructiva grave, también conocida como *articulación de Charcot*, ocurre en las articulaciones carentes del sentido del dolor y de la posición; puede presentarse en la neuropatía diabética, en la tabes dorsal, la siringomielia, la amiloidosis y las lesiones de la médula espinal o de nervios periféricos. La distribución depende de la artropatía subyacente. Los derrames articulares casi nunca son inflamatorios pero pueden ser hemorrágicos. Algunas veces las radiografías revelan resorción ósea o formación de hueso nuevo con luxación y fragmentación de huesos.

Rx Tratamiento de la artropatía neuropática

Estabilización de la articulación; la fusión quirúrgica puede mejorar la función.

POLICONDRITIS RECURRENTE

Un trastorno idiopático caracterizado por la inflamación recidivante de estructuras cartilaginosas. Las manifestaciones cardinales consisten en afectación de los oídos y la nariz con deformidades de oreja inestable y de nariz en silla de montar, inflamación y colapso de los anillos cartilaginosos traqueales y bronquiales, poliartritis episódica y no deformante asimétrica. Otras manifestaciones consisten en escleritis, conjuntivitis, iritis, queratitis, insuficiencia aórtica, glomerulonefritis y otras características de vasculitis sistémica. El inicio suele ser brusco con la aparición de uno a dos sitios de inflamación cartilaginosa. El diagnóstico se establece por los datos clínicos y puede confirmarse mediante biopsia del cartílago afectado.

Rx Tratamiento de la policondritis recurrente

Los glucocorticoides (40 a 60 mg de prednisona al día con reducción gradual subsiguiente) pueden suprimir las manifestaciones agudas y disminuir la gravedad y la frecuencia de las recurrencias. Los fármacos citotóxicos se reservan para la enfermedad que no responde al tratamiento o para los pacientes que necesitan dosis altas de glucocorticoides. Cuando la obstrucción respiratoria es grave, es necesaria la traqueostomía.

OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA

El síndrome consiste en formación de hueso perióstico nuevo, hipocratismo digital y artritis. Muy a menudo se presenta asociada a carcinoma pulmonar pero también ocurre en caso de neumopatía o hepatopatía crónica; enfermedades congénitas del corazón, los pulmones o el hígado en los niños; y formas idiopáticas y familiares. Los síntomas consisten en sensación urente y dolor sordo que es más acentuado en las extremidades distales. Las radiografías muestran engrosamiento perióstico con formación de hueso nuevo en los extremos distales de los huesos largos.

Rx Tratamiento de la osteoartropatía hipertrófica

Se identifica y se trata el trastorno asociado; el ácido acetilsalicílico, los antiinflamatorios no esteroideos, otros analgésicos, la vagotomía o el bloqueo de nervio percutáneo ayudan a aliviar los síntomas.

FIBROMIALGIA

Un trastorno frecuente caracterizado por dolor musculoesquelético difuso y crónico, adolorimiento, rigidez, parestesia, alteraciones en el sueño y tendencia a la fatiga junto con múltiples puntos

dolorosos. Es más frecuente en las mujeres que en los varones; el diagnóstico se establece por los datos clínicos; la valoración revela puntos neurálgicos en los tejidos blandos pero sin alteraciones objetivas en las articulaciones en la exploración física, en el laboratorio o en las radiografías.

Rx Tratamiento de la fibromialgia

Benzodiazepinas o tricíclicos para el trastorno del sueño, medidas locales (calor, masaje, inyección de puntos neurálgicos) y antiinflamatorios no esteroideos.

POLIMIALGIA REUMÁTICA

Síndrome clínico caracterizado por adolorimiento y rigidez matutina en el cinturón del hombro, el cinturón de la cadera o en el cuello durante más de un mes, aumento de la velocidad de eritrosedimentación y una respuesta rápida a la prednisona en dosis baja (15 mg cada día). Muy pocas veces se presenta antes de los 50 años de edad; es más frecuente en las mujeres. Algunas veces, la polimialgia reumática se presenta asociada a arteritis de células gigantes (temporal), que exige tratamiento con dosis más altas de prednisona. La valoración debe incluir un interrogatorio cuidadoso para investigar síntomas indicativos de arteritis de células gigantes (cap. 169); velocidad de eritrosedimentación; los estudios de laboratorio para descartar otros procesos suelen consistir en RF, ANA, biometría hemática, fosfocinasa de creatina (*creatin phosphokinase*, CPK), electroforesis de proteína sérica, y pruebas funcionales renales, hepáticas y tiroideas.

Rx Tratamiento de la polimialgia reumática

Los pacientes mejoran en forma rápida con prednisona, 10 a 20 mg cada 24 h, pero algunos necesitan tratamiento en el transcurso de meses a años.

OSTEONECROSIS (NECROSIS AVASCULAR)

Es causada por la necrosis de elementos celulares de hueso y se considera que se debe a alteraciones en el aporte sanguíneo. Algunos de los factores que se relacionan a menudo con este problema son tratamiento con glucocorticoides, enfermedades del tejido conjuntivo, traumatismo, anemia drepanocítica, embolización y consumo de alcohol. Los sitios por lo general afectados son las cabezas del fémur y del húmero, los cóndilos femorales y la parte proximal de la tibia. La afectación de la cadera es bilateral en más del 50% de los casos. La presentación clínica suele ser dolor articular de inicio repentino. Los primeros cambios no son visibles en la radiografía simple y se visualizan mejor en las imágenes por resonancia magnética; en las etapas ulteriores se demuestra colapso óseo ("signo de semiluna"), aplanamiento de la superficie articular con pérdida del espacio articular.

Rx Tratamiento de la osteonecrosis

El soporte de peso limitado no ofrece una ventaja clara; se administran antiinflamatorios no esteroideos como tratamiento sintomático. Pueden considerarse los procedimientos quirúrgicos para mejorar el flujo sanguíneo en las primeras etapas de la enfermedad, pero su eficacia es controvertible; a veces es necesario el reemplazo articular en las etapas avanzadas de la enfermedad cuando el dolor no responde a otras medidas.

TRASTORNOS PERIARTICULARES

Bursitis. Inflamación del saco de la bolsa de pared delgada que rodea a los tendones y a los músculos sobre las prominencias óseas. Es común la afectación de las bolsas subacromial y del troquíter.

Rx Tratamiento de la bursitis

Prevención de los trastornos agravantes, reposo, antiinflamatorios no esteroideos e inyecciones locales de glucocorticoides.

Tendinitis. Puede afectar casi cualquier tendón, pero a menudo daña los tendones del manguito de los rotadores alrededor del hombro, sobre todo el supraespinoso. El dolor es sordo y constante pero se vuelve agudo y brusco cuando se comprime el tendón por debajo del acromion.

Rx Tratamiento de la tendinitis

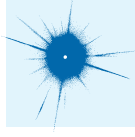
Los antiinflamatorios no esteroideos, la inyección de glucocorticoides y la fisioterapia son de utilidad. Los tendones del manguito de los rotadores o el tendón del bíceps pueden romperse en forma aguda y a menudo requieren reparación quirúrgica.

Tendinitis calcificada. Resultado del depósito de las sales de calcio en tendones, por lo general el supraespinoso. El dolor resultante puede ser súbito e intenso.

Capsulitis adhesiva ("hombro congelado"). Se debe a trastornos que exigen inmovilidad prolongada de la articulación del hombro. El hombro está doloroso e hipersensible a la palpación y la amplitud de los movimientos activo y pasivo es reducida.

Rx Tratamiento de la capsulitis adhesiva

En ocasiones la mejoría es espontánea; los antiinflamatorios no esteroideos, las inyecciones locales de glucocorticoides y la fisioterapia son de utilidad.



Para una descripción más detallada, véase Taurog JD, Cap. 318, pág. 2109; Langford CA, Gilliland BC, Cap. 329, pág. 2175; Langford CA, Gilliland BC, Cap. 330, pág. 2177; Langford CA, Gilliland BC, Cap. 331, pág. 2184, y Langford CA, Gilliland BC, Cap. 321, pág. 2133, en HPMI-17.

175 Sarcoidosis

DEFINICIÓN

Una enfermedad multiorgánica inflamatoria caracterizada por granulomas no caseificantes de origen desconocido.

FISIOPATOLOGÍA

Se desconoce la causa del sarcoide; pruebas actuales indican que el desencadenamiento de una respuesta inflamatoria por un antígeno no identificado en un huésped con susceptibilidad genética

es la causa de la enfermedad. El granuloma es el dato patológico distintivo de la sarcoidosis. La respuesta inflamatoria inicial es una afluencia de linfocitos T cooperadores y una acumulación de monocitos activados. Esto origina una mayor liberación de citocinas y la formación de un granuloma. El granuloma puede resolverse o desencadenar una enfermedad crónica, incluida la fibrosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el 10 al 20% de los casos, la sarcoidosis se detecta al principio como una adenopatía hiliar asintomática. El sarcoide se manifiesta clínicamente en órganos donde afecta su función o se observa con facilidad. El *síndrome de Löfgren* consiste en adenopatía hiliar, eritema nudoso, artritis aguda que se presenta en uno o en los dos tobillos y que se disemina para afectar otras articulaciones, así como uveítis.

Las manifestaciones anatomopatológicas del sarcoide comprenden:

- *Pulmón:* es el órgano afectado más a menudo; 90% de los pacientes con sarcoidosis tendrá alteraciones en las radiografías torácicas en algún momento durante la evolución. Las manifestaciones consisten en: adenopatía hiliar, alveolitis, neumonitis intersticial; pueden estar afectadas las vías respiratorias y ocasionar obstrucción del flujo de aire; es rara la enfermedad pleural y la hemoptisis.
- *Ganglios linfáticos:* ganglios linfáticos intratorácicos crecidos en el 75 al 90% de los casos. Los ganglios linfáticos extratorácicos son afectados en 15%.
- *Piel:* 25% tendrá afectación de la piel; las lesiones consisten en eritema nudoso, placas, erupciones maculopapulares, nódulos subcutáneos y *lupus pernio* (lesiones brillantes de color púrpura azul induradas en la cara, los dedos de las manos y las rodillas).
- *Ojos:* uveítis en 30%; puede avanzar a la ceguera.
- *Vías respiratorias superiores:* la mucosa nasal es afectada hasta en 20% y la laringe en 5%.
- *Médula ósea y bazo:* en ocasiones hay anemia leve y trombocitopenia.
- *Hígado:* resulta afectado en la biopsia en el 60 al 90% de los casos; raras veces tiene importancia clínica.
- *Riñón:* enfermedad parenquimatosa en $<$5%, nefrolitiasis consecutiva a alteraciones del metabolismo del calcio.
- *Sistema nervioso:* ocurre en 5 al 10% de los casos; se presenta neuropatía periférica y de pares craneales, meningitis crónica, afectación de la hipófisis, lesiones expansivas y convulsiones.
- *Corazón:* alteraciones del ritmo y/o contractilidad, pericarditis.
- *Músculo esquelético:* se observan lesiones óseas que afectan al hueso cortical en el 3 al 13% de los casos, las que consisten en quistes en zonas de hueso expandido o cambios semejantes a celosía; dactilitis; el daño articular ocurre en 25 al 50% con monoartritis u oligoartritis crónica de la rodilla, el tobillo y las articulaciones interfalángicas proximales.
- *Síntomas generales:* fiebre, pérdida de peso, anorexia y fatiga.
- *Otros órganos y sistemas:* endocrino/reproductor, glándulas exocrinas y tubo digestivo.

VALORACIÓN

- Antecedentes y exploración física para descartar exposiciones y otras causas de neumopatía intersticial.
- Biometría hemática completa, Ca^{2+}, pruebas funcionales hepáticas, ACE, derivado proteínico purificado (*purified protein derivative*, PPD) y pruebas cutáneas de control.
- Radiografías torácicas o tomografía computadorizada de tórax, o ambas, electrocardiograma y pruebas funcionales pulmonares.
- Biopsia del pulmón o de otro órgano afectado.
- En algunos casos el lavado broncoalveolar y la gammagrafía pulmonar con galio ayudan a determinar cuándo está indicado el tratamiento y a darle seguimiento; sin embargo, estos estudios no se aceptan de manera uniforme.

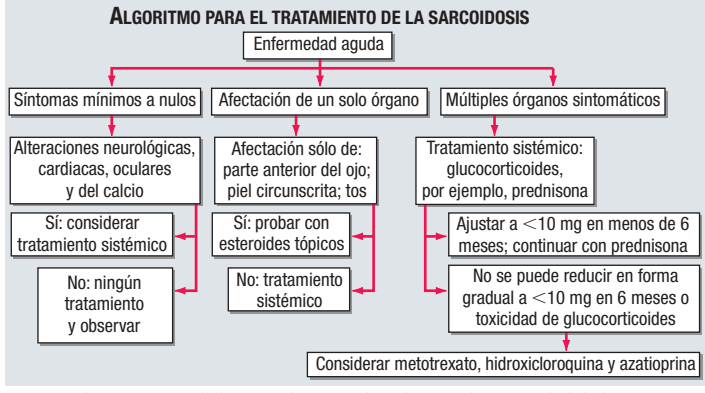


FIGURA 175-1. El tratamiento de la sarcoidosis aguda se basa en la intensidad de los síntomas y en la magnitud de la afectación orgánica. Algunos pacientes con síntomas leves no necesitan tratamiento alguno, a menos que se adviertan las manifestaciones especificadas.

DIAGNÓSTICO

Se establece con base en los datos clínicos, radiográficos e histológicos. Es indispensable la biopsia pulmonar o de otros órganos afectados para establecer el diagnóstico antes de comenzar el tratamiento. La biopsia pulmonar transbronquial por lo general es suficiente para establecer el diagnóstico. No hay datos diagnósticos en los estudios de la sangre. El diagnóstico diferencial comprende neoplasias, infecciones, VIH y otros procesos granulomatosos.

Rx Tratamiento de la sarcoidosis

Puesto que la sarcoidosis se puede resolver en forma espontánea, el tratamiento se basa en gran parte en la intensidad de los síntomas y la magnitud del daño de los órganos (**figs. 175-1** y **175-2**). Cuando está indicado el tratamiento general, los glucocorticoides son decisivos. Se han utilizado otros fármacos inmunomoduladores en los casos graves o resistentes al tratamiento o cuando no se puede reducir en forma gradual la dosis de prednisona.

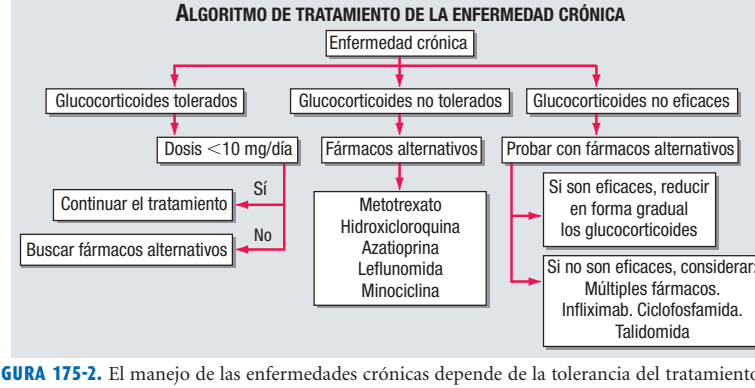


FIGURA 175-2. El manejo de las enfermedades crónicas depende de la tolerancia del tratamiento con glucocorticoides.

PRONÓSTICO

La sarcoidosis suele ser una enfermedad que cede de manera espontánea y que no es potencialmente letal. En general, 50% de los pacientes con sarcoide tiene alguna disfunción orgánica permanente; la muerte causada de manera directa por la enfermedad se presenta en 5% de los casos y por lo general está relacionada con afectación pulmonar, cardiaca, neurológica o hepática. Las alteraciones del sistema respiratorio ocasionan la mayor parte de la morbilidad y la mortalidad asociadas al sarcoide.

Para una descripción más detallada, véase Baughman RP, Lower EE, Cap. 322, pág. 2135, en HPMI-17.

176 Amiloidosis

DEFINICIÓN

La *amiloidosis* es un término que describe un grupo de enfermedades que se deben al depósito extracelular de fibrillas de proteína polimérica insoluble en órganos y tejidos. Las manifestaciones clínicas dependen de la distribución anatómica y de la intensidad del depósito de amiloide y van desde el depósito local con escasa importancia hasta la afectación de casi cualquier órgano y sistema con consecuencias fisiopatológicas graves.

CLASIFICACIÓN

Las enfermedades por amiloide se definen por las características bioquímicas de la proteína en los depósitos de fibrina y se clasifican según sean multiorgánicas o circunscritas, adquiridas o hereditarias y según sus patrones clínicos. La nomenclatura aceptada es AX en la que A indica amiloidosis y X es la proteína en la fibrilla (véase cuadro 324-1, pág. 2145, en HPMI-17):

- AL (cadenas ligeras de inmunoglobulina): *amiloidosis primaria*; forma más frecuente de amiloidosis sistémica; se origina por un trastorno del linfocito B clonal, por lo general mieloma múltiple.
- AA (amiloide A sérico): *amiloidosis secundaria*; puede presentarse asociada a casi cualquier estado inflamatorio crónico (p. ej., artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, fiebre mediterránea familiar, enfermedad de Crohn) o infecciones crónicas.
- AF (amiloidosis familiar): número de diferentes tipos que se transmiten de manera dominante asociados a una mutación que intensifica el despliegue de proteína y la formación de fibrilla; muy a menudo se debe a transtiretina.
- $A\beta_2M$: consta de microglobulina β_2; ocurre en la nefropatía terminal de duración prolongada.
- Amiloidosis circunscritas o limitadas a órganos: la forma más común es la Aβ que se observa en la enfermedad de Alzheimer derivada del procesamiento proteolítico anormal de la proteína precursora de amiloide

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son variadas y dependen por completo de las características bioquímicas de la proteína de fibrilla. Son sitios frecuentes de afectación:

- *Riñón:* se observa con AA y AL; proteinuria, nefrosis e hiperazoemia.
- *Hígado:* ocurre en AA, AL y AF; hepatomegalia.
- *Piel:* característica de la AL pero puede observarse en la AA; pápulas céreas elevadas.
- *Corazón:* común en la AL y en la AF; insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomegalia y arritmias.
- *Tubo digestivo:* común en todos los tipos; obstrucción o ulceración gastrointestinal, hemorragia, pérdida de proteína, diarrea, macroglosia y trastornos en la motilidad esofágica.
- *Articulaciones:* por lo general AL, a menudo con mieloma; depósitos de amiloide periarticulares, "signos de la hombrera"; depósitos de amiloide firme en los tejidos blandos alrededor del hombro, artritis simétrica de los hombros, muñecas, rodillas y manos.
- *Sistema nervioso:* prominente en la AF; neuropatía periférica, hipotensión postural y demencia. Puede presentarse síndrome del túnel del carpo en AL y A_2M.
- *Respiratorias:* las vías respiratorias inferiores son afectadas en la AL; la amiloide circunscrita puede ocasionar obstrucción en las vías respiratorias superiores.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico depende de la identificación de los depósitos fibrilares en los tejidos y la tipificación de amiloide (**fig. 176-1**). La tinción de la grasa abdominal con rojo Congo demostrará depósitos de amiloide en >80% de los pacientes con amiloide multiorgánica.

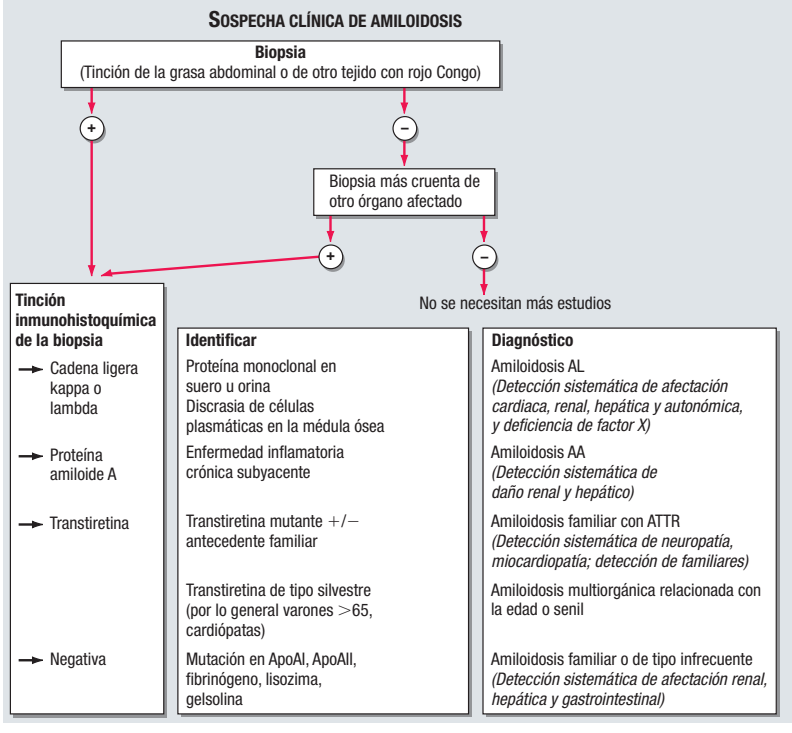


FIGURA 176-1. Algoritmo para el diagnóstico de amiloidosis y la determinación del tipo: sospecha clínica: nefropatía inexplicable, miocardiopatía, neuropatía, enteropatía, artropatía y macroglosia. ApoAI, apolipoproteína AI, ApoAII, apolipoproteína AII, GI, gastrointestinal.

PRONÓSTICO

El pronóstico es variable y depende del tipo de amiloidosis y del daño de órganos. La supervivencia promedio en caso de amiloide AL es de unos 12 meses; el pronóstico es malo cuando se asocia a mieloma. La disfunción cardiaca se asocia a muerte en 75% de los casos.

Rx Tratamiento de la amiloidosis

Para la AL, el tratamiento más eficaz es el melfalán intravenoso en dosis altas seguido del trasplante de citoblastos autólogos. Sólo 50% es elegible para tal tratamiento radical y la mortalidad peritrasplante es más alta que para otras enfermedades hematológicas debido a las alteraciones en la función de los órganos. En los individuos que no son elegibles para el trasplante de células hemopoyéticas, el melfalán cíclico y los glucocorticoides pueden disminuir la carga de células plasmáticas, pero producen remisión en sólo un pequeño porcentaje de los pacientes con mejora mínima de la supervivencia (mediana de dos años). El tratamiento de la AA se dirige al control del trastorno inflamatorio subyacente. La colchicina (1 a 2 mg/día) puede prevenir las crisis agudas en la FMF y, por tanto, puede bloquear el depósito de amiloide. En un estudio se observó que el eprodisato disminuía la velocidad de deterioro de la función renal en la AA, pero no tenía efecto significativo alguno sobre el avance a la nefropatía terminal o sobre el riesgo de muerte. En algunas de las formas de AF es importante el asesoramiento genético, y el trasplante hepático es una forma de tratamiento satisfactorio.

Para una descripción más detallada, véase Seldin DC, Skinner M, Cap. 324, pág. 2145, en HPMI-17.

177 Trastornos de la hipófisis anterior y el hipotálamo

A la hipófisis anterior o adenohipófisis se le denomina con frecuencia "glándula maestra" porque, junto con el hipotálamo, coordina las funciones reguladoras complejas de otras múltiples glándulas (**fig. 177-1**). La adenohipófisis produce seis hormonas principales: 1) prolactina (PRL); 2) hormona del crecimiento (*growth hormone*, GH); 3) hormona adrenocorticotropina (*adrenocorticotropin hormone*, ACTH); 4) hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH); 5) hormona estimulante de los folículos (*follicle-stimulating hormone*, FSH), y 6) hormona estimulante de la tiroides (*thyroid-stimulating hormone*, TSH). Las hormonas hipofisarias son secretadas de una manera pulsátil por lo que reflejan la estimulación intermitente que realizan los factores de liberación hipotalámica específicos. Cada una de estas hormonas hipofisarias desencadena respuestas específicas en las glándulas destinatarias periféricas. Los productos hormonales de estas glándulas periféricas, a su vez, ejercen un control retroactivo al nivel del hipotálamo y la hipófisis para modular la función hipofisaria. Los trastornos de la hipófisis comprenden neoplasias que originan efectos expansivos y síndromes clínicos a consecuencia del exceso o la deficiencia de una o más hormonas hipofisarias.

TUMORES HIPOFISARIOS

Los adenomas hipofisarios son tumores monoclonales benignos que se originan en uno de los cinco tipos de células de la hipófisis anterior y pueden ocasionar efectos clínicos por una producción excesiva de una hormona hipofisaria o por los efectos de compresión sobre las estructuras contiguas, incluidos el hipotálamo, la hipófisis, o ambos. Los tumores que secretan prolactina son más frecuentes y tienen una mayor prevalencia en las mujeres que en los varones. Los tumores secretores de GH y ACTH componen, cada uno, cerca del 10 al 15% de los tumores primarios. Alrededor de un tercio de todos los adenomas no son funcionales en términos clínicos si no producen un síndrome claro de hipersecreción clínica. Los adenomas se clasifican como microadenomas ($<$10 mm) o macroadenomas ($\geq$10 mm). Otras entidades que se manifiestan como tumoraciones sillares son los craneofaringiomas, los quistes de la hendidura de Rathke, los cordomas de la silla, los meningiomas, las metástasis hipofisarias y los gliomas.

Manifestaciones clínicas. Algunos de los síntomas por los efectos expansivos son: cefalea; ceguera por la compresión del quiasma óptico en la parte superior (por lo general una hemianopsia bitemporal), y diplopía, ptosis, oftalmoplejía y disminución de la sensibilidad facial por la compresión del par craneal en la parte lateral. La compresión del tallo de la hipófisis por el tumor también puede ocasionar hiperprolactinemia leve. Asimismo, pueden aparecer síntomas de hipopituitarismo o de secreción excesiva de hormonas (véase adelante).

La apoplejía hipofisaria es una urgencia endocrina que suele caracterizarse por manifestaciones clínicas que comprenden cefalea intensa, cambios visuales bilaterales, oftalmoplejía y, en casos graves, colapso cardiovascular y pérdida del conocimiento. A veces ocasiona hipotensión, hipoglucemia grave, hemorragia del SNC y muerte. Los pacientes sin ceguera manifiesta o alteraciones de la conciencia por lo general pueden observarse y tratarse en forma conservadora mediante glucocorticoides en dosis altas; se considera la descompresión quirúrgica cuando aparecen estas manifestaciones clínicas.

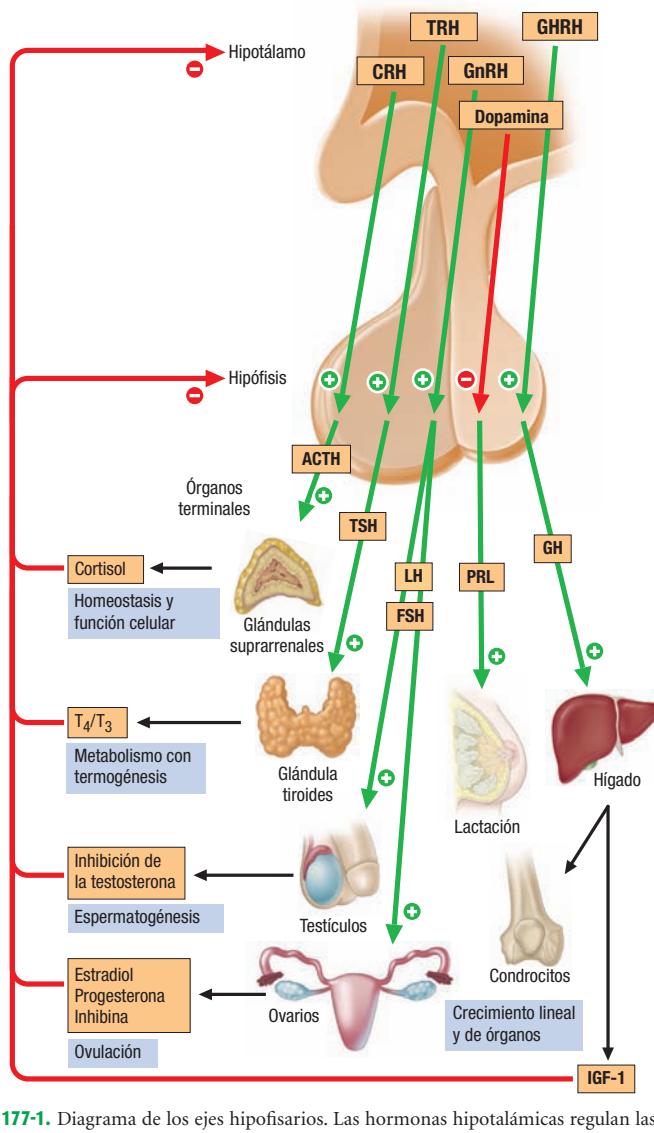


FIGURA 177-1. Diagrama de los ejes hipofisarios. Las hormonas hipotalámicas regulan las hormonas trópicas de la hipófisis anterior que, a su vez, determinan la secreción de la glándula destinataria. Las hormonas periféricas generan una retroalimentación para regular las hormonas hipotalámicas e hipofisarias. TRH, hormona liberadora de tirotropina; véanse otras abreviaturas en el texto.

Diagnóstico. Las imágenes por resonancia magnética en los planos sagital y coronal ponderadas en T1 con cortes hipofisarios específicos deben obtenerse antes y después de la administración de gadolinio. En los pacientes con lesiones cercanas al quiasma óptico se realiza la valoración del

CUADRO 177-1 VALORACIÓN HORMONAL INICIAL DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS

Hormona hipofisaria	Prueba de hiperfunción	Prueba de deficiencia
Prolactina	Prolactina	
Hormona del crecimiento	Factor de crecimiento similar a la insulina de tipo I (IGF-I)	Pruebas de estimulación de IGF-I y GH
ACTH	Cortisol libre en orina de 24 h *o* prueba de supresión con dexametasona por la noche con 1 mg	Cortisol sérico a las 8:00 a.m. *o* prueba de estimulación de ACTH
Gonadotropinas	FSH y LH	Testosterona en los varones Antecedente menstrual en las mujeres
TSH	TSH y T_4 libre	TSH y T_4 libre
Otras	Subunidad α	

campo visual que utiliza las técnicas de perimetría. En el **cuadro 177-1** se indica la valoración hormonal inicial.

En la apoplejía hipofisaria, la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) de la hipófisis pueden revelar signos de hemorragia sillar, con desviación del tallo hipofisario y compresión del tejido hipofisario.

Rx Tratamiento de los tumores de la hipófisis

El tratamiento quirúrgico de la hipófisis está indicado en las lesiones expansivas que comprimen estructuras contiguas o bien para corregir la hipersecreción hormonal (véase adelante). La resección transesfenoidal, más que transfrontal, es el acceso quirúrgico conveniente en gran parte de los casos. La meta es la resección selectiva de la lesión hipofisaria expansiva sin lesionar el tejido hipofisario normal, para reducir la probabilidad de hipopituitarismo. En el periodo posoperatorio puede ocurrir en forma transitoria o permanente diabetes insípida, hipopituitarismo, rinorrea de líquido cefalorraquídeo (LCR), ceguera y parálisis del nervio oculomotor. La invasión tumoral fuera de la silla raras veces es susceptible de curación quirúrgica, pero los procedimientos para reducir la masa tumoral pueden aliviar los efectos de compresión y disminuir la hipersecreción hormonal. Se puede utilizar la radiación como un complemento al tratamiento quirúrgico, pero más del 50% de los pacientes sufre deficiencias hormonales al cabo de 10 años, por lo general a consecuencia de la lesión hipotalámica. Los tumores secretores de prolactina, GH y TSH también son susceptibles de tratamiento médico.

SÍNDROMES DE HIPERSECRECIÓN HORMONAL HIPOFISARIA

HIPERPROLACTINEMIA

La prolactina es peculiar entre las hormonas de la hipófisis porque su mecanismo de control central predominante es inhibitorio, lo que refleja la supresión de la liberación de prolactina mediada por la dopamina. La prolactina desencadena y mantiene la lactación y disminuye la función y el impulso reproductores (por medio de la supresión de la hormona liberadora de gonadotropina [*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH], las gonadotropinas y la esteroidogénesis gonadal).

Etiología. El incremento fisiológico de la prolactina se presenta durante el embarazo y la lactación. Por lo demás, los adenomas hipofisarios secretores de prolactina (prolactinomas) son la causa más frecuente de concentraciones de prolactina >100 μg/L. La hiperprolactinemia menos acentuada suele deberse a medicamentos (clorpromazina, perfenazina, haloperidol, metoclopramida, opiáceos, antagonistas de los receptores H_2, amitriptilina, inhibidores selectivos de la recaptación de

serotonina [*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI], verapamilo y estrógenos), lesión del tallo hipofisario (tumores, hipofisitis linfocítica, granulomas, traumatismo o radiación), hipotiroidismo primario o insuficiencia renal. La estimulación de los pezones también ocasiona incrementos agudos de la prolactina.

Manifestaciones clínicas. En las mujeres, los datos distintivos de la hiperprolactinemia son amenorrea, galactorrea e infecundidad. En los varones, los síntomas principales habituales son los de hipogonadismo (cap. 183) o los efectos de expansión de la tumoración; la galactorrea es infrecuente.

Diagnóstico. Es necesario determinar las concentraciones de prolactina en ayunas, por la mañana; cuando es alta la sospecha clínica, a veces es necesario medir las concentraciones en varias ocasiones diferentes. Si hay hiperprolactinemia deben descartarse las causas no neoplásicas (p. ej., prueba del embarazo, hipotiroidismo, medicamentos).

Rx Tratamiento de la hiperprolactinemia

Si el paciente está tomando un medicamento que produce hiperprolactinemia debe interrumpirse, de ser posible. Se lleva a cabo un estudio de MRI de la hipófisis si se desconoce la causa fundamental del incremento de la prolactina. La resección de las lesiones expansivas en el hipotálamo o en la silla turca puede eliminar la hiperprolactinemia consecutiva a la compresión del tallo. El tratamiento farmacológico con un agonista de la dopamina está indicado en los microprolactinomas para el control de la galactorrea asintomática, el restablecimiento de la función gonadal o cuando es deseable la fecundidad. Por el contrario, puede ser conveniente la sustitución de estrógenos si no se desea la fecundidad. El tratamiento de los macroprolactinomas con agonistas de la dopamina por lo general origina involución del adenoma y disminución de las concentraciones de prolactina. La cabergolina (dosis inicial de 0.5 mg a la semana, dosis habitual 0.5 a 1 mg dos veces a la semana) o bromocriptina (dosis inicial de 0.625 a 1.25 mg al acostarse, dosis habitual 2.5 por vía oral tres veces al día) son los dos agonistas de la dopamina que se administran con más frecuencia. Estos medicamentos al principio deben tomarse al acostarse con los alimentos, después se incrementa en forma gradual la dosis, para disminuir los efectos secundarios de náusea e hipotensión postural. Otros efectos secundarios son estreñimiento, congestión nasal, sequedad de la boca, pesadillas, insomnio o vértigo; la disminución de la dosis suele aliviar estos síntomas. Los agonistas de la dopamina también desencadenan o agravan trastornos psiquiátricos subyacentes. La remisión espontánea de los microadenomas, tal vez a causa del infarto, se presenta hasta en el 30% de los pacientes. En algunos casos es necesaria la reducción quirúrgica de la masa tumoral cuando los macroprolactinomas no responden al tratamiento farmacológico.

Las mujeres con microprolactinomas que se embarazan deben suspender el tratamiento con bromocriptina, ya que es bajo el riesgo de que crezca en grado significativo el tumor durante el embarazo. En pacientes con macroprolactinomas se realizan pruebas campimétricas cada trimestre. Se lleva a cabo un estudio de MRI de la hipófisis si aparece cefalea intensa o defectos visuales.

ACROMEGALIA

Etiología. La hipersecreción de GH se debe sobre todo a los adenomas hipofisarios; las causas extrahipofisarias de la acromegalia son raras.

Manifestaciones clínicas. En los niños, la hipersecreción de hormona del crecimiento antes del cierre de las epífisis de los huesos largos ocasiona gigantismo. La presentación de acromegalia en los adultos suele ser gradual. Los pacientes pueden observar un cambio en las facciones, ensanchamiento de los espacios interdentales, voz grave, ronquidos, aumento de la talla del calzado o de los guantes, anillos apretados, hiperhidrosis, piel oleosa, artropatía y síndrome del túnel del carpo. En la exploración física pueden observarse protuberancia frontal, crecimiento mandibular con prognatismo, macroglosia, crecimiento de la tiroides, papilomas cutáneos, cojincillos de los talones

gruesos e hipertensión. Entre los trastornos clínicos asociados figuran miocardiopatía, hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica, apnea del sueño, diabetes mellitus, pólipos colónicos y cáncer de colon. La mortalidad global aumenta casi tres tantos.

Diagnóstico. Las concentraciones del factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (*insulin-like growth factor type I*, IGF-I) son una medida de detección útil, y su incremento señala una posible acromegalia. Dada la secreción pulsátil de la GH, no es de utilidad para la detección realizar una sola medición aleatoria de su concentración. El diagnóstico de acromegalia se confirma cuando se demuestra la imposibilidad de suprimir la GH a <1 μg/L al cabo de 1 a 2 h después de una carga de glucosa oral de 75 g.

Rx Tratamiento de la acromegalia

Las concentraciones de GH no se normalizan sólo con el tratamiento quirúrgico en muchos individuos con macroadenomas; los análogos de la somatostatina constituyen un tratamiento médico complementario que suprime la secreción de GH y tiene efectos moderados sobre el tamaño del tumor. Se administra octreótido (50 μg por vía subcutánea tres veces al día) para el tratamiento inicial. Una vez que se establece la tolerancia a los efectos secundarios (náusea, malestar abdominal, diarrea y flatulencia) se puede cambiar a formulaciones de acción prolongada (20 a 30 mg IM cada dos a cuatro semanas). Se puede añadir el antagonista del receptor de GH pegvisomant en pacientes que no responden a los análogos de la somatostatina. A veces también se necesita radioterapia de la hipófisis como tratamiento complementario, pero conlleva una alta tasa de hipopituitarismo tardío.

ENFERMEDAD DE CUSHING Véase capítulo 180

ADENOMAS NO FUNCIONALES Y PRODUCTORES DE GONADOTROPINA

Estos tumores por lo general se presentan con síntomas de una o más deficiencias hormonales o efecto expansivo. Suelen producir pequeñas cantidades de gonadotropinas intactas (por lo general FSH), así como subunidades no combinadas y LHβ y FSHβ. El tratamiento quirúrgico está indicado para los efectos expansivos o el hipopituitarismo; los adenomas pequeños asintomáticos pueden vigilarse con MRI periódica y campimetrías. El diagnóstico se basa en el análisis inmunohistoquímico del tejido tumoral resecado.

ADENOMAS SECRETORES DE TSH

Los adenomas productores de hormona estimulante de la tiroides son infrecuentes, pero cuando se presentan suelen ser de gran tamaño e invaden los tejidos locales. Los pacientes manifiestan bocio e hipertiroidismo o efectos expansivos en la silla turca, o los tres problemas a la vez. El diagnóstico se basa en las cifras altas de T_4 libre en suero, en el contexto de una secreción inapropiada o elevada de TSH o datos de adenoma de la hipófisis en la MRI. El tratamiento quirúrgico es necesario y por lo general se complementa con un análogo de la somatostatina para tratar el tumor residual. En ocasiones la ablación de la tiroides o los fármacos antitiroideos ayudan a disminuir las concentraciones de hormona tiroidea.

HIPOPITUITARISMO

Etiología. Diversos trastornos ocasionan deficiencias de una o más hormonas de la hipófisis. Estos trastornos pueden ser congénitos, traumáticos (procedimientos quirúrgicos en la hipófisis, radioterapia craneal y lesiones craneoencefálicas), neoplásicos (adenoma hipofisario de gran tamaño, tumoración parasillar, craneofaringioma, metástasis y meningiomas), infiltrativos (hemocromatosis, hipofisitis linfocítica, sarcoidosis o histiocitosis X), vasculares (apoplejía hipofisaria, necrosis puerperal y drepanocitosis) o infecciosos (tuberculosis, micosis y enfermedades parasitarias).

CUADRO 177-2 TRATAMIENTO DE SUSTITUCIÓN HORMONAL PARA EL HIPOPITUITARISMO EN EL ADULTO[a]

Deficiencia de hormona trófica	Sustitución hormonal
ACTH	Hidrocortisona (10-20 mg a.m.; 5-10 mg p.m.)
	Acetato de cortisona (25 mg a.m., 12.5 mg p.m.)
	Prednisona (5 mg a.m., 2.5 mg p.m.)
TSH	L-tiroxina (0.075-0.15 mg al día)
FSH/LH	Varones
	Enantato de testosterona (200 mg IM cada 2 semanas)
	Gel de testosterona (5-10 g/día)
	Mujeres
	Estrógeno conjugado (0.625-1.25 mg cada 24 h durante 25 días)
	Progesterona (5-10 mg cada 24 h) en los días 16 a 25
	Parche cutáneo de estradiol (0.5 mg, cada tercer día)
	Para la fecundidad: gonadotropinas menopáusicas y gonadotropina coriónica humana
GH	Adultos: somatotropina (0.1-1.25 mg SC cada 24 h)
	Niños: somatotropina [0.02-0.05 (mg/kg por día)]
Vasopresina	Desmopresina intranasal (5-20 µg dos veces al día)
	Oral 300-600 µg cada 24 h

[a] Todas las dosis deben ajustarse a cada paciente en particular y revalorarse durante situaciones de estrés, cirugía o embarazo. Las necesidades de fecundidad de varones y mujeres deben abordarse tal como se describe en los capítulos 183 y 184.
Nota: Véase en el texto el significado de las abreviaturas.

Manifestaciones clínicas. Las alteraciones hormonales después de la radiación craneal pueden aparecer cinco a 15 años después y surge primero la deficiencia de GH seguida de la deficiencia de gonadotropina, TSH y ACTH.

Cada deficiencia hormonal se acompaña de datos específicos:

- GH: trastornos del crecimiento en los niños; aumento de la grasa intraabdominal, disminución de la masa corporal magra, hiperlipidemia, disminución de la densidad mineral ósea y aislamiento social en los adultos.
- FSH/LH: trastornos menstruales e infecundidad en las mujeres (cap. 184); hipogonadismo en los varones (cap. 183).
- ACTH: manifestaciones de hipocortisolismo (cap. 180) sin deficiencia de mineralocorticoides.
- TSH: retraso del crecimiento en los niños, características de hipotiroidismo en los niños y los adultos (cap. 179).

Diagnóstico. El diagnóstico bioquímico de la insuficiencia hipofisaria se establece al demostrar concentraciones bajas o anormales de hormonas hipofisarias en el contexto de bajas concentraciones de las hormonas cuya secreción estimulan. Las pruebas iniciales consisten en la determinación, a las 8:00 a.m., de las concentraciones de cortisol, TSH y T_4 libre, IGF-I, testosterona en los varones, valoración de los ciclos menstruales en las mujeres y concentraciones de prolactina. A veces se requieren pruebas de estimulación para valorar la reserva hipofisaria de cada hormona en particular. El diagnóstico de deficiencia de GH en el adulto se establece cuando se demuestra una respuesta subnormal de GH a una prueba de estimulación estándar (prueba de tolerancia a la insulina, L-arginina + GHRH). La deficiencia aguda de ACTH puede diagnosticarse por la respuesta subnormal en una prueba de tolerancia a la insulina, una prueba de metirapona o una prueba de estimulación de la hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH). Las pruebas estándar de estimulación de ACTH (corticotropina sintética) pueden ser normales en

la deficiencia aguda de ACTH; en el caso de una atrofia suprarrenal, la respuesta del cortisol a la corticotropina sintética está mitigada.

Rx Tratamiento del hipopituitarismo

La sustitución hormonal debe tener como finalidad mimetizar la producción fisiológica de hormonas. En el **cuadro 177-2** se muestran los esquemas de dosis eficaces. El tratamiento con GH, sobre todo cuando es excesivo, puede asociarse a retención de líquidos, dolor articular y síndrome del túnel del carpo. La sustitución de glucocorticoides siempre debe preceder al tratamiento con levotiroxina para no desencadenar una crisis suprarrenal. Los pacientes que necesitan sustitución de glucocorticoides deben usar una pulsera de alerta médica y recibir la indicación de tomar dosis adicionales durante sucesos estresantes como enfermedades agudas, procedimientos dentales, traumatismos y hospitalización aguda.

Para una descripción más detallada, véase Melmed S, Jameson JL, Cap. 333, pág. 2195, en HPMI-17.

178 Diabetes insípida y síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

La neurohipófisis, o glándula hipofisaria posterior, produce dos hormonas: 1) arginina-vasopresina (*arginine vasopressin*, AVP), también conocida como hormona antidiurética (*antidiuretic hormone*, ADH) y 2) oxitocina. La acción de la AVP sobre los túbulos renales provoca retención de agua, lo que concentra la orina. La oxitocina estimula la emisión de leche después del parto en respuesta a la succión. Los síndromes clínicos pueden deberse a deficiencia o exceso de AVP.

DIABETES INSÍPIDA

Etiología. La diabetes insípida (DI) se debe a alteraciones en la producción de AVP por el hipotálamo o a la acción de la AVP en el riñón. La deficiencia de AVP se caracteriza por la producción de una gran cantidad de orina diluida. En la *DI central* se libera insuficiente AVP en respuesta a los estímulos fisiológicos. Algunas de las causas son adquiridas (traumatismo craneoencefálico, trastornos neoplásicos o inflamatorios que afectan la neurohipófisis), congénitos y trastornos genéticos, pero casi la mitad de los casos son idiopáticos. En la *DI gestacional*, un aumento en el metabolismo de la hormona antidiurética plasmática por una aminopeptidasa producida por la placenta origina una deficiencia de AVP durante el embarazo. La *polidipsia primaria* produce insuficiencias secundarias de AVP debido a que se inhibe la secreción de AVP por el consumo excesivo de líquido. La *DI nefrógena* puede ser genética o adquirida por la administración de fármacos (litio, demeclociclina o anfotericina B), trastornos metabólicos (hipercalciemia) o lesión renal.

Manifestaciones clínicas. Los síntomas comprenden poliuria, sed excesiva y polidipsia, con una diuresis en 24 h >50 (ml/kg)/día y una osmolalidad urinaria menor que la del suero (<300 mol/kg; densidad urinaria <1.010). Los signos clínicos o de laboratorio de deshidratación, como la hipernatriemia, se presentan sólo cuando el paciente tiene también un defecto en la sed o no tiene acceso al agua. En el capítulo 2 se describen otras causas de la hipernatriemia.

Diagnóstico. La DI debe distinguirse de otras causas de poliuria (cap. 57). A menos que la orina no esté adecuadamente diluida en el contexto de una hiperosmolalidad sérica, se utiliza una prueba de privación de líquido para establecer el diagnóstico de diabetes insípida. Esta prueba se inicia por la mañana y cada hora se determina el peso corporal, la osmolalidad plasmática, la concentración de sodio y el volumen y la osmolalidad de la orina. La prueba debe suspenderse cuando el peso corporal disminuye en 5% o la osmolalidad plasmática/sodio supere el límite superior normal. Si la osmolalidad de la orina es <300 mosml/kg con hiperosmolalidad sérica, se administra desmopresina (0.03 μg/kg por vía subcutánea) y se vuelve a determinar la osmolalidad urinaria 1 a 2 h después. Un incremento >50% indica diabetes insípida grave de origen hipofisario, en tanto que una respuesta similar o nula señala diabetes insípida de origen nefrógeno. A veces es necesario determinar las concentraciones de AVP antes y después de la privación de líquido para diagnosticar la diabetes insípida parcial. En ocasiones, es necesaria la infusión de solución salina hipertónica cuando la privación de líquido no alcanza el grado necesario de deshidratación hipertónica.

Rx Tratamiento de la diabetes insípida

La diabetes insípida hipofisaria puede tratarse con desmopresina (DDAVP) por vía subcutánea (1 a 2 μg una o dos veces al día), mediante atomización nasal (10 a 20 μg dos o tres veces al día) o por vía oral (100 a 400 μg dos o tres veces al día) y se recomienda al paciente que ingiera líquidos.

CUADRO 178-1 CAUSAS DEL SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA (SIADH)

- Neoplasias
  - Carcinomas
    - Pulmón
    - Duodeno
    - Páncreas
    - Ovario
    - Vejiga y uréter
  - Otras neoplasias
    - Timoma
    - Mesotelioma
    - Adenoma bronquial
    - Carcinoide
    - Gangliocitoma
    - Sarcoma de Ewing
- Traumatismo craneoencefálico
- Infecciones
  - Neumonía, bacteriana o vírica
  - Absceso, pulmonar o cerebral
  - Cavitación (aspergilosis)
  - Tuberculosis, pulmonar o cerebral
  - Meningitis, bacteriana o vírica
  - Encefalitis
  - SIDA
- Vasculares
  - Obstrucciones vasculares cerebrales y hemorragia
  - Trombosis del seno cavernoso
- Neurológicas
  - Síndrome de Guillain-Barré
  - Esclerosis múltiple
  - Delirium tremens
  - Esclerosis lateral amiotrófica
  - Hidrocefalia
  - Psicosis
  - Neuropatía periférica
- Malformaciones congénitas
  - Agenesia del cuerpo calloso
  - Labio y paladar hendidos
  - Otros defectos de la línea media
- Metabólicos
  - Porfiria intermitente aguda
  - Pulmonar
  - Asma
  - Neumotórax
  - Respiración con presión positiva
- Fármacos
  - Vasopresina o DDAVP
  - Clorpropamida
  - Oxitocina en dosis altas
  - Vincristina
  - Carbamazepina
  - Nicotina
  - Fenotiazinas
  - Ciclofosfamida
  - Antidepresivos tricíclicos
  - Inhibidores de la monoaminooxidasa
  - Inhibidores de la recaptación de serotonina

Los síntomas de la DI nefrógena pueden mitigarse con un diurético tiazídico o con amilorida y una alimentación con poco contenido de sodio o con inhibidores de la síntesis de prostaglandina (p. ej., indometacina).

SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

Etiología. La producción excesiva o inapropiada de hormona antidiurética predispone a la hiponatriemia y refleja retención de agua. En el capítulo 2 se describe la valoración de la hiponatriemia. Algunas causas del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*, SIADH) son neoplasias, infecciones pulmonares, trastornos del SNC y fármacos (**cuadro 178-1**).

Manifestaciones clínicas. Si sobreviene hiponatriemia en forma gradual puede ser asintomática. Sin embargo, cuando se manifiesta de manera aguda, los síntomas de intoxicación hídrica pueden consistir en cefalea leve, confusión, anorexia, náusea, vómito, estado de coma y convulsiones. Los datos de laboratorio comprenden cifras bajas de nitrógeno ureico sanguíneo (*blood urea nitrogen*, BUN), creatinina, ácido úrico y albúmina; Na sérico $<$130 mmol/L y osmolalidad plasmática $<$270 mmol/kg; la orina casi siempre es hipertónica con respecto al plasma y el Na^+ urinario por lo general es $>$20 mmol/L.

Rx Tratamiento del SIADH

Se restringirá el consumo de líquidos a 500 ml menos que la diuresis. En los individuos con síntomas o signos graves, se puede administrar solución salina hipertónica (3%) a una tasa de $\leq$0.05 ml/kg de peso corporal IV por minuto, con determinaciones del sodio cada hora hasta que sus concentraciones aumenten en 12 mmol/L o hasta 130 mmol/L, lo que ocurra primero. Sin embargo, si la hiponatriemia ha persistido por más de 24 a 48 h y se corrige con demasiada rapidez, la infusión de solución salina puede ocasionar mielinólisis protuberancial central. En el tratamiento del SIADH crónico se puede administrar demeclociclina (150 a 300 mg orales tres o cuatro veces al día) o fludrocortisona (0.05 a 0.2 mg orales dos veces al día).

Para una descripción más detallada, véase Robertson GL, Cap. 334, pág. 2217, en HPMI-17.

179 Trastornos de la glándula tiroides

Los trastornos de la glándula tiroides se deben sobre todo a procesos autoinmunitarios que estimulan la producción excesiva de hormonas tiroideas (*tirotoxicosis*) o que ocasionan destrucción glandular y producción deficiente de hormonas tiroideas (*hipotiroidismo*). Los *procesos neoplásicos* en la glándula tiroides pueden originar nódulos benignos o cáncer de la tiroides.

La producción tiroidea de las hormonas tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) es controlada por medio de un circuito de retroalimentación endocrina típico (véase fig. 177-1). Parte de la T_3 es secretada por la tiroides, pero la mayor parte es producida por la desyodación de la T_4 en los tejidos periféricos. Tanto la T_4 como la T_3 se unen a proteínas transportadoras (globulina transporta-

dora de hormonas [*thyroid-binding globulin*, TBG], transtiretina y albúmina) en la circulación. Se observan mayores concentraciones de T_4 total y T_3 con concentraciones libres normales en caso de un aumento de las proteínas transportadoras (embarazo, estrógenos, cirrosis, hepatitis y trastornos hereditarios). A la inversa, la disminución de las concentraciones totales de T_4 y T_3 con concentraciones libres normales se presenta en enfermedades multiorgánicas graves, hepatopatías crónicas y nefrosis.

HIPOTIROIDISMO

Etiología. La deficiencia de la secreción de hormona tiroidea puede deberse a una insuficiencia tiroidea (hipotiroidismo primario) o, con menos frecuencia, a enfermedades de la hipófisis o del hipotálamo (hipotiroidismo secundario) (**cuadro 179-1**). El hipotiroidismo transitorio puede presentarse en la tiroiditis asintomática o subaguda. El *hipotiroidismo subclínico* (o *leve*) es un estado que cursa con concentraciones normales de hormona tiroidea y de aumento leve de la TSH; pese a su nombre, algunos pacientes pueden tener síntomas leves. A medida que aumentan las concentraciones de TSH y descienden las de T_4 libre, los síntomas son más evidentes en el *hipotiroidismo clínico* (o *manifiesto*). En zonas de abastecimiento suficiente de yodo, las enfermedades autoinmunitarias y las causas yatrógenas son más frecuentes.

Manifestaciones clínicas. Los síntomas de hipotiroidismo comprenden letargo, sequedad del pelo y la piel, intolerancia al frío, calvicie, dificultades para concentrarse, mala memoria, estreñimiento y aumento de peso leve con apetito deficiente, disnea, voz disfónica, calambres musculares y menorragia. Las manifestaciones fundamentales en el examen son bradicardia, hipertensión diastólica leve, prolongación de la fase de relajación de los reflejos osteotendinosos y extremidades periféricas frías. El bocio puede palparse y la tiroides puede estar atrófica y no ser palpable. Puede presentarse

CUADRO 179-1 CAUSAS DE HIPOTIROIDISMO

- Primarias
  - Hipotiroidismo autoinmunitario: tiroiditis de Hashimoto y tiroiditis atrófica
  - Yatrógenas: tratamiento con ^{131}I, tiroidectomía subtotal o total, radiación externa del cuello por linfoma o cáncer
  - Fármacos: yodo excesivo (incluidos los medios de contraste que contienen yodo y la amiodarona), litio, fármacos antitiroideos, ácido *p*-aminosalicílico, interferón α y otras citocinas y aminoglutetimida
  - Hipotiroidismo congénito: glándula tiroides agenética o ectópica, dishormonogénesis y mutación de TSH-R
  - Deficiencia de yodo
  - Trastornos infiltrativos: amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, esclerodermia, cistinosis y tiroiditis de Riedel
- Transitorias
  - Tiroiditis asintomática, incluida la tiroiditis posparto
  - Tiroiditis subaguda
  - Privación del tratamiento con tiroxina en individuos con una tiroides intacta
  - Después del tratamiento con ^{131}I o tiroidectomía subtotal en la enfermedad de Graves
- Secundarias
  - Hipopituitarismo: tumores, cirugía o radiación de la hipófisis, trastornos infiltrativos, síndrome de Sheehan, traumatismo y formas genéticas de deficiencias de hormonas hipofisarias combinadas
  - Deficiencia o inactividad aislada de TSH
  - Tratamiento con bexaroteno
  - Enfermedades hipotalámicas: tumores, traumatismo y trastornos infiltrativos e idiopáticos

Nota: TSH, hormona estimulante de la tiroides; TSH-R, receptor de TSH.

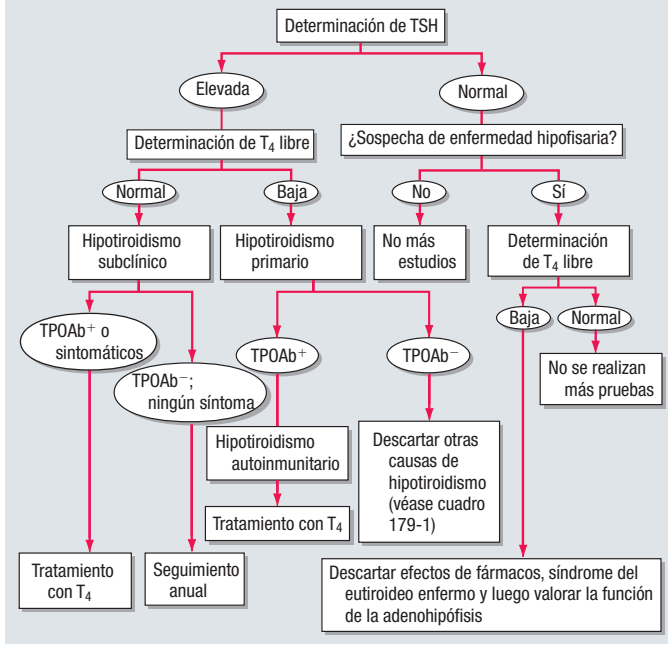


FIGURA 179-1. Valoración del hipotiroidismo. $TPOAb^+$, anticuerpos contra peroxidasa tiroidea presentes; $TPOAb^-$, anticuerpos contra peroxidasa tiroidea no presentes.

síndrome del túnel del carpo. Es posible que ocurra cardiomegalia a consecuencia del derrame pericárdico. La presentación más extrema es un rostro inexpresivo, el pelo escaso, el abotagamiento periorbitario, la lengua grande y la piel pálida, pastosa y fría. El estado puede avanzar hacia un trastorno hipotérmico y estuporoso (*coma mixedematoso*) acompañado de depresión respiratoria. Los factores que predisponen al coma mixedematoso son exposición al frío, traumatismo, infecciones y administración de narcóticos.

Diagnóstico. La disminución de la T_4 sérica se observa con frecuencia en todas las variantes del hipotiroidismo. Un incremento de la TSH es un marcador sensible de hipotiroidismo primario. En la figura 179-1 se proporciona un resumen de los estudios que se realizan para determinar la existencia y la causa del hipotiroidismo. Los anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (*thyroid peroxidase*, TPO) están aumentados en >90% de los individuos con hipotiroidismo mediado por factores autoinmunitarios. En algunos casos se incrementan las concentraciones de colesterol, aumenta la fosfocinasa de creatina y surge anemia; en el electrocardiograma puede presentarse bradicardia, complejos QRS de baja amplitud y ondas T aplanadas o invertidas.

Rx Tratamiento del hipotiroidismo

En los adultos <60 años de edad sin datos de cardiopatía se puede comenzar con 50 a 100 μg de levotiroxina (T_4) al día. En los ancianos o en los individuos con coronariopatía documentada, la dosis inicial de levotiroxina es 12.5 a 25 μg/día. La dosis debe ajustarse en incrementos de 12.5 a 25 μg cada seis a ocho semanas de acuerdo con las concentraciones de TSH, hasta que se alcance una concentración normal de esta última hormona. La dosis de sustitución diaria habitual es

1.6 μg/kg/día. En las mujeres que reciben sustitución de levotiroxina deben verificarse las concentraciones de TSH en cuanto se diagnostique embarazo, ya que la dosis de sustitución suele aumentar entre 30 y 50% durante el embarazo. Si no se reconoce ni se trata, el hipotiroidismo materno puede afectar de manera adversa el desarrollo neural del feto. El tratamiento del coma mixedematoso debe incluir levotiroxina (500 μg) en una sola carga IV seguida del tratamiento diario con levotiroxina (50 a 100 μg/día), además de hidrocortisona (50 mg cada 6 h) para la alteración de la reserva suprarrenal, apoyo ventilatorio, un cobertor espacial y tratamiento de los factores desencadenantes.

TIROTOXICOSIS

Etiología. Las causas del exceso de hormona tiroidea comprenden hipertiroidismo primario (enfermedad de Graves, bocio multinodular tóxico, adenoma tóxico y yodo excesivo); destrucción de la tiroides (tiroiditis subaguda, tiroiditis asintomática, amiodarona y radioterapia); fuentes extratiroideas de hormona tiroidea (tirotoxicosis falsa, estruma ovárico y carcinoma folicular funcional), e hipertiroidismo secundario (adenoma hipofisario secretor de TSH, síndrome de resistencia a la hormona tiroidea, tumores secretores de gonadotropina coriónica humana [*human chorionic gonadotropin*, hCG] y tirotoxicosis gestacional).

Manifestaciones clínicas. Los síntomas consisten en nerviosismo, irritabilidad, intolerancia al calor, sudoración excesiva, palpitaciones, fatiga y debilidad, pérdida de peso con aumento del apetito, evacuaciones intestinales frecuentes y oligomenorrea. Los pacientes están ansiosos e inquietos. La piel está tibia y húmeda y las uñas de los dedos se separan del lecho ungueal (uñas de Plummer). En algunos casos hay retracción palpebral y asinergia oculopalpebral. Los datos cardiovasculares comprenden taquicardia, hipertensión sistólica, soplo sistólico y fibrilación auricular. También puede haber un temblor fino, hiperreflexia y debilidad muscular proximal. La tirotoxicosis crónica en ocasiones origina osteopenia.

En la enfermedad de Graves, la tiroides suele tener un crecimiento difuso hasta dos a tres veces su tamaño normal y puede haber soplo o frémito. También se observa oftalmopatía infiltrativa (con grados variables de exoftalmos, edema periorbitario y oftalmoplejía) así como dermopatía (mixedema pretibial). En la tiroiditis subaguda, la tiroides está muy dolorosa con la palpación y ha aumentado de tamaño por lo que ocasiona dolor irradiado hacia la mandíbula o la oreja y en ocasiones se acompaña de fiebre y va precedida de una infección de las vías respiratorias superiores. A veces hay nódulos solitarios o múltiples en el adenoma tóxico o en el bocio multinodular tóxico.

La *crisis tirotóxica*, o tormenta tiroidea, es infrecuente, se presenta como una exacerbación potencialmente letal del hipertiroidismo y puede acompañarse de fiebre, delirio, convulsiones, arritmias, estado de coma, vómito, diarrea e ictericia.

Diagnóstico. En la **figura 179-2** se resumen los estudios que se realizan para documentar la presentación y las causas de la tirotoxicosis. La TSH sérica es un indicador sensible de la tirotoxicosis causada por enfermedad de Graves, nódulos tiroideos autónomos, tiroiditis y tratamiento con levotiroxina exógena. Las alteraciones de laboratorio asociadas comprenden incremento de la bilirrubina, enzimas hepáticas y ferritina. Puede necesitarse la captación de radionúclido para distinguir las diversas causas: una absorción elevada en la enfermedad de Graves y en la enfermedad nodular frente a una captación baja en la destrucción tiroidea, el exceso de yodo y las fuentes extratiroideas de la hormona tiroidea. La velocidad de eritrosedimentación se incrementa en la tiroiditis subaguda.

Rx Tratamiento de la tirotoxicosis

La enfermedad de Graves puede tratarse con fármacos antitiroideos o con yodo radiactivo; raras veces está indicada la tiroidectomía subtotal. Los principales fármacos antitiroideos son meti-

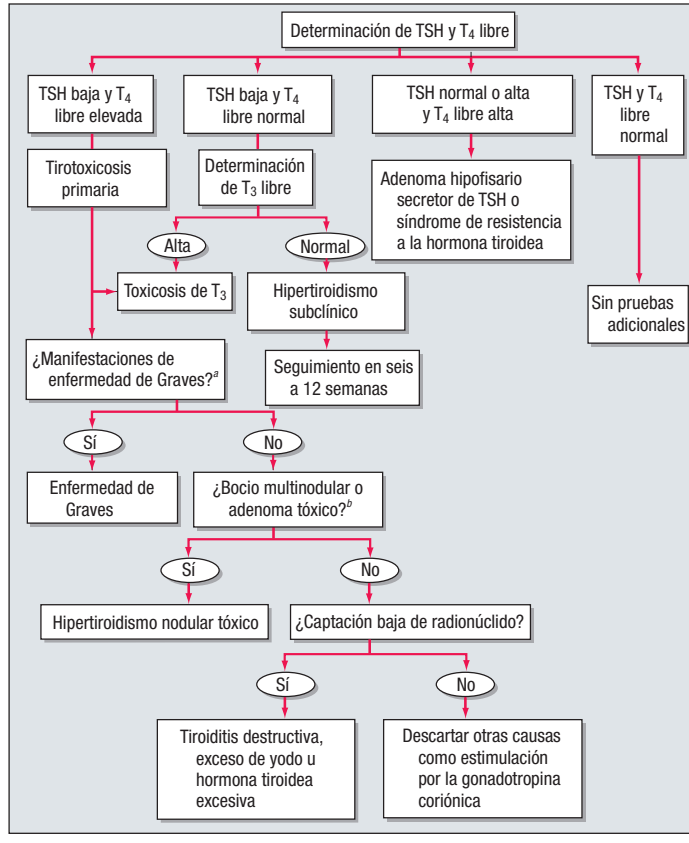


FIGURA 179-2. Valoración de la tirotoxicosis. [a]Bocio difuso, anticuerpos TPO positivos, oftalmopatía, dermopatía; [b]puede confirmarse mediante gammagrafía con radionúclidos.

mazol o carbimazol (10 a 20 mg dos a tres veces al día al principio, ajustados a 2.5 a 10 mg/día) y propiltiouracilo (100 a 200 mg cada 8 h al inicio, ajustados a 50 mg una o dos veces al día). Las pruebas funcionales tiroideas deben verificarse tres a cuatro semanas después de iniciar el tratamiento y se realizan ajustes para mantener una concentración normal de T_4 libre. Los efectos secundarios comunes son exantema, urticaria, fiebre y artralgias (1 a 5% de los pacientes). Entre los efectos secundarios raros pero importantes están hepatitis, un síndrome semejante al del lupus eritematoso y agranulocitosis (<1%). A todos los pacientes se les dan instrucciones por escrito con relación a los síntomas de posible agranulocitosis (faringitis, fiebre y úlceras en la boca) y la necesidad de suspender el tratamiento mientras se realiza una biometría hemática para confirmar que no haya una agranulocitosis. En algunas ocasiones el propranolol (20 a 40 mg cada 6 h) o los bloqueadores β de acción más prolongada como el atenolol (50 mg/día) ayudan a controlar los síntomas adrenérgicos. El tratamiento anticoagulante con warfarina debe considerarse en todos los individuos con fibrilación auricular. También se puede utilizar yodo radiactivo como tratamiento inicial o en enfermos que no experimentan remisión tras un ensayo con fármacos antitiroideos durante uno a dos años. Tiene que considerarse un tratamiento

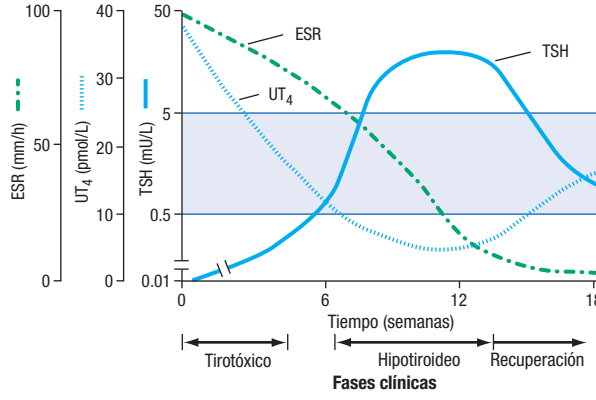


FIGURA 179-3. Evolución clínica de la tiroiditis subaguda. La liberación de hormonas tiroideas al principio se asocia a una fase tirotóxica y a supresión de las concentraciones de TSH. Luego sobreviene una fase hipotiroidea, con concentraciones de T_4 y TSH que al principio son bajas pero que aumentan de manera gradual. Durante la fase de recuperación, el aumento de las concentraciones de TSH en combinación con la resolución de la lesión folicular tiroidea origina la normalización del funcionamiento tiroideo, a menudo varios meses después del inicio de la enfermedad. ESR, velocidad de eritrosedimentación; UT_4, T_4 libre.

previo con fármacos antitiroideos en los ancianos y en las personas con problemas cardiacos; los fármacos antitiroideos se suspenden tres a cinco días antes de administrar el yodo radiactivo. El tratamiento con yodo radiactivo está contraindicado en el embarazo; más bien, los síntomas deben controlarse con la dosis eficaz más baja de propiltiouracilo (*propylthiouracil*, PTU). La sequedad corneal puede aliviarse con lágrimas artificiales y percutiendo los párpados cerrados durante el sueño. El exoftalmos progresivo con quemosis, oftalmoplejía o ceguera se trata con dosis altas de prednisona (40 a 80 mg/día) y se remite al paciente al oftalmólogo; puede ser necesaria la descompresión orbitaria.

En la tormenta tiroidea se administran por vía oral dosis altas de PTU (dosis de impregnación de 600 mg) por vía oral, por sonda nasogástrica o por vía rectal, seguidas 1 h después de cinco gotas de solución saturada de yoduro de potasio (*saturated solution of potassium iodide*, SSKI) cada 6 h. Se continuará el PTU (200 a 300 mg cada 6 h), además de propranolol (40 a 60 mg por vía oral cada 4 h o 2 mg IV cada 4 h) y dexametasona (2 mg cada 6 h). Es necesario identificar y tratar cualquier causa desencadenante subyacente.

El yodo radiactivo es el tratamiento indicado en los nódulos tóxicos. La tiroiditis subaguda debe tratarse con antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) y bloqueadores β para controlar los síntomas, con seguimiento de las concentraciones de TSH y T_4 libre cada cuatro semanas. En la **figura 179-3** se resume la evolución clínica de la tiroiditis subaguda. En ocasiones es necesaria la sustitución transitoria de levotiroxina (50 a 100 μg/día) si está prolongada la fase hipotiroidea. La tiroiditis asintomática (o tiroiditis posparto si ocurre en los primeros tres a seis meses después del parto) debe tratarse con bloqueadores β durante la fase tirotóxica y con levotiroxina en la fase hipotiroidea; se suspenden después de seis a nueve meses para valorar la recuperación.

SÍNDROME DEL EUTIROIDEO ENFERMO

Cualquier enfermedad aguda grave puede alterar las concentraciones de hormona tiroidea en la circulación sanguínea o en la TSH, aun cuando no haya una enfermedad tiroidea subyacente. Por

lo tanto, deben evitarse las pruebas sistemáticas de la función tiroidea en individuos con enfermedades agudas a menos que haya una gran sospecha de un trastorno tiroideo. La pauta más frecuente en el síndrome del eutiroideo enfermo es una disminución de las concentraciones de T_3 totales libres con concentraciones normales de TSH y T_4. Los pacientes más graves también tienen un descenso en las concentraciones totales de T_4 con valores normales de la T_4 libre. Las concentraciones de TSH pueden fluctuar entre <0.1 a >20 mU/L, las que se normalizan después de la recuperación de la enfermedad. Si no hay antecedentes o datos clínicos de hipotiroidismo, no se administra la hormona tiroidea y se repiten las pruebas de funcionamiento tiroideo tras la recuperación.

AMIODARONA

El tratamiento con amiodarona se acompaña de: 1) cambios transitorios agudos en el funcionamiento tiroideo; 2) hipotiroidismo, o 3) tirotoxicosis. Hay dos formas principales de tirotoxicosis provocadas por la amiodarona (*amiodarone-induced thyrotoxicosis*, AIT). La AIT de tipo 1 se asocia a una alteración tiroidea subyacente (enfermedad de Graves preclínica o bocio nodular). La síntesis de hormona tiroidea se vuelve excesiva a consecuencia de un aumento en la exposición al yodo. La AIT de tipo 2 se presenta en los pacientes sin alteraciones tiroideas intrínsecas y es el resultado de una tiroiditis destructiva. En ocasiones es difícil distinguir entre la AIT de tipo 1 y la de tipo 2 ya que la elevada carga de yodo interfiere con la gammagrafía tiroidea. De ser posible, se suspende el fármaco y se administran medicamentos antitiroideos en dosis altas en la AIT de tipo 1 o perclorato potásico (200 mg cada 6 h) en la de tipo 1 y glucocorticoides en la AIT de tipo 2.

BOCIO NO TÓXICO

El *bocio* es un crecimiento de la glándula tiroides (>20 a 25 g) y es más frecuente en las mujeres que en los varones. Los defectos en la biosíntesis, las deficiencias de yodo, las enfermedades autoinmunitarias y las enfermedades nodulares pueden desencadenar bocio. Si se conserva el funcionamiento tiroideo, casi todos los bocios son asintomáticos. El bocio subesternal puede obstruir el estrecho torácico y debe valorarse con mediciones del flujo respiratorio y tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) en los pacientes con signos o síntomas obstructivos (disfagia, compresión traqueal o plétora). Las pruebas funcionales tiroideas se realizan en todos los individuos con bocio para descartar tirotoxicosis o hipotiroidismo. La ecografía por lo general no está indicada en la valoración del bocio difuso, a menos que sea palpable un nódulo tiroideo con la exploración física.

La sustitución de yodo o de hormona tiroidea induce una regresión variable del bocio en la deficiencia de yodo. El yodo radiactivo disminuye el tamaño del bocio en casi 50% en gran parte de los casos. El tratamiento quirúrgico raras veces está indicado en el bocio difuso, pero puede necesitarse para aliviar la compresión en los individuos con bocio multinodular no tóxico.

BOCIO MULTINODULAR TÓXICO Y ADENOMA TÓXICO

BOCIO MULTINODULAR TÓXICO

Además de las manifestaciones del bocio, el cuadro clínico del bocio multinodular (*multinodular goiter*, MNG) tóxico comprende hipertiroidismo leve y tirotoxicosis leve. El paciente por lo general es anciano y puede presentar fibrilación auricular o palpitaciones, taquicardia, nerviosismo, temblores o pérdida de peso. La exposición reciente al yodo, de medios de contraste o de otras fuentes, puede desencadenar o exacerbar la tirotoxicosis. Esto se evita con la administración previa de un fármaco antitiroideo. La concentración de TSH es baja. La T_4 se encuentra en valores normales o con un incremento mínimo; la T_3 a menudo aumenta en mayor grado que la T_4. La gammagrafía de la tiroides muestra una captación heterogénea con múltiples regiones de aumento o disminu-

ción en la captación. Quizá no se incremente la captación de yodo radiactivo en 24 h. Los nódulos fríos en un bocio multinodular deben valorarse de la misma manera que los nódulos solitarios (véase adelante). Los fármacos antitiroideos, a menudo en combinación con los bloqueadores β, normalizan la función tiroidea y mejoran las manifestaciones clínicas de la tirotoxicosis pero no logran la remisión. Debe pensarse en un ensayo con yodo radiactivo antes de someter a tratamiento quirúrgico a los pacientes, muchos de los cuales son ancianos.

ADENOMA TÓXICO

Un *adenoma tóxico* es un nódulo tiroideo solitario con función autónoma. La gammagrafía tiroidea constituye un estudio diagnóstico definitivo al demostrar la captación focalizada en el nódulo hiperfuncional y la menor captación en el resto de la glándula, ya que está suprimida la actividad de la tiroides normal. La ablación con yodo radiactivo (p. ej., 10 a 29.9 mCi de ^{131}I) suele ser el tratamiento indicado.

NEOPLASIAS DE LA TIROIDES

Etiología. Las neoplasias de la tiroides pueden ser benignas (adenomas) o malignas (carcinomas). Entre los carcinomas del epitelio folicular están el cáncer papilar, el folicular y el cáncer tiroideo anaplásico. El cáncer tiroideo papilar es el tipo más frecuente de cáncer tiroideo. Tiende a ser multifocal y a producir invasión local. El cáncer tiroideo folicular es difícil de diagnosticar mediante la aspiración con aguja fina (*fine-needle aspiration*, FNA) porque la diferencia entre las neoplasias foliculares benignas y malignas se basa en gran parte en los datos de invasión a vasos, nervios o estructuras adyacentes. Tiende a diseminarse por vía hematógena, lo que ocasiona metástasis óseas, pulmonares y al sistema nervioso central (SNC). El carcinoma anaplásico es infrecuente, de gran potencial maligno y ocasiona la muerte en forma rápida. El linfoma tiroideo a menudo se origina en el contexto de tiroiditis de Hashimoto y ocurre en el contexto de una masa tiroidea de expansión rápida. El carcinoma medular de la tiroides se origina en las células parafoliculares (C) y puede presentarse en forma esporádica o como un trastorno familiar, en ocasiones asociado a neoplasia endocrina múltiple de tipo 2.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones indicativas de carcinoma son el crecimiento rápido o reciente de un nódulo o una tumoración, un antecedente de radioterapia en el cuello, afectación de ganglios linfáticos, disfonía y fijación a los tejidos circundantes. El crecimiento de la glándula puede ocasionar compresión y desplazamiento de la tráquea o el esófago y síntomas obstructivos. Una edad <20 o >45, el género sexual masculino y un tamaño más grande del nódulo conllevan un peor pronóstico.

Diagnóstico. En la **figura 179-4** se presenta una estrategia de valoración de un nódulo solitario.

Rx Tratamiento de las neoplasias tiroideas

Los nódulos benignos deben vigilarse mediante exámenes sucesivos.

Los adenomas foliculares no se pueden distinguir de los carcinomas foliculares con base en el análisis citológico de muestras de FNA. La magnitud de la resección quirúrgica (lobectomía frente a tiroidectomía subtotal) debe comentarse antes de la intervención quirúrgica.

Es necesaria la tiroidectomía subtotal para el carcinoma papilar y folicular y la realizará un cirujano con mucha experiencia en el procedimiento. Si los factores de riesgo y las características patológicas indican la necesidad de un tratamiento con yodo radiactivo, el paciente debe recibir tratamiento durante varias semanas en el periodo posoperatorio con liotironina (25 μg dos a tres veces al día) seguida de la interrupción durante unas dos semanas más, en preparación para la radioablación posquirúrgica del tejido remanente. Se administra una dosis terapéutica de ^{131}I

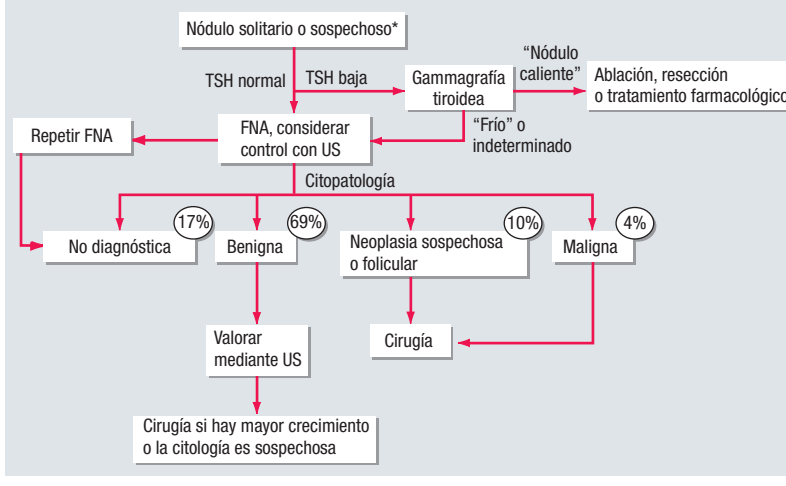


FIGURA 179-4. Estrategia para el paciente con un nódulo tiroideo. US, ecografía, FNA, aspiración con aguja fina.

cuando la concentración de TSH es >50 UI/L. La supresión subsiguiente de TSH con levotiroxina a una concentración baja pero detectable debe intentarse en los individuos con alto riesgo de recidiva y hasta lograr una concentración de 0.1 a 0.5 UI/L en los pacientes con bajo riesgo de recidiva. Se llevan a cabo gammagrafías de seguimiento y determinación de las concentraciones de tiroglobulina a intervalos regulares después de la privación de hormona tiroidea o la administración de TSH humana recombinante.

El tratamiento del carcinoma medular de la tiroides es quirúrgico, ya que estos tumores no captan yodo radiactivo. Deben realizarse las pruebas para la mutación de *RET*. El incremento de la concentración sérica de calcitonina constituye un indicador de afectación residual o recidivante.

Para una descripción más detallada, véase Jameson JL, Weetman AP, Cap. 335, pág. 2244, en HPMI-17.

180 Trastornos de la glándula suprarrenal

La corteza suprarrenal produce tres clases principales de esteroides: 1) glucocorticoides, 2) mineralocorticoides y 3) andrógenos suprarrenales. Los síndromes clínicos pueden deberse a deficiencias o cantidades excesivas de estas hormonas. La médula suprarrenal produce catecolaminas y el exceso de ellas origina un feocromocitoma (cap. 124).

HIPERFUNCIÓN DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

SÍNDROME DE CUSHING

Etiología. La causa más frecuente del síndrome de Cushing es yatrógena y se debe a la administración de glucocorticoides por motivos terapéuticos. El síndrome de Cushing endógeno es originado por la producción de un exceso de cortisol (y otras hormonas esteroideas) por la corteza suprarrenal. La principal causa es la hiperplasia suprarrenal bilateral consecutiva a la secreción excesiva de hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) por la hipófisis (enfermedad de Cushing) o de otras fuentes ectópicas como el carcinoma pulmonar de células pequeñas, el carcinoma medular de la tiroides o los tumores del timo, el páncreas u ovarios. Los adenomas o el carcinoma de la glándula suprarrenal contribuyen a cerca del 25% de los casos de síndrome de Cushing.

Manifestaciones clínicas. Algunas manifestaciones frecuentes (obesidad central, hipertensión, osteoporosis, alteraciones psicológicas, acné, amenorrea y diabetes mellitus) son relativamente inespecíficas. Datos más específicos comprenden tendencia a las contusiones, estrías de color púrpura, miopatía proximal, depósito de grasa en la cara y en las zonas interescapulares (facies de luna llena y giba de búfalo) y virilización. También se observa una piel delgada y frágil y una facies de luna pletórica. La hipopotasiemia y la alcalosis metabólica destacan, sobre todo con la producción ectópica de ACTH.

Diagnóstico. Para el diagnóstico del síndrome de Cushing es necesario demostrar un aumento en la producción del cortisol y una supresión de cortisol anormal en respuesta a la dexametasona. Para la detección sistemática inicial es apropiada la determinación del cortisol libre en orina de 24 h, la prueba nocturna con 1 mg de dexametasona (determinación del cortisol plasmático a las 8:00 a. m. $<$1.8 μg/100 ml [50 nmol/l]) o la determinación de cortisol en la saliva a horas avanzadas de la noche. A veces es necesario repetir las pruebas o llevar a cabo más de una prueba de detección. El diagnóstico definitivo se documenta en los casos equívocos mediante la supresión inadecuada de cortisol urinario ($<$10 μg/día ([25 nmol/día]) o cortisol plasmático ($<$5 μg/100 ml [140 nmol/L]) después de administrar 0.5 mg de dexametasona cada 6 h durante 48 h. Esta prueba también puede combinarse con la de hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH) para descartar estados cushingoides. Una vez que se documenta el diagnóstico de síndrome de Cushing, se necesitan más pruebas bioquímicas para localizar el origen. Las concentraciones plasmáticas bajas de ACTH señalan un adenoma o carcinoma suprarrenal; las concentraciones plasmáticas de ACTH inadecuadamente normales o altas indican un origen hipofisario o ectópico. En 95% de los microadenomas hipofisarios productores de ACTH, la producción de cortisol se suprime con la administración de dexametasona en dosis altas (2 mg cada 6 h durante 48 h) y deben obtenerse imágenes de resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) de la hipófisis. Sin embargo, dado que hasta el 10% de las fuentes ectópicas de ACTH también puede suprimirse tras la prueba con dexametasona en dosis altas, a veces es necesario el muestreo de sangre del seno petroso inferior para distinguir las fuentes hipofisarias de las periféricas de ACTH. Se necesitan estudios de imágenes del tórax y del abdomen para localizar el origen de la producción ectópica de ACTH. Las imágenes del tórax y del abdomen son indispensables para localizar la fuente de la producción ectópica de ACTH. Algunos pacientes con alcoholismo crónico y depresión tienen resultados falsos positivos en las pruebas para el síndrome de Cushing. Asimismo, los pacientes con enfermedad aguda pueden tener resultados anormales en las pruebas de laboratorio, ya que un estrés importante altera la regulación normal de la secreción de ACTH.

Rx Tratamiento del síndrome de Cushing

En el tratamiento del adenoma o el carcinoma suprarrenal es necesaria la escisión quirúrgica; deben administrarse dosis de glucocorticoides para el estrés antes y después de la operación. Los carcinomas suprarrenales metastásicos y no resecables se tratan con mitotano en dosis que

aumentan de manera gradual 6 g/día fraccionados en tres o cuatro tomas. La cirugía transesfenoidal puede ser curativa en los microadenomas hipofisarios que secretan ACTH, aunque puede utilizarse la radioterapia cuando no se logra la curación (cap. 177). En ocasiones, la reducción de la masa tumoral del carcinoma pulmonar o la resección de los tumores carcinoides ocasiona la remisión en el síndrome de Cushing ectópico. Si no se puede resecar el origen de la ACTH, la suprarrenalectomía total bilateral o el tratamiento farmacológico con cetoconazol (600 a 1 200 mg/día), metirapona (2 a 3 g/día) o mitotano (2 a 3 mg/día) puede aliviar las manifestaciones del exceso de cortisol. Los individuos con adenomas hipofisarios no resecables que se someten a una suprarrenalectomía bilateral corren el riesgo de un síndrome de Nelson (crecimiento del adenoma hipofisario).

ALDOSTERONISMO

Etiología. El aldosteronismo es causado por la hipersecreción del mineralocorticoide suprarrenal aldosterona. El *aldosteronismo primario* alude a una causa suprarrenal y puede deberse a un adenoma suprarrenal o a hiperplasia suprarrenal bilateral. Se utiliza el término *aldosteronismo secundario* cuando hay un estímulo extrasuprarrenal, como en el caso de la estenosis de la arteria renal o el tratamiento con diuréticos.

Manifestaciones clínicas. La mayoría de los pacientes con hiperaldosteronismo primario tiene cefalea e hipertensión diastólica. Es característico que no se presente edema, a menos que haya insuficiencia cardiaca congestiva o algunas nefropatías. La hipopotasiemia, ocasionada por la eliminación urinaria de potasio, puede originar debilidad muscular y fatiga, aunque las concentraciones de potasio suelen ser normales en el aldosteronismo primario leve. En ocasiones también se observa hipernatriemia y alcalosis metabólica.

Diagnóstico. La hipertensión que se aúna a hipopotasiemia persistente en un individuo no edematoso que no está recibiendo diuréticos eliminadores de potasio es indicio del diagnóstico. En los enfermos que reciben diuréticos eliminadores de potasio debe suspenderse el diurético y administrar los complementos de potasio durante una a dos semanas. Si persiste la hipopotasiemia después de la administración complementaria, se lleva a cabo una valoración utilizando la determinación de aldosterona en suero y la actividad de la renina plasmática. Un cociente de aldosterona sérica (en ng/100 ml) a renina plasmática (en ng/ml por hora) >30 y un valor absoluto de aldosterona >15 ng/100 ml indican aldosteronismo primario. Si no se suprime la aldosterona plasmática (<5 ng/100 ml después de 500 ml/h de solución salina normal por 4 h) o la aldosterona urinaria después de la carga de solución salina o sodio (hasta <10 µg/día en el día tres de la administración de 200 mmol/día de Na oral + fludrocortisona 0.2 mg dos veces al día durante tres días) se confirma el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario. Luego se llevará a cabo la localización mediante la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) de gran resolución de las glándulas suprarrenales. Si la CT resulta negativa es necesario el muestreo de sangre de ambas venas suprarrenales para diagnosticar un adenoma unilateral productor de aldosterona. El hiperaldosteronismo secundario se asocia a un aumento en la actividad de la renina plasmática.

Rx Tratamiento del aldosteronismo

El tratamiento quirúrgico puede ser curativo en los pacientes con adenoma suprarrenal pero no es eficaz en la hiperplasia suprarrenal, la cual se trata mediante restricción de sodio y espironolactona (25 a 100 mg dos veces al día) o eplerenona (25 a 50 mg dos veces al día). El aldosteronismo secundario se trata con restricción de sal y corrección de la causa fundamental.

SÍNDROMES DE EXCESO DE ANDRÓGENOS SUPRARRENALES

Véase en el capítulo 184 la descripción del hirsutismo y la virilización.

HIPOFUNCIÓN DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

La *insuficiencia suprarrenal primaria* se debe a la deficiencia de la glándula suprarrenal, en tanto que la *insuficiencia suprarrenal secundaria* se debe a una falta de producción o liberación de ACTH.

ENFERMEDAD DE ADDISON

Etiología. La enfermedad de Addison se presenta cuando >90% del tejido suprarrenal es destruido mediante un procedimiento quirúrgico, por enfermedad granulomatosa (tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o criptococosis) o a través de un mecanismo autoinmunitario (de manera independiente, o en los síndromes autoinmunitarios poliglandulares de tipo I o de tipo II). Son causas raras: metástasis de tumores bilaterales, hemorragia bilateral, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana, amiloidosis, sarcoidosis y adrenoleucodistrofia.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones consisten en fatiga, debilidad, anorexia, náusea y vómito, pérdida de peso, dolor abdominal, pigmentación cutánea y de las mucosas, avidez por sal, hipotensión y, en ocasiones, hipoglucemia. Los datos de laboratorio generales pueden ser normales, o puede estar reducido el Na sérico y aumentado el K sérico. El agotamiento del líquido extracelular acentúa la hipotensión.

Diagnóstico. La mejor prueba de detección inicial es la respuesta de cortisol 60 min después de administrar 250 μg de ACTH (corticotropina sintética) IV o IM. Las concentraciones de cortisol deben superar 18 μg/100 ml 30 a 60 min después de la administración de ACTH. Si la respuesta es anormal, entonces la deficiencia primaria y la secundaria pueden distinguirse mediante la determinación de la aldosterona a partir de las mismas muestras de sangre. En la insuficiencia suprarrenal secundaria, pero no primaria, el incremento de la aldosterona desde el valor basal será normal (≥5 ng/100 ml). Además, en la insuficiencia suprarrenal primaria se incrementa la ACTH plasmática, en tanto que en la insuficiencia suprarrenal secundaria, los valores plasmáticos de ACTH están bajos o son inadecuadamente normales. Algunos pacientes con un inicio reciente de insuficiencia hipofisaria parcial tienen una respuesta normal a la prueba de estimulación rápida con ACTH. En estos casos se pueden utilizar las pruebas alternativas (prueba de metirapona o pruebas de tolerancia a la insulina) para el diagnóstico.

Rx Tratamiento de la enfermedad de Addison

La hidrocortisona, en dosis de 20 a 30 mg/día fraccionados en dos tercios por la mañana y un tercio por la tarde, es la parte fundamental de la sustitución de glucocorticoides. En algunos individuos es conveniente administrar las dosis tres veces al día y se pueden dar otros glucocorticoides en dosis equivalentes. La administración complementaria de mineralocorticoides puede necesitarse para la insuficiencia suprarrenal primaria, con la administración de 0.05 a 0.1 mg de fludrocortisona oral cada 24 h y el mantenimiento de la ingestión adecuada de Na. Las dosis deben ajustarse a fin de normalizar las concentraciones de Na y K para mantener la presión arterial normal sin cambios posturales. También es útil la determinación de las concentraciones plasmáticas de renina para ajustar la dosis. Todos los pacientes con insuficiencia suprarrenal deben recibir instrucciones para la autoadministración parenteral de esteroides y deben registrarse con un sistema de alerta médico. En los periodos de enfermedad intercurrente se duplica la dosis de hidrocortisona. Durante las crisis suprarrenales se administra hidrocortisona en dosis altas (10 mg/h por vía IV continua o una carga intravenosa de 100 mg tres veces al día) junto con solución salina normal. A partir de entonces, si el paciente está mejorando y se encuentra afebril, se puede reducir de manera gradual la dosis en proporción de 20 a 30% cada día hasta alcanzar las dosis de sustitución habituales.

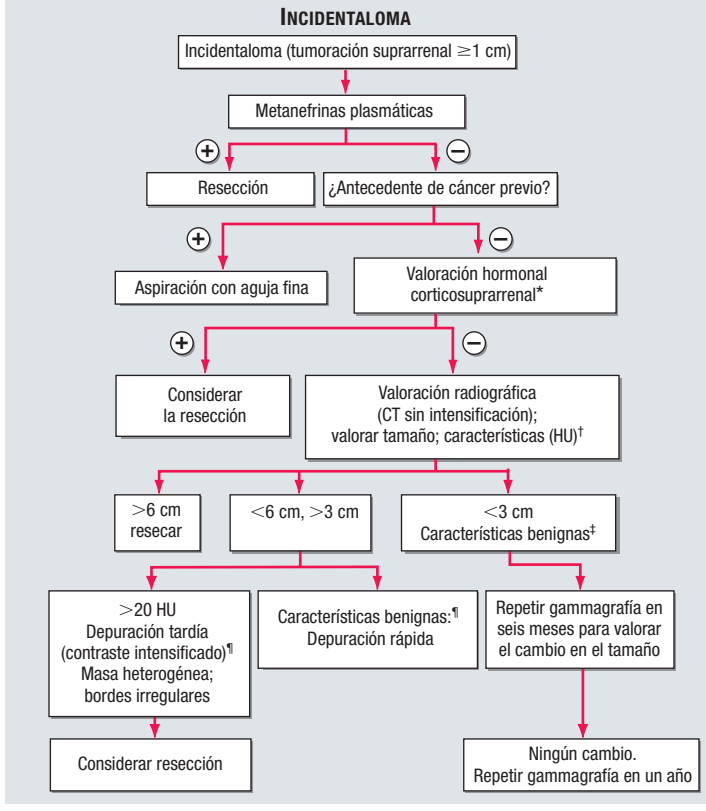


FIGURA 180-1. Incidentaloma. *Valoración hormonal corticosuprarrenal: prueba de supresión con dexametasona en todos los pacientes; cociente de actividad de renina plasmática/aldosterona en hipertensos; esteroides sexuales (sulfato de DHEA y estradiol) ante signos clínicos en mujeres y varones respectivamente. †Unidades Hounsfield (HU): una determinación de la atenuación radiográfica o del contenido de lípidos de las neoplasias. Una masa rica en lípidos (<10 HU) es diagnóstica de un adenoma cortical benigno. ‡Características benignas: tumoración homogénea, bordes lisos, HU <10. ¶Los adenomas suprarrenales benignos también se caracterizan por una depuración de la intensificación del contraste más rápida que en otras neoplasias.

HIPOALDOSTERONISMO

La deficiencia de aldosterona aislada que se acompaña de una producción normal de cortisol se presenta en caso de hiporreninismo, como un defecto biosintético hereditario y en el periodo posoperatorio tras la resección de adenomas secretores de aldosterona, al igual que durante el tratamiento prolongado con heparina. El hipoaldosteronismo hiporreninémico se observa con más frecuencia en adultos que tienen insuficiencia renal leve y diabetes mellitus asociada a hiperpotasiemia desproporcionada. La fludrocortisona por vía oral (0.05 a 0.15 mg/día) restablece el equilibrio electrolítico si la ingestión de sal es adecuada. En los pacientes con hipertensión, insuficiencia renal leve o insuficiencia cardiaca congestiva, un método alternativo consiste en reducir la ingestión de sal y administrar furosemida.

CUADRO 180-1 PREPARADOS DE GLUCOCORTICOIDES

Nombre genérico	Potencia relativa		Dosis equivalente
	Glucocorticoide	Mineralocorticoide	
De acción breve			
Hidrocortisona	1.0	1.0	20.0
Cortisona	0.8	0.8	25.0
De acción intermedia			
Prednisona	4.0	0.25	5.0
Metilprednisolona	5.0	0	4.0
Triamcinolona	5.0	0	4.0
De acción prolongada			
Dexametasona	30.0	0	0.75
Betametasona	25.0	0	0.6

TUMORACIONES SUPRARRENALES INCIDENTALES

Las tumoraciones suprarrenales son hallazgos frecuentes en la CT o en la MRI del abdomen. La mayor parte (70 a 80%) de tales "incidentalomas" son disfuncionales y es baja la probabilidad de un carcinoma suprarrenal (<0.01%). El primer paso de la valoración consiste en establecer la categoría funcional mediante la determinación de las metanefrinas libres en el plasma para detectar feocromocitoma (**fig. 180-1**). En un individuo con un cáncer extrasuprarrenal documentado, hay una posibilidad de 30 a 50% de que el incidentaloma sea una metástasis. La evaluación hormonal complementaria debe incluir la prueba de supresión con 1 mg de dexametasona por la noche en todos los pacientes, el cociente de actividad de renina plasmática/aldosterona en los hipertensos, el DHEAS en las mujeres con signos de andrógeno excesivo y el estradiol en los varones con feminización. El cáncer corticosuprarrenal es sugerido por un tumor de tamaño grande (>4 a 6 cm), de bordes irregulares, heterogéneo, calcificaciones de tejidos blandos y valores de atenuación en la CT sin contraste muy elevados (>10 HU).

APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides son fármacos que se utilizan en diversos trastornos como asma, artritis reumatoide y psoriasis. Es necesario comparar la aparición casi invariable de complicaciones (aumento de peso, hipertensión, facies cushingoide, diabetes mellitus, osteoporosis, miopatía, hipertensión intraocular, osteonecrosis isquémica, infección e hipercolesterolemia) con las ventajas terapéuticas potenciales del tratamiento con glucocorticoides. Estos efectos secundarios se reducen al mínimo

CUADRO 180-2 LISTA DE REFERENCIA PARA EMPLEARSE ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN DE GLUCOCORTICOIDES EN DOSIS FARMACOLÓGICA

- Presentación de tuberculosis u otra infección crónica (radiografía torácica y prueba de la tuberculina)
- Datos de intolerancia a la glucosa, antecedente de diabetes mellitus gestacional o riesgo alto de diabetes mellitus tipo 2
- Datos de osteoporosis preexistente (valoración de la densidad ósea en receptores de trasplante de órganos o posmenopáusicas)
- Antecedentes de úlcera péptica, gastritis o esofagitis (prueba del guayaco en las heces)
- Datos de hipertensión, enfermedad cardiovascular o hipertrigliceridemia
- Antecedente de trastornos psicológicos

con una selección cuidadosa de los preparados de esteroides (**cuadro 180-1**), el tratamiento en días alternados o su interrupción; el empleo de esteroides tópicos, es decir, inhalados, intranasales o dérmicos cuando sea posible; el empleo cauteloso de fármacos no esteroideos, la vigilancia de la ingestión calórica, y la instauración de medidas para reducir al mínimo la osteólisis. Es necesario valorar a los pacientes para determinar el riesgo de complicaciones antes de comenzar el tratamiento con glucocorticoides (**cuadro 180-2**). A veces se necesitan dosis más altas de glucocorticoides durante periodos de estrés, ya que la glándula suprarrenal puede atrofiarse en pacientes que reciben glucocorticoides exógenos. Además, después del uso a largo plazo, se debe reducir de manera gradual la dosis de glucocorticoides con las metas dobles de permitir la recuperación del eje hipófisis-suprarrenal y evitar la exacerbación de la enfermedad subyacente.

Para una descripción más detallada, véase Williams GH, Dluhy RG, Cap. 336, pág. 2247, en HPMI-17.

181 Obesidad

La *obesidad* es un estado de masa excesiva de tejido adiposo. No debe definirse sólo por el peso corporal, ya que algunos individuos musculosos pueden tener sobrepeso de acuerdo con normas arbitrarias sin tener una mayor adiposidad. El método que se emplea con más frecuencia para clasificar la categoría de peso y el riesgo de enfermedad es el *índice de masa corporal* (*body mass index*, BMI), que equivale a peso/estatura^2 en kg/m^2 (**cuadro 181-1**). Con un BMI similar, las mujeres tienen más grasa corporal que los varones. Además, la distribución regional de la grasa puede influir en los riesgos asociados a la obesidad. La obesidad central (cociente elevado del perímetro de la cintura con respecto al perímetro de las caderas, >0.9 en las mujeres y 1.0 en los varones) se interrelaciona de manera independiente con un mayor riesgo de diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares.

ETIOLOGÍA

La obesidad puede deberse a un aumento del aporte de energía, una disminución del consumo de energía o una combinación de estos dos factores. La acumulación excesiva de grasa corporal es

CUADRO 181-1 CLASIFICACIÓN DE LA CATEGORÍA DE PESO Y EL RIESGO DE ENFERMEDAD

	BMI (kg/m^2)	Clase de obesidad	Riesgo de enfermedad
Peso insuficiente	<18.5		
Peso saludable	18.5 a 24.9		
Sobrepeso	25.0 a 29.9		Aumentado
Obesidad	30.0 a 34.9	I	Alto
Obesidad	35.0 a 39.9	II	Muy alto
Obesidad extrema	≥40	III	En extremo alto

Fuente: Con adaptaciones, de National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults.* U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1998.

consecuencia de factores ambientales y genéticos; los factores sociales y las condiciones económicas también representan influencias importantes. La susceptibilidad a la obesidad es de carácter poligénico y se considera que entre el 30 y el 50% de la variabilidad en las reservas totales de grasa es determinado por factores genéticos. Entre las causas secundarias de obesidad están lesión hipotalámica, hipotiroidismo, síndrome de Cushing e hipogonadismo. El aumento de peso provocado por fármacos también es común en las personas que reciben medicamentos antidiabéticos (insulina, sulfonilureas y tiazolidinedionas), glucocorticoides, fármacos psicotrópicos, estabilizadores del estado de ánimo (litio), antidepresivos (tricíclicos, inhibidores de la monoaminooxidasa, paroxetina y mirtazapina) o antiepilépticos (valproato, gabapentina y carbamazepina). Los tumores secretores de insulina pueden ocasionar sobrealimentación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La obesidad tiene efectos adversos importantes sobre la salud. El aumento en la mortalidad por obesidad se debe sobre todo a enfermedades cardiovasculares, hipertensión, enfermedades de la vesícula biliar, diabetes mellitus y algunas formas de cáncer. Con la obesidad, aumenta la frecuencia de cáncer endometrial y cáncer mamario posmenopáusico, así como cáncer de próstata y cáncer colorrectal tanto en varones como en mujeres. La apnea del sueño en individuos con obesidad grave plantea riesgos importantes para la salud. La obesidad también se asocia a una mayor frecuencia de esteatohepatitis, osteoartritis y gota.

Rx Tratamiento de la obesidad

La obesidad es un trastorno médico crónico que necesita tratamiento constante y modificaciones en el estilo de vida. El tratamiento es importante por los riesgos inherentes para la salud, pero se dificulta porque no hay muchas opciones terapéuticas eficaces. El peso perdido suele recuperarse con todas las formas de tratamiento no quirúrgico. La urgencia y la selección de las modalidades de tratamiento se basan en el BMI y en una valoración del riesgo.

Se recomienda dieta, ejercicio y psicoterapia conductista a todos los pacientes con un BMI $\geq$25 kg/m^2. Deben iniciarse las medidas para modificar la conducta, entre ellas, asesoría de grupo, diarios de alimentación y cambios en las pautas de alimentación. Es necesario vigilar de manera rigurosa las conductas relacionadas con los alimentos (evitar entornos de tipo cafetería, consumir comidas pequeñas y frecuentes, desayunar). Un déficit de 7 500 calorías producirá una pérdida de peso de alrededor de 1 kg. Por lo tanto, consumir 100 kilocalorías/día menos durante un año dará lugar a una pérdida de 5 kg de peso, y un déficit de 1 000 kcal/día debe ocasionar una pérdida de peso cercana a 1 kg por semana. Es necesario aumentar la actividad física a un mínimo de 150 min de actividad física de intensidad moderada por semana.

Puede añadirse farmacoterapia a un programa para modificar el estilo de vida en pacientes con un BMI $\geq$30 kg/m^2 o $\geq$27 kg/m^2 con enfermedades concomitantes relacionadas con la obesidad. La sibutramina es un inhibidor central de la recaptación de noradrenalina y de serotonina que produce una pérdida de peso del 5 al 9% a los 12 meses, si bien aumenta la frecuencia cardiaca y la presión arterial en algunos pacientes. El orlistat es un inhibidor de la lipasa intestinal que ocasiona una pérdida de peso moderada (9 al 10% a los 12 meses con medidas para modificar el estilo de vida) por la absorción deficiente de grasas provocada por fármacos. La metformina tiende a disminuir el peso corporal en los individuos con obesidad y diabetes mellitus tipo 2.

Se considera el tratamiento quirúrgico en los pacientes con obesidad grave (BMI $\geq$40 kg/m^2) u obesidad moderada (BMI $\geq$35 kg/m^2) asociada a un trastorno médico grave, fracasos repetidos de otros métodos terapéuticos, con un peso de aptitud durante $>$3 años, capaces de tolerar la intervención quirúrgica, sin adicciones ni psicopatología mayor. Los procedimientos quirúrgicos para el adelgazamiento son restrictivos (limitan la cantidad de alimento que el estómago puede sostener

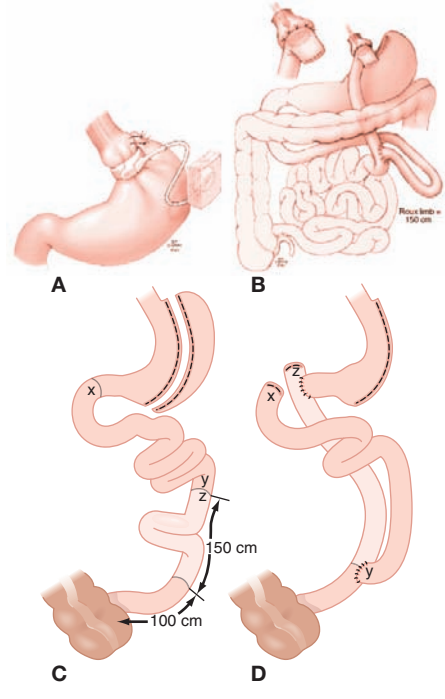


FIGURA 181-1. Procedimientos quirúrgicos bariátricos. Ejemplos de intervenciones quirúrgicas utilizadas para la manipulación quirúrgica del tubo digestivo. *A.* Cerclaje gástrico laparoscópico (*laparoscopic gastric band*, LAGB). *B.* Derivación gástrica en Y de Roux. *C.* Derivación biliopancreática con transposición duodenal. *D.* Derivación biliopancreática. (*De ML Kendrick, GF Dakin, Surgical approaches to obesity. Mayo Clinic Proc 815:518, 2006; reproducida con autorización.*)

y retrasan el vaciamiento gástrico), como el cerclaje gástrico de silicona ajustable que se implanta por vía laparoscópica, o restrictivos y que causan absorción deficiente, como la derivación gástrica en Y de Roux (**fig. 181-1**). Estos procedimientos por lo general producen un adelgazamiento del 30 al 35% que se mantiene en casi el 60% de los pacientes a los cinco años. Después de los procedimientos que implican un componente de absorción deficiente se necesitan suplementos de micronutrimentos (hierro, folato, calcio y vitaminas B_{12} y D) de por vida y conllevan un riesgo de hiperplasia de células de los islotes e hipoglucemia.

Para una descripción más detallada, véase Flier JS, Maratos-Flier E, Cap. 74, pág. 462, y Kushner RF, Cap. 75, pág. 468, en HPMI-17.

182 Diabetes mellitus

ETIOLOGÍA

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos que comparten el fenotipo común de la hiperglucemia. En la actualidad se clasifica a la DM por el proceso patógeno que desencadena la hiperglucemia. La DM tipo 1 se caracteriza por la deficiencia de insulina y una tendencia a sufrir cetosis, en tanto que la DM tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracteriza por grados variables de resistencia a la insulina, alteraciones en la secreción de insulina y una producción excesiva de glucosa hepática. Otros tipos específicos comprenden la DM causada por defectos genéticos (diabetes del adulto de inicio juvenil [*maturity-onset diabetes of the young*, MODY]), enfermedades del páncreas exocrino (pancreatitis crónica, fibrosis quística y hemocromatosis), endocrinopatías (acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma e hipertiroidismo), fármacos (ácido nicotínico, glucocorticoides, tiazidas e inhibidores de la proteasa) y embarazo (DM gestacional).

DIAGNÓSTICO

Los criterios para el diagnóstico de DM comprenden uno de los siguientes:

- Glucosa plasmática en ayuno ≥7.0 mmol/L (≥126 mg/100 ml).
- Síntomas de diabetes más una glucemia aleatoria ≥11.1 mmol/L (≥200 mg/100 ml).
- Glucosa plasmática en 2 h ≥11.1 mmol/L (≥200 mg/100 ml) en una prueba de tolerancia a la glucosa oral con una dosis de 75 g.

Estos criterios deben confirmarse con pruebas repetidas en un día diferente, a menos que haya una hiperglucemia inequívoca.

Asimismo, se han designado dos categorías intermedias:

- Trastorno de la glucosa en ayunas (*impaired fasting glucose*, IFG) para una concentración plasmática de glucosa en ayunas de 5.6 a 6.9 mmol/L (100 a 125 mg/100 ml).
- Alteración de la tolerancia a la glucosa (*impaired glucose tolerance*, IGT) para las concentraciones plasmáticas de glucosa de 7.8 a 11.1 mmol/L (140 a 199 mg/100 ml) 2 h después de una carga de glucosa oral de 75 g.

Los individuos con IFG o IGT no tienen diabetes mellitus, pero sí un riesgo sustancial de sufrir en el futuro DM tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. La concentración de hemoglobina A_{1C} (HbA_{1C}) ayuda a vigilar las respuestas al tratamiento, pero no es recomendable para la detección o el diagnóstico de DM.

Se recomienda la detección sistemática mediante la determinación de la glucemia en ayunas cada tres años en los individuos mayores de 45 años de edad, lo mismo que para los individuos más jóvenes con preobesidad (índice de masa corporal ≥25 kg/m^2) y que tienen otros factores de riesgo (**cuadro 182-1**).

Los términos *síndrome metabólico, síndrome de resistencia a la insulina* y *síndrome X* se utilizan para describir una variedad frecuente de trastornos metabólicos que comprenden resistencia a la insulina (con o sin diabetes), hipertensión, dislipidemia, obesidad central o visceral y disfunción endotelial, y se asocian a enfermedades cardiovasculares aceleradas (cap. 125).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas principales frecuentes de la diabetes mellitus son poliuria, polidipsia, pérdida de peso, fatiga, debilidad, visión borrosa, infecciones superficiales frecuentes y mala cicatrización

CUADRO 182-1 CRITERIOS PARA LOS ESTUDIOS EN LA PREDIABETES Y LA DIABETES EN INDIVIDUOS ASINTOMÁTICOS[a]

Factores de riesgo
- Pariente de primer grado con diabetes
- Inactividad física
- Raza/etnia (p. ej., estadounidenses de raza negra, de origen hispano y asiático, indios estadounidenses y originarios de las islas del Pacífico)
- IFG o IGT identificados con anterioridad
- Antecedente de GDM o parto de un lactante >4 kg
- Hipertensión (presión arterial ≥140/90 mmHg)
- Concentración de colesterol de las HDL ≤0.90 mmol/L (35 mg/100 ml) y/o una concentración de triglicéridos ≥2.82 mmol/L (250 mg/100 ml)
- Síndrome de ovario poliquístico o acantosis negra
- Antecedente de vasculopatía

[a] Las pruebas deben considerarse en todos los adultos de 45 años de edad y en adultos <45 y con un BMI ≥25 kg/m^2 y uno o más de los siguientes factores de riesgo para la diabetes.
Nota: BMI, índice de masa corporal; IFG, trastorno de la glucosa en ayunas; IGT, alteración de la tolerancia a la glucosa; GDM, diabetes mellitus gestacional; HDL, lipoproteínas de alta densidad.
Fuente: Adaptado de *American Diabetes Association*, 2008.

de las heridas. Se deben obtener los antecedentes personales patológicos completos con énfasis especial en el peso, el ejercicio, el tabaquismo, el consumo de alcohol, los antecedentes familiares de diabetes mellitus y los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares. En un individuo con diabetes mellitus documentada es necesario valorar el cuidado anterior de la diabetes, determinar las concentraciones de HbA_{1C}, obtener los resultados de la glucemia vigilada por el propio enfermo y de la frecuencia de hipoglucemia, así como valorar el conocimiento que tiene el paciente de la enfermedad. En la exploración física se prestará especial atención al examen de la retina, la presión arterial ortostática, el examen de los pies (lo que incluye sensibilidad a la vibración y pruebas con monofilamentos), pulsos periféricos y sitios de inyección de la insulina. Pueden observarse complicaciones agudas de la diabetes mellitus cuando el paciente acude a que lo atiendan, como cetoacidosis diabética (*diabetic ketoacidosis*, DKA) y un estado hiperosmolar hiperglucémico (cap. 25).

A continuación se enumeran las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus:

- Oftalmológicas: retinopatía diabética no proliferativa o proliferativa, edema macular.
- Renales: proteinuria, nefropatía en fase terminal y acidosis tubular renal de tipo IV.
- Neurológicas: polineuropatía simétrica distal, polirradiculopatía, mononeuropatía y neuropatía autonómica.
- Gastrointestinales: gastroparesia, diarrea y estreñimiento.
- Genitourinarias: cistopatía, disfunción eréctil, disfunción sexual en la mujer.
- Cardiovasculares: coronariopatía, insuficiencia cardiaca congestiva, vasculopatía periférica y accidente vascular cerebral.
- Extremidades inferiores: deformidad de los pies (dedo en martillo, dedo en garra y pie de Charcot), úlceras y amputación.

Rx Tratamiento de la diabetes mellitus

El tratamiento óptimo de la diabetes mellitus consiste en algo más que el control de la glucosa plasmática. La atención integral de la diabetes también comprende la detección y el tratamiento de complicaciones específicas de la enfermedad, así como la modificación de los factores de riesgo para las enfermedades relacionadas con ella. El paciente con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 debe recibir información sobre nutrición, ejercicio, atención de la diabetes durante la inestabilidad de la enfermedad y medicamentos que reducen la glucosa plasmática. En general, la con-

CUADRO 182-2 FARMACOCINÉTICA DE LOS PREPARADOS DE INSULINA

Preparado	Tiempo de acción		
	Inicio, h	Máximo, h	Duración eficaz, h
De acción breve, subcutánea			
Lispro	<0.25	0.5-1.5	3-4
Asparta	<0.25	0.5-1.5	3-4
Glulisina	<0.25	0.5-1.5	3-4
Regular	0.5–1.0	2–3	4-6
De acción breve, inhalada			
Insulina regular inhalada	<0.25	0.5-1.5	4-6
De acción prolongada			
NPH	1-4	6-10	10-16
Detemir	1-4	—[a]	12-20
Glargina	1-4	—[a]	24
Combinaciones de insulina			
Lispro protamina 75/25-75%, lispro 25%	<0.25	1.5 h[b]	Hasta 10-16
Protamina asparta 70/30-70%, asparta 30%	<0.25	1.5 h[b]	Hasta 10-16
Protamina lispro 50/50-50%, lispro 50%	<0.25	1.5 h[b]	Hasta 10-16
NPH 70/30-70%, insulina regular 30%	0.5-1	Doble	10-16
NPH 50/50-50%, insulina regular 50%	0.5-1	Doble	10-16

[a] La glargina tiene una actividad máxima de potencia mínima; el detemir tiene cierta actividad máxima a las 6-14 h.
[b] Doble: dos efectos máximos, uno a las 2-3 h; el segundo varias horas después.
Fuente: Adaptado de JS Skyler, *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*, American Diabetes Association, Alexandria, VA, 2004.

centración de HbA_{1C} fijada como objetivo debe ser <7.0%, aunque también deben tenerse en cuenta aspectos individuales (edad, posibilidad de seguir un esquema de tratamiento complejo y la presencia de otros trastornos médicos). El tratamiento intensivo reduce las complicaciones a largo plazo pero conlleva episodios hipoglucémicos más frecuentes y más graves. Las concentraciones plasmáticas de glucosa en sangre capilar preprandiales fijadas como objetivo deben ser de 5.0 a 7.2 mmol/L (90 a 130 mg/100 ml) y las concentraciones posprandiales serán <10.0 mmol/L (<180 mg/100 ml) 1 a 2 h después de una comida.

En general, los pacientes con DM tipo 1 necesitan 0.5 a 1.0 U de insulina/kg de peso al día divididas en dosis múltiples. Deben administrarse combinaciones de preparados de insulina con diferentes periodos de inicio y duración de sus efectos (**cuadro 182-2**). Los esquemas de tratamiento preferidos consisten en la inyección de glargina a la hora de acostarse con lispro, glulisina o insulina asparta preprandiales o insulina subcutánea continua con un dispositivo de infusión.

Los pacientes con DM tipo 2 pueden tratarse con alimentación y ejercicio solos o junto con hipoglucemiantes orales, insulina o una combinación de fármacos orales e insulina. En el **cuadro 182-3** se enumeran las clases de hipoglucemiantes orales y los esquemas posológicos. Además, la exenatida es un inhibidor inyectable de la DPP-IV que puede utilizarse en combinación con la metformina o la sulfonilurea. Un algoritmo de tratamiento adecuado para el control inicial propone la metformina como fármaco inicial por su eficacia (disminución del 1 al 2% de la HbA_{1C}), efectos secundarios conocidos y un costo relativamente bajo (**fig. 182-1**). La metformina ofrece la

CUADRO 182-3 HIPOGLUCEMIANTES ORALES

Fármaco	Dosis diaria, mg	Dosis/día	Contraindicaciones
Biguanida			Cr >133 µmol/L (1.5 mg/100 ml) (varones); >124 µmol/L (1.4 mg/100 ml) (mujeres); CHF; hepatopatía
Metformina	500-2 500	1-3	
Sulfonilureas			Nefropatía/hepatopatía
Glimepirida	1-8	1	
Glipizida	2.5-40	1-2	
Glipizida (de liberación prolongada)	5-10	1	
Gliburida	1.25-20	1-2	
Gliburida (micronizada)	0.75-12	1-2	
Secretagogos no sulfonilureicos			Nefropatía/hepatopatía
Repaglinida	0.5-16	1-4	
Nateglinida	180-360	1-3	
Inhibidor de la glucosidasa α			IBD, hepatopatía o Cr >177 µmol/L (2.0 mg/100 ml)
Acarbosa	25-300	1-3	
Miglitol	25-300	1-3	
Tiazolidinediona			Hepatopatía, CHF
Rosiglitazona	2-8	1-2	
Pioglitazona	15-45	1	
Inhibidor de la DPP-IV			↓ Dosis en la insuficiencia renal
Sitagliptina	100	1	

ventaja de que favorece la pérdida de peso leve, disminuye las concentraciones de insulina, mejora un poco el lipidograma y no ocasiona hipoglucemia cuando se administra como monoterapia, aunque está contraindicada en la insuficiencia renal, la insuficiencia cardiaca congestiva, cualquier forma de acidosis, hepatopatía o hipoxia grave y debe suspenderse de manera temporal en los pacientes con enfermedades graves o que reciben material de contraste radiográfico. Se pueden utilizar combinaciones de dos fármacos orales con efectos aditivos; se añade en forma gradual insulina al acostarse o un tercer fármaco oral si no se logra un control adecuado. A medida que desciende la producción endógena de insulina, pueden necesitarse múltiples inyecciones de insulina de acción prolongada y acción breve, como en la diabetes mellitus tipo 1. En los individuos que necesitan >1 U/kg/día de insulina de acción prolongada debe considerarse el tratamiento combinado con un fármaco sensibilizante a la insulina como la metformina o una tiazolidinediona.

La morbilidad y la mortalidad de las complicaciones relacionadas con la diabetes mellitus pueden reducirse mucho con procedimientos de seguimiento oportunos y constantes (**cuadro 182-4**). Se puede realizar un examen de orina sistemático como prueba de detección inicial de nefropatía diabética. Si es positivo para proteínas se debe cuantificar la proteína en una muestra de orina de 24 h. Si el examen de orina es negativo para proteínas, se lleva a cabo una determinación puntual de microalbuminuria (que se presenta si hay 30 a 300 µg/mg de creatinina en dos de tres estudios realizados en un periodo de tres a seis meses). Es necesario llevar a cabo un electrocardiograma de reposo en los adultos y estudios cardiacos más completos en los individuos de alto riesgo. Las metas terapéuticas para prevenir las complicaciones de la DM son tratar la proteinuria con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, controlar la presión arterial (<130/80 mmHg si no hay proteinuria, <125/75 en caso de proteinuria) y controlar la dislipidemia (lipoproteínas de baja densidad <2.6 mmol/L [<100 mg/100 ml], lipoproteínas de

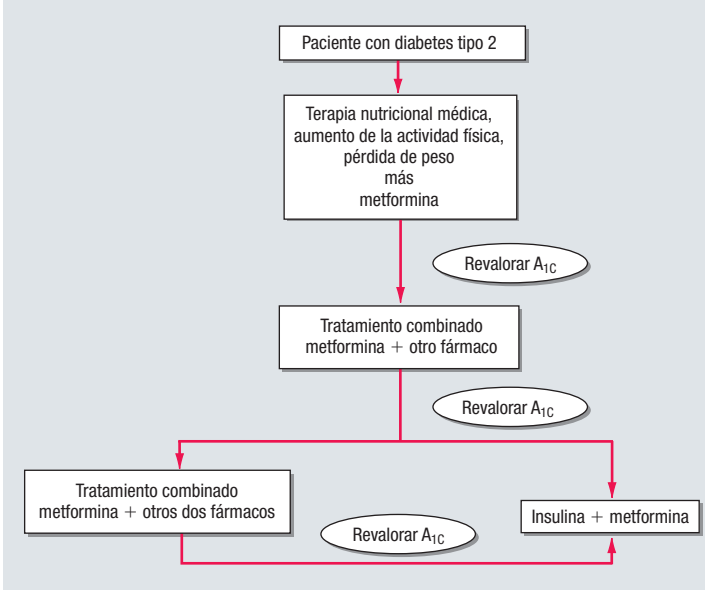


FIGURA 182-1. Control de la glucemia en la diabetes tipo 2. Los fármacos que pueden combinarse con metformina son secretagogos de la insulina, tiazolidinedionas, inhibidores de la glucosidasa α, inhibidores de la DPP-IV y la exenatida.

alta densidad >1.1 mmol/L [>40 mg/100 ml] en varones y >1.38 mmol/L [50 mg/100 ml] en mujeres, triglicéridos <1.7 mmol/L [<150 mg/100 ml]). Además, en todo diabético mayor de 40 años de edad se administra una estatina, sin importar la cifra de colesterol de las proteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*, LDL), y en aquellos con enfermedades cardiovasculares existentes, el objetivo en las LDL será <1.8 mmol/L (70 mg/100 ml).

TRATAMIENTO DEL PACIENTE HOSPITALIZADO

Las metas del tratamiento de la diabetes durante la hospitalización son lograr un control glucémico casi normal, evitar la hipoglucemia y regresar al esquema de tratamiento ambulatorio de

CUADRO 182-4 DIRECTRICES PARA LA ATENCIÓN MÉDICA CONTINUA DE LOS DIABÉTICOS

- Autovigilancia de la glucemia (frecuencia individualizada)
- Pruebas de HbA_{1C} (2 a 4 veces/año)
- Información al paciente sobre el tratamiento de la diabetes (anual)
- Terapia nutricional médica e información (anual)
- Examen ocular (anual)
- Examen de los pies (1 a 2 veces/año por el médico; todos los días por el paciente)
- Detección sistemática de nefropatía diabética (microalbúmina urinaria anual)
- Determinación de la presión arterial (trimestral)
- Lipidograma y creatinina sérica (anual)
- Vacunas gripal/neumocócica
- Considerar tratamiento antiplaquetario

la diabetes. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que se someten a anestesia general y a una intervención quirúrgica, o que tienen una enfermedad grave, deben recibir insulina continua por medio de una infusión de insulina intravenosa o de la administración subcutánea de una dosis reducida de una insulina de acción prolongada. La insulina de acción breve por sí sola no es suficiente para impedir el inicio de la cetoacidosis diabética. Deben interrumpirse los fármacos hipoglucemiantes en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 al momento de la hospitalización. Es necesario administrar una infusión de insulina regular (0.05 a 0.15 U/kg por hora) o una dosis reducida (en 30 a 50%) de insulina de acción prolongada e insulina de acción breve (mantenida, o reducida en 30 a 50%), con infusión de una solución de dextrosa al 5%, cuando los pacientes no están recibiendo nada por vía oral por algún procedimiento. En los individuos con diabetes mellitus tipo 2 que están ingiriendo alimentos se utilizará un esquema de insulina de acción prolongada y de acción breve por vía subcutánea. Los pacientes con diabetes mellitus que se someten a procedimientos radiográficos con material de contraste deben hidratarse bien antes y después de la exposición al colorante y es necesario vigilar la creatinina sérica después del procedimiento.

Para una descripción más detallada, véase Powers AC, Cap. 338, pág. 2275, en HPMI-17.

183 Trastornos del aparato reproductor masculino

Los testículos producen semen y testosterona. La producción inadecuada de semen puede presentarse en forma aislada o aunada a una deficiencia de andrógenos, lo cual altera de manera secundaria la espermatogénesis.

DEFICIENCIA DE ANDRÓGENOS

Etiología. La deficiencia de andrógeno puede deberse a insuficiencia testicular (*hipogonadismo primario*) o a defectos hipotalámico-hipofisarios (*hipogonadismo secundario*).

Se diagnostica hipogonadismo primario cuando las concentraciones de testosterona son bajas y las de gonadotropina (hormona luteinizante [*luteinizing hormone*, LH] y de hormona estimulante de los folículos [*follicle-stimulating hormone*, FSH]) están elevadas. El síndrome de Klinefelter es la causa más frecuente y se debe a la presencia de uno o más cromosomas X adicionales, por lo general un cariotipo 47,XXY. La insuficiencia testicular primaria adquirida suele deberse a una orquitis vírica, pero puede ser consecutiva a traumatismos, criptorquidia, lesión por radiación o enfermedades multiorgánicas como amiloidosis, enfermedad de Hodgkin, anemia de células falciformes o enfermedades granulomatosas. En ocasiones surge insuficiencia testicular como parte de un síndrome de insuficiencia autoinmunitaria poliglandular en el cual se presentan de manera simultánea deficiencias endocrinas primarias múltiples. La insuficiencia testicular también puede deberse a desnutrición, SIDA, insuficiencia renal, hepatopatías, distrofia miotónica, paraplejía y toxinas como alcohol, marihuana, heroína, metadona, plomo y fármacos antineoplásicos y quimioterapéuticos. La síntesis de testosterona puede ser bloqueada por el cetoconazol y la acción de la testosterona puede estar reducida por la competencia en el receptor de andrógeno por la espironolactona y la cimetidina.

Se diagnostica hipogonadismo secundario cuando las concentraciones de testosterona y de gonadotropina están bajas (*hipogonadismo hipogonadotrópico*). El síndrome de Kallman se debe a la alteración de la síntesis o la liberación de la hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) y se caracteriza por bajas concentraciones de LH y FSH, así como anosmia. Otros individuos presentan deficiencia congénita idiopática de GnRH sin anosmia. Otras causas de hipogonadismo hipogonadotrópico aislado son enfermedades graves, síndrome de Cushing, hipoplasia suprarrenal congénita, hemocromatosis e hiperprolactinemia (consecutiva a adenomas hipofisarios o fármacos como fenotiazinas). La destrucción de la glándula hipófisis por tumores, infecciones, traumatismos o enfermedad metastásica ocasiona hipogonadismo junto con alteraciones en la producción de otras hormonas hipofisarias (cap. 177).

Manifestaciones clínicas. El interrogatorio debe centrarse en las etapas del desarrollo como la pubertad y el brote de crecimiento, así como en sucesos dependientes de andrógeno como las primeras erecciones matutinas, la frecuencia y la intensidad de los pensamientos sexuales y la frecuencia de masturbación o coito. La exploración física debe centrarse en las características sexuales secundarias como el crecimiento del vello en la cara, las axilas, el tórax y las regiones púbicas y ginecomastia; el volumen testicular; la próstata, y proporciones de talla y cuerpo. Las proporciones eunucoidales se definen como una longitud de los brazos >2 cm mayor que la estatura e indican que la deficiencia de andrógenos ocurrió antes de la fusión epifisaria. El tamaño normal de los testículos fluctúa entre 3.5 y 5.5 cm de longitud, lo que corresponde a un volumen de 12 a 25 ml. Debe investigarse la presencia de varicocele mediante la palpación de las venas testiculares con el paciente en posición de pie. Los individuos con síndrome de Klinefelter tienen testículos firmes y pequeños (1 a 2 ml).

Una concentración matutina de testosterona total <6.93 nmol/L (<200 ng/100 ml), junto con síntomas, señala deficiencia de testosterona. Una concentración >12.13 nmol/L (>350 ng/100 ml) hace que el diagnóstico de deficiencia de andrógenos sea improbable. En los varones con concentraciones de testosterona de entre 6.93 y 12.13 nmol/L (200 y 350 ng/100 ml) se debe volver a determinar la concentración total de testosterona y se debe medir la concentración de testosterona libre. En los ancianos y en los individuos con otros estados clínicos que conllevan alteraciones en las concentraciones de globulina de unión a hormonas sexuales, es conveniente la determinación directa de la testosterona libre mediante diálisis de equilibrio para descubrir una deficiencia de testosterona. Cuando la deficiencia de andrógenos se ha confirmado por las bajas concentraciones de testosterona, debe determinarse la LH para clasificar al paciente como portador de un hipogonadismo primario (LH alta) o secundario (LH baja o inadecuadamente normal). En varones con hipogonadismo primario de causa desconocida se debe llevar a cabo un cariotipo para descartar el síndrome de Klinefelter. Debe pensarse en cuantificar una concentración de prolactina y en obtener imágenes de resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) de la región hipotalámica-hipofisaria en los varones con hipogonadismo secundario. La ginecomastia en pacientes que no tienen deficiencia de andrógenos debe valorarse con más detalle (**fig. 183-1**).

Rx Tratamiento de la deficiencia de andrógenos

El tratamiento del hipogonadismo con andrógenos restablece las características sexuales secundarias normales en el varón (barba, vello del cuerpo y genitales externos), el impulso sexual masculino y el desarrollo somático masculino (hemoglobina y masa muscular). Se recomienda la administración de dosis con incrementos graduales de testosterona en trastornos en los cuales ocurrió hipogonadismo antes de la pubertad. Pueden lograrse concentraciones de testosterona dentro de los límites normales con la aplicación diaria de parches de testosterona transdérmicos (5 a 10 mg/día) o gel (50 a 100 mg/día) o la administración parenteral de un éster de testosterona de acción prolongada (100 a 200 mg de enantato de testosterona a intervalos de una a tres semanas). El cáncer de próstata, los síntomas graves de obstrucción de las vías urinarias inferiores, el hematócrito basal >50%, la apnea grave del sueño y la insuficiencia cardiaca congénita de clase IV constituyen contraindicaciones para la sustitución de andrógenos.

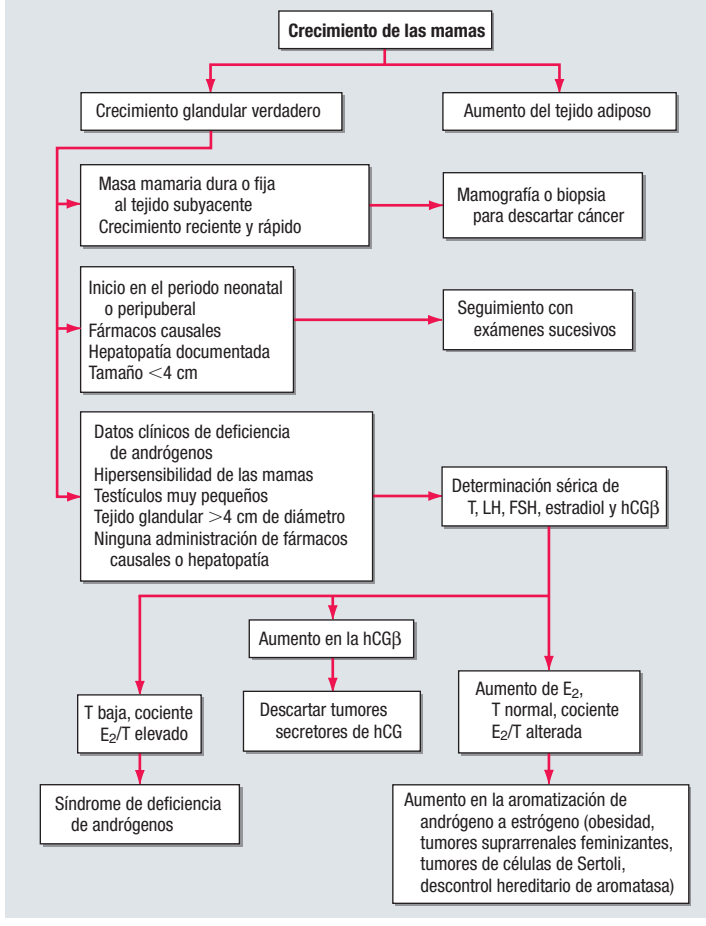


FIGURA 183-1. Valoración de la ginecomastia. T, testosterona; LH, hormona luteinizante; FSH, hormona estimulante de los folículos; hCGβ, gonadotropina coriónica humana β; E2, 17β-estradiol.

INFECUNDIDAD MASCULINA

Etiología. La infecundidad masculina es un factor importante en el 25% de las parejas infecundas (parejas que no logran concebir tras un año de coito sin protección). Entre las causas conocidas de infecundidad masculina están hipogonadismo primario (30 a 40%), trastornos del transporte de los espermatozoides (10 a 20%) e hipogonadismo secundario (2%); se desconoce la causa hasta en la mitad de los varones en los casos en que se sospecha infecundidad por factores masculinos (fig. 184-3). Las alteraciones en la espermatogénesis se presentan con la deficiencia de testosterona, pero también surgen sin ninguna deficiencia de esta hormona. La alteración en la espermatogénesis aislada se ha asociado a microdeleciones y sustituciones del cromosoma Y, orquitis vírica, tuberculosis, enfermedades de transmisión sexual, radiación, fármacos antineoplásicos y toxinas

ambientales. Los aumentos prolongados en la temperatura testicular, como en el caso del varicocele, la criptorquidia o tras una enfermedad febril aguda, pueden alterar la espermatogénesis. La obstrucción de la eyaculación puede ser una causa congénita (fibrosis quística, exposición al dietilestilbestrol *in utero* o idiopática) o adquirida (vasectomía, ligadura accidental del conducto deferente u obstrucción del epidídimo) de la infecundidad masculina. El uso excesivo de andrógenos por deportistas varones puede originar atrofia testicular y una baja cifra de espermatozoides.

Manifestaciones clínicas. A veces hay datos de hipogonadismo. El tamaño y la consistencia de los testículos pueden ser anormales y es posible que se palpe un varicocele. Cuando los túbulos seminíferos se lesionan antes de la pubertad, los testículos son pequeños (por lo general <12 ml) y firmes, en tanto que la lesión pospuberal hace que los testículos queden blandos (la cápsula, una vez aumentada de tamaño, no se contrae para recuperar su tamaño previo). La prueba diagnóstica decisiva es un *análisis de semen*. Las cifras de espermatozoides <13 millones/ml, una motilidad <32% y una morfología normal en <9% se relacionan con subfecundidad. Deben determinarse las concentraciones de testosterona si la cifra de espermatozoides es baja en exámenes repetidos o cuando hay datos clínicos de hipogonadismo.

Rx Tratamiento de la infecundidad masculina

Los varones con hipogonadismo primario en ocasiones responden al tratamiento con andrógenos si es mínima la lesión de los túbulos seminíferos, en tanto que los que presentan hipogonadismo secundario necesitan tratamiento con gonadotropina para lograr la fecundidad. Casi la mitad de los varones con varicocele que se someten a reparación quirúrgica es fecunda. La fecundación *in vitro* es una opción para los varones con defectos leves a moderados en la calidad del semen; la inyección intracitoplásmica de esperma (*intracytoplasmic sperm injection*, ICSI) ha sido un avance importante para los varones con defectos graves en la calidad del semen.

DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Etiología. La disfunción eréctil (*erectile dysfunction*, ED) es la imposibilidad de lograr la erección, la eyaculación, o ambas. Afecta a entre 10 y 25% de los varones de edad mediana y ancianos. La disfunción eréctil puede deberse a tres mecanismos básicos: 1) la incapacidad para iniciar (psicógena, endocrina o neurógena), 2) la incapacidad para llenar (arteriógena) o 3) la imposibilidad para almacenar el volumen sanguíneo adecuado dentro de la red lagunar (disfunción venoclusiva). Las causas diabéticas, ateroescleróticas y relacionadas con fármacos o drogas contribuyen a >80% de los casos de disfunción eréctil en los varones de mayor edad. Entre los fármacos antihipertensores, los diuréticos tiazídicos y los bloqueadores β se han implicado con más frecuencia. Los estrógenos, los agonistas de la GnRH, los antagonistas de los receptores H_2 y la espironolactona suprimen la producción de gonadotropina o bloquean la acción de andrógeno. Los fármacos antidepresivos y antipsicóticos —sobre todo los neurolépticos, tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina— se asocian a dificultades eréctiles, eyaculatorias, orgásmicas y del impulso sexual. Las drogas como el alcohol, la cocaína y la marihuana también ocasionan disfunción eréctil. Cualquier trastorno que afecte la médula espinal al nivel del sacro o las fibras autonómicas que inervan el pene puede ocasionar disfunción eréctil.

Manifestaciones clínicas. Los varones con disfunción sexual pueden quejarse de una disminución de la libido, imposibilidad para iniciar o mantener la erección, insuficiencia eyaculatoria, eyaculación prematura o imposibilidad para lograr el orgasmo. Las preguntas iniciales deben centrarse en el inicio de los síntomas, la presencia y la duración de las erecciones parciales y la evolución de la disfunción eréctil. Un antecedente de erecciones nocturnas o al comenzar la mañana permite distinguir la disfunción eréctil fisiológica de la psicógena. Se deben identificar los factores de riesgo pertinentes, como diabetes mellitus, coronariopatía, trastornos de los lípidos, hipertensión, vas-

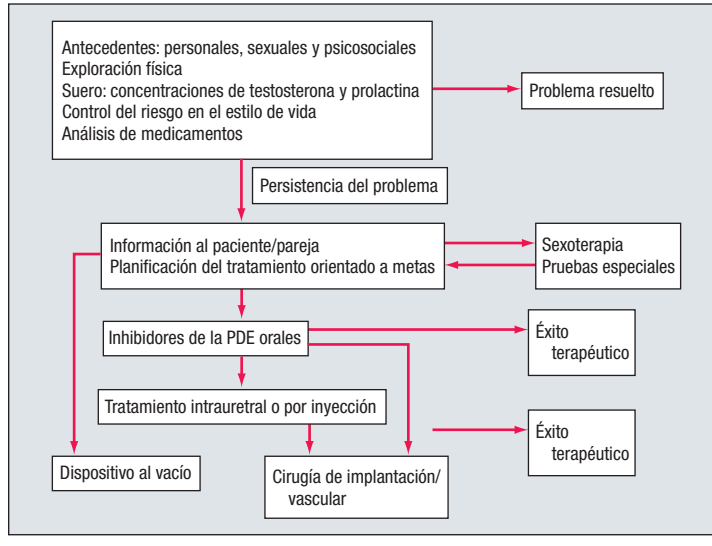


FIGURA 183-2. Algoritmo para la valoración y el tratamiento de los pacientes con disfunción eréctil.

culopatía periférica, tabaquismo, alcoholismo y trastornos endocrinos o neurológicos. Se deben analizar los antecedentes quirúrgicos del paciente con atención especial a procedimientos intestinales, vesicales, prostáticos o vasculares. La valoración comprende una exploración física general detallada y también genital. Es necesario tener en cuenta las alteraciones en el pene (enfermedad de Peyronie), el tamaño de los testículos y la ginecomastia. Se palpan los pulsos periféricos y se identifican los soplos. El examen neurológico permite valorar el tono del esfínter anal, la sensación perineal y el reflejo bulbocavernoso. Se debe cuantificar la testosterona y la prolactina en suero. En ocasiones se lleva a cabo una arteriografía del pene, una electromiografía o una ecografía Doppler del pene.

Rx Tratamiento de la disfunción eréctil

En la **figura 183-2** se resume una estrategia de valoración y de tratamiento de la disfunción eréctil. Hay que procurar corregir los trastornos subyacentes o suspender los medicamentos causales. Los inhibidores orales de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5) (sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo) intensifican las erecciones después de la estimulación sexual y comienzan a surtir efecto a los 60 a 120 min. Están contraindicados en los varones que reciben cualquier forma de tratamiento con nitratos y deben evitarse en quienes padecen insuficiencia cardiaca congestiva. También son eficaces los dispositivos para la constricción al vacío o la inyección de alprostadil en la uretra o en los cuerpos cavernosos. Raras veces está indicada la inserción de una prótesis peniana.

Para una descripción más detallada, véase Bhasin S, Jameson JL, Cap. 340, pág. 2310, Hall JE, Cap. 341, pág. 2324 y McVary KT, Cap. 49, pág. 296, en HPMI-17.

184 Trastornos del aparato reproductor femenino

Las hormonas de la hipófisis, la hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH) y la hormona estimulante de los folículos (*follicle-stimulating hormone*, FSH), estimulan el desarrollo de los folículos ováricos y dan por resultado la ovulación alrededor del día 14 del ciclo menstrual de 28 días.

AMENORREA

Etiología. El término *amenorrea* se refiere a la omisión de los periodos menstruales. Se clasifica como *primaria*, si la hemorragia menstrual nunca ha ocurrido hacia los 15 años de edad y no se ha dado ningún tratamiento hormonal, o *secundaria*, si no se presentan periodos menstruales durante más de tres meses en una mujer con menstruaciones periódicas previas. Se debe excluir el embarazo en las mujeres en edad de procrear que tienen amenorrea, aun cuando los antecedentes y la exploración física no revelen datos sugestivos. La *oligomenorrea* se define como una duración del ciclo >35 días o <10 menstruaciones por año. Tanto la frecuencia como la cantidad de la hemorragia son irregulares en la oligomenorrea. La hemorragia irregular frecuente o intensa se denomina *hemorragia uterina disfuncional* si se han descartado lesiones uterinas o una diátesis hemorrágica.

Las causas de la amenorrea primaria y secundaria se superponen y en general es más conveniente clasificar los trastornos de la función menstrual en trastornos del útero y del tracto genital así como trastornos de la ovulación (fig. 184-1).

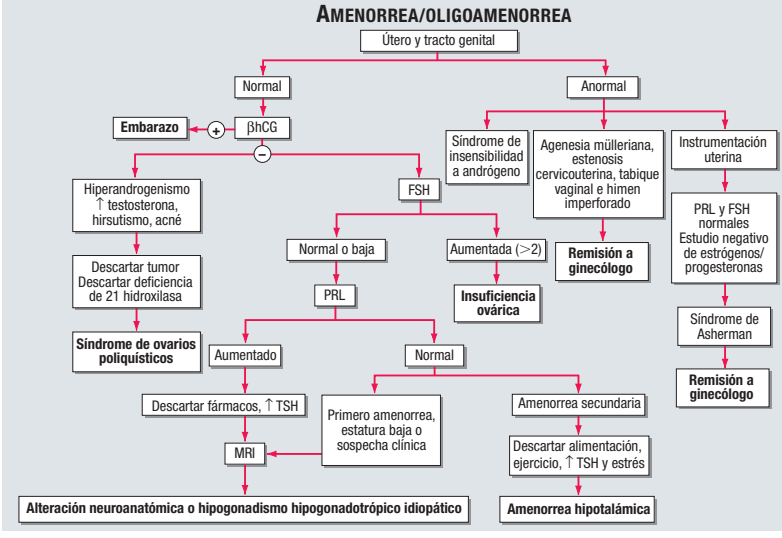


FIGURA 184-1. Algoritmo para la valoración de la amenorrea. β-hCG, gonadotropina coriónica humana; PRL, prolactina; FSH, hormona estimulante de los folículos; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

Los defectos anatómicos en el tracto genital que impiden la hemorragia vaginal son agenesia de vagina o útero, himen imperforado, tabiques vaginales transversos y estenosis cervicouterina.

Las mujeres con amenorrea y bajas concentraciones de FSH por lo general tienen hipogonadismo hipogonadotrópico a consecuencia de la enfermedad del hipotálamo o de la hipófisis. Algunas de las causas hipotalámicas son síndrome de Kallmann o síndrome de Sheehan, lesiones hipotalámicas (craneofaringiomas y otros tumores, tuberculosis, sarcoidosis, tumores metastásicos), traumatismo o radioterapia del hipotálamo, ejercicio vigoroso, trastornos en la alimentación, sucesos estresantes y enfermedades debilitantes crónicas (nefropatía terminal, cáncer, absorción deficiente). Los trastornos de la hipófisis pueden originar amenorrea por dos mecanismos: interferencia directa en la secreción de gonadotropina o inhibición de la secreción de gonadotropina a través de un exceso de prolactina (cap. 177).

Las mujeres con amenorrea y concentraciones altas de FSH tienen insuficiencia ovárica, la cual puede deberse a síndrome de Turner, disgenesia gonadal pura, insuficiencia ovárica prematura, síndrome de resistencia del ovario y quimioterapia o radioterapia por cáncer. El diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura se aplica a las mujeres que dejan de menstruar antes de los 40 años de edad.

El *síndrome de ovarios poliquísticos* (*polycystic ovarian syndrome*, PCOS) se caracteriza por la presentación de hiperandrogenismo clínico o bioquímico (hirsutismo, acné y calvicie de distribución masculina) aunados a amenorrea u oligomenorrea. Los cambios metabólicos, incluida la resistencia a la insulina y la infecundidad son frecuentes; estas manifestaciones se agravan con la obesidad concomitante. Otros trastornos con un cuadro clínico similar son la producción excesiva de andrógenos por tumores suprarrenales u ováricos, la hiperplasia suprarrenal congénita de inicio en la edad adulta y los trastornos tiroideos.

Diagnóstico. La valoración inicial comprende la exploración física cuidadosa que incluye valoración del hiperandrogenismo, concentraciones séricas o urinarias de gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin*, hCG) y FSH (**fig. 184-1**). Los defectos anatómicos suelen diagnosticarse mediante la exploración física, aunque en ocasiones se requiere histerosalpingografía o examen visual directo mediante histeroscopia. Debe llevarse a cabo el análisis cromosómico cuando se sospecha disgenesia gonadal. El diagnóstico de PCOS se basa en la presencia concomitante de anovulación crónica y exceso de andrógenos, luego de descartar otras causas de estas manifestaciones. En el capítulo 177 se describe la valoración de la hiperprolactinemia. Cuando se desconoce la causa del hipogonadismo hipogonadotrópico, se lleva a cabo el estudio de imágenes de resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) de la región hipofisaria-hipotalámica cuando las concentraciones de gonadotropinas son bajas o inadecuadamente normales.

Rx Tratamiento de la amenorrea

Los trastornos del tracto genital se tratan por medios quirúrgicos. La disminución de la producción de estrógenos debido a insuficiencia ovárica o a enfermedades del hipotálamo y la hipófisis, deben tratarse con estrógenos cíclicos, ya sea con anticonceptivos orales o estrógenos conjugados (0.625 a 1.25 mg/día orales) y acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg/día orales o 5 a 10 mg durante los últimos cinco días del mes). El PCOS puede tratarse con medicamentos para inducir a las menstruaciones por privación periódica (acetato de medroxiprogesterona, 5 a 10 mg o prometrio, 200 mg al día durante 10 a 14 días de cada mes o anticonceptivos orales) y reducción del peso, junto con tratamiento del hirsutismo (véase adelante). Algunas mujeres con PCOS se benefician de los fármacos sensibilizantes a la insulina pero deben valorarse por si presentan diabetes mellitus.

CUADRO 184-1 CAUSAS DE DOLOR PÉLVICO

	Agudas	Crónicas
Dolor pélvico cíclico		Síntomas premenstruales Dolor intermenstrual Dismenorrea Endometriosis
Dolor pélvico no cíclico	Enfermedad inflamatoria pélvica Rotura o hemorragia de quiste ovárico o torsión ovárica Embarazo ectópico Endometritis Crecimiento agudo o degeneración de mioma uterino	Síndrome de congestión pélvica Adherencias y retroversión del útero Cáncer pélvico Vulvodinia Antecedentes de abuso sexual

DOLOR PÉLVICO

Etiología. El dolor pélvico se asocia a ciclos menstruales normales o anormales y puede originarse en la pelvis o irradiarse desde otra región del cuerpo. Se tendrá un alto grado de suspicacia para los trastornos extrapélvicos que irradian hacia la pelvis, como apendicitis, diverticulitis, colecistitis, obstrucción intestinal e infecciones del sistema urinario. Un interrogatorio minucioso que incluya tipo, ubicación, radiación y exacerbación creciente o decreciente ayuda a identificar la causa del dolor pélvico agudo. Deben buscarse asociaciones con hemorragia vaginal, actividad sexual, defecación, micción, movimientos o consumo de alimentos. Determinar si el dolor es agudo en vez de crónico, y cíclico en lugar de no cíclico, orientará con respecto a los estudios adicionales pertinentes (**cuadro 184-1**).

Dolor pélvico agudo. La enfermedad pélvica inflamatoria con mucha frecuencia se manifiesta por dolor en hipogastrio y fosas iliacas. El dolor unilateral indica alteraciones en los anexos por desgarro, hemorragia o torsión de quistes ováricos o, con menos frecuencia, neoplasias del ovario, trompas de Falopio o regiones paraováricas. El embarazo ectópico se relaciona con dolor en las fosas iliacas derecha o izquierda, hemorragia vaginal y alteraciones del ciclo menstrual, con signos clínicos que aparecen seis a ocho semanas después de la última menstruación normal. En ocasiones hay signos ortostáticos y fiebre. Las alteraciones uterinas comprenden endometritis y leiomiomas degenerativos.

Dolor pélvico crónico. Muchas mujeres experimentan malestar abdominal bajo con ovulación (*mittelschmerz*), que se caracteriza por un dolor sordo y constante a la mitad del ciclo que persiste minutos a horas. Además, las mujeres ovulatorias experimentan síntomas somáticos durante los últimos días previos a la menstruación, entre ellos edema, ingurgitación de las mamas y meteorismo abdominal o malestar. Un complejo sintomático consistente en irritabilidad cíclica, depresión y letargo es conocido como *síndrome premenstrual* (*premenstrual syndrome*, PMS). A los cólicos intensos o incapacitantes que aparecen con las menstruaciones ovulatorias sin que se observen trastornos demostrables en la cavidad pélvica se les denomina *dismenorrea primaria*. La *dismenorrea secundaria* es causada por alteraciones pélvicas subyacentes como endometriosis, adenomiosis o estenosis cervicouterina.

Diagnóstico. La valoración comprende antecedentes, exploración ginecológica, determinación de la hCG, pruebas para infecciones por clamidia y gonocócicas y ecografía pélvica. La laparoscopia o la laparotomía está indicada en algunos casos de dolor pélvico de causa indeterminada.

Rx Tratamiento para el dolor pélvico

La mejor manera de tratar la dismenorrea primaria es con antiinflamatorios no esteroideos o anticonceptivos orales. Las infecciones deben tratarse con antibióticos apropiados. Los síntomas debidos al PMS mejoran después del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI). La mayor parte de los embarazos ectópicos no rotos se trata con metotrexato. El tratamiento quirúrgico puede ser necesario en caso de alteraciones estructurales.

HIRSUTISMO

Etiología. El *hirsutismo*, que se define como un crecimiento del pelo excesivo de distribución masculina, afecta a cerca del 10% de las mujeres. Puede ser familiar o ser causado por PCOS, neoplasias ováricas o suprarrenales, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia, acromegalia, embarazo y fármacos (andrógenos, anticonceptivos orales que contienen progestágenos andrógenos). Otros fármacos, como minoxidilo, difenilhidantoína, diazóxido y ciclosporina, pueden ocasionar un crecimiento excesivo del vello no dependiente de andrógeno, lo que origina una hipertricosis.

Manifestaciones clínicas. Una valoración clínica objetiva de la distribución y la cantidad del pelo es central para la evaluación. Un método para clasificar el crecimiento del pelo que suele utilizarse es la calificación de Ferriman-Gallwey (véase fig. 50-1, en HPMI-17). Algunas de las manifestaciones asociadas a la secreción excesiva de andrógeno son acné y calvicie de distribución masculina (alopecia andrógena). Por otra parte, la *virilización* se refiere al estado en que las concentraciones de andrógeno son tan altas que producen una voz grave, atrofia de las mamas, aumento de la masa muscular, clitoromegalia e incremento de la libido. Los elementos del interrogatorio comprenden los antecedentes menstruales y la edad de inicio, la rapidez de la evolución y la distribución del crecimiento del vello. La aparición súbita de hirsutismo, la evolución rápida y la virilización indican una neoplasia ovárica o suprarrenal.

Diagnóstico. En la **figura 184-2** se ilustra una estrategia para las pruebas de exceso de andrógenos. El PCOS es una causa relativamente frecuente de hirsutismo. La prueba de supresión de andrógeno con dexametasona (0.5 mg orales cada 6 h durante cuatro días, con concentraciones de testosterona libre obtenidas antes y después de la administración de dexametasona) permite distinguir entre la sobreproducción ovárica y la suprarrenal. Una supresión incompleta indica exceso de andrógenos ováricos. La hiperplasia suprarrenal congénita por una deficiencia de 21-hidroxilasa puede descartarse mediante la determinación de la 17-hidroxiprogesterona con cifras <6 nmol/L (<2 μg/L) por la mañana durante la fase folicular o 1 h después de la administración de 250 μg de corticotropina sintética. La tomografía computadorizada puede localizar una tumoración suprarrenal y la ecografía identificará una tumoración ovárica si la valoración indica estas posibilidades.

Rx Tratamiento del hirsutismo

El tratamiento no farmacológico comprende: 1) despigmentación; 2) depilación como afeitado y tratamientos químicos, y 3) depilación con aplicación de cera, electrólisis o tratamiento con láser. El tratamiento farmacológico consiste en anticonceptivos orales con un progestágeno andrógeno bajo y espironolactona (100 a 200 mg/día orales), a menudo en combinación. Los glucocorticoides (dexametasona, 0.25 a 0.5 mg a la hora de acostarse, o prednisona, 5 a 10 mg a la hora de acostarse) son parte decisiva del tratamiento de las mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita. La reducción del crecimiento del vello con tratamiento farmacológico no se manifiesta hasta seis meses después de iniciar la farmacoterapia y, por lo tanto, debe combinarse con tratamientos no farmacológicos.

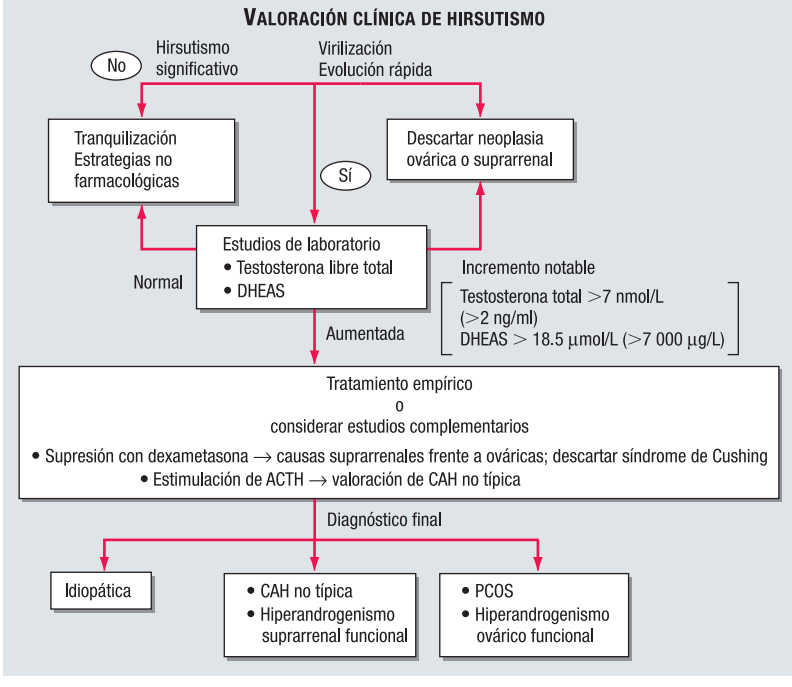


FIGURA 184-2. Algoritmo para la valoración y el diagnóstico diferencial del hirsutismo; ACTH, hormona adrenocorticotrópica; CAH, hiperplasia suprarrenal congénita; DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; PCOS, síndrome de ovarios poliquísticos.

MENOPAUSIA

Etiología. Se define a la *menopausia* como el último episodio de la hemorragia menstrual y ocurre a una edad mediana de 51 años. Es la consecuencia del agotamiento de los folículos ováricos o de la ooforectomía. El inicio de la *perimenopausia*, cuando cede la fecundidad y aumenta la irregularidad menstrual, antecede en dos a ocho años a la menstruación final.

Manifestaciones clínicas. Los síntomas menopáusicos más frecuentes son la inestabilidad vasomotriz (bochornos y sudoraciones nocturnas), cambios en el humor (nerviosismo, ansiedad, irritabilidad y depresión), insomnio y atrofia del epitelio urogenital y de la piel. Las concentraciones de FSH se incrementan a ≥40 UI/L y las concentraciones de estradiol se encuentran en <30 pg/ml.

Rx Tratamiento de la menopausia

Durante la perimenopausia, los anticonceptivos orales combinados en dosis bajas pueden ser útiles. El uso prudente de la hormonoterapia posmenopáusica exige lograr el equilibrio entre los beneficios y los riesgos potenciales. El tratamiento a corto plazo (<5 años) ayuda a controlar los síntomas de la menopausia, mientras no existan contraindicaciones, las cua-

les comprenden hemorragia vaginal inexplicable, hepatopatía activa, tromboembolia venosa, antecedente de cáncer endometrial (excepto la etapa I sin invasión profunda), cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares preexistentes y diabetes. La hipertrigliceridemia (>400 mg/100 ml) y la colecistitis activa son contraindicaciones relativas. Los tratamientos alternativos para los síntomas comprenden venlafaxina, fluoxetina, paroxetina, gabapentina, clonidina, vitamina E o productos de soya. Se pueden utilizar comprimidos de estradiol vaginales para tratar los síntomas genitourinarios. El tratamiento a largo plazo (≥5 años) debe considerarse de manera cuidadosa, sobre todo porque hay tratamientos alternativos para la osteoporosis (bisfosfonatos y raloxifenos) y por los riesgos de tromboembolia venosa y de cáncer de mama. Los estrógenos deben administrarse en dosis eficaces mínimas (estrógeno conjugado, 0.625 mg/día orales; estradiol micronizado, 1.0 mg/día oral; o estradiol transdérmico, 0.05-1.0 mg una o dos veces a la semana). Las mujeres con útero intacto deben recibir estrógeno en combinación con progestágeno (medroxiprogesterona en forma cíclica, 5 a 10 mg/día orales durante los días 15 a 25 de cada mes, o de manera continua, 2.5 mg/día orales) para evitar el mayor riesgo de carcinoma endometrial que se observa cuando se utiliza estrógeno sin oposición hormonal.

ANTICONCEPCIÓN

Los métodos más utilizados para el control de la fecundidad son: 1) métodos de barrera, 2) anticonceptivos orales, 3) dispositivos intrauterinos, 4) progestágeno de acción prolongada, 5) esterilización y 6) aborto.

Los anticonceptivos orales se usan de manera generalizada para prevenir el embarazo y controlar la dismenorrea y la hemorragia anovulatoria. Los anticonceptivos orales combinados contienen estrógeno sintético (etinilestradiol o mestranol) y progestágenos sintéticos. El norgestimato en dosis bajas y los progestágenos de tercera generación (desogestrel, gestodeno y drosperinona) tienen menos características andrógenas; el levonorgestrel al parecer es el más androgénico de los progestágenos y debe evitarse en pacientes con síntomas de hiperandrogenismo. Los tres principales tipos de formulación incluyen estrógeno-progestágeno en dosis fijas, estrógeno-progestágeno fásico y sólo progestágeno.

Pese a la seguridad general, las usuarias de anticonceptivos orales corren el riesgo de sufrir tromboembolia venosa, hipertensión y colelitiasis. Los riesgos de infarto de miocardio y accidente vascular cerebral aumentan con el tabaquismo y el envejecimiento. Los efectos secundarios, entre ellos hemorragia intercurrente, amenorrea, hipersensibilidad de las mamas y aumento de peso, a menudo responden a un cambio en la formulación.

Algunas de las contraindicaciones absolutas para el empleo de los anticonceptivos orales son trastornos tromboembólicos previos, enfermedades vasculares cerebrales o coronariopatía, carcinoma de las mamas o neoplasia dependiente de otros estrógenos, hepatopatía, hipertrigliceridemia, tabaquismo intenso con más de 35 años de edad, hemorragia uterina no diagnosticada o embarazo conocido o sospechado. Algunas de las contraindicaciones relativas son hipertensión y farmacoterapia anticonvulsiva.

Los nuevos métodos comprenden un parche de anticonceptivo semanal, una inyección de anticonceptivo mensual o un anillo vaginal mensual. Los progestágenos a largo plazo pueden administrarse mediante productos disponibles en el mercado.

Los anticonceptivos de urgencia, que contienen sólo progestágeno o estrógeno y progestágeno, pueden emplearse en las siguientes 72 h del coito sin protección para prevenir el embarazo. Se encuentra disponible en el mercado el levonorgestrel-etinilestradiol que se vende como estuche anticonceptivo de urgencia creado de manera específica para la anticoncepción poscoital. Además, algunos anticonceptivos orales se administran en las primeras 72 h después de la anticoncepción de urgencia. Los efectos secundarios comprenden náusea, vómito y dolor en las mamas. La mifepristona (RU486) también se utiliza, con menos efectos secundarios.

INFECUNDIDAD

Etiología. La *infecundidad* se define como la imposibilidad de concebir después de 12 meses de relaciones sexuales sin protección. Las causas de la infecundidad se enuncian en la **figura 184-3**. En el capítulo 183 se describe la infecundidad masculina.

Manifestaciones clínicas. La valoración inicial consiste en charlas sobre la elección apropiada del momento del coito, el análisis de semen en los varones, la confirmación de la ovulación en las mujeres y, en la mayor parte de las situaciones, la comprobación de la permeabilidad tubaria en las mujeres. Las alteraciones en la función menstrual constituyen la causa más frecuente de infecundidad en las mujeres (**fig. 184-1**). Un antecedente de menstruaciones regulares, cíclicas, previsibles y espontáneas por lo general indica ciclos ovulatorios, que pueden confirmarse mediante estuches de predicción de la ovulación urinarios, gráficas de la temperatura corporal basal o determinación de la progesterona plasmática durante la fase lútea del ciclo. Una concentración de FSH <10 UI/ml en el día tres del ciclo predice una reserva de ovocitos ováricos adecuada. La enfermedad tubaria puede valorarse con una histerosalpingografía o mediante una laparoscopia diagnóstica. La endometriosis se investiga por los antecedentes y la exploración física, pero a menudo es clínicamente asintomática y sólo puede excluirse en forma definitiva mediante el examen laparoscópico.

Rx Tratamiento de la infecundidad

El tratamiento de la infecundidad se debe adaptar a los problemas particulares de cada pareja. Las opciones comprenden tratamiento expectante, citrato de clomifeno con o sin inseminación intrauterina (*intrauterine insemination*, IUI), gonadotropinas con o sin IUI, así como fecundación *in vitro* (in vitro *fertilization*, IVF). En algunas situaciones específicas se necesita intervención quirúrgica, tratamiento con pulsaciones de GnRH, inyección intracitoplásmica de espermatozoides (*intracytoplasmic sperm injection*, ICSI) o tecnología de reproducción asistida con óvulos o espermatozoides de donantes.

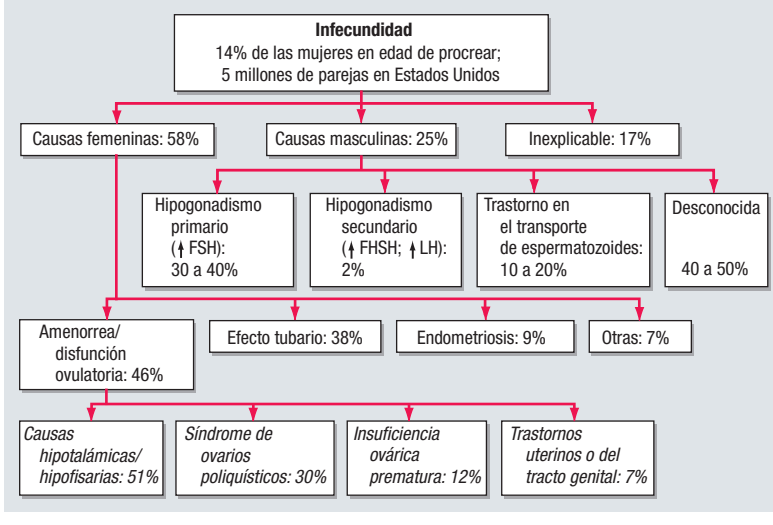


FIGURA 184-3. Causas de infecundidad, FSH, hormona estimulante de los folículos; LH, hormona luteinizante.

Para una descripción más detallada, véase Ehrmann DA, Cap. 50, pág. 301; Hall JE, Cap. 51, pág. 304; Hall JE, Cap. 341, pág. 2324, y Manson JE, Bassuk SS, Cap. 342, pág. 2334, en HPMI-17.

185 Hipercalciemia e hipocalciemia

HIPERCALCIEMIA

La hipercalciemia por cualquier causa puede ocasionar fatiga, depresión, confusión mental, anorexia, náusea, estreñimiento, defectos en los túbulos renales, poliuria, un intervalo QT breve y arritmias. En ocasiones aparecen síntomas del SNC y digestivos con concentraciones séricas de calcio >2.9 mmol/L (>11.5 mg/100 ml) y ocurre nefrocalcinosis y alteraciones de la función renal cuando el calcio sérico es >3.2 mmol/L (>13 mg/100 ml). La hipercalciemia grave, por lo general definida como >3.7 mmol/L (>15 mg/100 ml), puede ser una urgencia médica que desencadene coma y paro cardiaco.

Etiología. En la **figura 185-1** se ilustra la regulación de la homeostasis del calcio. En el **cuadro 185-1** se enumeran las causas de la hipercalciemia. El hiperparatiroidismo y el cáncer contribuyen con cerca del 90% de los casos.

El hiperparatiroidismo primario es un trastorno generalizado del metabolismo óseo debido a una mayor secreción de hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH) por un adenoma (81%) o un carcinoma (4%) en una sola glándula, o por hiperplasia paratiroidea (15%). El hiperparatiroidismo familiar puede ser parte de una neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (*multiple endocrine neoplasia type 1*, MEN 1), que también incluye tumores hipofisarios y de los islotes pancreáticos, o de MEN 2A, en la cual el hiperparatiroidismo ocurre con el feocromocitoma y el carcinoma medular de la tiroides.

La hipercalciemia asociada a cáncer suele ser grave y difícil de tratar. Los mecanismos de ésta comprenden la liberación de proteína relacionada con PTH (PTHrP) en el pulmón, los riñones y carcinoma epidermoide; destrucción ósea local en el mieloma y el carcinoma mamario; activación de linfocitos que lleva a la liberación de IL-1 y TNF en el mieloma y en el linfoma; o una mayor síntesis de $1,25(OH)_2D$ en el linfoma.

Otros trastornos diversos se han relacionado con la hipercalciemia, entre ellos: sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas, que originan un aumento en la síntesis de $1,25(OH)_2D$; la intoxicación de vitamina D por la ingestión crónica de grandes dosis de vitaminas (50-100 × necesidades fisiológicas); tratamiento con litio, lo que origina hiperfuncionamiento de las glándulas paratiroideas; e hipercalciemia hipocalciúrica familiar (*familial hypocalciuric hypercalcemia*, FHH) debida a una herencia autosómica dominante de una mutación en el receptor sensible al calcio, lo que origina una secreción inadecuada de PTH y una mejor resorción del calcio renal. El hiperparatiroidismo secundario grave también puede complicar la nefropatía terminal. La evolución al hipertiroidismo terciario se presenta cuando la hipersecreción de PTH se vuelve autónoma y ya no responde al tratamiento farmacológico.

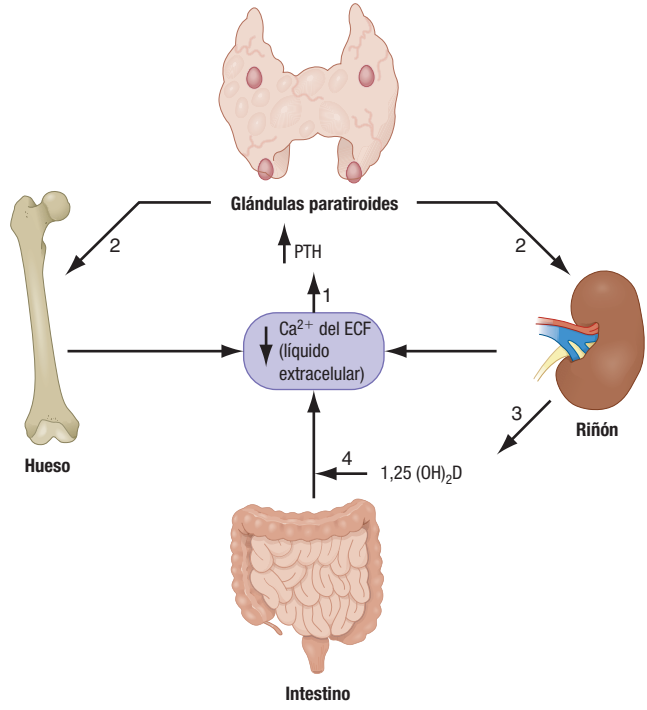


FIGURA 185-1. Mecanismos de retroalimentación que mantienen las concentraciones extracelulares de calcio dentro de límites fisiológicos reducidos [8.9 a 10.1 mg/100 ml (2.2 a 2.5 m*M*)]. Una disminución del calcio (Ca^{2+}) extracelular (ECF) desencadena un incremento en la secreción de hormona paratiroidea (PTH) 1) mediante la activación del receptor sensor de calcio en las células paratiroideas. La PTH, a su vez, produce un incremento de la reabsorción tubular de calcio por el riñón (2) y resorción de calcio por el hueso 2) y también estimula la producción renal de $1,25(OH)_2D$ (3). La $1,25(OH)_2D$, a su vez, tiene una acción principal sobre el intestino para aumentar la absorción de calcio (4). En conjunto, estos mecanismos homeostáticos permiten restablecer las concentraciones normales del calcio sérico.

Manifestaciones clínicas. La mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo es asintomática, aun cuando la enfermedad afecte los riñones y el sistema esquelético. Los enfermos a menudo tienen hipercalciuria y poliuria y se puede depositar calcio en el parénquima renal o formar cálculos de oxalato de calcio. La lesión esquelética característica es la osteopenia o, raras veces, el trastorno más grave osteítis fibrosa quística. El aumento de la resorción ósea afecta sobre todo al hueso cortical más que al trabecular. La hipercalciemia puede ser intermitente o persistente y el fosfato sérico suele estar bajo pero puede ser normal.

Diagnóstico. El hiperparatiroidismo primario se confirma al demostrar una concentración de PTH inadecuadamente alta para el grado de hipercalciemia. La hipercalciuria ayuda a distinguir este trastorno de la FHH, en la cual las concentraciones de PTH suelen estar dentro de límites normales y la concentración urinaria de calcio es baja. Las concentraciones de PTH son bajas en la hipercalciemia por cáncer (**cuadro 185-2**).

CUADRO 185-1 CLASIFICACIÓN DE LAS CAUSAS DE HIPERCALCIEMIA

I. Relacionadas con las paratiroides
  A. Hiperparatiroidismo primario
    1. Adenomas solitarios
    2. Neoplasia endocrina múltiple
  B. Tratamiento con litio
  C. Hipercalciemia hipocalciúrica familiar
II. Relacionadas con cáncer
  A. Tumor sólido con mediación humoral de la hipercalciemia (pulmón, riñón)
  B. Tumor sólido con metástasis (mama)
  C. Cáncer hematológico (mieloma múltiple, linfoma, leucemia)
III. Relacionadas con la vitamina D
  A. Intoxicación por vitamina D
  B. ↑ $1,25(OH)_2D$; sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas
  C. Hipercalciemia idiopática de la lactancia
IV. Relacionadas con un alto recambio óseo
  A. Hipertiroidismo
  B. Inmovilización
  C. Tiazidas
  D. Intoxicación por vitamina A
V. Relacionadas con insuficiencia renal
  A. Hiperparatiroidismo secundario grave
  B. Intoxicación por aluminio
  C. Síndrome de la leche y los alcalinos

Fuente: JT Potts Jr: HPMI-16, pág. 2252.

Rx Tratamiento de la hipercalciemia

El tipo de tratamiento se basa en la gravedad de la hipercalciemia y en las características de los síntomas asociados. En el **cuadro 185-3** se muestran las recomendaciones generales que se aplican al tratamiento de la hipercalciemia grave [concentraciones >3.2 mmol/L (>13 mg/100 ml)] por cualquier causa.

CUADRO 185-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPERCALCIEMIA: CRITERIOS DE LABORATORIO

	Sangre[a]			
	Ca	**P_i**	**$1,25(OH)_2D$**	**iPTH**
Hiperparatiroidismo primario	↑	↓	↑↔	↑(↔)
Hipercalciemia relacionada con cáncer:				
Hipercalciemia humoral	↑↑	↓	↓↔	↓
Destrucción local (metástasis osteolíticas)	↑	↔	↓↔	↓

[a] Los símbolos entre paréntesis se refieren a valores que raras veces se observan en la enfermedad específica.
Nota: P_i, fosfato inorgánico; iPTH, hormona paratiroidea inmunorreactiva.
Fuente: JT Potts Jr: HPMI-12, pág. 1911.

CUADRO 185-3 TRATAMIENTO PARA LA HIPERCALCIEMIA GRAVE

Tratamiento	Inicio de acción	Duración de la acción	Ventajas	Desventajas
Hidratación con solución salina (≤6 L/día)	Horas	Durante la infusión	Rehidrata: acción rápida	Sobrecarga de volumen; alteraciones electrolíticas
Diuresis forzada (furosemida cada 1 a 2 h junto con hidratación intensiva)	Horas	Durante el tratamiento	Acción rápida	Es necesaria la vigilancia para evitar la deshidratación
Pamidronato 30-90 mg IV durante 4 h	1 a 2 días	10 a 14 días	Alta potencia; acción prolongada	Fiebre en 20% ↓ Ca, ↓fosfato, ↓Mg
Zolendronato 4-8 mg IV durante 15 min	1 a 2 días	>3 semanas	Alta potencia; acción prolongada; infusión rápida	Menores: fiebre; raras veces ↓Ca, ↓ fosfato
Calcitonina (2-8 U/kg SC 6 a 12 h)	Horas	1 a 2 días	Inicio rápido	Efecto limitado; taquifilaxia
Glucocorticoides (prednisona 10 a 25 mg orales cada 6 h)	Días	Días a semanas	Útil en el mieloma, linfoma, CA de mama, sarcoide, intoxicación por vitamina D	Efectos limitados a determinados trastornos; efectos secundarios de glucocorticoides
Diálisis	Horas	Durante su uso: 2 días	Útil en la insuficiencia renal; efecto inmediato	Procedimiento complejo

En los individuos con hiperparatiroidismo primario grave, debe realizarse de manera rápida la paratiroidectomía quirúrgica. La enfermedad asintomática no siempre necesita tratamiento quirúrgico; entre las indicaciones quirúrgicas habituales se encuentran edad <50, nefrolitiasis, Ca urinario >400 mg/día, disminución de la depuración de creatinina, reducción de la masa ósea (puntuación T <−2.5) o calcio sérico >0.25 mmol/L (>1 mg/100 ml) por arriba del intervalo normal. Se puede utilizar un método lo menos cruento posible cuando la localización mediante SPECT con sestamibi o la ecografía del cuello demuestran un adenoma solitario y se dispone de ensayos de PTH transoperatorios. De lo contrario, es necesario explorar el cuello. El tratamiento posoperatorio exige la vigilancia rigurosa del calcio y el fósforo. Se administra calcio complementario en la hipocalciemia sintomática.

La hipercalciemia por cáncer se controla con el tratamiento del tumor subyacente. Se puede utilizar la hidratación adecuada y los bisfosfonatos parenterales para reducir las concentraciones de calcio.

No se recomienda algún tratamiento en la FHH. El hiperparatiroidismo secundario debe tratarse mediante la restricción de fosfatos, el empleo de antiácidos no absorbibles o sevelamer y calcitriol. En el hiperparatiroidismo terciario es necesaria la paratiroidectomía.

HIPOCALCIEMIA

La hipocalciemia crónica es menos frecuente que la hipercalciemia pero suele ser sintomática y debe tratarse. Los síntomas consisten en parestesias periféricas y periorales, espasmos musculares, espasmo carpopedal, espasmo laríngeo, convulsiones y paro respiratorio. Puede incrementarse la presión intracraneal y aparecer papiledema en el caso de una hipocalciemia crónica, y otras manifestaciones pueden incluir irritabilidad, depresión, psicosis, cólicos intestinales y absorción deficiente crónica. Los signos de Chvostek y Trousseau a menudo son positivos y el intervalo QT es prolongado. Tanto la hipomagnesiemia como la alcalosis disminuyen el umbral para la tetania.

Etiología. La hipocalciemia transitoria a menudo se presenta en pacientes en estado crítico con quemaduras, septicemia e insuficiencia renal aguda; después de la transfusión de sangre con citrato, o por medicamentos como la protamina y la heparina. La hipoalbuminemia puede reducir el calcio sérico por debajo de lo normal, aunque las concentraciones de calcio ionizado permanezcan normales. A veces se utiliza una corrección simplificada para valorar si la concentración sérica de calcio es anormal cuando las proteínas séricas están en cifras bajas. La corrección consiste en añadir 0.2 mmol/L (0.8 mg/100 ml) a la concentración sérica de calcio por cada 10 g/L (1 g/100 ml) de concentración sérica de albúmina por debajo de 40 g/L (4.0 g/100 ml). La alcalosis aumenta la fijación de calcio a las proteínas y en este contexto debe utilizarse la cuantificación directa de calcio ionizado.

Las causas de la hipocalciemia pueden dividirse en aquellas en las que no hay PTH (hipoparatiroidismo hereditario o adquirido o hipomagnesiemia), en las que la PTH es ineficaz (insuficiencia renal crónica, deficiencia de vitamina D, absorción intestinal deficiente o seudohipoparatiroidismo) o en las que hay resistencia ósea a la PTH (hiperfosfatemia aguda y grave en lisis tumoral, insuficiencia renal aguda o rabdomiólisis; síndrome de hueso hambriento posparatiroidectomía). No está clara la causa de la hipocalciemia asociada a la pancreatitis aguda.

Rx Tratamiento de la hipocalciemia

La hipocalciemia sintomática puede tratarse con gluconato de calcio por vía intravenosa (carga de 1 a 2 g IV durante 10 a 20 min seguida de la infusión de 10 frascos de gluconato de calcio al 10% diluido en 1 L de solución glucosada al 5% y se administra mediante una infusión en una dosis de 30 a 100 ml/h). Para el tratamiento de la hipocalciemia crónica se necesita un preparado

de calcio oral, por lo general con un preparado a base de vitamina D (cap. 186). En el hipoparatiroidismo se requiere la administración de calcio (1 a 3 g/día) y calcitriol (0.25 a 1 μg/día), que se ajusta de acuerdo con las concentraciones séricas de calcio y la excreción urinaria. Puede necesitarse el restablecimiento de las reservas de magnesio para contrarrestar la hipocalciemia en el contexto de una hipomagnesiemia grave.

HIPOFOSFATEMIA

La hipofosfatemia leve no suele acompañarse de síntomas clínicos. En la hipofosfatemia grave, los pacientes pueden tener debilidad muscular, entumecimiento, parestesias y confusión. En ocasiones surge rabdomiólisis durante la hipofosfatemia de evolución rápida. La insuficiencia respiratoria puede obedecer a una debilidad muscular del diafragma.

Etiología. Las causas de la hipofosfatemia son: disminución de la absorción intestinal (deficiencia de vitamina D, antiácidos fijadores de fósforo, absorción deficiente); pérdidas urinarias (hiperparatiroidismo, deficiencia de vitamina D, estados de hiperglucemia, raquitismo hipofosfatémico ligado a X, osteomalacia oncógena, alcoholismo o determinadas toxinas), y desplazamientos de fósforo desde los compartimientos extracelulares hasta los intracelulares (administración de insulina en la cetoacidosis diabética o por la hiperalimentación o la reanudación de la alimentación en un paciente desnutrido).

Rx Tratamiento de la hipofosfatemia

La hipofosfatemia leve puede reemplazarse por vía oral con leche, bebidas gaseosas (hasta 2 g/día en dosis fraccionadas). En la hipofosfatemia grave (0.5 mmol/L [<1.5 mg/100 ml]), se puede administrar fosfato intravenoso en dosis iniciales de 0.4 a 0.8 mmol/kg de fósforo elemental durante 6 h. La hipocalciemia debe corregirse en primer lugar y la dosis reducirse en 50% en la hipercalciemia. Las concentraciones séricas de calcio y fosfato se deben cuantificar cada 6 a 12 h; tienen que evitarse límites séricos de calcio × fosfato >50.

HIPERFOSFATEMIA

En los adultos, la hiperfosfatemia se define como una concentración >1.8 mmol/L (>5.5 mg/100 ml). Las causas más frecuentes son insuficiencia renal aguda y crónica, pero también puede observarse en caso de hipoparatiroidismo, intoxicación de vitamina D, acidosis, rabdomiólisis y hemólisis. Además del tratamiento del trastorno subyacente se debe reducir la ingestión de fósforo alimentario. Se pueden utilizar fijadores de fosfato de aluminio orales o sevelamer y se debe pensar en la hemodiálisis en los casos graves.

HIPOMAGNESIEMIA

La debilidad muscular, los intervalos PR y QT prolongados y las arritmias cardiacas son las manifestaciones más frecuentes de la hipomagnesiemia. El magnesio es importante para la secreción eficaz de PTH lo mismo que para la reactividad renal y ósea a la PTH. Por lo tanto, la hipomagnesiemia suele asociarse a hipocalciemia.

Etiología. La hipomagnesiemia por lo general se debe a un trastorno en el control renal o intestinal del magnesio y se clasifica como primaria (hereditaria) o secundaria (adquirida). Las causas secundarias son mucho más frecuentes; la eliminación urinaria de magnesio se debe a expansión del volumen, hipercalciemia, diuresis osmótica, diuréticos de asa, alcohol, aminoglucósidos, cispla-

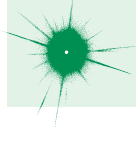
tino, ciclosporina y anfotericina B, en tanto que la eliminación gastrointestinal de magnesio con más frecuencia es resultado de vómito y diarrea.

Rx Tratamiento de la hipomagnesiemia

Para la deficiencia leve, la sustitución oral en dosis fraccionadas que ascienden a un total de 20 a 30 mmol/día (40 a 60 meq/día) es eficaz, aunque puede sobrevenir diarrea. La administración parenteral de magnesio suele ser necesaria ante concentraciones séricas <0.5 mmol/L (<1.2 mg/100 ml), con una infusión continua de cloruro de magnesio por vía intravenosa para administrar 50 mmol/día durante un periodo de 24 h (dosis reducida en 50 a 75% en la insuficiencia renal). El tratamiento puede necesitarse durante varios días. Deben tratarse al mismo tiempo otras alteraciones electrolíticas. A los pacientes con convulsiones asociadas o arritmias agudas se les puede administrar 1 a 2 g de sulfato de magnesio IV durante 5 a 10 min.

HIPERMAGNESIEMIA

La hipermagnesiemia es infrecuente, pero puede presentarse en la insuficiencia renal cuando los pacientes están tomando antiácidos que contienen magnesio, laxantes, enemas o infusiones o en personas con rabdomiólisis aguda. El signo clínico de hipermagnesiemia que se detecta con más facilidad es la desaparición de los reflejos tendinosos profundos, pero puede haber hipotensión, parálisis de los músculos respiratorios, bloqueo cardiaco completo y paro cardiaco. El tratamiento comprende la suspensión del preparado, la diálisis contra un baño bajo en magnesio o, si se asocia a complicaciones que ponen en peligro la vida, 100 a 200 mg de calcio elemental por vía intravenosa durante 1 a 2 h.



Para una descripción más detallada, véase Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM, Cap. 346, pág. 2365; Khosla S, Cap. 47, págs. 285-287, y Potts JT Jr, Cap. 347, pág. 2377, en HPMI-17.

186 Osteoporosis y osteomalacia

OSTEOPOROSIS

La *osteoporosis* se define como una reducción de la masa ósea (o densidad) o por la presencia de fracturas por fragilidad. Se define en términos operativos como una densidad ósea que desciende 2.5 SD por debajo de la media en el caso de un individuo normal joven (una calificación T <-2.5). Los pacientes con una calificación T <1.0 tienen una baja densidad ósea y corren un mayor riesgo de osteoporosis. Los sitios más frecuentes de fracturas relacionadas con la osteoporosis son las vértebras, la cadera y la parte distal del radio.

Etiología. La baja densidad ósea puede deberse a una masa ósea máxima baja o al aumento de la pérdida de hueso. En el **cuadro 186-1** se enuncian los factores de riesgo para una fractura osteoporótica, en tanto que en el **cuadro 186-2** se señalan las enfermedades relacionadas con la osteo-

CUADRO 186-1 FACTORES DE RIESGO PARA LAS FRACTURAS POR OSTEOPOROSIS

- No modificables
  - Antecedente personal de fractura en la edad adulta
  - Antecedente de fractura en parientes de primer grado
  - Género sexual femenino
  - Edad avanzada
  - Raza caucásica
  - Demencia
- Modificables
  - Tabaquismo actual
  - Bajo peso corporal [<58 kg]
- Deficiencia de estrógenos
  - Menopausia temprana (<45 años) u ovariectomía bilateral
  - Amenorrea premenopáusica prolongada (>1 año)
- Baja ingestión de calcio
- Alcoholismo
- Alteración de la capacidad visual pese a la corrección adecuada
- Caídas recurrentes
- Actividad física inadecuada
- Salud deficiente/fragilidad

porosis. Determinados fármacos, sobre todo glucocorticoides, ciclosporina, fármacos citotóxicos, anticonvulsivos, aluminio y heparina, también tienen efectos nocivos sobre el esqueleto.

Manifestaciones clínicas. Los individuos con múltiples fracturas vertebrales por aplastamiento pueden sufrir reducción de la estatura, cifosis y dolor secundario por la alteración biomecánica de la columna vertebral. Algunas fracturas torácicas se asocian a neumopatía restrictiva, en tanto que las fracturas lumbares a veces se asocian a síntomas abdominales o compresión nerviosa que origina ciática. La absorciometría de rayos X de energía dual se ha convertido en la norma de refe-

CUADRO 186-2 ENFERMEDADES ASOCIADAS A UN MAYOR RIESGO DE OSTEOPOROSIS GENERALIZADA EN LOS ADULTOS

- Estado hipogonadal
  - Síndrome de Turner
  - Síndrome de Klinefelter
  - Anorexia nerviosa
  - Amenorrea hipotalámica
  - Hiperprolactinemia
  - Otros estados hipogonadales primarios o secundarios
- Trastornos endocrinos
  - Síndrome de Cushing
  - Hiperparatiroidismo
  - Tirotoxicosis
  - Diabetes mellitus tipo 1
  - Acromegalia
  - Insuficiencia suprarrenal
- Trastornos nutricionales y digestivos
  - Desnutrición
  - Nutrición parenteral
  - Síndromes de absorción deficiente
  - Gastrectomía
  - Hepatopatía grave, sobre todo cirrosis biliar
  - Anemia perniciosa
- Trastornos reumatológicos
  - Artritis reumatoide
  - Espondilitis anquilosante
- Trastornos hematológicos/cáncer
  - Mieloma múltiple
  - Linfoma y leucemia
  - Producción de proteína relacionada con hormona paratiroidea (PTHrP) asociada a cáncer
  - Mastocitosis
  - Hemofilia
  - Talasemia
- Trastornos hereditarios selectos
  - Osteogénesis imperfecta
  - Síndrome de Marfan
  - Hemocromatosis
  - Hipofosfatasia
  - Glucogenosis
  - Homocistinuria
  - Síndrome de Ehlers-Danlos
  - Porfiria
  - Síndrome de Menkes
  - Epidermólisis bulosa
- Otros trastornos
  - Inmovilización
  - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
  - Embarazo y lactación
  - Escoliosis
  - Esclerosis múltiple
  - Sarcoidosis
- Amiloidosis

CUADRO 186-3 INDICACIONES PARA LAS PRUEBAS DE BMD APROBADAS POR LA FDA[a]

Mujeres con deficiencia de estrógeno que tienen riesgo clínico de osteoporosis
Alteraciones vertebrales en las radiografías indicativas de osteoporosis (osteopenia, fracturas vertebrales)
Tratamiento con glucocorticoides equivalentes a ≥7.5 mg de prednisona, o duración del tratamiento >3 meses
Hiperparatiroidismo primario
Vigilancia de la respuesta a un medicamento para la osteoporosis aprobado por la FDA
Valoraciones repetidas de la BMD a intervalos >23 meses o con más frecuencia si está justificado por algún problema médico

[a]Criterios adaptados del 1998 Bone Mass Measurement Act.
Nota: BMD, densidad mineral ósea.

rencia para determinar la densidad ósea. La *Preventive Health Services Task Force* (Fuerza Operativa de los Servicios de Salud Preventiva), de Estados Unidos recomienda la detección sistemática de osteoporosis en las mujeres de 65 años de edad o más y en las mujeres de 60 años de edad que tienen un mayor riesgo. En el **cuadro 186-3** se resumen los criterios aprobados para el reembolso por parte de Medicare en lo que se refiere a la medición de la masa ósea. Los estudios generales de laboratorio comprenden biometría hemática completa, determinación de calcio sérico y en orina de 24 h, concentración de 25(OH)D y pruebas de funcionamiento renal y hepático. Otras pruebas se basan en la sospecha clínica y pueden incluir hormona estimulante de la tiroides (*thyroid-stimulating hormone*, TSH), cortisol libre urinario, hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH), electroforesis en suero y orina y concentraciones de testosterona (en varones). Las pruebas de anticuerpo transglutaminasa permiten identificar la enfermedad celiaca asintomática. Los marcadores de la resorción ósea (p. ej., *N*-telopéptido de enlace cruzado en la orina) ayudan a detectar una respuesta inicial al tratamiento antirresorción si se obtienen antes y cuatro a seis meses después de iniciar el tratamiento.

Rx Tratamiento de la osteoporosis

Consiste en atender las fracturas agudas, modificar los factores de riesgo y resolver cualquier trastorno subyacente que conduzca a una reducción de la masa ósea. El tratamiento se decide con base en los factores de riesgo individuales, pero en general se recomienda el tratamiento activo si la calificación T es ≤2.5. En todos los pacientes con osteoporosis se debe iniciar la administración oral de calcio (1 a 1.5 g/día de calcio elemental en dosis fraccionadas), vitamina D (400 a 800 UI/día), ejercicio y suspensión del tabaquismo. Los bisfosfonatos (alendronato, 70 mg orales cada semana; risedronato, 35 mg orales cada semana; ibandronato, 150 mg orales cada mes o 3 mg IV cada tres meses; ácido zoledrónico, 5 mg IV cada año) aumentan la densidad ósea y disminuyen la frecuencia de fracturas. Los bisfosfonatos orales no se absorben bien y deben administrarse por la mañana con el estómago vacío y con 0.25 L de agua. El estrógeno disminuye la tasa de reabsorción ósea, pero debe tenerse cuidado al considerar el tratamiento en el contexto de un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y cáncer de mama. El raloxifeno (60 mg/día orales), un modulador selectivo del receptor de estrógenos, aumenta la densidad ósea y disminuye el colesterol total y el de las lipoproteínas de baja densidad (*low density lipoproteins*, LDL) sin estimular la hiperplasia endometrial, aunque puede desencadenar bochornos. La PTH(1-34) activa la formación de hueso y puede administrarse como una inyección diaria por un máximo de dos años.

OSTEOMALACIA

Etiología. La mineralización anormal de la matriz orgánica del tejido óseo produce *osteomalacia*. La osteomalacia es consecuencia de un aporte inadecuado o una absorción deficiente de vitamina

D (insuficiencia pancreática crónica, gastrectomía, absorción deficiente) y trastornos del metabolismo de la vitamina D (tratamiento anticonvulsivo, insuficiencia renal crónica).

Manifestaciones clínicas. En ocasiones, las deformidades esqueléticas se pasan por alto hasta que ocurren fracturas después de traumatismos mínimos. Los síntomas comprenden dolor esquelético difuso e hipersensibilidad ósea y pueden ser sutiles. La debilidad muscular proximal puede semejar a los trastornos musculares primarios. Una disminución de la densidad ósea por lo general se asocia a pérdida de las trabéculas y adelgazamiento de las cortezas. Los datos radiográficos característicos son bandas radiolúcidas (zonas de lucidez o seudofracturas) que fluctúan desde algunos milímetros hasta varios centímetros de longitud, por lo general perpendiculares a la superficie del fémur, la pelvis y la escápula. Los cambios en las concentraciones séricas de calcio, fósforo, 25(OH)D y 1,25$(OH)_2$D varían con la causa. Sin embargo, la deficiencia moderada de vitamina D origina un hiperparatiroidismo secundario compensador que se caracteriza por un aumento de las concentraciones de PTH y de fosfatasa alcalina y concentraciones relativamente bajas de calcio ionizado. Pueden conservarse las concentraciones de 1,25-dihidroxivitamina D, lo que refleja la regulación por incremento de la actividad de la 1α-hidroxilasa.

Rx Tratamiento de la osteomalacia

En la osteomalacia debida a deficiencia de vitamina D [25(OH)D en suero <50 nmol/L (< 20 ng/ml)], se administra por vía oral vitamina D_2 (ergocalciferol) en dosis de 50 000 UI cada semana durante ocho semanas, seguida de un tratamiento de mantenimiento con 800 UI al día. En la osteomalacia por absorción deficiente se necesitan dosis más altas de vitamina D (hasta 100 000 UI/día o 250 000 UI IM cada dos años). En los pacientes que toman anticonvulsivos se debe administrar vitamina D simultánea en dosis que mantengan las concentraciones séricas de calcio y de 25(OH)D dentro de los límites normales. El calcitriol (0.25 a 0.5 μg/día orales) es eficaz para tratar la hipocalciemia o la osteodistrofia causada por la insuficiencia renal crónica. La deficiencia de vitamina D siempre debe sustituirse junto con la administración complementaria de calcio (1.5 a 2.0 g de calcio elemental al día). Las determinaciones séricas y urinarias de calcio son eficaces para el seguimiento de la resolución de la deficiencia de la vitamina D, con una meta de excreción de calcio en orina de 24 h de 100 a 250 mg/24 h.

Para una descripción más detallada, véase Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM, Cap. 346, pág. 2365, y Lindsay R, Cosman F, Cap. 348, pág. 2397, en HPMI-17.

187 Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia

La hiperlipoproteinemia se caracteriza por hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia aislada, o ambas (**cuadro 187-1**). Problemas como diabetes mellitus, obesidad, consumo de alcohol, anticonceptivos orales, glucocorticoides, nefropatías, hepatopatías e hipotiroidismo pueden ocasionar hiperlipoproteinemias secundarias o agravar estados hiperlipoproteinémicos subyacentes.

Los análisis estándar de lipoproteínas permiten valorar el colesterol total, las HDL y los triglicéridos; para el cálculo de las concentraciones de LDL se emplea la siguiente ecuación: LDL =

CUADRO 187-1 CARACTERÍSTICAS DE LAS HIPERLIPIDEMIAS FRECUENTES

Fenotipo de lípido	Concentraciones plasmáticas de lípido, mmol/L (mg/100 ml)	Lipoproteínas		Signos clínicos
		Altas	Fenotipo	
Hipercolesterolemia aislada				
Hipercolesterolemia familiar	Heterocigotos: colesterol total = 7 a 13 (275 a 500)	LDL	IIa	Por lo general se presentan xantomas en la edad adulta y vasculopatía entre los 30 y los 50 años
	Homocigotos: colesterol total >13 (>500)	LDL	IIa	Por lo general se presentan xantomas y vasculopatías en la infancia
Apo B100 defectuosa familiar	Heterocigotos: colesterol total = 7 a 13 (275 a 500)	LDL	IIa	
Hipercolesterolemia polígena	Colesterol total = 6.5 a 9.0 (250 a 350)	LDL	IIa	Por lo general es asintomática hasta que sobreviene vasculopatía; no se presentan xantomas
Hipertrigliceridemia aislada				
Hipertrigliceridemia familiar	TG = 2.8 a 8.5 (250 a 750) (el plasma puede estar opaco)	VLDL	IV	Asintomática; puede asociarse a un aumento del riesgo de vasculopatía
Deficiencia de lipasa de lipoproteína familiar	TG >8.5 (>750) (el plasma puede estar lechoso)	Quilomicrones	I, V	Puede ser asintomática; puede asociarse a pancreatitis, dolor abdominal y hepatoesplenomegalia
Deficiencia de apo CII familiar	TG >8.5 (>750) (el plasma puede estar lechoso)	Quilomicrones	I, V	Igual que antes
Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia				
Hiperlipidemia combinada	TG = 2.8 a 8.5 (250 a 750) Colesterol total = 6.5 a 13.0 (250 a 500)	VLDL, LDL	IIb	Por lo general asintomática hasta que sobreviene vasculopatía; la forma familiar también puede manifestarse por TG altos en forma aislada o una elevación aislada del colesterol de las LDL
Disbetalipoproteinemia	TG = 2.8 a 5.6 (250 a 500) Colesterol total = 6.5 a 13.0 (250 a 500)	VLDL, IDL; LDL normal	III	Por lo general asintomática hasta que sobreviene vasculopatía; puede haber xantomas palmares o tuberoeruptivos

Nota: Colesterol total, la suma del colesterol libre y esterificado; LDL, lipoproteína de baja densidad, TG, triglicéridos; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia.

Fuente: De HN Ginsberg, IJ Goldberg: HPMI-15, pág. 2250.

colesterol total HDL triglicéridos/5. La concentración de colesterol de las LDL puede calcularse con este método sólo si los triglicéridos tienen cifras <4.0 mmol/L (<350 mg/100 ml). Tanto las concentraciones de colesterol de las LDL como de las HDL disminuyen en forma temporal durante varias semanas después de un infarto de miocardio o de estados inflamatorios agudos, pero pueden cuantificarse con precisión si se obtiene sangre en las primeras 8 h después del suceso.

HIPERCOLESTEROLEMIA AISLADA

Las concentraciones altas de colesterol total plasmático en ayunas [>5.2 mmol/L (>200 mg/100 ml)] en pacientes con concentraciones normales de triglicéridos casi siempre se asocian a mayores concentraciones de colesterol de las LDL en plasma. Uno que otro individuo con valores muy altos de colesterol de las HDL también puede tener un aumento de las concentraciones plasmáticas de colesterol total. Los incrementos del colesterol de las LDL pueden deberse a defectos de un solo gen, trastornos polígenos o a los efectos secundarios de otros estados patológicos.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

La hipercolesterolemia familiar (*familial hypercholesterolemia*, FH) es un trastorno genético codominante y se debe a mutaciones en el gen para el receptor de LDL. Las concentraciones plasmáticas de LDL están elevadas al nacer y permanecen así durante toda la vida. En los adultos heterocigotos no tratados, las concentraciones de colesterol total fluctúan entre 7.1 y 12.9 mmol/L (275 a 500 mg/100 ml). Es típico que las concentraciones plasmáticas de triglicéridos se mantengan normales en tanto que las concentraciones de colesterol de las HDL están normales o reducidas. Los heterocigotos, sobre todo los varones, son propensos a la ateroesclerosis acelerada y a la coronariopatía (*coronary artery disease*, CAD) prematura. Son frecuentes los *xantomas tendinosos* (muy a menudo en el tendón de Aquiles y en los tendones extensores de los nudillos), los *xantomas tuberosos* (nódulos más blandos e indoloros en los tobillos y los glúteos) y los *xantelasmas* (depósitos en los párpados).

DEFECTO FAMILIAR EN LA APO B-100

Este trastorno autosómico dominante altera la síntesis o la función de la apo B-100 y con ello disminuye la afinidad por el receptor de LDL, retrasa el catabolismo de las LDL y ocasiona una fenocopia de la FH.

HIPERCOLESTEROLEMIA POLÍGENA

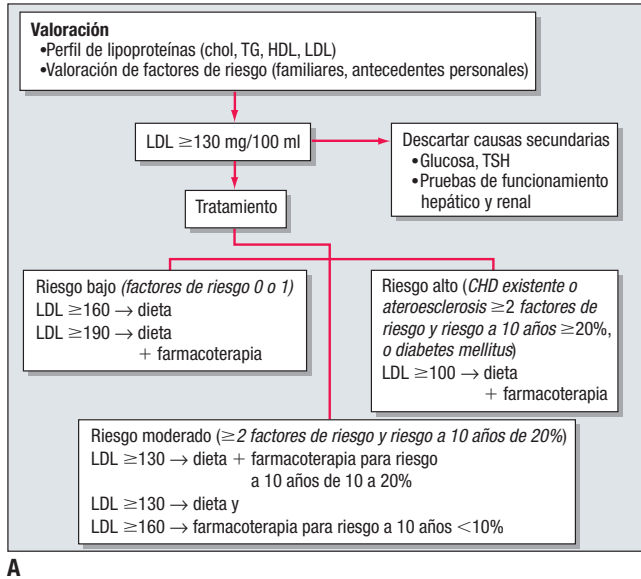
La mayor parte de la hipercolesterolemia moderada (<9.1 mmol/L [<350 mg/100 ml]) se origina por una interacción de múltiples defectos genéticos y factores ambientales como alimentación, edad y ejercicio. Las concentraciones plasmáticas de HDL y triglicéridos son normales y no se presentan xantomas.

Rx Tratamiento de la hipercolesterolemia aislada

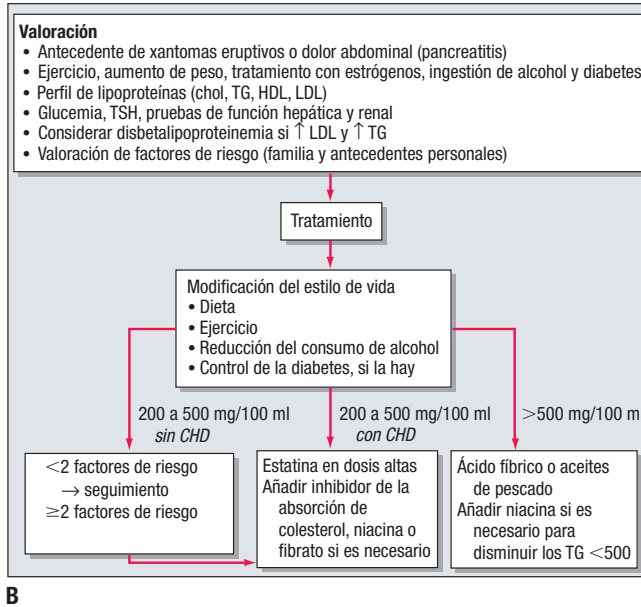
En la **figura 187-1** se presenta un algoritmo para la valoración y el tratamiento de la hipercolesterolemia. El tratamiento de todos estos trastornos comprende la restricción del colesterol de los alimentos y la administración de inhibidores de la reductasa de HMG-CoA. Los inhibidores de la absorción de colesterol y los fijadores de ácidos biliares o el ácido nicotínico también son necesarios (**cuadro 187-2**).

HIPERTRIGLICERIDEMIA AISLADA

El diagnóstico de hipertrigliceridemia se establece con la cuantificación de las concentraciones plasmáticas de lípidos después de un ayuno nocturno. La hipertrigliceridemia en los adultos se define como una concentración de triglicéridos <2.3 mmol/L (>200 mg/100 ml). Un incremento



A



B

FIGURA 187-1. Algoritmos para la valoración y el tratamiento de la hipercolesterolemia (*A*) y la hipertrigliceridemia (*B*). Estatina, inhibidor de la reductasa de HMG-CoA; Chol, colesterol; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; TG, triglicéridos; TSH, hormona estimulante de la tiroides; CHD, cardiopatía coronaria.

CUADRO 187-2 FÁRMACOS HIPOLIPIDÉMICOS

Fármacos	Clase de lipoproteína afectada	Efectos secundarios comunes	Contraindicaciones
Inhibidores de la reductasa de HMG-CoA Lovastatina 20 a 80 mg/día Pravastatina, 40 a 80 mg a la hora de acostarse Simvastatina, 20 a 80 mg a la hora de acostarse Fluvastatina, 20 a 80 mg a la hora de acostarse Atorvastatina, 10 a 80 mg a la hora de acostarse Rosuvastatina, 10 a 40 mg a la hora de acostarse	↓ LDL 18 a 55% ↓ TG 7 a 30% ↑ HDL 5 a 15%	Mialgias, artralgias ↑ transaminasas y dispepsia	Insuficiencia hepática aguda o crónica por miositis aumentada a causa de disfunción renal y en combinación con un fibrato
Inhibidores de la absorción de colesterol Ezetimiba, 10 mg cada 24 h	↓ LDL 18% ↓ TG 8%	↑ Transaminasas	
Fijadores de ácidos biliares Colestiramina, 4 a 32 g cada 24 h Colestipol, 5 a 40 g cada 24 h Colesevelam, 3 750 a 4 375 mg cada 24 h	↓ LDL 15 a 30% ↑ TG 10% ↑ HDL 3 a 5%	Estreñimiento, malestar gástrico y náusea	Obstrucción de las vías biliares y obstrucción de la salida gástrica
Ácido nicotínico De liberación inmediata, 100 mg cada 8 h, aumento gradual a 1 g cada 8 h De liberación sostenida, 250 mg a 1.5 g cada 12 h De liberación extendida, 500 mg a 2 g a la hora de acostarse	↓ LDL 5 a 25% ↓ TG 20 a 50% ↑ HDL 15 a 35%	Rubefacción (puede aliviarse con ácido acetilsalicílico), disfunción hepática, náusea, diarrea, intolerancia a la glucosa e hiperuricemia	Úlcera péptica, hepatopatía y gota
Derivados de ácido fíbrico Gemfibrozilo, 600 mg cada 12 h Fenofibrato, 145 mg cada 24 h	↑ o ↓ LDL ↑ TG 20 a 50% ↑ HDL 10 a 20%	↓ Absorción de otros fármacos ↑ Cálculos biliares, dispepsia, disfunción hepática y mialgias	Enfermedad hepática o biliar e insuficiencia renal asociada a ↑ riesgo de miositis
Aceites de pescado, 3 a 6 g cada 24 h	↓ TG 5 a 10%	Dispepsia, diarrea, olor del aliento a pescado	

Nota: LDL, lipoproteínas de baja densidad, VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; TG, triglicéridos, HDL, lipoproteínas de alta densidad; LPL, lipasa de lipoproteína, CPK, fosfocinasa de creatina.

aislado de los triglicéridos plasmáticos indica que los quilomicrones o las lipoproteínas de muy baja densidad (*very low density lipoprotein*, VLDL), o ambos, están aumentados. El plasma suele tener aspecto claro cuando las concentraciones de triglicéridos son <4.5 mmol/L (<400 mg/100 ml) y opaco cuando las concentraciones son más altas a consecuencia de partículas de la VLDL (y/o quilomicrones) que alcanzan un tamaño suficiente para dispersar la luz. Cuando hay quilomicrones, una capa cremosa flota en la parte superior del plasma después de su refrigeración durante varias horas. Los xantomas tendinosos y los xantelasmas no se presentan con la hipertrigliceridemia aislada, pero pueden aparecer *xantomas eruptivos* (pequeñas pápulas de color rojo naranja) sobre el tronco y las extremidades y puede observarse una *lipemia retiniana* (vasos retinianos de color amarillo naranja) cuando las concentraciones de triglicéridos son >11.3 mmol/L (>1 000 mg/100 ml). La pancreatitis se asocia a estas concentraciones altas.

HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIAR

En este trastorno autosómico dominante, el aumento de las VLDL plasmáticas produce un incremento de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos. Son características la obesidad, la hiperglucemia y la hiperinsulinemia, y el trastorno puede ser exacerbado por problemas como diabetes mellitus, consumo de alcohol, anticonceptivos orales e hipotiroidismo. La tríada consistente en aumento de los triglicéridos plasmáticos (2.8 a 11.3 mmol/L [250–1 000 mg/100 ml]), concentraciones de colesterol normales o solo un poco aumentadas (<6.5 mmol/L [<250 mg/100 ml]) y una reducción de las HDL plasmáticas es indicativa del diagnóstico. La identificación de otros parientes en primer grado con hipertrigliceridemia es de utilidad para establecer el diagnóstico. Se debe descartar disbetalipoproteinemia familiar e hiperlipidemia combinada familiar ya que estos dos trastornos se relacionan con la ateroesclerosis acelerada.

DEFICIENCIA DE LIPASA DE LIPOPROTEÍNAS

Este trastorno autosómico recesivo infrecuente se debe a la falta o deficiencia de lipasa de lipoproteína que, a su vez, altera el metabolismo de los quilomicrones. La acumulación de quilomicrones en el plasma produce ataques recidivantes de pancreatitis, que por lo general comienzan en la infancia, y hay hepatoesplenomegalia. La ateroesclerosis acelerada no es una característica.

DEFICIENCIA DE APO CII

Este trastorno autosómico recesivo raro se debe a la ausencia de apo CII, un cofactor esencial para la lipasa de lipoproteína. En consecuencia, los quilomicrones y los triglicéridos se acumulan y producen manifestaciones similares a las observadas en la deficiencia de lipasa de lipoproteína.

Rx Tratamiento de la hipertrigliceridemia aislada

En la **figura 187-1** se muestra un algoritmo para la valoración y el tratamiento de la hipertrigliceridemia. Todos los pacientes con hipertrigliceridemia deben someterse a una dieta sin grasas con la administración complementaria de vitamina liposoluble. En caso de hipertrigliceridemia familiar se administran derivados de ácido fíbrico si fracasan las medidas alimentarias (**cuadro 187-2**).

HIPERCOLESTEROLEMIA E HIPERTRIGLICERIDEMIA

Los incrementos tanto de los triglicéridos como del colesterol son consecuencia de aumentos de las VLDL y las LDL o de las partículas remanentes de las VLDL.

HIPERLIPIDEMIA FAMILIAR COMBINADA

Este trastorno hereditario, presente en una de cada 200 personas, puede ocasionar alteraciones de diferentes lipoproteínas en los individuos afectados, entre ellas, hipercolesterolemia (elevación de

las LDL), hipertrigliceridemia (elevación de los triglicéridos y las VLDL) o ambas. La ateroesclerosis está acelerada. El diagnóstico de hiperlipidemia familiar combinada (*familial combined hyperlipidemia*, FCHL) se sospecha cuando se presenta una dislipidemia mixta (triglicéridos plasmáticos de 2.3 a 9.0 mmol/L [200 a 800 mg/100 ml], concentraciones de colesterol de 5.2 a 10.3 mmol/L (200 a 400 mg/100 ml) y concentraciones de HDL <10.3 mmol/L [<40 mg/100 ml] en varones y <12.9 mmol/L (<50 mg/100 ml] en las mujeres) y un antecedente familiar de hiperlipidemia o de enfermedad cardiovascular prematura. Muchos de estos pacientes también tienen el síndrome metabólico (cap. 125). Todos los enfermos deben restringir el colesterol y las grasas de los alimentos y evitar el consumo de alcohol y anticonceptivos orales; los diabéticos deben recibir tratamiento intensivo. Suele necesitarse un inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y muchos pacientes necesitarán un segundo fármaco (inhibidor de la absorción de colesterol, niacina o fibratos) para un control óptimo.

DISBETALIPOPROTEINEMIA

Este trastorno infrecuente se asocia a homocigosidad para la apo E2, pero para que se presente la enfermedad son necesarios otros factores ambientales o genéticos. Se incrementa el colesterol plasmático (6.5 a 13.0 mmol/L [250 a 500 mg/100 ml]) y los triglicéridos (2.8 a 5.6 mmol/L [250 a 500 mg/100 ml]) a consecuencia de la acumulación de las VLDL y de las partículas remanentes de quilomicrones. Los pacientes por lo general se presentan en la edad adulta con xantomas y coronariopatía y vasculopatía periférica prematuras. Los xantomas cutáneos son distintivos y pueden ser *xantomas palmares* y *tuberoeruptivos*. Tanto los triglicéridos como el colesterol están elevados. El diagnóstico se establece por la electroforesis de lipoproteína o un cociente de VLDL (mediante ultracentrifugación) a triglicéridos plasmáticos totales >0.3. Si hay hipotiroidismo y diabetes mellitus deben tratarse, instaurar las modificaciones en la alimentación y tal vez se requieran inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, fibratos o niacinas, o los tres tipos de fármacos a la vez.

PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LA ATEROESCLEROSIS

Las directrices del *National Cholesterol Education Program* (**fig. 187-1**) están basadas en las concentraciones plasmáticas de LDL y en los cálculos de otros factores de riesgo. La meta en los individuos con riesgo más alto (coronariopatía u otra enfermedad ateroesclerótica documentada, riesgo de coronariopatía a 10 años >20% de acuerdo con el estudio cardiaco de Framingham o diabetes mellitus) es reducir el colesterol de la LDL a <2.6 mmol/L (<100 mg/100 ml). En los individuos con muy alto riesgo, los análisis clínicos indican una ventaja adicional de reducir el colesterol de las LDL a <1.8 mmol/L (<70 mg/100 ml). La meta es una cifra de colesterol de LDL <3.4 mmol/L (<130 mg/100 ml) en pacientes con dos o más factores de riesgo para cardiopatía ateroesclerótica y un riesgo absoluto a 10 años del 10 al 20%, aunque puede considerarse una meta de tratamiento <2.6 mmol/L (<100 mg/100 ml). La intensidad del tratamiento farmacológico para reducir las LDL en pacientes con riesgo alto o moderadamente alto deberá lograr una reducción mínima de 30% en las concentraciones de las LDL. Algunos factores de riesgo son: 1) varones >45 años de edad, mujeres >55 años de edad o posmenopáusicas; 2) antecedente familiar de coronariopatía temprana (<55 años en un progenitor masculino o hermano y <65 años en un progenitor femenino o hermana); 3) hipertensión (aun cuando esté controlada con medicamentos); 4) tabaquismo de cigarrillos (>10 cigarrillos/día, y 5) colesterol de las HDL <1.0 mmol/L (<40 mg/100 ml). El tratamiento comienza con una dieta con poco contenido de grasas, pero a menudo es necesaria la intervención farmacológica (**cuadro 187-2**).

Para una descripción más detallada, véase Rader DJ, Hobbs HH, Cap. 350, pág. 2416, en HPMI-17.

188 Hemocromatosis, porfirias y enfermedad de Wilson

HEMOCROMATOSIS

La hemocromatosis es un trastorno del almacenamiento de hierro que produce un aumento de la absorción intestinal de este elemento y su depósito y lesión de múltiples tejidos. El cuadro clínico típico de la hemocromatosis es el de un paciente que presenta piel bronceada, diabetes, alteraciones en la conducción cardiaca y hepatopatía. Existen dos causas principales de hemocromatosis: hereditarias (debidas a la herencia de los genes *HFE* mutantes) y sobrecarga de hierro secundaria (por lo general es resultado del trastorno en la eritropoyesis). La hepatopatía alcohólica y la ingestión excesiva y crónica de hierro también se asocian a un incremento moderado del hierro hepático y a un aumento de las reservas corporales de este elemento.

Manifestaciones clínicas. Los primeros síntomas consisten en debilidad, laxitud, pérdida de peso, una pigmentación bronceada u oscurecimiento de la piel, dolor abdominal y pérdida de la libido. Se presenta hepatomegalia en 95% de los casos, a veces con pruebas de función hepática normales. Otros signos consisten en angiomas arácneos, esplenomegalia, artropatía, ascitis, arritmias cardiacas, insuficiencia cardiaca crónica, pérdida del pelo del cuerpo, eritema palmar, ginecomastia y atrofia testicular. Se presenta diabetes mellitus en cerca del 65% de los casos, por lo general en pacientes con antecedente familiar de diabetes. Raras veces surge insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo.

Diagnóstico. Se incrementan las concentraciones séricas de hierro, del porcentaje de saturación de transferrina y de las concentraciones séricas de ferritina. En una persona por lo demás sana, una saturación de transferrina sérica en ayuno >50% es anormal e indica homocigosidad para la hemocromatosis. En la mayoría de los pacientes no tratados con hemocromatosis, también está muy alta la concentración sérica de ferritina. Si el porcentaje de saturación de transferrina o la concentración sérica de ferritina es anormal, se llevan a cabo pruebas genéticas para la hemocromatosis. Todos los familiares de primer grado de pacientes con hemocromatosis deben someterse a pruebas para identificar mutaciones C282Y y H63D. A veces se requiere la biopsia hepática en individuos afectados para valorar una posible cirrosis o para cuantificar el hierro de los tejidos. En la **figura 188-1** se muestra un algoritmo para valorar a los pacientes con posible hemocromatosis. La muerte de los sujetos no tratados se debe a insuficiencia cardiaca (30%), cirrosis (25%) y carcinoma hepatocelular (30%); esto último se presenta pese a la eliminación adecuada del hierro.

Rx Tratamiento de la hemocromatosis

Consiste en eliminar el exceso de Fe del cuerpo, por lo general mediante flebotomías intermitentes y tratamiento de apoyo de los órganos lesionados. Puesto que una unidad de sangre contiene ~250 mg de Fe y deben retirarse ≥25 g de Fe, la flebotomía se lleva a cabo cada semana durante uno a dos años. Después se utiliza la flebotomía con menos frecuencia para mantener el Fe en suero <27 μmol/L (<150 μg/100 ml). Los quelantes como la deferoxamina (en infusión subcutánea con una bomba portátil) eliminan 10 a 20 mg de hierro por día, una fracción de la movilizada mediante la flebotomía semanal. El tratamiento de quelación está indicado, no obstante, cuando la flebotomía es inadecuada, como en el caso de la anemia o de la hipoproteinemia. Debe suspenderse el consumo de alcohol.

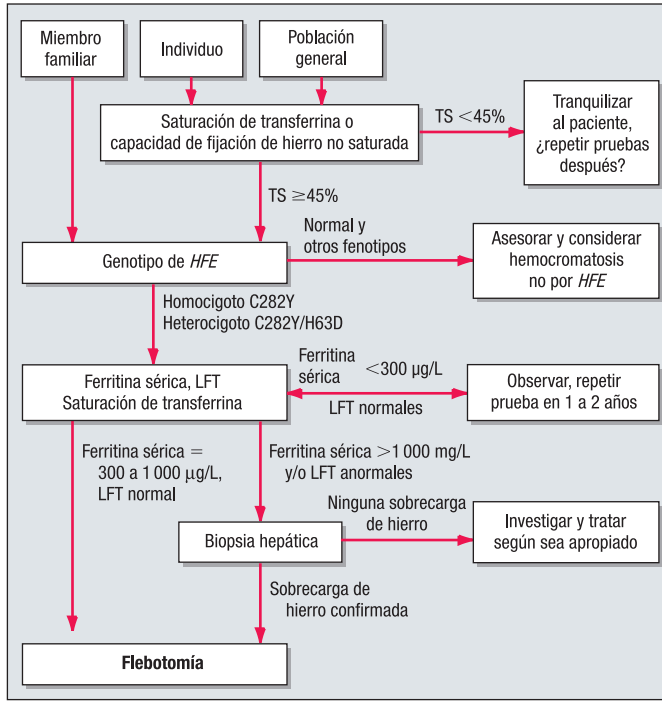


FIGURA 188-1. Algoritmo para la detección de la hemocromatosis asociada a *HFE*. LFT, pruebas de función hepática, TS, saturación de transferrina. (*De EJ Eijkelkamp et al., Can J Gastroenterol 14, No. 2, 2000; con autorización.*)

PORFIRIAS

Las porfirias son alteraciones hereditarias o adquiridas en la biosíntesis de hem. Cada trastorno produce un tipo singular de sobreproducción, acumulación y excreción de productos intermedios de la síntesis de hem. Estos trastornos son clasificados como hepáticos o eritropoyéticos, lo que depende del sitio primario de producción excesiva y de la acumulación del precursor de porfirina o porfirina. Las principales manifestaciones de las porfirias hepáticas son neurológicas (dolor abdominal neuropático, neuropatía y alteraciones mentales), en tanto que las porfirias eritropoyéticas de manera característica producen fotosensibilidad cutánea. Se necesitan pruebas de laboratorio para confirmar o descartar los diversos tipos de porfiria. Sin embargo, un diagnóstico definitivo exige la demostración de la deficiencia de la enzima específica o del defecto del gen.

PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA

Es un trastorno autosómico dominante con una expresividad variable. Las manifestaciones consisten en dolor abdominal de tipo cólico, vómito, estreñimiento, orina de color de vino de Oporto, así como alteraciones neurológicas y psiquiátricas. Las crisis agudas ocurren raras veces antes de la pubertad y pueden persistir por días a meses. No se presenta fotosensibilidad. Las manifestaciones clínicas y bioquímicas pueden ser desencadenadas por barbitúricos, anticonvulsivos, estrógenos, anticonceptivos orales, alcohol o dietas hipocalóricas. El diagnóstico se establece al demostrar el

incremento del porfobilinógeno (PBG) urinario y del ácido γ-aminolevulínico (γ *aminolevulinic acid*, ALA) durante una crisis aguda.

Rx Tratamiento de la porfiria intermitente aguda

Lo antes posible después del inicio de una crisis se deben administrar en infusión diaria durante cuatro días 3 a 4 mg de hem arginato, hem albúmina o hematina. La administración de glucosa IV a tasas de hasta 20 g/h o nutrición parenteral, si no es posible la alimentación oral por periodos prolongados, puede ser eficaz en las crisis agudas. A veces se necesitan analgésicos narcóticos durante las crisis agudas por el dolor abdominal, y las fenotiazinas son de utilidad contra la náusea, el vómito, la ansiedad y la inquietud. El tratamiento entre las crisis comprende un aporte nutricional adecuado, el evitar fármacos que exacerban la enfermedad y el tratamiento rápido de otras enfermedades o infecciones intercurrentes.

PORFIRIA CUTÁNEA TARDÍA

Ésta es la porfiria más común y se caracteriza por fotosensibilidad cutánea y, por lo general, hepatopatía. Se debe a deficiencia (hereditaria o adquirida) de descarboxilasa de uroporfirinógeno hepática. La fotosensibilidad produce pigmentación facial, aumento de la fragilidad de la piel, eritema y lesiones vesiculares y ulcerosas, que afectan de manera específica la cara, la frente y los antebrazos. No se observan manifestaciones neurológicas. Entre los factores que contribuyen están un exceso de alcohol, hierro y estrógenos. Los pacientes con hepatopatía corren el riesgo de sufrir carcinoma hepatocelular. Se incrementan las concentraciones plasmáticas y urinarias de uroporfirina y 7-carboxilatoporfirina.

Rx Tratamiento de la porfiria cutánea tardía

La primera serie de medidas terapéuticas consiste en evitar los factores desencadenantes, entre ellos el consumo de alcohol, los estrógenos, los complementos de hierro y otros fármacos que exacerban la enfermedad. Casi siempre se puede lograr una respuesta completa con las flebotomías repetidas (cada una a dos semanas) hasta que se reduce el hierro hepático. Se puede utilizar cloroquina o hidroxicloroquina en dosis bajas (p. ej., 125 mg de fosfato de cloroquina dos veces por semana) para facilitar la excreción de porfirina en los individuos que no pueden someterse a flebotomía o que no responden a la misma.

PORFIRIA ERITROPOYÉTICA

En la porfiria eritropoyética, las porfirinas por eritrocitos de la médula ósea y el plasma se depositan en la piel y originan fotosensibilidad cutánea. La fotosensibilidad de la piel suele comenzar en la infancia. Las manifestaciones cutáneas difieren de las de otras porfirias en que las lesiones vesiculares son raras. Puede presentarse eritema, edema, sensación de ardor sin prurito a los pocos minutos de la exposición al sol y semejar al angioedema. Algunas veces los síntomas no parecen guardar proporción con las lesiones cutáneas visibles. Los cambios crónicos en la piel pueden incluir liquenificación, seudovesículas correosas, surcos labiales y cambios en las uñas. La función hepática suele ser normal, pero puede aparecer hepatopatía y litiasis biliar. Las concentraciones de protoporfirina están aumentadas en médula ósea, eritrocitos circulantes, plasma, bilis y heces. Las concentraciones urinarias son normales. El diagnóstico se confirma cuando se identifica una mutación en el gen de la ferroquelatasa.

Tratamiento de la porfiria eritropoyética

El caroteno β por vía oral (120 a 180 mg/día) mejora la tolerancia a la luz solar en muchos pacientes. La dosis puede ajustarse para mantener las concentraciones séricas de caroteno entre 10 y 15 μmol/L (600 a 800 μg/100 ml). La colestiramina o el carbón activado favorece la excreción fecal de protoporfirina. Las transfusiones o el tratamiento intravenoso con hem son útiles.

ENFERMEDAD DE WILSON

La enfermedad de Wilson es un trastorno hereditario del metabolismo del cobre que origina la acumulación tóxica del cobre en hígado, cerebro y otros órganos. Los individuos con enfermedad de Wilson tienen mutaciones en el gen *ATP7B*.

Manifestaciones clínicas. La hepatopatía puede presentarse como hepatitis, cirrosis o descompensación hepática. En otros casos, las alteraciones neurológicas o psiquiátricas constituyen el primer signo clínico y siempre se acompañan de los anillos de Kayser-Fleischer (depósitos corneales de cobre). Puede haber distonía, incoordinación o temblores, y son comunes la disartria y la disfagia. También pueden presentarse alteraciones autonómicas. A menudo se observa hematuria microscópica. En cerca del 5% de los pacientes, la primera manifestación puede ser una amenorrea primaria o secundaria o abortos espontáneos repetidos.

Diagnóstico. Las concentraciones séricas de ceruloplasmina suelen estar bajas y las concentraciones urinarias de cobre están elevadas. La "norma de referencia" para el diagnóstico es una cifra de cobre alta en la biopsia hepática.

Tratamiento de la enfermedad de Wilson

La hepatitis o la cirrosis sin descompensación debe tratarse con zinc (50 mg orales tres veces al día). En los pacientes con descompensación hepática es recomendable el trienteno (500 mg orales dos veces al día) más zinc (separado por lo menos 1 h), aunque debe considerarse el trasplante hepático en caso de descompensación hepática grave. En el tratamiento neurológico inicial se recomiendan trientina y zinc durante ocho semanas, seguidos del tratamiento sólo con zinc. El tetratiomolibdato es una opción terapéutica alternativa disponible en lo futuro. La penicilamina ya no constituye el tratamiento de primera opción. El tratamiento con zinc no exige vigilancia de la toxicidad, y pueden vigilarse las concentraciones de cobre en orina de 24 h para valorar la respuesta terapéutica. La trientina puede desencadenar supresión de la médula ósea y proteinuria, y es necesario el seguimiento de las concentraciones séricas de cobre libre (se ajusta el cobre sérico total con respecto al cobre de la ceruloplasmina) para determinar la respuesta terapéutica. El tratamiento contra el cobre debe ser de por vida.

Para una descripción más detallada, véase Powell LW, Cap. 351, pág. 2429, Desnick RJ y Astrin KH, Cap. 352, pág. 2434; Brewer GJ, Cap. 354, pág. 2449, en HPMI-17.

SECCIÓN 14 NEUROLOGÍA

189 La exploración neurológica

EXPLORACIÓN DEL ESTADO MENTAL

- *La exploración mínima: durante la entrevista, se investigan dificultades para la comunicación y se determína si el paciente recuerda y comprende sucesos recientes y pasados.*

La meta del examen del estado mental es valorar la atención, la orientación, la memoria, la comprensión, el juicio y la captación de la información general. Para explorar la atención se pide al paciente que responda cada vez que se repite un punto específico de una lista. Para valorar la orientación se pide al paciente que recuerde de inmediato una secuencia de números y se examina si recuerda una serie de objetos después de tiempos definidos (p. ej., 5 y 15 min). Para valorar la memoria más remota se analiza la capacidad del paciente de ofrecer un relato cronológico convincente de enfermedades o sucesos de su vida personal. Se puede utilizar el recuerdo de sucesos históricos o de fechas de acontecimientos actuales para evaluar el conocimiento. En la valoración de la función del lenguaje se debe incluir el lenguaje espontáneo, nombrar objetos, la repetición, la lectura, la escritura y la comprensión. También son importantes pruebas complementarias como la capacidad para dibujar y copiar, realizar cálculos, interpretar proverbios o problemas lógicos, identificar la derecha y la izquierda, nombrar e identificar partes del cuerpo, etcétera.

Un examen de detección útil de la función cognitiva es el miniexamen del estado mental (*mini-mental status examination*, MMSE) (**cuadro 189-1**).

CUADRO 189-1 EL MINIEXAMEN DEL ESTADO MENTAL

	Puntos
Orientación	
Nombre: estación/fecha/día/mes/año	5 (1 por cada nombre)
Nombre: piso del hospital/ciudad/estado/país	5 (1 por cada nombre)
Registro	
Identificar tres objetos por su nombre y pedir al paciente que los repita	3 (1 por cada objeto)
Atención y cálculo	
Sietes en serie; restar de siete en siete a partir de 100 (p. ej., 93-86-79-72-65)	5 (1 por cada resta)
Recordar	
Recordar los tres objetos presentados antes	3 (1 por cada objeto)
Lenguaje	
Nombrar lápiz y reloj	2 (1 por cada objeto)
Repetir: "No sis, ys, ni peros"	1
Obedecer una orden de tres pasos (p. ej., "tome este papel, pliéguelo a la mitad y colóquelo sobre la mesa")	3 (1 por cada orden)
Escribir "cierre los ojos" y pedir al paciente que obedezca la indicación dada por escrito	1
Pedir al paciente que escriba una oración	1
Pedir al paciente que copie un dibujo (p. ej., intersección de pentágonos)	1
TOTAL	30

CUADRO 189-2 MÚSCULOS QUE MOVILIZAN ARTICULACIONES

	Músculo	Nervio	Inervación segmentaria
Hombro	Supraespinoso	Nervio supraescapular	C5,6
	Deltoides	Nervio axilar	C5,6
Antebrazo	Bíceps	Nervio musculocutáneo	C5,6
	Supinador largo	Nervio radial	C5,6
	Tríceps	Nervio radial	C6,7,8
	Radial externo	Nervio radial	C5,6
	Cubital posterior	Nervio interóseo posterior	C7,8
	Extensor común de los dedos de la mano	Nervio interóseo posterior	C7,8
	Supinador corto	Nervio interóseo posterior	C6,7
	Palmar mayor	Nervio mediano	C6,7
	Cubital anterior	Nervio cubital	C7,8,D1
	Pronador redondo	Nervio mediano	C6,7
Muñeca	Cubital posterior	Nervio cubital	C7,8,D1
	Palmar mayor	Nervio mediano	C6,7
Mano	Lumbricales	Nervios mediano + cubital	C8,D1
	Interóseos	Nervio cubital	C8,D1
	Flexor común de los dedos de la mano	Nervios mediano + interóseo anterior	C7,C8,D1
Pulgar	Oponente del pulgar	Nervio mediano	C8,D1
	Extensor propio del pulgar	Nervio interóseo posterior	C7,8
	Aductor propio del pulgar	Nervio mediano	C8,D1
	Abductor propio del pulgar	Nervio cubital	C8,D1
	Flexor corto del pulgar	Nervio cubital	C8,D1
Muslo	Iliopsoas	Nervio femoral	L1,2,3
	Glúteos	Nervio glúteo superior + inferior	L4,L5,S1,S2
	Cuadríceps	Nervio femoral	L2,3,4
	Aductores	Nervio obturador	L2,3,4
	Isquiotibiales	Nervio ciático	L5,S1,S2
Pie	Gemelos	Nervio tibial	S1,S2
	Tibial anterior	Nervio peroneo profundo	L4,5
	Peroneos	Nervio peroneo profundo	L5,S1
	Tibial posterior	Nervio tibial	L4,5
Dedos de los pies	Extensor propio del dedo gordo	Nervio peroneo profundo	L5,S1

EXPLORACIÓN DE PARES CRANEALES (PC)

- *La exploración mínima: verificar fondo de ojo, campos visuales, tamaño y reactividad de las pupilas, movimientos extraoculares y movimientos de la cara.*

PC I. Ocluir cada fosa nasal en forma sucesiva y pedir al paciente que estornude de manera suave e identifique un estímulo de una prueba leve, como jabón, dentífrico, café o aceite de limón.

PC II. Verificar la agudeza visual con y sin corrección mediante la gráfica de Snellen (distancia) y una prueba de tipo Jaeger (cercana). Se obtiene un mapa de los campos visuales mediante pruebas de confrontación en cada cuadrante del campo visual para cada ojo en forma individual. El mejor

Función
Abducción del brazo Abducción del brazo
Flexión del antebrazo en supinación Flexión del antebrazo con el brazo entre pronación y supinación Extensión del antebrazo Extensión y abducción de la mano al nivel de la muñeca Extensión y aducción de la mano al nivel de la muñeca Extensión de los dedos en las articulaciones metacarpofalángicas Supinación del antebrazo en extensión Flexión y abducción de la mano al nivel de la muñeca Flexión y aducción de la mano al nivel de la muñeca Pronación del antebrazo
Extensión/aducción en la muñeca Flexión/abducción en la muñeca
Extensión de los dedos en la articulación interfalángica proximal con la articulación metacarpofalángica en extensión y fija Abducción/aducción de los dedos de la mano Flexión de los dedos
Contacto de la base del quinto dedo con el pulgar Extensión del pulgar Aducción del pulgar Abducción del pulgar Flexión del pulgar
Flexión del muslo Abducción, extensión y rotación interna de la pierna Extensión de la pierna en la rodilla Aducción de la pierna Flexión de la pierna a nivel de la rodilla
Flexión plantar del pie Dorsiflexión del pie Eversión del pie Inversión del pie
Dorsiflexión del dedo gordo

método es sentarse enfrente del paciente (0.6 a 0.9 m de separación), hacer que el enfermo se cubra en forma suave un ojo y fije el ojo no descubierto sobre la nariz del examinador. Enseguida, se mueve un pequeño objeto blanco (p. ej., un aplicador de punta de algodón) en forma lenta de la periferia del campo hacia el centro hasta que el paciente lo vea. Se hace un mapa de los campos visuales del paciente en comparación con los del examinador. El examen de perimetría formal y el de pantalla tangente son esenciales para identificar y delimitar pequeños defectos. Se deben examinar el fondo de ojo con un oftalmoscopio y registrar color, tamaño y grado del edema o elevación del disco óptico. Hay que verificar los vasos de la retina para determinar tamaño, regularidad, muescas arteriovenosas en los puntos de cruzamiento, hemorragia, exudados y aneurismas. Se examina la retina, incluida la mácula, para identificar pigmentación anormal y otras lesiones.

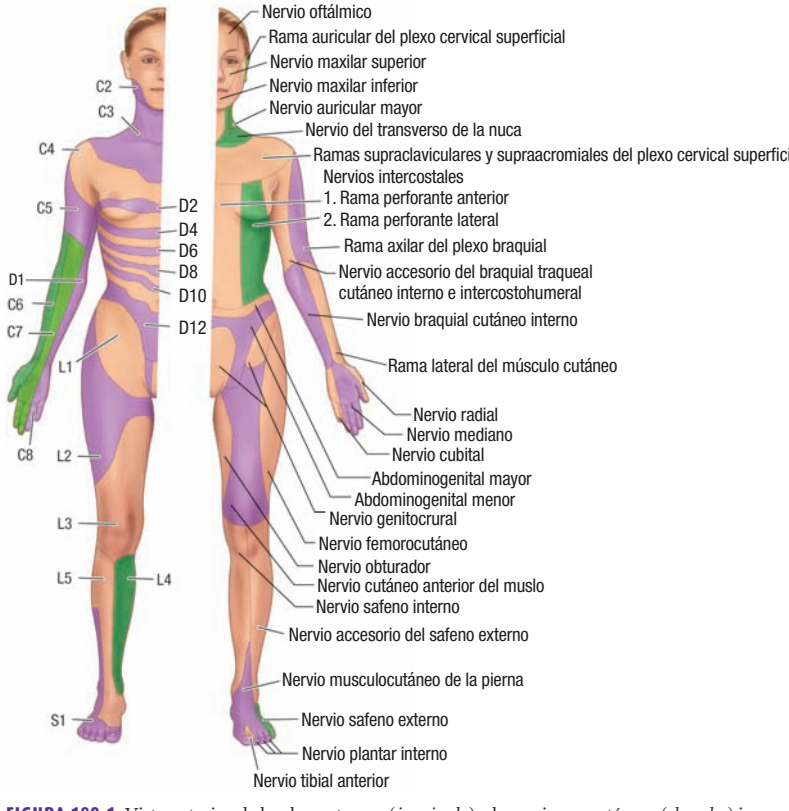


FIGURA 189-1. Vista anterior de las dermatomas (*izquierda*) y las regiones cutáneas (*derecha*) inervadas por nervios periféricos individuales. (*Con modificaciones, de MB Carpenter y J Sutin, en Human Neuroanatomy, 8th ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1983.*)

PC III, IV y VI. Describir tamaño, regularidad y forma de las pupilas; reacción (directa consensual) a la luz; y convergencia (el paciente sigue con la mirada un objeto conforme se desplaza más cerca). Verificar caída, retardo o retracción de los párpados. Pedir al paciente que siga con la vista el dedo del examinador conforme lo aproxima en dirección horizontal hacia la izquierda y hacia la derecha y en sentido vertical con cada ojo, primero en aducción completa y luego en abducción completa. Verificar la incapacidad para desplazarse por completo en una dirección concreta, así como la presentación de oscilaciones regulares, rítmicas e involuntarias de los ojos (nistagmo). Es necesario examinar los movimientos oculares voluntarios rápidos (sacádicos), así como el seguimiento con la vista (p. ej., el seguimiento de un dedo).

PC V. Palpar los músculos maseteros y temporales al tiempo que el paciente muerde, y examinar la abertura, la protrusión y el movimiento lateral de la mandíbula en contra de resistencia. Examinar la sensibilidad en toda la cara, así como la respuesta al toque leve de cada córnea con un pequeño manojo de algodón.

PC VII. Examinar la asimetría de la cara en reposo y con los movimientos espontáneos, y también los desencadenados por las emociones (p. ej., risa). Examinar la elevación de la ceja, el arrugamien-

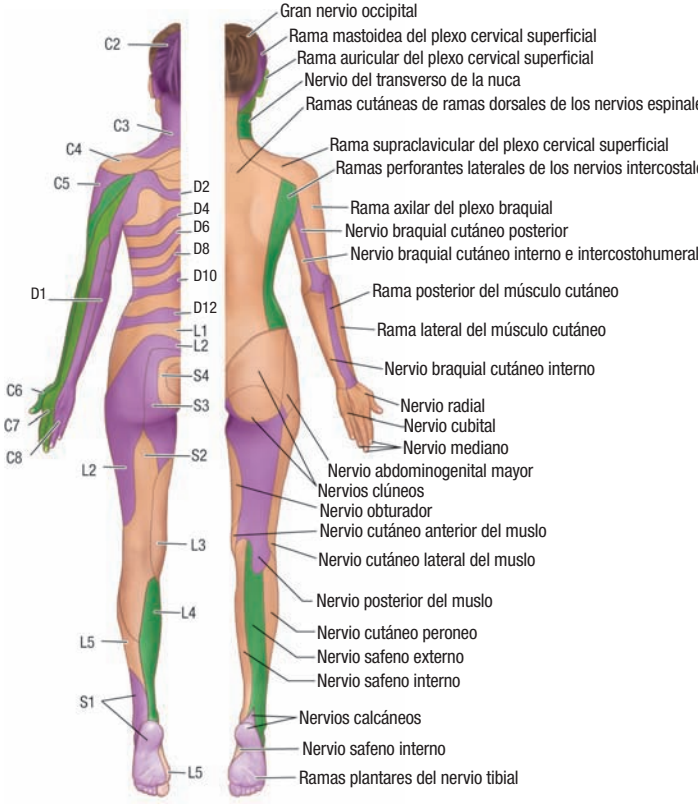


FIGURA 189-2. Vista posterior de las dermatomas (*izquierda*) y las regiones cutáneas (*derecha*) inervadas por nervios periféricos individuales. (*Con modificaciones de MB Carpenter y J Sutin, en Human Neuroanatomy, 8th ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1983.*)

to de la frente, el cierre de los ojos, la sonrisa, el fruncimiento del ceño; verificar la inflación de las mejillas, el silbido, la inflación de los labios y la contracción de la borla del mentón. Se observan diferencias en la fuerza de los músculos faciales inferiores y superiores. El sentido del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua puede dañarse por lesiones del séptimo par craneal proximales a la cuerda del tímpano. Hay que examinar el sentido del gusto para lo dulce (azúcar), lo salado, lo agrio (limón) y lo amargo (quinina) con un hisopo humedecido en la solución apropiada y colocado sobre el borde lateral de la lengua desde la parte media de atrás hacia la punta.

PC VIII. Verificar la capacidad para escuchar el diapasón, el frotamiento de los dedos, el tictac del reloj y la voz murmurada a distancias específicas en cada oído. Examinar la conducción aérea frente a la ósea (apófisis mastoides) (Rinne) y la lateralización de un diapasón colocado en el centro de la frente (Weber). El examen cuantitativo intacto de la audición exige una audiometría formal. No hay que olvidar el examen de las membranas timpánicas.

PC IX y X. Verificar la elevación simétrica del paladar y la úvula con la fonación ("ahh"), lo mismo que la posición de la úvula y del arco palatino en reposo. En ocasiones también se explora la sen-

sibilidad en la región de las amígdalas, la parte posterior de la faringe y la lengua. Para valorar el reflejo faríngeo ("nauseoso") se estimula la pared posterior de la faringe a cada lado con un objeto romo (p. ej., un depresor lingual). Es necesario el examen directo de las cuerdas vocales mediante laringoscopia en algunas situaciones.

PC XI. Verificar el encogimiento de los hombros (músculo trapecio) y la rotación de la cabeza a cada lado (músculo esternocleidomastoideo) en contra de resistencia.

PC XII. Examinar el volumen y la fuerza de la lengua. Verificar atrofia, desviación de la línea media durante la protrusión, temblor, pequeños movimientos de aleteo o contracción (fibrilaciones, fasciculaciones).

EXPLORACIÓN MOTORA

- *La exploración mínima: observar si existe atrofia muscular y verificar el tono de las extremidades. Para valorar la fuerza de las extremidades superiores se verifica el movimiento de los pronadores y la fuerza de los reflejos de la muñeca o de los dedos de la mano. Para examinar la fuerza de las extremidades inferiores se pide al paciente que camine de manera normal y se apoye en los talones y en los dedos de los pies.*

Examinar en forma sistemática la fuerza para los movimientos principales en cada articulación (**cuadro 189-2**). Hay que registrar la fuerza con una escala reproducible (p. ej., 0 = ningún movimiento, 1 = aleteo o trazas de contracción sin movimiento asociado en una articulación, 2 = movimiento presente pero no puede mantenerse en contra de la gravedad, 3 = movimiento en contra de la gravedad pero no en contra de una resistencia aplicada, 4 = movimiento en contra de cierto grado de resistencia y 5 = potencia completa; los valores pueden complementarse con los signos positivos y negativos para obtener grados adicionales). Se observa la rapidez de movimiento, la capacidad para relajar de inmediato las contracciones y la fatiga con la repetición. Hay que advertir la pérdida de la masa y el tamaño de los músculos (atrofia), así como la presencia de contracción involuntaria irregular (contracciones) de grupos de fibras musculares (fasciculaciones). Se debe observar cualquier movimiento involuntario en reposo, durante la posición mantenida y con la acción voluntaria.

REFLEJOS

- *La exploración mínima: examinar mediante percusión los reflejos bicipital, rotuliano y aquiliano.*

Los reflejos miotáticos importantes que deben examinarse en forma sistemática y los segmentos de la médula espinal que intervienen en sus arcos reflejos comprenden bicipital (C5, 6); el del supinador largo (C5, 6); el tricipital (C7, 8), el rotuliano (L3, 4) y el aquiliano (S1, 2). Una escala en grados que suele utilizarse consiste en: 0 = ausente, 1 = presente pero disminuido, 2 = normal, 3 = hiperactivo y 4 = hiperactivo con clono (contracciones rítmicas iterativas con estiramiento mantenido). Examinar el reflejo plantar con un objeto de extremo romo, como la punta de una llave, para deslizarla sobre el borde externo de la planta del pie desde el talón hasta la base del dedo gordo. Una respuesta anormal (signo de Babinski) es la extensión (dorsiflexión) del dedo gordo en la articulación metatarsofalángica. En algunos casos esto se acompaña de abducción (separación de los dedos en forma de abanico) de otros dedos y grados variables de flexión al nivel del tobillo, la rodilla y la cadera. La respuesta normal es la flexión plantar de los dedos del pie. Los reflejos abdominales superficiales y anales son importantes en determinadas situaciones; a diferencia de los reflejos miotáticos, estos reflejos cutáneos desaparecen con las lesiones del SNC.

CUADRO 189-3 DATOS ÚTILES PARA LA LOCALIZACIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO

	Signos
Cerebro	Estado mental anormal o alteraciones cognitivas Convulsiones Debilidad unilateral y alteraciones sensoriales que afectan la cabeza y las extremidades Alteraciones del campo visual Alteraciones del movimiento (p. ej., incoordinación difusa, temblor y corea)
Tallo encefálico	Alteraciones aisladas en pares craneales (únicas o múltiples) Debilidad "cruzada"[a] y alteraciones sensoriales de la cabeza y las extremidades, por ejemplo, debilidad de la parte derecha de la cara y del brazo y la pierna del lado izquierdo
Médula espinal	Dorsalgia o hipersensibilidad Debilidad[a] y alteraciones sensoriales que respetan la cabeza Datos mixtos de motoneurona superior e inferior Nivel sensorial Disfunción de esfínter
Raíces medulares	Dolor de extremidad con irradiación Debilidad[b] o alteraciones sensoriales que siguen una distribución radicular (véanse **figs. 189-1** y **189-2**) Pérdida de reflejos
Nervio periférico	Dolor en la parte media o distal de la extremidad Debilidad[b] o alteraciones sensoriales que siguen la distribución del nervio (véanse **figs. 189-1** y **189-2**) Distribución de la pérdida sensorial "en media o menguante" Arreflexia
Unión neuromuscular	Debilidad bilateral que afecta a la cara (ptosis, diplopía y disfagia) y la parte proximal de las extremidades Debilidad creciente con el esfuerzo Sensibilidad ilesa
Músculo	Debilidad proximal o distal bilateral Sensibilidad ilesa

[a] Debilidad aunada a otras alteraciones que tienen una distribución de "motoneurona superior", es decir, espasticidad, debilidad de extensores más que de flexores en la extremidad superior y de flexores más que de extensores en la extremidad inferior, hiperreflexia.
[b] Debilidad junto con otras alteraciones que tienen una distribución de "motoneurona inferior", es decir, flacidez e hiporreflexia.

EXAMEN SENSORIAL

- *La exploración mínima: preguntar al paciente si puede sentir el contacto leve y la temperatura de un objeto frío en cada extremidad distal. Verificar la estimulación simultánea doble mediante el contacto leve en las manos.*

En gran parte de las ocasiones es suficiente examinar la sensibilidad a la punción, el tacto, la posición y la vibración en cada una de las cuatro extremidades (**figs. 189-1** y **189-2**). Problemas específicos a menudo necesitan una valoración más minuciosa. Algunos pacientes con lesiones cerebrales pueden tener alteraciones en la "sensación discriminatoria" como la capacidad para percibir dobles estímulos simultáneos, para localizar con precisión los estímulos, identificar estímulos muy cercanos como independientes (discriminación de dos puntos), identificar objetos sólo por el tacto (estereognosis) o juzgar pesos, evaluar consistencias o identificar letras o números escritos en la superficie de la piel (grafestesia).

COORDINACIÓN Y MARCHA

- *La exploración mínima: examinar movimientos alternantes rápidos de los dedos de las manos y los pies y la maniobra de dedo a nariz. Observar al paciente mientras camina por una línea recta.*

La capacidad para mover con precisión el dedo índice desde la nariz hasta el dedo estirado del examinador y la capacidad para deslizar el talón de cada pie desde la rodilla por la espinilla hacia abajo son pruebas de coordinación. También son útiles otras pruebas (dibujar objetos en el aire, seguir un dedo que se mueve, percutir con el dedo índice sobre el pulgar o contra cada dedo individual de manera alternada). Debe observarse la capacidad para mantenerse de pie con los pies juntos y los ojos cerrados (prueba de Romberg), para caminar por una línea recta (caminar en tándem) y voltear.

EL MÉTODO NEUROLÓGICO Y LA LOCALIZACIÓN

Los datos clínicos obtenidos del examen neurológico aunados a un interrogatorio cuidadoso se interpretan para identificar una ubicación anatómica que explique mejor los datos clínicos (**cuadro 189-3**) y para seleccionar los estudios diagnósticos que tienen más probabilidades de proporcionar información que permita definir la fisiopatología de la lesión anatómica.

Para una descripción más detallada, véase Lowenstein DH, Martin JB, Hauser SL, Cap. 361, pág. 2484, en HPMI-17.

190 Neuroimágenes

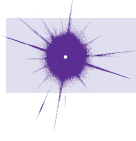
El médico que atiende a pacientes con síntomas neurológicos tiene cada vez más opciones de estudios por imágenes. La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging,* MRI) es más sensible que la tomografía computadorizada (*computed tomography,* CT) para detectar múltiples lesiones que afectan el sistema nervioso, sobre todo la médula espinal, los pares craneales y las estructuras de la fosa posterior. La resonancia magnética de difusión, una secuencia que detecta la reducción del movimiento microscópico del agua, es la técnica más sensible para detectar accidente vascular cerebral agudo y es de utilidad en la detección de la encefalitis, los abscesos y las enfermedades producidas por priones. Sin embargo, la CT es rápida de obtener y está disponible en muchas partes, por lo que constituye una opción pragmática para la valoración inicial cuando se sospecha accidente vascular cerebral agudo (sobre todo si se complementa con angiotomografía y CT del riego sanguíneo), hemorragia y traumatismo intracraneal o raquídeo. La tomografía computadorizada también es más sensible que la MRI para visualizar detalles óseos finos y está indicada en la valoración inicial de la hipoacusia conductiva, lo mismo que en lesiones que afectan la base del cráneo y la bóveda craneal. La MRI y la mielografía con CT han reemplazado a la mielografía estándar para valorar enfermedades de la médula espinal y del conducto raquídeo. Se dispone de una serie creciente de técnicas neurorradiológicas intervencionistas, entre ellas, embolización, implantación de resortes e implantación de endoprótesis en estructuras vasculares, así como intervenciones en la columna vertebral como discografía, inyección selectiva de raíces nerviosas e inyección epidural.

CUADRO 190-1 DIRECTRICES PARA EL EMPLEO DE CT, ECOGRAFÍA E MRI

Trastorno	Técnica recomendada
Hemorragia	
Parenquimatosa aguda	CT, MR
Subaguda/crónica	MRI
Hemorragia subaracnoidea	CT, CTA, punción lumbar → angiografía
Aneurisma	Angiografía > CTA, MRA
Infarto con isquemia	
Infarto hemorrágico	CT o MRI
Infarto blando	MRI > CT, CTA, angiografía
Disección carotídea o vertebral	MRI/MRA
Insuficiencia vertebral basilar	CTA, MRI/MRA
Estenosis carotídea	CTA > ecografía Doppler, MRA
Lesión expansiva sospechada	
Neoplasia, primaria o metastásica	MRI + contraste
Infección/absceso	MRI + contraste
Inmunodepresión con datos focalizados	MRI + contraste
Malformación vascular	MRI +/− angiografía
Trastornos de la sustancia blanca	MRI
Enfermedades desmielinizantes	MRI +/− contraste
Demencia	MRI > CT
Traumatismo	
Traumatismo agudo	CT (sin contraste)
Lesión por corte/hemorragia crónica	MRI
Cefalea/migraña	CT (sin contraste)/MRI
Convulsiones	
Primera vez, sin déficit neurológicos focalizados	¿CT como detección +/− contraste?
Complejas parciales/resistentes a tratamiento	MRI con imágenes coronales T2W
Neuropatía craneal	MRI con contraste
Enfermedad de las meninges	MRI con contraste
Columna vertebral	
Lumbalgia	
Sin déficit neurológicos	MRI o CT después de 4 semanas
Con déficit focales	MRI > CT
Estenosis raquídea	MRI o CT
Espondilosis vesical	MRI o mielografía con CT
Infecciones	MRI + contraste, CT
Mielopatía	MRI + contraste > mielografía
Malformación arteriovenosa	MRI, mielografía/angiografía

Nota: MRA, angiografía con MR; CTA, angiotomografía por CT; T2W, con tiempo de relajación T2.

En la actualidad, la angiografía estándar se reserva para otros pacientes en quienes es indispensable el detalle de los pequeños vasos para el diagnóstico o en quienes se planifican tratamientos intervencionistas. En el **cuadro 190-1** se muestran las directrices para la selección inicial de los estudios por neuroimágenes.



Para una descripción más detallada, véase Dillon WP, Cap. 362, pág. 2489, en HPMI-17.

191 Convulsiones y epilepsia

Una *crisis epiléptica* es un episodio paroxístico ocasionado por descargas anormales, excesivas e hipersincrónicas de un cúmulo de neuronas del SNC. La *epilepsia* se diagnostica cuando se presentan crisis recidivantes a consecuencia de un proceso subyacente crónico.

ESTUDIO DEL PACIENTE CON EPILEPSIA

Clasificación de las crisis epilépticas

Esto es esencial para el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico (**cuadro 191-1**). Las crisis pueden ser parciales (o focales) o generalizadas: las *crisis parciales* se originan en una zona circunscrita de la corteza, en tanto que las "crisis generalizadas" afectan regiones difusas del cerebro de una manera simétrica y bilateral. Las crisis parciales simples no afectan la conciencia y pueden producir síntomas motores, sensoriales, autónomos o psíquicos. Las crisis *complejas-parciales* comprenden la alteración de la conciencia aunada a movimientos automáticos (p. ej., chupeteo de los labios, masticación, marcha sin propósito u otras actividades motoras complejas).

Las *crisis generalizadas* pueden manifestarse como un trastorno primario o deberse a la generalización secundaria de una crisis parcial. Las *convulsiones tonicoclónicas* (gran mal) ocasionan una pérdida súbita del conocimiento, pérdida del control postural, contracciones musculares tónicas que ocasionan que el paciente apriete los dientes y rigidez en la extensión (fase tónica) que van acompañados de sacudidas musculares rítmicas (fase clónica). La mordedura de la lengua y la incontinencia pueden presentarse durante la convulsión. Por lo general, la recuperación del conocimiento es gradual en el curso de muchos minutos a horas. La cefalea y la confusión son fenómenos posictales frecuentes. En el caso de las *crisis de ausencia* (pequeño mal) se presenta una alteración breve y súbita de la conciencia sin pérdida del control postural. Los episodios raras veces duran más de 5 a 10 s pero pueden repetirse muchas veces al día. Los síntomas motores leves son comunes, en tanto que los movimientos automáticos complejos y la actividad clónica no lo son. Otros tipos de convulsiones generalizadas son las tónicas, las atónicas y las mioclónicas.

Etiología

El tipo de crisis epiléptica y la edad del paciente ofrecen datos esenciales con respecto a la etiología (**cuadro 191-2**).

CUADRO 191-1 CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

1. **Crisis parciales**
   a. Convulsiones parciales simples (con signos motores, sensoriales, autónomos o psíquicos)
   b. Convulsiones parciales complejas
   c. Convulsiones parciales con generalización secundaria
2. **Crisis principalmente generalizadas**
   a. Crisis de ausencia (pequeño mal)
   b. Tonicoclónicas (gran mal)
   c. Tónicas
   d. Atónicas
   e. Mioclónicas
3. **Crisis no clasificadas**
   a. Convulsiones neonatales
   b. Espasmos infantiles

CUADRO 191-2 CAUSAS DE CONVULSIONES

Neonatos (<1 mes)	Hipoxia perinatal e isquemia Hemorragia intracraneal y traumatismo Infección aguda del SNC Trastornos metabólicos (hipoglucemia, hipocalciemia, hipomagnesiemia y deficiencia de piridoxina) Abstinencia de drogas Trastornos del desarrollo Trastornos genéticos
Lactantes y niños (>1 mes y <12 años)	Convulsiones febriles Trastornos genéticos (metabólicos, degenerativos y síndromes de epilepsia primaria) Infecciones del SNC Trastornos del desarrollo Traumatismo Idiopáticas
Adolescentes (12 a 18 años)	Traumatismo Trastornos genéticos Infecciones Tumores cerebrales Uso de drogas Idiopáticas
Adultos jóvenes (18 a 35 años)	Traumatismo Abstinencia de alcohol Consumo de drogas Tumor cerebral Idiopáticas
Adultos mayores (>35 años)	Enfermedades cerebrovasculares Tumor cerebral Abstinencia de alcohol Trastornos metabólicos (uremia, insuficiencia hepática, alteraciones electrolíticas e hipoglucemia) Enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas del SNC Idiopáticas

Nota: SNC, sistema nervioso central.

VALORACIÓN CLÍNICA

El interrogatorio cuidadoso es esencial porque el diagnóstico de convulsiones y epilepsia suele basarse sólo en los datos clínicos. El diagnóstico diferencial (**cuadro 191-3**) comprende síncope o crisis psicógenas (seudoconvulsiones). En el examen general se incluye la investigación de infecciones, traumatismos, toxinas, enfermedades generales, anomalías neurocutáneas y vasculopatías. Una serie de fármacos disminuyen el umbral epiléptico (**cuadro 191-4**). Las asimetrías en el examen neurológico indican tumor cerebral, accidente vascular cerebral, traumatismo u otras lesiones focalizadas. En la **figura 191-1** se muestra un método algorítmico.

VALORACIÓN DE LABORATORIO

Los estudios hemáticos sistemáticos están indicados para identificar las causas metabólicas más frecuentes de las convulsiones, como alteraciones de los electrólitos, la glucemia, el calcio o el magnesio, lo mismo que enfermedades hepáticas o renales. Se debe realizar un análisis de toxinas en la sangre y en la orina. La punción lumbar está indicada cuando se sospecha alguna infección del SNC, como meningitis o encefalitis. Es indispensable en los individuos infectados con VIH, aun cuando no haya síntomas o signos que indiquen infección.

CUADRO 191-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

- Síncope
  - Síncope vasovagal
  - Arritmias cardiacas
  - Valvulopatía cardiaca
  - Insuficiencia cardiaca
  - Hipotensión ortostática
- Trastornos psicológicos
  - Convulsiones psicógenas
  - Hiperventilación
  - Ataque de pánico
- Alteraciones metabólicas
  - Desmayos por alcoholismo
  - Delirium tremens
  - Hipoglucemia
  - Hipoxia
  - Fármacos psicoactivos (p. ej., alucinógenos)
- Migraña
  - Migraña confusional
  - Migraña basilar
- Accidente isquémico transitorio (*transient ischemic attack,* TIA)
  - TIA de la arteria basilar
- Trastornos del sueño
  - Narcolepsia/cataplexia
  - Mioclonías benignas del sueño
- Trastornos del movimiento
  - Tics
  - Mioclonías no epilépticas
  - Coreoatetosis paroxística
- Consideraciones especiales en los niños
  - Accesos de apnea
  - Migraña con dolor abdominal recidivante y vómitos cíclicos
  - Vértigo paroxístico benigno
  - Apnea
  - Terrores nocturnos
  - Sonambulismo

Electroencefalografía (EEG). Todos los pacientes deben valorarse lo antes posible con un electroencefalograma, el cual mide la actividad eléctrica del cerebro mediante el registro de los electrodos adheridos al cuero cabelludo. La presentación de la actividad epiléptica electrográfica durante el episodio evidente en términos clínicos, es decir, actividad rítmica anormal e iterativa que tiene

CUADRO 191-4 FÁRMACOS Y OTRAS SUSTANCIAS QUE PUEDEN CAUSAR CONVULSIONES

- Fármacos alquilantes (p. ej., busulfán, clorambucilo)
- Antipalúdicos (cloroquina y mefloquina)
- Antimicrobianos y antivíricos
  - Compuestos lactámicos β y relacionados
  - Quinolonas
  - Aciclovir
  - Isoniazida
  - Ganciclovir
- Anestésicos y analgésicos
  - Meperidina
  - Tramadol
  - Anestésicos locales
- Complementos alimentarios
  - Efedra (ma huang)
  - Ginkgo
- Fármacos inmunomoduladores
  - Ciclosporina
  - OKT3 (anticuerpos monoclonales contra los linfocitos T)
  - Tacrolimús
  - Interferones
- Psicotrópicos
  - Antidepresivos
  - Antipsicóticos
  - Litio
- Medios de contraste radiográficos
- Teofilina
- Privación de drogas sedantes-hipnóticas
  - Alcohol
  - Barbitúricos (de acción breve)
  - Benzodiazepinas (de acción breve)
- Consumo de drogas
  - Anfetaminas
  - Cocaína
  - Fenciclidina
  - Metilfenidato
- Flumazenilo[a]

[a] En pacientes dependientes de benzodiazepinas.

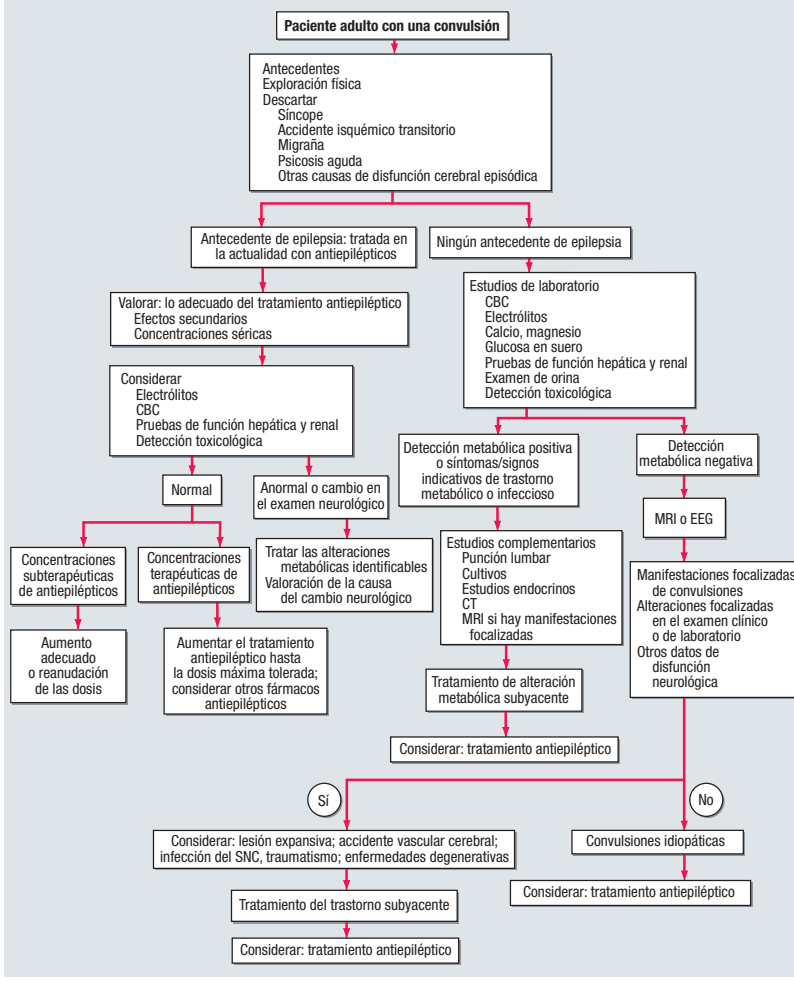


FIGURA 191-1 La valoración del paciente adulto con una crisis epiléptica. CBC, biometría hemática completa; CT, tomografía computadorizada; MRI, resonancia magnética; EEG, electroencefalograma; SNC, sistema nervioso central.

un inicio y una terminación bruscos, confirman el diagnóstico. No obstante, la falta de actividad epiléptica electrográfica no descarta un trastorno convulsivo. El electroencefalograma siempre es anormal durante las convulsiones tonicoclónicas generalizadas. A veces es necesaria la vigilancia continua por periodos prolongados para identificar las alteraciones electroencefalográficas. El electroencefalograma puede mostrar descargas anormales durante el periodo interparoxístico que respaldan el diagnóstico de epilepsia y es de utilidad para clasificar los trastornos convulsivos y determinar el pronóstico.

CUADRO 191-5 FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS DE USO HABITUAL

Nombre genérico	Aplicaciones principales	Dosis total e intervalos de dosis	Semivida
Fenitoína (difenilhidantoína)	Tonicoclónicas (gran mal) De inicio focalizado	300 a 400 mg/día (3 a 6 mg/kg, adultos; 4 a 8 mg/kg, niños) cada 24/12 h	24 h (amplia variación, dependiente de la dosis)
Carbamazepina	Tonicoclónicas De inicio focalizado	600 a 1800 mg/día (15 a 35 mg/kg, niños) cada 12 h a cada 6 h	10 a 17 h
Ácido valproico	Tonicoclónicas De ausencia De ausencia atípica Mioclónicas De inicio focalizado	750-2 000 mg/día (20 a 60 mg/kg) cada 12 h a cada 6 h	15 h
Lamotrigina	De inicio focalizado Tonicoclónicas De ausencia atípicas Mioclónicas Síndrome de Lennox-Gastaut	150-500 mg/día cada 12 h	25 h 14 h (con inductores de enzimas) 59 h (con ácido valproico)
Etosuximida	Ausencia (pequeño mal)	750-1 250 mg/día (20 a 40 mg/kg) cada 24 h a cada 12 h	60 h, adultos 30 h, niños
Topiramato	De inicio focalizado Tonicoclónicas Síndrome de Lennox-Gastaut	200 a 400 mg/día; cada 12 h	20 a 30 h
Oxcarbazepina	De inicio focalizado	900 a 2 400 mg/día (30 a 45 mg/kg, niños); cada 12 h	10 a 17 h (para metabolito activo)

[a] Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital.

Intervalo terapéutico	Efectos adversos		Interacciones medicamentosas
	Neurológicos	Sistémicos	
10 a 20 µg/ml	Mareos Diplopía Ataxia Incoordinación Confusión	Hiperplasia gingival Linfadenopatía Hirsutismo Osteomalacia Aspereza de los rasgos faciales Exantema cutáneo	Aumento de la concentración por isoniazida, sulfonamida y fluoxetina Los fármacos inductores de enzimas disminuyen sus concentraciones[a] Altera el metabolismo del folato
6 a 12 µg/µl	Ataxia Mareos Diplopía Vértigo	Anemia aplásica Leucopenia Irritación gastrointestinal Hepatotoxicidad Hiponatriemia	Los fármacos inductores de enzimas[a] disminuyen sus concentraciones La eritromicina, el propoxifeno, la isoniazida, la cimetidina y la fluoxetina disminuyen sus concentraciones
50 a 150 µg/µl	Ataxia Sedación Temblores	Hepatotoxicidad Trombocitopenia Irritación gastrointestinal Aumento de peso Alopecia transitoria Hiperamoniemia Exantema cutáneo	Los fármacos inductores de enzimas[a] disminuyen sus concentraciones
No establecido	Mareos Diplopía Sedación Ataxia Cefaleas	Síndrome de Stevens-Johnson	Los fármacos inductores de enzimasa disminuyen sus concentraciones El ácido valproico disminuye su concentración
40 a 100 µg/µl	Ataxia Letargia Cefaleas	Irritación gastrointestinal Exantema cutáneo Supresión de la médula ósea	—
No establecido	Retraso psicomotor Sedación Problemas de la voz o el lenguaje Fatiga Parestesias	Cálculos renales (se evita el empleo con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica) Glaucoma Pérdida de peso Hipohidrosis	Los fármacos inductores de enzimas[a] disminuyen sus concentraciones
No establecido	Fatiga Ataxia Mareos Diplopía Vértigo Cefalea	Véase carbamazepina	Los fármacos inductores de enzimas disminuyen sus concentraciones[a] Puede aumentar la difenilhidantoína

CUADRO 191-6 SELECCIÓN DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Tonicoclónica generalizada primaria	Parcial[a]	Crisis de ausencia	Crisis de ausencias atípicas, mioclónicas, atónicas
Primera opción			
Ácido valproico Lamotrigina Topiramato	Carbamazepina Difenilhidantoína Lamotrigina Oxcarbazepina Ácido valproico	Ácido valproico Etosuximida	Ácido valproico Lamotrigina Topiramato
Alternativas			
Zonisamida[b] Difenilhidantoína Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Primidona Felbamato	Levetiracetam[b] Topiramato Tiagabina[b] Zonisamida[b] Gabapentina[b] Fenobarbital Primidona Felbamato	Lamotrigina Clonazepam	Clonazepam Felbamato

[a] Incluye convulsiones parciales simples, parciales complejas y generalizadas en forma secundaria.
[b] Como tratamiento complementario.

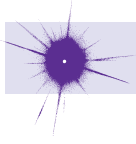
Estudios de imágenes del cerebro. Todos los pacientes con convulsiones recientes deben someterse a estudios de imágenes del cerebro (imágenes por resonancia magnética o tomografía computadorizada) para buscar una alteración estructural subyacente; la única excepción son los niños con una historia clínica y exploración muy sugerentes de crisis generalizadas benignas como la epilepsia de tipo pequeño mal. Los métodos de resonancia magnética nuclear más recientes, como la recuperación de la inversión atenuada de líquido (*fluid-attenuated inversion recovery*, FLAIR), tienen más sensibilidad para detectar alteraciones en la estructura cortical, lo que comprende atrofia del hipocampo asociada a esclerosis temporal mesial, lo mismo que anomalías en la migración neuronal.

Rx Tratamiento de las convulsiones y la epilepsia

Durante las crisis se coloca al paciente en posición de decúbito semiprono con la cabeza hacia un lado para evitar la broncoaspiración. No deben introducirse por la fuerza los depresores linguales u otros objetos entre los dientes apretados. Se debe administrar oxígeno por medio de mascarilla facial. Es necesario corregir de inmediato los trastornos metabólicos reversibles (p. ej., hipoglucemia, hiponatriemia, hipocalciemia y privación de drogas o de alcohol). En el capítulo 23 se describe el tratamiento del estado epiléptico.

El tratamiento a más largo plazo consiste en tratar los trastornos subyacentes, evitar los factores desencadenantes, administrar tratamiento profiláctico con medicamentos antiepilépticos o tratamiento quirúrgico, lo mismo que abordar diversos problemas psicológicos y sociales. La selección de la farmacoterapia antiepiléptica depende de diversos factores, entre ellos el tipo de crisis epiléptica, el esquema de dosificación y los posibles efectos secundarios (**cuadros 191-5** y **191-6**). La meta terapéutica es la abolición completa de las crisis epilépticas sin efectos secundarios con un solo fármaco (monoterapia) y un esquema posológico que sea fácil de seguir por el paciente. Si no es eficaz se debe aumentar la dosis hasta la máxima tolerada con base sobre todo en la respuesta clínica más que en las concentraciones séricas. Cuando no da resultado se añade un segundo fármaco y si se logra el control, se elimina en forma gradual y lenta el primer fárma-

co. Algunos pacientes necesitan politerapia con dos o más fármacos, aunque el objetivo será la monoterapia. Los individuos con determinados síndromes epilépticos (p. ej., epilepsia del lóbulo temporal) suelen ser resistentes a la farmacoterapia y se benefician de la escisión quirúrgica del foco epiléptico.



Para una descripción más detallada, véase Lowenstein DH, Cap. 363, pág. 2498, en HPMI-17.

192 Enfermedad de Alzheimer y otras demencias

DEMENCIA

La demencia es un deterioro adquirido de la capacidad cognitiva que altera el desempeño satisfactorio de las actividades cotidianas. La memoria es la capacidad cognitiva que más a menudo se pierde con la demencia; 10% de las personas mayores de 70 años y 20 a 40% de los individuos mayores de 85 años tienen una amnesia clínicamente identificable. En la demencia también resultan afectadas otras facultades mentales como el lenguaje, la capacidad visuoespacial, el cálculo, el juicio y la resolución de problemas. Los déficit neuropsiquiátricos y sociales se presentan en muchos síndromes de demencia, originando depresión, aislamiento, alucinaciones, delirios, agitación, insomnio y desinhibición. La demencia es crónica y por lo general progresiva.

Diagnóstico. El Examen "minimental" (MMSE) es una prueba útil para la detección de demencia (cuadro 189-1). Una puntuación <24 puntos (de 30) indica la necesidad de una valoración cognitiva y física más detallada. En algunos pacientes con trastornos cognitivos iniciales, el MMSE puede ser normal y se necesitarán pruebas neuropsicológicas más detalladas.

ESTUDIO DEL PACIENTE CON DEMENCIA

Diagnóstico diferencial

La demencia tiene múltiples causas (**cuadro 192-1**). Es esencial descartar las que son tratables; en un estudio, los diagnósticos más frecuentes potencialmente reversibles fueron depresión, hidrocefalia y dependencia de alcohol. Las principales demencias degenerativas por lo general pueden distinguirse por los síntomas, los signos y los datos distintivos en los estudios de neuroimagen (**cuadro 192-2**).

Antecedentes

Un inicio subagudo de confusión puede representar delirio y deberá ser motivo para investigar intoxicación, infecciones o trastornos metabólicos (cap. 17). Una persona anciana con amnesia de avance lento en el curso de varios años probablemente tendrá enfermedad de Alzheimer (AD). Un cambio en la personalidad, desinhibición, aumento de peso u obsesión por los alimentos indica demencia frontotemporal (FTD), no enfermedad de Alzheimer; la apatía, la pérdida de la función ejecutiva, las alteraciones progresivas en el lenguaje o la memoria relativamente ilesa, también indican una FTD. La demencia con cuerpos de Lewy (DLB) se

CUADRO 192-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA DEMENCIA

Causas más frecuentes de demencia

- Enfermedad de Alzheimer
- Demencia vascular
  - Multiinfarto
  - Enfermedad difusa de la sustancia blanca (de Binswanger)
- Alcoholismo[a]
- Enfermedad de Parkinson
- Intoxicación por drogas y fármacos[a]

Causas menos frecuentes de demencia

- Deficiencias de vitaminas
  - Tiamina (B_1) encefalopatía de Wernicke[a]
  - B_{12} (anemia perniciosa)[a]
  - Ácido nicotínico (pelagra)[a]
- Insuficiencia endocrina y de otros órganos
  - Hipotiroidismo[a]
  - Insuficiencia suprarrenal y síndrome de Cushing[a]
  - Hipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo[a]
  - Insuficiencia renal[a]
  - Insuficiencia hepática[a]
  - Insuficiencia pulmonar[a]
- Infecciones crónicas
  - VIH
  - Neurosífilis[a]
  - Papovavirus (leucoencefalopatía multifocal progresiva)
  - Enfermedades priónicas (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker)
  - Tuberculosis, infecciones micóticas e infecciones por protozoarios[a]
  - Enfermedad de Whipple[a]
- Traumatismo craneoencefálico y lesión cerebral difusa
  - Demencia pugilística
  - Hematoma subdural crónico[a]
  - Posanoxia
  - Posencefalitis
  - Hidrocefalia con presión normal[a]
- Neoplásicas
  - Tumor cerebral primario[a]
  - Tumor cerebral metastásico[a]
  - Encefalitis límbica paraneoplásica
- Trastornos tóxicos
  - Intoxicación por drogas, medicamentos o narcóticos[a]
  - Intoxicación por metales pesados[a]
  - Demencia por diálisis (aluminio)
  - Toxinas orgánicas
- Psiquiátricos
  - Depresión (seudodemencia)[a]
  - Esquizofrenia[a]
  - Reacción conversiva[a]
- Trastornos degenerativos
  - Enfermedad de Huntington
  - Enfermedad de Pick
  - Demencia con cuerpos de Lewy
  - Parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steel-Richardson)
  - Degeneración multiorgánica (síndrome de Shy-Drager)
  - Ataxias hereditarias (algunas variantes)
  - Enfermedad de motoneurona [esclerosis lateral amiotrófica (ALS); algunas variantes]
  - Demencia frontotemporal
  - Degeneración basal cortical
  - Esclerosis múltiple
  - Síndrome de Down del adulto con enfermedad de Alzheimer
  - Complejo de Guam de ALS-Parkinson-demencia
- Diversas
  - Sarcoidosis[a]
  - Vasculitis[a]
  - CADASIL, etcétera
  - Porfiria intermitente aguda[a]
  - Crisis no convulsivas recidivantes[a]
- Trastornos adicionales en niños o adolescentes
  - Enfermedad de Hallervorden-Spatz
  - Panencefalitis esclerosante subaguda
  - Trastornos metabólicos (p. ej., enfermedades de Wilson o Leigh, leucodistrofias, lipidosis y mutaciones mitocondriales)

[a] Demencia potencialmente reversible.

Nota: CADASIL, arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía.

CUADRO 192-2 DIFERENCIACIÓN CLÍNICA DE LAS PRINCIPALES DEMENCIAS

Enfermedad	Síntomas principales	Estado mental	Datos neuropsiquiátricos	Datos neurológicos	Estudios de imagen
AD	Amnesia	Amnesia episódica	Al principio normal	Al principio normal	Atrofia de corteza entorrinal y del hipocampo
FTD	Apatía; falta de criterio/introspección, habla/lenguaje e hiperoralidad	Frontal/ejecutivo, lenguaje; respeta la capacidad de dibujar	Apatía, desinhibición, hiperoralidad, euforia y depresión	Se debe a superposición de PSP/CBD; parálisis de la mirada vertical, rigidez axial, distonía y síndrome de la mano ajena	Atrofia frontal y/o temporal; respeta el lóbulo parietal posterior
DLB	Alucinaciones visuales, trastorno del sueño REM, delirio, síndrome de Capgras y parkinsonismo	Dibujo y frontal/ejecutivo; respeta la memoria; propensión al delirio	Alucinaciones visuales, depresión, trastorno del sueño y delirios	Parkinsonismo	Atrofia parietal posterior; hipocampos más grandes que en la AD
CJD	Demencia, trastornos del estado de ánimo, ansiedad y trastornos del movimiento	Variable, frontal/ejecutivo, cortical focalizado, memoria	Depresión y ansiedad	Mioclono, rigidez y parkinsonismo	Listones corticales y ganglios basales o hiperintensidad del tálamo en la MRI de difusión/destello
Vascular	A menudo pero no siempre súbitos; variables, apatía, caídas y debilidad focalizada	Frontal/ejecutivo, lentitud cognitiva; puede respetar la memoria	Apatía, delirios y ansiedad	Por lo general lentitud motora, espasticidad; puede ser normal	Infartos corticales y/o subcorticales, enfermedad de sustancia blanca confluente

Nota: AD, enfermedad de Alzheimer; FTD, demencia frontotemporal; PSP, parálisis supranuclear progresiva; CBD, degeneración basal cortical; DLB, demencia con cuerpos de Lewy; CJD, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

caracteriza por la presentación inicial de alucinaciones visuales, parkinsonismo, delirio o un trastorno del sueño.

Un antecedente de accidente cerebrovascular indica demencia vascular, la cual también puede presentarse con hipertensión, fibrilación auricular, vasculopatía periférica y diabetes. La evolución rápida de la demencia con mioclono indica enfermedad priónica como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Las alteraciones en la marcha son notorias en la demencia vascular, la enfermedad de Parkinson o la hidrocefalia con presión normal. Las múltiples parejas sexuales o el uso de drogas intravenosas deberá ser motivo para investigar una infección, sobre todo en personas con infección por VIH. Un antecedente de traumatismo craneoencefálico podría indicar hematoma subdural crónico, demencia pugilística o hidrocefalia de presión normal. El alcoholismo indica desnutrición y deficiencia de tiamina. Un antecedente de cirugía gástrica puede dar por resultado pérdida de factor intrínseco y deficiencia de vitamina B_{12}. Un análisis cuidadoso de los medicamentos, sobre todo sedantes y tranquilizantes, puede ser motivo para pensar en una intoxicación por fármacos. Se observa un antecedente familiar de demencia en la enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer familiar o demencia frontotemporal familiar. El insomnio o el adelgazamiento a menudo se presenta en la seudodemencia debida a depresión, la cual también puede deberse al deceso reciente de un ser querido.

Examen

Es esencial documentar la demencia, buscar otros signos de afectación del sistema nervioso así como datos de una enfermedad multiorgánica que podría ser la causa del trastorno cognitivo. La enfermedad de Alzheimer no afecta a los sistemas motores hasta en una etapa tardía. En cambio, los pacientes con demencia frontotemporal a menudo presentan rigidez axial, parálisis supranuclear de la mirada, o manifestaciones de esclerosis lateral amiotrófica. En la demencia con cuerpos de Lewy, los síntomas iniciales pueden ser la instauración reciente de un síndrome parkinsoniano (temblor en reposo, rigidez de rueda dentada, bradicinesia y marcha festinante). Las caídas inexplicables, la rigidez axial y los déficit en la mirada indican parálisis supranuclear progresiva (PSP).

Los déficit neurológicos focales pueden presentarse en la demencia vascular o en caso de un tumor cerebral. La demencia con mielopatía y neuropatía periférica indican deficiencia de vitamina B_{12}. Una neuropatía periférica también podría indicar deficiencia subyacente de vitamina o intoxicación por metales. La piel seca y fría, la pérdida de pelo y la bradicardia indican hipotiroidismo. La confusión relacionada con los movimientos estereotipados repetitivos puede indicar una actividad epiléptica persistente. Las alteraciones auditivas o la pérdida de la agudeza visual producen confusión y desorientación que se malinterpretan como demencia. Tales déficit sensoriales son comunes en los ancianos.

Selección de estudios diagnósticos

No debe pasarse por alto una causa reversible o tratable, no es común una sola causa; por consiguiente, en la valoración deberán utilizarse múltiples pruebas, cada una de las cuales aporta escasa rentabilidad. En el **cuadro 192-3** se presenta gran parte de las pruebas de detección de la demencia. Las directrices recomiendan la medición sistemática de la función tiroidea, la determinación de la concentración de vitamina B_{12} y un estudio con neuroimágenes (CT o MRI). No es necesario realizar en forma sistemática la punción lumbar pero está indicada cuando se considera una posible infección. Pocas veces es útil el electroencefalograma excepto para señalar una enfermedad priónica o un trastorno epiléptico no convulsivo subyacente. No es recomendable la biopsia cerebral excepto para diagnosticar vasculitis, neoplasias potencialmente tratables, infecciones poco frecuentes o trastornos multiorgánicos como la sarcoidosis.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Es la causa más común de demencia; afecta a cuatro millones de personas en Estados Unidos y su costo es >50 000 millones de dólares por año.

CUADRO 192-3 VALORACIÓN DEL PACIENTE CON DEMENCIA

Valoración sistemática	Pruebas enfocadas opcionales	Pruebas de utilidad ocasional
Antecedentes	Pruebas psicométricas	EEG
Exploración física	Radiografías torácicas	Función paratiroidea
Pruebas de laboratorio	Punción lumbar	Función suprarrenal
Función tiroidea (TSH)	Función hepática	Metales pesados en orina
Vitamina B_{12}	Función renal	Tasa de eritrosedimentación
Biometría hemática completa	Detección de toxina en la orina	Angiografía
	VIH	Biopsia cerebral
Electrólitos	Apolipoproteína E	SPECT
CT/MRI	RPR o VDRL	PET

Categorías diagnósticas

Causas reversibles	Demencias irreversibles/degenerativas	Trastornos psiquiátricos
Ejemplos	Ejemplos	Depresión
Hipotiroidismo	Enfermedad de Alzheimer	Esquizofrenia
Deficiencia de tiamina	Demencia frontotemporal	Reacción conversiva
Deficiencia de vitamina B_{12}	Enfermedad de Huntington	
Hidrocefalia con presión normal	Demencia con cuerpos de Lewy	
Hematoma subdural	Vasculares	
Infección crónica	Leucoencefalopatías	
Tumor cerebral	Enfermedad de Parkinson	
Intoxicación por drogas		

Trastornos asociados tratables

Depresión	Agitación
Convulsiones	"Agotamiento" del cuidador
Insomnio	Efectos secundarios de fármacos

Nota: PET, tomografía por emisión de positrones; RPR, reagina plasmática rápida (prueba); SPECT, tomografía computadorizada por emisión de fotón único; VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory* (prueba para sífilis).

Manifestaciones clínicas. Los pacientes presentan una sutil pérdida de la memoria reciente y luego manifiestan demencia de lenta progresión con alteraciones que afectan al lenguaje, y déficit visuoespaciales. Es frecuente que la pérdida de la memoria no se reconozca al principio, lo cual en parte se debe a que se conservan los modales sociales hasta fases más avanzadas; las alteraciones en las actividades de la vida diaria (mantener el control de las finanzas, citas) llaman la atención de amigos y familiares. La desorientación, la falta de criterio, la falta de concentración, la afasia y la apraxia son cada vez más evidentes a medida que evoluciona la enfermedad. Los pacientes pueden sentirse frustrados o no percatarse de sus déficit. En la AD en etapa terminal, los pacientes se tornan rígidos, mudos, con incontinencia y quedan confinados a la cama. Es posible que se necesite ayuda para realizar las tareas más simples, como comer, vestirse y usar el inodoro. A menudo, el deceso del paciente se debe a desnutrición, infecciones secundarias, émbolos pulmonares o cardiopatía. La duración típica es de ocho a 10 años pero la evolución puede fluctuar entre uno y 25 años.

Patogenia. Los factores de riesgo para la enfermedad de Alzheimer son vejez y un antecedente familiar positivo. Los datos patológicos consisten en placas neuríticas que constan en parte de amiloide Aβ, derivado de la proteína precursora de amiloide (APP); marañas neurofibrilares que constan de proteínas tau anormalmente fosforilada. El alelo ε4 de la apolipoproteína E (apo E) acelera la edad de inicio de la enfermedad de Alzheimer y se relaciona con casos familiares esporádicos y de

instauración tardía. Las pruebas para apo E no están indicadas como una prueba de predicción. Las causas genéticas poco frecuentes de enfermedad de Alzheimer son el síndrome de Down y las mutaciones en los genes de APP, presenilina I y presenilina II; todas parecen aumentar la producción de amiloide Aβ. Se dispone de pruebas genéticas para las mutaciones de presenilina.

Rx Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer no puede curarse y no se dispone de ningún fármaco que sea realmente eficaz. El objetivo es emplear los inhibidores de la colinesterasa de manera prudente; dar tratamiento sintomático para los problemas conductuales, y compenetrarse con el paciente, sus familiares y otros cuidadores.

El donepezilo, la rivastigmina, la galantamina, la tacrina (tetrahidroaminoacridina) y la memantina están aprobados por la FDA para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer. Con excepción de la memantina, la acción de estos fármacos es la inhibición de la colinesterasa con un incremento consecutivo en las concentraciones cerebrales de acetilcolina. Al parecer la memantina bloquea los canales sobreexcitados del *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Estos compuestos sólo tienen una eficacia moderada y a menudo confieren escaso o nulo beneficio en las etapas tardías de la enfermedad; se relacionan con una mejoría en las funciones que realiza el paciente y con una menor declinación en las puntuaciones de las pruebas cognitivas durante periodos incluso mayores de tres años. El donepezilo, 5 a 10 mg/día VO tiene la ventaja de tener pocos efectos secundarios y se utiliza una sola dosis diaria. La dosis de memantina inicia con 5 mg/día con incrementos graduales (en el transcurso de un mes) hasta 10 mg dos veces al día.

En un estudio se demostró que los antioxidantes selegilina, α-tocoferol (vitamina E), o los dos, retardaron el internamiento en alguna institución y la muerte en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Dado que la vitamina E es menos tóxica que la selegilina y es económica, la dosis es de 1 000 UI dos veces al día. Sin embargo, es probable que sus efectos favorables sean leves; estas dosis altas de vitamina E pueden provocar complicaciones cardiovasculares, que mitigan el entusiasmo por este tratamiento. El tratamiento de restitución hormonal no es de utilidad en la prevención de la enfermedad de Alzheimer en las mujeres y no se ha observado beneficio alguno con el tratamiento con estrógeno en los casos ya establecidos de la enfermedad. En estudios prospectivos se está analizando la utilidad de los antiinflamatorios no esteroideos, las estatinas, la regulación de la insulina y la reducción de las concentraciones séricas de homocisteína. Otros enfoques experimentales se dirigen al amiloide ya sea a través de la disminución de su síntesis o favoreciendo su eliminación mediante inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales.

La depresión, que es común en las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer, puede responder a los antidepresivos o a los inhibidores de la colinesterasa. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) suelen utilizarse en virtud de sus escasos efectos secundarios anticolinérgicos. Es indispensable el tratamiento de los problemas de la conducta en conjunto con la familia y los cuidadores. La sedación leve ayuda a tratar el insomnio. El control de la agitación por lo general implica el uso de antipsicóticos, pero en investigaciones recientes se ha cuestionado la eficacia de este enfoque; además, todos los antipsicóticos tienen advertencias de efectos secundarios graves en los ancianos y habrán de utilizarse con precaución. Los cuadernos y los recordatorios diarios pueden funcionar como auxiliares para la memoria en las primeras etapas. Es necesario valorar la seguridad en cocinas, baños y recámaras. Tarde o temprano los pacientes deben dejar de conducir. Es común el agotamiento del cuidador; quizá sea necesario contratar servicios de enfermería a domicilio. Los grupos de apoyo locales y nacionales (*Alzheimer´s Disease and Related Disorders Association*) constituyen recursos valiosos.

OTRAS CAUSAS DE DEMENCIA

Demencia vascular. Por lo general sigue un patrón de múltiples episodios de tipo apopléjico (demencia multiinfarto) o enfermedad difusa de la sustancia blanca (leucoaraiosis, encefalopatía arte-

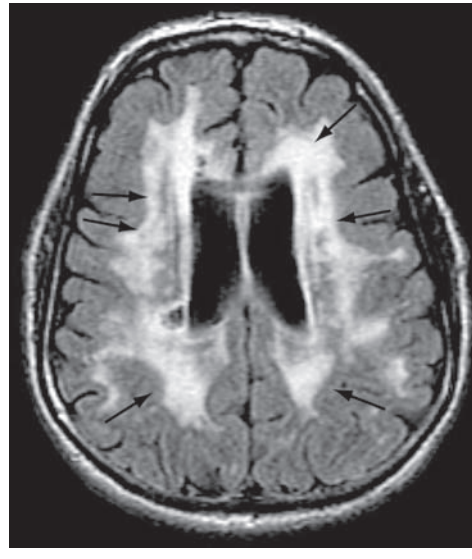


FIGURA 192-1. Enfermedad difusa de la sustancia blanca (enfermedad de Binswanger). La imagen de resonancia magnética axial ponderada en T2 a través de los ventrículos laterales revela múltiples zonas de gran intensidad de señal anormal que afecta a la sustancia blanca periventricular al igual que a la corona radiante y a los núcleos lenticulares (*flechas*). Aunque se presenta en algunos individuos con cognición normal, esta manifestación es más acentuada en los pacientes con demencia de origen vascular.

rioesclerótica subcortical y enfermedad de Binswanger) (fig. 192-1). A diferencia de la enfermedad de Alzheimer, al inicio pueden manifestarse signos neurológicos focalizados (p. ej., hemiparesia). El tratamiento se enfoca en las causas de la ateroesclerosis; se están estudiando los compuestos anticolinesterasa para el tratamiento de la demencia.

Demencia frontotemporal. Es causa de casi 10% de todos los casos de demencia. Es extremadamente heterogénea; se manifiesta con combinaciones de desinhibición, demencia, apraxia, parkinsonismo y enfermedad de la motoneurona. Puede ser esporádica o hereditaria; algunos casos familiares se deben a mutaciones de los genes de tau o de la progranulina. El tratamiento es sintomático; no se conoce algún tratamiento para retrasar la evolución o mejorar los síntomas cognitivos. Muchas de las conductas que acompañan a la demencia frontotemporal como depresión, hiperoralidad, compulsiones e irritabilidad, pueden mejorar con los SSRI.

Demencia con cuerpos de Lewy. Se caracteriza por alucinaciones visuales, parkinsonismo, fluctuaciones en el estado de alerta, y caídas. La demencia puede anteceder o ser consecutiva a la aparición del parkinsonismo. Los cuerpos de Lewy son inclusiones citoplásmicas intraneuronales. Son de utilidad los compuestos anticolinesterásicos, los programas de ejercicio para maximizar la función motriz, los antidepresivos para tratar los síndromes de depresión y posiblemente los antipsicóticos a dosis bajas para aliviar la psicosis.

Hidrocefalia con presión normal (NPH). Es poco frecuente; se presenta como un trastorno de la marcha (atáxica o apráxica), demencia o incontinencia urinaria. La marcha mejora en algunos pacientes después de la derivación ventricular; la demencia y la incontinencia no mejoran. El diagnóstico es difícil de documentar y el cuadro clínico se puede confundir con otras causas diversas de demencia, incluida la enfermedad de Alzheimer; históricamente muchos individuos tratados por hidrocefalia de presión normal han padecido otras demencias.

Enfermedad de Huntington. Se manifiesta por corea, alteraciones en la conducta y un trastorno frontal/ejecutivo (cap. 43). Se inicia típicamente en la cuarta a la quinta décadas de la vida pero puede presentarse a cualquier edad. Se hereda mediante un patrón autosómico dominante en virtud de la amplia repetición de trinucleótido en el gen que codifica a la proteína huntingtina. El diagnóstico se confirma mediante pruebas genéticas aunadas a asesoramiento genético. Se debe dar tratamiento sintomático para los movimientos y las conductas; los SSRI ayudan a mejorar la depresión.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD). Las enfermedades priónicas como la de Creutzfeldt-Jakob (CJD) son muy poco frecuentes (aproximadamente un caso por millón). La CJD es un trastorno rápidamente evolutivo que se manifiesta por demencia, signos corticales focalizados, rigidez y mioclono; el paciente muere en menos de un año después del primer síntoma. Las descargas periódicas notablemente anormales en el EEG y las alteraciones corticales y en los ganglios basales en la resonancia magnética con potenciación de la difusión son características diagnósticas singulares. No se dispone de algún tratamiento demostrado.

Véase una descripción más detallada en Bird TD, Miller BL, Cap. 365, pág. 2536, en HPMI-17.

193 Enfermedad de Parkinson

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El parkinsonismo consta de temblores, rigidez, bradicinesia y alteraciones características en la marcha y en la postura; puede presentarse con muchos trastornos. La enfermedad de Parkinson (PD) es el parkinsonismo idiopático sin datos de afectación neurológica más difusa. La enfermedad de Parkinson afecta a >1 millón de individuos en Estados Unidos (~1% de los mayores de 55 años). La edad máxima de instauración es la sexta década de la vida (intervalo de 35 a 85 años); la evolución es progresiva en el transcurso de 10 a 25 años. Los temblores ("*pill-rolling*" de las manos [temblor cuando se juntan el índice y el pulgar]) en reposo (4 a 6 Hz) se agravan con el estrés. También puede presentarse "temblor en acción" más rápido (7 a 8 Hz) cuando se mantienen las manos en contra del efecto de la gravedad. Es común la presentación con temblor confinado a una extremidad o a un lado del cuerpo. Otros datos son: rigidez ("de rueda dentada", aumento en la resistencia de tipo engrane que se presenta con los movimientos pasivos de la extremidad), bradicinesia (lentitud de los movimientos voluntarios), rostro inexpresivo, inmóvil (máscara facial) con disminución en la frecuencia del parpadeo, voz hipofónica, babeo, alteración en los movimientos alternantes rápidos, micrografia (escritura con letra pequeña), disminución en la oscilación del brazo y postura "encorvada" flexionada al caminar, marcha arrastrando los pies, dificultad para comenzar o detener la marcha, giro en bloque (necesidad de dar múltiples pasos para voltear), retropulsión (tendencia a caerse hacia atrás). Entre los aspectos no motores de la enfermedad de Parkinson están la depresión y la ansiedad, alteraciones cognitivas, trastornos del sueño, sensación de inquietud interna, pérdida del olfato (*anosmia*) y alteraciones en la función autónoma. En la enfermedad de Parkinson avanzada son comunes el deterioro intelectual y de la conducta, la neumonía por broncoaspiración y las úlceras de decúbito (a consecuencia de inmovilidad). La fuerza muscular es normal, lo mismo que los reflejos tendinosos profundos y el examen sensorial. El diagnóstico se basa en la historia clínica y la exploración física; los estudios de neuroimagen, el EEG y los exámenes del líquido cefalorraquídeo por lo general son normales para la edad.

CUADRO 193-1 ANTECEDENTES Y DATOS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA QUE INDICAN DIAGNÓSTICOS DIFERENTES AL DE ENFERMEDAD DE PARKINSON

Síntomas/signos	Diagnóstico alternativo a considerar
Antecedentes	
Caídas como primer síntoma	PSP
Exposición a neurolépticos	Parkinsonismo provocado por fármacos
Instauración antes de los 40 años de edad	Si hay enfermedad de Parkinson, considérense causas genéticas
Hepatopatía inexplicable asociada	Enfermedad de Wilson
Alucinaciones prematuras	Demencia con cuerpos de Lewy
Instauración súbita de los síntomas parkinsonianos	Parkinsonismo vascular
Exploración física	
Demencia como primer síntoma	Demencia con cuerpos de Lewy
Ortostasis prominente	MSA-p
Disartria inicial	MSA-c
Ningún temblor	Diversos síndromes de Parkinson con otros datos
Temblor simétrico de alta frecuencia (8 a 10 Hz)	Temblor esencial

Nota: PSP, parálisis supranuclear progresiva; MSA, atrofia de múltiples sistemas.

FISIOPATOLOGÍA

Degeneración de las neuronas de la *pars compacta* pigmentada de la sustancia negra en el mesencéfalo que produce falta de impulsos dopaminérgicos hacia el cuerpo estriado; acumulación de gránulos de inclusión intraneural eosinofílicos (cuerpos de Lewy). Se desconoce la causa de la muerte celular, pero puede deberse a la generación de radicales libres y al estrés oxidativo. Existen formas genéticas raras de parkinsonismo (~5% de los casos); las más comunes son las mutaciones en los genes de la sinucleína α o de la parkina). La edad de instauración temprana indica una posible causa genética de la enfermedad de Parkinson, aunque una variante genética (*LLRK2*) produce la enfermedad en el mismo intervalo de edad que la enfermedad de Parkinson esporádica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (cuadro 193-1)

Las características del parkinsonismo pueden presentarse con: depresión (escasez de la inflexión vocal y del movimiento facial); temblor esencial (temblor de gran frecuencia cuando las extremidades se mantienen en contra del efecto de la gravedad, temblor de la cabeza, mejora con el alcohol, a menudo hay un antecedente familiar); hidrocefalia de presión normal (marcha apráxica, incontinencia urinaria y demencia); enfermedad de Wilson (inicio a una edad temprana, anillo de Kayser-Fleischer; bajas concentraciones séricas de ceruloplasmina); enfermedad de Huntington (antecedente familiar, corea y demencia); atrofia multiorgánica (incontinencia urinaria de inicio temprano, hipotensión ortostática y disartria); demencia con cuerpos de Lewy (alucinaciones de inicio temprano, trastornos en la conducta), y parálisis supranuclear progresiva (desequilibrio de aparición temprana y caídas, paresia de la mirada vertical).

Rx Tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Las metas consisten en mantener la función y evitar las complicaciones provocadas por los fármacos. La bradicinesia, los temblores, la rigidez y la postura anormal responden en las primeras etapas de la enfermedad; los síntomas cognitivos, la hipofonía, la disfunción autónoma y las dificultades en el equilibrio tienen poca respuesta al tratamiento.

Inicio del tratamiento

Se inicia el tratamiento dopaminomimético cuando los síntomas interfieren con la calidad de vida. El fármaco ideal de primera opción depende de la edad y del estado cognitivo del paciente.

Al inicio de la enfermedad de Parkinson, la monoterapia con agonistas de la dopamina es bien tolerada y disminuye el riesgo de complicaciones relacionadas con el tratamiento posterior como las fluctuaciones motoras y las discinesias (que se presentan en 50% de los individuos tratados >5 años con levodopa); los agonistas a menudo desencadenan efectos secundarios cognitivos (alucinaciones) en los ancianos y por tanto la levodopa puede ser una mejor opción inicial en estos pacientes. La monoterapia con agonistas de la dopamina exige dosis más altas que las que se necesitan cuando se utiliza el agonista para complementar la levodopa (**cuadro 193-2**); es necesario un ajuste lento para evitar los efectos secundarios. La mayoría de los pacientes necesita añadir levodopa u otro fármaco en los primeros uno a tres años de comenzar la monoterapia con agonistas de la dopamina.

Las *fluctuaciones motoras* son los altibajos exagerados de los signos parkinsonianos entre las tomas de medicamentos. Las *discinesias* se refieren a los movimientos coreiformes y distónicos que pueden presentarse como un efecto de la dosis máxima o al principio o al final de la administración del medicamento.

Agonistas de la dopamina

En comparación con la levodopa, son de acción más prolongada y por tanto proporcionan una estimulación más uniforme de los receptores de la dopamina. Son eficaces como monoterapia y como auxiliares en el tratamiento con carbidopa/levodopa. También pueden utilizarse en combinación con anticolinérgicos y con amantadina. Sus efectos secundarios incluyen náuseas, hipotensión postural, síntomas psiquiátricos, sedación diurna y en ocasiones ataques de sueño. La pergolida es un agonista de la dopamina retirado del comercio estadounidense en virtud de su relación con valvulopatía cardiaca asintomática. En el **cuadro 193-2** se proporciona una guía de las dosis y aplicaciones de estos fármacos.

Formulaciones de carbidopa y levodopa

Disponible en formulaciones de liberación inmediata (LI) regular (10/100 mg, 25/100 mg, y 25/250 mg), formulaciones de liberación controlada (LC) (25/100 mg, 50/200 mg) y en tiempos más recientes como una combinación de carbidopa y levodopa de liberación inmediata con 200 mg de entacapona (véase más adelante) (**cuadro 193-2**). La carbidopa bloquea la descarboxilación periférica de levodopa a dopamina y por tanto la administración de levodopa al principio suele acompañarse de síntomas como náuseas y ortostasis. En el cuadro 193-2 se resumen las dosis iniciales de estos fármacos. Es recomendable aumentar gradualmente la dosis; la administración de la dosis a la hora de las comidas disminuirá las náuseas.

Intensificación de los efectos de la levodopa

La selegilina es un inhibidor selectivo e irreversible de la monoaminooxidasa (MAO) B que tiene un moderado efecto sintomático cuando se utiliza como monoterapia o como complemento para la carbidopa/levodopa. Es frecuente que la selegilina se utilice como tratamiento inicial (5 mg con el desayuno y la comida) o que se agregue para aliviar los temblores o la desaparición prematura del efecto relacionado con levodopa; un efecto secundario es el insomnio. En tiempos recientes aparecieron dos potentes inhibidores de la MAO-B que se administran en una dosis de una vez al día, la rasagilina (0.5 a 1 mg/día) y la selegilina (sistema Zydis que se desintegra en la boca) (1.25 a 2.5 mg/día por la mañana). Sigue siendo controvertido el papel potencial de estos fármacos como tratamiento neuroprotector.

Los inhibidores de la catecol *O*-metiltransferasa (COMT) entacapona y tolcapona ofrecen otra estrategia más para intensificar los efectos de la levodopa al bloquear la degradación enzimática de la levodopa y la dopamina. Es preferible la entacapona que la tolcapona (tiene efectos secundarios hepáticos y hematológicos). Cuando se utiliza con carbidopa/levodopa, estos fármacos alivian los síntomas de desaparición prematura del efecto de una dosis y prolongan el tiempo durante el cual un paciente presenta respuesta (es decir, que está bien medicado) durante el día. Los efectos secundarios comunes son gastrointestinales e hiperdopaminérgicos, entre los cuales se incluye un aumento en las discinesias. La dosis de entacapona es de 200 mg cuando se administra simultáneamente con cada dosis de carbidopa/levodopa.

CUADRO 193-2 FORMULACIONES DE LEVODOPA Y AGONISTAS DE LA DOPAMINA QUE SE UTILIZAN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Fármacos	Equivalencia de la dosis de LD	Concentraciones disponibles (mg)	Dosis inicial	Comentarios
Carbidopa/levodopa (concentración inicial típica)				
Carbidopa/levodopa IR 25/100	100 mg (dosis de fijación de levodopa)	10/100 25/100 25/250	25/100; 0.5 a 1 comprimido cada 8 h	Intervalo usual = 300 a 800 mg/día con esquemas típicos empezando c/ 8 a c/3 h
Carbidopa/levodopa CR 50/200	150 mg	25/100 50/200	50/200; 1 comprimido c/12 o c/8 h	Mayor biodisponibilidad con el alimento. El dividir el comprimido contrarresta las propiedades de liberación continua. El esquema usual es c/8 a c/4 h
Carbidopa/levodopa/ entacapona 25/100/200	120 mg	12.5/50/200 25/100/200 37.5/150/200	25/100/200; 1 comprimido c/12 o c/8 h	No se parten los comprimidos. Puede combinarse con carbidopa/levodopa 10/100 mg de liberación inmediata. El esquema usual es c/8 a c/4 h
Parcopa 25/100	100 mg	25/100 25/250	25/100; 1 comprimido c/8 h	Se puede utilizar como dosis de rescate regulares o complementarias en caso de ineficacia de la dosis regular. Por vía oral disuelto sin agua

(*continúa*)

CUADRO 193-2 FORMULACIONES DE LEVODOPA Y AGONISTAS DE LA DOPAMINA QUE SE UTILIZAN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (*CONTINUACIÓN*)

Agonistas de la dopamina			Dosis aproximadas elegidas como objetivo			
	Dosis equivalente de DA por arriba de la dosis de fijación de LD	Concentraciones disponibles (mg)	Dosis inicial	Monoterapia	Como complementos de la LD	Otras consideraciones
Alcaloides no ergóticos						
Pramipexol	1 mg	0.125, 0.25, 1, 1.5	0.125 mg c/8 h	1.5 a 4.5 mg/día	0.375 a 3.0 mg/día	Metabolismo renal; ajustes necesarios en la dosis en la insuficiencia renal. En ocasiones se asocia a "ataques de sueño"
Ropinirol	5 mg	0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5	0.25 mg c/8 h	12 a 24 mg/día	6 a 16 mg/día	Metabolismo hepático; interacciones medicamentosas potenciales. En ocasiones se acompaña de "ataques de sueño"
Ropinirol de liberación prolongada	Disponibilidad pendiente					
Rotigotina		2, 4, 6	2 mg/24 h	6 mg/día	2 a 6 mg/día	Disponible en parche transdérmico
Alcaloides ergóticos						
Bromocriptina	2 mg	2.5, 5.0	1.25 mg c/12 a c/8 h	7.5-15 mg/día	3.75-7.5 mg/día	Informes poco frecuentes de fibrosis pulmonar y retroperitoneal. La frecuencia relativa de ataques de sueño no está bien estudiada
Pergolida	Retirada del comercio estadounidense en 2007. Véase el texto.					
Cabergolina	Utilidad en algunos casos de enfermedad de Parkinson en Europa. No autorizada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en E.U.					

Nota: Las dosis de equivalencia son aproximaciones basadas en la experiencia clínica, pueden no ser exactas en ciertos pacientes y no necesariamente se relacionan con las afinidades de fijación *in vitro* de estos compuestos.

Abreviaturas: DA, agonista de dopamina; IR, liberación inmediata; CR, liberación controlada; LD, levodopa (con carbidopa).

Los anticolinérgicos y la amantadina son complementos útiles. Los anticolinérgicos (trihexifenidilo, 2 a 5 mg tres veces al día; benztropina, 0.5 a 2 mg tres veces al día) son de gran utilidad para controlar el temblor en reposo y la distonía, en tanto que la amantadina puede reducir las discinesias provocadas por los fármacos hasta en 70%. Se desconoce el mecanismo de acción de la amantadina (100 mg dos veces al día); tiene propiedades anticolinérgicas, dopaminomiméticas y antagonistas del glutamato. En los pacientes ancianos puede exacerbar la confusión y la psicosis.

Tratamientos quirúrgicos

En los casos resistentes al tratamiento, habrá de considerarse el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson. El empleo de la ablación (p. ej., palidotomía o talamotomía) ha disminuido considerablemente desde el advenimiento de la estimulación cerebral profunda. Es muy importante la selección de los pacientes apropiados para el tratamiento quirúrgico, ya que en general, los pacientes con enfermedad de Parkinson atípica no tienen una respuesta favorable. Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico son: 1) un diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática, 2) una respuesta clara a la levodopa, 3) temblores importantes no tratables y/o 4) discinesias provocadas por los fármacos y desaparición prematura del efecto de una dosis. Las contraindicaciones para el tratamiento quirúrgico comprenden enfermedad de Parkinson atípica, alteraciones cognitivas, enfermedades psiquiátricas importantes, trastornos médicos concomitantes sustanciales y vejez (un factor relativo). Es poco probable que los síntomas que no responden a la levodopa mejoren con el tratamiento quirúrgico.

Véase una descripción más detallada en Delong MR, Juncos JL, Cap. 366, pág. 2549, en HPMI-17.

194 Trastornos atáxicos

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas y los signos comprenden alteraciones en la marcha, nistagmo, disartria (habla entrecortada), alteraciones en la coordinación de las extremidades, temblor intencional (es decir, con el movimiento) e hipotonía. *Diagnóstico diferencial:* la marcha inestable asociada a vértigo puede semejar a la inestabilidad de la marcha que se presenta en las enfermedades cerebelosas pero produce una sensación de movimiento, desvanecimiento o mareos. Las alteraciones sensoriales también pueden simular enfermedades cerebelosas; en la ataxia sensorial, el desequilibrio se agrava considerablemente cuando se eliminan los estímulos visuales (signo de Romberg). La debilidad en la parte proximal de ambas piernas pocas veces semeja a la ataxia cerebelosa.

ESTUDIO DEL PACIENTE CON ATAXIA

Es conveniente agrupar las causas determinando si la ataxia es simétrica o focalizada y de acuerdo con la evolución (**cuadro 194-1**). También es importante distinguir si la ataxia se presenta en forma aislada o como parte de un trastorno neurológico multisistémico. La ataxia simétrica aguda suele deberse a medicamentos, toxinas, infecciones víricas o a un síndrome posinfeccioso (sobre todo varicela). La ataxia simétrica subaguda o crónica puede deberse a hipotiroidismo, deficiencia de vitaminas, infecciones (enfermedad de Lyme, tabes dorsal y enfermedad priónica), alcoholismo, otras toxinas o un trastorno hereditario (véase más adelante).

CUADRO 194-1 CAUSAS DE LA ATAXIA CEREBELOSA

Signos simétricos y progresivos			Signos cerebelosos focalizados e ipsolateales		
Aguda (horas a días)	**Subaguda (días a semanas)**	**Crónica (meses a años)**	**Aguda (horas a días)**	**Subaguda (días a semanas)**	**Crónica (meses a años)**
Intoxicación: alcohol, litio, difenilhidantoína y barbitúricos (antecedente positivo y detección toxicológica) Cerebelitis vírica aguda (LCR que respalda una infección vírica aguda) Síndrome posinfección	Intoxicación: mercurio, solventes, gasolina, pegamento; quimioterapéuticos citotóxicos Alcohólico-nutricional (deficiencia de vitaminas B_1 y B_{12}) Borreliosis de Lyme	Síndrome paraneoplásico Síndrome de anticuerpo anti-gliadina Hipotiroidismo Enfermedades hereditarias Tabes dorsal (sífilis terciaria) Toxicidad de la fenitoína	Vascular: infarto cerebeloso, hemorragia o hematoma subdural Infeccioso: absceso cerebeloso (lesión por efecto de masa en la MRI/CT, antecedente que respalda una lesión)	Neoplásicas: glioma cerebeloso o tumor metastásico (positivo para neoplasia en MRI/CT) Desmielinizantes: esclerosis múltiple (antecedentes, LCR y MRI son compatibles) Leucoencefalopatía multifocal relacionada con SIDA (prueba de VIH positiva y recuento de linfocitos CD4+ para SIDA)	Gliosis estable consecutiva a lesión vascular o placa desmielinizante (región estable en MRI/CT de varios meses de antigüedad) Malformaciones de Chiari o Dandy-Walker (malformación observada en la MRI/CT)

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; CT, tomografía computadorizada; MRI, resonancia magnética nuclear.

Una ataxia progresiva mediada por factores inmunitarios está relacionada con anticuerpos antigliadina; la biopsia del intestino delgado puede revelar atrofia vellosa debida a enteropatía por gluten (celiaquía). La ataxia cerebelosa no familiar progresiva después de los 45 años de edad indica un síndrome paraneoplásico, ya sea degeneración cerebelosa cortical subaguda (ovárica, mamaria, pulmonar o enfermedad de Hodgkin) u opsoclono-mioclono (neuroblastoma, mama y pulmón).

La ataxia unilateral indica una lesión focalizada en el hemisferio cerebeloso ipsolateral o en sus conexiones. Una causa importante de la ataxia unilateral aguda es el accidente cerebrovascular. El efecto de masa de la hemorragia cerebelosa o del edema por el infarto cerebeloso puede comprimir estructuras del tronco encefálico, produciendo alteraciones en la conciencia y signos protuberanciales ipsolaterales (pupilas pequeñas, paresia de la mirada hacia los lados o del VI par craneal y debilidad facial); es posible que la ataxia de las extremidades no sea evidente. Otras enfermedades que producen ataxia asimétrica o unilateral son tumores, esclerosis múltiple, leucoencefalopatía multifocal progresiva (estados de inmunodeficiencia) y malformaciones congénitas.

ATAXIAS HEREDITARIAS

Pueden ser autosómicas dominantes, autosómicas recesivas o mitocondriales (herencia materna); se reconocen más de 30 trastornos (cuadro 368-2, HPMI-17). La ataxia de Friedreich es la más común; es autosómica recesiva, comienza antes de los 25 años de edad; se presenta ataxia con arreflexia, dedos dirigidos hacia arriba, déficit en el sentido de la vibración y de la posición, miocardiopatía, dedos en martillo y escoliosis; está vinculada con una repetición de trinucleótido expandida en el intrón del gen que codifica la frataxina; una segunda forma de ataxia hereditaria se relaciona con deficiencia de vitamina E. Las ataxias hereditarias de manera dominante comunes son la ataxia espinocerebelosa (SCA) 1 (atrofia olivopontocerebelosa; gen de la ataxina-1) (**fig. 194-1**) y la SCA3 (enfermedad de Machado-Joseph); las dos pueden manifestarse como ataxia con signos del tronco encefálico y/o extrapiramidales; la SCA3 también puede manifestarse por distonía o amiotrofia; los genes para cada trastorno contienen repeticiones de trinucleótido inestables en la región codificadora.

VALORACIÓN

El enfoque diagnóstico está determinado por las características de la ataxia (**cuadro 194-1**). En las ataxias simétricas se hacen detecciones farmacológicas y toxicológicas; se determinan concen-

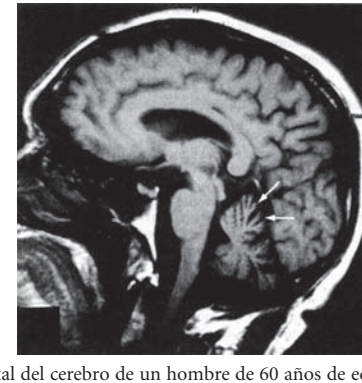


FIGURA 194-1. RMN sagital del cerebro de un hombre de 60 años de edad con ataxia de la marcha y disartria consecutiva a SCA1, que ilustra la atrofia cerebelosa (*flechas*).

traciones de vitaminas B_1, B_{12} y E, se revisan las pruebas de funcionamiento tiroideo; se efectúan pruebas para sífilis y borreliosis de Lyme; se determinan anticuerpos anti-gliadina; anticuerpos paraneoplásicos (cap. 82), y a menudo están indicados los estudios del líquido cefalorraquídeo. Se dispone de pruebas genéticas para muchas ataxias hereditarias. En las ataxias unilaterales o asimétricas, la resonancia magnética o la tomografía computadorizada representan la primera prueba de elección.

Rx Tratamiento de la ataxia

La meta más importante del tratamiento es identificar entidades tratables como hipotiroidismo, deficiencia de vitaminas y causas infecciosas. La ataxia parainfecciosa puede tratarse con glucocorticoides. La ataxia con anticuerpos anti-gliadina y la enteropatía por gluten mejoran con una dieta libre de gluten. Los trastornos paraneoplásicos suelen ser resistentes al tratamiento, pero algunos pacientes mejoran tras la resección del tumor o la inmunoterapia (cap. 82). Se deben administrar vitaminas B_1 y B_{12} a los pacientes con concentraciones deficientes. Son bien conocidos los efectos nocivos de la difenilhidantoína y el alcohol sobre el cerebelo y la administración de estas sustancias habrá de evitarse en los pacientes con ataxia por cualquier causa. No existe un tratamiento comprobado para alguna de las ataxias autosómicas dominantes. Es importante el asesoramiento familiar y genético. Hay pruebas preliminares de que la idebenona, un depurador de radicales libres, puede mejorar la hipertrofia miocárdica en la ataxia de Friedreich; no hay indicios de que mejore la función neurológica. Los quelantes de hierro y los antioxidantes son potencialmente nocivos en los pacientes con ataxia de Friedreich y pueden incrementar la lesión del músculo cardiaco. La hemorragia cerebelosa y otras lesiones tumorales de la fosa posterior pueden necesitar tratamiento quirúrgico de urgencia para evitar la compresión letal del tronco encefálico.

Véase una descripción más detallada en Rosenberg RN, Cap. 368, pág. 2565, en HPMI-17.

195 Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la motoneurona

La esclerosis lateral amiotrófica (ALS) es la más importante de las enfermedades de la motoneurona (**cuadro 195-1**). La ALS es ocasionada por la degeneración de las motoneuronas en todos los niveles del SNC, entre ellos, las astas anteriores de la médula espinal, los núcleos motores del tronco encefálico y la corteza motriz. La ALS familiar (FALS) representa 5 a 10% del total y por lo general es heredada como un trastorno autosómico dominante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio suele ser a mitad de la vida y la mayoría de los casos evoluciona a la muerte en un lapso de tres a cinco años. El cuadro clínico es variable y depende de si las motoneuronas superiores o las inferiores están afectadas de manera más notable al principio.

Los síntomas iniciales comunes son debilidad, atrofia muscular, rigidez y calambres así como contracciones de los músculos de las manos y los brazos, a menudo primero en los músculos intrínsecos de la mano. Las piernas están afectadas con menor gravedad que los brazos y son frecuentes las manifestaciones de rigidez en las piernas, calambres y debilidad. Los síntomas de afección

CUADRO 195-1 ENFERMEDADES ESPORÁDICAS DE LA MOTONEURONA

Crónicas
Motoneuronas superiores e inferiores
Esclerosis lateral amiotrófica
Motoneuronas predominantemente superiores
Esclerosis lateral primaria
Motoneuronas predominantemente inferiores
Neuropatía motora multifocalizada con bloqueo en la conducción
Neuropatía motora con paraproteinemia o cáncer
Neuropatías periféricas predominantemente motoras
Otras
Relacionada con otros trastornos degenerativos
Trastornos secundarios de la motoneurona (**cuadro 195-2**)
Agudas
Poliomielitis
Herpes zoster
Virus Coxsackie

del tronco encefálico comprenden disfagia, la cual puede desencadenar neumonía por broncoaspiración y alteración en el aporte de energía; puede haber una atrofia notable de la lengua que origine dificultades en la articulación de palabras (disartria), la fonación y la deglución. La debilidad de los músculos respiratorios lleva a insuficiencia respiratoria. Las características adicionales que distinguen a la ALS son la conservación del intelecto, la falta de alteraciones sensoriales, la parálisis seudobulbar (p. ej., risa involuntaria y llanto) y una función intestinal y vesical ilesa.

FISIOPATOLOGÍA

El dato patológico distintivo es la muerte de las motoneuronas inferiores (que constan de las células del asta anterior en la médula espinal y sus homólogas del tronco encefálico que inervan los músculos bulbares) las motoneuronas superiores o corticoespinales (que se originan en la capa 5 de la corteza motora y que descienden por la vía piramidal para hacer sinapsis con las motoneuronas inferiores). Aunque al principio la ALS puede implicar una pérdida selectiva de la función de las motoneuronas superiores o inferiores únicamente, al final ocasiona la pérdida progresiva de las dos; la falta de afectación clara de los dos tipos de motoneurona pondrá en duda el diagnóstico de ALS.

VALORACIÓN DE LABORATORIO

La EMG proporciona datos objetivos de desnervación muscular extensa no circunscrita al territorio de los nervios periféricos y raíces nerviosas individuales. El LCR suele ser normal. Pueden estar elevadas las enzimas musculares (p. ej., la CK).

Varios tipos de trastornos secundarios de las motoneuronas que semejan a las ALS son tratables (**cuadro 195-2**). Por tanto, a todos los pacientes se les realizará una investigación cuidadosa de estos trastornos.

A menudo se necesita una resonancia magnética o una mielografía con CT para descartar lesiones por compresión del agujero occipital o de la columna cervical. Cuando la afectación está restringida sólo a las motoneuronas inferiores, otra entidad importante es la neuropatía motora multifocalizada con bloqueo de la conducción (MMCB). Una neuropatía axonal motriz inferior y difusa que semeja a la ALS a veces se relaciona con trastornos hematopoyéticos como linfoma o mieloma múltiple; un componente M en el suero debe ser motivo para considerar una biopsia de médula ósea. La borreliosis de Lyme también ocasiona afectación axonal de la motoneurona inferior. Otros trastornos tratables que a veces semejan a la ALS son la intoxicación crónica por plomo y la tirotoxicosis.

CUADRO 195-2 ETIOLOGÍA E INVESTIGACIÓN DE LOS TRASTORNOS DE LAS MOTONEURONAS

Categoría diagnóstica	Estudios
Lesiones estructurales	Resonancia magnética de la cabeza (incluido el agujero occipital) y la columna cervical[a]
Tumores parasagitales o del agujero occipital	
Espondilosis cervical	
Malformación de Chiari o fístula en el encéfalo o en la médula espinal	
Malformación arteriovenosa de la médula espinal	
Infecciones	Examen y cultivo del LCR[a]
Bacterianas: tétanos y borreliosis de Lyme	Título de anticuerpo de Lyme[a]
Víricas: poliomielitis y herpes zoster	Títulos de anticuerpos antivíricos
Mielopatía retrovírica	Títulos de HTLV-1
Intoxicaciones y agentes físicos	
Toxinas: plomo, aluminio y otros	Orina de 24 h para metales pesados[a]
Fármacos: estricnina y fenitoína	Suero para determinar concentración de plomo[a]
Choque eléctrico y radiación por rayos X	Biometría hemática completa[a]
Mecanismos inmunitarios	Velocidad de eritrosedimentación
Discrasias de células plasmáticas	Inmunoelectroforesis de proteínasa
Polirradiculoneuropatía autoinmunitaria	Anticuerpos anti-GM1[a]
Neuropatía motora con bloqueo de la conducción	
Paraneoplásicas	Anticuerpo anti-Hu
Paracarcinomatosas/linfoma	Resonancia magnética y biopsia de médula ósea
Metabólicas	
Hipoglucemia	Glucemia en ayuno y química sanguínea sistemática que incluya calcio[a]
Hiperparatiroidismo	PTH, calcio y fosfato
Hipertiroidismo	Función tiroidea[a]
Deficiencia de folato, vitamina B_{12}, vitamina E	Concentraciones de vitamina B_{12}, vitamina E y folato[a]
Absorción deficiente	Grasa en heces de 24 horas, caroteno y tiempo de protrombina
Disfunción mitocondrial	Lactato en ayuno, piruvato y amoniaco Considérese análisis de mtDNA
Trastornos bioquímicos hereditarios	
Mutación del gen de la superoxidodismutasa 1	Análisis de DNA leucocítico
Defecto en el receptor de andrógeno (enfermedad de Kennedy)	Trinucléotido CAG de inserción anormal en el gen del receptor de andrógeno
Deficiencia de hexosaminidasa	Evaluación de enzima lisosómica
Infantiles (deficiencia de glucosidasa-α/ enfermedad de Pompe)	Concentración de glucosidasa-α
Hiperlipidemia	Electroforesis de lípido
Hiperglicinuria	Aminoácidos en orina y suero
Metilcrotonilglicinuria	Aminoácidos en el LCR

[a] Denota estudios que deberán obtenerse en todos los casos.
Nota: LCR, líquido cefalorraquídeo, HTLV, virus linfotrópico de linfocito T humano; PTH, hormona paratiroidea.

Los estudios de funcionamiento pulmonar ayudan al tratamiento de la ventilación. La valoración de la deglución identifica a los pacientes susceptibles a broncoaspiración. Se dispone de pruebas genéticas para la dismutasa de superóxido 1 (SOD1) (20% de las FALS) y para las mutaciones raras en otros genes.

Rx Tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica

No se dispone de tratamiento alguno que pueda detener el proceso patológico subyacente en la ALS. El fármaco riluzol produce una prolongación moderada de la supervivencia; en un estudio, las tasas de supervivencia a los 18 meses con riluzol (100 mg/día) fueron similares a las obtenidas con placebo a los 15 meses. Puede actuar disminuyendo la liberación de glutamato y de esta manera reduce la muerte excitotóxica neuronal. Los efectos secundarios del riluzol consisten en náuseas, mareos, adelgazamiento y elevación de las enzimas hepáticas. Se están realizando estudios clínicos con otros fármacos, entre ellos, el factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1), la ceftriaxona y los oligonucleótidos no codificantes (ASO) que disminuyen la expresión de la proteína mutante SOD1 en los ratones y ratas con ALS transgénica.

Diversos sistemas de rehabilitación ayudan considerablemente a los pacientes con ALS. Las férulas para la caída del pie facilitan la ambulación y las férulas para la extensión de los dedos potencian la prensión. El apoyo respiratorio puede mantener vivos a los pacientes. En los enfermos que optan por no recibir apoyo respiratorio a largo plazo mediante una traqueostomía, el respirador con presión positiva por la boca o por la nariz brinda un alivio transitorio (varias semanas) a la hipercapnia y la hipoxia. También son útiles los dispositivos respiratorios que producen tos artificial; éstos ayudan a despejar las vías respiratorias y evitan la neumonía por aspiración. Cuando la enfermedad bulbar impide la masticación y la deglución normales, la gastrostomía es útil para restaurar la nutrición normal y la hidratación. Los sintetizadores del lenguaje pueden facilitar el habla cuando hay una parálisis bulbar avanzada.

La *Muscular Dystrophy Association* (*www.mda.org*) y la *Amyiotrophic Lateral Sclerosis Association* (*www.alsa.org*) ofrecen información sobre la ALS en Internet.

Véase una descripción más detallada en Brown RH Jr, Cap. 369, pág. 2572, en HPMI-17.

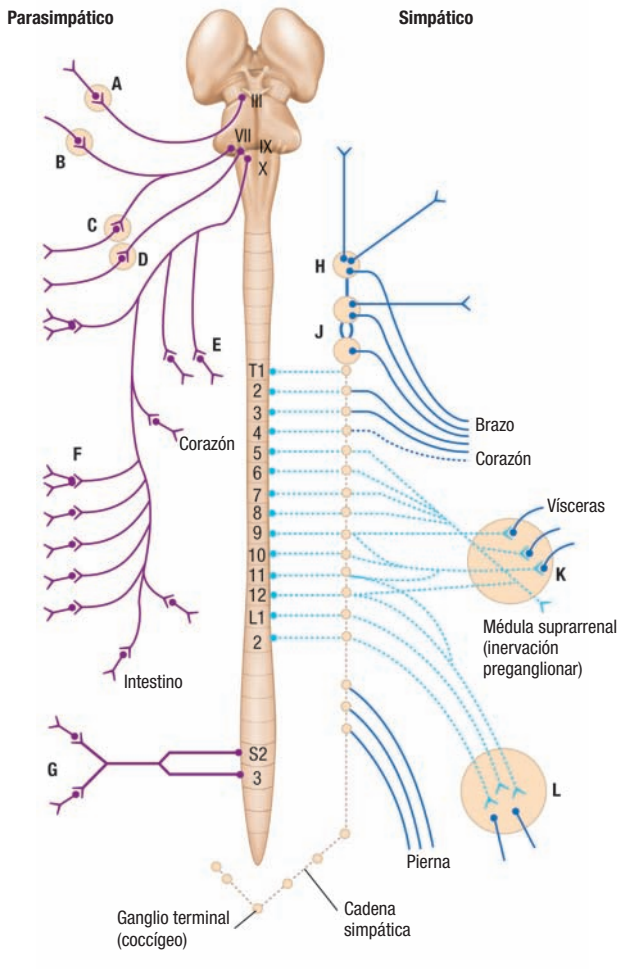
196 Trastornos del sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo (SNA) (**fig. 196-1**) inerva todo el neuroeje y se distribuye en todos los órganos y sistemas. Regula la presión arterial (BP), la frecuencia cardiaca, el sueño y la función vesical e intestinal. Opera de manera automática, de manera que su plena importancia se reconoce únicamente cuando se altera su función y esto produce una disautonomía.

En el **cuadro 196-1** se resumen las características fundamentales del SNA. Las respuestas a la activación simpática o parasimpática a menudo tienen efectos opuestos; la activación parcial de los dos sistemas permite la integración simultánea de múltiples funciones del organismo.

Considérense los trastornos de la función autonómica en el diagnóstico diferencial de los pacientes con impotencia, disfunción vesical (polaquiuria, tenesmo urinario o incontinencia), diarrea, estreñimiento, alteraciones en el lagrimeo o alteraciones en la transpiración (hiperhidrosis o hipohidrosis).

La *hipotensión ortostática* (OH) es tal vez la característica más discapacitante de la disfunción autónoma. Se presenta síncope cuando el descenso en la presión arterial altera el riego sanguíneo



Sistema parasimpático
de pares craneales III, VII, IX, X y de nervios sacros 2 y 3

A Ganglio ciliar
B Ganglio esfenopalatino (pterigopalatino)
C Ganglio submandibular
D Ganglio ótico
E Células ganglionares vagales en la pared del corazón
F Células ganglionares vagales en la pared intestinal
G Ganglios pélvicos

Sistema simpático
de T1-L2
Fibras preganglionares
Fibras posganglionares

H Ganglio cervical superior
J Ganglio cervical medio y ganglio cervical (estrellado) inferior que incluye el ganglio de T1
K Ganglios celiaco y otros abdominales
L Ganglios simpáticos abdominales inferiores

FIGURA 196-1. Representación esquemática del sistema nervioso autónomo. (*De M. Moskowitz: Clin Endocrinol Metab 6:77, 1977.*)

CUADRO 196-1 CONSECUENCIAS FUNCIONALES DE LA ACTIVACIÓN NORMAL DEL SNA

	Simpáticas	Parasimpáticas
Frecuencia cardiaca	Aumentada	Disminuida
Presión arterial	Aumentada	Levemente reducida
Vejiga	Hipertonía del esfínter	Micción (disminución del tono)
Motilidad intestinal	Disminución en la motilidad	Aumentada
Pulmón	Broncodilatación	Broncoconstricción
Glándulas sudoríparas	Transpiración	—
Pupilas	Dilatación	Constricción
Glándulas suprarrenales	Liberación de catecolaminas	—
Función sexual	Eyaculación, orgasmo	Erección
Glándulas lagrimales	—	Lagrimeo
Glándulas parótidas	—	Salivación

cerebral (cap. 39). Otras manifestaciones de alteración en los barorreflejos son la hipertensión en posición supina, una frecuencia cardiaca fija independientemente de la postura, hipotensión posprandial y una presión arterial nocturna en exceso elevada. Muchos pacientes con hipotensión ortostática tienen un diagnóstico precedente de hipertensión. Las causas más comunes de hipotensión ortostática no son de origen neurológico; éstas deben distinguirse de las causas neurógenas.

ESTUDIO DEL PACIENTE CON TRASTORNO DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El primer paso en la valoración de la hipotensión ortostática sintomática es la exclusión de las causas tratables. La historia clínica debe incluir un análisis de los medicamentos que pueden ocasionar síntomas (p. ej., diuréticos, antihipertensivos, antidepresivos, fenotiazinas, etanol, narcóticos, insulina, agonistas de la dopamina, barbitúricos y antagonistas de los conductos del calcio); la hipotensión ortostática desencadenada por medicamentos también puede ser el primer signo de un trastorno autónomo subyacente. Es posible que la historia del paciente revele una causa oculta de los síntomas (p. ej., diabetes, enfermedad de Parkinson) o mecanismos adicionales específicos (p. ej., insuficiencia del bombeo cardiaco y disminución del volumen intravascular). Se investigará la relación de los síntomas con las comidas (estasis esplácnica), ponerse de pie al despertarse por la mañana (hipovolemia), el calor ambiental (vasodilatación) o el ejercicio (vasodilatación arteriolar en los músculos).

La exploración física comprende la medición del pulso en posición supina y de pie lo mismo que de la presión arterial. La hipotensión ortostática se define como un descenso persistente en la tensión arterial sistólica ($\geq$20 mmHg) o en la diastólica ($\geq$10 mmHg) en los primeros tres minutos después de ponerse de pie. En la hipotensión ortostática por causas no neurógenas (como la hipovolemia), el descenso en la presión arterial se acompaña de un incremento compensador en la frecuencia cardiaca $>$15 latidos/minuto. Un dato clave con respecto a la hipotensión ortostática neurógena es su agravamiento o provocación por factores estresantes autónomos (como una comida, tina caliente/baño caliente y ejercicio). La evaluación neurológica debe incluir un examen del estado mental (para descartar trastornos neurodegenerativos), examen de pares craneales (alteración en la mirada hacia abajo en la parálisis supranuclear progresiva), pupilas (de Horner o de Adie), tono motor (enfermedad de Parkinson) y examen sensorial (polineuropatía). En los pacientes que no tienen un diagnóstico inicial claro, los exámenes y los estudios de laboratorio de seguimiento durante uno a dos años podrán revelar la causa subyacente.

Pruebas para valorar el sistema nervioso autónomo

Las pruebas de la función autónoma son útiles cuando los antecedentes y los datos de la exploración física no son concluyentes. Las variaciones en la frecuencia cardiaca con la respiración profunda constituyen un indicador de la función vagal. La maniobra de Valsalva valora los cambios en la frecuencia cardiaca y la tensión arterial mientras se mantiene una presión espiratoria constante de 40 mmHg durante 15 segundos. El índice de Valsalva es la frecuencia cardiaca máxima durante la maniobra dividida entre la frecuencia cardiaca mínima después de realizar la maniobra; el índice refleja la función cardiovagal. Las determinaciones en la presión arterial latido a latido en el paciente en posición supina sobre la mesa inclinada, a un ángulo de 70° y posiciones de inclinación hacia atrás pueden utilizarse para valorar la ineficacia ortostática en el control de la presión arterial en pacientes con síncope inexplicable. La mayoría de los individuos con síncope no tiene una insuficiencia autonómica; la prueba en la mesa inclinada puede utilizarse para diagnosticar síncope vasovagal con una gran sensibilidad, especificidad y reproducibilidad.

Otras pruebas de la función autónoma son la prueba cuantitativa del reflejo del axón sudomotor (QSART) y la prueba de transpiración termorreguladora (TST). La QSART constituye un indicador cuantitativo de la función autónoma regional mediada por la sudación provocada por la acetilcolina. La TST constituye una medida cualitativa de la sudación en respuesta a una elevación estandarizada en la temperatura corporal. Para un análisis más completo de las pruebas de funcionamiento autónomo véase el capítulo 370, HPMI-17.

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Los trastornos autónomos pueden presentarse con un gran número de alteraciones de los sistemas nerviosos central o periférico (**cuadro 196-2**). Las enfermedades del SNC pueden ocasionar disfunción del SNA a múltiples niveles, entre ellos hipotálamo, tronco encefálico o médula espinal.

La *atrofia multiorgánica* (MSA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que comprende insuficiencia autónoma (hipotensión ortostática y/o vejiga neurógena son los datos necesarios para el diagnóstico) en combinación con parkinsonismo (MSA-p) o signos cerebelosos (MSA-c), a menudo aunados a una disfunción cognitiva progresiva. La disautonomía también es frecuente en la enfermedad de Parkinson avanzada (cap. 193).

La *lesión de la médula espinal* puede acompañarse de hiperreflexia autónoma que afecta el funcionamiento intestinal, vesical, sexual, de termorregulación o cardiovascular. Los incrementos o decrementos peligrosos en la temperatura corporal pueden deberse a la incapacidad para experimentar las manifestaciones sensoriales de la exposición al calor o al frío por debajo del nivel de la lesión. La descarga autónoma notablemente intensificada (disreflexia autónoma) puede ser desencadenada por la estimulación de la vejiga, la piel o los músculos. La distensión vesical por palpación, inserción de una sonda, obstrucción de una sonda o una infección urinaria es un detonante común y corregible de una disreflexia autónoma.

Las *neuropatías periféricas* que afectan a las fibras pequeñas mielinizadas y desmielinizadas de los nervios simpáticos y parasimpáticos son la causa más común de insuficiencia autónoma crónica (cap. 203). La afectación autónoma en la *diabetes mellitus* típicamente comienza alrededor de 10 años después de la presentación de la diabetes y evoluciona con lentitud. La neuropatía entérica diabética puede provocar gastroparesia, náusea y vómito, desnutrición, aclorhidria e incontinencia intestinal. Asimismo, puede presentarse impotencia, incontinencia urinaria, alteraciones pupilares e hipotensión ortostática. La prolongación del intervalo QT aumenta el riesgo de muerte súbita. La neuropatía autónoma ocurre en la amiloidosis de tipo esporádico y familiar. Es típico que los pacientes presenten una polineuropatía distal dolorosa. La polineuropatía alcohólica produce síntomas de insuficiencia autónoma sólo cuando la neuropatía es grave. Los ataques de *porfiria aguda intermitente* (AIP) se acompañan de taquicardia, transpiración, retención urinaria e hipertensión. Las fluctuaciones en la presión arterial y las arritmias cardiacas pueden ser graves en el *síndrome*

CUADRO 196-2 CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS AUTÓNOMOS CLÍNICOS

I. Trastornos autónomos con afectación del cerebro
  A. Relacionados con degeneración multiorgánica
    1. Degeneración multiorgánica: insuficiencia autónoma clínicamente manifiesta
      a. Atrofia multiorgánica (MSA)
      b. Enfermedad de Parkinson con insuficiencia autónoma
      c. Enfermedad difusa por cuerpos de Lewy (algunos casos)
    2. Degeneración multiorgánica: insuficiencia autónoma que no suele manifestarse clínicamente
      a. Enfermedad de Parkinson
      b. Otros trastornos extrapiramidales (atrofias espinocerebelosas hereditarias, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, síndrome de Machado-Joseph)
  B. No relacionada con degeneración multiorgánica
    1. Trastornos debidos principalmente a afectación de la corteza cerebral
      a. Lesiones de la corteza frontal que producen incontinencia urinaria/intestinal
      b. Convulsiones complejas parciales
    2. Trastornos de los circuitos límbico y paralímbico
      a. Síndrome de Shapiro (agenesia del cuerpo calloso, hiperhidrosis, hipotermia)
      b. Convulsiones autónomas
    3. Trastornos del hipotálamo
      a. Síndrome de Wernicke-Korsakoff
      b. Síndrome diencefálico
      c. Síndrome neuroléptico maligno
      d. Síndrome de serotonina
      e. Insomnio familiar fatal
      f. Síndrome de hormona antidiurética (ADH) (diabetes insípida, secreción inadecuada de ADH)
      g. Alteraciones en la regulación de la temperatura (hipertermia, hipotermia)
      h. Alteraciones en la función sexual
      i. Alteraciones en el apetito
      j. Alteraciones en la PA/FC y en la función gástrica
      k. Síndrome de Horner
    4. Trastornos del tronco encefálico y del cerebelo
      a. Tumores de la fosa posterior
      b. Siringobulbia y malformación de Arnold-Chiari
      c. Trastornos del control de la PA (hipertensión, hipotensión)
      d. Arritmias cardiacas
      e. Apnea del sueño central
      f. Insuficiencia barorrefleja
      g. Síndrome de Horner
II. Trastornos autónomos con afectación de la médula espinal
  A. Cuadriplejía traumática
  B. Siringomielia
  C. Degeneración combinada subaguda
  D. Esclerosis múltiple
  E. Esclerosis lateral amiotrófica
  F. Tétanos
  G. Síndrome del hombre rígido
  H. Tumores de la médula espinal

Continúa

CUADRO 196-2 CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS AUTÓNOMOS CLÍNICOS (*CONTINUACIÓN*)

III. Neuropatías autónomas
  A. Neuropatías autónomas agudas/subagudas
    1. Neuropatía autónoma autoinmunitaria subaguda (neuropatía panautónoma, pandisautonomía)
      a. Neuropatía autónoma paraneoplasia subaguda
      b. Síndrome de Guillain-Barré
      c. Botulismo
      d. Porfiria
      e. Neuropatías autónomas provocadas por fármacos
      f. Neuropatías autónomas tóxicas
  B. Neuropatías autónomas periféricas crónicas
    1. Neuropatía de fibras pequeñas distales
    2. Insuficiencia simpática y parasimpática combinada
      a. Amiloide
      b. Neuropatía autónoma diabética
      c. Neuropatía autónoma autoinmunitaria (paraneoplásica e idiopática)
      d. Neuropatía sensorial con insuficiencia autónoma
      e. Disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day)

Nota: PA, presión arterial; FC, frecuencia cardiaca.

de Guillain-Barré. La *neuropatía autónoma autoinmune* se manifiesta como aparición subaguda de insuficiencia autónoma que se caracteriza por hipotensión ortostática, neuropatía entérica (gastroparesia, íleo y estreñimiento o diarrea), pérdida de la transpiración, complejo de sequedad y una pupila tónica. El inicio puede ser después de una infección vírica; los anticuerpos séricos frente al receptor ganglionar de acetilcolina (A_3 AChR) son determinantes diagnósticos y algunos enfermos al parecer responden a la inmunoterapia. Pocos pacientes presentan *disautonomía* como un trastorno paraneoplásico (cap. 82). Existen cinco neuropatías sensoriales y autónomas hereditarias conocidas (*HSAN I-V*).

El *botulismo* produce visión borrosa, sequedad de la boca, náuseas, pupila arrefléxica, retención urinaria y estreñimiento. El *síndrome de taquicardia ortostática postural* (POTS) se manifiesta por síntomas de intolerancia ortostática (no hipotensión ortostática), que consisten en disnea, obnubilación e intolerancia al ejercicio los cuales se acompañan de un aumento en la frecuencia cardiaca pero no de un descenso en la presión arterial. La *hiperhidrosis primaria* afecta a 0.6 a 1.0% de la población; los síntomas habituales son transpiración excesiva de las palmas y las plantas. El inicio es en la adolescencia y los síntomas tienden a mejorar con la edad. Aunque no es peligroso este trastorno es socialmente embarazoso; el tratamiento con simpatectomía o inyección local de toxina botulínica suele ser eficaz.

SÍNDROME DE DOLOR REGIONAL COMPLEJO (DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA, RSD)

El síndrome de dolor regional complejo (CRPS) tipo I es un síndrome de dolor regional que suele presentarse después del traumatismo de los tejidos. Se presenta *alodinia* (la percepción de un estímulo no doloroso como doloroso), *hiperpatía* (una respuesta de dolor excesiva ante un estímulo doloroso) y *dolor espontáneo.* Los síntomas no están relacionados con la gravedad del traumatismo inicial y no están confinados a la distribución de un solo nervio periférico. El CRPS de tipo II es un síndrome de dolor regional que se presenta después de la lesión de un nervio periférico, por lo general un tronco nervioso principal. El dolor espontáneo al principio sobreviene en el territorio del nervio afectado pero tarde o temprano puede difundirse fuera de la distribución del nervio.

CUADRO 196-3 TRATAMIENTO INICIAL DE LA HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA

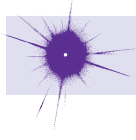
Educación al paciente: mecanismos y estresantes de la hipotensión ortostática
Dieta con alto contenido de sal (10 a 20 g/día)
Ingesta de líquido abundante (2 L/día)
Elevar la cabecera de la cama 10 cm
Mantener los estímulos posturales
Aprender maniobras físicas para contrarrestarla
Prendas compresivas
Corregir la anemia

La movilización inicial con fisioterapia o un ciclo breve de glucocorticoides es de utilidad en el CRPS de tipo I. Otros tratamientos comprenden el uso de antiadrenérgicos, antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas de los conductos del calcio, difenilhidantoína, opioides y calcitonina. El bloqueo del ganglio estrellado es una técnica terapéutica cruenta que suele utilizarse y que a menudo brinda alivio temporal del dolor, pero es incierta la eficacia de los bloqueos repetidos.

Rx Tratamiento de los trastornos del sistema nervioso autónomo

De especial importancia es suspender los fármacos o aliviar los trastornos subyacentes que producen o exacerban el síntoma autónomo. Por ejemplo, la hipotensión ortostática puede relacionarse con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas de los conductos del calcio, los antidepresivos tricíclicos, la levodopa, el alcohol o la insulina. En el **cuadro 196-3** se resumen los métodos no farmacológicos. Es indispensable el aporte adecuado de sal y líquidos para producir un volumen de diuresis entre 1.5 y 2.5 L de orina (que contenga $>$170 meq de Na^+) cada 24 h. Dormir con la cabecera de la cama elevada minimizará los efectos de la hipertensión supina nocturna. Se evitará la posición de decúbito prolongada. Se recomienda a los pacientes que se sienten con las piernas colgando sobre el borde de la cama durante varios minutos antes de tratar de ponerse de pie por la mañana. Las prendas ajustadas como las medias compresivas y las fajas abdominales son de utilidad cuando pueden tolerarse. Se corregirá la anemia, si es necesario, con eritropoyetina; el aumento en el volumen intravascular que acompaña a la elevación en el hematócrito puede exacerbar la hipertensión supina. La hipotensión ortostática posprandial puede responder a las comidas frecuentes, pequeñas y escasas en hidratos de carbono.

Si estas medidas son insuficientes podría necesitarse el tratamiento farmacológico. La midodrina es un agonista α_1 de acción directa que no cruza la barrera hematoencefálica. La dosis es de 5 a 10 mg por vía oral tres veces al día, pero algunos pacientes responden mejor a una dosis decreciente (p. ej., 15 mg al despertarse, 10 mg al medio día y 5 mg por la tarde). La midodrina no debe tomarse después de las 6:00 de la tarde. Los efectos secundarios comprenden prurito, piloerección incómoda e hipertensión en posición supina. La piridostigmina al parecer mejora la hipotensión ortostática sin agravar la hipertensión supina al mejorar la transmisión ganglionar (máxima en ortostasis, mínima en posición supina). La fludrocortisona (0.1 a 0.3 mg VO dos veces al día) disminuirá la hipotensión ortostática, pero agravará la hipertensión supina. Los pacientes susceptibles pueden presentar sobrecarga de líquido, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión supina o hipopotasiemia.



Véase una descripción más detallada en Low PA, Engstrom JW, Cap. 370, pág. 2576, en HPMI-17.

197 Neuralgia del trigémino, parálisis de Bell y otros trastornos de los pares craneales

Los trastornos de la visión y del movimiento ocular se describen en los capítulos 41 y 61; el mareo y el vértigo en el capítulo 40, y los trastornos auditivos en el capítulo 61.

DOLOR O ADORMECIMIENTO FACIAL [NERVIO TRIGÉMINO (V)]

(Véase **fig. 197-1**)

Neuralgia del trigémino (tic doloroso). Paroxismos frecuentes e intensos de dolor en labios, encías, carrillos o mentón (raras veces en la rama oftálmica del quinto par craneal) que persisten por segundos a minutos. Es típico que se presente a la edad madura o en la vejez. El dolor suele ser estimulado en los puntos reflexógenos. No se puede demostrar el déficit sensorial. Debe distinguirse de otras formas de dolor facial que se originan en enfermedades de la mandíbula, los dientes o los senos paranasales. Son causas raras herpes zoster o un tumor. La instauración en adultos jóvenes o la afección bilateral plantea la posibilidad de una esclerosis múltiple (cap. 200).

Rx Tratamiento de la neuralgia del trigémino

La carbamazepina es eficaz en 50 a 75% de los casos. Se comienza con 100 mg en una sola dosis diaria tomada con los alimentos y se incrementan 100 mg cada uno a dos días hasta que se presenta un alivio sustancial del dolor (50%). La mayoría de los pacientes necesita 200 mg cuatro veces al día; las dosis >1 200 mg al día por lo general no brindan beneficio alguno adicional. En los pacientes que no tienen una respuesta adecuada puede intentarse difenilhidantoína (300 a 400 mg/día) o baclofeno (5 a 20 mg tres a cuatro veces al día). Cuando fracasan los medicamentos, las lesiones quirúrgicas (calor o radiocirugía con bisturí de rayos gamma) pueden ser eficaces; en algunos centros se recomienda la descompresión microvascular si se encuentra un vaso sanguíneo tortuoso en la fosa posterior cerca del nervio trigémino.

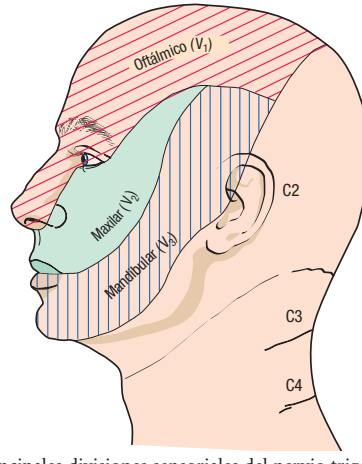


FIGURA 197-1. Las tres principales divisiones sensoriales del nervio trigémino constan de los nervios oftálmico, maxilar y mandibular.

Neuropatía del trigémino. Por lo general se presenta como una pérdida de la sensibilidad facial o debilidad de los músculos de la mandíbula. Las causas son diversas (**cuadro 197-1**), entre ellas, tumores de la fosa craneal media o del nervio trigémino, metástasis a la base del cráneo o lesiones en el seno cavernoso (que afectan a la primera y a la segunda ramas del quinto par craneal) o la fisura orbitaria superior (que afecta a la primera división del quinto par craneal).

PARÁLISIS FACIAL [NERVIO FACIAL (VII)] (fig. 197-2)

Se busca parálisis hemifacial que comprende músculos de la frente y el orbicular de los párpados. Si la lesión se encuentra en la porción del oído medio se pierde la sensación del gusto de los dos tercios anteriores de la lengua y puede haber hiperacusia; si la lesión está en el conducto auditivo interno puede haber afectación de los nervios auditivo y vestibular, las lesiones protuberanciales por lo general afectan al VI par craneal (motor ocular externo) y a menudo la vía corticoespinal. Las lesiones de nervios periféricos con recuperación incompleta pueden ocasionar contracciones persistentes de la musculatura afectada (*mioquimia facial*); contracción de todos los músculos de la cara para tratar de mover un grupo en forma selectiva (*sincinesia*); espasmos hemifaciales, o desgarros anómalos cuando los músculos faciales están activados como al comer (*lágrimas de cocodrilo*).

Parálisis de Bell. Es la forma más frecuente de parálisis facial idiopática; afecta a una de cada 60 personas durante el curso de la vida. Se relaciona con el virus del herpes simple tipo 1. La debilidad evoluciona en 12 a 48 h, a veces está precedida de dolor retroauricular. Puede haber hiperacusia. La recuperación completa ocurre en varias semanas o meses en 80% de los casos; la parálisis incompleta en la primera semana es el signo pronóstico más favorable.

El diagnóstico puede establecerse clínicamente en pacientes con: 1) un cuadro clínico típico, 2) ningún factor de riesgo o síntomas preexistentes de otras causas de parálisis facial, 3) ninguna lesión de herpes zoster en el conducto auditivo externo y 4) un examen neurológico normal con excepción del nervio facial. En casos indeterminados está indicado determinar la velocidad de eritrosedimentación, realizar pruebas para diabetes mellitus, un título de anticuerpos de Lyme, concentraciones de enzima convertidora de angiotensina y radiografías torácicas para detectar posible sarcoidosis, una punción lumbar para descartar un síndrome de Guillain-Barré o estudios de resonancia magnética nuclear.

CUADRO 197-1 TRASTORNOS DEL NERVIO TRIGÉMINO

- Lesiones nucleares (tallo encefálico)
  - Esclerosis múltiple
  - Accidente cerebrovascular
  - Siringobulbia
  - Glioma
  - Linfoma
- Lesiones preganglionares
  - Neuroma acústico
  - Meningioma
  - Metástasis
  - Meningitis crónica
  - Aneurisma carotídeo cavernoso
- Lesiones del ganglio de Gasser
  - Neuroma del trigémino
  - Herpes zoster
  - Infección (diseminación a partir de una otitis media o de una mastoiditis)
- Lesiones de nervios periféricos
  - Carcinoma nasofaríngeo
  - Traumatismo
  - Síndrome de Guillain-Barré
  - Síndrome de Sjögren
  - Colagenopatías vasculares
  - Sarcoidosis
  - Lepra
  - Fármacos (estilbamidina, tricloroetileno)
  - Neuropatía del trigémino idiopática

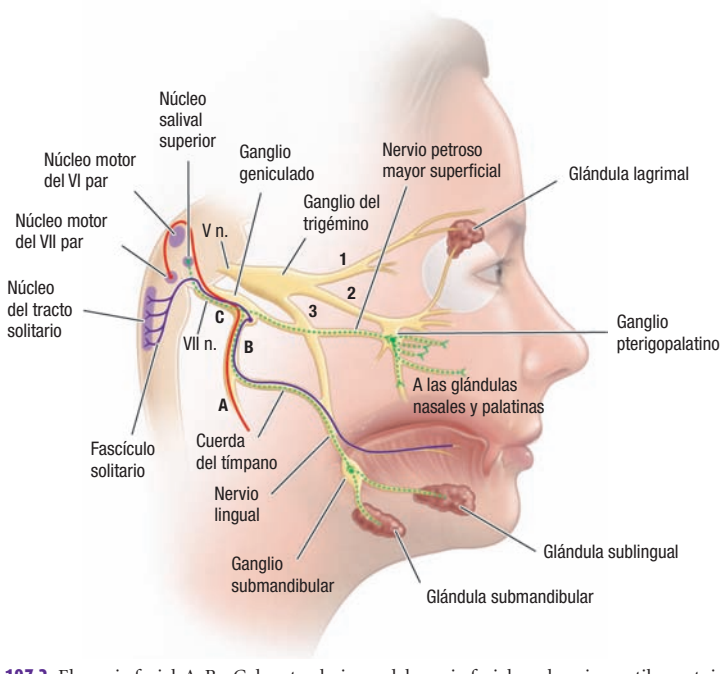


FIGURA 197-2. El nervio facial. A, B y C denotan lesiones del nervio facial en el agujero estilomastoideo, distal y proximal al ganglio geniculado, respectivamente. Las líneas verdes indican las fibras parasimpáticas, las líneas rojas indican las fibras motoras y las líneas púrpura indican las fibras aferentes viscerales (gusto).

Rx Tratamiento de la parálisis de Bell

Se protege el ojo mediante oclusión ocular compresiva para impedir la abertura del párpado superior durante el sueño. La prednisona (60 a 80 mg/día durante cinco días, reducida gradualmente en los siguientes cinco días), cuando se inicia en las primeras fases, parece acortar el periodo de recuperación y mejora en forma moderada el pronóstico funcional. En un estudio publicado recientemente no se observó algún beneficio adicional del aciclovir en comparación con la prednisolona sola; se desconoce la utilidad del valaciclovir (dosis habitual 1 000 mg/día durante cinco a siete días).

Otros trastornos del nervio facial. El *síndrome de Ramsay Hunt* se debe a una infección por herpes zoster del ganglio geniculado; se distingue de la parálisis de Bell por una erupción vesicular en la faringe y en el conducto auditivo externo y por la afectación frecuente del VIII par craneal. Los neuromas acústicos a menudo comprimen el VII par craneal. Son causas protuberanciales frecuentes: *infartos, lesiones desmielinizantes de la esclerosis múltiple* y *tumores.* La *parálisis facial bilateral* puede presentarse en el síndrome de Guillain-Barré, sarcoidosis, enfermedad de Lyme y lepra. El *espasmo hemifacial* puede presentarse con la parálisis de Bell, las lesiones irritativas (p. ej., un neuroma acústico, un aneurisma de la arteria basilar o un vaso anómalo que comprime el nervio) o como un trastorno idiopático. El *blefaroespasmo* consiste en espasmos recidivantes involuntarios de los dos párpados, que por lo general se presentan en los ancianos y a veces con espasmo facial

concomitante. Puede desaparecer en forma espontánea. El espasmo hemifacial o el blefaroespasmo puede tratarse mediante la inyección de toxina botulínica en el orbicular de los párpados.

OTROS TRASTORNOS DE LOS PARES CRANEALES

Trastornos del sentido del olfato. Los trastornos del nervio olfativo (I) se deben a la interferencia en el acceso de la sustancia olorosa al neuroepitelio olfativo (pérdida del transporte), la lesión en la región de los receptores (pérdida sensorial) o la lesión a las vías olfativas centrales (pérdida neural). En el **cuadro 197-2** se resumen las causas de los trastornos olfativos; los más comunes son traumatismo craneal en adultos jóvenes e infecciones víricas en adultos mayores. Más de la mitad de las personas mayores de 60 años padece disfunción olfativa que es idiopática (*presbiosmia*). Los pacientes a menudo presentan manifestaciones de pérdida del sentido del gusto aun cuando sus umbrales al gusto puedan estar dentro de los límites normales.

Rx Tratamiento de los trastornos del sentido del olfato

El tratamiento de la rinitis alérgica, la rinitis bacteriana y la sinusitis, los pólipos, las neoplasias y las alteraciones estructurales de las cavidades nasales, por lo general restablecen satisfactoriamente el sentido del olfato. No hay algún tratamiento comprobado para la pérdida olfativa sensorioneural; por suerte, suele presentarse una recuperación espontánea. Los casos que se deben a la exposición al humo de los cigarrillos y otras sustancias químicas tóxicas que se encuentran en el aire pueden recuperarse si se suspenden los agentes nocivos.

Neuralgia del glosofaríngeo. Esta forma de neuralgia afecta al IX par craneal (glosofaríngeo) y en ocasiones a porciones del X par craneal (vago). El dolor paroxístico e intenso en la fosa amigdalina de la faringe puede desencadenarse con la deglución. No hay un déficit sensorial y motor demostrable. Otras enfermedades que afectan a este nervio son herpes zoster o neuropatía compresiva a consecuencia de un tumor o un aneurisma en la región del agujero yugular (rasgado posterior) (cuando se asocia a parálisis de los nervios vago y espinal o accesorio).

CUADRO 197-2 CAUSAS DE DISFUNCIÓN OLFATIVA

Pérdidas de transporte	**Pérdidas neurales**
Rinitis alérgica	SIDA
Rinitis y sinusitis bacterianas	Alcoholismo
Alteraciones congénitas	Enfermedad de Alzheimer
Neoplasias nasales	Tabaquismo
Pólipos nasales	Depresión
Desviación del tabique nasal	Diabetes mellitus
Cirugía nasal	Fármacos/toxinas
Infecciones víricas	Corea de Huntington
Pérdidas sensoriales	Hipotiroidismo
Fármacos	Síndrome de Kallmann
Neoplasias	Desnutrición
Radioterapia	Neoplasias
Exposición a toxinas	Neurocirugía
Infecciones víricas	Enfermedad de Parkinson
	Traumatismo
	Deficiencia de vitamina B_{12}
	Deficiencia de zinc

Tratamiento de la neuralgia del glosofaríngeo

El tratamiento farmacológico es similar al de la neuralgia del trigémino y por lo general la carbamazepina constituye la primera opción. Si no da resultado la farmacoterapia, a menudo resultan eficaces los procedimientos quirúrgicos (que incluyen descompresión microvascular, si es evidente la compresión vascular, o rizotomía de las fibras glosofaríngeas y vagales en el bulbo superior de la vena yugular).

Disfagia y disfonía. Las lesiones del nervio vago (X par craneal) pueden ser la causa. Las lesiones unilaterales producen caída del paladar blando, pérdida del reflejo nauseoso y "movimiento en cortina" de la pared lateral de la faringe con una voz disfónica y nasal. Las causas comprenden procesos neoplásicos e infecciosos de las meninges, tumores y lesiones vasculares en el bulbo raquídeo, enfermedad de la motoneurona (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica) o compresión del nervio laríngeo recurrente por procesos intratorácicos. El aneurisma del arco aórtico, el crecimiento de la aurícula izquierda y los tumores del mediastino y de los bronquios son causas mucho más frecuentes de una parálisis aislada de la cuerda vocal que los trastornos intracraneales. Un número sustancial de casos de parálisis laríngea recurrente sigue siendo idiopático.

En la parálisis laríngea, primero se determina el sitio de la lesión. Si es intramedular, suele haber otros signos del tronco encefálico. Si es extramedular, los nervios glosofaríngeo (IX) y espinal o accesorio (XI) a menudo resultan afectados (síndrome del agujero yugular). Si es extracraneal en el espacio retroparotídeo, puede haber combinaciones de parálisis de los pares craneales IX, X, XI y XII así como un síndrome de Horner. Si no hay pérdida sensorial sobre el paladar y la faringe y ninguna debilidad del paladar o disfagia, la lesión es por debajo del origen de las ramas faríngeas, que emergen del nervio vago en una parte alta de la región cervical. El sitio habitual de afectación es entonces el mediastino.

Debilidad en el cuello. La afectación aislada del nervio espinal (XI) puede presentarse en cualquier parte a lo largo de su trayecto, ocasionando parálisis de los músculos esternocleidomastoideo y trapecio. Es más común que la afectación ocurra en combinación con déficit de los pares craneales IX y X en el agujero yugular o después de emerger del cráneo. Se ha descrito una forma idiopática de neuropatía accesoria, similar a la parálisis de Bell; la mayoría de los pacientes se recupera.

Parálisis de la lengua. El nervio hipogloso (XII) inerva los músculos ipsolaterales de la lengua. El núcleo del nervio o sus fibras de salida pueden estar afectados por lesiones intramedulares, como tumores, poliomielitis y, más a menudo, enfermedad de la motoneurona. Las lesiones de las meninges basales y de los huesos occipitales (platibasia, invaginación de los cóndilos occipitales, enfermedad de Paget) pueden comprimir al nervio en su trayecto extramedular o en el canal hipogloso. Pueden presentarse lesiones aisladas de causa desconocida. La atrofia y la fasciculación de la lengua sobrevienen semanas a meses después de la interrupción del par craneal.

PARÁLISIS DE MÚLTIPLES PARES CRANEALES

ESTUDIO DEL PACIENTE CON MÚLTIPLES PARÁLISIS DE PARES CRANEALES

Primero se determina si el proceso se encuentra en el tronco encefálico o fuera del mismo. Las lesiones en la superficie del tronco encefálico tienden a afectar a los pares craneales adyacentes en forma sucesiva con únicamente afectación tardía y leve de las vías sensoriales y motoras largas. Lo opuesto ocurre en los procesos que afectan a estructuras del tronco encefálico. La afectación de múltiples pares craneales fuera del tronco encefálico puede deberse a diabetes, traumatismo, infecciones y causas no infecciosas (sobre todo carcinomatosas) de meningitis;

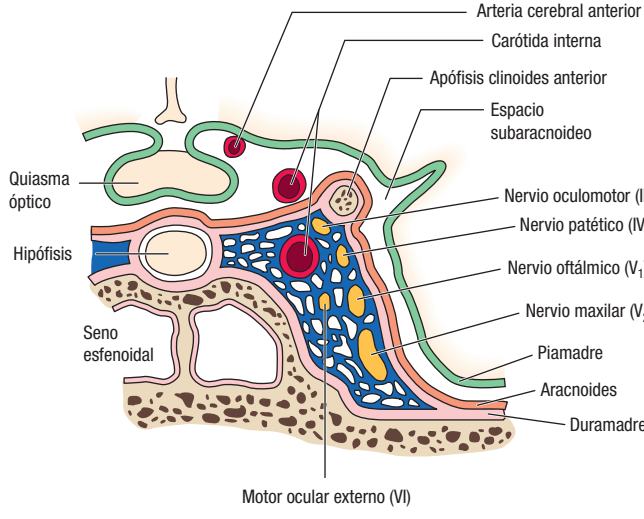


FIGURA 197-3. Anatomía del seno cavernoso en un corte frontal, que ilustra la ubicación de los pares craneales en relación con el seno vascular, la arteria carótida interna (que forma un asa anterior al corte) y estructuras circundantes.

enfermedades granulomatosas como sarcoidosis, tuberculosis y granulomatosis de Wegener; tumores, y aneurismas saculares expansivos. Un trastorno puramente motor sin atrofia plantea la duda con respecto a una miastenia grave. La *diplejía facial* es común en el síndrome de Guillain-Barré. La *oftalmoplejía* puede presentarse con el síndrome de Guillain-Barré (variante de Fisher) o con la enfermedad de Wernicke.

El *síndrome del seno cavernoso* (**fig. 197-3**) a menudo es potencialmente letal. Suele manifestarse como un dolor orbitario o facial; edema orbitario y quemosis; fiebre; neuropatía oculomotora y neuropatía del trigémino que afecta a la rama oftálmica (V_1) y en ocasiones a la maxilar (V_2). La causa más frecuente es la trombosis del seno cavernoso, a menudo consecutiva a infección por celulitis orbitaria o sinusitis; otras causas son aneurisma de la carótida, una fístula carotídea-cavernosa (puede haber un soplo orbitario), meningioma, carcinoma nasofaríngeo, otros tumores o un trastorno granulomatoso idiopático (síndrome de Tolosa-Hunt). En los casos infecciosos es indispensable la administración inmediata de antibióticos de amplio espectro, el drenaje de cualquier cavidad purulenta y la identificación del microorganismo causal. El tratamiento anticoagulante puede ser útil en casos de trombosis primaria. Es posible que se requiera la reparación o la oclusión de la carótida para tratar las fístulas o los aneurismas. El síndrome de Tolosa-Hunt por lo general responde a los glucocorticoides.

Véase una descripción más detallada en Beal MF, Hauser SL, Cap. 371, pág. 2583; y Lalwani AK, Cap. 30, pág. 196, en HPMI-17.

198 Enfermedades de la médula espinal

Los trastornos de la médula espinal pueden ser devastadores, pero muchos son tratables si se reconocen en una fase inicial (**cuadro 198-1**). El conocimiento de la anatomía de la médula espinal a menudo es decisivo para realizar un diagnóstico correcto (**fig. 198-1**).

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los síntomas sensoriales suelen comprender parestesias; pueden comenzar en uno o en ambos pies y ascender. El nivel sensorial a la percepción de un alfiler o a la vibración a menudo se relaciona bien con la ubicación de las lesiones transversas. Puede haber una pérdida aislada de la sensación al dolor y a la temperatura sobre los hombros (distribución en "capa" o "siringomiélica") o pérdida de la sensación a la vibración y a la posición en un lado del cuerpo y pérdida de la percepción del dolor y de la temperatura en el otro (síndrome de hemisección medular de Brown-Séquard).

Los síntomas motores son causados por lesiones de las vías corticoespinales que originan cuadriplejía o paraplejía con aumento del tono muscular, reflejos osteotendinosos hiperactivos y

CUADRO 198-1 TRASTORNOS DE LA MÉDULA ESPINAL QUE SON TRATABLES

Compresivos
Neoplasia epidural, intradural o intramedular
Absceso epidural
Hemorragia epidural
Espondilosis cervical
Hernia de disco
Compresión postraumática por vértebras fracturadas o desplazadas o hemorragia
Vascular
Malformación arteriovenosa
Síndrome de antifosfolípido y otros estados hipercoagulables
Inflamatorios
Esclerosis múltiple
Neuromielitis óptica
Mielitis transversa
Sarcoidosis
Vasculitis
Infecciosos
Víricos: VZV, HSV-1 y 2, CMV, VIH, HTLV-I, otros
Bacterianos y micobacterianos: *Borrelia, Listeria,* sífilis y otros
Mycoplasma pneumoniae
Parasitarios: esquistosomiosis y toxoplasmosis
Del desarrollo
Siringomielia
Mielomeningocele
Síndrome de médula anclada
Metabólicos
Deficiencia de vitamina B_{12} (degeneración combinada subaguda)
Deficiencia de cobre

Nota: VZV, virus de varicela-zoster; HSV, virus de herpes simple; CMV, citomegalovirus; HTLV, virus linfotrópico de linfocito T humano.

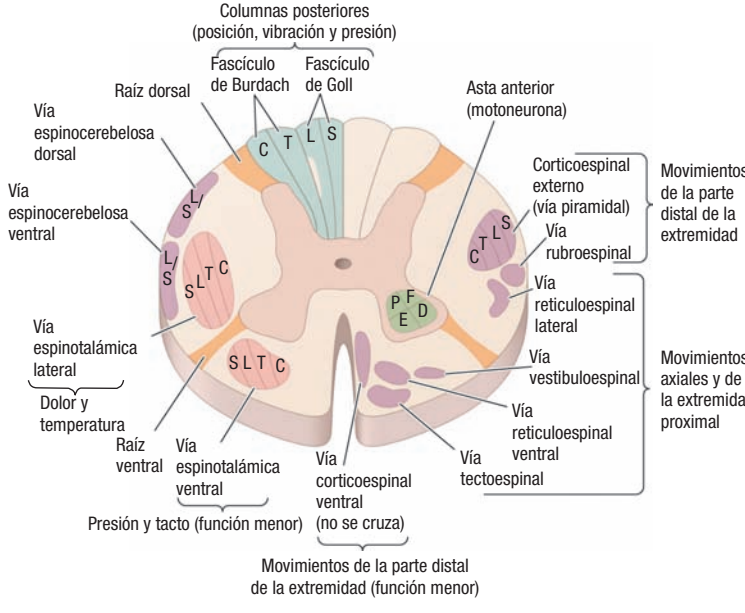


FIGURA 198-1. Corte transversal de la médula espinal, representación compuesta que ilustra las principales vías ascendentes (*izquierda*) y descendentes (*derecha*). Las vías espinotalámicas laterales y ventrales ascienden en el lado contrario al hemicuerpo inervado. C, cervical; T, torácico; L, lumbar; S, sacro; P, proximal; D, distal; F, flexores; E, extensores.

respuestas plantares extensoras. En las lesiones graves agudas puede haber una flacidez inicial y arreflexia (choque medular).

La disfunción autónoma comprende principalmente retención urinaria; deberá despertar la sospecha en una enfermedad de la médula espinal cuando se relaciona con dorsalgia o dolor del cuello, debilidad y/o un nivel sensitivo.

Es posible que se presente dolor. La dorsalgia en la línea media es un dato útil para ubicar el sitio de la lesión; el dolor interescapular puede ser el primer signo de compresión en la parte media de la médula torácica; el dolor de la médula espinal puede indicar el sitio de una lesión ubicada en una parte más externa; el dolor por una lesión en la porción inferior de la médula (cono medular) puede irradiarse hacia la parte baja del dorso.

SIGNOS ESPECÍFICOS SEGÚN EL NIVEL DE LA MÉDULA ESPINAL

Los indicadores aproximados del nivel de la lesión comprenden la ubicación de un nivel sensitivo, una banda de hiperalgesia e hiperpatía en el extremo superior del trastorno sensorial, identificación de atrofia aislada o fasciculaciones o pérdida del reflejo tendinoso en un segmento específico de la médula espinal.

Lesiones cercanas al agujero occipital. Debilidad del hombro y el brazo ipsolaterales, seguida de debilidad de la pierna ipsolateral y luego de la pierna del lado opuesto, y después del brazo contralateral, con parálisis respiratoria.

Médula cervical. Se localiza mejor observando la distribución de la debilidad motora y la arreflexia; hombro (C5), bíceps (C5-6), supinador largo (C6), tríceps y extensores de los dedos y la muñeca (C7) y flexores de los dedos (C8).

Médula dorsal. Se localiza mediante la identificación de un nivel sensitivo en el tronco.

Médula lumbar. Las lesiones de la parte superior de la médula lumbar paralizan la flexión de la cadera y la extensión de la rodilla, en tanto que las lesiones lumbares inferiores afectan a los movimientos del pie y del tobillo, la flexión de la rodilla y la extensión del muslo.

Médula sacra (cono medular). Anestesia en silla de montar, disfunción vesical/intestinal inicial, impotencia; en gran parte se conserva la fuerza muscular.

Cola de caballo (grupo de raíces nerviosas derivadas del extremo inferior de la médula). Las lesiones por debajo de la terminación de la médula espinal al nivel de L1 producen una paraparesia flácida, arrefléxica y asimétrica con disfunción vesical y del esfínter anal y pérdida sensitiva por debajo de L1; el dolor es común y se proyecta hacia el perineo o los muslos.

SÍNDROMES INTRAMEDULARES Y EXTRAMEDULARES

Los trastornos de la médula espinal pueden ser intramedulares (se originan en el interior de la sustancia de la médula) o extramedulares (comprimen la médula o su vascularización). Las lesiones extramedulares suelen producir dolor radicular, signos corticoespinales tempranos y pérdida sensorial sacra. Las lesiones intramedulares ocasionan un dolor urente mal delimitado, signos corticoespinales menos notorios y a menudo respeta la sensibilidad perineal y sacra.

ENFERMEDADES AGUDAS Y SUBAGUDAS DE LA MÉDULA ESPINAL (cap. 21)

1. *Compresión neoplásica de la médula espinal* (cap. 21). Gran parte es de origen epidural y se debe a metástasis en las vértebras adyacentes (**fig. 198-2**). La causa puede ser casi cualquier tumor: los más frecuentes son de mama, pulmón, próstata, linfoma y discrasias de células plasmáticas. La región torácica de la médula resulta afectada con mayor frecuencia. El síntoma inicial suele ser dorsalgia, que se exacerba cuando el paciente se acuesta, con hipersensibilidad local que se presenta muchas semanas antes que otros síntomas. La compresión de la médula espinal secundaria a metástasis constituye una urgencia médica; en general, el tratamiento no será útil en la parálisis >48 h de duración.

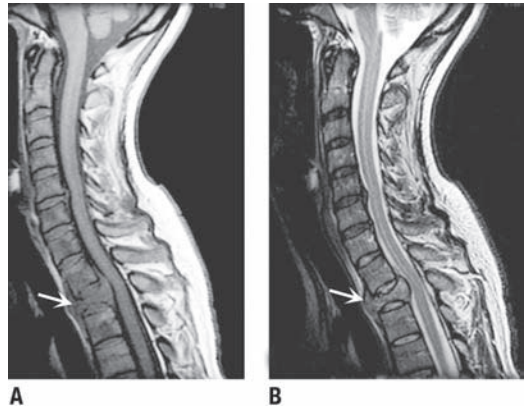


FIGURA 198-2. Compresión epidural de la médula espinal a consecuencia de carcinoma de la mama. Estudios de resonancia magnética sagital ponderados en T1 (*A*) y en T2 (*B*) a través de la unión cervicotorácica que revelan una segunda vértebra torácica infiltrada y colapsada con desplazamiento posterior y compresión de la parte alta de la médula torácica. La señal de baja intensidad de la médula ósea en *A* significa reemplazo por un tumor.

2. *Absceso epidural medular:* tríada de fiebre, dolor medular delimitado y mielopatía (debilidad progresiva y síntomas vesicales); una vez que aparecen los signos neurológicos, la compresión medular avanza rápidamente.
3. *Hematoma epidural medular:* se presenta como dolor delimitado o radicular seguido de signos variables de un trastorno de la médula espinal o de la cauda equina.
4. *Hernia discal aguda:* las hernias discales cervicales y dorsales son menos frecuentes que las lumbares.
5. *Infarto de la médula espinal:* el infarto de la arteria espinal anterior produce paraplejía o cuadriplejía, pérdida sensorial que afecta la percepción del dolor y de la temperatura pero que respeta la percepción de la vibración y de la posición (irrigada por las arterias espinales posteriores) y pérdida del control de esfínteres. La instauración suele ser súbita o avanzar en el curso de algunos minutos a horas. Trastornos relacionados: ateroesclerosis aórtica, aneurisma aórtico disecante e hipotensión. El tratamiento se dirige al trastorno predisponente.
6. *Mielopatías mediadas por factores inmunitarios:* la mielopatía transversa aguda (ATM) ocurre en 1% de los pacientes con SLE y se relaciona con anticuerpos antifosfolípidos. Otras causas son los síndromes de Sjögren y de Behçet, las enfermedades del tejido conjuntivo mixto y la vasculitis por p-ANCA. La sarcoidosis puede ocasionar ATM con gran congestión edematosa de la médula espinal. Las enfermedades desmielinizantes, ya sea la neuromielitis óptica (NMO) o la esclerosis múltiple también pueden presentarse como ATM; están indicados los glucocorticoides, que consisten en metilprednisolona por vía intravenosa seguida de prednisona oral, están indicados para los síntomas moderados a graves y en los casos resistentes al tratamiento puede haber una respuesta a la plasmaféresis (cap. 200). El tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD20 puede proteger contra las recaídas en la NMO. Otras causas de la ATM son idiopáticas.
7. *Mielopatías infecciosas:* el herpes zoster es el agente vírico más frecuente, pero el virus del herpes simple de tipos 1 y 2, el EBV, el CMV y el virus de la rabia también están involucrados; en casos de sospecha de mielitis vírica se pueden iniciar adecuadamente los antivíricos mientras se confirma el diagnóstico mediante estudios de laboratorio. Las causas bacterianas y micobacterianas son menos comunes. La esquistosomiosis es una causa importante en todo el mundo.

MIELOPATÍAS CRÓNICAS

1. *Mielopatía espondilítica:* una de las causas más comunes de dificultades en la marcha en los ancianos. Se presenta como dolor en el cuello y en el hombro con rigidez, dolor braquial radicular y paraparesia espástica progresiva con parestesias y pérdida del sentido de la vibración; en los casos avanzados puede ocurrir incontinencia urinaria. Los reflejos tendinosos en los brazos suelen estar disminuidos en algún nivel. El diagnóstico se establece mejor mediante imágenes de resonancia magnética. El tratamiento es quirúrgico (cap. 36).
2. *Malformaciones vasculares:* una causa tratable importante de mielopatía progresiva o episódica. Puede ocurrir a cualquier nivel, el diagnóstico se establece mediante resonancia magnética con medio de contraste (**fig. 198-3**) y se confirma con angiografía espinal selectiva. El tratamiento consiste en embolización con oclusión de los vasos principales.
3. *Mielopatías asociadas a retrovirus:* la infección por HTLV-1 puede producir una paraparesia espástica lentamente progresiva con dolor variable, pérdida de la sensación y alteraciones vesicales; el diagnóstico se establece demostrando el anticuerpo sérico específico. El tratamiento es sintomático. Es posible que se presente mielopatía vacuolar progresiva como resultado de infección por VIH.
4. *Siringomielia:* expansión cavitaria de la médula espinal que produce una mielopatía progresiva; puede ser un dato aislado o relacionarse con protrusión de las amígdalas cerebelosas hacia el conducto raquídeo cervical (Chiari tipo 1). Las manifestaciones clásicas son pérdida de la sensibilidad al dolor y a la temperatura en el cuello, los hombros, los antebrazos o las manos con debilidad arrefléxica en las extremidades superiores y paraparesia espástica progresiva; puede ocurrir tos, cefalea, entumecimiento facial o cifoescoliosis dorsal. El diagnóstico se establece mediante resonancia magnética; el tratamiento es quirúrgico y suele ser insatisfactorio.

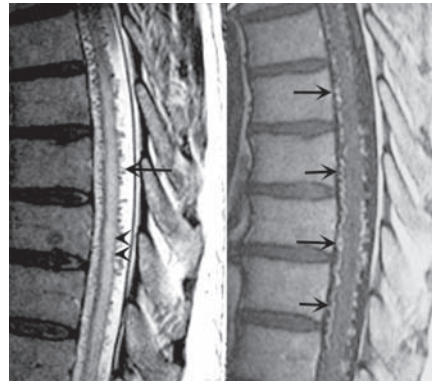


FIGURA 198-3. Malformación arteriovenosa. Resonancia magnética sagital de la médula espinal torácica: técnica de secuencia rápida en eco de espín en T2 (*izquierda*) e imagen en T1 después de la administración de medio de contraste (*derecha*). En la imagen ponderada en T2 (izquierda) se observa una intensidad de señal anormalmente alta en la superficie central de la médula espinal (*puntas de flecha*). Múltiples vacíos de flujo punteado deprimen la médula espinal dorsal y ventral (*flecha*). Éstos representan el plexo venoso anormalmente dilatado y ligado por la fístula arteriovenosa dural. Después de la administración del medio de contraste (*derecha*) se visualizan múltiples venas serpenteadas, venas resaltadas (*flechas*) en las superficies ventral y dorsal de la médula espinal torácica, que establecen el diagnóstico de malformación arteriovenosa. Este paciente era un varón de 54 años de edad con antecedente de paraparesia progresiva de cuatro años de evolución.

5. *Esclerosis múltiple:* la afectación de la médula espinal es común y constituye una causa importante de discapacidad en la presentación progresiva de la esclerosis múltiple (cap. 200).
6. *Degeneración combinada subaguda (deficiencia de vitamina B_{12}):* parestesias en las manos y los pies, pérdida rápida del sentido de la vibración/posición, debilidad espástica/atáxica progresiva y arreflexia debido a neuropatía periférica adicional; puede haber cambios mentales ("locura megaloblástica") y atrofia óptica con anemia macrocítica. El diagnóstico se confirma al encontrar concentración sérica baja de B_{12}, elevación en las concentraciones de homocisteína y de ácido metilmalónico y en casos dudosos, una prueba de Schilling positiva. El tratamiento consiste en la restitución de vitamina.
7. *Mielopatía por deficiencia de cobre:* clínicamente es casi idéntica a la degeneración combinada subaguda (véase antes). Las bajas concentraciones de cobre en el suero y por lo general la ceruloplasmina permiten documentar el diagnóstico. Algunos casos son idiopáticos y otros se presentan después de procedimientos del tubo digestivo que dificultan la absorción. El tratamiento es la administración complementaria de cobre por vía oral.
8. *Tabes dorsal (sífilis terciaria):* puede presentarse con dolores lancinantes, ataxia de la marcha, alteraciones vesicales y crisis viscerales. Los signos clave son arreflexia en las piernas, alteraciones en el sentido de la vibración y de la posición, signo de Romberg y pupilas de Argyll-Robertson, que no se logran constreñir con la luz pero que reaccionan a la acomodación.
9. *Paraplejía espástica familiar:* espasticidad progresiva y debilidad en las piernas que ocurren con un patrón familiar; puede ser autosómica dominante, recesiva o ligada a X. Se han identificado más de 20 loci diferentes.
10. *Adrenomielopatía:* trastorno ligado al cromosoma X que es una variante de la adrenoleucodistrofia. Por lo general los varones afectados tienen un antecedente de insuficiencia suprarrenal y luego presentan una paraparesia espástica progresiva. Los heterocigotos femeninos presentan una mielopatía progresiva más lenta sin insuficiencia suprarrenal. El diagnóstico se documenta por la elevación sérica de los ácidos grasos de cadena muy larga. Ningún tratamiento es

claramente eficaz aunque se han intentado el trasplante de médula ósea y los complementos nutricionales.

COMPLICACIONES

Disfunción vesical con riesgo de infección de las vías urinarias, dismotilidad intestinal, úlceras de decúbito, en las lesiones altas de la médula cervical, insuficiencia respiratoria mecánica; hipertensión paroxística o hipotensión con cambios del volumen; hipertensión grave y bradicardia en respuesta a estímulos nocivos o distensión vesical o intestinal; trombosis venosa y embolia pulmonar.

Véase una descripción más detallada en Hauser SL, Ropper AH, Cap. 372, pág. 2588, en HPMI-17.

199 Tumores del sistema nervioso

ESTUDIO DEL PACIENTE CON UN TUMOR EN EL SISTEMA NERVIOSO

Cuadro clínico

Los tumores cerebrales se manifiestan por: 1) déficit neurológicos focales progresivos, 2) convulsiones, o 3) trastornos neurológicos "no focalizados" (cefalea, demencia, cambio en la personalidad y trastorno de la marcha). Los trastornos no focalizados son consecutivos a un aumento en la presión intracraneal (ICP), hidrocefalia o diseminación difusa de un tumor. La elevación en la ICP se manifiesta con papiledema, alteraciones en la mirada lateral y cefalea que se intensifica al acostarse. La instauración de tipo apopléjico puede reflejar la hemorragia en el tumor. Es posible que los tumores cerebrales sean grandes al momento de manifestarse si están ubicados en una zona clínicamente asintomática (p. ej., la prefrontal) o ser de crecimiento lento; los tumores diencefálicos, frontales o del lóbulo temporal pueden manifestarse como un trastorno psiquiátrico. Los síntomas generales (malestar, anorexia, adelgazamiento y fiebre) señalan un tumor cerebral metastásico más que primario.

Valoración

Los tumores cerebrales primarios no tienen características serológicas de malignidad como elevación de la velocidad de eritrosedimentación o antígenos específicos de tumores, a diferencia de las metástasis. Los estudios por neuroimágenes (CT o MRI) revelan un efecto expansivo (volumen de la neoplasia y edema circundante) e intensificación del medio de contraste (destrucción de la barrera hematoencefálica). El examen del líquido cefalorraquídeo se limita al diagnóstico de una posible meningitis o metástasis meníngea pero puede ocasionar hernia cerebral si hay un efecto de masa o hidrocefalia.

Rx Tratamiento de los tumores del sistema nervioso

Tratamiento sintomático

Los glucocorticoides (dexametasona 12 a 20 mg/día en dosis fraccionadas VO o IV) reducen temporalmente el edema; se aplica prevención con anticonvulsivos (difenilhidantoína, carbamazepina o ácido valproico) en los tumores que afectan a la corteza o al hipocampo, aunque

ningún dato satisfactorio respalda esta medida. Se administra heparina subcutánea a dosis bajas en pacientes inmóviles.

TUMORES INTRACRANEALES PRIMARIOS

Astrocitomas. Es la neoplasia intracraneal primaria más frecuente. Los únicos factores de riesgo que se conocen son la radiación ionizante y los síndromes hereditarios poco comunes (neurofibromatosis y esclerosis tuberosa). El pronóstico es desfavorable si la edad es >65 años, si el estado funcional basal es deficiente y si el tumor es de alto grado de malignidad; si es difícil de tratar, y si la infiltración a lo largo de las vías de la materia blanca impide la resección total. Los estudios de imagen (**fig. 199-1**) no logran representar toda la extensión del tumor. La intervención quirúrgica se realiza para el diagnóstico histológico y para controlar el efecto de masa que provoca el tumor; una resección radical puede correlacionarse con la supervivencia, sobre todo en los pacientes más jóvenes. La supervivencia media fluctúa entre los 93 meses para los tumores de bajo grado de malignidad hasta los cinco meses para los tumores muy malignos. La radioterapia (RT) prolonga la supervivencia y mejora la calidad de vida. La quimioterapia sistémica con temozolomida, un alquilante que se administra por vía oral, es de eficacia limitada y a menudo se utiliza como un complemento para la RT en los gliomas de alto grado de malignidad. Un método alternativo para la quimioterapia de los gliomas con alto grado de malignidad es la implantación directa de discos de quimioterapia en la cavidad donde se realizó la resección quirúrgica. No se ha esclarecido la utilidad de la radiocirugía estereotáxica (radiación muy delimitada-bisturí de rayos gamma, de una sola dosis); serán de utilidad para los tumores >4 cm de diámetro. La braquirradioterapia intersticial (implantación estereotáxica de semillas radiactivas) se reserva para la recidiva del tumor; se acompaña de necrosis del tejido cerebral normal. En el astrocitoma de bajo grado de malignidad es dudoso el tratamiento óptimo, lo que más a menudo se utiliza es la resección con o sin RT.

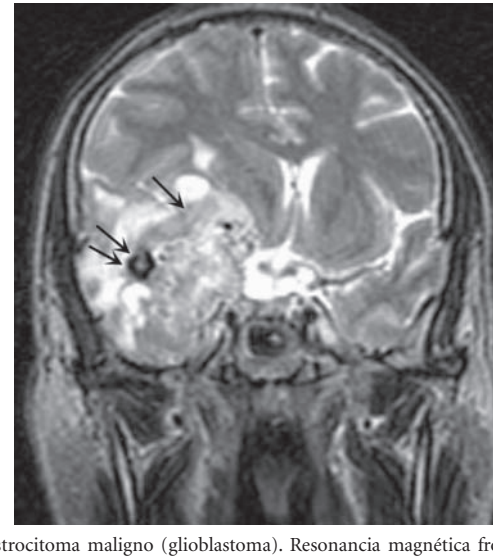


FIGURA 199-1. Astrocitoma maligno (glioblastoma). Resonancia magnética frontal que pondera la densidad de protones a través de los lóbulos temporales que demuestra una tumoración heterogénea en el lóbulo temporal derecho (*flecha*) que comprime el tercer ventrículo y los laterales. La zona de señal hipointensa (*flechas dobles*) indica hemorragia o calcificación. La intensidad de señal heterogénea en la resonancia magnética es característica de un glioblastoma.

Oligodendrogliomas. Son supratentoriales, a menudo con zonas de calcificación, algunos tienen una mezcla de células astrocíticas y de oligodendroglia. A medida que aumenta el componente de oligodendroglia en estos tumores mixtos, también lo hace la supervivencia a largo plazo. Para los de bajo grado de malignidad, la supervivencia mediana es de siete a ocho años y un número considerable de pacientes tiene una supervivencia prolongada (>10 años). Para los tumores de alto grado de malignidad, la supervivencia mediana es de cinco años, aproximadamente. A menudo es posible la resección quirúrgica total; la respuesta a la quimioterapia mejora cuando hay deleciones de los cromosomas 1p y 19q.

Ependimomas. Se derivan de las células ependimarias; tienen un alto grado de celularidad. Su ubicación es en el conducto raquídeo más que intracraneal en los adultos. Si es posible su resección total, la supervivencia a cinco años sin la enfermedad es >80%; se utiliza la RT posoperatoria si no es posible la resección completa.

Tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET). La mitad de ellos se presenta en la fosa posterior; tienen un alto grado de celularidad y se derivan de las células precursoras neurales. Su tratamiento es quirúrgico y con radioterapia. El tratamiento intensivo puede prolongar la supervivencia, aunque la mitad de los pacientes adultos tendrá recaídas en los primeros cinco años de tratamiento.

Linfomas primarios del SNC. Neoplasia maligna de linfocitos B; la mayoría ocurre en pacientes con inmunodepresión (trasplante de órganos o SIDA). Pueden presentarse como una sola lesión tumoral (pacientes inmunocompetentes) o como lesiones tumorales múltiples o enfermedad meníngea (pacientes inmunodeprimidos). Es necesario el examen con lámpara de hendidura para descartar la afectación ocular. En general el pronóstico es desfavorable. Ocurren respuestas transitorias espectaculares con los glucocorticoides. En los pacientes inmunocompetentes, la quimioterapia (rituximab, metotrexato a dosis altas a menudo junto con otros fármacos como la vincristina y la procarbacina) y la radioterapia aumentan la supervivencia a ≥3 años; los casos por SIDA sobreviven ≤3 meses.

Meningiomas. Son tumoraciones extraaxiales adheridas a la duramadre; el realce denso y uniforme con el contraste confirma el diagnóstico (**fig. 199-2**). La resección quirúrgica total de los meningiomas benignos es curativa. Con la resección subtotal, la RT local disminuye la recidiva a <10%. En los meningiomas asintomáticos pequeños puede efectuarse un seguimiento radiológico sin intervención quirúrgica. Se tratan los meningiomas invasivos raros mediante escisión y radioterapia.

Schwannomas. Los schwannomas vestibulares se manifiestan por sordera unilateral progresiva e inexplicable. La resonancia magnética revela un tumor denso de intensificación uniforme en el ángulo cerebeloprotuberancial. La escisión quirúrgica puede conservar la capacidad auditiva.

TUMORES METASTÁSICOS AL SISTEMA NERVIOSO

La diseminación hematógena es muy común. Las metástasis de la bóveda craneal pocas veces invaden el SNC, pueden comprimir su tejido cerebral adyacente o a los pares craneales u obstruir los senos venosos intracraneales. En el **cuadro 199-1** se presentan los tumores primarios que suelen producir metástasis al sistema nervioso. Las metástasis cerebrales se delimitan bien en la resonancia magnética y se realzan con gadolinio. La intensificación anular es inespecífica; el diagnóstico diferencial comprende absceso cerebral, necrosis por radiación, toxoplasmosis, granulomas, tuberculosis, sarcoidosis, lesiones desmielinizantes, tumores primarios del cerebro, linfoma del SNC, accidente cerebrovascular, hemorragia y traumatismo. Es innecesario el estudio citológico del LCR, las metástasis intraparenquimatosas raras veces diseminan células hacia el LCR. Un tercio de los pacientes que presentan metástasis cerebrales tiene un tumor primario desconocido (cáncer pulmonar microcítico es el menos frecuente y el melanoma es el más frecuente); el tumor primario no se identifica nunca en 30% de los casos. Detección sistemática de cáncer oculto: se examina la piel y el tiroides; se realizan pruebas de antígeno carcinoembrionario (CEA) en sangre y pruebas de funcionamiento hepático; tomografía computadorizada de tórax, abdomen y pelvis. Los estudios de imagen adicionales son innecesarios si los anteriores resultan negativos. Se necesita biopsia de

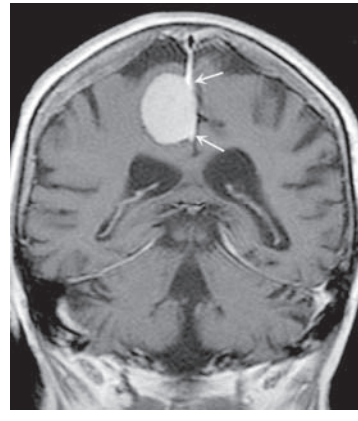


FIGURA 199-2. Meningiomas. La imagen de resonancia magnética frontal ponderada en T1 después del contraste demuestra una tumoración extraaxial intensificada que se origina en la hoz cerebral (*flechas*). Hay una "cola dural" de intensificación con contraste que se extiende hacia la parte superior a lo largo del tabique intrahemisférico.

un tumor primario o de metástasis cerebrales accesibles para planear el tratamiento. El tratamiento es paliativo: glucocorticoides, anticonvulsivos, radioterapia o cirugía pueden mejorar la calidad de vida. A menudo se utiliza la radioterapia de todo el encéfalo en virtud de que es probable que los múltiples depósitos microscópicos de tumor se difundan en todo el encéfalo; la radiocirugía estereotáxica es útil en pacientes con cuatro o menos metástasis demostradas mediante resonancia magnética. Si se encuentra una sola metástasis se puede realizar escisión quirúrgica seguida de radioterapia holocraneal. La quimioterapia sistémica produce respuestas espectaculares en casos aislados.

Metástasis leptomeníngeas. Se manifiestan por cefalea, encefalopatía, síntomas de pares craneales o polirradiculares. El diagnóstico se establece mediante el estudio citológico del líquido cefalorraquídeo, resonancia magnética (depósitos nodulares del tumor meníngeo o intensificación meníngea difusa) o por biopsia de las meninges. Se relaciona con hidrocefalia por obstrucción de la vía del LCR. El tratamiento intensivo (metotrexato intratecal, radioterapia focalizada con haz externo) produce respuesta sostenida (≥6 meses) en 20% de los pacientes.

Compresión de la médula espinal por metástasis. (cap. 21) La expansión de las metástasis vertebrales en dirección posterior hacia el espacio epidural comprime la médula. La mayor parte de

CUADRO 199-1 FRECUENCIA DE METÁSTASIS AL SISTEMA NERVIOSO PROVENIENTES DE TUMORES PRIMARIOS COMUNES

Sitio del tumor primario	Metástasis cerebrales, %	Metástasis leptomeníngeas, %	Compresión de la médula espinal, %
Pulmón	40	24	18
Mama	19	41	24
Melanoma	10	12	4
Tubo digestivo	7	13	6
Sistema genitourinario	7		18
Otros	17	10	30

los tumores primarios comunes se origina en pulmón, mama o próstata. La dorsalgia (>90%) antecede a la aparición de debilidad, nivel sensitivo o incontinencia. Es una urgencia médica; el rápido reconocimiento de la compresión inminente de la médula espinal es indispensable para evitar las secuelas devastadoras. El diagnóstico se establece mediante resonancia magnética de la columna vertebral.

COMPLICACIONES DE LA RADIOTERAPIA

Tres tipos de lesión por radiación después de la radioterapia del SNC:

1. Agudas: cefalea, somnolencia, déficit neurológicos que se agravan durante o inmediatamente después de la RT. Raras veces se observan con los protocolos actuales. Ceden espontáneamente y mejoran con glucocorticoides.
2. Iniciales tardías: somnolencia (niños), signo de Lhermitte; dentro de los primeros cuatro meses de iniciar la radioterapia. Aumentan la señal en T2 en la resonancia magnética. También se autolimitan y mejoran con glucocorticoides.
3. Tardías retardadas: demencia u otros déficit neurológicos progresivos; típicamente se presentan a los ocho a 24 meses después de la radioterapia. Alteraciones de la sustancia blanca en la resonancia magnética; tumoración de intensificación anular a consecuencia de necrosis por radiación. La tomografía por emisión de positrones (PET) permite distinguir a la necrosis tardía de la recidiva tumoral. La necrosis progresiva por radiación se trata mejor en forma paliativa con resección quirúrgica. La lesión de las grandes arterias por radiación acelera la aparición de ateroesclerosis, lo cual aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular años después de la radioterapia. La disfunción endocrina debida a lesión del hipotálamo o de la hipófisis puede deberse a los efectos tardíos de la radioterapia. La aparición de una segunda neoplasia después de la radioterapia también constituye un riesgo años después de la exposición.

Véase una descripción más detallada en Sagar SM, Israel MA, Cap. 374, pág. 2601, en HPMI-17.

200 Esclerosis múltiple

Se caracteriza por inflamación crónica y destrucción selectiva de la mielina del SNC; no afecta al sistema nervioso periférico. En el examen patológico se observan las lesiones cicatrizadas multifocales de la esclerosis múltiple (MS) denominadas *placas*. Se considera que la causa es autoinmunitaria y los factores genéticos y ambientales determinan la susceptibilidad. La MS afecta a 350 000 estadounidenses; lo más frecuente es que se manifieste en las etapas inicial a media de la adultez y las mujeres son tres veces más susceptibles que los varones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La instauración puede ser brusca o insidiosa. Algunos pacientes tienen síntomas que son tan triviales que es posible que no busquen atención médica durante meses o años. Son muy frecuentes los ataques recurrentes de disfunción neurológica focalizada, que por lo general persisten durante varias semanas o meses y se acompañan de una recuperación variable; algunos enfermos al prin-

cipio presentan un deterioro neurológico que progresa lento. Los síntomas a menudo se agravan de manera transitoria con la fatiga, el estrés, el ejercicio o el calor. Las manifestaciones de la MS son diversas pero con frecuencia incluyen debilidad y/o síntomas sensitivos que afectan a una extremidad, dificultades visuales, alteraciones en la marcha y en la coordinación, sensación de deseo imperioso de orinar o polaquiuria y fatiga anormal. La afectación motriz puede presentarse como una extremidad pesada, rígida, débil o torpe. Son comunes la sensación de hormigueo circunscrita, la sensación de "alfileres y agujas" y la "de muerte". La neuritis óptica puede ocasionar visión borrosa, sobre todo en el campo visual central, a menudo con dolor retroorbitario que se acentúa con el movimiento ocular. La afectación del tronco encefálico puede ocasionar diplopía, nistagmo, vértigo o dolor facial, entumecimiento, debilidad, hemiespasmo o mioquimia (contracciones musculares onduladas). La ataxia, los temblores y la disartria pueden reflejar el trastorno de las vías cerebelosas. El signo de Lhermitte, una sensación momentánea semejante a un choque eléctrico desencadenada por la flexión del cuello, indica enfermedad de la médula espinal cervical. En el **cuadro 200-1** se presentan los criterios diagnósticos y en el **cuadro 200-2** se presentan los padecimientos semejantes a la MS.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Los signos anormales suelen estar más diseminados a lo esperado por los antecedentes. Se deben buscar alteraciones en los campos visuales, pérdida de la agudeza visual, alteraciones en la percep-

CUADRO 200-1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA MS

1. El examen debe revelar alteraciones *objetivas* del SNC.
2. La afectación debe reflejar enfermedad predominante de las vías largas de la sustancia blanca, que por lo general incluyen: a) vías piramidales, b) vías cerebelosas, c) fascículo longitudinal interno, d) nervio óptico y e) columnas posteriores.
3. El examen o la historia clínica debe indicar afectación de dos o más zonas del SNC.
   a. Se puede utilizar MRI para documentar una segunda lesión cuando sólo se ha demostrado un sitio de alteración en el examen. Una MRI confirmatoria debe mostrar cuatro lesiones que afectan a la sustancia blanca o tres lesiones si una tiene una ubicación periventricular. Las lesiones aceptables deben ser >3 mm de diámetro. En los pacientes mayores de 50 años, también deben cumplirse dos de los siguientes criterios: a) tamaño de la lesión >5 mm, b) lesiones adyacentes a los cuerpos de los ventrículos laterales y c) lesión(es) presente(s) en la fosa posterior.
   b. Se pueden utilizar pruebas de potenciales evocados para documentar una segunda lesión no evidente en el examen clínico.
4. El cuadro clínico debe consistir en: a) dos o más episodios diferentes de agravamiento que afectan diferentes sitios del SNC cada uno de los cuales dura por lo menos 24 horas y se presenta por lo menos a un intervalo de un mes o b) evolución gradual o escalonada durante por lo menos seis meses y se acompaña de una mayor síntesis de IgG o dos o más bandas oligoclonales. Se puede utilizar la MRI para documentar la diseminación en el transcurso del tiempo si se observa una nueva lesión en T2 o una lesión resaltada con gadolinio tres o más meses después de un síndrome clínicamente aislado.
5. El estado neurológico del paciente no pudo atribuirse mejor a otra enfermedad.

Categorías diagnósticas

1. *MS definida:* se cumplen los cinco criterios.
2. *MS probable:* se cumplen los cinco criterios excepto a) sólo una alteración objetiva pese a dos episodios sintomáticos o b) sólo un episodio sintomático pese a dos o más alteraciones objetivas.
3. *Riesgo de MS:* cumple con criterios 1, 2, 3 y 5; el paciente tiene sólo un episodio sintomático y una alteración objetiva.

Nota: SNC, sistema nervioso central; MRI, resonancia magnética.

CUADRO 200-2 TRASTORNOS QUE PUEDEN SEMEJAR A LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM)
Síndrome de anticuerpo antifosfolípido
Enfermedad de Behçet
Arteriopatía autosómica dominante cerebral, infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)
Leucodistrofia congénita (p. ej., adrenoleucodistrofia y leucodistrofia metacromática)
Infección por virus de la inmunodeficiencia humana
Neuropatía óptica isquémica (arterítica y no arterítica)
Borreliosis de Lyme
Encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y apoplejía (MELAS)
Neoplasias (p. ej., linfoma, glioma y meningioma)
Sarcoide
Síndrome de Sjögren
Apoplejía y enfermedad cerebrovascular isquémica
Sífilis
Lupus eritematoso diseminado y trastornos relacionados del colágeno vascular
Paraparesia espástica tropical (infección por HTLV I/II)
Malformaciones vasculares (sobre todo fístulas AV de la duramadre medular)
Vasculitis (primaria del SNC u otra)
Deficiencia de vitamina B_{12}

Nota: HTLV, virus linfotrópico del linfocito T humano; AV, arteriovenosa, SNC, sistema nervioso central.

ción del color, palidez de la papila o papilitis, defecto pupilar aferente (dilatación paradójica ante la luz directa seguida de constricción con la luz consensual), nistagmo, oftalmoplejía internuclear (lentitud o pérdida de la aducción en un ojo con nistagmo en el ojo que abduce al dirigir la mirada lateralmente), entumecimiento o debilidad faciales, disartria, debilidad y espasticidad, hiperreflexia, clono del tobillo, dedos dirigidos hacia arriba, ataxia y alteraciones sensitivas.

EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Cuatro categorías generales:

- *MS con recaídas y remisiones* (RRMS) se caracteriza por ataques recurrentes de disfunción neurológica por lo general con o sin recuperación; entre los ataques, no se observa progresión alguna de las alteraciones neurológicas. Representa 85% a los casos de MS de reciente aparición.
- *MS progresiva secundaria* (SPMS) siempre comienza como una RRMS pero después avanza de manera gradual. La mayor parte de los casos de RRMS tarde o temprano evoluciona a SPMS.
- *MS progresiva primaria* (PPMS) se caracteriza por avance gradual de discapacidad desde el inicio sin ataques leves; 15% de los casos de MS es de inicio reciente.
- *MS progresiva y recurrente* (PRMS) es una variante poco común que comienza con una evolución progresiva primaria pero más tarde se presentan recaídas superpuestas.

La MS es una enfermedad crónica; 15 años después del diagnóstico, sólo 20% de los pacientes se encuentra sin limitaciones funcionales; un tercio a la mitad habrá evolucionado a SPMS y necesitará ayuda para la ambulación.

DATOS DE LABORATORIO

La resonancia magnética (MRI) revela zonas brillantes multifocales en las secuencias ponderadas en T2 en >95% de los pacientes, a menudo en una ubicación periventricular; el realce con gadolinio señala lesiones agudas con alteraciones en la barrera hematoencefálica (**fig. 200-1**). La MRI

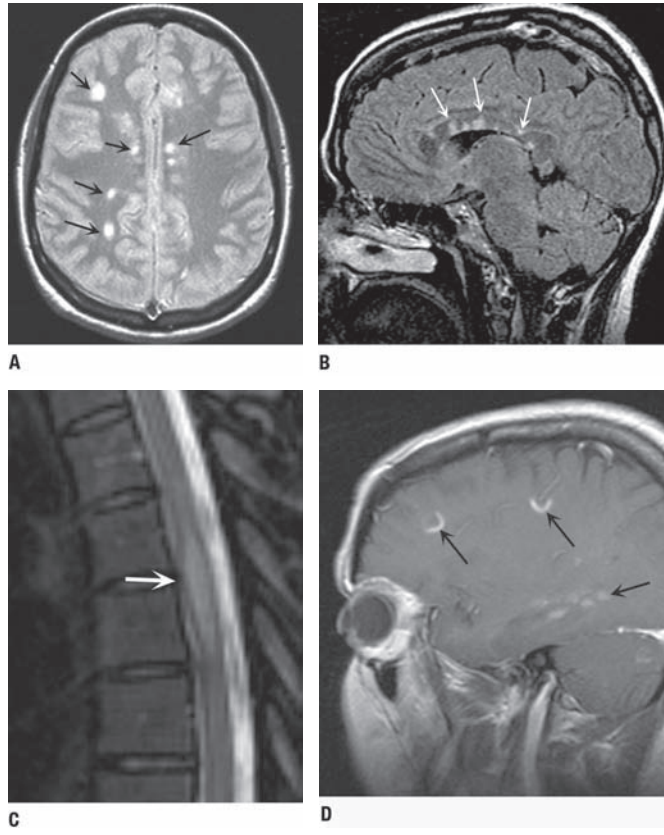


FIGURA 200-1. Datos de MS en la MRI. *A.* Imagen axial de una secuencia ponderada en T2 que demuestra múltiples alteraciones de señal brillante en la sustancia blanca, típico de la MS. *B.* Imagen de FLAIR (recuperación de inversión atenuada de líquido) ponderada en T2 en el plano sagital, en la cual se ha suprimido la intensa señal del LCR. El LCR tiene un aspecto oscuro, en tanto que la zona de edema cerebral o desmielinización aparece con una señal intensa según se muestra aquí en el cuerpo calloso (*flechas*). Las lesiones en la parte anterior del cuerpo calloso son frecuentes en la MS y raras en la enfermedad vascular. *C.* Imagen en secuencia rápida de eco espín en el plano sagital ponderadas en T2 de la columna torácica que demuestra una lesión fusiforme de gran intensidad de señal en la parte media de la médula torácica. *D.* Imagen en el plano sagital ponderada en T1 obtenida tras la administración intravenosa de DPTA marcado con gadolinio que revela zonas focalizadas de alteración en la barrera hematoencefálica, las que se identifican como regiones de alta intensidad (*flechas*).

también es de utilidad para descartar los padecimientos semejantes a la MS aunque sus hallazgos no son del todo específicos. Los datos del LCR comprenden pleocitosis linfocítica leve (cinco a 75 células en 25% de los casos), bandas oligoclonales (75 a 90%), elevación en la IgG (80%) y la concentración de proteína total es normal. Las pruebas visuales, auditivas y de potenciales evocados somatosensoriales permiten identificar lesiones que son asintomáticas; en 80 a 90% de los pacientes una o más pruebas de potenciales evocados son anormales. Los estudios urodinámicos ayudan en el manejo de los síntomas vesicales.

Tratamiento de la esclerosis múltiple (fig. 200-2)

TRATAMIENTOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD EN LAS VARIANTES RECURRENTES DE LA MS (RRMS, SPMS CON EXACERBACIONES)

Se dispone de cinco tratamientos: interferón (IFN)-β1a (en presentación de 30 μg IM una vez a la semana o de 44 μg SC tres veces por semana), IFN-β1b (250 μg SC cada tercer día), acetato de glatiramer (12 mg/día SC), y natalizumab (300 mg IV cada cuatro semanas). Cada uno de los primeros tres tratamientos reduce las tasas de exacerbación anual aproximadamente 30% y también disminuye la aparición de nuevas lesiones en la MRI. Las presentaciones de IFN que se administran múltiples veces a la semana al parecer tienen una eficacia levemente mayor en comparación con los fármacos que se administran una vez por semana pero tienen más probabilidades de inducir la formación de anticuerpos neutralizantes, lo cual reduce la utilidad clínica. El natalizumab es el fármaco más eficaz contra la MS. Reduce de manera notable la tasa de ataque y mejora significativamente todos los criterios de gravedad de la enfermedad en la MS, sin embargo, dado que puede ocasionar leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) en la actualidad se usa en pacientes que no han respondido a otros tratamientos o en quienes tienen un cuadro muy grave. No importa cuál fármaco se seleccione primero, el tratamiento probablemente se modificará en pacientes que siguen teniendo ataques frecuentes (fig. 200-2).

Los efectos secundarios del IFN comprenden síntomas semejantes al resfriado, reacciones locales en el sitio de la aplicación (con dosificación subcutánea) y alteraciones leves en la valoración de laboratorio sistemática (p. ej., elevación en las pruebas de funcionamiento hepático o linfopenia). Pocas veces se presenta una hepatotoxicidad más grave. Los efectos secundarios del IFN por lo general ceden con el tiempo. También pueden presentarse reacciones en el sitio de aplicación con el acetato de glatiramer pero son menos graves que con el IFN. Aproximadamente 15% de los pacientes que reciben acetato de glatiramer experimenta uno o más episodios de rubor, sensación de opresión en el tórax, disnea, palpitaciones y ansiedad.

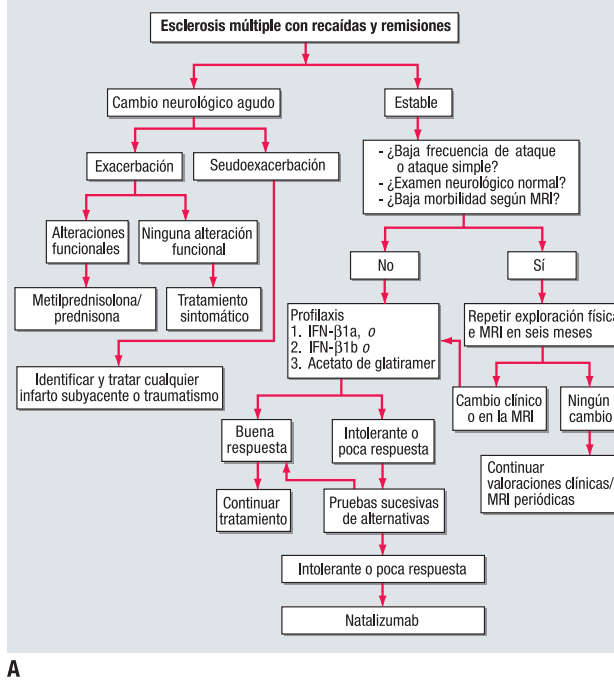
El tratamiento inicial con un fármaco modificador de la enfermedad es apropiado en la mayoría de los pacientes con MS. Es razonable demorar el inicio del tratamiento en los enfermos con: 1) exploración neurológica normal; 2) un solo ataque o una baja frecuencia de ataques, y 3) una "morbilidad" baja según lo que se valora mediante MRI del cerebro. En los individuos no tratados es necesario un seguimiento riguroso con MRI del cerebro de forma periódica; se vuelve a valorar la necesidad de tratamiento si las imágenes revelan datos de enfermedad en progresión.

RECAÍDAS AGUDAS

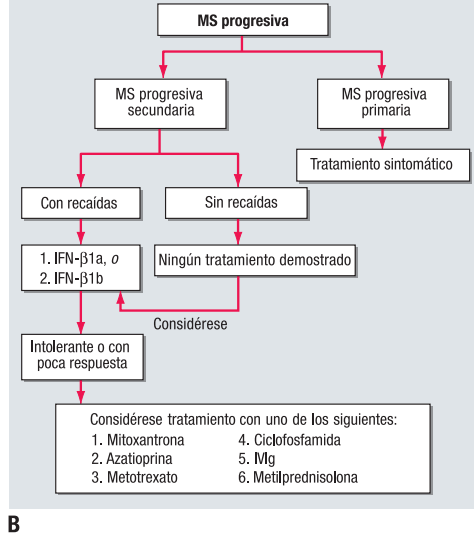
Las recaídas agudas que producen alteraciones funcionales pueden tratarse con un esquema breve de metilprednisolona por vía intravenosa (1 g IV cada mañana durante tres a cinco días) después de lo cual se administra prednisona oral (60 mg cada mañana × 4; 40 mg cada mañana × 4; 20 mg cada mañana × 3). Este esquema reduce moderadamente la gravedad y acorta la duración de los ataques. Las plasmaféresis (siete intercambios: 40 a 60 ml/kg, cada tercer día por 14 días) pueden beneficiar a los pacientes con ataques fulminantes de desmielinización (no sólo MS) que no responden a los glucocorticoides; el costo es elevado y los datos sobre su eficacia son sólo preliminares.

SÍNTOMAS PROGRESIVOS

En los pacientes con MS progresiva secundaria que siguen experimentando recaídas es conveniente el tratamiento con uno de los IFN; sin embargo, los interferones son ineficaces contra los síntomas de MS progresiva. El fármaco inmunodepresor/inmunomodulador mitoxantrona (12 mg/m^2 mediante infusión IV cada tres meses) está autorizado en Estados Unidos para el tratamiento de la MS progresiva secundaria. Sin embargo, los datos de su eficacia son relativamente débiles y la toxicidad cardiaca relacionada con la dosis es un problema importante. A veces se utiliza el metotrexato (7.5 a 20 mg VO una vez a la semana) o azatioprina (2 a 3 mg/kg/día VO), pero su eficacia es moderada. En algunos centros se emplea el tratamiento con ciclofosfamida en



A



B

FIGURA 200-2. Toma de decisiones en el tratamiento de la MS (esclerosis múltiple). IVIg, inmunoglobulina intrtavenosa.

adultos jóvenes con variantes agresivas de MS. En otros estudios más pequeños se han analizado las pulsaciones mensuales de inmunoglobulina intravenosa (IVIg) o metilprednisolona intravenosa. En los pacientes con PPMS, sólo es recomendable el tratamiento sintomático.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

La espasticidad responde a la fisioterapia, lioresal (20 a 120 mg/día), diazepam (2 a 40 mg/día), tizanidina (8 a 32 mg/día), dantroleno (25 a 400 mg/día) y clorhidrato de ciclobenzaprina (10 a 60 mg/día). La disestesia puede responder a la carbamazepina (100 a 1 200 mg/día en dosis fraccionadas), difenilhidantoína (300 mg/día), gabapentina (300 a 3 600 mg/día), pregabalina (50 a 300 mg/día), o amitriptilina (50 a 200 mg/día). El tratamiento de los síntomas vesicales se basa en la fisiopatología subyacente investigada mediante pruebas urodinámicas. La hiperreflexia vesical se trata con la restricción de líquido por la noche y la micción frecuente; si esto no da resultado, pueden intentarse los anticolinérgicos como la oxibutinina (5 a 15 mg/día); la hiporreflexia se trata con el colinérgico betanecol (10 a 50 mg tres a cuatro veces al día) y la disinergia debida a pérdida de la coordinación entre los músculos de la pared vesical y del esfínter se trata con anticolinérgicos y cateterización intermitente. La depresión se debe tratar en forma intensiva.

VARIANTES CLÍNICAS DE LA MS

La *neuromielitis óptica* (NMO), o síndrome de Devic, consiste en ataques separados de neuritis óptica aguda (bilateral o unilateral) y mielitis. En contraste con la MS, por lo general (pero no siempre) la resonancia magnética del cerebro es normal. Es frecuente observar en la MRI de la columna vertebral una región resaltada focalizada de edema y cavitación que se extiende en tres o más segmentos de la médula espinal. En el suero de más de la mitad de los pacientes con un diagnóstico clínico de NMO se observa un autoanticuerpo muy específico dirigido contra la acuaporina-4 de los canales del agua. Los ataques agudos suelen tratarse con glucocorticoides en dosis elevadas al igual que para las exacerbaciones de la MS. También se ha utilizado la plasmaféresis en forma empírica para los episodios agudos que no logran responder a los glucocorticoides. A veces se utilizan inmunodepresores o IFN, con la esperanza de que se evitarán las recaídas adicionales; los datos preliminares indican que la disminución de linfocitos B con anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) ofrece buenas perspectivas en la prevención de las recaídas de la NMO.

La *MS aguda* (variante de Marburg) constituye un proceso desmielinizante fulminante que evoluciona a la defunción al cabo de uno a dos años. No existen estudios comparativos sobre el tratamiento; se ha intentado, con beneficio dudoso, glucocorticoides en dosis altas, plasmaféresis y ciclofosfamida.

ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA (ADEM)

Una enfermedad desmielinizante fulminante y a menudo devastadora que tiene una evolución monofásica y que puede relacionarse con el antecedente de inmunización o infección. Siempre se presentan los signos de la enfermedad neurológica diseminada (p. ej., hemiparesia o cuadriparesia, respuestas plantares extensoras, arreflexia o hiperreflexia osteotendinosa, déficit sensorial y afectación del tronco encefálico). Puede presentarse fiebre, cefalea, meningismo, letargo que evoluciona al coma y convulsiones. Es común la pleocitosis en el LCR, por lo general 200 células/μl. La MRI puede revelar el realce extensivo con gadolinio de la sustancia blanca cerebral y la medular. El tratamiento inicial es con glucocorticoides en dosis elevadas. Los pacientes que no responden pueden beneficiarse con un esquema de plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa.

Véase una descripción más detallada en Hauser SL, Goodin DS, Cap. 375, pág. 2611, en HPMI-17.

201 Meningitis aguda y encefalitis

Las infecciones agudas del sistema nervioso comprenden meningitis bacteriana, meningitis vírica, encefalitis, infecciones focalizadas como absceso cerebral y empiema subdural y tromboflebitis infecciosa. Metas clave: distinguir urgentemente entre estos trastornos, identificar el microorganismo patógeno e iniciar la antibioticoterapia apropiada.

ESTUDIO DEL PACIENTE CON INFECCIÓN AGUDA DEL SISTEMA NERVIOSO

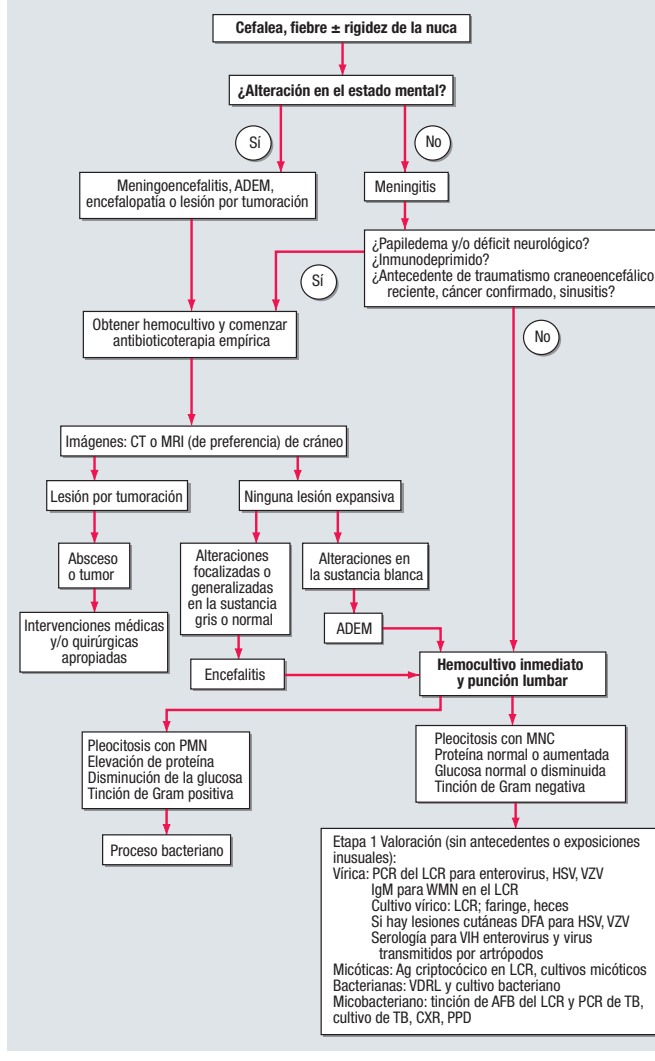
(**Figura 201-1A**) Primero se identifica si la infección afecta en forma predominante al espacio subaracnoideo (*meningitis*) o al tejido cerebral (denominado *encefalitis* cuando es vírica, *cerebritis* o *absceso* cuando es bacteriana, micótica o parasitaria). La rigidez de nuca es el signo patognomónico de la irritación meníngea y se presenta cuando hay resistencia del cuello a la flexión pasiva.

Los principios del tratamiento son:

- Comenzar el tratamiento empírico cuando se considere una meningitis bacteriana.
- Todos los pacientes con traumatismo craneal, inmunodeprimidos, con neoplasias malignas conocidas o déficit neurológicos focales (lo que incluye papiledema o estupor/coma) se deberán someter a un estudio de neuroimagen del cerebro antes de la punción lumbar (PL). Si se sospecha una meningitis bacteriana se comienza la antibioticoterapia empírica antes de los estudios de neuroimagen y de la PL.
- El estupor y el coma, las convulsiones o los déficit neurológicos focalizados raras veces se presentan en la meningitis vírica ("aséptica"); los pacientes con estos síntomas se deben hospitalizar y se les debe tratar en forma empírica para meningoencefalitis bacteriana y vírica.
- Los individuos inmunocompetentes con un nivel de conciencia normal, sin antibioticoterapia previa y con datos en el LCR compatibles con una meningitis vírica (pleocitosis linfocítica y una concentración de glucosa normal) a menudo pueden tratarse como pacientes ambulatorios. Cuando un sujeto con sospecha de meningitis vírica no mejora en las primeras 48 horas deberá someterse a una reevaluación que incluya exámenes de seguimiento, se deben repetir estudios por imágenes y de laboratorio, lo que a menudo incluye una segunda punción lumbar.

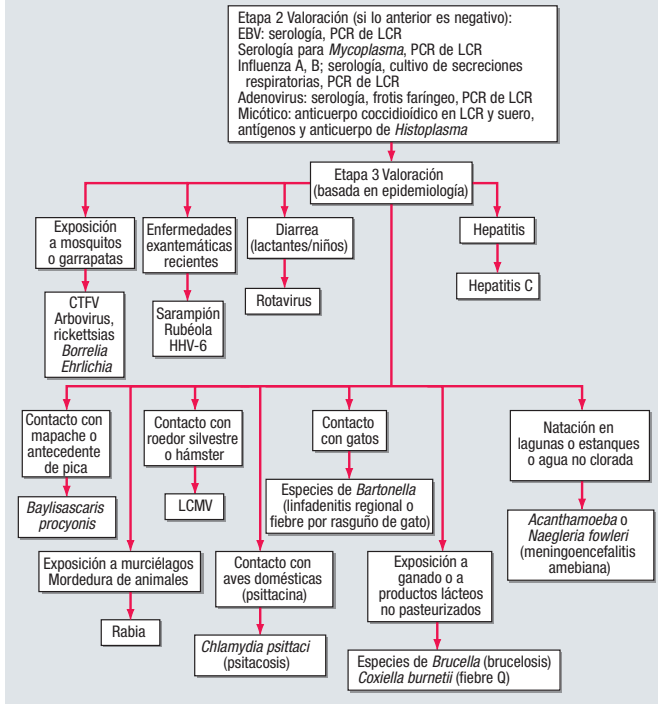
MENINGITIS BACTERIANA AGUDA

Los microorganismos patógenos que más a menudo intervienen en la infección en adultos inmunocompetentes son *Streptococcus pneumoniae* ("neumococos", ~50%) y *Neisseria meningitidis* ("meningococo" ~ 25%). Entre los factores predisponentes para una meningitis neumocócica están las infecciones (neumonía, otitis y sinusitis), asplenia, hipogammaglobulinemia, deficiencia de complemento, alcoholismo, diabetes y traumatismo craneal con fuga de líquido cefalorraquídeo. *Listeria monocytogenes* es un microorganismo importante a considerar en las mujeres embarazadas, en individuos >60 años, alcohólicos y personas inmunodeprimidas de todas las edades. Los bacilos gramnegativos entéricos y los estreptococos del grupo B son causas cada vez más frecuentes de meningitis en individuos con trastornos médicos crónicos. *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa-negativos son causas importantes después de procedimientos neuroquirúrgicos cruentos, sobre todo los de derivación para tratar la hidrocefalia.



A

FIGURA 201-1. Tratamiento de los pacientes con sospecha de infección en el SNC. ADEM, encefalomielitis diseminada aguda, CT, tomografía computadorizada; MRI, resonancia magnética nuclear; PMN, leucocitos polimorfonucleares; MNC, células mononucleares; LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; HSV, virus del herpes simple; VZV, virus de la varicela-zoster; WNV, virus del Nilo occidental; DFA, anticuerpo fluorescente directo; Ag, antígeno; VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory;* AFB, bacilo acidorresistente; TB, tuberculosis; CXR, radiografía de tórax; PPD, derivado proteínico purificado; EBV, virus de Epstein-Barr; CTFV, virus de la fiebre por la garrapata del Colorado; HHV, virus del herpes humano; LCMV, virus de la coriomeningitis linfocítica. (*Continúa*)



B

FIGURA 201-1. (*Continuación*)

Manifestaciones clínicas. Se presenta como una enfermedad fulminante aguda que evoluciona con rapidez en algunas horas o como una infección subaguda que se agrava progresivamente en el transcurso de varios días. La tríada clínica típica de la meningitis consiste en fiebre, cefalea y rigidez de nuca. Las alteraciones en el estado mental se presentan en >75% de los pacientes y pueden variar desde letargo hasta coma. También son frecuentes las náuseas, el vómito y la fotofobia. Las convulsiones se presentan en 20 a 40% de los pacientes. La elevación en la presión intracraneal (ICP) es la principal causa de obnubilación y del estado de coma. El exantema en la meningococemia comienza con un exantema maculopapular difuso que semeja un exantema vírico pero que rápidamente se vuelve petequial en el tronco y las extremidades inferiores, las mucosas y la conjuntiva y en ocasiones en las palmas y en las plantas.

Valoración del laboratorio. En el **cuadro 201-1** se muestran los datos observados en el LCR. Los cultivos bacterianos del LCR son positivos en >80% de los pacientes y la tinción de Gram demuestra microorganismos en >60%. La prueba de aglutinación en látex (LA) para detectar antígenos bacterianos de *S. pneumoniae, N. meningitidis, Haemophilus influenzae* tipo B, estreptococo del grupo B y cepas K1 de *Escherichia coli* en el líquido cefalorraquídeo son de gran utilidad para un diagnóstico rápido, sobre todo en los pacientes tratados antes con antibióticos y cuando la tinción de Gram del LCR y el cultivo son negativos, las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para bacterias del LCR están reemplazando a esa técnica. La prueba de lisado del amebocito Limulus rápidamente detecta la endotoxina gramnegativa en el LCR y por tanto es de utilidad para

CUADRO 201-1 ALTERACIONES EN EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR) DE PACIENTES CON MENINGITIS BACTERIANA

Presión de abertura	>180 mmH_2O
Leucocitos	10/μl a 10 000/μl; predominan los neutrófilos
Eritrocitos	No se observan en la punción atraumática
Glucosa	<2.2 mmol/L (<40 mg/100 ml)
Glucosa en LCR/suero	<0.4
Proteína	>0.45 g/L (>45 mg/100 ml)
Tinción de Gram	Positiva en >60%
Cultivo	Positivo en >80%
Aglutinación de látex	Puede ser positiva en pacientes con meningitis debida a *S. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenzae* tipo b, *E. coli* y estreptococos del grupo B
Lisado de Limulus	Positivo en casos de meningitis por gramnegativos
PCR	Detecta DNA bacteriano

Nota: PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

el diagnóstico de meningitis bacteriana por gramnegativos; pueden obtenerse resultados falsos positivos pero la sensibilidad es de casi 100%. Las lesiones petequiales de la piel, cuando se presentan, se deben someter a biopsia. Siempre se obtendrán hemocultivos.

Diagnóstico diferencial. Incluye meningoencefalitis vírica, sobre todo encefalitis por el virus del herpes simple (HSV) (véase adelante); las rickettsiosis, como la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas (tinción de inmunofluorescencia de las lesiones cutáneas); las infecciones purulentas focalizadas del SNC como el empiema subdural y el epidural y los abscesos cerebrales (véase adelante); la hemorragia subaracnoidea (cap. 19), y la encefalomielitis diseminada aguda, una enfermedad desmielinizante (ADEM, cap. 200).

Rx Tratamiento de la meningitis bacteriana aguda

En el **cuadro 201-2** se resumen las recomendaciones para el tratamiento empírico. El tratamiento se modifica después, con base en los resultados del cultivo del LCR (**cuadro 201-3**). En general, la duración del tratamiento es de siete días para la infección por meningococo, de 14 días para la producida por neumococo, de 21 días para la meningitis por gramnegativos y de un mínimo de 21 días para la infección por *L. monocytogenes.*

El tratamiento complementario con dexametasona (10 mg IV), administrada 15 a 20 minutos antes de la primera dosis de un antimicrobiano y repetida cada 6 h durante cuatro días, mejora el pronóstico de la meningitis bacteriana; los beneficios más notables se presentan en la meningitis neumocócica. La dexametasona puede disminuir la penetración de la vancomicina en el LCR y por tanto su ventaja potencial se debe ponderar cuidadosamente cuando la vancomicina sea el antibiótico de primera opción.

En la meningitis meningocócica, todos los contactos cercanos deberán recibir profilaxis con rifampicina [600 mg en adultos (10 mg/kg en niños >1 año)] cada 12 h durante dos días; no es recomendable la rifampicina en las mujeres embarazadas. Como alternativa, los adultos pueden tratarse con una dosis de ciprofloxacina (750 mg), una dosis de azitromicina (500 mg) o una dosis intramuscular de ceftriaxona (250 mg).

Pronóstico. Las secuelas moderadas o graves se presentan en aproximadamente 25% de los supervivientes; el pronóstico varía según el microorganismo infectante. Las secuelas comunes comprenden una disminución en la función mental, alteraciones en la memoria, convulsiones, sordera y mareos y alteraciones de la marcha.

CUADRO 201-2 ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LA MENINGITIS BACTERIANA Y EN LAS INFECCIONES FOCALIZADAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL[a]

Indicación	Antibiótico
Lactantes pretérmino a lactantes <1 mes	Ampicilina + cefotaxima
Lactantes de 1 a 3 meses	Ampicilina + cefotaxima o ceftriaxona
Niños inmunocompetentes >3 meses y adultos <55	Cefotaxima o ceftriaxona + vancomicina
Adultos >55 y adultos de cualquier edad con alcoholismo u otras enfermedades debilitantes	Ampicilina + cefotaxima o ceftriaxona + vancomicina
Meningitis intrahospitalaria, meningitis postraumática o posneurocirugía, pacientes neutropénicos o con alteraciones en la inmunidad celular	Ampicilina + ceftazidima + vancomicina

	Dosis diaria total e intervalo de las dosis	
Antimicrobiano	**Niños (>1 mes)**	**Adultos**
Ampicilina	200 (mg/kg)/día, c/4 h	12 g/día, c/4 h
Cefepima	150 (mg/kg)/día, c/8 h	6 g/día, c/8 h
Cefotaxima	200 (mg/kg)/día, c/6 h	12 g/día, c/4 h
Ceftriaxona	100 (mg/kg)/día, c/12 h	4 g/día, c/12 h
Ceftazidima	150 (mg/kg)/día, c/8 h	6 g/día, c/8 h
Gentamicina	7.5 (mg/kg)/día, c/8 h[b]	7.5 (mg/kg)/día, c/8 h
Meropenem	120 (mg/kg)/día, c/8 h	3 g/día, c/8 h
Metronidazol	30 (mg/kg)/día, c/6 h	1 500 a 2 000 mg/día, c/6 h
Nafcilina	100 a 200 (mg/kg)/día, c/6 h	9 a 12 g/día, c/4 h
Penicilina G	400 000 (U/kg)/día, c/4 h	20 a 24 millones U/día, c/4 h
Vancomicina	60 (mg/kg)/día, c/6 h	2 g/día, c/12 h[b]

[a] Todos los antibióticos se administran por vía intravenosa; las dosis indicadas presuponen una función renal y hepática normal.
[b] Las dosis se deben ajustar basándose en las concentraciones terapéuticas máximas y mínimas de la gentamicina: máximas: 5 a 8 μg/ml; mínimas: <2 μg/ml; concentraciones terapéuticas de la vancomicina: máximas: 25 a 40 μg/ml; mínimas: 5 a 15 μg/ml.

MENINGITIS VÍRICA

Se manifiesta por fiebre, cefalea e irritación meníngea relacionadas con pleocitosis linfocítica en LCR. La fiebre puede acompañarse de malestar, mialgias, anorexia, náuseas y vómito, dolor abdominal o diarrea, o de todos estos signos a la vez. Puede presentarse un grado leve de letargo o somnolencia. Sin embargo, una alteración más profunda en la conciencia deberá ser motivo para considerar diagnósticos alternativos, entre ellos, una encefalitis.

Etiología. Utilizando diversas técnicas diagnósticas, incluida la reacción en cadena de la polimerasa del LCR, el cultivo y el estudio serológico, se puede identificar una causa vírica específica en 75 a 90% de los casos. Los microorganismos más importantes son enterovirus, HSV de tipo 2 y arbovirus (**cuadro 201-4**). La frecuencia de infecciones por enterovirus y por arbovirus aumenta mucho durante el verano.

Diagnóstico. El estudio más importante es el examen del LCR. El cuadro típico es el de una pleocitosis linfocítica (25 a 500 células/μl), una concentración de proteínas normal o ligeramente elevada [0.2 a 0.8 g/L (20 a 80 mg/100 ml)], glucemia normal y presión de abertura normal o levemente elevada (100 a 350 mmH_2O). Los microorganismos no se identifican en los frotis de tinción de

CUADRO 201-3 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS DEL SNC CON BASE EN EL MICROORGANISMO PATÓGENO[a]

Microorganismo	Antibiótico
Neisseria meningitidis	
Sensible a la penicilina	Penicilina G o ampicilina
Resistente a la penicilina	Ceftriaxona o cefotaxima
Streptococcus pneumoniae	
Sensible a la penicilina	Penicilina G
Sensibilidad intermedia a la penicilina	Ceftriaxona o cefotaxima
Resistente a la penicilina	(Ceftriaxona o cefotaxima) + vancomicina
Bacilos gramnegativos (excepto especies del género *Pseudomonas*)	Ceftriaxona o cefotaxima
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidima o cefepima o meropenem
Especies del género *Staphylococcus*	
Sensibles a la meticilina	Nafcilina
Resistentes a la meticilina	Vancomicina
Listeria monocytogenes	Ampicilina + gentamicina
Haemophilus influenzae	Ceftriaxona o cefotaxima
Streptococcus agalactiae	Penicilina G o ampicilina
Bacteroides fragilis	Metronidazol
Especies de *Fusobacterium*	Metronidazol

[a] Las dosis son las que se indican en el cuadro 201-2.

CUADRO 201-4 VIRUS QUE PRODUCEN MENINGITIS AGUDA Y ENCEFALITIS EN NORTEAMÉRICA

Meningitis aguda

Comunes	Menos comunes
Enterovirus (coxsackievirus, ecovirus y enterovirus humano 68-71)	Virus de varicela-zoster
Virus del herpes simple 2	Virus de Epstein-Barr
Virus transmitidos por artrópodos	Virus de la coriomeningitis linfocítica
VIH	

Encefalitis agudas

Comunes	Menos comunes
Herpes virus	Rabia
Virus del herpes simple 1	Virus de la encefalitis equina oriental
Virus de la varicela-zoster	Virus de la encefalitis equina occidental
Virus de Epstein-Barr	Virus de Powassan
Virus transmitidos por artrópodos	Citomegalovirus[a]
Virus de La Crosse	Enterovirus[a]
Virus del Nilo occidental	Fiebre de la garrapata del Colorado
Virus de la encefalitis de St. Louis	Parotiditis

[a] Hospedador inmunocomprometido.

Gram o acidorresistente ni en las preparaciones de líquido cefalorraquídeo con tinta china. Pocas veces predominan los leucocitos polimorfonucleares (PMN) en las primeras 48 horas de la enfermedad, sobre todo en el caso de infecciones por virus ECHO 9, virus del Nilo occidental (WNV), virus de la encefalitis equina oriental o en la parotiditis. La cifra total de células en el LCR en la meningitis vírica por lo general es de 25 a 500/μl. Por regla general, una pleocitosis linfocítica con una baja concentración de glucosa deberá indicar una meningitis micótica, por *Listeria,* o tuberculosa o trastornos no infecciosos (p. ej., sarcoidosis, meningitis neoplásica).

La PCR del LCR constituye el procedimiento de elección para la identificación rápida, sensible y específica de enterovirus, HSV, EBV, virus de la varicela zoster (VZV), virus del herpes humano 6 (HHV-6) y CMV. Se hará lo posible por cultivar virus a partir del LCR y de otros sitios y líquidos corporales, por ejemplo, sangre, exudado faríngeo, heces y orina. Los estudios serológicos, entre ellos, los que utilizan muestras emparejadas de LCR y de suero, son útiles para el diagnóstico retrospectivo; son muy importantes para diagnosticar virus del Nilo occidental y otros arbovirus causales.

Diagnóstico diferencial. Se consideran infecciones bacterianas, micóticas, tuberculosas, por espiroquetas y otras causas infecciosas de meningitis; infecciones parameníngeas, meningitis bacteriana tratada parcialmente; meningitis neoplásica, enfermedades inflamatorias no infecciosas como sarcoides y enfermedad de Behçet.

Rx Tratamiento de la meningitis vírica

El tratamiento de apoyo o sintomático suele ser suficiente y no es necesaria la hospitalización. Los ancianos y los pacientes inmunodeprimidos habrán de hospitalizarse, lo mismo que los individuos en quienes el diagnóstico es dudoso o aquellos con alteraciones importantes en la conciencia, convulsiones o signos o síntomas neurológicos focalizados. Los casos graves de meningitis debida a HSV, EBV y VZV pueden tratarse con aciclovir IV (10 mg/kg c/8 h durante siete a 14 días); en los pacientes con afectación leve puede ser apropiado un esquema de antivíricos orales durante una semana. El tratamiento de apoyo o sintomático adicional puede incluir analgésicos y antipiréticos. El pronóstico para la recuperación completa es excelente. La vacunación constituye un método eficaz para prevenir la aparición de meningitis y otras complicaciones neurológicas relacionadas con poliovirus, parotiditis, sarampión e infección por VZV.

ENCEFALITIS VÍRICA

Es una infección del parénquima cerebral que suele relacionarse con meningitis ("meningoencefalitis"). Las manifestaciones clínicas son iguales a las que tiene la meningitis vírica más datos de afectación del tejido cerebral, lo que casi siempre comprende alteraciones en la conciencia como cambios en la conducta, alucinaciones, convulsiones; y datos neurológicos focalizados como afasia, hemiparesia, movimientos involuntarios y déficit de pares craneales.

Etiología. Los mismos microorganismos que producen meningitis aséptica también son causa de encefalitis, aunque la frecuencia relativa es diferente. Las causas más comunes de encefalitis esporádicas en adultos inmunocompetentes son herpes virus (HSV, VZV, EBV) (**cuadro 201-4**). La encefalitis por HSV habrá de considerarse cuando haya datos focales donde sea probable la afectación de las regiones frontotemporales inferomediales del cerebro (alucinaciones olfativas, anosmia, conducta estrafalaria o alteraciones de la memoria). Las epidemias de encefalitis suelen deberse a arbovirus. El virus del Nilo occidental (WNV) ha sido la causa de la mayoría de los casos de meningitis y encefalitis por arbovirus en Estados Unidos desde 2002; en la infección por este virus pueden presentarse manifestaciones motrices prominentes, entre otras, una parálisis semejante a la poliomielitis aguda.

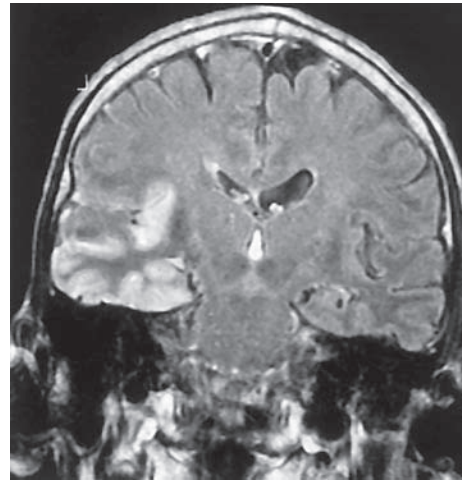


FIGURA 201-2. Imagen de resonancia magnética frontal con FLAIR de un paciente con encefalitis por herpes simple. Nótese la zona de aumento de señal en el lóbulo temporal derecho (lado izquierdo de la imagen) confinada predominantemente a la sustancia gris. Este paciente tenía afectación con predominio unilateral; las lesiones bilaterales son más frecuentes pero pueden ser muy asimétricas en su intensidad.

Diagnóstico. Los estudios del LCR son esenciales; los datos típicos en el LCR son similares a los de la meningitis vírica. Las pruebas de PCR del LCR permiten un diagnóstico rápido y confiable de HSV, EBV, VZV, CMV, HHV-6 y enterovirus. Los cultivos de virus en el LCR por lo general son negativos. Los estudios serológicos también son de utilidad para algunos virus. La demostración de anticuerpos IgM contra WNV es diagnóstica de encefalitis por este virus.

La MRI es el estudio de neuroimagen de elección y demuestra zonas de un aumento en la señal potenciada en T2. Se observan zonas bitemporales y orbitofrontales de aumento de la señal en la encefalitis por HSV pero no son diagnósticas (**fig. 201-2**). El EEG puede sugerir convulsiones o mostrar espigas periódicas temporalmente predominantes en un fondo lento de baja amplitud indicativo de encefalitis por HSV.

La biopsia cerebral en la actualidad se utiliza únicamente cuando los estudios de PCR en LCR no logran identificar la causa, cuando hay alteraciones focales en la MRI y ocurre un deterioro clínico progresivo pese al tratamiento con aciclovir y medidas de apoyo.

Diagnóstico diferencial. Comprende causas de encefalitis infecciosas y no infecciosas, lo que comprende enfermedades vasculares; absceso y empiema; infecciones micóticas (*Cryptococcus* y *Mucor*), espiroquetarias (*Leptospira*), por rickettsia y bacterianas (*Listeria*), tuberculosas y por micoplasma; tumores; encefalopatía tóxica; lupus eritematoso sistémico, y encefalomielitis diseminada aguda.

Rx Tratamiento de la encefalitis vírica

A todos los pacientes en quienes se sospecha encefalitis por HSV se les tratará con aciclovir por vía intravenosa (10 mg/kg c/8 h) mientras se esperan los resultados de los estudios. Los pacientes con un diagnóstico confirmado de encefalitis por HSV mediante PCR habrán de recibir un esquema de tratamiento durante un mínimo de 14 días. Se considerará repetir la PCR del LCR después de concluir el tratamiento con aciclovir, a los pacientes con PCR del LCR positiva en for-

ma persistente para HSV después de concluir un esquema estándar de tratamiento con aciclovir se les tratará durante siete días más, después de lo cual se realizará de nuevo una prueba de PCR del LCR. El tratamiento con aciclovir también es de utilidad en la encefalitis por EBV y VZV. En la actualidad no se dispone de tratamiento para la encefalitis por enterovirus, por parotiditis o por sarampión. La ribavirina intravenosa (15 a 25 mg/kg/día administrada en tres dosis fraccionadas) puede ser útil en la encefalitis grave por arbovirus a consecuencia del virus de la encefalitis de California (LaCrosse). La encefalitis por CMV se tratará con ganciclovir, foscarnet o una combinación de los dos fármacos; el cidofovir constituye una alternativa para quienes no responden. No se dispone de ningún tratamiento para la encefalitis por WNV; pequeños grupos de pacientes se han tratado con interferón, ribavirina, oligonucleótidos no codificantes específicos del WNV y preparados de inmunoglobulina intravenosa de origen israelí que contienen grandes títulos de anticuerpos anti-WNV.

Pronóstico. En la encefalitis por HSV tratada con aciclovir, 81% de supervivencia en una serie; las secuelas neurológicas fueron leves o no se presentaron en 46%, fueron moderadas en 12% y graves en 42%.

ABSCESO CEREBRAL

Es una infección purulenta focalizada en el parénquima cerebral que por lo general está rodeada por una cápsula vascularizada. Se utiliza el término *cerebritis* para describir un absceso cerebral no encapsulado. Entre los trastornos predisponentes se incluye la otitis media y la mastoiditis, la sinusitis paranasal, las infecciones piógenas en el tórax u otros sitios del cuerpo, el traumatismo craneoencefálico, los procedimientos neuroquirúrgicos y las infecciones dentales. Muchos abscesos cerebrales se presentan en hospedadores inmunodeprimidos y son causados con menos frecuencia por bacterias que por hongos y parásitos, incluidos *Toxoplasma gondii,* especies del género *Aspergillus,* especies del género *Nocardia,* especies del género *Candida* y *Cryptococcus neoformans.* En Latinoamérica y en inmigrantes de Latinoamérica la causa más común de absceso cerebral es *Taenia solium* (neurocisticercosis). En la India y en el Lejano Oriente, la infección micobacteriana (tuberculoma) sigue siendo una causa importante de lesiones expansivas focalizadas del SNC.

Manifestaciones clínicas. Es típico que el absceso cerebral se presente como una lesión intracraneal expansiva, más que como un proceso infeccioso. La tríada típica de cefalea, fiebre y déficit neurológico focalizado se presenta en <50% de los casos.

Diagnóstico. La MRI es mejor que la CT para demostrar abscesos en las etapas iniciales (cerebritis) y es superior a la CT para identificar abscesos en la fosa posterior. Un absceso cerebral maduro aparece en la CT como una zona hipodensa focal rodeada de una intensificación anular. El aspecto en la CT y en la MRI, sobre todo de la cápsula, puede alterarse tras el tratamiento con glucocorticoides. La distinción entre un absceso cerebral y otras lesiones focalizadas, como los tumores, se puede facilitar con las secuencias de imágenes potenciadas en difusión (DWI) en las cuales los abscesos cerebrales por lo general muestran un aumento en la señal y un bajo coeficiente de difusión manifiesto.

El diagnóstico microbiológico se determina mejor mediante tinción de Gram y cultivo del material del absceso obtenido mediante aspiración con aguja estereotáctica. Hasta 10% de los pacientes también tendrá hemocultivos positivos. El análisis del LCR no contribuye en nada al diagnóstico o al tratamiento y la punción lumbar aumenta el riesgo de hernia.

Rx Tratamiento del absceso cerebral

El tratamiento óptimo implica una combinación de antibióticos parenterales en altas dosis y drenaje neuroquirúrgico. El tratamiento empírico del absceso cerebral extrahospitalario en un pa-

ciente inmunocompetente por lo general incluye una cefalosporina de tercera generación (p. ej., cefotaxima y ceftriaxona) y metronidazol (**cuadro 201-2**, dosis de antibióticos). En los pacientes con traumatismo craneoencefálico penetrante o procedimientos neuroquirúrgicos recientes, el tratamiento habrá de incluir ceftazidima como la cefalosporina de tercera generación que mejora la cobertura contra especies del género *Pseudomonas* spp. y vancomicina contra estafilococos resistentes. El meropenem más la vancomicina también proporcionan una buena protección en este contexto.

La aspiración y el drenaje son esenciales en la mayoría de los casos. La antibioticoterapia empírica se modifica con base en los resultados de la tinción y el cultivo de Gram del contenido del absceso. El tratamiento médico como única modalidad se reserva para los pacientes cuyos abscesos son quirúrgicamente inaccesibles lo mismo que para la cerebritis. Todos los pacientes deberían recibir un mínimo de seis a ocho semanas de antibioticoterapia parenteral. Los pacientes habrán de recibir tratamiento anticonvulsivo profiláctico. No se administrarán glucocorticoides en forma sistemática.

Pronóstico. En series recientes, la mortalidad frecuentemente es $<15\%$. Las secuelas significativas como convulsiones, debilidad persistente, afasia o alteraciones mentales, se presentan en $\geq 20\%$ de los supervivientes.

LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (PML)

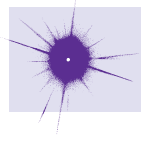
Manifestaciones clínicas. Un trastorno progresivo a consecuencia de la infección con el virus JC, un virus del polioma humano; se caracteriza patológicamente por zonas multifocales de desmielinización de grado variable que se distribuyen en todo el SNC pero que respetan la médula espinal y los nervios ópticos. Además, hay alteraciones citológicas características tanto en los astrocitos como en los oligodendrocitos. Los pacientes a menudo presentan déficit visual (45%), por lo general una hemianopsia homónima y alteraciones mentales (38%) (demencia, confusión y cambios en la personalidad), debilidad y ataxia. Casi todos los pacientes tienen un trastorno de inmunosupresión subyacente. Más de 80% de los casos de PML diagnosticados en la actualidad se presenta en pacientes con SIDA; se ha calculado que casi 5% de los pacientes con SIDA presentará leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Estudios diagnósticos. La MRI revela lesiones multifocales y asimétricas en la sustancia blanca que se juntan y que están situadas en la zona periventricular, en el centro semioval, en la región parietal-occipital y en el cerebelo. Estas lesiones tienen una señal potenciada en T2 y disminuida en T1, por lo general no se intensifican (raras veces muestran intensificación anular) y no se acompañan de edema ni de un efecto de masa. Los estudios de CT, que son menos sensibles que la MRI para el diagnóstico de PML, a menudo muestran lesiones hipodensas de la sustancia blanca hipodensa que no se intensifican con contraste.

El LCR por lo general es normal, aunque puede encontrarse elevación leve de la concentración de proteína o de la IgG o de ambas. La pleocitosis se presenta en $<25\%$ de los casos, es de predominio mononuclear y raras veces tiene más de 25 células/μl. La amplificación del DNA del virus de JC por PCR del líquido cefalorraquídeo se ha convertido en una importante herramienta diagnóstica. Un resultado positivo de la PCR del LCR para el DNA del virus JC junto con lesiones típicas en la MRI en el contexto clínico apropiado confirma el diagnóstico de PML. Los pacientes con resultados negativos de la PCR del LCR pueden requerir biopsia para el diagnóstico definitivo ya que la sensibilidad de esta prueba es variable, el antígeno del virus JC y ácido nucleico pueden detectarse mediante inmunocitoquímica, hibridación *in situ* o amplificación de la PCR en el tejido. La detección de antígeno del virus JC o de material genómico se debe considerar diagnóstica de PLM sólo cuando se acompañe de cambios patológicos característicos, ya que se ha encontrado tanto antígeno como material genómico en el cerebro de pacientes normales. Los estudios serológicos no son útiles dado el alto nivel de seroprevalencia basal ($>80\%$).

Tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva

No se dispone de ningún tratamiento eficaz. Algunos pacientes con PML relacionada con infección por VIH han mostrado beneficios clínicos espectaculares por la mejoría en el estado inmunitario tras la instauración del tratamiento con antirretrovíricos muy activos (HAART).



Véase una descripción más detallada en Roos KL, Tyler KL, Cap. 376, pág. 2621, en HPMI-17; y HPMI-17 en los capítulos que abordan microorganismos o infecciones específicas.

202 Meningitis crónica

La inflamación crónica de las meninges (piamadre, aracnoides y duramadre) puede producir una intensa invalidez neurológica y ser letal si no se trata satisfactoriamente. Las causas son diversas. Hay cinco categorías de enfermedades que representan la mayoría de los casos de meningitis crónica, a saber:

- Infecciones meníngeas
- Cáncer
- Trastornos inflamatorios no infecciosos
- Meningitis química
- Infecciones parameníngeas

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones neurológicas consisten en cefalea persistente con o sin rigidez de la nuca e hidrocefalia, neuropatías craneales; radiculopatías o cambios cognitivos o de la personalidad; o todos estos datos a la vez (**cuadro 202-1**). El diagnóstico suele establecerse cuando las principales molestias hacen que el médico examine el líquido cefalorraquídeo en busca de signos de inflamación; en ocasiones el diagnóstico se establece cuando un estudio de neuroimagen muestra intensificación de las meninges por el medio de contraste.

Se conocen dos variantes clínicas de la meningitis crónica. En la primera, los síntomas son crónicos y persistentes, en tanto que en la segunda hay episodios recidivantes y aislados con resolución completa de la inflamación meníngea entre los episodios sin un tratamiento específico. En el último grupo, las posibles causas comprenden el virus del herpes simple tipo 2, la meningitis química consecutiva a la filtración de un tumor, un trastorno inflamatorio primario o hipersensibilidad a medicamentos.

ESTUDIO DEL PACIENTE CON MENINGITIS CRÓNICA

Una vez que se confirma la meningitis crónica mediante el examen del LCR, el esfuerzo se dirige a identificar la causa (**cuadros 202-2** y **202-3**) mediante: 1) análisis adicional del LCR, 2) diagnóstico de una infección multiorgánica subyacente o un trastorno inflamatorio no infeccioso, o 3) examen del tejido de la biopsia meníngea.

CUADRO 202-1 SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA MENINGITIS CRÓNICA

Síntomas	Signos
Cefalea crónica	± Papiledema
Dolor cervical o dorsalgia	Signo de Brudzinski o de Kernig de irritación meníngea
Cambio en la personalidad	Alteración en el estado mental: somnolencia, falta de atención, desorientación, pérdida de la memoria, signos de liberación frontal (sujeción, succión y de búsqueda) y perseverancia
Debilidad facial	Parálisis periférica del VII par craneal
Diplopía	Parálisis de los pares craneales III, IV y VI
Pérdida de la agudeza visual	Papiledema y atrofia óptica
Sordera	Parálisis del VIII par craneal
Debilidad de los brazos o de las piernas	Mielopatía o radiculopatía
Entumecimiento en los brazos o de las piernas	Mielopatía o radiculopatía
Disfunción de esfínteres	Mielopatía o radiculopatía Disfunción del lóbulo frontal (hidrocefalia)
Torpeza	Ataxia

Es indispensable el análisis apropiado del líquido cefalorraquídeo; si existe la posibilidad de aumento de la presión intracraneal (ICP), se lleva a cabo un estudio de imagen cerebral antes de la punción lumbar. En los pacientes con hidrocefalia comunicante ocasionada por alteraciones en la resorción del LCR, la punción lumbar es segura y puede lograr una mejoría temporal. Sin embargo, si la ICP está elevada a causa de una lesión por tumoración, edema cerebral o un bloqueo en la salida del LCR del ventrículo (hidrocefalia obstructiva), entonces la punción lumbar conlleva el riesgo de una hernia cerebral. La hidrocefalia obstructiva por lo general exige un drenaje ventricular directo del LCR.

Los estudios cerebrales y medulares de MRI o de CT resaltados con medio de contraste permiten identificar la intensificación meníngea, las infecciones parameníngeas (lo que incluye absceso cerebral), el encapsulamiento de la médula espinal (cáncer o inflamación e infección) o los depósitos nodulares en las meninges o en las raíces nerviosas (cáncer o sarcoidosis). Los estudios de imagen también son útiles para ubicar una zona de enfermedad meníngea antes de la biopsia meníngea. La angiografía cerebral permite identificar arteritis.

Se considerará una biopsia meníngea en pacientes con discapacidad que necesitan descompresión ventricular crónica o en quienes la enfermedad evoluciona con rapidez. La precisión diagnóstica de la biopsia meníngea aumenta si se dirige a regiones que se intensifican con el medio de contraste en la MRI o en la CT; en una serie, las biopsias diagnósticas con mucha frecuencia identificaron sarcoide (31%) o adenocarcinoma metastásico (25%). La tuberculosis es la enfermedad más frecuente que se identifica en muchos informes fuera de Estados Unidos.

En aproximadamente un tercio de los casos se desconoce el diagnóstico pese a una valoración cuidadosa. El cultivo para la identificación de los múltiples microorganismos que producen meningitis crónica puede tardar semanas. Es conveniente esperar hasta que se hayan concluido los cultivos si los síntomas son leves y estables. Sin embargo, en muchos casos, se presenta un deterioro neurológico progresivo y es necesario un tratamiento rápido. El tratamiento empírico en Estados Unidos consiste en antimicobacterianos, anfotericina para las infecciones micóticas o glucocorticoides cuando las causas son inflamatorias no infecciosas (más frecuentes). Es importante dirigir el tratamiento empírico de la meningitis linfocítica a la tuberculosis, sobre todo si el trastorno se acompaña de hipoglucorraquia y parálisis del sexto par craneal y de otros más, ya que la enfermedad sin tratamiento puede ser fatal en cuatro a

CUADRO 202-2 CAUSAS INFECCIOSAS DE MENINGITIS CRÓNICA

Causas bacterianas frecuentes	
Meningitis purulenta parcialmente tratada	
Infección parameníngea	
Mycobacterium tuberculosis	
Borreliosis de Lyme (síndrome de Bannwarth): *Borrelia burgdorferi*	
Sífilis (secundaria y terciaria): *Treponema pallidum*	
Causas bacterianas poco frecuentes	
Actinomyces	*Brucella*
Nocardia	Enfermedad de Whipple: *Tropherema whippelii*
Causas bacterianas raras	
Leptospirosis; *Pseudallescheria boydii*	
Causas micóticas	
Cryptococcus neoformans	*Blastomyces dermatitidis*
Coccidioides immitis	Especies del género *Aspergillus*
Especies del género *Candida*	*Sporothrix schenckii*
Histoplasma capsulatum	
Causas micóticas raras	
Xylohypha (anteriormente *Cladosporium*) *trichoides* y otros hongos de pared oscura (demateáceos) como *Curvularia, Drechslera; Mucor, Pseudallescheria boydii*	
Causadas por protozoarios	
Toxoplasma gondii	
Tripanosomiosis: *Trypanosoma gambiense, Trypanosoma rhodesiense*	
Causadas por protozoarios raros	
Especies de *Acanthamoeba*	
Causas helmínticas	
Cisticercosis (infección con quistes de *Taenia solium*)	
Gnathostoma spinigerum	
Angiostrongylus cantonensis	
Baylisascaris procyonis (ascáride del mapache)	
Causas helmínticas raras	
Trichinella spiralis (triquinosis); quistes de *Echinococcus*; especies de *Schistosoma*	
Causas víricas	
Parotiditis	VIH (síndrome retrovírico agudo)
Coriomeningitis linfocítica	Herpes simple (HSV)
Virus ECHO	
Hidrocefalia obstructiva que por lo general necesita drenaje ventricular directo del LCR	

CUADRO 202-3 CAUSAS NO INFECCIOSAS DE MENINGITIS CRÓNICA

Cáncer
Compuestos químicos (pueden causar meningitis recidivante)
Inflamación primaria
  Sarcoidosis del SNC
  Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (meningitis recidivante)
  Vasculitis granulomatosa aislada del sistema nervioso
  Lupus eritematoso diseminado
  Síndrome de Behçet (meningitis recurrente)
  Meningitis linfocítica benigna crónica
  Meningitis recurrente de Mollaret
  Hipersensibilidad a fármacos
  Granulomatosis de Wegener
Otras: esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren y formas menos frecuentes de vasculitis (p. ej., síndrome de Cogan)

ocho semanas. La meningitis carcinomatosa o linfomatosa puede ser difícil de diagnosticar al principio, pero el diagnóstico resulta evidente con el tiempo. Entre las causas importantes de meningitis crónica en los pacientes con SIDA están la infección por *Toxoplasma* (por lo general se presenta como abscesos intracraneales), *Cryptococcus, Nocardia, Candida* u otros hongos, sífilis y linfoma.

Véase una descripción más detallada en Koroshetz WJ, Swartz MN, Cap. 377, pág. 2641, en HPMI-17.

203 Neuropatías periféricas y síndrome de Guillain-Barré (GBS)

ESTUDIO DEL PACIENTE CON NEUROPATÍA PERIFÉRICA

La neuropatía periférica es un trastorno de los nervios periféricos por cualquier causa. La afectación de los nervios puede ser única (mononeuropatía) o múltiple (polineuropatía) y las alteraciones patológicas pueden ser axonales o desmielinizantes. En la **figura 203-1** se muestra un enfoque en los pacientes en quienes se sospecha neuropatía.

Se abordarán las siguientes preguntas iniciales:

1. ¿*Se trata de una neuropatía periférica*? Los síntomas iniciales pueden ser intermitentes y la exploración puede ser normal. Es posible que los pacientes presenten síntomas positivos (p. ej., parestesias) o negativos (p. ej., entumecimiento) o de ambos tipos (**cuadro 203-1**). En la mayoría de los casos la polineuropatía comienza en la parte distal en los dedos de los pies o en los pies y luego se disemina en sentido proximal adoptando una distribución de calcetín. Se pierden los reflejos del tobillo. Una vez que el déficit sensorial llega a las

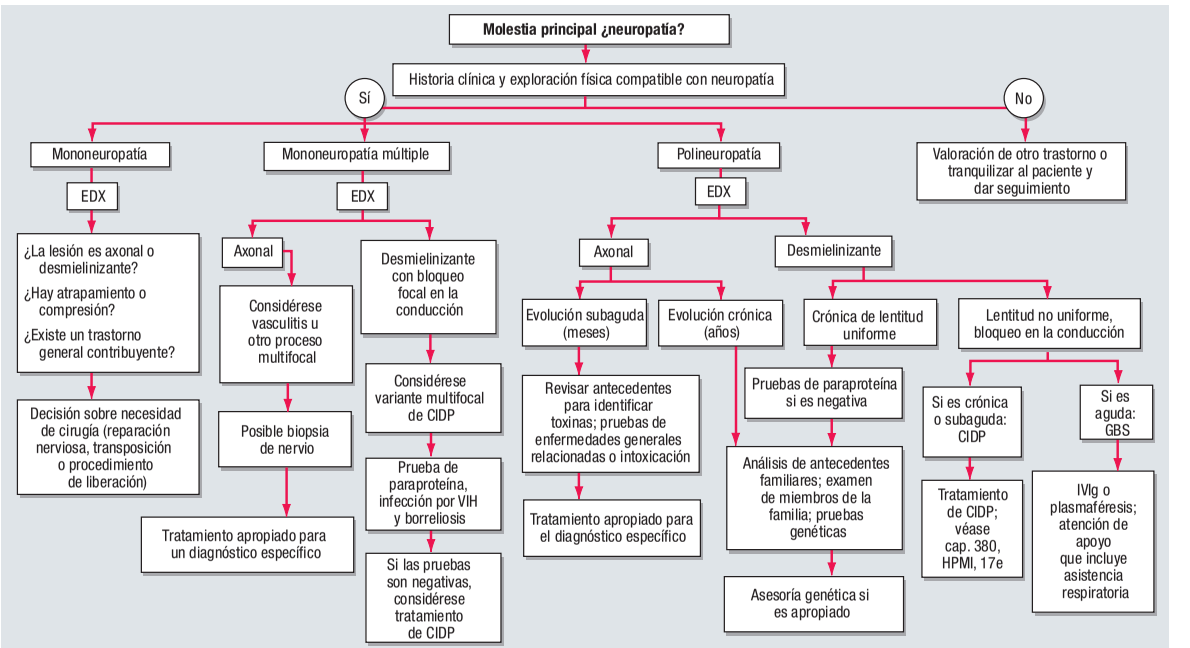


FIGURA 203-1. Método para valorar las neuropatías periféricas. CIDP, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; EDX, estudios electrodiagnósticos, GBS, síndrome de Guillain-Barré; IVIg, inmunoglobulina intravenosa.

CUADRO 203-1 SIGNOS, SÍNTOMAS Y PRUEBAS EN LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Fibras grandes	Fibras pequeñas	Motores	Autónomos
Síntomas			
Entumecimiento "Alfileres y agujas" Sensación de hormigueo Equilibrio deficiente	Dolor: urente, semejante a un choque eléctrico, punzante, hormigueante, fulgurante, lancinante Alodinia	Calambres Empuñamiento débil Caída del pie Torsión	Disminución o aumento en la sudación Sequedad de los ojos y de la boca Disfunción eréctil Gastroparesia/diarrea Desvanecimiento, mareos
Signos			
Reducción en: Vibración Sentido de la posición de las articulaciones Reflejos	Disminución de: Punción con alfiler Sensibilidad a la temperatura	Reducción en: Fuerza Reflejos	Ortostasis Anisocoria
Pruebas			
NCS-EMG Biopsia de nervio LP	Biopsia cutánea QST Biopsia de nervios	NCS-EMG	QSART Inclinación de la mesa Intervalo R-R Valsalva

Nota: NCS-EMG, estudios de conducción nerviosa/electromiografía; QSART, pruebas cuantitativas del reflejo axonal sudomotor; QST, prueba sensorial cuantitativa; LP, punción lumbar.

rodillas o a los muslos aparece entumecimiento en los dedos de las manos. Las parestesias que comienzan en una mano sólo indican una neuropatía por atrapamiento como en el síndrome del túnel del carpo. Los síntomas motores por lo general se instauran después que los sensoriales, pero cuando se presentan síntomas motores puros es difícil distinguir la neuropatía de los trastornos musculares o de la unión neuromuscular (que por lo general se caracterizan por una distribución proximal y más simétrica de la debilidad). La debilidad y la atrofia evolucionan desde la parte distal hasta la proximal: la debilidad inicial de la dorsiflexión de los dedos del pie puede avanzar a la caída bilateral de los pies, debilidad de los músculos intrínsecos de la mano o (en casos extremos) alteraciones en los músculos necesarios para la ventilación y el funcionamiento de los esfínteres.

2. ¿*Cuál es su distribución*? La polineuropatía implica la diseminación y disfunción simétrica de los nervios periféricos; la mononeuropatía afecta a un solo nervio lo cual suele deberse a un traumatismo o a una compresión; las mononeuropatías múltiples (mononeuropatía múltiple) pueden obedecer a diversos atrapamientos, vasculitis o infiltración.
3. ¿*Cuáles fibras están afectadas*? Pueden clasificarse como fibras pequeñas sensitivas, fibras grandes sensitivas, motoras y/o autónomas (**cuadro 203-2**).
4. ¿*Cuál es la distribución anatómica*? La valoración clínica clasifica la neuropatía como axonal, desmielinizante o neuronal (ganglio de la raíz dorsal, DRG) (**cuadro 203-3**). Las pruebas electrodiagnósticas (los estudios de conducción nerviosa y la electromiografía NCS-EMG) pueden confirmar o esclarecer esta clasificación clínica.
5. ¿*Cuál es la evolución*? Las neuropatías de evolución rápida a menudo son inflamatorias; la evolución subaguda indica una causa inflamatoria, tóxica o nutricional; las neuropatías crónicas que se prolongan por años pueden ser hereditarias (**cuadro 203-4**).

CUADRO 203-2 CLASIFICACIÓN DE LAS NEUROPATÍAS SEGÚN EL TIPO DE FIBRA

Sensitiva de fibra pequeña (neuropatías dolorosas y pérdida sensitiva disociada)
- Neuropatías sensitivas hereditarias (iniciales)
- Lepra lepromatosa
- Neuropatía diabética de fibras pequeñas (incluye intolerancia a la glucosa)
- Amiloidosis
- Analfalipoproteinemia (enfermedad de Tangier)
- Enfermedad de Fabry (predomina el dolor)
- Disautonomía (síndrome de Riley-Day)
- Infección por VIH y neuropatía por tratamiento antirretrovírico

Sensitivo de fibra grande (neuropatías atáxicas)
- Síndrome de Sjögren
- Neuropatía por vitamina B_{12} (por afectación de la columna dorsal)
- Neuropatía por cisplatino
- Toxicidad de piridoxina
- Ataxia de Friedreich

Fibras pequeñas y grandes: pérdida sensitiva global
- Neuropatía sensitiva carcinomatosa
- Neuropatías sensitivas hereditarias (recesiva y dominante)
- Neuropatía diabética sensitiva
- Intoxicación con raticida (vacor)
- Neuropatía xantomatosa o cirrosis biliar primaria (tabes dorsal)

Motoneuropatías predominantes
- Neuropatías inmunitarias: agudas (síndrome de Guillain-Barré); recurrentes
- Neuropatías motoras-sensoriales hereditarias
- Porfiria intermitente aguda
- Neuropatía difterítica
- Neuropatía por plomo
- Neuritis braquial
- Neuropatía diabética del plexo lumbosacro (amiotrofia diabética)

Autónoma
- Aguda: neuropatía pandisautónoma aguda, botulismo, porfiria, GBS, raticida (vacor), amiodarona y vincristina
- Crónica: amiloide, diabetes, síndrome de Sjögren, HSAN I y III (Riley-Day), enfermedad de Chagas y paraneoplásicas

Nota: GBS, síndrome de Guillain-Barré; HSAN, neuropatía sensitiva y autónoma hereditaria.

6. ¿*Cuál es la causa probable*? Las categorías de polineuropatía comprenden metabólicas (diabetes mellitus e insuficiencia suprarrenal); infecciosas (infección por VIH, borreliosis y sífilis); mediadas por factores inmunitarios (GBS); hereditarias (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, CMT); tóxicas (medicamentos y alcohol); vasculitis (poliarteritis nudosa y crioglobulinemia); paraneoplásicas (sobre todo pulmonares), nutricionales (deficiencias de vitamina B) y diversas (enfermedad celiaca) (**cuadro 203-5**).

POLINEUROPATÍA

Valoración diagnóstica. Los estudios de laboratorio para detección en una polineuropatía simétrica distal pueden comprender glucemia en ayuno, HbA_{1C}, determinación de vitamina B_{12} en suero, pruebas para vasculitis sistémica o colagenopatía vascular, inmunoelectroforesis sérica, determinación de anticuerpos relacionados con neuropatía (contra gangliósidos como GM1 y MAG o antígenos paraneoplásicos como Hu), pruebas de funcionamiento renal y tiroideo y detección urinaria de metales pesados. El diagnóstico diferencial señalará otros estudios.

CUADRO 203-3 CLASIFICACIÓN DE LA NEUROPATÍA DE ACUERDO CON SUS CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

	Desmielinizante	Axonal	Neuronal
Distribución	Proximal = distal	Distal > proximal; dependiente de longitud	No dependiente de la duración; UE, LE, cara
Inicio	Agudo/subagudo	Evolución lenta	Rápido
Síntomas	Parestesia y debilidad	Disestesia y debilidad distal	Parestesias y ataxia en la marcha
Signos sensitivos	Vibración y propiocepción más que dolor y temperatura	Dolor y temperatura afectados > vibración y la propiocepción	Vibración y propiocepción > dolor y temperatura
Motores	Debilidad distal y proximal	Debilidad distal	Debilidad propioceptiva
DTR	Arreflexia	Arreflexia distal	Arreflexia
NCS	Afectación de velocidad > amplitud	Amplitudes afectadas > velocidad	Afectación de amplitudes sensitivas; radial > safeno externo
Biopsia de nervio	Desmielinización y remielinización	Degeneración axonal y regeneración	Degeneración axonal pero sin regeneración
Pronóstico	Recuperación rápida	Recuperación lenta	Recuperación deficiente
Causas	GBS, difteria, CIDP, DM, MMN	Tóxicas, metabólicas, VIH, CMT2, DM	Sjögren, cisplatino y piridoxina

Nota: UE, LE, extremidades superiores e inferiores; DTR, reflejos osteotendinosos; NCS, estudios de conducción nerviosa; GBS, síndrome de Guillain-Barré; CIDP, neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; DM, diabetes mellitus; MMN, neuropatía motora multifocal; CMT, Charcot-Marie-Tooth.

Las pruebas diagnósticas para clasificar mejor a la neuropatía comprenden NCS-EMG, biopsia de nervio safeno externo, biopsia muscular y pruebas sensoriales cuantitativas. Las pruebas diagnósticas tienen más probabilidades de brindar información en pacientes con neuropatías asimétricas, de predominio motor, de instauración rápida o desmielinizantes.

Electrodiagnóstico (NCS-EMG). La NCS se lleva a cabo estimulando eléctricamente los nervios motores o sensitivos en dos o más sitios. Las características electrodiagnósticas (EDX) de la desmieli-

CUADRO 203-4 CLASIFICACIÓN DE LA NEUROPATÍA SEGÚN SU EVOLUCIÓN

Aguda
GBS, porfiria, tóxica (fosfato de triortocrecilo, vacor y talio), difteria y neuritis braquial
Subaguda
Tóxica (hexacarbono y acrilamida), angiopática, nutricional y alcohólica
Crónica
Diabética, CIDP, paraneoplásica y paraproteína
Hereditaria crónica
CMT y ataxia de Friedreich
Recidivante
CIDP recidivante, porfiria, enfermedad de Refsum y HNPP

Nota: GBS, síndrome de Guillain-Barré; CIDP, neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; CMT, Charcot-Marie-Tooth (enfermedad); HNPP, neuropatía hereditaria con parálisis por presión.

CUADRO 203-5 POLINEUROPATÍAS (PN)[a]

Axonal	Desmielinizante
Adquirida	
Diabetes	Diabetes
Uremia	Carcinoma
Deficiencia de vitamina B_{12}	Infección por VIH
Enfermedades graves	Linfoma
Infección por VIH	Mieloma múltiple
Borreliosis de Lyme	Gammapatía monoclonal benigna (IgM)
Linfoma	PN desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP)
Mieloma múltiple	PN desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)
Neuropatía axonal motora aguda	Toxina de la difteria
Fármacos: cisplatino, hidralazina, isoniazida, metronidazol, nitrofurantoína, difenilhidantoína, piridoxina y vincristina	Idiopática
Toxinas: arsénico, talio, plomo inorgánico y organofosfatos	
Gammapatía monoclonal benigna (IgA e IgG)	
Idiopática	
Hereditarias	
HMSN II[b]	HMSN I
Amiloide	HMSN III
Porfiria	Suprarrenomieloneuropatía
Enfermedad de Fabry	Leucodistrofia metacromática
Abetalipoproteinemia	Enfermedad de Refsum
Ataxia de Friedreich	Susceptibilidad hereditaria a las parálisis por presión
Suprarrenomieloneuropatía	
Ataxia y telangiectasia	

[a] No comprende causas raras.
[b] Neuropatía motora y sensitiva hereditaria.

nización son lentitud de la conducción del nervio (NCV), la dispersión de los potenciales de acción evocados compuestos, el bloqueo de la conducción (disminución importante en la amplitud de los potenciales de acción compuestos del músculo con la estimulación proximal del nervio, en comparación con la estimulación distal), y la prolongación notable de las latencias distales. En contraste, las neuropatías axonales se caracterizan por menor amplitud de los potenciales de acción compuestos evocados con conservación relativa de la NCV. La electromiografía implica el registro de los potenciales eléctricos a través de un electrodo de aguja insertado en el músculo en reposo y durante la contracción voluntaria. El EMG es de gran utilidad para distinguir los trastornos miopáticos y neuropáticos. Los primeros se caracterizan por potenciales de acción muscular o polifásicos, pequeños, de corta duración; en cambio, los trastornos neuropáticos se caracterizan por desnervación muscular. La desnervación se caracteriza por una disminución en el número de unidades motoras (p. ej., una célula del asta anterior, su axón y las placas terminales motoras y las fibras musculares que inerva). En la desnervación muscular de larga evolución, los potenciales de unidades motoras se vuelven grandes y polifásicos. Esto ocurre a consecuencia de una reinervación colateral de las fibras musculares desnervadas por brotes axonales de los axones motores sobrevivientes. Otras características electromiográficas que están a favor de una desnervación comprenden fibrilación (descarga aleatoria e incontrolada de fibras musculares desnervadas individuales) y fasciculaciones (descargas espontáneas y aleatorias de unidades motoras).

Tratamiento de la polineuropatía

Es necesario considerar el tratamiento del trastorno subyacente, del dolor y la atención de apoyo para proteger y rehabilitar el tejido lesionado. Algunos ejemplos de modalidades de tratamiento específico son el control riguroso de la glucemia en la neuropatía diabética, la restitución en la deficiencia de vitamina B_{12} y la inmunosupresión para la vasculitis.

El tratamiento del dolor suele comenzar con antidepresivos tricíclicos (TCA), clorhidrato de duloxetina o anticonvulsivos como la gabapentina. Los anestésicos tópicos como la lidocaína y la crema de capsaicina proporcionan un alivio adicional.

Es importante la fisioterapia y la terapia ocupacional. El tratamiento apropiado de la zona desnervada impide la ulceración de la piel, lo cual puede originar una deficiente cicatrización de las heridas, resorción de los tejidos, artropatía y, finalmente, amputación.

Polineuropatías específicas

1. *Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda* (AIDP) o *síndrome de Guillain-Barré (GBS):* es una polineuropatía ascendente, por lo general desmielinizante, motora más que sensorial y se acompaña de arreflexia, parálisis motora y aumento en la concentración de la proteína total en el LCR sin pleocitosis. Más de dos tercios de los casos van precedidos de una infección respiratoria o gastrointestinal aguda. La debilidad máxima suele alcanzarse al cabo de dos semanas; se observa una desmielinización en el estudio electromiográfico. La mayoría de los pacientes se hospitaliza; una tercera parte necesita asistencia ventilatoria, 85% tiene una recuperación completa o casi completa con el tratamiento complementario. La inmunoglobulina intravenosa (IVIg) (2 g/kg fraccionados en cinco días) o la plasmaféresis (40 a 50 ml/kg/día durante cuatro a cinco días) abrevia en grado significativo la evolución del padecimiento. Los glucocorticoides son ineficaces. Las variantes del GBS comprenden síndrome de Fisher (oftalmoparesia, diplejía facial, ataxia, arreflexia; se acompaña de anticuerpos séricos contra gangliósido GQ1b) y neuropatía axonal motriz aguda (la evolución es más grave que en el GBS con desmielinización; en algunos casos se detectan anticuerpos contra GM1).
2. *Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP):* una polineuropatía lentamente progresiva o recurrente se caracteriza por una hiporreflexia difusa o arreflexia, debilidad difusa, elevación de las concentraciones de proteínas en el LCR sin pleocitosis y desmielinización en el estudio electromiográfico. Se comienza el tratamiento cuando la evolución es rápida o se altera la marcha. El tratamiento inicial por lo general es con inmunoglobulina intravenosa; la mayoría de los pacientes necesita repetir el tratamiento en forma periódica a intervalos de seis semanas. Otras opciones de tratamiento comprenden plasmaféresis o glucocorticoides; inmunodepresores (azatioprina, metotrexato, ciclosporina o ciclofosfamida) que se utilizan en los casos resistentes al tratamiento.
3. *Neuropatía diabética:* típicamente una polineuropatía distal simétrica, sensoriomotora axonal. Es frecuente una mezcla de desmielinización y de pérdida axonal. Otras variantes comprenden: parálisis aislada del VI o del III par craneal, neuropatía motora proximal asimétrica en las piernas, neuropatía del tronco, neuropatía autónoma y una mayor frecuencia de neuropatía por atrapamiento (véase adelante). La prevalencia en el curso de la vida es de aproximadamente 55% para la diabetes tipo 1 y de 45% para la diabetes tipo 2.
4. *Mononeuropatía múltiple (MM):* se define como la afectación de múltiples nervios periféricos individuales. Cuando un trastorno inflamatorio es la causa, se utiliza el término *mononeuritis múltiple*. Puede haber vasculitis general (67%) y no general (33%) como MM. Está indicado el tratamiento inmunodepresor de la enfermedad subyacente (por lo general con glucocorticoides y ciclofosfamida). Se debe obtener un diagnóstico histológico de vasculitis antes de iniciar el tratamiento; una biopsia positiva ayuda a justificar el tratamiento crónico necesario con medicamentos inmunodepresores; es difícil la confirmación patológica después de que se ha iniciado el tratamiento.

CUADRO 203-6 MONONEUROPATÍAS

	Síntomas	Actividades desencadenantes	Exploración	Electrodiagnóstico	Diagnóstico diferencial	Tratamiento
Síndrome del túnel del carpo	Entumecimiento, dolor o parestesias en los dedos de las manos	Sueño o actividad repetitiva de la mano	Pérdida sensitiva en el pulgar, el segundo y el tercer dedos Debilidad en los músculos de la eminencia tenar; incapacidad para hacer un círculo con el pulgar y el dedo índice Signos de Tinel y de Phalen	Lentitud de la conducción sensitiva y motora a través del túnel del carpo	Radiculopatía de C6	Férula Tratamiento quirúrgico definitivo
Compresión del nervio cubital en el codo (UNE)	Entumecimiento o parestesias en la superficie cubital de la mano	Flexión del codo durante el sueño; descanso del codo sobre el escritorio	Déficit sensitivo en el meñique y en la mitad cubital del dedo anular Debilidad de los interóseos y del aductor del pulgar; mano en garra	Lentitud focal de la velocidad de conducción del nervio a nivel del codo	Síndrome del orificio torácico inferior Radiculopatía de C8-T1	Almohadillas en el codo Evitar lesión adicional Cirugía cuando el tratamiento conservador es ineficaz
Atrapamiento del nervio cubital en la muñeca	Entumecimiento o debilidad en la distribución del nervio cubital en la mano	Actividades infrecuentes de la mano con herramientas, ciclismo	Igual que UNE pero en el examen sensitivo el dorso de la mano está ileso, y algunos músculos de la mano son afectados	Prolongación de la latencia motora distal en la mano	UNE	Evitar actividades desencadenantes

Neuropatía radial en el surco espiral	Caída de la muñeca	Dormir sobre el brazo tras la embriaguez alcohólica ("parálisis del sábado por la noche")	Caída de la muñeca con extensión ilesa del codo (tríceps ileso); parálisis de los extensores de los dedos y del pulgar; pérdida sensitiva en la región radial de la muñeca	Iniciales: bloqueo de la conducción a lo largo del surco espiral Tardíos: desnervación de los músculos radiales; SNAP radial reducidos	Lesión de la parte posterior de la médula; el deltoides también está débil Nervio interóseo posterior (PIN); caída del dedo aislada Radiculopatía de C7	Férula Recuperación espontánea siempre y cuando no haya ninguna lesión persistente
Síndrome del orificio torácico inferior	Entumecimiento, parestesia en la parte interna del brazo, el antebrazo, la mano y los dedos	Levantamiento de objetos pesados con la mano	La pérdida sensitiva semeja al nervio cubital y la pérdida motora semeja al nervio mediano	Ausencia de respuesta sensitiva cubital y disminución de la respuesta motora del mediano	UNE	Cirugía si hay una lesión corregible
Neuropatía femoral	Flexión lateral de la rodilla, entumecimiento o sensación de hormigueo en el muslo y en la parte interna de la pierna	Histerectomía abdominal; posición de litotomía; hematoma y diabetes	Atrofia y debilidad del cuadríceps, arreflexia rotuliana; pérdida sensitiva en la parte interna del muslo y en la parte inferior de la pierna	EMG de los músculos cuadríceps, iliopsoas y pararraquídeos, músculos aductores	Radiculopatía de L2-4 Plexopatía lumbar	Fisioterapia para fortalecer el cuadríceps y movilizar articulación de la cadera Cirugía si es necesario
Neuropatía del obturador	Debilidad de la pierna, entumecimiento del muslo	Estiramiento durante la cirugía de la cadera, fractura pélvica, parto	Debilidad de los aductores de la cadera; pérdida sensitiva en la parte superior e interna del muslo	EMG: desnervación limitada a los aductores de la cadera respetando al cuadríceps	Radiculopatía de L3-4 Plexopatía lumbar	Tratamiento conservador Cirugía si es necesario
Meralgia parestésica	Dolor o entumecimiento en la parte anterior y externa del muslo	Posición de pie o caminar Aumento de peso reciente	Pérdida sensitiva en distribución de bolsa del pantalón	En ocasiones se puede demostrar lentitud de la respuesta sensitiva a través del ligamento inguinal	Radiculopatía de L2	Por lo general se resuelve en forma espontánea

(*continúa*)

CUADRO 203-6 MONONEUROPATÍAS (*CONTINUACIÓN*)

	Síntomas	Actividades desencadenantes	Exploración	Electrodiagnóstico	Diagnóstico diferencial	Tratamiento
Compresión del nervio peroneo en la cabeza del peroné	Caída del pie	Por lo general un episodio de compresión aguda identificable; adelgazamiento	Dorsiflexión débil, eversión del pie Pérdida sensitiva de la parte anterolateral de la pierna y el dorso del pie	Lentitud focal de la conducción del nervio a través de la cabeza del peroné Desnervación en los músculos tibial anterior y peroneo largo	Radiculopatía de L5	Férula podálica; retirar fuente externa de compresión
Neuropatía ciática	Pie inestable y entumecimiento en el pie	Lesión por inyección; fractura/luxación de la cadera; presión prolongada en la cadera (paciente comatoso)	Debilidad de los isquiotibiales, en la flexión plantar y en la dorsiflexión; pérdida sensitiva en la distribución del nervio tibial y peroneo	NCS: amplitudes anormales en nervios sural, peroneo y tibial EMG: desnervación en la distribución del nervio ciático que respeta a los glúteos y a los pararraquídeos	Radiculopatía de L5-S1 Neuropatía peronea común (lesión de nervio ciático parcial) Plexopatía de L5	Seguimiento conservador para las lesiones parciales del nervio ciático Férula y fisioterapia Exploración quirúrgica si es necesaria
Síndrome del túnel del tarso	Dolor y parestesias en la planta del pie pero no en el talón	Al final del día después de ponerse de pie o de caminar; nocturna	Pérdida sensitiva en la planta del pie Signo de Tinel en el túnel del tarso	Reducción de la amplitud en los componentes de los nervios internos y de la planta	Polineuropatía, deformidad del pie y circulación deficiente	Cirugía si no se identifica alguna causa externa

MONONEUROPATÍA

Manifestaciones clínicas. Las mononeuropatías suelen deberse a traumatismo, compresión o atrapamiento. Los síntomas sensoriales y motores se encuentran en la distribución de un solo nervio, más frecuentemente los nervios cubital o mediano en los brazos o el nervio peroneo en la pierna. Los factores intrínsecos que vuelven a los pacientes más susceptibles a la compresión son artritis, retención de líquidos (embarazo), amiloide, tumores y diabetes mellitus. Las manifestaciones clínicas a favor del tratamiento conservador de la neuropatía del nervio mediano a nivel de la muñeca (síndrome del túnel del carpo) o la neuropatía cubital al nivel del codo comprenden una instauración súbita, ningún déficit motor, pocos o ningún dato sensitivo (fuera del dolor o la parestesia) y ningún dato de pérdida axonal en la EMG. La descompresión quirúrgica se considera cuando la evolución es crónica, no hay respuesta al tratamiento conservador y se define claramente el sitio de la compresión. En el **cuadro 203-6** se resumen las mononeuropatías que se encuentran con más frecuencia.

Véase una descripción más detallada en Chaudhry V, Cap. 379, pág. 2651; y Hauser SL, Asbury AK, Cap. 380, pág. 2667, en HPMI-17.

204 Miastenia grave (MG)

Un trastorno neuromuscular autoinmunitario que produce debilidad y tendencia a la fatiga de los músculos esqueléticos se debe a autoanticuerpos dirigidos contra los receptores de acetilcolina (AChR) en las uniones neuromusculares (NMJ).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Puede presentarse a cualquier edad. Los síntomas fluctúan durante todo el día y son desencadenados por el ejercicio. Distribución característica: músculos craneales (párpados, músculos extraoculares, debilidad facial, voz "nasal" o palabras arrastradas y disfagia); en 85% de los casos se afectan los músculos de las extremidades (a menudo en la parte proximal y de una manera asimétrica). Los reflejos y la sensibilidad son normales. Puede estar limitada únicamente a los músculos extraoculares. Complicaciones: neumonía por broncoaspiración (músculos bulbares débiles), insuficiencia respiratoria (músculos de la pared torácica débiles), exacerbación de la miastenia a consecuencia de la administración de medicamentos con efectos de bloqueo de la unión neuromuscular (quinolonas, macrólidos, aminoglucósidos, procainamida, propranolol y relajantes musculares no despolarizantes).

FISIOPATOLOGÍA

Los anticuerpos anti-AChR reducen el número de AChR disponibles en la unión neuromuscular. Los pliegues postsinápticos están aplanados o "simplificados" y esto da por resultado una ineficacia en la transmisión neuromuscular. Durante la contracción muscular repetida o sostenida, la disminución en la cantidad de acetilcolina liberada por el impulso nervioso ("agotamiento presináptico", un fenómeno normal), en combinación con la disminución en los AChR postsinápticos que es específica de la enfermedad, origina una fatiga anormal. El timo es anormal en 75% de los

pacientes (65% hiperplasia y 10% timoma). Al mismo tiempo pueden presentarse otras enfermedades autoinmunitarias: tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, artritis reumatoide y lupus eritematoso.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

1. Síndrome de Lambert-Eaton (autoanticuerpos a los conductos del calcio en las terminales de nervios motores presinápticos): disminución en la liberación de acetilcolina; puede asociarse a cáncer.
2. Neurastenia: debilidad y fatiga sin un trastorno orgánico subyacente.
3. La penicilamina puede ocasionar miastenia grave; se resuelve en un lapso de semanas a meses después de suspender el fármaco.
4. Botulismo: la toxina inhibe la liberación presináptica de ACh; la variante más común se transmite por los alimentos.
5. Diplopía por una lesión tumoral intracraneal: compresión de los nervios que inervan los músculos extraoculares o lesiones del tronco encefálico que afectan a los núcleos de los pares craneales.
6. Hipertiroidismo.
7. Oftalmoplejía externa progresiva: se observa en trastornos mitocondriales raros que pueden detectarse mediante biopsia muscular.

VALORACIÓN DE LABORATORIO

- Anticuerpos contra AChR: las concentraciones no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad; 85% de todos los pacientes con miastenia grave es positivo; sólo 50% con formas oculares puras es positivo; los anticuerpos positivos confirman el diagnóstico. Se presentan anticuerpos de cinasa específica de músculo (MuSK) en 40% de los pacientes negativos para anticuerpo de AChR que tienen miastenia grave generalizada.
- La prueba con edrofonio (una anticolinesterasa de acción corta) investiga la mejoría rápida y transitoria de la fuerza; pueden ocurrir resultados falso positivo (respuesta al placebo y enfermedad de motoneurona) y falso negativo. Deberá tenerse a la mano atropina IV si ocurren síntomas como la bradicardia.
- EMG: la estimulación repetitiva de baja frecuencia (2 a 4 Hz) produce una disminución rápida de la amplitud ($>$ 10 a 15%) de las respuestas evocadas motoras.
- CT/MRI del tórax: se busca algún timoma.
- Considérense estudios de tiroides y otros más (p. ej., ANA) para la enfermedad autoinmunitaria relacionada.
- Son de utilidad las determinaciones de la función respiratoria basal.

Rx Tratamiento de la miastenia grave (figura 204-1)

Se ajusta la dosis del inhibidor de la colinesterasa piridostigmina para ayudar al paciente en las actividades funcionales (masticación, deglución y fuerza durante el ejercicio); la dosis inicial habitual es de 30 a 60 mg tres a cuatro veces al día; los comprimidos de acción prolongada ayudan por la noche pero tienen una absorción variable de manera que no son confiables durante el día. Los efectos secundarios muscarínicos (diarrea, cólicos abdominales, salivación y náuseas) se bloquean con atropina/difenoxilato o loperamida si es necesario. La plasmaféresis o la globulina inmunitaria intravenosa (IVIg), 400 mg/kg/día durante cinco días brinda un refuerzo temporal en los pacientes con afectación grave; se utiliza para mejorar el estado del enfermo antes de someterse a intervención quirúrgica o durante la crisis miasténica (exacerbación grave de la debilidad con alteración respiratoria). La timectomía mejora la probabilidad de la remisión a largo plazo en pacientes adultos; no se ha esclarecido si es de utilidad para aquellos con enfermedad

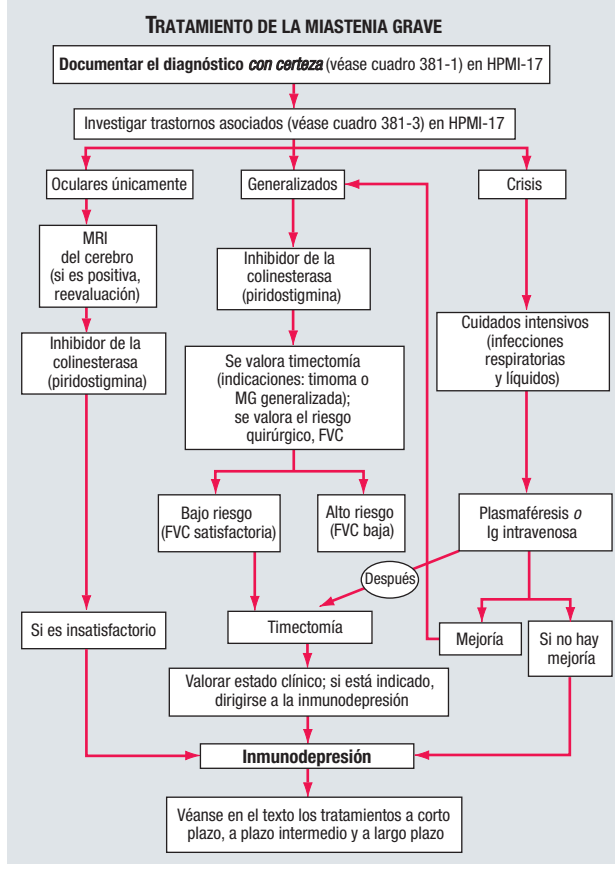


FIGURA 204-1. Algoritmo para el tratamiento de la miastenia grave. FVC, capacidad vital forzada.

ocular pura o en personas >55 años de edad. Los glucocorticoides son la parte fundamental del tratamiento; se comienza con prednisona a dosis bajas (15 a 25 mg/día), se aumentan 5 mg/día cada dos a tres días hasta que se alcanza una mejora clínica notable o una dosis de 50 a 60 mg/día. Se mantiene la dosis alta durante uno a tres meses y luego se disminuye a esquemas de días alternos. Los fármacos inmunodepresores (azatioprina, ciclosporina, mofetilo de micofenolato y ciclofosfamida) pueden evitar la dosis de prednisona necesaria a largo plazo para controlar los síntomas. La crisis miasténica se define como una exacerbación de la debilidad, por lo general con insuficiencia respiratoria, suficiente para poner en riesgo la vida del paciente; el tratamiento experto en una unidad de cuidados intensivos es esencial lo mismo que el tratamiento inmediato con IVIg o plasmaféresis para acelerar la recuperación.

Véase una descripción más detallada en Drachman DB, Cap. 381, pág. 2672, en HPMI-17.

205 Enfermedades musculares

ESTUDIO DEL PACIENTE CON UNA ENFERMEDAD MUSCULAR

Las enfermedades musculares (*miopatías*) pueden ser intermitentes o persistentes y por lo general se manifiestan por debilidad proximal y simétrica con conservación de los reflejos y de la sensibilidad. Un déficit sensorial concomitante señala lesión de un nervio periférico o del sistema nervioso central más que una miopatía; en ocasiones, los trastornos que afectan a las células del asta anterior, la unión neuromuscular o los nervios periféricos pueden semejar una miopatía. Todo trastorno que ocasione debilidad muscular puede acompañarse de *fatiga*, lo que alude a una incapacidad para mantener o sostener una fuerza; esto debe distinguirse de la astenia, un tipo de fatiga ocasionado por cansancio excesivo o falta de energía. La fatiga sin datos clínicos o de laboratorio anormales casi nunca indica una verdadera miopatía.

Los trastornos musculares por lo general son indoloros; sin embargo, pueden presentarse *mialgias* o dolores musculares. Las mialgias deben distinguirse de los *calambres musculares*, es decir, contracciones musculares dolorosas, que por lo general se deben a trastornos neurógenos. Una *contractura muscular* debida a una incapacidad para relajarse después de una contracción muscular activa se relaciona con una deficiencia de energía en los trastornos glucolíticos. La *miotonía* es un trastorno de contracción muscular prolongada que se acompaña de relajación muscular lenta.

Se puede emplear una batería limitada de pruebas para valorar la sospecha de miopatía. La CK es la enzima muscular preferida para la evaluación de las miopatías. Por lo general se necesitan estudios electrodiagnósticos (estudios de conducción nerviosa y electromiografía, NCS-EMG) para distinguir a las miopatías de las neuropatías y los trastornos de la unión neuromuscular. En las **figuras 205-1** y **205-2** se presenta un enfoque para el diagnóstico de la debilidad muscular.

DISTROFIAS MUSCULARES

Es un grupo diverso de degeneraciones hereditarias y progresivas del tejido muscular cada una de las cuales se caracteriza por manifestaciones clínicas singulares.

DISTROFIA DE DUCHENNE

Mutación recesiva ligada a X del gen de la distrofina que afecta a individuos del género masculino casi exclusivamente. Debilidad progresiva en los músculos de la cintura pélvica y escapular que comienza a los cinco años de edad; a los 12 años, la mayoría no puede caminar. Es raro que los pacientes sobrevivan después de los 25 años de edad. Los problemas concomitantes comprenden contracturas tendinosas y musculares, cifoescoliosis progresiva, alteraciones en la función pulmonar, miocardiopatía y deterioro intelectual. Ocurre un crecimiento palpable y rigidez de algunos músculos. La distrofia de Becker es una variante menos grave con una evolución más lenta y que se instaura a una edad más avanzada (cinco a 15 años) pero con manifestaciones clínicas, de laboratorio y genéticas que son similares.

Los *datos de laboratorio* consisten en elevaciones masivas (20 a 100 × normal) de la CK sérica, un patrón miopático en las pruebas electromiográficas y datos de grupos de fibras musculares necróticas con regeneración, fagocitosis y reemplazo adiposo del músculo en la biopsia. El diagnóstico se documenta mediante la determinación de la deficiencia de distrofina en el tejido muscular o el análisis de la mutación en los leucocitos de sangre periférica. Se dispone de pruebas para detectar portadores y para el diagnóstico prenatal.

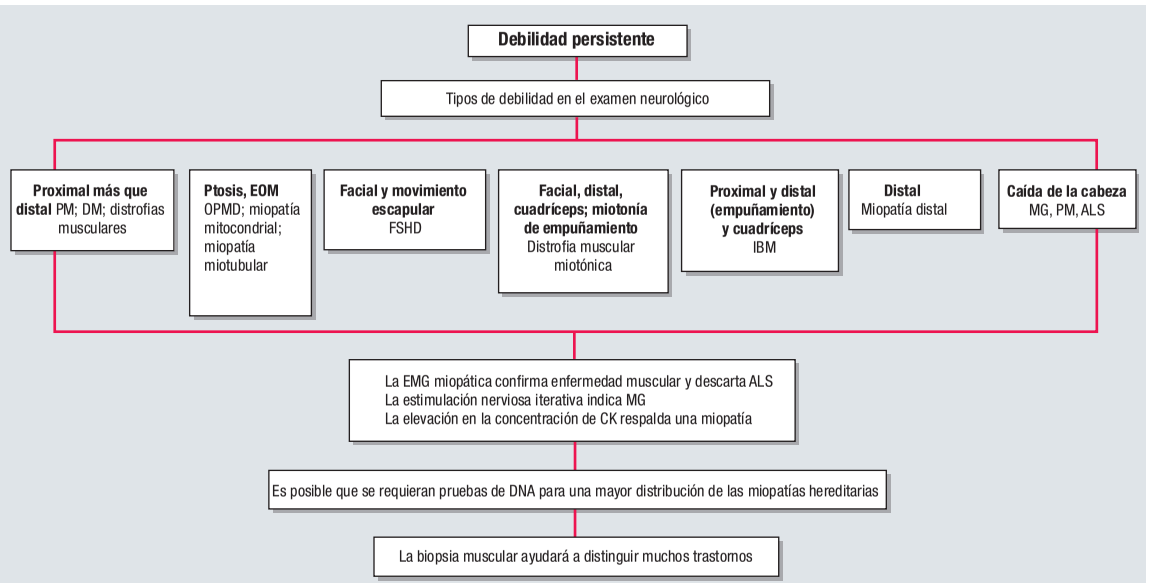


FIGURA 205-1. Valoración diagnóstica de la debilidad persistente. EOM, músculo extraocular; OPMD, distrofia muscular oculofaríngea; FSHD, distrofia muscular facioescapulohumeral; IBM, miositis por cuerpos de inclusión; DM, dermatomiositis, PM, polimiositis, MG, miastenia grave, ALS, esclerosis lateral amiotrófica; CK, cinasa de creatina.

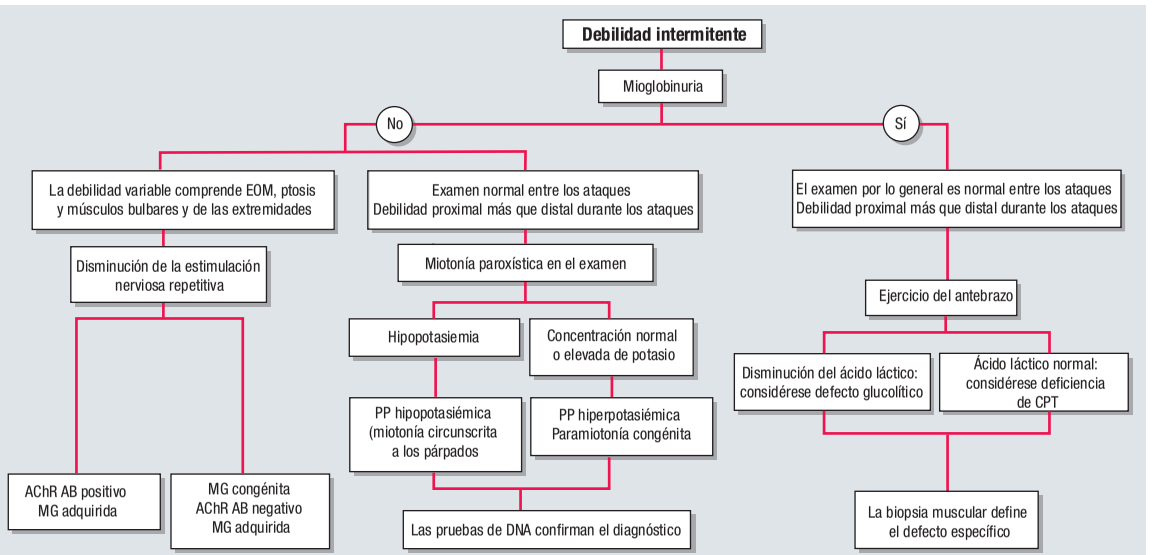


FIGURA 205-2. Valoración diagnóstica de la debilidad intermitente. EOM, músculos extraoculares; AChR AB, anticuerpo contra el receptor de acetilcolina; PP, parálisis periódica, CPT, transferasa palmitoil de la carnitina; MG, miastenia grave.

Rx Tratamiento de la distrofia muscular

El tratamiento es con glucocorticoides [prednisona (0.75 mg/kg/día)]. Estos medicamentos retardan la evolución de la enfermedad hasta por tres años; algunos pacientes no pueden tolerar este tratamiento en virtud del aumento de peso y del mayor riesgo de fracturas.

DISTROFIA DE LA EXTREMIDAD EN CINTURÓN

Varias enfermedades con debilidad muscular proximal afectan a la musculatura de las cinturas pélvica y escapular. La edad de presentación, la rapidez de la evolución, la gravedad de las manifestaciones, el tipo de herencia (autosómica dominante o autosómica recesiva) y las complicaciones relacionadas (p. ej., cardiacas y respiratorias) varían según el subtipo específico de enfermedad.

DISTROFIA MIOTÓNICA

Trastorno autosómico dominante con predisposición genética. Es típico que la debilidad se manifieste en la segunda a tercera décadas de la vida y al principio afecta a los músculos de la cara, el cuello y de la parte distal de las extremidades. Esto origina un aspecto facial distintivo ("cara de hacha") el cual se caracteriza por ptosis, atrofia temporal, caída del labio inferior y hundimiento de la mandíbula. La miotonía se manifiesta como una incapacidad peculiar para relajar los músculos con rapidez después de un gran esfuerzo (p. ej., después de empuñar apretadamente la mano) por lo general hacia los cinco años de edad, y también por una contracción sostenida de los músculos después de la percusión (p. ej., de la lengua o de la eminencia tenar).

Los problemas concomitantes pueden comprender calvicie frontal, cataratas subcapsulares posteriores, atrofia gonadal, problemas respiratorios y cardiacos, alteraciones endocrinas, alteraciones intelectuales e hipersomnia. Las alteraciones cardiacas, como el bloqueo cardiaco completo, pueden ser potencialmente letales. Se efectuará un seguimiento cuidadoso de la función respiratoria ya que la hipoxia crónica puede originar insuficiencia cardiopulmonar.

Los *estudios de laboratorio* muestran concentraciones de cinasa de creatina (CK) normales o levemente elevadas, miotonía característica y manifestaciones miopáticas en la EMG así como un patrón típico de lesión de la fibra muscular en la biopsia, lo cual comprende atrofia selectiva de las fibras tipo I en 50% de los casos. Los pacientes con distrofia miotónica tipo 1 tienen una región de DNA inestable con un mayor número de repeticiones de trinucleótido CTG en el cromosoma 19q13.3 en un gen de la cinasa de proteína. Son posibles las pruebas genéticas para la detección oportuna y el diagnóstico prenatal.

Rx Tratamiento de la distrofia miotónica

La difenilhidantoína o la mexiletina ayuda a aliviar la miotonía, aunque a los pacientes raras veces les molesta este síntoma. Es posible que sea necesario insertar un marcapasos en casos de síncope o bloqueo cardiaco. Las férulas pueden controlar la caída del pie, estabilizar el tobillo y disminuir la frecuencia de caídas. No es rara la somnolencia diurna excesiva con o sin apnea del sueño; pueden ser de utilidad los estudios del sueño, el apoyo respiratorio sin penetración corporal (BiPAP) y el tratamiento con modafinilo.

DISTROFIA FACIOESCAPULOHUMERAL (FSH)

Un trastorno autosómico dominante, de avance lento que comienza en la infancia o en la adultez joven. La debilidad afecta a los músculos faciales (por lo general la manifestación inicial), la cintura escapular y de la parte proximal del brazo y puede ocasionar atrofia de bíceps, tríceps y elevación de la escápula. La debilidad facial produce imposibilidad para sonreír, silbar o cerrar completamente los ojos con pérdida de la expresividad facial. La caída del pie y la debilidad de la pierna pueden ocasionar caídas y dificultad progresiva con la ambulación.

Los *estudios de laboratorio* revelan valores normales o levemente elevados de CK y por lo general se presentan características miopáticas en el EMG y en la biopsia muscular. Los pacientes tienen deleciones en el cromosoma 4q35. Se dispone de pruebas genéticas para la detección de portador y el diagnóstico prenatal.

Rx Tratamiento de la distrofia facioescapulohumeral

Las férulas para el tobillo y el pie son de utilidad para tratar la caída del pie. Los procedimientos de estabilización escapular ayudan a la elevación del omóplato pero pueden no mejorar la función.

DISTROFIA OCULOFARÍNGEA (OFTALMOPLEJÍA EXTERNA PROGRESIVA)

Se instaura en el cuarto al sexto decenios de vida con ptosis, limitación de los movimientos extraoculares y debilidad facial y cricofaríngea. La disfagia puede ser fatal. La mayoría de los pacientes es de origen francocanadiense o hispanoamericano. La mutación en una proteína fijadora de poli-RNA es la causa.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Es el grupo más frecuente de trastornos del músculo esquelético adquiridos y potencialmente tratables. Tres formas principales: polimiositis (PM), dermatomiositis (DM) y miositis por cuerpos de inclusión (IBM). Por lo general se presenta como una debilidad muscular progresiva y simétrica; los músculos extraoculares resultan ilesos pero son comunes la debilidad faríngea (disfagia) y la caída de la cabeza por la debilidad de los músculos del cuello. Los músculos respiratorios pueden resultar afectados en los casos avanzados. La miositis por cuerpos de inclusión se caracteriza por la afectación inicial del cuadríceps (lo que lleva a caídas) y de los músculos distales; la IBM puede tener una distribución asimétrica. La evolución es en el transcurso de algunas semanas o meses en la PM y en la DM, pero es común que ocurra en el transcurso de algunos años en la IBM. La afectación cutánea en la DM puede consistir en un exantema en forma de heliotropo (pigmentación azul púrpura) en los párpados superiores con edema, un exantema rojo plano en la cara y en la parte superior del tronco o eritema sobre los nudillos (*signo de Göttron*). Diversos tipos de cáncer se relacionan con la DM. En el **cuadro 205-1** se resumen las características de cada trastorno.

Rx Tratamiento de las miopatías inflamatorias

A menudo eficaces para la PM y la DM pero no para la IBM.

- Paso 1: glucocorticoides (prednisona, 1 mg/kg/día durante tres a cuatro semanas y luego se reduce muy gradualmente).
- Paso 2: aproximadamente 75% de los pacientes necesita tratamiento adicional con otros inmunodepresores. Suele utilizarse azatioprina hasta 3 mg/kg/día, metotrexato (7.5 mg/semana que se aumenta gradualmente a 25 mg/semana) o mofetilo de micofenolato.
- Paso 3: inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg fraccionados en dos a cinco días).
- Paso 4: una prueba de tratamiento con uno de los siguientes fármacos: rituximab, ciclosporina, ciclofosfamida o tacrolimús.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO ENERGÉTICO MUSCULAR

Hay dos principales fuentes de energía para el músculo esquelético: ácidos grasos y glucosa. Las alteraciones en la utilización de glucosa o de lípidos pueden relacionarse con cuadros clínicos distintivos que varían desde un síndrome doloroso agudo que semeja a la polimiositis hasta una

CUADRO 205-1 MANIFESTACIONES RELACIONADAS CON LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Característica	Polimiositis	Dermatomiositis	Miositis por cuerpos de inclusión
Edad de inicio	>18 años	Adultez e infancia	>50 años
Componente familiar	No	No	Sí, en algunos casos
Manifestaciones extramusculares	Sí	Sí	Sí
Trastornos relacionados			
Enfermedades del tejido conjuntivo	Sí	Esclerodermia y enfermedades mixtas del tejido conjuntivo (síndromes de superposición)	Sí, hasta en 20% de los casos[a]
Enfermedades autoinmunitarias multiorgánicas[b]	Frecuente	Poco frecuentes	
Cáncer	No	Sí, hasta en 15% de los casos	Poco frecuentes
Virus	Sí[c]	No demostrados	No
			Sí[c]
Fármacos[d]	Sí	Sí, raras veces	No
Parásitos y bacterias[e]	Sí	No	No

[a] Lupus eritematoso diseminado, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerosis multiorgánica, enfermedades mixtas del tejido conjuntivo.
[b] Enfermedad de Crohn, vasculitis, sarcoidosis, cirrosis biliar primaria, enfermedad celiaca del adulto, enfermedad crónica de injerto contra hospedador, lupus discoide, espondilitis anquilosante, síndrome de Behçet, miastenia grave, acné fulminante, dermatitis herpetiforme, psoriasis, enfermedad de Hashimoto, enfermedades granulomatosas, agammaglobulinemia, gammapatía monoclonal, síndrome hipereosinofílico, borreliosis de Lyme, enfermedad de Kawasaki, trombocitopenia autoinmunitaria, púrpura hipergammaglobulinémica, deficiencia de complemento hereditaria y deficiencia de IgA.
[c] VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) y HTLV-I (virus linfotrópico de linfocito T humano de tipo I).
[d] Los fármacos comprenden penicilamina (dermatomiositis y polimiositis), zidovudina (polimiositis) y triptófano contaminado (enfermedad dermatomiocítica). Otros fármacos miotóxicos pueden ocasionar miopatía pero no una miopatía inflamatoria (véanse detalles en el texto).
[e] Parásitos (protozoarios, cestodos y nematodos), miositis tropical y bacteriana (piomiositis).

debilidad muscular crónica y progresiva parecida a la distrofia muscular. Para el diagnóstico definitivo suelen necesitarse estudios bioquímicos y enzimáticos de la muestra de biopsia muscular. Sin embargo, las enzimas musculares, la EMG y la biopsia muscular podrían ser anormales y pueden señalar trastornos específicos.

La debilidad muscular progresiva que comienza por lo general en la tercera o cuarta década de la vida puede deberse a la forma adulta de la *deficiencia de maltasa ácida.* La insuficiencia respiratoria suele ser la manifestación inicial; el tratamiento con restitución de enzimas puede tener alguna utilidad. La debilidad progresiva que comienza después de la pubertad ocurre con la *deficiencia de la enzima desramificante.* Los *defectos glucolíticos,* que incluyen *deficiencia de la miofosforilasa* (enfermedad de McArdle) o la *deficiencia de fosfofructocinasa* se presentan como intolerancia al ejercicio con mialgias. Los trastornos del metabolismo de los ácidos grasos se presentan con un cuadro clínico similar. En los adultos, la causa más frecuente es la *deficiencia de palmitoiltransferasa de carnitina.* Son comunes los calambres provocados por el ejercicio y la mioglobinuria; la fuerza es normal entre los ataques. Son de incierta utilidad los métodos alimentarios (comidas frecuentes y una alimentación baja en grasas y rica en carbohidratos o una dieta rica en triglicéridos de cadena media).

MIOPATÍAS MITOCONDRIALES

Referidas con más precisión como *citopatías mitocondriales* en virtud de que suelen resultar afectados múltiples tejidos, estos trastornos se deben a defectos en el DNA mitocondrial. Los cuadros clínicos son muy variables: los síntomas musculares pueden comprender debilidad, oftalmoparesia, dolor, rigidez o incluso pueden no presentarse; la edad de inicio fluctúa desde la lactancia hasta la adultez; los cuadros clínicos relacionados comprenden ataxia, encefalopatía, convulsiones, episodios semejantes a accidente cerebrovascular y vómitos recurrentes. Existen tres grupos: oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO), síndromes de músculo esquelético y del sistema nervioso central y síndromes de miopatía pura que semejan a la distrofia muscular. El dato característico en la biopsia muscular son las "fibras rojas rasgadas", que son fibras musculares con acumulación de mitocondrias anormales. Los estudios genéticos a menudo muestran un patrón de herencia materna en virtud de que los genes mitocondriales se heredan casi exclusivamente a través del ovocito.

PARÁLISIS PERIÓDICAS

La excitabilidad de la membrana muscular está afectada en un grupo de trastornos que se conocen como *canalopatías.* La instauración suele ser en la infancia o en la adolescencia. Es frecuente que los episodios ocurran después del reposo o del sueño, a menudo tras el ejercicio en las primeras fases. Es posible que se deban a trastornos genéticos del calcio [parálisis periódica hipopotasiémica (hipoKPP)], del sodio (parálisis periódica hiperpotasiémica), el cloruro o de los conductos del potasio. Los ataques de hipoKPP se tratan con cloruro de potasio (por lo general por vía oral) y la profilaxis con acetazolamida (125 a 1 000 mg/día en dosis fraccionada) suele ser eficaz. Los ataques de parálisis periódica tirotóxica (por lo general en varones asiáticos) semeja a los de hipoKPP; los ataques se eliminan con el tratamiento del trastorno tiroideo subyacente.

MIOPATÍAS ENDOCRINAS Y METABÓLICAS

Las alteraciones de la función tiroidea pueden ocasionar una amplia gama de trastornos musculares. El hipotiroidismo se manifiesta por calambres musculares, dolor y rigidez y se presenta debilidad en los músculos proximales en un tercio de los pacientes; la fase de relajación de los reflejos miotáticos está característicamente prolongada y las concentraciones séricas de CK suelen estar elevadas (hasta 10 veces el valor normal).

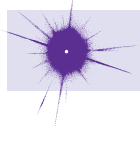
El hipertiroidismo puede ocasionar debilidad y atrofia de músculos proximales; a veces resultan afectados los músculos bulbares, respiratorios e incluso esofágicos, lo que ocasiona disfagia, disfonía y broncoaspiración. Otros trastornos neuromusculares que se relacionan con el hipertiroidismo son hipoKPP, miastenia grave y una miopatía ocular progresiva que se relaciona con proptosis (*oftalmopatía de Graves*). Otros trastornos endocrinos, como los paratiroideos, los suprarrenales y los hipofisarios, lo mismo que la diabetes mellitus, también suelen ocasionar miopatía. Las deficiencias de vitaminas D y E son causas adicionales de debilidad muscular.

MIOPATÍAS PROVOCADAS POR FÁRMACOS

Los fármacos (incluidos glucocorticoides, estatinas y otros fármacos hipolipemiantes) y toxinas (p. ej., alcohol) suelen relacionarse con miopatías (**cuadro 205-2**). En la mayoría de los casos, la debilidad es simétrica y afecta a los músculos proximales de la cintura pélvica. Son síntomas comunes la debilidad, las mialgias y los calambres. Una elevación de la CK suele ser un signo importante de toxicidad. El diagnóstico suele depender de la resolución de los signos y los síntomas cuando se retira el agente nocivo.

CUADRO 205-2 MIOPATÍAS PROVOCADAS POR FÁRMACOS

Fármacos	Reacción tóxica importante
Fármacos reductores de lípidos en sangre Derivados de ácido fíbrico Inhibidores de la reductasa de HMG-CoA Niacina (ácido nicotínico)	Los fármacos que pertenecen a las tres clases principales de fármacos hipolipemiantes pueden producir una gama de efectos tóxicos; elevación asintomática de la cinasa de creatina sérica, mialgias, dolor provocado por el ejercicio, rabdomiólisis y mioglobinuria.
Glucocorticoides	El tratamiento agudo con glucocorticoides en dosis altas puede ocasionar miopatía cuadripléjica aguda. Estas dosis elevadas de corticoesteroides a menudo se combinan con bloqueantes neuromusculares no despolarizantes pero la debilidad puede ocurrir sin que se utilicen. La administración crónica de corticoesteroides produce una debilidad de predominio proximal.
Bloqueantes neuromusculares no despolarizantes	Puede ocurrir miopatía cuadripléjica aguda con o sin glucocorticoides concomitantes.
Zidovudina	Miopatía mitocondrial con fibras rojas rasgadas.
Drogas Alcohol Anfetaminas Cocaína Heroína Fenciclidina Meperidina	Todos los fármacos de este grupo pueden originar degradación muscular difusa, rabdomiólisis y mioglobinuria. Las inyecciones locales ocasionan necrosis muscular, induración de la piel y contracturas de la extremidad.
Miopatía tóxica autoinmunitaria D-Penicilamina	El empleo de este fármaco puede ocasionar polimiositis y miastenia grave.
Fármacos catiónicos anfofílicos Amiodarona Cloroquina Hidroxicloroquina	Todos los fármacos anfofílicos tienen el potencial de producir debilidad proximal indolora que se acompaña de vacuolas autofágicas en la biopsia muscular.
Fármacos antimicrotubulares Colchicina	Este fármaco produce debilidad proximal indolora, sobre todo en el contexto de una insuficiencia renal. La biopsia muscular muestra vacuolas autofágicas.



Véase una descripción más detallada en Brown RH Jr., Amato AA, Mendell JR, Cap. 382, pág. 2678 y Dalakas MC, Cap. 383, pág. 2696, en HPMI-17.

SECCIÓN 15 PSIQUIATRÍA Y TOXICOMANÍA

206 Trastornos psiquiátricos

Los trastornos mentales se observan a menudo en el ejercicio médico y se manifiestan como un trastorno primario o como uno concomitante. La prevalencia de los trastornos mentales o por toxicomanía en Estados Unidos se acerca al 30%, pero sólo un tercio de estos individuos recibe tratamiento en la actualidad.

Algunos trastornos del estado de ánimo, de pensamiento y de la conducta se deben a un diagnóstico psiquiátrico primario (trastornos psiquiátricos mayores del eje I del DSM-IV [*Diagnostic and Statistical Manual, 4th edition, American Psychiatric Association*]) o a un trastorno de la personalidad (trastornos del eje II del DSM-IV)] o ser consecutivos a alteraciones metabólicas, efectos tóxicos de fármacos, lesiones cerebrales focalizadas, trastornos convulsivos o una enfermedad neurológica degenerativa. Todo paciente con síntomas psiquiátricos recientes debe ser evaluado para ver si presenta toxicomanía o enfermedades médicas o neurológicas subyacentes. En el capítulo 207 se describen los medicamentos que se utilizan en psiquiatría. El manual DSM-IV-PC (atención primaria [*primary care*]) ofrece una sinopsis de los trastornos mentales que suelen observarse en el ejercicio médico.

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS MAYORES (DIAGNÓSTICOS DEL EJE I)

TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO (TRASTORNOS AFECTIVOS MAYORES)

Los trastornos del estado de ánimo se caracterizan por una alteración en la regulación del estado de ánimo, la conducta y el afecto; se subdividen en: 1) trastornos depresivos, 2) trastornos bipolares (depresión más episodios maniacos o hipomaniacos) y 3) depresión asociada a enfermedades médicas o alcoholismo y toxicomanía (véanse caps. 209 y 210).

Depresión mayor. **Manifestaciones clínicas.** Afecta a 15% de la población general en algún momento de la vida; del 6 al 8% de todos los pacientes ambulatorios en los consultorios de atención primaria cumple los criterios diagnósticos. El diagnóstico se establece cuando han existido cinco (o más) de los siguientes síntomas durante dos semanas (por lo menos uno de los síntomas debe ser el número 1 o el número 2 que se enuncian adelante):

1. Depresión del estado de ánimo.
2. Pérdida del interés o del placer.
3. Cambio en el apetito o en el peso.
4. Insomnio o hipersomnio.
5. Fatiga o pérdida de energía.
6. Agitación o retraso psicomotores.
7. Sentimientos de inutilidad o de culpa inadecuada.
8. Menor capacidad para concentrarse y tomar decisiones.
9. Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio.

Un pequeño número de individuos con depresión mayor tendrá síntomas psicóticos (alucinaciones e ideas delirantes) con su estado de ánimo deprimido. Los sucesos negativos de la vida

pueden desencadenar depresión, pero hay factores genéticos que influyen en la sensibilidad a estos acontecimientos.

El primer episodio depresivo suele iniciarse al comienzo de la edad adulta, aunque la depresión mayor puede presentarse a cualquier edad. Los episodios no tratados por lo general se resuelven en forma espontánea en el curso de algunos meses a un año. Sin embargo, un número considerable de pacientes padece depresión crónica que no remite o tiene una respuesta parcial al tratamiento. La mitad de todos los sujetos que experimentan un primer episodio depresivo tendrán una evolución recurrente. Los episodios no tratados o tratados de manera parcial colocan al paciente en riesgo de padecer trastornos del estado de ánimo en el futuro. En un mismo individuo, la naturaleza de los episodios puede ser similar en el transcurso del tiempo. A menudo se observan antecedentes familiares de trastornos del estado de ánimo y tienden a predecir una evolución recurrente. La depresión mayor también puede ser el cuadro inicial de un trastorno bipolar (enfermedad maniacodepresiva).

Suicidio. Entre el 4 y el 5% de todos los individuos deprimidos se suicidarán y la mayoría habrá solicitado ayuda de un médico en el mes previo a su deceso. Los médicos siempre deben investigar con relación al suicidio al valorar a un paciente con depresión.

Depresión con enfermedad médica. Casi cualquier clase de *medicamento* puede desencadenar o agravar una depresión. Los antihipertensivos, los anticolesterolémicos y los antiarrítmicos son detonantes comunes de síntomas depresivos. Entre los fármacos antihipertensivos, los bloqueadores β adrenérgicos y, en menor grado, los antagonistas de los conductos del calcio tienen más probabilidades de ocasionar una depresión del estado de ánimo. La depresión yatrógena también debe considerarse en los individuos que reciben glucocorticoides, antimicrobianos, analgésicos generales, medicamentos antiparkinsonianos o anticonvulsivos.

Entre el 20 y el 30% de los pacientes con cardiopatías manifiesta un trastorno depresivo. Los antidepresivos tricíclicos (*tricyclic antidepressants,* TCA) están contraindicados en individuos con bloqueo de rama del haz de His, y la taquicardia provocada por los TCA constituye un problema adicional en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors,* SSRI) al parecer no desencadenan cambios electrocardiográficos ni efectos cardiacos adversos y, por lo tanto, son fármacos de primera opción adecuados en los individuos con riesgo de padecer complicaciones relacionadas con los TCA. No obstante, los SSRI pueden interferir en el metabolismo hepático de los anticoagulantes e intensificar el efecto anticoagulante.

En el *cáncer*, la prevalencia de la depresión es de 25%, pero se presenta en 40 a 50% de los pacientes con cáncer del páncreas o de la bucofaringe. La caquexia extrema por cáncer puede malinterpretarse como depresión. Los antidepresivos en los individuos con cáncer mejoran la calidad de vida lo mismo que el estado de ánimo.

La *diabetes mellitus* constituye otro factor que debe considerarse; la gravedad del estado de ánimo guarda relación con las cifras de hiperglucemia y las complicaciones diabéticas. Los inhibidores de la monoaminooxidasa (*monoamine oxidase inhibitors,* MAOI) pueden desencadenar hipoglucemia y aumento de peso. Los TCA pueden originar hiperglucemia y avidez por carbohidratos. Los SSRI, al igual que los MAOI, disminuyen la glucosa plasmática en ayunas, pero son más fáciles de utilizar y también mejoran el cumplimento del régimen alimentario y la farmacoterapia.

La depresión puede presentarse en caso de *hipotiroidismo* o *hipertiroidismo, trastornos neurológicos,* en individuos seropositivos para *VIH* y en personas con *hepatitis C crónica* (la depresión se agrava tras el tratamiento con interferón). Algunos trastornos crónicos de origen incierto, como el *síndrome de fatiga crónica* y la *fibromialgia*, se asocian en alto grado a la depresión.

Rx Tratamiento de la depresión mayor

Los pacientes con ideas suicidas necesitan tratamiento por un psiquiatra y a veces es necesaria su hospitalización. La mayoría de los demás pacientes con una depresión mayor unipolar no com-

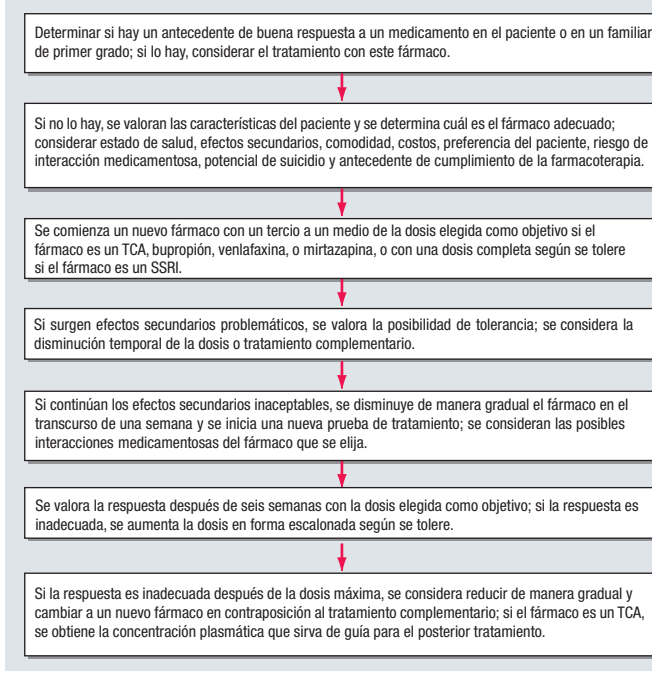


FIGURA 206-1. Directriz para el tratamiento médico del trastorno depresivo mayor. SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. TCA, antidepresivo tricíclico.

plicada (una depresión mayor que no es parte de un trastorno cíclico del estado de ánimo, como un trastorno bipolar) puede ser atendido de manera satisfactoria por un médico no psiquiatra. Las intervenciones enérgicas y el tratamiento satisfactorio al parecer disminuyen el riesgo de recaídas futuras. Los pacientes que no responden bien al tratamiento estándar deben remitirse a un psiquiatra.

Los medicamentos antidepresivos constituyen la base del tratamiento, aunque el tratamiento combinado con psicoterapia mejora el pronóstico. Los síntomas se mitigan después de seis a ocho semanas con una dosis terapéutica en 60 a 70% de los pacientes. En la **figura 206-1** se muestra una directriz para el tratamiento médico de la depresión. Una vez que se logra la remisión, es necesario continuar con los antidepresivos durante seis a nueve meses. Se debe vigilar con cuidado a los pacientes después que concluyan el tratamiento ya que son frecuentes las recaídas. Cuando hay dos o más episodios depresivos debe considerarse un tratamiento de mantenimiento indefinido. El tratamiento electroconvulsivo en general se reserva para la depresión potencialmente letal que no responde a la farmacoterapia o para los pacientes en quienes el empleo de antidepresivos tiene contraindicaciones médicas. Asimismo, se ha aprobado la estimulación del nervio vago (*vagus nerve stimulation,* VNS) para la depresión resistente al tratamiento, pero su grado de eficacia es motivo de controversia.

Trastorno bipolar (enfermedad maniacodepresiva). Manifestaciones clínicas. Es un trastorno cíclico del estado de ánimo en el cual los episodios de depresión mayor se interponen con episodios de manía o hipomanía; 1.5% de la población resulta afectada. La mayoría de los pacientes sufre un

primer episodio maniaco en la adolescencia o al comienzo de la edad adulta. El tratamiento antidepresivo en los individuos con un trastorno del estado de ánimo cíclico puede provocar un episodio maniaco; los individuos con un episodio depresivo mayor y un antecedente previo de "exaltaciones" (manía o hipomanía, que puede ser placentera/eufórica o de irritabilidad/impulsividad) o un antecedente familiar de trastorno bipolar, o ambas cosas, no deben tratarse con antidepresivos, sino que deben remitirse de inmediato a un psiquiatra.

En el caso de la manía son características una exaltación o expansión del estado de ánimo, irritabilidad, estallidos de ira e impulsividad. Los síntomas específicos comprenden: 1) un aumento de la actividad motriz y la inquietud; 2) verborrea inusual; 3) fuga de ideas y pensamientos acelerados e inconexos; 4) autoestima inflada que puede convertirse en delirante; 5) disminución de la necesidad de dormir (a menudo la primera manifestación de un episodio maniaco incipiente); 6) disminución del apetito; 7) separación; 8) participación excesiva en actividades riesgosas (gastos extraordinarios, indiscreciones sexuales). Los pacientes con una manía completamente declarada pueden volverse psicóticos. La hipomanía se caracteriza por síntomas maniacos atenuados y en gran medida se subdiagnostica, lo mismo que los "episodios mixtos", en los que los síntomas depresivos y maniacos o hipomaniacos se presentan en forma simultánea.

Si no se trata, un episodio maniaco o depresivo suele durar varias semanas, pero puede persistir hasta ocho a 12 meses. Las variantes del trastorno bipolar comprenden ciclos rápidos y ultrarrápidos (episodios maniacos y depresivos que tienen lugar en ciclos de semanas, días u horas). En muchos pacientes, sobre todo mujeres, los antidepresivos desencadenan ciclos rápidos y agravan la evolución de la enfermedad. Los individuos con un trastorno bipolar corren el riesgo de usar drogas, sobre todo consumir alcohol en exceso, y de sufrir las consecuencias médicas de una conducta sexual riesgosa (enfermedades de transmisión sexual). El trastorno bipolar tiene un importante componente genético; la tasa de concordancia de gemelos monocigóticos se acerca al 80%.

Rx Tratamiento del trastorno bipolar

El trastorno bipolar es una enfermedad grave crónica que exige vigilancia de por vida por parte de un psiquiatra. Los pacientes con manía aguda a menudo necesitan hospitalización para reducir la estimulación ambiental y protegerse a sí mismos y a los demás de las consecuencias de su conducta temeraria. El carácter recurrente del trastorno bipolar exige un tratamiento de mantenimiento. Los estabilizadores del estado de ánimo (litio, ácido valproico, carbamazepina y lamotrigina) son eficaces para la resolución de los episodios agudos y para la prevención de los episodios futuros.

ESQUIZOFRENIA Y OTROS TRASTORNOS PSICÓTICOS

Esquizofrenia. Manifestaciones clínicas. Se presenta en 0.85% de la población en todo el mundo; la prevalencia de por vida es de entre 1 y 1.5%. Se caracteriza por perturbaciones del lenguaje, la percepción, el pensamiento, la actividad social, el afecto y la voluntad. Los pacientes por lo general sufren el problema en las últimas etapas de la adolescencia, a menudo después de una evolución premórbida insidiosa de dificultades psicosociales sutiles. Las manifestaciones psicóticas centrales persisten durante seis meses o más y comprenden síntomas positivos (como desorganización conceptual, ideas delirantes o alucinaciones) y síntomas negativos (disfuncionalidad, anhedonia, disminución de la expresión de las emociones, alteraciones en la concentración y disminución de la participación social). Los síntomas negativos predominan en un tercio y se asocian a un mal pronóstico a largo plazo y a una respuesta deficiente al tratamiento.

El pronóstico depende no de la gravedad de los síntomas sino de la respuesta al medicamento antipsicótico. En ocasiones se presenta una remisión permanente sin recidiva. Alrededor del 10% de los pacientes esquizofrénicos comete suicidio. Es común la presentación concomitante de toxicomanía.

Rx Tratamiento de la esquizofrenia

Es necesaria la hospitalización en los individuos con psicosis aguda que pueden representar un peligro para sí mismos o para los demás. Los medicamentos antipsicóticos estándar son eficaces contra alucinaciones, ideas delirantes y el trastorno del pensamiento. Los nuevos medicamentos antipsicóticos —clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprazidona y aripiprazol— son de utilidad en quienes no responden a los neurolépticos convencionales y también son más útiles para tratar los síntomas negativos y cognitivos. La farmacoterapia por sí sola es insuficiente y es indispensable orientar a las familias, así como aprovechar los recursos sociales pertinentes para mantener la estabilidad y optimizar los resultados.

Otros trastornos psicóticos. Éstos comprenden *trastorno esquizoafectivo* (en el que los síntomas de esquizofrenia se intercalan con episodios de trastornos del estado de ánimo mayores) y trastorno *esquizofreniforme* (pacientes que cumplen los requisitos de los síntomas pero no los requisitos de la duración para la esquizofrenia).

TRASTORNOS POR ANSIEDAD

Se caracterizan por ansiedad grave y persistente o un sentido de pavor o presentimiento. Es el grupo más prevalente de enfermedades psiquiátricas que se presenta en la población y ocurre en 15 a 20% de los pacientes clínicos médicos.

Trastorno de pánico. Ocurre en 1 a 3% de la población; en ocasiones hay una agregación familiar. Se inicia en las últimas etapas de la adolescencia o al comienzo de la edad adulta. La primera vez el paciente casi siempre acude a un médico no psiquiatra, a menudo en el servicio de urgencias, como un posible infarto de miocardio o un problema respiratorio grave. El trastorno en un principio suele pasar inadvertido o es diagnosticado en forma errónea. Tres cuartas partes de los pacientes con trastorno de pánico también cumplen los criterios de una depresión mayor en algún momento.

Manifestaciones clínicas. Se caracteriza por crisis de pánico, que son paroxismos súbitos, inesperados y agobiantes de terror y temor con múltiples síntomas somáticos asociados. Las crisis por lo general alcanzan un máximo en los primeros 10 min y luego se resuelven con lentitud de manera espontánea; se presentan de una manera inesperada. Los criterios diagnósticos para el trastorno de pánico comprenden crisis de pánico recurrentes y por lo menos un mes de inquietud y preocupación por las crisis o un cambio en la conducta relacionado con ellos. Las crisis de pánico deben acompañarse de cuando menos cuatro de las siguientes manifestaciones: palpitaciones, sudoración, temblores o agitación, disnea, asfixia, dolor torácico, náusea o malestar abdominal, mareos o desmayo, desrealización o despersonalización, temor de perder el control, temor a la muerte, parestesias y escalofríos o bochornos.

Cuando el trastorno pasa inadvertido y no se trata, los pacientes a menudo experimentan una morbilidad significativa: llegan a tener miedo de salir de su casa y presentan una ansiedad anticipatoria, agorafobia y otras fobias difusas; muchos recurren a la automedicación con alcohol o benzodiazepinas.

El trastorno de pánico debe distinguirse de los trastornos cardiovasculares y respiratorios. Los padecimientos que pueden semejar o agravar las crisis de pánico son hipertiroidismo, feocromocitoma, hipoglucemia, ingestión de fármacos (anfetaminas, cocaína, cafeína y descongestivos nasales simpaticomiméticos) y privación de drogas (alcohol, barbitúricos, opiáceos y tranquilizantes menores).

Rx Tratamiento del trastorno de pánico

La parte fundamental de la farmacoterapia son los antidepresivos. Los SSRI son de utilidad en la mayoría de los pacientes con trastorno de pánico y no tienen los efectos adversos de los TCA.

Las benzodiazepinas pueden administrarse a corto plazo mientras se espera a que surtan efecto los antidepresivos.

La intervención psicoterapéutica precoz y la orientación dirigida al control de los síntomas mejoran la eficacia de la farmacoterapia. Puede ser eficaz la psicoterapia cognitivo-conductual (*cognitive-behavioral psychotherapy*, CBP) (identificación e interrupción de las crisis de pánico por medio de técnicas de relajación y respiración).

Trastorno de ansiedad generalizada. Se caracteriza por una ansiedad persistente y crónica; ocurre en 5 a 6% de la población.

Manifestaciones clínicas. Los pacientes experimentan una preocupación persistente, excesiva o irrealista asociada a tensión muscular, alteraciones en la concentración, activación autonómica, sensación de "tener los nervios de punta" o inquietud e insomnio. Los enfermos se preocupan en exceso por cuestiones menores, lo cual tiene el efecto de perturbar su vida; a diferencia del trastorno de pánico, las manifestaciones de disnea, palpitaciones y taquicardia son relativamente raras. A menudo se observa depresión secundaria, lo mismo que fobia social y toxicomanía concomitante.

Rx Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada

Una combinación de intervenciones farmacológicas y psicoterapéuticas es muy eficaz; pocas veces se logra el alivio completo de los síntomas. Las benzodiazepinas constituyen los fármacos de elección iniciales cuando la ansiedad generalizada es grave y tan aguda que justifica la farmacoterapia; los médicos deben estar alerta a la dependencia psicológica y física a las benzodiazepinas. Algunos SSRI también son eficaces. Un subgrupo de pacientes responde a la buspirona, un ansiolítico no benzodiazepínico. Los anticonvulsivos con propiedades GABAérgicas (gabapentina, oxcarbazepina, tiagabina, pregabalina y divalproex) también pueden ser eficaces contra la ansiedad.

Trastorno obsesivo-compulsivo. Un trastorno grave que se presenta en 2 a 3% de la población y que se caracteriza por obsesiones recurrentes (pensamientos de intrusión persistentes) y compulsiones (conductas iterativas) que alteran las actividades cotidianas. Los pacientes a menudo se avergüenzan de sus síntomas; los médicos deben hacer preguntas específicas para detectar este trastorno; entre ellas, se preguntará sobre pensamientos y conductas recurrentes.

Manifestaciones clínicas. Entre las obsesiones comunes están pensamientos de violencia (como matar a un ser amado), lentitud obsesiva por temor a cometer un error, temores a microorganismos o a la contaminación y dudas o incertidumbres excesivas. Son ejemplos de compulsiones la verificación repetida para asegurarse que algo se hizo en forma apropiada, el lavado de manos, la limpieza extrema y la conducta de orden, así como los rituales de recuento, como numerar los propios pasos mientras se camina.

El inicio suele ser en la adolescencia (no es raro que se inicie en la infancia); es más frecuente en varones y en niños primogénitos. Son comunes los trastornos concomitantes, de los cuales el más frecuente es la depresión, otros trastornos de ansiedad, trastornos de la alimentación y tics. La evolución del trastorno obsesivo-compulsivo suele ser episódica con periodos de remisión incompleta; algunos casos pueden mostrar un deterioro constante del funcionamiento psicosocial.

Rx Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo

La clomipramina y los SSRI (fluoxetina y fluvoxamina) son eficaces, pero sólo 50 o 60% de los pacientes muestra mejoría adecuada con la farmacoterapia sola. Una combinación de farmacoterapia y CBP es muy eficaz en la mayoría de los casos.

Trastorno por estrés postraumático. Se presenta en un subgrupo de individuos expuestos a un traumatismo grave que pone en peligro la vida. Si la reacción ocurre poco después del suceso, se denomina *trastorno por estrés agudo*, pero si la reacción se retrasa y está sujeta a recurrencia, se diagnostica trastorno por estrés postraumático (*posttraumatic stress disorder*, PTSD). Los factores predisponentes comprenden un antecedente psiquiátrico y características de personalidad como extroversión y un alto grado de neurosis.

Manifestaciones clínicas. Los individuos experimentan síntomas concomitantes de desapego y pérdida de la reactividad emocional. El paciente puede sentirse despersonalizado y no poder recordar sucesos específicos del traumatismo, aunque lo experimenta de nuevo a través de intrusiones en el pensamiento, sueños o reviviscencias. Las toxicomanías concomitantes y otros trastornos del estado de ánimo y por ansiedad son comunes. Este trastorno es en extremo debilitante; la mayoría de los pacientes necesita remitirse a un psiquiatra para recibir atención continua.

Rx Tratamiento del trastorno por estrés postraumático

Los TCA, la fenelzina (un MAOI) y los SSRI son algo eficaces. La trazodona suele utilizarse por las noches para resolver el insomnio. Las estrategias psicoterapéuticas ayudan al paciente a superar las conductas de evitación y a dominar el temor a la recurrencia del traumatismo.

Trastornos fóbicos. Manifestaciones clínicas. Temores irracionales y recurrentes a objetos, actividades o situaciones específicos, con una conducta subsiguiente que consiste en evitar el estímulo fóbico. El diagnóstico se establece sólo cuando dicha conducta interfiere en el funcionamiento social o laboral. Afecta a cerca del 10% de la población.

1. *Agorafobia:* temor a estar en lugares públicos. Puede presentarse aun cuando no haya un trastorno de pánico, pero casi siempre va precedido por este trastorno.
2. *Fobia social:* temor irracional persistente de, y necesidad de evitar, cualquier situación en la que se corra el riesgo de sufrir el escrutinio de los demás, con el potencial de vergüenza o humillación. Son ejemplos comunes el temor excesivo a hablar en público y el miedo exagerado a los compromisos sociales.
3. *Fobias simples:* temores irracionales persistentes y actitud de evitar objetos específicos. Algunos ejemplos son temor a las alturas (acrofobia), a la sangre y a los espacios cerrados (claustrofobia).

Rx Tratamiento de los trastornos fóbicos

La agorafobia se trata de la misma manera que el trastorno por pánico. Los bloqueadores β (p. ej., propranolol, 20 a 40 mg por vía oral 2 h antes del suceso) son muy eficaces en el tratamiento de la "ansiedad por el desempeño". Los SSRI son muy útiles para tratar las fobias sociales. Las fobias sociales y simples responden bien a la psicoterapia orientada a la conducta.

Trastornos somatomorfos. Manifestaciones clínicas. Pacientes con múltiples manifestaciones somáticas que no pueden explicarse por un trastorno médico conocido o por los efectos de drogas; suelen observarse en el ejercicio de la atención primaria (prevalencia del 5%). En el *trastorno de somatización*, el paciente presenta múltiples manifestaciones físicas referibles a diferentes órganos y sistemas. Se inicia antes de los 30 años de edad y el trastorno es persistente; los individuos con trastorno de somatización pueden ser impulsivos y demandantes. En el *trastorno de conversión*, los síntomas afectan a la función motriz o sensorial voluntaria. En la *hipocondría*, el paciente cree que tiene una enfermedad médica grave, aunque se le tranquilice y se le haga una valoración médica apropiada. Al igual que con el trastorno por somatización, estos individuos tienen un antecedente de relaciones deficientes con médicos por su sensación de que no han recibido una valoración adecuada. La hipocondría puede ser discapacitante y mostrar una evolución de altibajos. En las

enfermedades facticias, el paciente de manera consciente y voluntaria produce síntomas físicos; el papel de enfermo es recompensador. El *síndrome de Munchausen* alude a individuos con enfermedades facticias espectaculares, crónicas o graves. En las enfermedades facticias se han simulado diversos signos, síntomas y padecimientos; los más frecuentes son diarrea crónica, fiebre de origen desconocido, hemorragia de tubo digestivo, hematuria, convulsiones e hipoglucemia. En la *simulación*, la invención de enfermedades se deriva del deseo de una ganancia externa (narcóticos o discapacidad).

Rx Tratamiento de los trastornos somatomorfos

Los individuos con trastornos somatomorfos por lo general son sometidos a múltiples pruebas diagnósticas e intervenciones quirúrgicas exploradoras para tratar de encontrar su "verdadera" enfermedad. Esta estrategia está destinada al fracaso. El tratamiento satisfactorio se logra por medio de una modificación de la conducta, en la cual se ajusta el acceso al médico para ofrecer un apoyo constante, sostenido y previsible que no dependa de la intensidad de los síntomas o tensión que presenta el paciente. Las consultas son breves, de apoyo y estructuradas y no se asocian a la necesidad de una acción diagnóstica o tratamiento. Los pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento antidepresivo. Es esencial la interconsulta con un psiquiatra.

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD (DIAGNÓSTICOS DEL EJE II)

Pautas características de pensamiento, sentimiento y conducta interpersonal que son relativamente inflexibles y producen alteraciones funcionales importantes o sufrimiento subjetivo en el individuo. A los individuos con trastornos de la personalidad a menudo se les considera "pacientes difíciles".

El DSM-IV describe tres categorías principales de trastornos de la personalidad; los pacientes por lo general presentan una combinación de manifestaciones clínicas.

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD DEL GRUPO A

Comprende a individuos que son raros y excéntricos y que mantienen una distancia emocional con respecto a los demás. El paciente con personalidad *paranoide* tiene una desconfianza y suspicacia constantes con respecto a los demás. La personalidad *esquizoide* se caracteriza por un aislamiento interpersonal, frialdad e indiferencia, en tanto que la personalidad *esquizotípica* es excéntrica y supersticiosa, con pensamiento mágico y experiencias perceptuales inusuales.

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD DEL GRUPO B

Describe a individuos cuya conducta es impulsiva, demasiado emocional y errática. La personalidad *límite* es impulsiva y manipuladora, con estados de ánimo intensos, imprevisibles y fluctuantes, así como relaciones inestables, un temor al abandono y episodios esporádicos de ira. El paciente *histriónico* es dramático, cautivador, seductor y busca la atención. El paciente *narcisista* está centrado en sí mismo y tiene un sentido exagerado de su autoimportancia en combinación con una tendencia a devaluar o degradar a los demás, en tanto que los individuos con un trastorno de personalidad *antisocial* utilizan a los demás para lograr sus propios fines y adoptan conductas explotadoras y manipuladoras sin ningún sentido de remordimiento.

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD DEL GRUPO C

Los rasgos persistentes son ansiedad y temor. El paciente *dependiente* teme a la separación, trata de involucrar a otros para que asuman la responsabilidad y a menudo tiene una actitud de rechazo a la ayuda. Los individuos con trastorno *compulsivo* de la personalidad son meticulosos y perfeccionistas, pero también inflexibles e indecisos. Los pacientes *evitativos* muestran ansiedad por el contacto social y tienen dificultades para asumir la responsabilidad de su aislamiento.

Para una descripción más detallada, véase Reus VI, Cap. 386, pág. 2710, en HPMI-17.

207 Medicamentos psiquiátricos

En los adultos suelen administrarse cuatro clases principales de estos medicamentos: 1) antidepresivos, 2) ansiolíticos, 3) antipsicóticos y 4) estabilizadores del estado de ánimo. Los médicos no psiquiatras tienen que familiarizarse con uno o dos fármacos de cada una de las primeras tres clases de manera que conozcan bien indicaciones, intervalos de dosis, eficacia, efectos secundarios potenciales e interacciones con otros medicamentos.

PRINCIPIOS GENERALES DE USO

1. Cuando los tratamientos no surten efecto, casi siempre se debe a que el medicamento es insuficiente y a la impaciencia. Para que el tratamiento medicamentoso de prueba se lleve a cabo de manera apropiada, debe tomarse una dosis eficaz durante un periodo adecuado. En el caso de los antidepresivos, los antipsicóticos y los estabilizadores del estado de ánimo, los efectos completos pueden tardar semanas o meses en presentarse.
2. El antecedente de una respuesta positiva a un medicamento por lo general indica que se presentará de nuevo la respuesta al mismo medicamento. Un antecedente familiar de respuesta positiva a un medicamento específico también resulta de utilidad.
3. Los pacientes que no responden a un fármaco a menudo responderán a otro de la misma clase; se debe intentar otro tratamiento de prueba con un fármaco que tenga un mecanismo de acción diferente o una estructura química distinta. La ineficacia de los tratamientos debe consultarse con un psiquiatra, y todos los pacientes con síntomas psicóticos o que necesitan estabilizadores del estado de ánimo deben enviarse también a un psiquiatra.
4. Se debe evitar la polifarmacia; un enfermo que no responde a monoterapia estándar necesita remitirse a un psiquiatra.
5. La farmacocinética puede estar alterada en los ancianos que tienen menores volúmenes de distribución, disminución de la depuración renal y hepática, semivida biológica más prolongadas y mayor potencial para los efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central. La regla en los enfermos ancianos es "comenzar bajo y avanzar con lentitud".
6. Nunca debe suspenderse de manera repentina un tratamiento; esto es aplicable sobre todo a los antidepresivos y los ansiolíticos. En general, los medicamentos tienen que reducirse de manera gradual y lenta y suspenderse en un lapso de dos a cuatro semanas.
7. Se deben analizar los efectos secundarios posibles cada vez que se prescribe un fármaco; hay que informar a los pacientes y a sus familiares de los efectos secundarios y de la necesidad de aguardar con paciencia una respuesta.

ANTIDEPRESIVOS

Es útil agruparlos de acuerdo con las acciones conocidas sobre los sistemas monoaminérgicos del SNC (**cuadro 207-1**). Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*serotonin reuptake inhibitors,* SSRI) tienen efectos predominantes sobre la neurotransmisión serotoninérgica, que también se refleja en sus efectos secundarios. Los antidepresivos tricíclicos (*tricyclic antidepressants,*

CUADRO 207-1 ANTIDEPRESIVOS

Nombre	Dosis diaria habitual, mg	Efectos secundarios	Comentarios
SSRI			
Fluoxetina	10-80	Cefalea; náuseas y otros efectos gastrointestinales; inquietud; insomnio; disfunción sexual; puede afectar las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos (excepto sertralina); la acatisia es rara	Dosis de una vez al día, por lo general por la mañana; la fluoxetina tiene una semivida muy prolongada; no debe combinarse con MAO
Sertralina	50-200		
Paroxetina	20-60		
Fluvoxamina	100-300		
Citalopram	20-60		
Escitalopram	10-30		
TCA			
Amitriptilina	150-300	Anticolinérgicos (sequedad de la boca, taquicardia, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa); sudoración; temblores; hipotensión postural; retraso de la conducción cardiaca; sedación; aumento de peso	La dosis es de una vez al día, por lo general a la hora de acostarse; se dispone de la determinación de las concentraciones sanguíneas para casi todos los TCA; puede ser letal en sobredosis (dosis letal = 2 g); la nortriptilina es la mejor tolerada, sobre todo por los ancianos
Nortriptilina	50-200		
Imipramina	150-300		
Desipramina	150-300		
Doxepina	150-300		
Clomipramina	150-300		
Inhibidores mixtos de la recaptación de noradrenalina y serotonina			
Venlafaxina	75-375	Náusea; mareos; sequedad de la boca, cefaleas; hipertensión arterial; ansiedad e insomnio	Dosis de cada 12 a cada 8 h (se dispone de un producto de liberación prolongada), menor potencial para la interacción medicamentosa que los SSRI; contraindicados con los MAOI
Duloxetina	40-60	Náusea, mareos, cefalea, insomnio y estreñimiento	Puede ser de utilidad en el tratamiento del dolor neuropático y la incontinencia de esfuerzo
Mirtazapina	15-45	Somnolencia; aumento de peso; es rara la neutropenia	Dosis de una vez al día
Fármacos de acción mixta			
Bupropión	250-450	Inquietud; bochornos; convulsiones en pacientes con riesgo; anorexia; taquicardia; psicosis	Dosis de cada 8 h, pero también se dispone de un producto de liberación sostenida; menos efectos secundarios sexuales que los SSRI o los TCA; puede ser de utilidad para ADD en el adulto

Trazodona	200-600	Sedación; sequedad de la boca; irritabilidad ventricular; hipotensión postural; priapismo raras veces	De utilidad en dosis bajas para el sueño por sus efectos sedantes sin efectos secundarios anticolinérgicos
Nefazodona	300-600	Sedación; cefalea; sequedad de boca; náuseas; estreñimiento	Se suspendió su venta en Estados Unidos y en otros países por el riesgo de insuficiencia hepática
Amoxapina	200-600	Disfunción sexual	Letalidad en caso de sobredosis; posibles EPS
MAOI			
Fenelzina	45-90	Insomnio; hipotensión; anorgasmia; aumento de peso; crisis hipertensiva; reacciones tóxicas con SSRI	Puede ser más eficaz en pacientes con manifestaciones atípicas o con depresión resistente al tratamiento
Tranilcipromina	20-50		
Isocarboxazida	20-60		
Selegilina transdérmica	6-12	Reacción cutánea local; hipertensión	No se necesitan restricciones alimentarias con la dosis de 6 mg

Nota: ADD, trastorno por déficit de atención; MAOI, inhibidor de la monoaminooxidasa, SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; TCA, antidepresivo tricíclico; EPS, síntomas extrapiramidales.

TCA), afectan la neurotransmisión noradrenérgica y, en menor grado, la serotoninérgica, pero también tienen efectos anticolinérgicos y antihistamínicos; la venlafaxina, la duloxetina y la mirtazapina tienen efectos noradrenérgicos y serotoninérgicos mixtos. El bupropión es un antidepresivo nuevo que mejora la función noradrenérgica. La trazodona y la nefazodona ejercen efectos mixtos sobre los receptores de serotonina y sobre otros sistemas de neurotransmisores. Los inhibidores de la monoaminooxidasa (*monoamine oxidase inhibitors,* MAOI) inhiben la monoaminooxidasa, la principal enzima responsable de la degradación de las monoaminas en la hendidura sináptica.

Los antidepresivos son eficaces contra la depresión mayor, sobre todo cuando hay síntomas y signos neurovegetativos. Pese al empleo generalizado de los SSRI, no hay pruebas convincentes de que sean más eficaces que los TCA, aunque sus características tóxicas en la sobredosis son más favorables que las de los TCA. Los antidepresivos también son de utilidad para tratar el trastorno de pánico, el trastorno por estrés postraumático, los síndromes de dolor crónico y el trastorno por ansiedad generalizada. El TCA clomipramina y los SSRI constituyen un tratamiento satisfactorio para el trastorno obsesivo-compulsivo.

Todos los antidepresivos deben administrarse por lo menos dos semanas a dosis terapéuticas antes que se observe una mejoría clínica. Todos los antidepresivos también tienen el potencial de desencadenar un episodio maniaco o los ciclos rápidos cuando son administrados a un paciente con un trastorno bipolar. Los inhibidores de la monoaminooxidasa no deben prescribirse al mismo tiempo que otros antidepresivos ni con narcóticos, ya que pueden surgir reacciones que pongan en peligro la vida. En ocasiones surgen "síndromes de abstinencia" que por lo general consisten en malestar, cuando se suspenden de manera repentina los antidepresivos.

ANSIOLÍTICOS

Las benzodiazepinas se unen a sitios del receptor de ácido aminobutírico γ y producen tolerancia cruzada con el alcohol y con los barbitúricos. Tienen cuatro propiedades clínicas: 1) sedante, 2) ansiolítica, 3) relajante de músculo esquelético y 4) antiepiléptica. Cada uno de los fármacos tiene diferencias en cuanto a potencia, inicio de acción, duración del efecto (relacionado con la semivida y la presencia de metabolitos activos) y metabolismo (**cuadro 207-2**). Las benzodiazepinas tienen efectos aditivos con el alcohol; al igual que éste, pueden ocasionar tolerancia y dependencia fisiológica así como síndromes de abstinencia importantes (temblores, convulsiones, delirios e hiperactividad neurovegetativa) si se suspenden con demasiada rapidez, sobre todo cuando se trata de fármacos con semivida breve.

La buspirona es un ansiolítico no benzodiazepínico que no es sedante, no produce tolerancia cruzada con el alcohol y no provoca tolerancia ni dependencia. Es necesario administrarlo por lo menos durante dos semanas en dosis terapéuticas para lograr efectos plenos.

ANTIPSICÓTICOS

Éstos comprenden los neurolépticos típicos, cuya acción es bloquear los receptores D_2 de la dopamina, y los neurolépticos atípicos, que actúan sobre la dopamina, la serotonina y otros sistemas de neurotransmisores. A veces surge algún efecto antipsicótico en las primeras horas o días de iniciado el tratamiento, pero para alcanzar los efectos plenos por lo general se necesitan de seis semanas a varios meses de dosis terapéuticas diarias.

Antipsicóticos convencionales. Es útil agruparlos en neurolépticos de alta, media y baja potencias (**cuadro 207-3**). Los neurolépticos de alta potencia son los que producen menos sedación, casi no se acompañan de efectos secundarios anticolinérgicos y tienen una gran tendencia a provocar efectos secundarios extrapiramidales (EPSE, *extrapyramidal side effects*). Los EPSE se presentan al cabo de algunas horas a varias semanas de iniciado el tratamiento y consisten en distonías agudas, acatisia y seudoparkinsonismo. Los síntomas extrapiramidales responden bien al trihexifenidilo, 2 mg dos veces al día, o al mesilato de benztropina, 1 a 2 mg dos veces al día; la acatisia puede respon-

CUADRO 207-2 ANSIOLÍTICOS

Nombre	Dosis VO equivalente, mg	Inicio de la acción	Semivida, h	Comentarios
Benzodiazepinas				
Diazepam	5	Rápido	20-70	Metabolitos activos; muy sedante
Flurazepam	15	Rápido	30-100	El flurazepam es un profármaco; los metabolitos son activos; es muy sedante
Triazolam	0.25	Intermedio	1.5-5	No tiene metabolitos activos; puede provocar confusión y delirio, sobre todo en ancianos
Lorazepam	1	Intermedio	10-20	Ningún metabolito activo; conjugación directa con glucurónido hepático; muy sedante
Alprazolam	0.5	Intermedio	12-15	Metabolitos activos; no demasiado sedante; puede tener actividad específica antidepresiva y antipánico; surge tolerancia y dependencia con facilidad
Clordiazepóxido	10	Intermedio	5-30	Metabolitos activos; moderadamente sedante
Oxazepam	15	Lento	5-15	Ningún metabolito activo; conjugación directa con glucurónido; no es demasiado sedante
Temazepam	15	Lento	9-12	Ningún metabolito activo; moderadamente sedante
Clonazepam	0.5	Lento	18-50	Ningún metabolito activo; moderadamente sedante
No benzodiazepínicos				
Buspirona	7.5	2 semanas	2-3	Metabolitos activos; dosis cada 8 h; dosis diaria habitual de 10 a 20 mg cada 8 h; no sedante; ningún efecto aditivo con el alcohol; de utilidad para la agitación en pacientes dementes o con lesión cerebral

CUADRO 207-3 ANTIPSICÓTICOS

Ninguna	Dosis diaria habitual oral, mg	Efectos secundarios	Sedación	Comentarios
Antipsicóticos de primera generación				
Baja potencia				
Clorpromazina	100-1 000	Efectos anticolinérgicos; ortostasis; fotosensibilidad; colestasis; prolongación del QT	+++	EPSE por lo general no prominente; puede ocasionar delirio anticolinérgico en ancianos
Tioridazina	100-600			
Clozapina	150-600	Agranulocitosis (1%); aumento de peso; convulsiones; babeo; hipertermia	++	Se necesitan recuentos leucocitarios semanales durante los primeros seis meses, luego cada dos semanas si el paciente se encuentra estable
Potencia media				
Trifluoperazina	2-50	Menos efectos secundarios anticolinérgicos, menos EPSE que con fármacos de mayor potencia	++	Bien tolerado por la mayoría de los pacientes
Perfenazina	4-64		++	
Loxapina	30-100	EPSE frecuentes	++	
Molindona	30-100	EPSE frecuentes	0	Poco aumento de peso
Gran potencia				
Haloperidol	0.5-20	Ningún efecto secundario anticolinérgico; EPSE a menudo prominentes	0/+	A menudo se prescriben dosis demasiado altas; se dispone de formas inyectables de acción prolongada del haloperidol y de la flufenazina
Flufenazina	1-20	EPSE frecuentes	0/+	
Tiotixeno	2-50	EPSE frecuentes	0/+	

Antipsicóticos de segunda generación				
Risperidona	2-8	Ortostasis	+	Necesita ajuste lento; se observan EPSE con dosis >6 mg cada 24 h
Olanzapina	10-30	Aumento de peso	++	Incremento leve de la prolactina
Quetiapina	350-800	Sedación; aumento de peso; ansiedad	+++	Dosis cada 12 h
Ziprasidona	120-200	Hipotensión ortostática	+/++	Aumento mínimo de peso; aumenta el intervalo QT
Aripiprazol	10-30	Náuseas, ansiedad e insomnio	0/+	Agonista/antagonista mixto

Nota: EPSE, efectos secundarios extrapiramidales.

der a los bloqueadores β. Los neurolépticos de baja potencia son muy sedantes, pueden ocasionar hipotensión ortostática, son anticolinérgicos y por lo general no provocan EPSE con frecuencia.

Hasta el 20% de los pacientes tratados con antipsicóticos convencionales durante más de un año sufre discinesia tardía (tal vez por una hipersensibilidad del receptor a la dopamina), un trastorno de movimientos involuntarios anormales que muy a menudo se observa en la cara y en la parte distal de las extremidades. El tratamiento comprende la interrupción gradual del neuroléptico, con posible cambio a un neuroléptico diferente; los anticolinérgicos pueden agravar el trastorno.

Raras veces, los individuos expuestos a los neurolépticos presentan un síndrome neuroléptico maligno (*neuroleptic malignant syndrome,* NMS), una complicación que puede ser letal con una tasa de mortalidad que alcanza el 25%; son manifestaciones características hiperpirexia, hiperactividad neurovegetativa, rigidez muscular, obnubilación y agitación; se asocia a un aumento de las cifras de leucocitos, un incremento de la fosfocinasa de creatina y mioglobinuria. El tratamiento implica la suspensión inmediata de los neurolépticos, tratamiento sintomático y el empleo de dantroleno y bromocriptina.

Antipsicóticos nuevos. Una nueva clase de fármacos que se ha convertido en el tratamiento de primera opción (**cuadro 207-3**); eficaces en individuos resistentes al tratamiento, tienden a no provocar EPSE ni discinesia tardía y al parecer tienen propiedades beneficiosas singulares sobre los síntomas negativos y la disfunción cognitiva. El principal problema es el efecto secundario del aumento de peso (más notorio con la clozapina y con la olanzapina; puede desencadenar diabetes). El estudio CATIE, una investigación a gran escala de antipsicóticos en "la vida real", reveló un alto índice de suspensión de todos los medicamentos en el curso de 18 meses; la olanzapina fue moderadamente más eficaz que otros fármacos pero con una tasa de suspensión más alta a consecuencia de los efectos secundarios.

CUADRO 207-4 FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LOS ESTABILIZADORES DEL ESTADO DE ÁNIMO

Fármaco y dosis	Efectos secundarios y otros efectos
Litio	*Efectos secundarios comunes:* náuseas/anorexia/diarrea, temblores finos, sed, poliuria, fatiga, aumento de peso, acné, foliculitis, neutrofilia e hipotiroidismo
Dosis inicial: 300 mg cada 12 o cada 8 h	
Concentración sanguínea terapéutica: 0.8-1.2 meq/L	Las concentraciones sanguíneas se incrementan con las tiazidas, las tetraciclinas y los NSAID
	La concentración sanguínea disminuye con los broncodilatadores, el verapamilo y los inhibidores de la anhidrasa carbónica
	Efectos secundarios infrecuentes: neurotoxicidad, nefrotoxicidad, hipercalciemia y cambios ECG
Ácido valproico	*Efectos secundarios frecuentes:* náuseas/anorexia, aumento de peso, sedación, temblores, exantema y alopecia
Dosis inicial: 250 mg cada 8 h	
Concentración sanguínea terapéutica: 50-125 μg/ml	Inhibe el metabolismo hepático de otros medicamentos
	Efectos secundarios infrecuentes: pancreatitis, hepatotoxicidad y síndrome de Stevens-Johnson
Carbamazepina/oxcarbazepina	*Efectos secundarios comunes:* náusea/anorexia, sedación, exantema y mareos/ataxia
Dosis inicial: 200 mg cada 12 h para la carbamazepina, 150 mg cada 12 h para la oxcarbazepina	La carbamazepina, pero no la oxcarbazepina, induce el metabolismo hepático de otros medicamentos
	Efectos secundarios infrecuentes: hiponatriemia, agranulocitosis y síndrome de Stevens-Johnson
Concentración sanguínea terapéutica: 4 a 12 μg/ml para la carbamazepina	
Lamotrigina	*Efectos secundarios comunes:* exantema, mareos, cefalea, temblores, sedación y náuseas
Dosis inicial: 25 mg/día	
	Efectos secundarios infrecuentes: síndrome de Stevens-Johnson

Nota: NSAID, antiinflamatorios no esteroideos, ECG, electrocardiograma.

FÁRMACOS ESTABILIZADORES DEL ESTADO DE ÁNIMO

Los cuatro estabilizadores del estado de ánimo que se utilizan con frecuencia son litio, carbamazepina, ácido valproico y lamotrigina (**cuadro 207-4**). El litio es el "tratamiento de referencia" y es el fármaco mejor estudiado, y junto con la carbamazepina y el ácido valproico se utiliza para el tratamiento de los episodios maniacos agudos; es necesario administrarlos durante una o dos semanas para lograr el efecto pleno. Como profilaxis, los estabilizadores del estado de ánimo disminuyen la frecuencia y la gravedad de los episodios maniacos y depresivos en los trastornos cíclicos del estado de ánimo. En el trastorno bipolar resistente al tratamiento resultan de utilidad combinaciones de los estabilizadores del estado de ánimo.

Para una descripción más detallada, véase Reus VI, Cap. 386, pág. 2710, en HPMI-17.

208 Trastornos de la conducta alimentaria

DEFINICIONES

La *anorexia nerviosa* se caracteriza por el rechazo a mantener un peso corporal normal, lo que ocasiona un peso corporal <85% del peso esperado para la edad y la estatura. La *bulimia nerviosa* se caracteriza por episodios recurrentes de atracones seguidos de conductas compensadoras anormales, como vómito autoprovocado, consumo excesivo de laxantes o ejercicio excesivo. El peso se encuentra dentro de los límites normales o por encima de ellos.

Tanto la anorexia nerviosa como la bulimia nerviosa se presentan sobre todo en mujeres jóvenes previamente sanas que se llegan a preocupar demasiado por la forma de su cuerpo y su peso. En los dos trastornos puede haber atracones y conducta de purgamiento, y lo que distingue de manera decisiva a los dos es el peso del individuo. En los **cuadros 208-1** y **208-2** se muestran las características diagnósticas de cada uno de estos trastornos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anorexia nerviosa

- Generales: sensación de frío.
- Piel, pelo, uñas: alopecia, lanugo, acrocianosis y edema.

CUADRO 208-1 CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS DE LA ANOREXIA NERVIOSA

Rechazo a mantener el peso corporal en un peso mínimamente normal para la edad y la estatura o por arriba del mismo. (Esto incluye no lograr el aumento de peso esperado durante un periodo de crecimiento, lo que conduce a un peso corporal anormalmente bajo.)
Temor intenso a aumentar de peso o a engordar.
Distorsión de la imagen corporal (p. ej., sentirse obeso pese a un peso objetivamente bajo o minimizar la importancia del peso bajo).
Amenorrea (este criterio se cumple cuando los periodos menstruales sólo ocurren después de la administración de hormonas, p. ej., estrógenos).

CUADRO 208-2 CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS DE LA BULIMIA NERVIOSA

Episodios recurrentes de atracones, que se caracterizan por el consumo de una gran cantidad de alimento en un periodo breve y una sensación de que no se tiene el control sobre la ingestión de alimento.
Conducta inapropiada recurrente para compensar los atracones (p. ej., el vómito autoprovocado).
La presentación de atracones y de una conducta compensadora inadecuada por lo menos dos veces por semana, en promedio, durante tres meses.
Preocupación excesiva por la forma del cuerpo y el peso corporal.

Nota: Si se cumplen al mismo tiempo los criterios diagnósticos para la anorexia nerviosa, sólo se aplica el diagnóstico de anorexia nerviosa.

- Cardiovasculares: bradicardia e hipotensión.
- Gastrointestinales: hipertrofia de las glándulas salivales, lentitud en el vaciamiento gástrico, estreñimiento e incremento de las enzimas hepáticas.
- Hemopoyéticas: anemia normocrómica, normocítica y leucopenia.
- Líquidos y electrólitos: aumento del nitrógeno ureico sanguíneo, aumento de la creatinina, hiponatriemia e hipopotasiemia.
- Endocrinas: bajas concentraciones de hormona luteinizante y de hormona estimulante de los folículos con amenorrea secundaria, hipoglucemia, hormona estimulante de la tiroides normal con tiroxina en el límite inferior de la normalidad, aumento del cortisol plasmático y osteopenia.

Bulimia nerviosa

- Gastrointestinal: hipertrofia de las glándulas salivales y erosión dental.
- Líquidos y electrólitos: hipopotasiemia, hipocloremia y alcalosis (por vómito) o acidosis (por consumo excesivo de laxantes).
- Otras: callo en el dorso de la mano.

Tratamiento de los trastornos de la alimentación

Anorexia nerviosa

La restauración del peso a 90% del peso previsto es la meta primaria en el tratamiento de la anorexia nerviosa. La intensidad del tratamiento inicial, incluida la necesidad de hospitalización, está determinada por el peso actual del paciente, la rapidez del adelgazamiento reciente y la gravedad de las complicaciones médicas y psicológicas (fig. 208-1). Se deben identificar y corregir los desequilibrios electrolíticos graves. La restauración nutricional casi siempre se logra de manera satisfactoria mediante la alimentación oral. En los pacientes con pérdida de peso grave se deben suministrar suficientes calorías al principio en comidas divididas como complementos de alimento o líquido para mantener el peso y permitir la estabilización del equilibrio hidroelectrolítico (ingesta de 1 200 a 1 800 kcal/día). Se pueden aumentar de manera gradual las calorías para lograr un aumento de peso de 1 a 2 kg por semana (ingesta de 3 000 a 4 000 kcal/día). Las comidas deben supervisarse. El consumo de vitamina D (400 UI/día) y calcio (1 500 mg/día) serán suficientes para reducir al mínimo la pérdida ósea. Por lo general se necesita la ayuda de psiquiatras o psicólogos experimentados en el tratamiento de la anorexia nerviosa. Ningún psicotrópico es de utilidad documentada en el tratamiento de la anorexia nerviosa. A veces se presentan complicaciones médicas durante el restablecimiento de la alimentación; la mayoría de los pacientes retiene en forma transitoria líquido excesivo lo que en ocasiones origina edema periférico. Se han descrito insuficiencia cardiaca congestiva y dilatación gástrica aguda cuando el restablecimiento de la alimentación es rápido. En ocasiones hay incrementos moderados transitorios de las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas. Deben restituirse las concentraciones bajas de magnesio y fosfato. La mortalidad es de 5% por decenio, a causa de inanición crónica o suicidio.

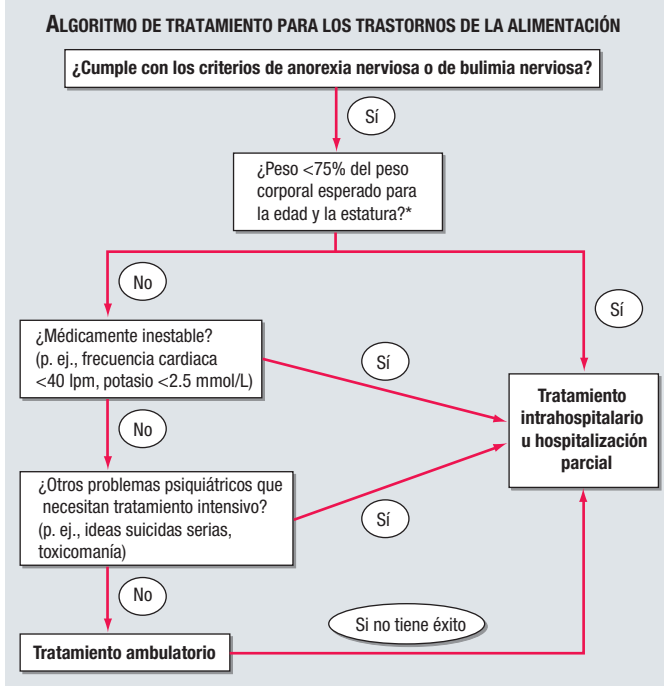


FIGURA 208-1. Algoritmo para las decisiones de tratamiento básicas con respecto a los pacientes con anorexia nerviosa o bulimia nerviosa. (*Basado en la fig. 76-1 de HPMI 17.*)

Bulimia nerviosa

La bulimia nerviosa por lo general se trata en forma ambulatoria (fig. 208-1). El tratamiento conductual cognitivo y la fluoxetina constituyen las modalidades de primera opción. La dosis terapéutica recomendada para la fluoxetina (60 mg/día) es más alta que la que suele administrarse para tratar la depresión.

Para una descripción más detallada, véase Walsh TB, Cap. 76, pág. 473, en HPMI-17.

209 Alcoholismo

El alcoholismo es un trastorno multifactorial en el cual interactúan factores genéticos, biológicos y socioculturales.

- *Dependencia del alcohol:* definida en el DSM-IV como dificultades repetidas relacionadas con el alcohol en por lo menos tres de siete aspectos del funcionamiento que se concentran en un periodo de 12 meses; la tolerancia fisiológica y el síndrome de abstinencia son dos de estos siete aspectos y se asocian a una evolución más grave.
- *Consumo excesivo o abuso de alcohol:* definido como problemas iterativos con el alcohol en cualesquiera de cuatro aspectos de la vida —social, interpersonal, legal y laboral— o uso repetido en situaciones peligrosas, como conducir un vehículo en estado de embriaguez. Una persona que no depende del alcohol puede, no obstante, tener un diagnóstico de alcoholismo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El riesgo de dependencia del alcohol en el curso de la vida es del 10 al 15% para los varones y del 5 al 8% para las mujeres. En general, el primer problema vital importante derivado del consumo excesivo de alcohol aparece al comienzo de la edad adulta, seguido de periodos de exacerbación y remisión. La evolución no es irremediable; después del tratamiento, entre la mitad y dos tercios de los pacientes mantienen la abstinencia por años y a menudo en forma permanente. Si el alcohólico sigue bebiendo se acorta la duración de su vida en un promedio de 10 a 15 años debido al mayor riesgo de muerte por cardiopatía, cáncer, accidentes o suicidio.

La detección sistemática del alcoholismo es importante dada su alta prevalencia. Una respuesta positiva a cualesquiera de las siguientes preguntas indica una alta probabilidad de alcoholismo. ¿Está reduciendo el consumo de alcohol o siente que necesita hacerlo? ¿Se siente molesto cuando las personas critican su manera de beber? ¿Se siente culpable por su manera de beber? ¿Necesita despertarse con una bebida por la mañana? Otros cuestionarios estandarizados son de utilidad en consultas atareadas, incluida la prueba de identificación de trastornos por consumo de alcohol (*alcohol use disorders identification test,* AUDIT) que consta de 10 apartados (véase **cuadro 209-1**).

La asistencia médica sistemática exige atención a posibles enfermedades relacionadas con el alcohol y con el alcoholismo propiamente dicho:

1. Neurológicos: desmayos, convulsiones, *delirium tremens,* degeneración cerebelosa, neuropatía y miopatía.
2. Gastrointestinales: esofagitis, gastritis, pancreatitis, hepatitis, cirrosis y hemorragia de tubo digestivo.
3. Cardiovasculares: hipertensión y miocardiopatía.
4. Hematológicas: macrocitosis, deficiencia de folato, trombocitopenia y leucopenia.
5. Endocrinas: ginecomastia, atrofia testicular, amenorrea y esterilidad.
6. Esqueléticas: fracturas y osteonecrosis.
7. Cáncer: cáncer de mama, neoplasias malignas bucales, esofágicas y rectales.

Intoxicación alcohólica. El alcohol es un depresor del SNC que actúa sobre los receptores del ácido aminobutírico γ (*gamma aminobutyric acid,* GABA), el principal neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso. Pueden presentarse cambios conductuales, cognitivos y psicomotores con concentraciones sanguíneas de alcohol de un mínimo de 4 a 7 mmol/L (20 a 30 mg/100 ml), una concentración que se alcanza con la ingestión de una o dos bebidas típicas. La intoxicación leve a moderada se presenta con 17 a 43 mmol/L (80 a 200 mg/100 ml). Puede ocurrir incoordinación, temblores, ataxia, confusión, estupor, coma e incluso muerte con cifras de alcoholemia progresivamente más altas.

Abstinencia de alcohol. El consumo crónico de alcohol produce dependencia del SNC y el signo más incipiente de la abstinencia de alcohol son los temblores ("alucinosis alcohólica" o "desasosiego"), que se presenta 5 a 10 h después de la última bebida. Esto puede ir seguido de convulsiones generalizadas en las primeras 24 a 48 h, que no requieren el inicio de tratamiento antiepiléptico. Con la abstinencia grave sobreviene una hiperactividad autonómica (sudoración, hipertensión, taquicardia, taquipnea y fiebre) que se acompaña de insomnio, pesadillas, ansiedad y síntomas gastrointestinales.

CUADRO 209-1 PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN DE TRASTORNOS POR CONSUMO DE ALCOHOL (AUDIT)[a]

Apartado	Escala de 5 puntos (de menos a más)
1. ¿Con qué frecuencia toma una bebida alcohólica?	Nunca (0) a 4+ por semana (4)
2. ¿Cuántas bebidas alcohólicas toma durante un día típico?	1 o 2 (0) a 10+ (4)
3. ¿Con qué frecuencia toma seis o más bebidas en una sola ocasión?	Nunca (0) a todos los días o casi todos los días (4)
4. ¿Con qué frecuencia durante el último año ha sentido que no podía dejar de beber una vez que hubiese comenzado?	Nunca (0) a todos los días o casi todos los días (4)
5. ¿Con qué frecuencia durante el último año no ha hecho lo que normalmente se esperaría de usted a causa de la bebida?	Nunca (0) a todos los días o casi todos los días (4)
6. ¿Con qué frecuencia en el último año ha necesitado una primera bebida por la mañana para comenzar sus actividades después de una sesión de intensa bebida?	Nunca (0) a todos los días o casi todos los días (4)
7. ¿Con qué frecuencia en el último año ha tenido la sensación de culpa o de remordimiento después de beber?	Nunca (0) a todos los días o casi todos los días (4)
8. ¿Con qué frecuencia en el último año no ha podido recordar lo que ocurrió la noche previa por haber estado bebiendo?	Nunca (0) a todos los días o casi todos los días (4)
9. ¿Se ha lesionado usted o alguien más a consecuencia de su manera de beber?	No (0) a sí, en el último año (4)
10. ¿Algún familiar, amigo, médico u otro profesional de salud se ha preocupado por su manera de beber o le han recomendado que deje de hacerlo?	No (0) a sí, en el último año (4)

[a] Una puntuación total ≥8 indica un consumo nocivo de alcohol y posible dependencia del alcohol.
Fuente: Con adaptaciones, de DF Reinert, GP Allen: *Alcoholism: Clinical & Experimental Research* 26:272, 2002, y de MA Schuckit, 2006.

***Delirium tremens* (DT).** Un síndrome de abstinencia muy grave que se caracteriza por hiperactividad autonómica profunda, confusión extrema, agitación, ideas delirantes vívidas y alucinaciones (a menudo visuales y táctiles) que comienza de tres a cinco días después de la última bebida. La mortalidad es de 5 a 15%.

Encefalopatía de Wernicke. Síndrome relacionado con el alcohol que se caracteriza por ataxia, oftalmoplejía y confusión, a menudo con nistagmo asociado, neuropatía periférica, signos cerebelosos e hipotensión; hay alteraciones de la memoria inmediata, inatención y labilidad emocional. Sobreviene un síndrome de Korsakoff, que se caracteriza por amnesia anterógrada y retrógrada y confabulación. El síndrome de Wernicke-Korsakoff es causado por la deficiencia crónica de tiamina, que origina lesión de los núcleos talámicos, los cuerpos mamilares y estructuras troncoencefálicas y cerebelosas.

DATOS DE LABORATORIO

Éstos consisten en anemia leve con macrocitosis, deficiencia de folato, trombocitopenia, granulocitopenia, pruebas funcionales hepáticas anormales, hiperuricemia e hipertrigliceridemia. Dos pruebas sanguíneas con una sensibilidad y una especificidad de entre 70 y 80% son la glutamiltransferasa γ (GGT) (>35 U) y la transferrina deficiente en carbohidratos (CDT) (>20 U/L); es probable que la combinación de las dos sea más exacta que cualquiera de ellas por separado en la detección sistemática de altos grados de consumo de alcohol. Se observan a menudo reducciones de los valores séricos de K, Mg, Zn y PO_4. Diversos estudios diagnósticos pueden mostrar datos de disfunción orgánica relacionada con el alcohol.

Tratamiento del alcoholismo

ABSTINENCIA AGUDA

La abstinencia aguda de alcohol se trata con múltiples vitaminas del grupo B, entre ellas tiamina (50 a 100 mg IV o por vía oral todos los días durante ≥1 semana) para restituir las reservas agotadas; se utiliza la vía intravenosa cuando se sospecha síndrome de Wernicke-Korsakoff porque en los alcohólicos no es fiable la absorción intestinal. Se administran fármacos depresores del SNC cuando se presentan convulsiones o hiperactividad autonómica, para detener el rápido estado de abstinencia en el SNC y permitir una reducción más lenta y controlada de la sustancia. Las benzodiazepinas de baja potencia con semividas prolongadas constituyen el medicamento de elección (p. ej., diazepam y clordiazepóxido), porque producen concentraciones sanguíneas muy estables del fármaco con un intervalo amplio de dosificación en el cual funcionan. Los riesgos comprenden sobremedicación y sobresedación, que ocurre con menos frecuencia en el caso de los medicamentos de acción más breve (p. ej., oxazepam y lorazepam). Las dosis típicas son 10 mg de diazepam o 25 a 50 mg de clordiazepóxido por vía oral cada 4 a 6 h según sea necesario para los signos objetivos de abstinencia de alcohol (como un pulso <90).

En la abstinencia grave o en el *delirium tremens*, suelen ser necesarias dosis altas de benzodiazepinas. Se debe vigilar de manera rigurosa el estado hidroelectrolítico y los valores de glucemia. Es decisivo el seguimiento cardiovascular y hemodinámico, ya que no son raros el colapso hemodinámico ni las arritmias cardiacas. Las convulsiones generalizadas por abstinencia raras veces necesitan intervención farmacológica intensiva más allá de los medicamentos que se administran al paciente habitual que experimenta un síndrome de abstinencia, es decir, dosis adecuadas de benzodiazepinas.

RECUPERACIÓN Y SOBRIEDAD

Asesoramiento, educación y métodos cognitivos

En primer lugar, debe procurarse ayudar al alcohólico a lograr y mantener un alto grado de motivación hacia la abstinencia. Para ello es necesario brindar educación en torno al alcoholismo y dar instrucciones a la familia y a los amigos para que dejen de proteger a la persona de los problemas causados por el alcohol. Una segunda meta es ayudar al paciente a reajustarse a la vida sin alcohol y restablecer un estilo de vida funcional a través de la asesoría, la rehabilitación vocacional y los grupos de autoayuda, como Alcohólicos Anónimos (AA). Un tercer componente, el llamado *prevención de las recaídas,* ayuda a la persona a identificar situaciones en las cuales es probable que vuelva a beber, formular métodos para controlar estos riesgos e idear estrategias de adaptación que aumenten las posibilidades de volver a la abstinencia en caso de que ocurra algún desliz. No se dispone de pruebas convincentes que indiquen que la rehabilitación de los pacientes ingresados sea más eficaz que en condiciones ambulatorias.

Tratamiento farmacológico

Varios medicamentos son de utilidad en la rehabilitación alcohólica; por lo general, los fármacos se continúan durante seis a 12 meses cuando se observa una respuesta positiva.

- El fármaco antagonista opioide naltrexona (50 a 150 mg/día) disminuye la probabilidad de volver a beber y acorta los periodos de recaída; en fecha reciente se elaboró una forma inyectable de este fármaco (380 mg) que se administra una vez al mes para ayudar a mejorar el cumplimiento del tratamiento.
- Se puede utilizar un segundo medicamento, el acamprosato (2 g/día), un inhibidor del receptor de *N*-metil-D-aspartato; la eficacia al parecer es similar a la de la naltrexona.
- El disulfiram (250 mg/día), un inhibidor de la deshidrogenasa de aldehído, produce reacción desagradable y en potencia peligrosa en presencia de alcohol. Algunos ensayos comparativos demuestran una clara superioridad con respecto al placebo.

Para una descripción más detallada, véase Schuckit MA, Cap. 387, pág. 2724, en HPMI-17.

210 Abuso de narcóticos

Los narcóticos u opiáceos se unen a receptores opioides específicos en el SNC y en otras partes del cuerpo. Estos receptores median los efectos opioides de analgesia, euforia, depresión respiratoria y estreñimiento. Los péptidos opioides endógenos (encefalina y endorfinas) son ligandos naturales para los receptores de opiáceos e intervienen en la analgesia, la memoria, el aprendizaje, la recompensa, la regulación del estado de ánimo y la tolerancia al estrés.

Los opiáceos prototípicos, morfina y codeína, se derivan de la savia de la amapola, *Papaver somniferum.* Las drogas semisintéticas producidas a partir de la morfina son hidromorfona, diacetilmorfina (heroína) y oxicodona. Los opiáceos puramente sintéticos y sus congéneres comprenden meperidina, propoxifeno, difenoxilato, fentanilo, buprenorfina, tramadol, metadona y pentazocina. Todas estas sustancias producen analgesia y euforia lo mismo que dependencia física cuando se toman en dosis suficientemente altas por periodos prolongados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cerca de un millón de individuos en Estados Unidos son dependientes de opioides. Una encuesta entre adultos jóvenes en 2005 reveló que 13.5% de estudiantes de preparatoria había probado drogas opioides sin prescripción médica. Se pueden identificar tres grupos de usuarios:

- Usuarios "médicos". Pacientes con síndrome de dolor crónico que usan de manera inadecuada sus analgésicos prescritos.
- Médicos, enfermeras, odontólogos y farmacéuticos con fácil acceso a narcóticos.
- Usuarios "de la calle". Por lo general individuos muy activos que comenzaron utilizando tabaco, alcohol, mariguana y depresores o estimulantes cerebrales y que luego comenzaron a utilizar opioides.

Efectos adversos. Todos los opioides tienen los siguientes efectos sobre el SNC: sedación, euforia, disminución de la percepción del dolor, disminución del impulso respiratorio y vómito. En dosis más altas, sobreviene una disminución notable en las respiraciones, bradicardia, miosis pupilar, estupor y coma. Además, las sustancias adulterantes que se utilizan para "cortar" las drogas de la calle (quinina, fenacetina, estricnina, antipirina, cafeína y leche en polvo) pueden producir daño neurológico permanente, como neuropatía periférica, ambliopía, mielopatía y leucoencefalopatía; las sustancias adulterantes también pueden producir una reacción "seudoalérgica" que se caracteriza por una disminución del estado de alerta, edema pulmonar espumoso y un incremento de la cifra de eosinófilos en sangre.

Efectos crónicos. El empleo prolongado de opioides producirá tolerancia (por lo que se necesitan dosis más altas para alcanzar los efectos psicotrópicos) y dependencia física. Por lo menos 25% de los usuarios callejeros que abusan de estas drogas muere en los primeros 10 a 20 años después de iniciar el abuso activo de opiáceos, a causa de suicidio, homicidio, accidentes o infecciones como hepatitis o SIDA; este último es epidémico entre los usuarios de drogas inyectables y las tasas de serología positiva para VIH alcanzan hasta 60% en algunos lugares.

Abstinencia. La abstinencia produce náuseas y diarrea, tos, lagrimeo, midriasis, rinorrea, diaforesis, fasciculaciones, piloerección, fiebre, taquipnea, hipertensión, dolor corporal difuso, insomnio y bostezos. El alivio de estos síntomas muy desagradables con la administración de narcóticos lleva al uso más frecuente de narcóticos.

Con los opioides de acción más breve como heroína, morfina u oxicodona, los signos de abstinencia comienzan 8 a 16 h después de la última dosis, alcanzan su máximo a las 36 a 72 h y ceden en el curso de cinco a ocho días. Con los opioides de acción más prolongada como la metadona, la abstinencia comienza varios días después de la última dosis, alcanza su máximo a los siete a 10 días en algunos casos y persiste durante varias semanas.

Rx Tratamiento del abuso de narcóticos

Sobredosis

Las dosis altas de opioides, ya sea que se tomen en un intento de suicidio o en forma accidental cuando se interpreta mal su potencia, pueden ser letales. La toxicidad ocurre de inmediato después de la administración intravenosa y con una demora variable después de la ingestión. Los síntomas comprenden miosis, respiraciones superficiales, bradicardia, hipotermia y estupor o coma. El tratamiento exige apoyo cardiorrespiratorio, con intubación si es necesario, así como la administración del antagonista opioide naloxona (0.4 a 2 mg IV o IM repetidos cada 2 a 3 min hasta alcanzar 10 mg, si no hay ninguna respuesta o ésta sólo es parcial). Dado que los efectos de la naloxona disminuyen en 2 a 3 h en comparación con los efectos más prolongados de la heroína (hasta 24 h) o la metadona (hasta 72 h), los pacientes deben estar en observación durante por lo menos uno a tres días por si reaparece el estado tóxico.

Abstinencia

Una manera de tratar la abstinencia es la administración de cualquier opioide (p. ej., 10 a 25 mg de metadona dos veces al día) el día 1 para disminuir los síntomas. Después de varios días de una dosis estabilizada de un fármaco se disminuye entonces cada día en 10 a 20% la dosis del opioide que se empleó el primer día. Sin embargo, en casi todos los estados de la Unión Americana está proscrita o limitada la desintoxicación con opioides. Por consiguiente, los tratamientos farmacológicos a menudo se centran en el alivio de los síntomas de diarrea con loperamida, de "sorberse la nariz" con descongestivos y del dolor con analgésicos no opioides (p. ej., ibuprofén). La comodidad puede aumentarse con la administración del agonista adrenérgico α_2 clonidina en dosis de hasta 0.3 mg administrados dos a cuatro veces al día para disminuir la hiperactividad del sistema nervioso simpático. La presión arterial debe vigilarse de manera rigurosa. Algunos médicos aumentan este esquema con dosis bajas a moderadas de benzodiazepinas durante dos a cuatro días para disminuir la agitación. El procedimiento de desintoxicación ultrarrápido en el que se utiliza sedación profunda y privación desencadenada mediante naltrexona tiene muchos riesgos inherentes y en el mejor de los casos pocas ventajas.

Mantenimiento de opioides

El mantenimiento con metadona es un método de tratamiento que se administra de manera generalizada en la adicción a opioides. La metadona es un opioide de acción prolongada cuya dosis óptima es de 80 a 120 mg/día (se incrementa de manera gradual con el tiempo). Esta dosis tiene una eficacia óptima para bloquear la euforia provocada por la heroína, disminuir la avidez y mantener la abstinencia de opioides ilegales. Más de tres cuartas partes de los pacientes en clínicas de metadona bien supervisadas probablemente se mantendrán sin consumir heroína durante $\geq$6 meses. La metadona se administra como un líquido por vía oral una vez al día en el programa, con dosis que se administran los fines de semana en el domicilio. Tras un periodo de mantenimiento (por lo general 6 meses a $\geq$1 año), el médico puede disminuir en forma lenta la dosis en casi 5% por semana. Otro medicamento que se ha utilizado como tratamiento de mantenimiento comprende el agonista opioide μ y antagonista buprenorfina; tiene varias ventajas, entre ellas, un escaso peligro de sobredosis, una desintoxicación que puede ser más fácil que con la metadona y un probable efecto de techo en el cual dosis más altas no aumentan la euforia.

Antagonistas de opioides

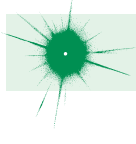
Los antagonistas opioides (p. ej., naltrexona) compiten con la heroína y otros opioides en los receptores, lo que disminuye los efectos de los agonistas opioides. Administrados por periodos prolongados con la intención de bloquear la "exaltación" del opioide, estos fármacos pueden ser útiles como parte de una estrategia terapéutica global que comprende asesoría y apoyo. Las dosis de naltrexona de 50 mg/día antagonizan 15 mg de heroína durante 24 h y las dosis más altas, que tal vez sean más eficaces (125 a 150 mg), bloquean los efectos de 25 mg de heroína IV hasta tres días. Para no desencadenar un síndrome de abstinencia, los pacientes no deben recibir opioides durante un mínimo de cinco días antes de comenzar el tratamiento con naltrexona y se les expondrá primero a 0.4 y 0.8 mg del fármaco de acción más breve naloxona para asegurarse que puedan tolerar el antagonista de acción prolongada.

Programas para la eliminación de la droga

La mayor parte de los programas de tratamiento de opioides se centran sobre todo en los métodos cognitivos-conductuales que aumentan el compromiso hacia la abstinencia, ayudan a los individuos a reconstruir sus vidas sin drogas y previenen las recaídas. Se llevan a cabo en circunstancias de internamiento o ambulatorias, los pacientes no reciben medicamentos de mantenimiento.

PREVENCIÓN

Con excepción de los pacientes en estado terminal, los médicos deben vigilar con mucho cuidado el empleo de opioides en sus pacientes, mantener las dosis lo más bajas que sea práctico y administrarlas durante un periodo tan breve como lo justificaría el grado de dolor en la persona promedio. Los médicos deben vigilar su propio riesgo de abuso y dependencia de opioides y nunca prescribir estas drogas para sí mismos. En la persona no médico dependiente de drogas intravenosas, deben hacerse todos los esfuerzos posibles por evitar las consecuencias infecciosas de agujas contaminadas a través del mantenimiento con metadona y mediante la consideración de los programas de intercambio de agujas.



Para una descripción más detallada, véase Shuckit MA, Cap. 388, pág. 2729, en HPMI-17.

SECCIÓN 16 PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES Y MANTENIMIENTO DE LA SALUD

211 Detección sistemática de las enfermedades

Un objetivo primordial de la atención de la salud es prevenir las enfermedades o detectarlas en una etapa tan precoz que las intervenciones sean más eficaces. En general, la detección sistemática surte el mayor efecto cuando se aplica a trastornos relativamente comunes que conllevan una gran morbilidad y que tienen un periodo de latencia prolongado. La detección precoz de las enfermedades tiene el potencial de reducir la morbilidad lo mismo que la mortalidad; sin embargo, la detección sistemática de individuos asintomáticos plantea algunos riesgos. Los resultados falsos positivos pueden desencadenar pruebas de laboratorio innecesarias y procedimientos cruentos, además de incrementar la ansiedad de los pacientes. Se han creado varias medidas para valorar mejor las ventajas potenciales de la detección sistemática y de las intervenciones preventivas:

- Número de sujetos necesario que se ha de someter a pruebas de detección sistemática a fin de modificar el pronóstico en un individuo.
- Impacto absoluto de la detección sistemática en la enfermedad (p. ej., vidas salvadas por millar de personas sometidas a detección).
- Impacto relativo de la detección sistemática sobre el pronóstico de la enfermedad (p. ej., el porcentaje de reducción de las muertes).
- El costo por año de vida salvado.
- El incremento de la esperanza de vida promedio para una población.

Las recomendaciones actuales consisten en llevar a cabo un examen sistemático de atención de la salud cada uno a tres años antes de los 50 años de edad y cada año a partir de entonces. El interrogatorio debe incluir el empleo de medicamentos, alergias, antecedentes alimentarios, consumo de alcohol y tabaco, prácticas sexuales, prácticas seguras (uso de cinturón de seguridad y de casco, posesión de armas) y antecedentes familiares completos. Las mediciones sistemáticas deben incluir valoraciones de estatura, peso, índice de masa corporal y presión arterial. También se debe considerar la detección sistemática de violencia doméstica y depresión.

El asesoramiento por profesionales de la salud debe ofrecerse en las consultas de atención a la salud. El consumo de tabaco y de alcohol, el tipo de alimentación y el ejercicio representan una gran parte de los factores que influyen en las muertes prevenibles. Aunque los cambios en la conducta a menudo son difíciles de lograr es conveniente hacer hincapié en que los estudios muestran que incluso el asesoramiento breve (<5 min) con relación al tabaco por parte de los médicos trae consigo una tasa importante de interrupción del tabaquismo a largo plazo. Se deben ofrecer también instrucciones con respecto a la autoexploración (p. ej., piel, mama y testículos) durante las consultas de prevención.

En el **cuadro 211-1** se enuncian las principales causas de mortalidad específicas para la edad y las estrategias preventivas correspondientes. En el **cuadro 211-2** se indican las recomendaciones formales de la *Preventive Services Task Force*, de Estados Unidos.

También pueden encontrarse recomendaciones específicas para la prevención de las enfermedades en los capítulos siguientes sobre Inmunización y consejos a viajeros (cap. 212), Prevención de las enfermedades cardiovasculares (cap. 213), Prevención y detección precoz del cáncer (cap. 214), Suspensión del tabaquismo (cap. 215) y Salud de la mujer (cap. 216).

CUADRO 211-1 CAUSAS DE MORTALIDAD ESPECÍFICAS PARA LA EDAD Y OPCIONES PREVENTIVAS CORRESPONDIENTES

Grupo de edad	Principales causas de mortalidad específicas para la edad	Intervenciones de detección preventiva que deben considerarse para cada población específica
15-24	1. Accidentes 2. Homicidios 3. Suicidio 4. Cáncer 5. Cardiopatía	• Asesoría sobre el empleo sistemático del cinturón de seguridad, cascos para ciclistas/motociclistas/ATV (vehículos todo terreno) (1) • Asesoría sobre dieta y ejercicio (5) • Descripción de los peligros que conlleva el consumo de alcohol mientras se conduce, se nada o se navega (1) • Hacer preguntas con relación al estado de vacunación (tétanos, difteria, hepatitis B, MMR, rubéola, varicela, meningitis y HPV) • Preguntar sobre el uso de armas o posesión de armas (2,3) • Valorar el antecedente de abuso de drogas incluido el alcohol (2,3) • Detección sistemática de violencia doméstica (2,3) • Detección sistemática de depresión o ideas suicidas/homicidas (2,3) • Frotis de Papanicolaou para la detección de cáncer cervicouterino, comentar la prevención de las enfermedades de transmisión sexual (4) • Autoexploración recomendada de piel, mama y testículos (4) • Recomendar no exponerse a la luz UV y emplear filtros solares en forma regular (4) • Medición de la presión arterial, estatura, peso e índice de masa corporal (5) • Describir los riesgos para la salud que conlleva el consumo de tabaco, pensar en destacar aspectos estéticos y económicos para mejorar las tasas de suspensión del hábito en fumadores más jóvenes (4,5) • Detección sistemática de *Chlamydia* y asesoramiento anticonceptivo para mujeres sexualmente activas • Pruebas para VIH, hepatitis B y sífilis si hay conducta sexual de alto riesgo o algún antecedente previo de enfermedad de transmisión sexual
25-44	1. Accidentes 2. Cáncer 3. Cardiopatía 4. Suicidio 5. Homicidio 6. VIH	*Lo anterior más lo siguiente:* • Abordar de nuevo el tabaquismo, fomentar la suspensión en cada consulta (2,3) • Obtener antecedentes familiares detallados de neoplasias malignas y comenzar el programa de detección sistemática/prevención en una fase temprana si el paciente tiene un riesgo significativamente mayor (2) • Valorar todos los factores de riesgo cardiacos (como la detección sistemática para diabetes e hiperlipidemia) y considerar la prevención primaria con ácido acetilsalicílico en individuos de más de 3% de riesgo de episodio vascular a cinco años (3) • Valorar el abuso crónico de alcohol, los factores de riesgo para la hepatitis vírica u otros riesgos de sufrir hepatopatía crónica • Comenzar la detección sistemática de cáncer de mama con mamografía a los 40 años de edad (2)

(*continúa*)

CUADRO 211-1 CAUSAS DE MORTALIDAD ESPECÍFICAS PARA LA EDAD Y OPCIONES PREVENTIVAS CORRESPONDIENTES (*CONTINUACIÓN*)

Grupo de edad	Principales causas de mortalidad específicas para la edad	Intervenciones de detección preventiva que deben considerarse para cada población específica
45-64	1. Cáncer 2. Cardiopatía 3. Accidentes 4. Diabetes mellitus 5. Enfermedad vascular cerebral 6. Enfermedades de vías respiratorias bajas crónicas 7. Hepatopatías crónicas y cirrosis 8. Suicidio	• Considerar la detección sistemática de cáncer prostático con PSA anual y tacto rectal a los 50 años de edad (o tal vez antes en estadounidenses de raza negra o en pacientes con antecedente familiar) (1) • Considerar la detección sistemática de cáncer colorrectal a los 50 años de edad con pruebas de sangre oculta en heces, sigmoidoscopia flexible o colonoscopia (1) • Revalorar el estado de vacunación a los 50 años de edad y prestar especial atención a las vacunas contra *Streptococcus pneumoniae,* gripe, tétanos y hepatitis vírica • Considerar la detección sistemática de coronariopatía en pacientes con riesgo más alto (2,5)
≥ 65	1. Cardiopatía 2. Cáncer 3. Enfermedad cerebrovascular 4. Enfermedades crónicas de las vías respiratorias bajas 5. Enfermedad de Alzheimer 6. Gripe y neumonía 7. Diabetes mellitus 8. Nefropatía 9. Accidentes 10. Septicemia	*Lo anterior más lo siguiente:* • Reabordar el tabaquismo, fomentar su suspensión en cada consulta (1,2,3) • Ecografía en una ocasión para AAA en varones de 65 a 75 años que han fumado alguna vez • Considerar las pruebas funcionales pulmonares en todos los fumadores a largo plazo para valorar la presentación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (3,7) • Vacunar a todos los fumadores contra la gripe y contra *S. pneumoniae* a los 50 años de edad (6) • Detección sistemática de osteoporosis en todas las posmenopáusicas (y a todos los varones con factores de riesgo) • Reevaluar el estado de vacunación a los 65 años de edad, con énfasis en la gripe y en *S. pneumoniae* (3,7) • Detección sistemática de demencia y depresión (5) • Detección sistemática de problemas visuales y auditivos, cuestiones de seguridad en el hogar y abuso del anciano (9)

Nota: Los números que aparecen entre paréntesis se refieren a aspectos de riesgo en la columna de mortalidad afectada por la intervención específica.
Abreviaturas: MMR, sarampión-parotiditis-rubéola; HPV, virus del papiloma humano; STD, enfermedades de transmisión sexual; UV, ultravioleta; PSA, antígeno específico de próstata; AAA, aneurisma de la aorta abdominal.

CUADRO 211-2 SERVICIOS CLÍNICOS PREVENTIVOS PARA ADULTOS CON RIESGO NORMAL, RECOMENDADOS POR LA *PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE*, DE ESTADOS UNIDOS

Prueba o trastorno	Población,[a] años	Frecuencia
Presión arterial, estatura y peso	>18	En forma periódica
Colesterol	Varones >35	Cada 5 años
Diabetes	Mujeres >45	Cada 5 años
	> 45 o antes, si hay factores de riesgo adicionales	Cada 3 años
Frotis de Papanicolaou[b]	Los primeros tres años a partir del inicio de la actividad sexual o 21-65	Cada 1 a 3 años
Chlamydia	Mujeres de 18 a 25	Cada 1 a 2 años
Mamografía[a]	Mujeres de >40	Cada 1 a 2 años
Cáncer de colon[a]	>50	Cada año
Sangre oculta en heces		Cada 5 años
o sigmoidoscopia o colonoscopia		Cada 10 años
Osteoporosis	Mujeres >65; >60 en riesgo	En forma periódica
Aneurisma de la aorta abdominal (ecografía)	Varones de 65 a 75 que han fumado alguna vez	Una vez
Consumo de alcohol	>18	En forma periódica
Visión, audición	>65	En forma periódica
Inmunización en el adulto		
Tétanos-difteria (Td)	>18	Cada 10 años
Varicela (VZV)	Sólo susceptibles, >18	2 dosis
Sarampión, parotiditis, rubéola (MMR)	Mujeres, en edad de procrear	1 dosis
Neumocócica	>65	1 dosis
Gripe	>50	Cada año
Virus del papiloma humano (HPV)	Hasta los 26 años de edad	Si no se realizó antes

[a] Se lleva a cabo la detección sistemática antes y con más frecuencia cuando hay un antecedente familiar importante. Los estudios con asignación al azar y comparativos han documentado que las pruebas de sangre oculta en heces (*fecal occult blood testing*, FOBT) confieren una reducción del 15 al 30% en la mortalidad por cáncer colónico. Aunque no se han realizado estudios con asignación al azar para sigmoidoscopia o colonoscopia, los estudios de casos y testigos bien diseñados indican una eficacia similar o mayor con relación a las FOBT.

[b] En el futuro, la frecuencia del frotis de Papanicolaou puede depender de las pruebas de HPV y la vacuna de HPV.

Nota: Las pruebas del antígeno específico de próstata (*prostate-specific antigen*, PSA) pueden mejorar la detección de cáncer prostático en etapa temprana, pero no son concluyentes los datos de que mejoren los desenlaces en la salud. Las pruebas de PSA son recomendadas por varios organismos profesionales y se utilizan de manera generalizada en el ejercicio clínico, pero en la actualidad no son recomendadas por la *Preventive Services Task Force*, de Estados Unidos (cap. 81).

Fuente: Con adaptaciones, de U.S. Preventive Services Task Force, 2005. *Guide to Clinical Prevention Services, 3d ed. http://www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm*

Para una descripción más detallada, véase Martin GJ, Cap. 4, pág. 24, en HPMI-17.

212 Inmunización y consejos para viajeros

INMUNIZACIÓN

La vacunación es uno de los máximos logros de salud pública del siglo XX y constituye una de las intervenciones de salud disponibles más rentables.

DEFINICIONES

- Inmunización: inducción o dotación de inmunidad por cualquier medio.
  - Inmunización activa: la administración de una vacuna consta de: 1) microorganismos vivos atenuados (p. ej., el virus del sarampión) o 2) microorganismos inactivados (p. ej., el virus de la gripe), sus componentes (p. ej., *Bordetella pertussis*), o sus productos (p. ej., el virus de la hepatitis B).
  - Inmunización pasiva: producción de inmunidad temporal en una persona expuesta a una enfermedad infecciosa que no ha recibido inmunización activa. Los productos utilizados para este fin son inmunoglobulina sérica humana estándar, inmunoglobulinas séricas especiales con un contenido conocido de anticuerpo contra microorganismos específicos (p. ej., el virus de la hepatitis B o la inmunoglobulina de varicela-zoster) y antisueros y antitoxinas específicos derivados de animales.

VACUNAS PARA USO SISTEMÁTICO

Para el esquema de inmunización recomendado en niños de cero a seis años de edad, véase la **figura 212-1**; para personas de siete a 18 años de edad, véase **figura 12-2**, y para adultos, véase **figura 212-3**. Es necesario informar sobre los efectos adversos con importancia clínica que se presentan después de la inmunización al *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS). Se dispone de instrucciones para obtener y llenar los formularios del VAERS en Internet en www.vaers.hhs.gov o por vía telefónica al número 800-822-7967 en Estados Unidos.

CONSEJOS PARA VIAJEROS

Los viajeros deben tener en cuenta los diversos riesgos para la salud que podrían ser inherentes a determinados destinos. La información de los riesgos de cada país específico puede obtenerse en la publicación del CDC *Health Information for International Travel,* que está disponible en www.cdc.gov/travel

INMUNIZACIONES PARA VIAJES

Hay tres categorías de inmunización para viajes:

- Inmunizaciones *sistemáticas* (véanse **figs. 212-1**, **212-2** y **212-3**), son necesarias sin importar si se va a viajar o no. Sin embargo, los viajeros deben tener la certeza de que sus inmunizaciones sistemáticas estén al día porque es más probable adquirir determinadas enfermedades (p. ej., diarrea, tétanos, poliomielitis y sarampión) fuera de Estados Unidos que dentro.
- Los reglamentos internacionales obligan a inmunizaciones *indispensable*s para ingresar en determinadas regiones.
- Es conveniente administrar las inmunizaciones *recomendadas* porque protegen contra enfermedades que el viajero tiene más riesgo de adquirir. En el **cuadro 212-1** se enumeran las vacunas indispensables o recomendadas para los viajes.

Esquema de inmunización recomendado para personas de 0 a 6 años

ESTADOS UNIDOS • 2007

Vacuna ▼ Edad ▶	Nacimiento	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	19–23 meses	2–3 años	4–6 años
Hepatitis B[1]	HepB	HepB		*Véase pie de cuadro 1*	HepB				Serie de HepB		
Rotavirus[2]			Rota	Rota	Rota						
Difteria, tétanos y tos ferina[3]			DTaP	DTaP	DTaP		DTaP				DTaP
Haemophilus influenzae de tipo b[4]			Hib	Hib	*Hib*[4]	Hib		Hib			
Neumocócica[5]			PCV	PCV	PCV	PCV				PCV	PPV
Poliovirus inactivado			IPV	IPV	IPV						IPV
Gripe[6]						Gripe (cada año)					
Sarampión, parotiditis y rubéola[7]						MMR					MMR
Varicela[8]						Varicela					Varicela
Hepatitis A[9]						HepA (2 dosis)				Serie de HepA	
Meningocócica[10]										MPSV4	

Intervalo de edades recomendado

Actualización de inmunización

Determinados grupos con alto riesgo

FIGURA 212-1. Esquema de inmunización recomendada para personas de cero a seis años de edad, Estados Unidos, 2006-2007. **1. Vacuna de la hepatitis B (HepB).** (*Edad mínima: nacimiento.*) **Al nacer:** Se administra HepB monovalente a los recién nacidos antes del alta hospitalaria. Si la madre es positiva para el antígeno de superficie de la hepatitis (HBsAg) se administra HepB y 0.5 ml de inmunoglobulina de la hepatitis B (HBIG) en las primeras 2 h después del nacimiento. Si se desconoce el estado de HBsAg de la madre se administra HepB en las primeras 12 h después del nacimiento. Se determina lo antes posible el estado de HBsAg y si es positivo, se administra HBIG (no después de una semana de edad). Si la madre es negativa para HBsAg, la dosis al nacer sólo podrá retrasarse con la orden del médico y el informe de laboratorio de negatividad de HBsAg de la madre documentado en el registro médico del lactante. **Después de la dosis al nacer:** la serie HepB debe completarse con HepB monovalente o bien con una vacuna combinada que contenga HepB. La segunda dosis debe administrarse a la edad de uno a dos meses. La dosis final se administra a la edad ≥24 semanas. Los lactantes nacidos de madres positivas para HBsAg deben someterse a prueba de HBsAg y de anticuerpo para HBsAg después de concluir ≥3 dosis de una serie de HepB autorizada, a los nueve a 18 meses de edad (en general en la siguiente consulta del niño sano). **Dosis a los cuatro meses:** es permisible administrar cuatro dosis de HepB cuando se dan vacunas combinadas después de la dosis al nacer. Si se utiliza HepB monovalente para las dosis después de la dosis al nacer, no se necesita una dosis a los cuatro meses de edad. **2. Vacuna de rotavirus (Rota)** (*Edad mínima: seis semanas*). Se administra la primera dosis a las seis a 12 semanas de edad. No se inicia la serie después de las 12 semanas de edad. Se administra la dosis final de la serie hacia las 32 semanas de edad. No se administra una dosis después de las 32 semanas de edad. Los datos sobre la seguridad y eficacia fuera de estos intervalos de edad son insuficientes. **3. Toxoides de difteria y tétanos y vacuna de la tos ferina acelular (DTaP).** (*Edad mínima: seis semanas.*) La cuarta dosis de DTaP puede administrarse desde los 12 meses de edad, siempre y cuando hayan transcurrido seis meses desde la tercera dosis. Se administra la dosis final de la serie a los cuatro a seis años. **4. Vacuna conjugada de *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib).** (*Edad mínima: seis semanas.*) Si se administra PRP-OMP a los dos y a los cuatro meses de edad, no se necesita una dosis a los seis meses de edad. El producto combinado (DTaP/Hib) no debe usarse para la inmunización primaria, pero sí como refuerzo después de cualquier vacuna de Hib en niños de ≥12 meses de edad. **5. Vacuna neumocócica.** (*Edad mínima: seis semanas para la vacuna conjugada neumocócica [PCV]; dos años para la vacuna de polisacárido neumocócico [PPV].*) Se administra PCV a los 24-59 meses a determinados grupos con alto riesgo. Se administra PPV a niños ≥2 años de edad en algunos grupos con alto riesgo. Véase MMWR 2000;49(No. RR-9):1-35. **6. Vacuna de la gripe.** (*Edad mínima: seis meses para la vacuna de la gripe inactivada trivalente [TIV]; cinco años para la vacuna de la gripe con microorganismos vivos atenuados [LAIV]*). Es recomendable que todos los niños de seis a 59 meses de edad y los contactos cercanos de todos los niños de 0 a 59 meses de edad reciban la vacuna de la gripe. La vacuna de la gripe se recomienda cada año en los niños ≥59 meses de edad con determinados factores de riesgo, en los profesionales de la salud y otras personas (incluidos los familiares) que están en contacto estrecho con personas de grupos de alto riesgo (véase MMWR 2006;55(No. RR-10):1-41. En las personas sanas de cinco a 49 años de edad, se puede utilizar LAIV como una alternativa a la TIV. Los niños que reciben TIV deben recibir 0.25 ml si tienen de seis a 35 meses de edad o 0.5 ml si tienen ≥3 años de edad. Los niños <9 años de edad que están recibiendo vacuna de la gripe por primera vez deben recibir dos dosis (separadas por ≥4 semanas para la TIV y ≥6 semanas para la LAIV). **7. Vacuna de sarampión, parotiditis y rubéola (MMR).** (*Edad mínima: 12 meses.*) Se administra la segunda dosis de MMR a los cuatro a seis años de edad. Se puede administrar MMR antes de los cuatro a seis años de edad, siempre y cuando hayan transcurrido ≥4 semanas desde la primera dosis y se administren las dos dosis a una edad ≥12 meses. **8 . Vacuna de la varicela.** (*Edad mínima: 12 meses.*) La segunda dosis se administra a los 4-6 años de edad, aunque puede hacerse antes siempre que hayan transcurrido ≥3 meses desde la primera dosis y tanto la primera como la segunda dosis sean posteriores a los 12 meses de vida. Si se administró la segunda dosis ≥28 días después de la primera, no es necesario repetir la segunda dosis. **9. Vacuna de la hepatitis A (HepA).** (*Edad mínima: 12 meses.*) Se recomienda HepA en todos los niños de un año de edad (es decir, 12 a 23 meses de edad). Las dos dosis de la serie deben administrarse a un intervalo de por lo menos seis meses. Los niños que no han recibido todas sus vacunas hacia los dos años de edad pueden vacunarse en consultas subsiguientes. Se recomienda la HepA en otros grupos de niños, incluidos los de regiones en las que los programas de vacunación están dirigidos a niños mayores. Véase MMWR2006;55(No. RR-7):1-23. **10. Vacunas de polisacárido meningocócico (MPSV4).** (*Edad mínima: dos años.*) Se administra MPSV4 a niños de dos a 10 años de edad con deficiencias de complemento terminales o asplenia anatómica o funcional y a otros determinados grupos de alto riesgo (véase MMWR 2005;54(No. RR-7):1-21.

Esquema de inmunización recomendado para personas de siete a 18 años de edad

ESTADOS UNIDOS • 2007

Vacuna / Años ▶	7–10 años	11–12 años	13–14 años	15 años	16–18 años
Tétanos, difteria, tos ferina [1]	*Véase pie de cuadro 1*	Tdap	Tdap		
Papilomavirus humano [2]	*Véase pie de cuadro 2*	HPV (3 dosis)	Serie HPV		
Meningocócica [3]	MPSV4	MCV4	MCV4	MCV4 [3]	MCV4
Neumocócica [4]	PPV				
Gripe [5]	Gripe (anual)				
Hepatitis A [6]	Serie HepA				
Hepatitis B [7]	Serie HepB				
Poliovirus inactivados [8]	Series IPV				
Sarampión, parotiditis y rubéola [9]	Series MMR				
Varicela [10]	Serie de varicela				

Intervalo de edades recomendadas

Actualización de inmunización

Determinados grupos con alto riesgo

FIGURA 212-2. Esquema de inmunización recomendado para personas de siete a 18 años de edad, Estados Unidos, 2006-2007. **1. Toxoides de tétanos y difteria y vacuna de la tos ferina acelular (Tdap).** (*Edad mínima: 10 años y 11 años para diferentes marcas comerciales.*) Se administra a los 11-12 años de edad en quienes han completado la serie de vacunación de DTP/DTaP recomendada en la infancia y no han recibido una dosis de refuerzo de vacuna con toxoide tetánico y de la difteria (Td). Los adolescentes de 13 a 18 años de edad que omitieron la dosis de refuerzo de Td/Tdap a los 11-12 años también deben recibir una sola dosis de Tdap si han completado la serie de vacunación de DTP/DTaP recomendada en la infancia. **2. Vacuna del virus del papiloma humano (HPV).** (*Edad mínima: nueve años.*) Se administra la primera dosis de la serie de vacuna de HPV a mujeres de 11 a 12 años de edad. Se administra la segunda dosis dos meses después de la primera dosis y la tercera dosis seis meses después de la primera. Se administra la serie de vacunas de HPV a mujeres de 13 a 18 años de edad si no se han vacunado con anterioridad. **3. Vacuna meningocócica.** (*Edad mínima: 11 años para la vacuna meningocócica conjugada ([MCV4]; dos años para la vacuna de polisacárido meningocócico [MPSV4].*) Se administra MCV4 a los 11 a 12 años de edad y a adolescentes previamente no vacunados al entrar al bachillerato (alrededor de los 15 años de edad). Se administra MCV4 a recién ingresados a la universidad previamente no vacunados que viven en dormitorios estudiantiles. La MPSV4 es una alternativa aceptable. Se recomienda la vacunación contra la enfermedad meningocócica invasiva de niños y adolescentes ≥2 años de edad con deficiencias terminales de complemento o asplenia anatómica o funcional y de otros grupos de alto riesgo. Véase MMWR 2005;54(No. RR-7):1-21. Se utiliza MPSV4 en niños de dos a 10 años de edad y MCV4 o MPSV4 en niños mayores. **4. Vacuna de polisacárido neumocócico (PPV).** (*Edad mínima: dos años.*) *Se administra a determinados grupos de alto riesgo.* Véase MMWR 1997;46(No. RR-8):1-24, y MMWR 2000;49(No. RR-9):1-35. **5. Vacuna de la gripe.** (*Edad mínima: seis meses para la vacuna de la gripe trivalente inactivada [trivalent inactivated influenza vaccine, TIV]; cinco años para la vacuna de la gripe con virus vivos atenuados [live, attenuated influenza vaccine, LAIV].*) Se recomienda la vacuna de la gripe cada año en personas con determinados factores de riesgo, profesionales de la salud y otras personas (incluidos los miembros del hogar) en contacto estrecho con integrantes de grupos de alto riesgo. Véase MMWR 2006;55 (No. RR-10):1-41. En personas sanas de cinco a 49 años de edad, se puede utilizar LAIV como una alternativa a TIV. Los niños <9 años de edad que están recibiendo la vacuna de la gripe por primera vez deben recibir dos dosis (separadas por un intervalo ≥4 semanas para la TIV y ≥6 semanas para la LAIV). **6. Vacuna de la hepatitis A (HepA).** (*Edad mínima: 12 meses.*) Las dos dosis de la serie deben administrarse por lo menos con un intervalo de seis meses. Se recomienda la HepA en otros grupos de niños, incluidos los de zonas donde los programas de vacunación están dirigidos a niños mayores. Véase MMWR 2006;55 (No. RR-7):1-23. **7. Vacuna de la hepatitis B (HepB).** (*Edad mínima: nacimiento*). Se administra la serie de tres dosis a quienes no se han vacunado con anterioridad. Una serie de dos dosis de HB está aprobada para utilizarse en niños de 11 a 15 años. **8. Vacuna de poliovirus inactivado (IPV).** (*Edad mínima: seis semanas.*) En los niños que reciben una serie completa de IPV o de poliovirus (OPV), no se necesita una cuarta dosis si la tercera dosis fue administrada a los ≥4 años de edad. Si tanto la OPV como la IPV fueron administradas como parte de una serie se debe administrar un total de cuatro dosis, sea cual sea la edad actual del niño. **9. Vacuna del sarampión, la parotiditis y la rubéola (MMR).** (*Edad mínima: 12 meses.*) Si no se ha vacunado con anterioridad se administran dos dosis de MMR durante cualquier cita, con un intervalo ≥4 semanas entre las dosis. **10. Vacuna de la varicela.** (*Edad mínima: 12 meses.*) Se administran dos dosis de vacuna de la varicela a personas que no tienen datos de inmunidad. Se administran dos dosis de vacuna de la varicela a personas <13 años de edad con un intervalo mínimo de tres meses. No se repite la segunda dosis, si se administra ≥28 días después de la primera. Se administran dos dosis de vacuna de la varicela a personas ≥13 años de edad con un intervalo de por lo menos cuatro semanas.

Esquema de inmunización recomendada en el adulto
Estados Unidos, Octubre 2006 a Septiembre de 2007

Esquema recomendado de inmunización del adulto, según grupo de vacuna y grupo de edad

Vacuna ▼ / Grupo de edad (años) ▶	19–49 años	50–64 años	65 años
Tétanos, difteria, tos ferina (Td/Tdap)[1*]	Una dosis de refuerzo de Td cada 10 años; Sustituir Td con una dosis de Tdap		
Virus del papiloma humano (HPV)[2*]	tres dosis (mujeres)		
Sarampión, parotiditis y rubéola (MMR)[3*]	Una a dos dosis	Una dosis	
Varicela[4*]	Dos dosis (0, 4-8 semanas)	Dos dosis (0, 4-8 semanas)	
Gripe[5*]	Una dosis anual	Una dosis anual	
Neumocócica (polisacárido)[6,7]	Una a dos dosis		Una dosis
Hepatitis A[8*]	Dos dosis (0, 6-12 meses o 0, 6-18 meses)		
Hepatitis B[9*]	Tres dosis (0, 1-2, 4-6 meses)		
Meningocócica[10]	Una o más dosis		

Todas las personas de esta categoría que cumplen con los requisitos de edad y que no tienen datos de inmunidad (p. ej., carecen de documentación de la vacunación o no tienen datos de una infección previa)

Recomendado si existe algún otro factor de riesgo (p. ej., con base en indicaciones médicas, laborales, de estilo de vida u otros)

FIGURA 212-3. Esquema de inmunización recomendado para adultos, según vacuna y grupo de edad, Estados Unidos, 2006-2007. Este esquema indica los grupos de edad recomendados para la administración sistemática de vacunas autorizadas en la actualidad en personas ≥19 años de edad, a partir del 1 de octubre de 2006. Las vacunas combinadas autorizadas pueden emplearse cuando cualesquiera de los componentes de la combinación esté indicado y cuando no estén contraindicados los demás componentes de la vacuna. Para las recomendaciones detalladas sobre todas las vacunas, incluidas las que se utilizan sobre todo para los viajeros o que sean emitidas durante el año, consúltese el prospecto de los laboratorios fabricantes y las declaraciones completas del *Advisory Committee on Immunization Practices (http://www.cdc.gov/nip/publications/acip-list.htm).* El asterisco indica las vacunas cubiertas por el *Vaccine Injury Compensation Program.* Hay que informar de todas las reacciones con importancia clínica después de la vacunación al *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS). Los formularios de notificación y las instrucciones para llenar un informe del VAERS están disponibles en *http://vaers.hhs.gov* o por vía telefónica al 800-822-7967. La información sobre cómo presentar una reclamación al *Vaccine Injury Compensation Program* se encuentra en *http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation* o por vía telefónica, 800-338-2382. Para presentar una reclamación de lesión por vacunas en Estados Unidos, hay que establecer contacto con la *U.S. Court of Federal Claims,* 717 Madison Place, N.W., Washington, DC, 20005; teléfono 202-357-6400. Se encontrará información adicional sobre las vacunas en este esquema y las contraindicaciones para la vacunación también en *http://www.cdc.gov/nip* o en el centro de contacto CDC-INFO en 800-CDCINFO (800-232-4636) en inglés y en español, 24 h al día, los siete días de la semana. **1. Vacunación de tétanos, difteria y tos ferina acelular (Td/Tdap).** Los adultos con antecedentes dudosos de una serie de vacunación primaria completa con vacunas que contienen toxoides diftérico y tetánico deben comenzar o completar una serie de vacunación primaria. Una serie primaria para los adultos consiste en tres dosis; se administran las primeras dos dosis por lo menos a un intervalo de cuatro semanas y la tercera dosis seis a 12 meses después de la segunda. Se administra una dosis de refuerzo a adultos que han completado una serie primaria y si la última vacunación se recibió ≥10 años antes. Se puede utilizar la vacuna Tdap o del tétanos y difteria (Td): Tdap debe remplazar una dosis sola de Td para los adultos <65 años de edad que no han recibido ninguna dosis de Tdap (sea en la serie primaria, como refuerzo, o para el tratamiento de la herida). Sólo uno de dos productos Tdap está autorizado para utilizarse en los adultos. Si la persona está embarazada y recibió la última vacunación de Td ≥10 años antes, se administra Td durante el segundo o el tercer trimestre, si la persona recibió la última vacunación de Td en <10 años, se administra Tdap durante el periodo posparto inmediato. Se recomienda la administración en una ocasión de una dosis de Tdap con un intervalo tan breve como dos años a partir de una vacunación previa con Td para las mujeres que se encuentran en puerperio, para los contactos cercanos de lactantes <12 meses de edad y para todos los profesionales de la salud que tienen contacto directo con pacientes. En determinadas situaciones, la Td puede diferirse durante el embarazo y la Tdap sustituirse en el periodo del posparto inmediato, o se puede administrar Tdap en vez de Td a una embarazada después de una charla para informar a la mujer (véase *www.cdc.gov/nip/publications/acip-list.htm*). Consúltese en la declaración de ACIP las recomendaciones de la administración de Td como profilaxis en el tratamiento de las heridas (*www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00041645.htm*). **2. Vacunación para el virus del papiloma humano (HPV).** Se recomienda la vacunación contra el HPV en todas las mujeres ≤26 años que no han concluido la serie de vacunas. Lo ideal es administrar la vacuna antes de la exposición potencial al HPV a través de la actividad sexual; sin embargo, las mujeres que son sexualmente activas de todas formas deben vacunarse. Las mujeres sexualmente activas que no se han infectado con ninguno de los tipos de HPV de la vacuna reciben el beneficio completo de la vacunación. La vacunación es menos útil en mujeres que ya se han infectado con uno o más de los cuatro tipos de HPV de la vacuna. Una serie completa consiste en tres dosis. La segunda dosis debe administrarse dos meses después de la primera; la tercera dosis se administra seis meses después de la primera dosis. No se recomienda la vacunación durante el embarazo. Si se encuentra que una mujer está embarazada después de iniciar la serie de vacunas, se debe posponer el resto del esquema de tres dosis hasta después de concluir el embarazo. **3. Vacunación de sarampión, parotiditis y rubéola (MMR).** *Componente del sarampión:* los adultos nacidos antes de 1957 pueden considerarse inmunes al sarampión. Los adultos nacidos durante o después de 1957 deben recibir ≥1 dosis de MMR a menos que tengan una contraindicación médica, se haya documentado ≥1 dosis, tengan un antecedente de sarampión basado en el diagnóstico de un profesional de la salud o que tengan datos de inmunidad en los estudios de laboratorio. Se recomienda una segunda dosis de MMR para los adultos que: 1) en fecha reciente se han expuesto a sarampión o se encuentran en un ámbito de brote epidémico, 2) han recibido la vacuna del sarampión de microorganismos muertos; 3) se han vacunado con un tipo desconocido de vacuna de sarampión durante 1963-1967; 4) son alumnos de instituciones educativas posteriores a la secundaria; 5) trabajan en un centro de atención de la salud, o 6) tienen el plan de realizar un viaje internacional. No se administra MMR u otras vacunas que contienen sarampión de personas infectadas con VIH que tienen inmunosupresión grave. (*Continúa*)

FIGURA 212-3. *(CONTINUACIÓN)* (*Componente de la parotiditis*): los adultos nacidos antes de 1957 por lo general pueden considerarse inmunes a la parotiditis. Los adultos nacidos durante o después de 1957 deben recibir una dosis de MMR a menos que tengan una contraindicación médica, un antecedente de parotiditis basado en un diagnóstico de un profesional de salud o datos de inmunidad en los estudios de laboratorio. Se recomienda una segunda dosis de MMR para los adultos que: 1) se encuentran en un grupo de edad que está afectado durante un brote epidémico de sarampión; 2) son alumnos de instituciones educativas posteriores a la secundaria; 3) trabajan en un centro de salud, o 4) tienen pensado realizar un viaje internacional. Para los profesionales de la salud no vacunados nacidos antes de 1957 que no tienen otros datos de inmunidad a la parotiditis, se ha de considerar la administración de una dosis de manera sistemática y es muy recomendable una segunda dosis durante un brote epidémico. *Componente de la rubéola:* se administra una dosis de vacuna de MMR a las mujeres cuyo antecedente de vacunación contra la rubéola no es fiable o que carecen de pruebas de laboratorio de inmunidad. En las mujeres en edad de procrear, sea cual sea el año de nacimiento, se determina de manera sistemática la inmunidad contra la rubéola y se asesora a las mujeres con respecto al síndrome de rubéola congénita. No se vacuna a las mujeres que están embarazadas o que podrían embarazarse en las primeras cuatro semanas de recibir la vacuna. Las mujeres sin datos de inmunidad deben recibir la vacuna de MMR al concluir o terminar el embarazo y antes del alta. **4. Vacunación contra la varicela.** Todos aquellos adultos sin datos de inmunidad a la varicela deben recibir dos dosis de vacuna de la varicela. Se considerará en especial a los que: 1) están en contacto estrecho con personas que tienen un alto riesgo de sufrir enfermedad grave (p. ej., profesionales de la salud y contactos familiares de personas inmunodeprimidas) o 2) tienen un alto riesgo de exposición o transmisión (p. ej., maestros de niños pequeños; empleados de guarderías; residentes y miembros del personal de centros de salud, incluidas instituciones correccionales; estudiantes universitarios; personal militar; adolescentes y adultos que viven en casas con niños; mujeres no embarazadas en edad de procrear, y viajeros internacionales). Las pruebas de inmunidad a la varicela en los adultos comprenden cualesquiera de lo siguiente: 1) documentación de dos dosis de vacuna de la varicela con un intervalo mínimo de cuatro semanas; 2) personas nacidas en Estados Unidos antes de 1980 (aunque para los profesionales de la atención de la salud y las embarazadas, el nacimiento previo al año de 1980 no deberá considerarse como una prueba de inmunidad); 3) antecedente de varicela basado en el diagnóstico o en la verificación de la varicela por un profesional de la atención de la salud (en un paciente que informa de antecedentes o que se presenta con un caso atípico, un caso leve o ambos, los encargados de la atención de la salud deben buscar un vínculo epidemiológico con un caso típico de varicela o datos de confirmación mediante el laboratorio, si se realizó al momento de la enfermedad aguda; 4) antecedente de herpes zoster basado en un diagnóstico documentado por un médico, o 5) datos de inmunidad en el laboratorio o confirmación de la enfermedad mediante estudios de laboratorio. No se vacunará a mujeres que están embarazadas o que podrían embarazarse en las primeras cuatro semanas de recibir la vacuna. Se valora a las mujeres embarazadas para buscar datos de inmunidad contra la varicela. Las mujeres que no tienen datos de inmunidad deben recibir la primera dosis de la vacuna de la varicela al concluir o terminar el embarazo y antes del alta. Se administra la segunda dosis cuatro a ocho semanas después de la primera dosis. **5. Vacunación contra la gripe.** *Indicaciones médicas:* trastornos crónicos del sistema cardiovascular o pulmonar, incluida el asma; enfermedades metabólicas crónicas, como diabetes mellitus, disfunción renal, hemoglobinopatías o inmunosupresión (lo que comprende la inmunosupresión causada por medicamentos o por VIH); cualquier trastorno que altere la función respiratoria o el control de las secreciones respiratorias o que pueda incrementar el riesgo de aspiración (p. ej., disfunción cognitiva, lesión de la médula espinal o trastorno convulsivo u otro trastorno neuromuscular), y embarazo durante la estación de gripe. No se dispone de datos sobre el riesgo de la gripe grave o complicada en personas con asplenia; sin embargo, la gripe representa un factor de riesgo para las infecciones bacterianas secundarias que pueden ocasionar enfermedad grave en personas con asplenia. *Indicaciones laborales:* los profesionales de la atención de la salud y los empleados de centros de atención a largo plazo y de asistencia de enfermos. *Otras indicaciones:* residentes de asilos y de otros centros de asistencia a largo plazo; personas que pueden transmitir la gripe a individuos con alto riesgo (p. ej., contactos domésticos en el hogar y cuidadores de niños de 0 a 59 meses, o personas de todas las edades con trastornos de alto riesgo); y cualquiera que desee ser vacunado. Las personas sanas no embarazadas de cinco a 49 años de edad sin trastornos médicos de alto riesgo que no están en contacto con individuos que sufren inmunosupresión grave en las unidades de atención especial pueden recibir la vacuna de la gripe administrada por vía intranasal o la vacuna inactivada. Las demás personas deben recibir la vacuna inactivada. (*Continúa*)

FIGURA 212-3. *(CONTINUACIÓN)* 6. Vacunación con polisacárido neumocócico. *Indicaciones médicas:* Trastornos crónicos del sistema pulmonar (con exclusión del asma): enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus; hepatopatías crónicas, como la derivada del alcoholismo (p. ej., cirrosis); insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico; asplenia funcional o anatómica (p. ej., anemia drepanocítica o esplenectomía [si se ha programado una esplenectomía electiva, se vacuna por lo menos dos semanas antes de la intervención quirúrgica]); estados de inmunodepresión (p. ej., inmunodeficiencia congénita, infección por VIH [se vacuna lo más cerca posible del diagnóstico cuando las cifras de linfocitos CD4 son más altas], leucemia, linfoma, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, neoplasias malignas generalizadas o trasplante de órganos o de médula ósea); quimioterapia con fármacos alquilantes, antimetabolitos o corticoesteroides en dosis altas a largo plazo; e implantes cocleares. *Otras indicaciones:* los nativos de Alaska y determinadas poblaciones de indios americanos y residentes de asilos o de otros centros de atención a largo plazo. **7. Revacunación con la vacuna de polisacárido neumocócico.** Revacunación en una sola ocasión después de cinco años en la persona con insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico; asplenia funcional o anatómica (p. ej., anemia drepanocítica o esplenectomía); trastornos inmunodepresivos (p. ej., inmunodeficiencia congénita, infección por VIH, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, cáncer generalizado o trasplante de órgano o de médula ósea), o quimioterapia con fármacos alquilantes, antimetabolitos o corticoesteroides en dosis altas por periodos prolongados. En personas ≥65 años de edad, revacunación en una sola ocasión si es que fueron vacunados ≥5 años antes y tenían <65 años de edad al momento de la vacunación primaria. **8. Vacunación contra la hepatitis A.** *Indicaciones médicas:* personas con hepatopatía crónica y personas que reciben concentrados de factores de la coagulación. *Indicaciones conductuales:* varones que tienen relaciones sexuales con varones y personas que usan drogas ilegales. *Indicaciones laborales:* personas que trabajan con primates infectados con el virus de la hepatitis A (HAV) o con HAV en un laboratorio de investigación. *Otras indicaciones:* personas que viajan o que trabajan en países que tienen una endemicidad alta o intermedia de hepatitis A (se dispone de una lista de países en *www.cdc.gov/travel/diseases.htm*) y toda persona que le gustaría obtener inmunidad. Las vacunas actuales deben administrarse en un esquema de dos dosis a los 0 y 6-12 meses o a los 0 y 6-18 meses. Si se utiliza la vacuna combinada de la hepatitis A y la hepatitis B, se administran tres dosis a los 0, 1 y 6 meses. **9. Vacunación contra la hepatitis B.** *Indicaciones médicas:* personas con nefropatía terminal, entre las que se incluyen pacientes que reciben hemodiálisis; personas que buscan valoración o tratamiento de una enfermedad de transmisión sexual; personas con infección por VIH; individuos con hepatopatía crónica y sujetos que reciben concentrados de factores de la coagulación. *Indicaciones laborales:* profesionales de la atención de la salud y trabajadores de seguridad pública que están expuestos a la sangre o a otros líquidos corporales potencialmente infecciosos. *Indicaciones conductuales:* personas sexualmente activas que no llevan una relación mutuamente monogámica a largo plazo (es decir, personas con más de una pareja sexual durante los seis meses previos); usuarios actuales o recientes de drogas inyectables; varones que tienen relaciones sexuales con varones. *Otras indicaciones:* contactos domésticos y parejas sexuales de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis B (HBV); pacientes y miembros del personal de centros de atención a personas con discapacidad del desarrollo; todos los pacientes de clínicas de enfermedades de transmisión sexual; personas que viajan a países con una prevalencia alta o intermedia de infección crónica por el HBV (se dispone de una lista de ellos en *www.cdc.gov/travel/diseases.htm*) y cualquier adulto que busque protección contra la infección por el HBV. Las instalaciones en las que se recomienda la vacunación contra la hepatitis B para todos los adultos son: centros de tratamiento de enfermedades de transmisión sexual; centros de pruebas y de tratamiento de VIH; centros donde se proporcionan servicios de tratamiento y prevención de toxicomanías; centros de atención de la salud que brindan servicios para usuarios de drogas inyectables o varones que tienen relaciones sexuales con varones; centros correccionales; programas para la atención a nefropatías terminales, y centros para la atención a pacientes en hemodiálisis crónica e instituciones y centros de asistencia ambulatoria para personas con discapacidades del desarrollo. *Indicaciones para formulaciones especiales:* para los adultos que reciben hemodiálisis y otros adultos con inmunodepresión, una dosis de 40 μg/ml o dos dosis de 20 μg/ml. **10. Vacunación meningocócica:** *Indicaciones médicas:* adultos con asplenia anatómica o funcional, o deficiencias del componente terminal del complemento. *Otras indicaciones:* estudiantes de primer año de universidades que viven en dormitorios estudiantiles; microbiólogos que están expuestos sistemáticamente a cepas de *Neisseria meningitidis,* reclutas militares, y personas que viajan o que viven en países en los cuales la enfermedad meningocócica es hiperendémica o epidémica (p. ej., el "cinturón de la meningitis" del África subsahariana durante la estación seca [diciembre-junio]), sobre todo si el contacto con las poblaciones locales será prolongado. El gobierno de Arabia Saudita exige la vacunación de todos los que viajan a la Meca durante la peregrinación anual. Es preferible la vacuna menincogócica conjugada en adultos con cualquiera de las indicaciones antes mencionadas que tienen ≤55 años de edad, aunque la vacuna de polisacárido meningocócico (MPSV4) constituye una alternativa aceptable. La revacunación después de cinco años podría estar indicada en adultos previamente vacunados con MPSV4 que se mantienen con alto riesgo de infección (p. ej., personas que residen en regiones en las cuales es epidémica la enfermedad).

CUADRO 212-1 VACUNAS QUE SUELEN ADMINISTRARSE PARA LOS VIAJES

Vacuna	Serie primaria	Intervalo de refuerzo
Cólera, de microorganismos vivos, oral	1 dosis	6 meses
Hepatitis A, 1440 enzimoinmunoanálisis U/ml	2 dosis, intervalos de 6-12 meses, IM	No es necesario
Hepatitis A	2 dosis, intervalos de 6-12 meses, IM	No es necesario
Hepatitis A/B combinada	3 dosis a 0, 1 y 6-12 meses o 0, 7 y 21 días más refuerzo al año, IM	No es necesario, excepto a los 12 meses (sólo una vez, para un esquema acelerado)
Hepatitis B: esquema acelerado	3 dosis a 0, 1 y 2 meses *o* 0, 7 y 21 días más refuerzo al año, IM	12 meses, sólo una vez
Hepatitis B: esquema estándar	3 dosis a 0, 1 y 6 meses, IM	No es necesario
Inmunoglobulina (prevención de la hepatitis A)	1 dosis IM	Intervalos de 3-5 meses, dependiendo de la dosis inicial
Encefalitis japonesa	3 dosis, a intervalos de una semana, SC	12-18 meses (primer refuerzo) luego 4 años
Meningococo, cuadrivalente [Menimmune (polisacárido), Menactra (conjugado)]	1 dosis SC	>3 años (esquema de refuerzo óptimo aún no determinado)
Rabia, vacuna de la rabia absorbida o vacuna de células de embrión de pollo purificada	3 dosis a 0, 7 y 21 o 28 días, IM	No es necesario excepto con el contacto
Tifoidea Ty21a, microorganismos vivos atenuados por vía oral	1 cápsula a días alternos × 4 dosis	5 años
Polisacárido capsular tifoide Vi, inyectable	1 dosis IM	2 años
Fiebre amarilla	1 dosis SC	10 años

PREVENCIÓN DEL PALUDISMO Y OTRAS ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR INSECTOS

La quimioprofilaxis contra el paludismo y otras medidas son recomendables para los viajes. En Estados Unidos, 90% de los casos de infección por *Plasmodium falciparum* ocurre en personas que regresan o inmigran de África y Oceanía. El lugar de destino ayuda a determinar el medicamento específico seleccionado (p. ej., si existe *P. falciparum* resistente a la cloroquina), lo mismo que la preferencia y los antecedentes personales patológicos del viajero. Además, las medidas de protección personal contra las picaduras de mosquitos, sobre todo del anochecer al amanecer (p. ej., el empleo de repelentes de insectos que contienen DEET, mallas para cama impregnadas de permetrina y zonas para dormir protegidas con mosquiteros) pueden prevenir el paludismo y otras enfermedades transmitidas por insectos (p. ej., la fiebre del dengue).

PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

La diarrea es la principal causa de enfermedad en los viajeros. La frecuencia es máxima en partes de África, Centroamérica y Sudamérica lo mismo que en el sureste de Asia. Los viajeros deben consumir sólo alimentos calientes bien cocidos, frutas y verduras peladas o cocidas y líquidos embote-

llados o hervidos. Aunque la diarrea ceda en forma espontánea, modifica los planes de los viajes y confina a 20% de los pacientes a la cama. Los viajeros deben llevar medicamentos para autotratamiento. La diarrea leve a moderada puede tratarse con loperamida y líquidos. La diarrea moderada a grave se trata con un esquema de tres días o una sola dosis doble de una fluoroquinolona. Las tasas altas de *Campylobacter* resistente a quinolonas en Tailandia hacen de la azitromicina una mejor opción para ese país. La rifaximina, un derivado de la rifampicina que no se absorbe bien, es muy eficaz contra las bacterias patógenas no invasoras como *E. coli* toxígena y enteroagregante. La profilaxis con subsalicilato de bismuto tiene una eficacia cercana al 60%; una sola dosis diaria de una quinolona o de azitromicina o un esquema de rifaximina una vez al día durante un viaje <1 mes de duración tiene una eficacia del 75 al 90%; sin embargo, por lo general no se recomienda el tratamiento preventivo.

OTRAS INFECCIONES

Los viajeros tienen un riesgo alto de contraer: 1) enfermedades de transmisión sexual prevenibles con el uso de condón; 2) esquistosomosis que puede prevenirse si se evita nadar o bañarse en lagunas, arroyos o ríos de agua dulce en zonas endémicas, y 3) infecciones por anquilostoma y *Strongyloides* prevenibles si se evita caminar descalzo en el exterior.

VIAJES DURANTE EL EMBARAZO

La etapa más segura para viajar durante la gestación es entre las 18 y las 24 semanas. Las contraindicaciones relativas para viajes internacionales durante el embarazo comprenden un antecedente de aborto espontáneo, parto prematuro, incompetencia cervical o toxemia o presencia de otros problemas médicos generales (p. ej., diabetes). Durante el embarazo deben evitarse regiones con riesgo excesivo (p. ej., lugares en los que son indispensables las vacunas de virus vivos para visitarlos o donde es endémico el paludismo resistente a múltiples fármacos).

EL VIAJERO INFECTADO CON VIH

Las personas seropositivas para VIH con disminución de las concentraciones de linfocitos T CD4+ deben buscar asesoría de un médico experimentado en medicina de viajes antes de su partida, sobre todo cuando viajan a países en vías de desarrollo. Esta consulta debe incluir una plática sobre el empleo apropiado de las vacunas (p. ej., no es recomendable la vacuna de fiebre amarilla con microorganismos vivos en las personas infectadas con VIH) y medicamentos profilácticos, interacciones medicamentosas potenciales (p. ej., entre algunos fármacos antipalúdicos y tratamientos antirretrovíricos) y los riesgos de contraer determinadas infecciones. En varios países se niega de manera sistemática la entrada a personas positivas para VIH.

PROBLEMAS DESPUÉS DE REGRESAR DE LOS VIAJES

- Diarrea: después de la diarrea del viajero, los síntomas pueden persistir por la presencia constante de microorganismos patógenos (p. ej., *Giardia lamblia*) o, con más frecuencia, a causa de secuelas posinfecciosas como intolerancia a la lactosa o síndrome de intestino irritable. Un tratamiento de prueba con metronidazol para la giardiosis y una dieta sin lactosa o un tratamiento de prueba con muciloide hidrofílico en dosis altas (más lactulosa para el estreñimiento) pueden aliviar los síntomas.
- Fiebre: el paludismo es el primer diagnóstico que debe considerarse cuando un viajero regresa con fiebre de una zona endémica. El paludismo se contrae muy a menudo en África, el dengue en el sureste de Asia y en el Caribe, la fiebre tifoidea en el sur de Asia y las infecciones por rickettsia en el sur de África.
- Problemas cutáneos: los piodermas, las quemaduras solares, las picaduras de insectos, las úlceras cutáneas y la larva migratoria cutánea son los trastornos de la piel más frecuentes en las personas que regresan de viajes.

Para una descripción más detallada, véase Keusch GT et al, Cap. 116, pág. 767; y Keystone JS, Kozarsky PE, Cap. 117, pág. 782, en HPMI-17.

213 Prevención de las enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa principal de muerte en los países desarrollados; la prevención se orienta hacia los factores de riesgo ateroesclerótico que son modificables (**cuadro 213-1**). Si estas características se identifican y controlan, el índice ulterior de episodios cardiovasculares disminuye.

FACTORES DE RIESGO ESTABLECIDOS

Tabaquismo. El tabaquismo aumenta la incidencia de cardiopatía coronaria (*coronary heart disease*, CHD) y su mortalidad. Los estudios de observación demuestran que dejar de fumar reduce el riesgo excesivo de episodios coronarios en el lapso de meses; después de tres a cinco años, el riesgo desciende al de cualquier individuo que nunca ha fumado. Es importante preguntar a los pacientes en forma regular si fuman y, si la respuesta es afirmativa, iniciar el asesoramiento y, si es necesario, tratamiento farmacológico para ayudarle a dejar de fumar.

Alteraciones lipídicas. (Véase cap. 187.) Tanto las LDL altas como las HDL reducidas se acompañan de episodios cardiovasculares. El incremento de 1 mg/100 ml de las LDL séricas se correlaciona con un aumento de 2 a 3% del riesgo de cardiopatía coronaria; cada 1 mg/100 ml que disminuyen las HDL incrementan el riesgo de 3 a 4%. Las normas de la ATP III recomiendan realizar un perfil de lípidos en ayunas (colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL [que se calculan o se miden de manera directa]) en todos los adultos, el cual se repite cada cinco años. Las medidas alimentarias o farmacológicas dependen de la presencia de coronariopatía o el riesgo de sufrirla y la concentración de LDL (**cuadro 213-2**); el tratamiento debe ser más enérgico en los individuos con coronariopatía establecida y en los que tienen un "riesgo equivalente" (p. ej., presencia de arteriopatía periférica o diabetes mellitus). La farmacoterapia está indicada cuando la concentración de LDL supera en 30 mg/100 ml (0.8 mmol/L) el límite mencionado en el **cuadro 213-2**. Si los triglicéridos siguen estando elevados [>200 mg/100 ml (>2.6 mmol/L)] después de regular las LDL, el objetivo secundario es lograr un nivel de colesterol no HDL (que se calcula restando al colesterol total el HDL) que esté

CUADRO 213-1 FACTORES DE RIESGO ESTABLECIDOS DE ATEROESCLEROSIS

Factores de riesgo modificables
Tabaquismo
Dislipidemias (↑LDL o ↓HDL)
Hipertensión
Diabetes mellitus
Obesidad
Vida sedentaria
Factores de riesgo no modificables
Antecedentes familiares de cardiopatía coronaria precoz
Edad (varones ≥45 años; mujeres ≥55 años)
Sexo masculino

CUADRO 213-2 OBJETIVOS Y CRITERIOS DE VALORACIÓN DEL COLESTEROL LDL PARA INICIAR CAMBIOS TERAPÉUTICOS EN EL ESTILO DE VIDA Y FARMACOTERAPIA EN DISTINTAS CATEGORÍAS DE RIESGO

	Concentración de LDL, mmol/L (mg/100 ml)		
Categoría del riesgo	**Objetivo**	**Iniciar cambios en el estilo de vida**	**Posible farmacoterapia**
Muy alto ACS o CHD con DM o CRF múltiples	<1.8 (<70)	≥1.8 (≥70)	≥1.8 (≥70)
Alto CHD o equivalentes de riesgo de CHD (riesgo a 10 años >20%) Si las LDL son <2.6 (<100)	<2.6 (<100) [objetivo opcional: <1.8 (<70)] <1.8 (<70)	≥2.6 (≥100)	≥2.6 (≥100) [<2.6 (<100); posible farmacoterapia
Moderadamente alto 2 o más factores de riesgo (riesgo a 10 años, 10 a 20%)	<2.6 (<100)	≥3.4 (≥130)	≥3.4 (≥130) [2.6-3.3 (100-129); posible farmacoterapia]
Moderado 2 o más factores de riesgo (riesgo <10%)	<3.4 (<130)	≥3.4 (≥130)	≥4.1 (≥160)
Bajo 0-1 factores de riesgo	<4.1 (<160)	≥4.1 (≥160)	≥4.9 (≥190)

Nota: LDL, lipoproteínas de baja densidad; ACS, síndrome coronario agudo; CHD, cardiopatía coronaria; DM, diabetes mellitus; CRF, factores de riesgo coronario.
Fuente: Adaptado de Grundy et al: Circulation 110:227, 2004.

≤30 mg/100 ml (0.8 mmol/L) por encima de las cifras mencionadas como objetivo en el cuadro 213-2. A los individuos que sólo tienen HDL reducidas se les debe motivar para que realicen algunos cambios saludables en el estilo de vida: renunciar al tabaquismo, bajar de peso y aumentar la actividad física. En los pacientes con coronariopatía establecida se puede agregar algún derivado del ácido fíbrico o niacina para aumentar las HDL (véase también el cap. 187).

Hipertensión. (Véase el cap. 124.) La presión sistólica o diastólica por arriba de la cifra "óptima" de 115/75 mmHg se asocia al incremento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares; cada 20 mmHg por arriba de la presión sistólica, o 10 mmHg de la diastólica, duplica el riesgo. El tratamiento de la hipertensión reduce el riesgo de accidentes vasculares cerebrales, insuficiencia cardiaca congestiva y episodios de cardiopatía coronaria; el objetivo general es una TA <140/90 mmHg, o <130/80 en pacientes con diabetes o nefropatía crónica. Asimismo, el tratamiento antihipertensivo reduce el índice de episodios cardiovasculares en los ancianos con hipertensión sistólica aislada (sistólica >160, pero diastólica <90).

Para conocer los tratamientos antihipertensivos recomendados, véase el capítulo 124. Los pacientes con "prehipertensión" (presión sistólica de 120 a 139 mmHg o presión diastólica de 80 a 89 mmHg), deben recibir asesoramiento sobre las modificaciones saludables en el estilo de vida,

como las que se enumeran a continuación (p. ej., alimentación con poca grasa y abundantes verduras y frutas, reducción de peso en caso de sobrepeso, aumento de la actividad física, reducción del consumo excesivo de alcohol).

Diabetes mellitus/resistencia insulínica/síndrome metabólico. (Véanse los caps. 125 y 182.) Los diabéticos a menudo sucumben a un problema cardiovascular. Su concentración de LDL casi siempre es normal, pero las partículas de las LDL son menores, más densas y más aterógenas; con frecuencia las concentraciones de HDL están reducidas y las de los triglicéridos elevadas. La regulación estricta de la glucemia reduce las complicaciones diabéticas microvasculares (retinopatía, nefropatía), pero no se ha demostrado que reduzca los episodios macrovasculares (coronariopatía, accidente cerebral vascular). Por el contrario, el tratamiento satisfactorio de los factores de riesgo en los diabéticos (p. ej., dislipidemias e hipertensión) *sí reduce* los episodios cardiovasculares y se debe aplicar enérgicamente. Conforme sea necesario se administran antilipidémicos (en especial estatinas) para reducir las LDL por debajo de 100 mg/100 ml en los diabéticos, aunque el enfermo no presente síntomas de coronariopatía.

Los individuos sin diabetes manifiesta pero con "síndrome metabólico" (que es la combinación de resistencia a la insulina, obesidad central, hipertensión, hipertrigliceridemia, HDL reducida, véase el cap. 125), también tengan un riesgo elevado de sufrir episodios cardiovasculares. En ellos son muy importantes el asesoramiento alimenticio, la reducción de peso y el aumento de la actividad física para reducir la prevalencia de este síndrome.

Sexo masculino/posmenopausia. El riesgo coronario es más alto en los varones que en las premenopáusicas de la misma edad, pero el riesgo femenino se acelera después de la menopausia. La terapéutica de sustitución estrogénica reduce las LDL y aumenta las HDL en las posmenopáusicas, y en varios estudios de observación se ha observado una disminución de los episodios coronarios. Sin embargo, los estudios clínicos prospectivos no apoyan estos beneficios y no se debe prescribir el tratamiento de sustitución hormonal con la finalidad de reducir el riesgo cardiovascular, sobre todo en ancianas.

FACTORES DE RIESGO EMERGENTES

Se estudian de manera selectiva en los pacientes que carecen de los factores de riesgo tradicionales antes mencionados, pero que padecen una vasculopatía precoz o de antecedentes familiares importantes de vasculopatía precoz.

Homocisteína. Existe una correlación gradual entre la homocisteína sérica y el riesgo de padecer episodios cardiovasculares o accidente vascular cerebral. Los complementos de ácido fólico y otras vitaminas B reducen la concentración sérica, pero no se ha demostrado en los estudios clínicos prospectivos que el tratamiento reduzca los eventos cardiacos.

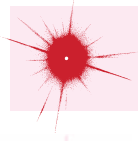
Inflamación. Algunos indicadores séricos de inflamación, como la proteína C reactiva ultrasensible, se correlacionan con el riesgo de padecer episodios coronarios. La proteína C reactiva pronostica en forma prospectiva el riesgo de sufrir infarto de miocardio y los resultados después de un síndrome coronario agudo; en la actualidad se está estudiando su utilidad y función en la prevención como factor de riesgo independiente. Los beneficios potenciales de la valoración de otros factores de riesgo incipientes (p. ej., lipoproteínas, fibrinógeno, infecciones por *Chlamydia* o CMV) no se han comprobado y son motivo de controversia.

PREVENCIÓN

Tratamiento antitrombótico en la prevención primaria. La causa más frecuente de los episodios coronarios agudos es la trombosis en el sitio de la placa ateroesclerótica rota. En estudios de prevención primaria se ha observado que la administración de una dosis reducida de ácido acetilsalicílico durante un tiempo prolongado disminuye el riesgo del primer infarto de miocardio en los varones y el riesgo de ictus en las mujeres. La *American Heart Association* recomienda administrar ácido acetilsalicílico (75 a 160 mg diarios) en varones y mujeres con riesgo cardiovascular alto (esto

es, según los criterios del estudio de Framingham, en varones con ≥10% de riesgo a 10 años o en mujeres con ≥20% de riesgo a 10 años).

Modificaciones del estilo de vida. Es importante estimular el desarrollo de hábitos saludables de ejercicio (>30 min de actividad física de moderada intensidad al día) y una alimentación sana (poca grasa saturada y trans; dos o tres raciones de pescado por semana para asegurar el consumo suficiente de ácidos grasos omega-3; equilibrio entre el consumo y el gasto de calorías). Además, es importante que el consumo de etanol sea moderado (no más de una a dos bebidas alcohólicas por día).



Para una descripción más detallada, véase Libby P, Cap. 235, págs. 1501-1504; Gaziano TA y Gaziano JM, Cap. 218, págs. 1375-1379; y Martin GJ, Cap. 4, pág. 24, en HPMI-17.

214 Prevención y detección precoz del cáncer

Una de las funciones más importantes de la medicina es prevenir las enfermedades o bien detectarlas de manera precoz para que el tratamiento sea más eficaz. Todavía no se conocen todos los factores de riesgo del cáncer. Sin embargo, las personas pueden controlar numerosos factores que incrementan el riesgo. Algunos de estos factores se describen en el **cuadro 214-1**. Cada consulta constituye una oportunidad para instruir y reforzar los elementos que conforman un estilo de vida sano.

La detección sistemática del cáncer en la población de individuos asintomáticos con un riesgo promedio es un tema complejo. Para ser de utilidad, la detección sistemática debe identificar a la enfermedad durante un estadio en el que sea más fácil de curar que cuando aparecen los síntomas. En el caso de los cánceres de cuello uterino y colon se ha demostrado que la detección sistemática salva la vida; pero para otros tumores los beneficios son menos evidentes. En ocasiones dicha detección es nociva; el estudio de detección sistemática o las pruebas que se llevan a cabo para comprobar un resultado positivo de ese estudio o los tratamientos utilizados para la enfermedad de fondo generan complicaciones. Además, los resultados falsos positivos menoscaban la calidad de vida en ocasiones. Otras veces, la evaluación de los recursos utilizados para la detección sistemática tiene sesgos y debe cimentarse en estudios prospectivos con asignación al azar. El *sesgo de anticipación diagnóstica* es el que ocurre cuando el diagnóstico no afecta a la evolución natural de la enfermedad, pero el paciente es diagnosticado en una etapa más incipiente de lo normal; por lo tanto, el enfermo pasa más años de su vida conociendo el diagnóstico. El *sesgo de duración*

CUADRO 214-1 FACTORES DEL ESTILO DE VIDA QUE REDUCEN EL RIESGO DE PADECER CÁNCER

No utilizar algún producto del tabaco
Conservar un peso saludable; alimentarse con una dieta equilibrada;[a] conservar el equilibrio calórico
Hacer ejercicio cuando menos tres veces por semana
No exponerse al sol
Evitar el consumo excesivo de alcohol
Practicar el sexo seguro; usar condones

[a] No se ha definido con precisión, pero las recomendaciones actuales incluyen cinco raciones de frutas y verduras por día, 25 g de fibra y <30% de las calorías de grasa.

de la enfermedad tiene lugar cuando se detecta un cáncer de crecimiento lento que quizá nunca se hubiera diagnosticado. El *sobrediagnóstico* es una variedad del sesgo de duración de la enfermedad en la que el cáncer se detecta cuando no está creciendo y no repercute sobre el tiempo de supervivencia. El *sesgo de selección* es el que se refiere al hecho de que los voluntarios que se someten a estudios de detección sistemática difieren de la población general. Algunos voluntarios tienen antecedentes familiares que en realidad incrementan su riesgo y otros llevan una vida más sana, lo que puede modificar el resultado.

Los diversos grupos que evalúan y recomiendan las directrices para la detección han utilizado distintos criterios para sus recomendaciones (**cuadro 214-2**). Todavía no hay consenso por la falta de información sobre la supervivencia en numerosas enfermedades. En particular, vale la pena mencionar cuatro áreas:

1. *Cáncer de próstata:* la concentración del antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen,* PSA) aumenta en el cáncer de próstata, pero al parecer numerosos cánceres detectados no son letales. No se ha demostrado que la detección del PSA mejore la supervivencia. Se están haciendo investigaciones para crear mejores pruebas (sobre todo con el uso de la diferencia entre el antígeno prostático unido y el libre y la velocidad con que aumenta) para distinguir a los cánceres letales de los que no lo son.
2. *Cáncer mamario:* la información sobre la mamografía anual corrobora que se debe utilizar en mujeres mayores de 50 años de edad. Sin embargo, los beneficios en las mujeres de 40 a 49 años son bastante pequeños. Existe un estudio en el que se demuestran ciertas ventajas para las mujeres que se someten a la detección sistemática a partir de los 40 años y que aparece 15 años después; sin embargo, no se sabe si este beneficio también se obtendría si se iniciara la detección sistemática a los 50 años. Las mujeres entre 40 y 49 años de edad tienen una incidencia mucho menor de cáncer mamario y un índice mayor de resultados falsos positivos en la mamografía. Casi 50% de las mujeres sometidas a esa detección en la década de los 40 tendrá un resultado falso positivo. Se están creando nuevos métodos de detección.
3. *Cáncer de colon:* se considera que la búsqueda anual de sangre oculta en heces después de los 50 años de edad es de utilidad. Sin embargo, el método ideal para detectar cáncer colorrectal es la colonoscopia, pero es un estudio caro y no se ha demostrado que sea rentable en las personas asintomáticas.
4. *Cáncer pulmonar:* las radiografías de tórax y la citología de esputo en los fumadores permiten identificar más tumores incipientes, pero de manera paradójica, estos pacientes no tienen una supervivencia más prolongada. En la actualidad se está estudiando la tomografía computadorizada espiral, pero se sabe que tiene más resultados falsos positivos.

PREVENCIÓN DEL CÁNCER EN LOS GRUPOS DE ALTO RIESGO

CÁNCER DE MAMA

Algunos factores de riesgo son edad, menarquía temprana, nuliparidad o primer embarazo tardío, índice de masa corporal alto, exposición a radiación antes de los 30 años de edad, tratamiento de sustitución hormonal, consumo de alcohol, antecedentes familiares, presencia de mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2* y antecedente de cáncer mamario. Se han diseñado algunos modelos para valorar el riesgo y pronosticar la probabilidad de que una persona padezca cáncer mamario (véase *www.nci.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/healthprofessional#Section_66*).

Diagnóstico. Las imágenes de resonancia magnética constituyen un recurso más eficaz que la mamografía en mujeres con riesgo familiar de padecer cáncer mamario.

Acciones. Se ha demostrado que las mujeres cuyo riesgo excede 1.66% en los siguientes cinco años tienen una reducción de 50% del cáncer mamario al consumir tamoxifeno. Al parecer también el raloxifeno reduce el riesgo y tiene menos efectos adversos. Los inhibidores de la aromatasa son en

CUADRO 214-2 RECOMENDACIONES DE DETECCIÓN EN INDIVIDUOS ASINTOMÁTICOS CON RIESGO NORMAL[a]

Prueba o procedimiento	USPSTF	ACS	CTFPHG
Sigmoidoscopia	Evidencia moderada para recomendar	≥50, cada 5 años	Evidencia moderada para contemplar
Sangre oculta en heces	≥50, buena evidencia para realizar cada 1 a 2 años	≥50, cada año	Evidencia buena, edad ≥50
Colonoscopia	Sin evidencia directa	≥50, cada 10 años	Sin evidencia directa
Tacto rectal	Sin recomendación	Sin recomendación	Sin recomendación
Antígeno prostático	Evidencia insuficiente para recomendar	Varones: ≥50, cada año	Recomendación en contra
Citología vaginal	Mujeres: 18-65 años, cada 1 a 3 años	Mujeres: con cuello uterino, empezar 3 años después del primer coito o a los 21 años. Prueba de Papanicolaou tradicional cada año; cada dos años con citología líquida	Evidencia moderada para incluir en el examen de la mujer con vida sexual activa
Exploración pélvica	Sin recomendación, se aconseja palpar los anexos durante el examen por otras razones	Mujeres 18 a 40 años: cada 1 a 3 años con prueba de Papanicolaou; >40 años, cada año	No se contempla
Autoexamen mamario	Sin recomendación	≥20, cada mes	Evidencia moderada para excluir
Examen mamario clínico	Evidencia insuficiente como único estudio sin mamografía	Mujeres 20 a 40 años: cada 3 años; >40 años, cada año	Mujeres 50 a 69 años: cada 1 a 2 años
Mamografía	Mujeres de 40 a 75 años: cada 1 a 2 años (evidencia moderada)	Mujeres ≥40, cada año	Mujeres 50 a 69 años: cada 1 a 2 años
Examen completo de la piel	Evidencia insuficiente en pro o en contra	Examen periódico	Evidencia insuficiente para incluir o excluir

[a] Resumen de los procedimientos de detección que recomiendan para la población general la *Preventive Services Task Force*, de Estados Unidos (USPSTF), la *American Cancer Society* (ACS) y la *Canadian Task Force on Prevention Health Care* (CTFPHC). Estas recomendaciones se refieren a personas asintomáticas sin factores de riesgo, excepto la edad o el sexo, en relación con la enfermedad mencionada.

general superiores al tamoxifeno como tratamiento complementario del cáncer mamario sensible a las hormonas, pero aún se están estudiando como fármacos preventivos. Las mujeres con antecedentes familiares importantes se deben someter a una prueba para buscar mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*. Las mutaciones en estos genes conllevan una probabilidad >80% de padecer cáncer mamario. La mastectomía bilateral profiláctica previene cuando menos 90% de estos cánceres, pero constituye una medida mucho más radical que el tratamiento habitual de la enfermedad. Además, la salpingooforectomía bilateral reduce el riesgo de cáncer ovárico y tubárico en cerca del 96% de las mujeres con mutaciones de *BRCA1* o *BRCA2*.

CÁNCER COLORRECTAL

Algunos factores de riesgo son la alimentación con abundantes grasas saturadas y pocas frutas y verduras, el tabaquismo y el consumo de alcohol. Otros factores de riesgo más importantes pero menos frecuentes son la enfermedad inflamatoria intestinal y ciertos trastornos genéticos como poliposis familiar (mutación autosómica dominante de la línea germinal en *APC*) y el cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (mutaciones en los genes de DNA que reparan desequilibrios *hMSH2* y *hMLH1*).

Acciones. Por lo general los pacientes con colitis ulcerosa y poliposis familiar se someten a una colectomía total. En el caso de la poliposis familiar, los antiinflamatorios no esteroideos reducen el número y tamaño de los pólipos. Son eficaces tanto el celecoxib, el sulindac e incluso el ácido acetilsalicílico, y el primero ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration*, de Estados Unidos para esta indicación. Los complementos de calcio reducen la recurrencia de los adenomas, pero todavía no se sabe si el riesgo de padecer cáncer colorrectal también disminuye y la supervivencia se prolonga. En el *Women's Health Study* se observó una reducción considerable del riesgo de cáncer colorrectal en mujeres que recibían terapia de sustitución hormonal, pero este beneficio fue contrarrestado por el aumento de los episodios trombóticos y el cáncer mamario. Se están realizando estudios para valorar los fármacos antiinflamatorios no esteroideos con y sin inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico en otros grupos con riesgo.

CÁNCER PULMONAR

Algunos factores de riesgo son tabaquismo, exposición a radiaciones, asbesto y radón.

Acciones. La única medida eficaz para prevenirlo es dejar de fumar. Se están estudiando los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores de los receptores de factor de crecimiento epidérmico. Los carotenoides, el selenio, los retinoides y el tocoferol α carecen de utilidad.

CÁNCER PROSTÁTICO

Algunos factores de riesgo son edad, antecedentes familiares y quizá el consumo de grasa en la alimentación. Los estadounidenses de raza negra tienen mayor riesgo de padecerlo. Esta enfermedad tiene una prevalencia muy alta y en las necropsias se descubre cáncer prostático en 70 a 80% de los varones mayores de 70 años.

Acciones. En un grupo de varones mayores de 55 años de edad con examen rectal normal y un antígeno prostático menor de 3 ng/ml, la administración diaria de finasterida redujo 25% la incidencia de cáncer prostático. Además la finasterida previene el avance de la hiperplasia prostática benigna. No obstante, algunos varones manifiestan reducción de la libido como efecto colateral. El estadio según la escala de Gleason de los tumores observados en varones que recibieron finasterida fue un poco mayor que el de los testigos; sin embargo, la privación androgénica altera la morfología de las células y no se sabe si la escala de Gleason constituye un indicador confiable de malignidad tumoral ante una privación androgénica. Algunos datos sugieren que el selenio y el tocoferol α reducen el riesgo de padecer cáncer prostático. En un estudio clínico sobre prevención del cáncer pulmonar,

los varones que recibieron vitamina E tuvieron una incidencia de cáncer prostático 34% menor durante el periodo de seis años que duró el estudio.

CÁNCER CERVICOUTERINO

Algunos factores de riesgo son el inicio precoz de la vida sexual activa, las parejas sexuales múltiples, el tabaquismo, la infección con virus del papiloma humano tipos 16, 18, 45 y 56.

Acciones. La práctica regular de la citología vaginal permite detectar casi todos los casos de la lesión premaligna llamada *neoplasia intraepitelial cervical.* Si se deja sin tratamiento, esta lesión puede progresar a carcinoma *in situ* y cáncer cervicouterino invasor. Se trata por medio de su escisión quirúrgica, por crioterapia o terapia con láser, que es eficaz en 80% de los casos. El riesgo de recurrencia es más alto en las mujeres mayores de 30 años, aquellas con infección previa con virus del papiloma humano y las que han recibido tratamiento por la misma razón. La vacuna contiene antígenos de las cepas 6, 11, 16 y 18 y se ha demostrado que es 100% eficaz para prevenir la infección por esas cepas del virus del papiloma humano. Se recomienda administrar esta vacuna en toda mujer de nueve a 16 años de edad y podría prevenir hasta el 70% de todos los cánceres cervicouterinos.

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Algunos factores de riesgo son tabaquismo, alcoholismo y quizá infección por el virus del papiloma humano.

Acciones. La leucoplaquia bucal es la presencia de lesiones blanquecinas en la mucosa oral y tiene una frecuencia de una a dos por cada 1 000 personas; entre 2 y 3% de estos pacientes padecerá cáncer de cabeza y cuello. Entre 30 y 40% de los individuos exhibe regresión espontánea de la leucoplaquia bucal. El tratamiento con retinoide (ácido 13-*cis*-retinoico) incrementa este índice de regresión. La vitamina A induce la remisión completa en ~50% de los pacientes. El uso de retinoides en los individuos que han sido diagnosticados con cáncer de cabeza y cuello y que recibieron tratamiento local definitivo no ha generado resultados constantes. En los primeros estudios se decía que los retinoides prevenían la aparición de un segundo tumor primario, característica frecuente del cáncer de cabeza y cuello. Sin embargo, en los estudios grandes con asignación al azar no ha sido posible confirmar este beneficio. Se están realizando otras investigaciones en las que se combinan retinoides y antiinflamatorios no esteroideos con y sin inhibidores de los receptores de factor de crecimiento epidérmico.

ORIENTACIÓN DE LOS PACIENTES SOBRE LA DETECCIÓN PRECOZ

Es posible enseñar a los pacientes para que busquen ciertas señales precoces de alerta. La *American Cancer Society* ha identificado siete signos de alerta principales de cáncer:

- Un cambio en el hábito intestinal o vesical.
- Una úlcera que no cicatriza.
- Una hemorragia o secreción anormal.
- Un tumor en la mama o en otra parte del cuerpo.
- Indigestión crónica o disfagia.
- Cambios evidentes de una verruga o lunar.
- Tos o ronquera persistente.

Para una descripción más detallada, véase Brawley OW, Kramer BS, Cap. 78, pág. 486, en HPMI-17.

215 Suspensión del tabaquismo

En Estados Unidos, cada año mueren más de 400 000 personas a causa del tabaquismo: una de cada cinco muertes en todo el país. Cerca del 40% de los fumadores muere en forma prematura a menos que abandone el hábito; en el cuadro 215-1 se enumeran las principales enfermedades que causa el tabaquismo.

ESTRATEGIA ANTE EL PACIENTE CON ADICCIÓN A LA NICOTINA

A todos los pacientes se les pregunta la razón por la que fuman, su experiencia previa en relación con el abandono del hábito y si están interesados en la actualidad en dejarlo; a los que no tienen interés se les debe alentar y motivar a que lo hagan. Hay que ofrecer un mensaje médico claro, poderoso y personalizado de que el tabaquismo constituye un problema importante de salud. Se debe establecer una fecha para renunciar en las siguientes semanas después de la consulta y alguna persona que trabaje en el consultorio debe realizar el seguimiento alrededor de la fecha fijada. La incorporación de la ayuda en el ejercicio de la medicina para que el paciente abandone el tabaquismo exige algunos cambios en la infraestructura. Algunos de éstos son:

- Agregar preguntas sobre el tabaquismo y el interés en dejar de fumar en los cuestionarios que llenan los pacientes.

CUADRO 215-1 RIESGOS RELATIVOS DE LOS FUMADORES ACTUALES

Enfermedad o problema	Fumadores actuales	
	Varones	Mujeres
Cardiopatía coronaria		
Edad 35 a 64	2.8	3.1
Edad ≥65	1.5	1.6
Accidente cerebral vascular		
Edad 35 a 64	3.3	4
Edad ≥65	1.6	1.5
Aneurisma aórtico	6.2	7.1
Obstrucción crónica de las vías respiratorias	10.6	13.1
Cáncer		
Pulmonar	23.3	12.7
Laríngeo	14.6	13
Labio, cavidad bucal, faringe	10.9	5.1
Esófago	6.8	7.8
Vejiga, otros órganos urinarios	3.3	2.2
Riñón	2.7	1.3
Páncreas	2.3	2.3
Estómago	2	1.4
Cuello uterino		1.6
Leucemia mieloide aguda	1.4	1.4
Síndrome de muerte súbita infantil		2.3
Síndrome de insuficiencia respiratoria infantil		1.3
Bajo peso al nacer		1.8

- Preguntar a los pacientes si fuman, como parte del interrogatorio inicial que lleva a cabo el personal que trabaja en el consultorio.
- Señalar al tabaquismo como un problema en el expediente médico.
- Programar el seguimiento del paciente en la fecha fijada para abandonar el hábito.

Rx Tratamiento de la adicción a la nicotina

Las normas del ejercicio clínico sugieren diversas acciones tanto farmacológicas como no farmacológicas para ayudar a dejar de fumar (**cuadro 215-2**). Existen diversos productos que sustituyen a la nicotina, parches, chicles y pastillas de nicotina que se venden sin receta, además de inhaladores nasales y bucales de nicotina que se venden con receta; estos productos se pueden utilizar durante tres a seis meses y la dosis se reduce de manera gradual a medida que aumenta la duración de la abstinencia. Algunos fármacos cuya eficacia se ha demostrado son los antidepresivos como el bupropión (300 mg diarios divididos en varias dosis durante seis meses) y la vareniclina, agonista parcial del receptor nicotínico de acetilcolina (dosis inicial, 0.5 mg diario, aumentado hasta 1 mg cada 12 h al octavo día; el tratamiento se puede prolongar hasta seis meses). La clonidina y la nortriptilina son de utilidad para individuos en los que han fracasado tratamientos de primera línea. Los antidepresivos son más eficaces en los individuos con antecedentes de síntomas depresivos. En la actualidad se recomienda ofrecer tratamiento farmacológico, casi siempre con alguna sustancia que sustituya a la nicotina y bupropión, a toda persona que lo acepte y brindar asesoramiento y otros apoyos como parte de los intentos por suspender el tabaquismo.

CUADRO 215-2 PROTOCOLO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

Acciones médicas
- Preguntar: es necesario identificar de manera sistemática en cada consulta a los individuos que utilizan tabaco
- Asesorar: hay que pedir insistentemente a los fumadores que abandonen el tabaquismo
- Identificar a los fumadores que desean suspender el hábito
- Ayudar al paciente a renunciar al hábito
- Disponer las consultas de seguimiento

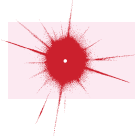
Acciones farmacológicas eficaces[a]
- Tratamientos de primera línea
  - Chicle de nicotina (1.5)
  - Parche de nicotina (1.9)
  - Inhalador nasal de nicotina (2.7)
  - Inhalador oral de nicotina (2.5)
  - Pastillas de nicotina (2.0)
  - Bupropión (2.1)
  - Vareniclina (2.7)
- Tratamientos de segunda línea
  - Clonidina (2.1)
  - Nortriptilina (3.2)

Otras acciones eficaces[a]
- Asesoramiento médico o de otro tipo (10 min) (1.3)
- Programas intensivos para renunciar al tabaquismo (cuando menos 4 a 7 sesiones de 20 a 30 min de duración a intervalos de 2 y de preferencia 8 semanas) (2.3)
- Sistema para identificar el tabaquismo con bases clínicas (3.1)
- Asesoramiento por personal que no es médico y apoyo social de la familia y los amigos
- Asesoramiento telefónico (1.2)

[a] La cifra que aparece después de la acción corresponde al múltiplo del éxito en la suspensión del tabaquismo en comparación con la falta de acciones.

PREVENCIÓN

Alrededor del 90% de los fumadores empieza a fumar durante la adolescencia; la prevención debe empezar en una etapa muy precoz, de preferencia durante la primaria. Los médicos que tratan a adolescentes deben conocer la prevalencia de este problema e identificar si sus pacientes usan tabaco, así como reforzar el hecho de que la mayoría de los adolescentes y adultos no fuma y explicar que todos los tipos de tabaco son tanto adictivos como nocivos.



Para una descripción más detallada, véase Burns DM, Cap. 390, pág. 2736, en HPMI-17.

216 Salud de la mujer

Las causas más frecuentes de muerte tanto en varones como en mujeres son las cardiopatías y el cáncer, donde el cáncer pulmonar constituye la causa principal de muerte por cáncer, no obstante la creencia de que el cáncer de mama es la causa más frecuente de muerte en la mujer. Estas creencias erróneas perpetúan la atención incorrecta hacia los factores de riesgo que se pueden modificar en la mujer, como dislipidemia, hipertensión y tabaquismo. Además, puesto que las mujeres en Estados Unidos viven un promedio de 5.2 años más que los varones, la mayor parte de la carga de la enfermedad por numerosos trastornos ligados a la edad recae en mujeres. Para obtener una descripción más detallada sobre la transición menopáusica y la terapia de sustitución hormonal posmenopáusica, véase el capítulo 184.

DIFERENCIAS DE GÉNERO EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (Véase también capítulo 192)

La enfermedad de Alzheimer es dos veces más frecuente en mujeres que en varones debido a que las mujeres son más longevas y por algunas diferencias de género en cuanto al tamaño del cerebro, así como su estructura y organización funcional. En algunos casos, la terapia de sustitución hormonal deteriora la función cognitiva y acelera la enfermedad de Alzheimer.

CARDIOPATÍA CORONARIA (Véase también capítulo 126)

La presentación de la cardiopatía coronaria es diferente en las mujeres, quienes suelen ser entre 10 y 15 años mayores que los varones con el mismo problema y es más probable que padezcan otras enfermedades como hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva y diabetes. Con más frecuencia las mujeres padecen síntomas atípicos como náusea, vómito, indigestión y dolor en la parte superior de la espalda. Los médicos tienen menos probabilidades de sospechar de una cardiopatía en la mujer con dolor torácico y de realizar procedimientos cardiacos tanto diagnósticos como terapéuticos en la mujer. Los factores de riesgo convencionales de cardiopatía coronaria son los mismos en varones y mujeres, si bien las mujeres se someten a menos maniobras destinadas a reducir sus factores de riesgo modificables que los varones.

DIABETES MELLITUS (Véase también capítulo 182)

La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 es similar en las mujeres y en los varones. Tanto el síndrome de ovarios poliquísticos como la diabetes mellitus gestacional son enfermedades frecuentes en las premenopáusicas que aumentan el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2. Las premenopáusicas con diabetes mellitus tienen un índice de cardiopatía coronaria igual al de los varones.

HIPERTENSIÓN (Véase también el cap. 124)

La hipertensión, como trastorno asociado a la edad, es más frecuente en mujeres que en varones después de los 60 años. Al parecer, los antihipertensivos son igual de eficaces en varones y en mujeres, pero las mujeres manifiestan más efectos colaterales.

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS (Véase también el cap. 167)

La mayor parte de las enfermedades autoinmunitarias es más frecuente en mujeres que en varones; dichas enfermedades comprenden las autoinmunitarias de tiroides y de hígado, lupus, artritis reumatoide, esclerodermia, esclerosis múltiple y púrpura trombocitopénica idiopática. Aún se desconoce el mecanismo de estas diferencias de género.

INFECCIÓN POR EL VIH (Véase también el cap. 112)

El contacto heterosexual con una pareja en riesgo constituye el método de transmisión más frecuente del VIH. En las mujeres con el VIH, las cifras de células CD4 descienden con mayor rapidez que en los varones. Otras enfermedades de transmisión sexual, como la infección por clamidia y la gonorrea, constituyen causas importantes de esterilidad en la mujer, y el virus del papiloma predispone al cáncer cervicouterino.

OBESIDAD (Véase también el cap. 181)

La prevalencia de la obesidad es más alta en la mujer que en el varón, en parte por los factores de riesgo singulares del embarazo y la menopausia. Además, la distribución de la grasa difiere según el sexo: un patrón glúteo y femoral en las mujeres, y una distribución central en los varones. La obesidad aumenta el riesgo en la mujer de padecer cáncer mamario y endometrial posmenopáusicos, en parte debido a la aromatización de los andrógenos en el tejido adiposo para convertirlos en estrona.

OSTEOPOROSIS (Véase también el cap. 186)

La osteoporosis es mucho más frecuente en las posmenopáusicas que en los varones de edad similar porque éstos acumulan más masa ósea y pierden hueso con mayor lentitud que la mujer. Además, las diferencias en cuanto al consumo de calcio y la concentración de vitamina D y estrógenos contribuye a las diferencias de género en la formación y degradación de hueso.

FARMACOLOGÍA

En general, la mujer tiene un peso corporal menor, órganos más pequeños, mayor porcentaje de grasa corporal y menor cantidad de agua corporal total que el varón. Tanto los esteroides gonadales como la fase del ciclo menstrual y el embarazo alteran las acciones de los fármacos. Además, las mujeres consumen más medicamentos que los varones, incluidos los que se venden sin receta y los complementos. Quizá el hecho de que utilizan más medicamentos, combinado con las diferencias biológicas, contribuye a la frecuencia más alta de reacciones adversas que se observa en la mujer.

TRASTORNOS PSICOLÓGICOS (Véanse también los caps. 206 y 208)

La depresión, la ansiedad y los trastornos de la alimentación (bulimia y anorexia nerviosa) son más frecuentes en la mujer que en el varón. Cerca del 10% de las mujeres padece depresión durante el embarazo y del 10 al 15% durante el puerperio.

TRASTORNOS DEL SUEÑO (Véase también el cap. 45)

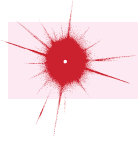
Durante el sueño, en la mujer aumenta la actividad de ondas lentas, aparecen diferencias en la cronología de la actividad delta y aumenta el número de husos del sueño. En ellas, la prevalencia de apnea del sueño es menor.

ABUSO DE SUSTANCIAS Y TABAQUISMO (Véase también el cap. 209)

El abuso de sustancias es más frecuente en varones que en mujeres; sin embargo, es menos probable que una mujer alcohólica sea diagnosticada y busque ayuda. Cuando lo hacen, es más probable que acudan a un médico que a una institución especializada en este tratamiento. Las mujeres alcohólicas beben menos que los varones alcohólicos, pero exhiben el mismo grado de deterioro. Más varones que mujeres fuman tabaco, pero la prevalencia del tabaquismo está descendiendo con mayor rapidez en los varones que en las mujeres.

VIOLENCIA CONTRA LA MUJER

La violencia doméstica constituye la causa más frecuente de lesión física en la mujer. Estas mujeres manifiestan dolor abdominal crónico, cefalea, abuso de sustancias y trastornos de la alimentación, además de las manifestaciones evidentes como traumatismos. Uno de los delitos que se cometen con más frecuencia contra la mujer es la agresión sexual, que es más probable que provenga del cónyuge, ex cónyuge o algún conocido, que de un extraño.



Para una descripción más detallada, véase Dunaif A, Cap. 6, pág. 39, en HPMI-17.

SECCIÓN 17 REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS

217 Reacciones adversas a los medicamentos

Las reacciones adversas a los medicamentos constituyen uno de los problemas principales que se observan en la clínica y representan una causa frecuente de hospitalización. Se observan más a menudo en los pacientes que reciben muchos fármacos y son consecuencia de:

- Errores en la autoadministración de medicamentos recetados (muy común en ancianos).
- Exageración del efecto farmacológico buscado (p. ej., hipotensión en un paciente que recibe antihipertensivos).
- Administración simultánea de fármacos con efectos sinérgicos (p. ej., ácido acetilsalicílico y warfarina).
- Reacciones citotóxicas (p. ej., necrosis hepática por paracetamol).
- Mecanismos inmunitarios (p. ej., trombocitopenia por quinidina, lupus eritematoso generalizado por hidralazina).
- Defectos enzimáticos genéticos (p. ej., anemia hemolítica inducida por primaquina en caso de deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato).
- Reacciones idiosincrásicas (p. ej., anemia aplásica por cloranfenicol).

Reconocimiento. Los antecedentes tienen importancia fundamental. Hay que tener en cuenta:

- La posibilidad de que algún fármaco de venta sin receta o una sustancia tópica sea la causa.
- Las reacciones previas a fármacos idénticos.
- La relación temporal entre la aplicación del fármaco y la aparición de manifestaciones clínicas.
- La desaparición de las manifestaciones cuando se interrumpe el fármaco o se reduce la dosis.
- La recurrencia de las manifestaciones al administrar de nuevo con cautela (reacciones menos peligrosas).
- *Muy pocas veces:* 1) anormalidades bioquímicas, por ejemplo, deficiencia eritrocítica de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato como causa de anemia hemolítica medicamentosa; 2) anticuerpos séricos anormales en un paciente con agranulocitosis, trombocitopenia y anemia hemolítica.

En el cuadro 217-1 se enumeran las manifestaciones clínicas de los efectos adversos de ciertos fármacos. Esta lista no pretende ser completa ni exhaustiva.

CUADRO 217-1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS

Manifestaciones en múltiples aparatos y sistemas	
Anafilaxia	**Angioedema**
Cefalosporinas	Inhibidores de la ACE
Dextrano	**Enfermedad del suero**
Fármacos o medios de contraste con yodo	Ácido acetilsalicílico
Insulina	Penicilinas
Lidocaína	Propiltiouracilo
Penicilinas	Sulfonamidas
Procaína	**Fármacos que inducen lupus eritematoso**
	Cefalosporinas

(*continúa*)

CUADRO 217-1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS (*CONTINUACIÓN*)

Manifestaciones en múltiples aparatos y sistemas (*continuación*)

Fenitoína
Hidralazina
Isoniazida
Metildopa
Procainamida
Quinidina
Sulfonamidas
Tiouracilo
Yoduros

Fiebre
Ácido aminosalicílico
Anfotericina B
Antihistamínicos
Penicilinas

Hiperpirexia
Antipsicóticos

Manifestaciones endocrinas

Alteraciones de las pruebas de función tiroidea
Acetazolamida
Amiodarona
Anticonceptivos orales
Clofibrato
Clorpropamida
Colestipol y ácido nicotínico
Fenilbutazona
Fenitoína
Fenotiazinas
Litio
Sales de oro
Sulfonamidas
Tolbutamida
Yoduros

Disfunción sexual
Anticonceptivos orales
Bloqueadores β
Clonidina
Diuréticos
Guanetidina
Litio
Metildopa
Sedantes
Tranquilizantes mayores

Galactorrea (también pueden causar amenorrea)
Antidepresivos tricíclicos
Fenotiazinas
Metildopa

Ginecomastia
Antagonistas de los conductos del calcio
Digital
Espironolactona
Estrógenos
Fenitoína
Griseofulvina
Isoniazida
Metildopa
Testosterona

Síndrome similar al de Addison
Busulfán
Cetoconazol

Manifestaciones metabólicas

Acidosis metabólica
Acetazolamida
Espironolactona
Paraldehído
Salicilatos

Hiberbilirrubinemia
Rifampicina

Hipercalciemia
Antiácidos con álcalis absorbibles
Tiazidas
Vitamina D

Hiperglucemia
Ácido etacrínico
Anticonceptivos orales
Clortalidona
Diazóxido
Encainida
Furosemida
Glucocorticoides
Hormona del crecimiento
Tiazidas

Hiperuricemia
Ácido acetilsalicílico

(*continúa*)

Manifestaciones metabólicas (*continuación*)

- Ácido etacrínico
- Citotóxicos
- Furosemida
- Hiperalimentación
- Tiazidas

Hiperpotasiemia

- Amilorida
- Citotóxicos
- Espironolactona
- Heparina
- Inhibidores de la ACE
- Litio
- Preparaciones de potasio incluidos los sustitutos de sal
- Sal de potasio de fármacos
- Sobredosis de digitálicos
- Succinilcolina
- Triamtereno

Hiponatriemia

1. Dilucional
   - Carbamazepina
   - Ciclofosfamida
   - Clorpropamida
   - Diuréticos
   - Vincristina
2. Pérdida de sal

Hipopotasiemia

- Abuso de laxantes
- Alcalosis por álcalis
- Anfotericina B
- Diuréticos
- Diuréticos osmóticos
- Gentamicina
- Insulina
- Mineralocorticoides, algunos glucocorticoides
- Simpaticomiméticos
- Teofilina
- Tetraciclina
- Vitamina B_{12}

Hipoglucemia

- Hipoglucemiantes orales
- Insulina
- Quinina

Manifestaciones dermatológicas

Acné

- Anabólicos y esteroides andrógenos
- Anticonceptivos orales
- Bromuro
- Glucocorticoides
- Isoniazida
- Yoduros

Alopecia

- Anticonceptivos orales (abstinencia)
- Citotóxicos
- Etionamida
- Heparina

Dermatitis exfoliativa

- Barbitúricos
- Fenilbutazona
- Fenitoína
- Penicilinas
- Quinidina
- Sales de oro
- Sulfonamidas

Eccema

- Anestésicos locales tópicos
- Antihistamínicos tópicos
- Antimicrobianos tópicos
- Captoprilo
- Conservadores de cremas y lociones
- Lanolina

Eritema multiforme o síndrome de Stevens-Johnson

- Barbitúricos
- Clorpropamida
- Codeína
- Penicilinas
- Fenilbutazona
- Fenitoína
- Salicilatos
- Sulfonamidas
- Sulfonas
- Tetraciclinas
- Tiazidas

Eritema nudoso

- Anticonceptivos orales
- Penicilinas
- Sulfonamidas

Eritemas (inespecíficos)

- Alopurinol
- Ampicilina

(*continúa*)

CUADRO 217-1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS (*CONTINUACIÓN*)

Manifestaciones dermatológicas (*continuación*)

- Barbitúricos
- Fenitoína
- Indapamida
- Metildopa

Erupciones liquenoides

- Ácido aminosalicílico
- Antipalúdicos
- Clorpropamida
- Fenotiazinas
- Metildopa
- Sales de oro

Erupciones por medicamentos fijos

- Barbitúricos
- Captoprilo
- Fenilbutazona
- Quinina
- Salicilatos
- Sulfonamidas

Fotodermatitis

- Ácido nalidíxico
- Anticonceptivos orales
- Captoprilo
- Clordiazepóxido
- Fenotiazinas
- Furosemida
- Griseofulvina
- Sulfonamidas
- Sulfonilureas
- Tetraciclinas, en especial demeclociclina
- Tiazidas

Hiperpigmentación

- Anticonceptivos orales
- Bleomicina
- Busulfán
- Ciclofosfamida
- Cloroquina y otros antipalúdicos
- Corticotropina
- Fenotiazinas
- Hipervitaminosis A
- Sales de oro

Necrosis cutánea

- Warfarina

Necrólisis epidérmica tóxica (*bullosa*)

- Ácido nalidíxico
- Alopurinol
- Barbitúricos
- Bromuro
- Fenilbutazona
- Fenitoína
- Penicilinas
- Sulfonamidas
- Yoduros

Púrpura (véase también **Trombocitopenia**)

- Ácido acetilsalicilico
- Alopurinol
- Ampicilina
- Glucocorticoides

Urticaria

- Ácido acetilsalicílico
- Barbitúricos
- Captoprilo
- Enalaprilo
- Penicilinas
- Sulfonamidas

Manifestaciones hematológicas

Agranulocitosis (véase también **Pancitopenia**)

- Antidepresivos tricíclicos
- Captoprilo
- Carbimazol
- Citotóxicos
- Cloranfenicol
- Fenilbutazona
- Fenotiazinas
- Indometacina
- Metimazol
- Oxifenbutazona
- Propiltiouracilo
- Sales de oro
- Sulfonamidas
- Tolbutamida

Anemia hemolítica

- Ácido aminosalicílico
- Ácido mefenámico
- Cefalosporinas
- Clorpromazina
- Dapsona
- Fenacetina
- Insulina
- Isoniazida
- Levodopa
- Melfalán
- Metildopa

(*continúa*)

Manifestaciones hematológicas (*continuación*)

- Penicilinas
- Procainamida
- Quinidina
- Rifampicina
- Sulfonamidas

Anemias hemolíticas en deficiencia de G6PD
- Véase el cuadro 66-3

Anemia megaloblástica
- Antagonistas del folato
- Anticonceptivos orales
- Fenitoína
- Fenobarbital
- Óxido nitroso
- Primidona
- Triamtereno
- Trimetoprim

Anormalidades de la coagulación/hipotrombinemia
- Cefamandol
- Cefoperazona
- Moxalactam

Aplasia eritrocítica pura
- Azatioprina
- Clorpropamida
- Fenitoína
- Isoniazida

Eosinofilia
- Ácido aminosalicílico
- Clorpropamida
- Estolato de eritromicina
- Imipramina
- L-triptófano
- Metotrexato
- Nitrofurantoína
- Procarbazina
- Sulfonamidas

Leucocitosis
- Glucocorticoides
- Litio

Linfadenopatía
- Fenitoína
- Primidona

Pancitopenia (anemia aplásica)
- Carbamazepina
- Citotóxicos
- Cloranfenicol
- Fenilbutazona
- Fenitoína
- Mefenitoína
- Quinacrina
- Sales de oro
- Sulfonamidas
- Trimetadiona
- Zidovudina (AZT)

Trombocitopenia (véase también **Pancitopenia**)
- Acetazolamida
- Ácido acetilsalicílico
- Carbamazepina
- Carbenicilina
- Clorpropamida
- Clortalidona
- Fenilbutazona
- Fenitoína y otras hidantoínas
- Furosemida
- Heparina
- Indometacina
- Isoniazida
- Metildopa
- Moxalactam
- Quinidina
- Quinina
- Sales de oro
- Tiazidas
- Ticarcilina

Manifestaciones cardiovasculares

Arritmias
- Adriamicina
- Antiarrítmicos
- Anticolinesterasas
- Antidepresivos tricíclicos
- Atropina
- Bloqueadores β
- Digitálicos
- Emetina
- Fenotiazinas
- Hormona tiroidea
- Litio
- Simpaticomiméticos
- Verapamilo

Bloqueo AV
- Clonidina
- Metildopa
- Verapamilo

Exacerbaciones de la angina
- Bloqueadores α
- Ergotamina
- Hidralazina
- Interrupción de bloqueadores β
- Metisergida

(*continúa*)

CUADRO 217-1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS (*CONTINUACIÓN*)

Manifestaciones cardiovasculares (*continuación*)

- Minoxidil
- Nifedipina
- Oxitocina
- Tiroxina excesiva
- Vasopresina

Hipertensión

- Anticonceptivos orales
- Antidepresivos tricíclicos con simpaticomiméticos
- Antiinflamatorios no esteroideos
- Ciclosporina
- Corticotropina
- Glucocorticoides
- Inhibidores de la monoaminooxidasa con simpaticomiméticos
- Interrupción de la clonidina
- Simpaticomiméticos

Hipotensión

- Antagonistas del calcio
- Diuréticos
- Fenotiazinas
- Levodopa
- Morfina
- Nitroglicerina
- Protamina
- Quinidina
- Sangre citratada

Miocardiopatía

- Adriamicina
- Daunorrubicina
- Emetina
- Fenotiazinas
- Litio
- Simpaticomiméticos
- Sulfonamidas

Pericarditis

- Emetina
- Hidralazina
- Metisergida
- Procainamida

Retención de líquidos o insuficiencia cardiaca congestiva

- Antagonistas del calcio
- Bloqueadores β
- Esteroides
- Estrógenos
- Fenilbutazona
- Indometacina
- Manitol
- Minoxidil

Tromboembolias

- Anticonceptivos orales

Manifestaciones respiratorias

Edema pulmonar

- Heroína
- Medio de contraste
- Metadona
- Propoxifeno

Infiltrados pulmonares

- Aciclovir
- Amiodarona
- Azatioprina
- Bleomicina
- Busulfán
- Carmustina (BCNU)
- Ciclofosfamida
- Clorambucilo
- Melfalán
- Metisergida
- Metotrexato
- Mitomicina C
- Nitrofurantoína
- Procarbazina
- Sulfonamidas

Obstrucción de vías respiratorias

- Antiinflamatorios no esteroideos
- Bloqueadores β
- Cefalosporinas
- Colinérgicos
- Estreptomicina
- Penicilinas
- Pentazocina
- Tartrazina (fármacos con colorante amarillo)

Tos

- Inhibidores de la ACE

(*continúa*)

Manifestaciones digestivas

Daño hepatocelular difuso
- Ácido aminosalicílico
- Alopurinol
- Cetoconazol
- Dapsona
- Estolato de eritromicina
- Etionamida
- Fenazopiridina
- Fenitoína
- Gliburida
- Halotano
- Inhibidores de la monoaminooxidasa
- Isoniazida
- Metildopa
- Metimazol
- Metotrexato
- Metoxiflurano
- Niacina
- Nifedipina
- Nitrofurantoína
- Paracetamol
- Propiltiouracilo
- Propoxifeno
- Rifampicina
- SalicilatosValproato de sodio
- Sulfonamidas
- Tetraciclinas
- Verapamilo
- Zidovudina

Diarrea o colitis
- Antibióticos (amplio espectro)
- Colchicina
- Digitálicos
- Magnesio en los antiácidos
- Metildopa

Enfermedades bucales
1. Hiperplasia gingival
   - Antagonistas del calcio
   - Ciclosporina
   - Fenitoína
2. Edema de las glándulas salivales
   - Bretilio
   - Clonidina
   - Fenilbutazona
   - Guanetidina
   - Yoduros
3. Trastornos del gusto
   - Biguanidas
   - Captoprilo
   - Griseofulvina
   - Litio
   - Metronidazol
   - Penicilamina
   - Rifampicina
4. Úlceras
   - Ácido acetilsalicílico
   - Citotóxicos
   - Isoproterenol (sublingual)
   - Pancreatina
   - Violeta de genciana

Estreñimiento o íleo
- Antidepresivos tricíclicos
- Carbonato de calcio
- Fenotiazinas
- Hidróxido de aluminio
- Opiáceos
- Resinas de intercambio iónico
- Sulfato de bario
- Sulfato ferroso
- Verapamilo

Ictericia colestásica
- Andrógenos
- Anticonceptivos orales
- Clorpropamida
- Esteroides anabólicos
- Estolato de eritromicina
- Fenotiazinas
- Metimazol
- Nitrofurantoína
- Sales de oro

Malabsorción
- Ácido aminosalicílico
- Antibióticos (amplio espectro)
- Citotóxicos
- Colchicina
- Colestipol
- Colestiramina
- Fenitoína
- Fenobarbital
- Neomicina

Náusea o vómito
- Cloruro de potasio
- Digitálicos
- Estrógenos
- Levodopa
- Opiáceos
- Sulfato ferroso
- Teofilina
- Tetraciclinas

Pancreatitis
- Ácido etacrínico
- Anticonceptivos orales
- Azatioprina
- Furosemida
- Glucocorticoides
- Opiáceos
- Sulfonamidas
- Tiazidas

(*continúa*)

CUADRO 217-1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS (*CONTINUACIÓN*)

Manifestaciones digestivas (*continuación*)

Úlceras intestinales
- Preparaciones sólidas a base de KCl
- Úlcera péptica o hemorragia
- Ácido acetilsalicílico
- Ácido etacrínico
- Antiinflamatorios no esteroideos
- Glucocorticoides

Manifestaciones renales/urinarias

Acidosis tubular renal
- Acetazolamida
- Anfotericina B
- Tetraciclina degradada

Cálculos
- Acetazolamida
- Vitamina D

Cistitis hemorrágica
- Ciclofosfamida

Defecto concentrador con poliuria (o diabetes insípida nefrógena)
- Demeclociclina
- Litio
- Metoxiflurano
- Vitamina D

Disfunción renal
- Antiinflamatorios no esteroideos
- Ciclosporina
- Triamtereno

Disfunción vesical
- Anticolinérgicos
- Antidepresivos tricíclicos
- Disopiramida
- Inhibidores de la monoaminooxidasa

Necrosis tubular
- Aminoglucósidos
- Anfotericina B
- Ciclosporina
- Colistina
- Medios de contraste yodados
- Metoxiflurano
- Polimixinas
- Sulfonamidas
- Tetraciclinas

Nefritis intersticial
- Alopurinol
- Fenindiona
- Furosemida
- Penicilinas, en especial meticilina
- Sulfonamidas
- Tiazidas

Nefropatías
- Por analgésicos (p. ej., fenacetina)

Síndrome nefrótico
- Captoprilo
- Fenindiona
- Penicilamina
- Probenecid
- Sales de oro

Uropatía obstructiva
- Extrarrenal: metisergida
- Intrarrenal: citotóxicos

Manifestaciones neurológicas

Accidente vascular cerebral
- Anticonceptivos orales

Cefalea
- Ergotamina (interrupción)
- Hidralazina
- Indometacina
- Trinitrato de glicerilo

Convulsiones
- Ácido nalidíxico
- Analépticos
- Anfetaminas
- Antidepresivos tricíclicos
- Fenotiazinas
- Fisostigmina
- Isoniazida
- Lidocaína
- Litio
- Penicilinas
- Teofilina
- Vincristina

Efectos extrapiramidales
- Anticonceptivos orales
- Antidepresivos tricíclicos
- Butirofenonas, (p. ej., haloperidol
- Fenotiazinas
- Levodopa
- Metildopa
- Metoclopramida

(*continúa*)

Manifestaciones neurológicas (*continuación*)

Exacerbación de la miastenia
- Aminoglucósidos
- Polimixinas

Neuropatía periférica
- Ácido nalidíxico
- Amiodarona
- Antidepresivos tricíclicos
- Clofibrato
- Cloranfenicol
- Cloroquina
- Clorpropamida
- Demeclociclina
- Disopiramida
- Estreptomicina
- Etambutol
- Etionamida
- Fenitoína
- Glutetimida
- Hidralazina
- Isoniazida
- Metisergida
- Metronidazol
- Nitrofurantoína
- Polimixina, colistina
- Procarbazina
- Tolbutamida
- Vincristina

Seudotumor cerebral (o hipertensión intracraneal)
- Amiodarona
- Anticonceptivos orales
- Glucocorticoides, mineralocorticoides
- Hipervitaminosis A
- Tetraciclinas

Manifestaciones oculares

Cataratas
- Busulfán
- Clorambucilo
- Glucocorticoides
- Fenotiazinas

Discromatopsias
- Barbitúricos
- Digitálicos
- Estreptomicina
- Metacualona
- Tiazidas

Edema corneal
- Anticonceptivos orales

Glaucoma
- Midriáticos
- Simpaticomiméticos

Neuritis óptica
- Ácido aminosalicílico
- Cloranfenicol
- Estreptomicina
- Etambutol
- Fenilbutazona
- Fenotiazinas
- Isoniazida
- Penicilamina
- Quinina

Opacidades corneales
- Cloroquina
- Indometacina
- Vitamina D

Retinopatía
- Cloroquina
- Fenotiazinas

Manifestaciones óticas

Hipoacusia
- Ácido acetilsalicílico
- Ácido etacrínico
- Aminoglucósidos
- Bleomicina
- Cloroquina
- Eritromicina
- Furosemida
- Nortriptilina
- Quinina

Trastornos vestibulares
- Aminoglucósidos
- Quinina

(*continúa*)

CUADRO 217-1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS (*CONTINUACIÓN*)

Manifestaciones musculoesqueléticas

Alteraciones óseas
1. Osteoporosis
   - Glucocorticoides
   - Heparina
2. Osteomalacia
   - Anticonvulsivos
   - Glutetimida
   - Hidróxido de aluminio

Miopatías o mialgias
- Anfotericina B
- Anticonceptivos orales
- Clofibrato
- Cloroquina
- Glucocorticoides

Miositis
- Gemfibrozilo
- Lovastatina

Manifestaciones psiquiátricas

Alteraciones del sueño
- Anorexígenos
- Inhibidores de la monoaminooxidasa
- Levodopa
- Simpaticomiméticos

Alucinaciones
- Amantadina
- Antidepresivos tricíclicos
- Bloqueadores β
- Levodopa
- Meperidina
- Narcóticos
- Pentazocina

Delirio o confusión
- Amantadina
- Aminofilina
- Anticolinérgicos
- Antidepresivos
- Cimetidina
- Digitálicos
- Fenotiazinas
- Glucocorticoides
- Isoniazida
- Levodopa
- Metildopa
- Penicilinas
- Sedantes e hipnóticos

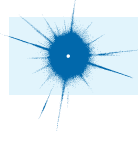
Depresión
- Antihipertensivos de acción central (reserpina, metildopa, clonidina)
- Bloqueadores β
- Glucocorticoides
- Interrupción de anfetaminas
- Levodopa

Hipomanía, manía o excitación
- Antidepresivos tricíclicos
- Glucocorticoides
- Inhibidores de la monoaminooxidasa
- Levodopa
- Simpaticomiméticos

Reacciones esquizoides o paranoides
- Ácido lisérgico
- Anfetaminas
- Antidepresivos tricíclicos
- Bromuro
- Glucocorticoides
- Inhibidores de la monoaminooxidasa
- Levodopa

Somnolencia
- Ansiolíticos
- Antidepresivos tricíclicos
- Antihistamínicos
- Clonidina
- Metildopa
- Tranquilizantes mayores

Fuente: Adaptado de AJJ Wood: HPMI-15, págs. 432-436.



Para una descripción más detallada, véase Roden DM, Cap. 5, pág. 27, en HPMI-17; Wood AJJ, Cap. 71, pág. 430, en HPMI-15.

SECCIÓN 18 VALORES DE LABORATORIO

218 Valores de laboratorio de importancia clínica

COMENTARIOS INTRODUCTORIOS

En la preparación del apéndice, los autores tuvieron en cuenta el hecho de que se utiliza el sistema de unidades internacionales (*système international d'unités,* SI) en casi todos los países y en algunas revistas científicas médicas. Sin embargo, algunos laboratorios clínicos siguen informando los valores en unidades "convencionales". Por lo tanto, en el apéndice se proporcionan los dos sistemas.

VALORES DE REFERENCIA PARA LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

(**Cuadros 218-1** a **218-5**.)

CUADRO 218-1 HEMATOLOGÍA Y COAGULACIÓN

Análito	Muestra[a]	Unidades SI	Unidades convencionales
Agregación de plaquetas	PRP	No aplicable	Agregación >65% en respuesta a difosfato de adenosina, adrenalina, colágeno, ristocetina y ácido araquidónico
Cifra de plaquetas	WB	165-415 × 10^9/L	165-415 × 10^3/mm^3
Cifra de reticulocitos	WB		
Varones adultos		0.008-0.023 eritrocitos	0.8-2.3% eritrocitos
Mujeres adultas		0.008-0.020 eritrocitos	0.8-2.0% eritrocitos
Cifras de eosinófilos	WB	150-300/μl	150–300/mm^3
Cifras de eritrocitos	WB		
Varones adultos		4.30-5.60 × 10^{12}/L	4.30-5.60 × 10^6/mm^3
Mujeres adultas		4.00-5.20 × 10^{12}/L	4.00-5.20 × 10^6/mm^3
Concentración de hemoglobina corpuscular media (MCHC)	WB	323-359 g/L	32.3-35.9 g/100 ml
Deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (eritrocito)	WB	<2 400 s	<40 min
Dímero D	P	0.22-0.74 μg/ml	0.22-0.74 μg/ml
Electroforesis de hemoglobina	WB		
Hemoglobina A		0.95-0.98	95-98%
Hemoglobina A_2		0.015-0.031	1.5-3.1%
Hemoglobina F		0-0.02	0-2.0%
Otras hemoglobinas además de A, A_2 o F		Ausente	Ausente
Eosinófilos totales	WB	150-300 × 10^6/L	150-300/mm^3
Fibrinógeno	P	2.33-4.96 g/L	233-496 mg/100 ml

Fragilidad osmótica de eritrocitos	WB		
Directa		0.0035-0.0045	0.35-0.45%
Índice		0.0030-0.0065	0.30-0.65%
Hematócrito	WB		
Varones adultos		0.388-0.464	38.8-46.4
Mujeres adultas		0.354-0.444	35.4-44.4
Hemoglobina			
Plasma	P	6-50 mg/L	0.6-5.0 mg/100 ml
Sangre entera	WB		
Varones adultos		133-162 g/L	13.3-16.2 g/100 ml
Mujeres adultas		120-158 g/L	12.0-15.8 g/100 ml
Hemoglobina corpuscular media (MCH)	WB	26.7-31.9 pg/célula	26.7-31.9 pg/célula
Hemoglobina corpuscular media de reticulocitos (CH)	WB	24-36 pg	24-36 pg
Inhibidor del activador del plasminógeno 1	P	4-43 µg/L	4-43 ng/ml
Leucocitos			
Fosfatasa alcalina (LAP)	WB	0.2-1.6 µkat/L	13-100 µ/L
Cifras (leucocitos)	WB	3.54-9.06 × 10^9/L	3.54-9.06 × 10^3/mm^3
Longevidad de eritrocitos	WB		
Supervivencia normal		120 días	120 días
Marcados con cromo, semivida ($t_{1/2}$)		25-35 días	25-35 días
Plaquetas, volumen medio	WB	6.4-11 fL	6.4-11.0 μm^3
Plasminógeno	P		
Antígeno		84-140 mg/L	8.4-14.0 mg/100 ml
Funcional		0.70-1.30	70-130%
Productos de degradación de fibrina o fibrinógeno	P	0-1 mg/L	0-1 µg/ml

CUADRO 218-1 HEMATOLOGÍA Y COAGULACIÓN (*CONTINUACIÓN*)

Análito	Muestra[a]	Unidades SI	Unidades convencionales
Proteína C	P		
Antígeno total		0.70-1.40	70-140%
Funcional		0.70-1.30	70-130%
Proteína S	P		
Antígeno total		0.70-1.40	70-140%
Funcional		0.65-1.40	65-140%
Antígeno libre		0.70-1.40	70-140%
Prueba de drepanocito	WB	Negativo	Negativo
Recuento diferencial	WB		
Neutrófilos		0.40-0.70	40-70%
Bandas		0.0-0.05	0-5%
Linfocitos		0.20-0.50	20-50%
Monocitos		0.04-0.08	4-8%
Eosinófilos		0.0-0.6	0-6%
Basófilos		0.0-0.02	0-2%
Tasa de eritrosedimentación	WB		
Mujeres		0-20 mm/h	0-20 mm/h
Varones		0-15 mm/h	0-15 mm/h
Tiempo de protrombina	P	12.7-15.4 s	12.7-15.4 s
Tiempo de trombina	P	15.3-18.5 s	15.3-18.5 s
Tiempo de tromboplastina parcial, activado	P	26.3-39.4 s	26.3-39.4 s
Viscosidad			
Plasma	P	1.7-2.1	1.7-2.1
Suero	S	1.4-1.8	1.4-1.8
Volumen corpuscular medio (MCV)	WB	79-93.3 fl	79-3.3 μm^3
Volumen plaquetario medio (MPV)	WB	9.00-12.95 fl	9.00-12.95 μm^3

[a] P, plasma; JF, líquido articular; PRP, plasma rico en plaquetas; S, suero; WB, sangre entera.

CUADRO 218-2 QUÍMICA CLÍNICA E INMUNOLOGÍA

Análito	Muestra[a]	Unidades SI	Unidades convencionales
Acetoacetato	P	20-99 mol/L	0.2-1.0 mg/100 ml
Ácido 5-hidroxiindolacético [5-HIAA]	U	10.5-36.6 µmol/día	2-7 mg/día
Ácido vainillilmandélico (VMA)	U, 24	<30 µmol/día	<6 mg/día
Ácido úrico	S		
Mujeres		0.15-0.33 µmol/L	2.5-5.6 mg/100 ml
Varones		0.18-0.41 µmol/L	3.1-7.0 mg/100 ml
Ácidos grasos, libres (no esterificados)	P	<0.28-0.89 mmol/L	<8-25 mg/100 ml
Adrenocorticotropina (ACTH)	P	1.3-16.7 pmol/L	6.0-76.0 pg/ml
Alanina aminotransferasa (AST, SGPT)	S	0.12-0.70 µkat/L	7-41 U/L
Albúmina	S		
Mujeres		41-53 g/L	4.1-5.3 g/100 ml
Varones		40-50 g/L	4.0-5.0 g/L
Aldolasa	S	26-138 nkat/L	1.5-8.1 U/L
Aldosterona (adultos)			
Supina, alimentación con sodio normal	S, P	55-250 pmol/L	2-9 ng/100 ml
Vertical, alimentación con sodio normal	S, P		Aumento de 2 a 5 tantos con respecto al valor en posición supina
Supina, alimentación baja en sodio	S, P		Aumento de 2 a 5 tantos con respecto a la concentración de sodio normal en la alimentación
	U	6.38-58.25 nmol/día	2.3-21.0 µg/24 h
Amilasa (dependiente del método)	S	0.34-1.6 µkat/L	20-96 U/L
Amoniaco, como NH_3	P	11-35 µmol/L	19-60 µg/100 ml
Androstenediona (adultos)	S	1.75-8.73 nmol/L	50-250 ng/100 ml

CUADRO 218-2 QUÍMICA CLÍNICA E INMUNOLOGÍA (*CONTINUACIÓN*)

Análito	Muestra[a]	Unidades SI	Unidades convencionales
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	S		
No fumadores		0.0-3.0 µg/L	0.0-3.0 ng/ml
Fumadores	S	0.0-5.0 µg/L	0.0-5.0 ng/ml
Antígeno específico de próstata (PSA)	S		
Varones			
<40 años		0.0-2.0 µg/L	0.0-2.0 ng/ml
>40 años		0.0-4.0 µg/L	0.0-4.0 ng/ml
PSA, libre; en varones de 45 a 75 años, con valores de PSA de entre 4 y 20 µg/ml	S	>0.25 asociado a hiperplasia prostática benigna	>25% asociado a hiperplasia prostática benigna
Antitripsina α_1	S	1.0-2.0 g/L	100-200 mg/100 ml
Aspartato aminotransferasa (AST, SGOT)	S	0.20-0.65 µkat/L	12-8 U/L
Bilirrubina	S		
Total		5.1-22 µmol/L	0.3-1.3 mg/100 ml
Directa		1.7-6.8 µmol/L	0.1-0.4 mg/100 ml
Indirecta		3.4-15.2 µmol/L	0.2-0.9 mg/100 ml
CA 125	S	0-35 kU/L	0-35 U/ml
CA 19-9	S	0-37 kU/L	0-37 U/ml
CA-15-3	S	0-34 kU/L	0-34 U/ml
CA27-29	S	0-40 kU/L	0-40 U/ml
Calcio	S	2.2-2.6 mmol/l	8.7-10.2 mg/100 ml
Calcio, ionizado	WB	1.12-1.32 mmol/L	4.5-5.3 mg/100 ml
Calcitonina	S		
Varones		3-26 ng/L	3-26 pg/ml
Mujeres		2-17 ng/L	2-17 pg/ml
Capacidad fijadora de hierro	S	45-73 µmol/L	251-406 µg/100 ml

Carboxihemoglobina (contenido de monóxido de carbono)	WB		
No fumadores		0-0.04	0-4%
Fumadores		0.04-0.09	4-9%
Inicio de síntomas		0.15-0.20	15-20%
Pérdida del conocimiento y defunción		>0.50	>50%
Ceruloplasmina	S	250-630 mg/L	25-63 mg/100 ml
17-cetoesteroides	U	0.003-0.012 g/día	3-12 mg/día
Cetona (acetona)	S, U	Negativa	Negativa
Cinasa de creatina (total)	S		
Mujeres		0.66-4.0 µkat/L	39-238 U/L
Varones		0.87-5.0 µkat/L	51-294 U/L
Cinasa de creatina-MB	S		
Masa		0.0-5.5 µg/L	0.0-5.5 ng/ml
Fracción de la actividad total (mediante electroforesis)		0-0.04	0-4.0%
Cloruro	S	102-109 mmol/L	102-109 meq/l
Colesterol: véase **cuadro 218-5**			
Colinesterasa	S	5-12 kU/L	5-12 U/ml
Complemento			
C3	S	0.83-1.77 g/L	83-177 mg/100 ml
C4	S	0.16-0.47 g/L	16-47 mg/100 ml
Complemento hemolítico total (CH50)	S	50-150%	50-150%
Factor B	S	0.17-0.42 g/L	17-42 mg/100 ml
Contenido de dióxido de carbono (TCO_2)	P (a nivel del mar)	22-30 mmol/L	22-30 meq/L

(*continúa*)

CUADRO 218-2 QUÍMICA CLÍNICA E INMUNOLOGÍA (*CONTINUACIÓN*)

Análito	Muestra[a]	Unidades SI	Unidades convencionales
Contenido de oxígeno	WB		
Arterial (a nivel del mar)		17-21	17-21 vol%
Venoso (a nivel del mar)		10-16	10-16 vol%
Coproporfirinas (tipos I y III)	U	150-470 µmol/d	100-300 µg/d
Cortisol	S		
Ayuno, 8:00 a. m. a 12:00 p. m.		138-690 nmol/L	5-25 µg/100 ml
12:00 p. m. a 8:00 p. m.		138-414 nmol/L	5-15 µg/100 ml
8:00 p. m. a 8:00 a. M.		0-276 nmol/L	0-10 µg/100 ml
Cortisol, libre	U	55-193 nmol/24 h	20-70 µg/24 h
Creatinina	S		
Mujeres		44-80 µmol/L	0.5-0.9 ng/ml
Varones		53-106 µmol/L	0.6-1.2 ng/ml
Dehidroepiandrosterona e (DHEA) (adultos)			
Varones	S	6.2-43.4 nmol/L	180-1 250 ng/100 ml
Mujeres		4.5-34.0 nmol/L	130-980 ng/100 ml
Desequilibrio aniónico	S	7-16 mmol/L	7-16 mmol/L
Deshidrogenasa de lactato	S	2.0-3.8 µkat/L	115-221 U/L
Desoxicorticoesterona (DOC) (adultos)	S	61-576 nmol/L	2-19 ng/100 ml
11-Desoxicortisol (adulto) (compuesto S) (8:00 a. m.)	S	0.34-4.56 nmol/L	12-158 ng/100 ml
Dihidrotestosterona			
Varones	S, P	1.03-2.92 nmol/L	30-5 ng/100 ml
Mujeres		0.14-0.76 nmol/L	4-22 ng/100 ml
Dopamina	P	<475 pmol/L	<87 pg/ml
Dopamina	U	425-2 610 nmol/d	65-400 µg/d

Enzima convertidora de angiotensina (ACE)	S	0.15-1.1 µkat/L	9-67 U/L
Epinefrina (Adrenalina)	P		
Supina (30 min)		<273 pmol/L	<50 pg/ml
Sedente		<328 pmol/L	<60 pg/ml
De pie (30 min)		<491 pmol/L	<90 pg/ml
Epinefrina (Adrenalina)	U	0-109 nmol/d	0-20 µg/d
Eritropoyetina	S	4-27 U/L	4-27 U/L
Estradiol	S, P		
Mujeres			
Menstruación:			
Fase folicular		74-532 pmol/L	<20-145 pg/ml
Pico de la parte media del ciclo		411-1 626 pmol/L	112-443 pg/ml
Fase lútea		74-885 pmol/L	<20-241 pg/ml
Posmenopáusicas		217 pmol/L	<59 pg/ml
Varones		74 pmol/L	<20 pg/ml
Estrona	S, P		
Mujeres			
Menstruación:			
Fase folicular		55-555 pmol/L	15-150 pg/ml
Fase lútea		55-740 pmol/L	15-200 pg/ml
Posmenopáusicas		55-204 pmol/L	15-55 pg/ml
Varones		55-240 pmol/L	15-65 pg/ml
Factor reumatoide	S, JF	<30 kIU/L	<30 IU/ml
Ferritina	S		
Mujeres		10-150 µg/L	10-150 ng/ml
Varones		29-248 µg/L	29-248 ng/ml
Fetoproteína α (adultos)	S	0-8.5 µg/L	0-8.5 ng/ml
Fosfatasa alcalina	S	0.56-1.63 µkat/L	33-96 U/L

(*continúa*)

CUADRO 218-2 QUÍMICA CLÍNICA E INMUNOLOGÍA (*CONTINUACIÓN*)

Análito	Muestra[a]	Unidades SI	Unidades convencionales
Fósforo inorgánico	S	0.81-1.4 mmol/L	2.5-4.3 mg/100 ml
Fracciones de proteína	S		
Albúmina		35-55 g/L	3.5-5.5 g/100 ml (50-60%)
Globulina		20-35 g/L	2.0-3.5 g/100 ml (40-50%)
$Alfa_1$		2-4 g/L	0.2-0.4 g/100 ml (4.2-7.2%)
$Alfa_2$		5-9 g/L	0.5-0.9 g/100 ml (6.8-12%)
Beta		6-11 g/L	0.6-1.1 g/100 ml (9.3-15%)
Gamma		7-17 g/L	0.7-1.7 g/100 ml (13-23%)
Fructosamina	S	<285 µmol/L	<285 µmol/L
Gases en sangre arterial			
$[HCO_3^-]$		22-30 mmol/L	22-30 meq/L
PCO_2		4.3-6.0 kPa	32-45 mmHg
pH		7.35-7.45	7.35-7.45
PO_2		9.6-13.8 kPa	72-104 mmHg
Gastrina	S	<100 ng/L	<100 pg/ml
Globulina fijadora de hormona sexual (adultos)	S		
Varones		13-71 nmol/L	13-71 nmol/L
Mujeres		18-114 nmol/L	18-114 nmol/L
Globulina fijadora de tiroides	S	13-30 mg/L	1.3-3.0 mg/100 ml
Glucagon	P	20-100 ng/L	20-100 pg/ml
Glucemia (ayunas)	P		
Normal		4.2-6.1 mmol/L	75-110 mg/100 ml
Alteración de la tolerancia a la glucosa		6.2-6.9 mmol/L	111-125 mg/100 ml
Diabetes mellitus		>7.0 mmol/L	>125 mg/100 ml
Glucosa, 2 h posprandial	P	3.9-6.7 mmol/L	70-120 mg/100 ml
Glutamiltransferasa γ	S	0.15-0.99 µkat/L	9–58 U/L

Gonadotropina coriónica humana (hCG)	S		
Mujeres no embarazadas		<5 UI/L	<5 mUI/ml
1 a 2 semanas después de la fecundación		9-130 UI/L	9-130 mUI/ml
2 a 3 semanas después de la fecundación		75-2 600 UI/L	75-2 600 mUI/ml
3 a 4 semanas después de la fecundación		850-20,800 UI/L	850-20 800 mUI/ml
4 a 5 semanas después de la fecundación		4 000-100 200 UI/L	4 000-100 200 mUI/ml
5 a 10 semanas después de la fecundación		11 500-289 000 UI/L	11 500-289 000 mUI/ml
10 a 14 semanas después de la fecundación		18 300-137000 UI/L	18 300-137 000 mUI/ml
Segundo trimestre		1 400-53 000 UI/L	1 400-53 000 mUI/ml
Tercer trimestre		940-60 000 UI/L	940-60 000 mUI/ml
Hemoglobina A_{1c}	WB	0.04-0.06 fracción de Hb	4.0-6.0%
Hierro	S	7-25 µmol/L	41-141 µg/100 ml
β-hidroxibutirato	P	0-90 µmol/L	0-3 mg/100 ml
17-hidroxiprogesterona (adulto)	S		
Varones		0.15-7.5 nmol/L	5-250 ng/100 ml
Mujeres			
Fase folicular		0.6-3.0 nmol/L	20-100 ng/100 ml
Pico de la parte media del ciclo		3-7.5 nmol/L	100-250 ng/100 ml
Fase lútea		3-15 nmol/L	100-500 ng/100 ml
Posmenopáusicas		≤2.1 nmol/L	≤70 ng/100 ml
Hidroxiprolina	U, 24 h	38-500 µmol/d	38-500 µmol/d
Homocisteína	P	4.4-10.8 µmol/L	4.4-10.8 µmol/L
Hormona del crecimiento (en reposo)	S	0.5-17.0 µg/L	0.5-17.0 ng/ml
Hormona estimulante de los folículos (FSH)	S, P		
Mujeres			
Menstruación:			
Fase folicular		3.0-20.0 UI/L	3.0-20.0 mUI/ml
Fase ovulatoria		9.0-26.0 UI/L	9.0-26.0 mUI /ml
Fase lútea		1.0-12.0 UI/L	1.0-12.0 mUI /ml
Posmenopáusica		18.0-153.0 UI/L	18.0-153.0 mUI/ml
Varones		1.0-12.0 UI/L	1.0-12.0 mUI/ml

(*continúa*)

CUADRO 218-2 QUÍMICA CLÍNICA E INMUNOLOGÍA (*CONTINUACIÓN*)

Análito	Muestra[a]	Unidades SI	Unidades convencionales
Hormona estimulante de la tiroides	S	0.34-4.25 mUI/L	0.34-4.25 UI/ml
Hormona luteinizante (LH)	S, P		
Mujeres			
En menstruación			
Fase folicular		2.0-15.0 U/L	2.0-15.0 U/L
Fase ovulatoria		22.0-105.0 U/L	22.0-105.0 U/L
Fase lútea		0.6-19.0 U/L	0.6-19.0 U/L
Posmenopáusicas		16.0-64.0 U/L	16.0-64.0 U/L
Varones		2.0-12.0 U/L	2.0-12.0 U/L
Hormona paratiroidea (intacta)	S	8-51 ng/L	8-1 pg/ml
Índice de tiroxina (libre)	S	6.7-10.9	6.7-10.9
Inmunofijación	S	No es aplicable	Ninguna banda detectada
Inmunoglobulina, cuantificación (adulto)			
IgA	S	0.70-3.50 g/L	70-350 mg/100 ml
IgD	S	0-140 mg/L	0-14 mg/100 ml
IgE	S	24-430 µg/L	10-179 UI/ml
IgG	S	7.0-17.0 g/L	700-1 700 mg/100 ml
IgG1	S	2.7-17.4 g/L	270-1 740 mg/100 ml
IgG2	S	0.3-6.3 g/L	30-630 mg/100 ml
IgG3	S	0.13-3.2 g/L	13-320 mg/100 ml
IgG4	S	0.11-6.2 g/L	11-620 mg/100 ml
IgM	S	0.50-3.0 g/L	50-300 mg/100 ml
Insulina	S, P	14.35-143.5 pmol/L	2-20 µU/ml
Isoenzimas de deshidrogenasa de lactato	S		
Fracción 1 (del total)		0.14-0.26	14-26%
Fracción 2		0.29-0.39	29-39%
Fracción 3		0.20-0.25	20-26%
Fracción 4		0.08-0.16	8-16%
Fracción 5		0.06-0.16	6-16%

Lactato	P, arterial P, venoso	0.5-1.6 mmol/L 0.5-2.2 mmol/L	4.5-14.4 mg/100 ml 4.5-19.8 mg/100 ml
Lipasa (dependiente del método)	S	0.51-0.73 µkat/L	3-43 U/L
Lípidos: véase **cuadro 218-5**			
Lipoproteína (a)	S	0-300 mg/L	0-30 mg/100 ml
Lipoproteína de alta densidad (HDL) (véase **cuadro 218-5**)			
Lipoproteína de baja densidad (LDL) (véase **cuadro 218-5**)			
Magnesio	S	0.62-0.95 mmol/L	1.5-2.3 mg/100 ml
Metanefrina	P	<0.5 nmol/L	<100 pg/ml
Metanefrina	U	30-211 mmol/mol de creatinina	53-367 µg/g creatinina
Metahemoglobina	WB	0.0-0.01	0-1%
β_2-Microglobulina Microalbúmina en orina Orina de 24 h Orina puntual	 S U U 	 <2.7 mg/L <120 µg/día 0.0-0.03 g/día 0.0-0.03 g/g de creatinina	 <0.27 mg/100 ml <120 µg/día 0-30 mg/24 h 0-30 µg/mg creatinina
Mioglobina Varones Mujeres	S 	 19-92 µg/L 12-76 µg/L	 19-92 µg/L 12-76 µg/L
Nitrógeno de la urea	S	2.5-7.1 mmol/L	7-20 mg/100 ml
Noradrenalina	U	89-473 nmol/d	15-80 µg/d
Noradrenalina Supina (30 min) Sedente De pie (30 min)	P 	 650-2 423 pmol/L 709-4 019 pmol/L 739-4 137 pmol/L	 110-410 pg/ml 120-680 pg/ml 125-700 pg/ml

(*continúa*)

CUADRO 218-2 QUÍMICA CLÍNICA E INMUNOLOGÍA (*CONTINUACIÓN*)

Análito	Muestra[a]	Unidades SI	Unidades convencionales
N-telopéptido (enlace cruzado), NTx	S		
Mujeres, premenopáusicas		6.2-19.0 nmol BCE	6.2-19.0 nmol BCE
Varones		5.4-24.2 nmol BCE	5.4-24.2 nmol BCE
Equivalentes de colágeno óseo (BCE)			
N-telopéptido (enlace cruzado), NTx	U		
Mujeres, premenopáusicas		17-94 nmol BCE/mmol de creatinina	17-94 nmol BCE/mmol de creatinina
Mujeres, posmenopáusicas		26-124 nmol BCE/mmol de creatinina	26-124 nmol BCE/mmol de creatinina
Varones		21-83 nmol BCE/mmol de creatinina	21-83 nmol BCE/mmol de creatinina
Equivalente a colágeno óseo (BCE)			
5′-nucleotidasa	S	0.02-0.19 μkat/L	0-11 U/L
Osmolalidad	P	275-295 mosmol/kg de agua sérica	275-295 mosmol/kg de agua sérica
	U	500-800 mosmol/kg de agua	500-800 mosmol/kg de agua
Osteocalcina	S	11-50 μg/L	11-50 ng/ml
Péptido C (adulto)	S, P	0.17-0.66 nmol/L	0.5-2.0 ng/ml
Péptido natriurético de tipo B (BNP)	P	Específico de edad y género: <167 ng/L	Específico de edad y género: <167 pg/ml
Piruvato	P, arterial	40-130 μmol/L	0.35-1.14 mg/100 ml
	P, venoso	40-130 μmol/L	0.35-1.14 mg/100 ml
Polipéptido intestinal vasoactivo	P	0-60 ng/L	0-60 pg/ml
Porcentaje de saturación de oxígeno (a nivel del mar)	WB		
Arterial		0.97	94-100%
Venoso, brazo		0.60-0.85	60-85%
Porfobilinógeno	U	Ninguno	Ninguno
Potasio	S	3.5-5.0 mmol/L	3.5-5.0 meq/L
Prealbúmina	S	170-340 mg/L	17-34 mg/100 ml

Progesterona	S, P		
Mujeres			
Folicular		<3.18 nmol/L	<1.0 ng/ml
Mesolútea		9.54-63.6 nmol/L	3-20 ng/ml
Varones		<3.18 nmol/L	<1.0 ng/ml
Prolactina	S	0-20 µg/L	0-20 ng/ml
Proteína, total	S	67-86 g/L	6.7-8.6 g/100 ml
Proteína C reactiva	S	0.2-3.0 mg/L	0.2-3.0 mg/L
Proteína de Bence Jones, en orina, cuantitativa	U		
Kappa		<25 mg/L	<2.5 mg/100 ml
Lambda		<50 mg/L	<5.0 mg/100 ml
Proteína inhibidora de C1-esterasa	S		
Antigénica		124-250 mg/L	12.4-24.5 mg/100 ml
Funcional		Presente	Presente
Saturación en la capacidad fijadora de hierro	S	0.16-0.35	16-35%
Serotonina	WB	0.28-1.14 µmol/L	50-200 ng/ml
Sodio	S	136-146 mmol/L	136-146 meq/L
Somatomedina-C (IGF-1) (adulto)	S		
16 a 24 años		182-780 µg/L	182-780 ng/ml
25 a 39 años		114-492 µg/L	114-492 ng/ml
40 a 54 años		90-360 µg/L	90-360 ng/ml
>54 años		71-290 µg/L	71-290 ng/ml
Somatostatina	P	<25 ng/L	<25 pg/ml
Sulfato de dehidroepiandrosterona(DHEA)	S		
Varones (adulto)		100-6 190 µg/L	10-619 µg/100 ml
Mujeres (adultas, menopáusicas)		120-5 350 µg/L	12-535 µg/100 ml
Mujeres (adultas, posmenopáusicas)		300-2 600 µg/L	30-260 µg/100 ml

(*continúa*)

CUADRO 218-2 QUÍMICA CLÍNICA E INMUNOLOGÍA (*CONTINUACIÓN*)

Análito	Muestra[a]	Unidades SI	Unidades convencionales
Testosterona libre, adultos			
Mujeres	S	2.1-23.6 pmol/L	0.6-6.8 pg/ml
Varones		163-847 pmol/L	47-244 pg/ml
Testosterona, total, muestra matutina	S		
Mujeres		0.21-2.98 nmol/L	6-86 ng/100 ml
Varones		9.36-37.10 nmol/L	270-1 070 ng/100 ml
Tiroglobulina	S	0.5-53 µg/L	0.5-53 ng/ml
Tiroxina, libre (fT_4)	S	10.3-21.9 pmol/L	0.8-1.7 ng/100 ml
Tiroxina, total (T_4)	S	70-151 nmol/L	5.4-11.7 µg/100 ml
Transferrina	S	2.0-4.0 g/L	200-400 mg/100 ml
Triglicéridos (véase cuadro 218-5)	S	0.34-2.26 mmol/L	30-200 mg/100 ml
Triyodotironina, libre (fT_3)	S	3.7-6.5 pmol/L	2.4-4.2 pg/ml
Triyodotironina, total (T_3)	S	1.2-2.1 nmol/L	77-135 ng/100 ml
Troponina I	S		
Población normal, centil 99		0-0.08 µg/L	0-0.08 ng/ml
Umbral para IM		>0.4 µg/L	>0.4 ng/ml
Troponina T	S		
Población normal, centil 99		0-0.1 µg/L	0-0.01 ng/ml
Umbral para IM		0-0.1 µg/L	0-0.1 ng/ml
Urobilinógeno	U	0.09-4.2 µmol/día	0.05-25 mg/24 h

[a] P, plasma; S, suero; U, orina; WB, sangre completa; JF, líquido articular.

CUADRO 218-3 TOXICOLOGÍA Y VIGILANCIA TERAPÉUTICA DE FÁRMACOS

	Intervalo terapéutico		Concentración tóxica	
Medicamento	**Unidades SI**	**Unidades convencionales**	**Unidades SI**	**Unidades convencionales**
Ácido valproico	350-700 µmol/L	50-100 µg/ml	>1 000 µmol/L	>150 µg/ml
Amikacina				
Concentraciones máximas	34-51 µmol/L	20-30 µg/ml	60 µmol/L	>35 µg/ml
Concentraciones mínimas	0-17 µmol/L	0-10 µg/ml	>17 µmol/L	>10 µg/ml
Carbamazepina	17-42 µmol/L	4-10 µg/ml	85 µmol/L	>20 µg/ml
Ciclosporina				
Trasplante renal				
0 a 6 meses	208-312 nmol/L	250-375 ng/ml	>312 nmol/L	>375 ng/ml
6 a 12 meses después del trasplante	166-250 nmol/L	200-300 ng/ml	>250 nmol/L	>300 ng/ml
>12 meses	83-125 nmol/L	100-150 ng/ml	>125 nmol/L	>150 ng/ml
Trasplante cardiaco				
0 a 6 meses	208-291 nmol/L	250-350 ng/ml	>291 nmol/L	>350 ng/ml
6 a 12 meses después del trasplanta	125-208 nmol/L	150-250 ng/ml	>208 nmol/L	>250 ng/ml
>12 meses	83-125 nmol/L	100-150 ng/ml	>125 nmol/L	>150 ng/ml
Trasplante pulmonar				
0 a 6 meses	250-374 nmol/L	300-450 ng/ml	>374 nmol/L	>450 ng/ml
Trasplante hepático				
0 a 7 días	249-333 nmol/L	300-400 ng/ml	>333 nmol/L	>400 ng/ml
2 a 4 semanas	208-291 nmol/L	250-350 ng/ml	>291 nmol/L	>350 ng/ml
5 a 8 semanas	166-249 nmol/L	200-300 ng/ml	>249 nmol/L	>300 ng/ml
9 a 52 semanas	125-208 nmol/L	150-250 ng/ml	>208 nmol/L	>250 ng/ml
>1 año	83-166 nmol/L	100-200 ng/ml	>166 nmol/L	>200 ng/ml
Crítico con la exposición aguda			>54 mmol/L	>250 mg/100 ml

(*continúa*)

CUADRO 218-3 TOXICOLOGÍA Y VIGILANCIA TERAPÉUTICA DE FÁRMACOS (*CONTINUACIÓN*)

	Intervalo terapéutico		Concentración tóxica	
Medicamento	**Unidades SI**	**Unidades convencionales**	**Unidades SI**	**Unidades convencionales**
Difenilhidantoína	40-79 µmol/L	10-0 µg/ml	>118 µmol/L	>30 µg/ml
Difenilhidantoína, libre Porcentaje libre	4.0-7.9 µmol/L 0.08-0.14	1-2 µg/ml 8-14%	>13.9 µmol/L	>3.5 µg/ml
Digoxina	0.64-2.6 nmol/L	0.5-2.0 ng/ml	>3.1 nmol/L	>2.4 ng/ml
Etanol Cambios en la conducta Límite legal			 >4.3 mmol/L ≥17 mmol/L	 >20 mg/100 ml ≥80 mg/100 ml
Etilenglicol Tóxico Letal			 >2 mmol/L >20 mmol/L	 >12 mg/100 ml >120 mg/100 ml
Fenobarbital	65-172 µmol/L	15-40 µg/ml	>215 µmol/L	>50 µg/ml
Gentamicina Concentraciones máximas Concentraciones mínimas	 10-21 µmol/ml 0-4.2 µmol/ml	 5-10 µg/ml 0-2 µg/ml	 >25 µmol/ml >4.2 µmol/ml	 >12 µg/ml >2 µg/ml
Litio	0.5-1.3 mmol/L	0.5-1.3 meq/L	>2 mmol/L	>2 meq/L
Metadona	1.3-3.2 µmol/L	0.4-1.0 µg/ml	>6.5 µmol/L	>2 µg/ml
Metanfetamina	1.3-4.0 µmol/L	2-6 µg/100 ml	4.0-33.5 µmol/L 67.0-268.0 µmol/L	60-500-1.0 µg/100 ml, tóxico 1 000-4 000 µg/100 ml, letal
Metanol			>6 mmol/L >16 mmol/L >28 mmol/L	>20 mg/100 ml, tóxico >50 mg/100 ml, toxicidad grave >89 mg/100 ml, letal
Paracetamol	66-199 µmol/L	10-30 µg/ml	>1 320 µmol/L	>200 µg/ml

Quinidina	6.2-15.4 µmol/L	2.0-5.0 µg/ml	>31 µmol/L	>10 µg/ml
Salicilatos	145-2 100 µmol/L	2-29 mg/100 ml	>2 172 µmol/L	>30 mg/100 ml
Sirolimús (concentración mínima)				
Tacrolimús (FK506) (mínima)				
Riñón e hígado				
0 a 2 meses después de trasplante	12-19 nmol/L	10-15 ng/ml	>25 nmol/L	>20 ng/ml
>2 meses después de trasplante	6-12 nmol/L	5-10 ng/ml		
Corazón				
0 a 2 meses después de trasplante	19-25 nmol/L	15-20 ng/ml	>25 nmol/L	>20 ng/ml
3 a 6 meses después de trasplante	12-19 nmol/L	10-15 ng/ml		
>6 meses después de trasplante	10-12 nmol/L	8-10 ng/ml		
Teofilina	56-111 µmol/L	10-20 µg/ml	>140 µmol/L	>25 µg/ml
Tobramicina				
Máxima	11-22 µmol/L	5-10 µg/ml	>26 µmol/L	>12 µg/ml
Mínima	0-4.3 µmol/L	0-2 µg/ml	>4.3 µmol/L	>2 µg/ml
Trasplante renal	4.4-13.1 nmol/L	4-12 ng/ml	>16 nmol/L	>15 ng/ml
Vancomicina				
Máxima	14-28 µmol/L	20-40 µg/ml	>55 µmol/L	>80 µg/ml
Mínima	3.5-10.4 µmol/L	5-15 µg/ml	>14 µmol/L	>20 µg/ml

CUADRO 218-4 VITAMINAS Y ALGUNOS OLIGOELEMENTOS

Análito	Muestra[a]	Intervalo de referencia	
		Unidades SI	Unidades convencionales
Ácido fólico	RC	340-1 020 nmol/L células	150-450 ng/ml células
Ácido fólico	S	12.2-40.8 nmol/L	5.4-18.0 ng/ml
Aluminio	S U, fortuita	<0.2 µmol/L 0.19-1.11 µmol/L	<5.41 µg/L 5-30 µg/L
Arsénico	WB U, 24 h	0.03-0.31 µmol/L 0.07-0.67 µmol/día	2-23 µg/L 5-50 µg/día
Cadmio	WB	<44.5 nmol/L	<5.0 µg/L
Caroteno β	S	0.07-1.43 µmol/L	4-77 µg/100 ml
Cinc	S	11.5-18.4 µmol/L	75-120 µg/100 ml
Coenzima Q10 (ubicuinona)	P	433-1 532 µg/L	433-1 532 µg/L
Cobre S U, 24 h		 11-22 µmol/L <0.95 µmol/día	 70-140 µg/100 ml <60 µg/día
Mercurio	WB U, 24 h	3.0-294 nmol/L <99.8 nmol/L	0.6-59 µg/L <20 µg/L
Plomo (adultos)	S	<0.5 µmol/L	<10 µg/100 ml
Selenio	S	0.8-2.0 µmol/L	63-160 µg/L
Vitamina A	S	0.7-3.5 µmol/L	20-100 µg/100 ml
Vitamina B_1 (tiamina)	S	0-75 nmol/L	0-2 µg/100 ml
Vitamina B_2 (riboflavina)	S	106-638 nmol/L	4-24 µg/100 ml
Vitamina B_6	P	20-121 nmol/L	5-30 ng/ml
Vitamina B_{12}	S	206-735 pmol/L	279-996 pg/ml
Vitamina C (ácido ascórbico)	S	23-57 µmol/L	0.4-1.0 mg/100 ml
Vitamina D_3, 1,25-dihidroxi	S	60-108 pmol/L	25-45 pg/ml
Vitamina D_3, 25- hidroxi Verano Invierno	P	 37.4-200 nmol/L 34.9-105 nmol/L	 15-80 ng/ml 14-42 ng/ml
Vitamina E	S	12-42 µmol/L	5-18 µg/ml
Vitamina K	S	0.29-2.64 nmol/L	0.13-1.19 ng/ml

[a] P, plasma; RC, eritrocitos; S, suero; WB, sangre entera; U, orina.

CUADRO 218-5 CLASIFICACIÓN DEL COLESTEROL DE LAS LDL, TOTAL Y DE LAS HDL

Colesterol de las LDL (mg/100 ml (mmol/L)	
<70 (<1.81)	Opción terapéutica para pacientes con muy alto riesgo
<100 (<2.59)	Óptimo
100–129 (2.59–3.34)	Casi óptimo/por encima de óptimo
130–159 (3.36–4.11)	Límite superior de la normalidad
160–189 (4.14–4.89)	Alto
≥190 (≥ 4.91)	Muy alto
Colesterol total, mg/100 ml (mmol/L)	
<200 (<5.17)	Conveniente
200-239 (5.17-6.18)	Límite superior de la normalidad
≥240 (≥6.21)	Alto
Colesterol de las HDL, mg/100 ml (mmol/L)	
<40 (<1.03)	Bajo
≥60 (≥1.55)	Alto

Nota: LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad.
Fuente: Resumen ejecutivo del tercer informe del grupo de expertos del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) sobre detección, valoración y tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos (III grupo de expertos para el tratamiento del adulto). JAMA 285:2486, 2001; y repercusiones de los ensayos clínicos recientes para las directrices del III grupo de tratamiento del adulto del *National Cholesterol Education Program:* SM Grundy et al por el Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Circulation 110:227, 2004.

VALORES DE REFERENCIA PARA ANÁLITOS ESPECÍFICOS

(Cuadros 218-6 a 218-9)

CUADRO 218-6 LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR) [a]

Componente	Intervalo de referencia	
	Unidades SI	**Unidades convencionales**
Osmolaridad	292-297 mmol/kg de agua	292-297 mosmol/L
P_{CO_2}	6-7 kPa	45-49 mmHg
pH	7.31-7.34	
Glucosa	2.22-3.89 mmol/L	40-70 mg/100 ml
Lactato	1-2 mmol/L	10-20 mg/100 ml
Proteínas totales		
Lumbar	0.15-0.5 g/L	15-50 mg/100 ml
IgG	0.009-0.057 g/L	0.9-5.7 mg/100 ml
Índice de IgG[b]	0.29-0.59	
Bandas oligoclonales	<2 bandas no presentes en muestra de suero equiparadas	
Presión del LCR		50-180 mmH_2O
Eritrocitos	0	0
Leucocitos		
Total	0 a 5 células mononucleares por µl	0-5 mononucleares por mm^3
Fórmula		
Linfocitos	60-70%	
Monocitos	30-50%	
Neutrófilos	Ninguno	

[a] Puesto que las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son valores de equilibrio se recomienda medir las mismas variables en el plasma sanguíneo al mismo tiempo. Sin embargo, hay un desfase cronológico en el logro del equilibrio y las concentraciones de componentes plasmáticos en el líquido cefalorraquídeo que pueden fluctuar en forma rápida (como la glucosa plasmática) no siempre alcanzan valores estables hasta después de un desfase considerable.
[b] Índice de IgG = IgG de LCR (mg/100 ml) × albúmina sérica (g/100 ml)/IgG sérica (g/100 ml) × albúmina de LCR (mg/100 ml).

CUADRO 218-7 ANÁLISIS DE ORINA

	Intervalo de referencia	
	Unidades SI	**Unidades convencionales**
Acidez, titulable	20-40 mmol/día	20-40 meq/día
Ácido 5-hidroxiindolacético (5- HIAA)	10-47 µmol/día	2-9 mg/día
Ácido úrico (dieta normal)	1.49-4.76 mmol/día	250-800 mg/día
Amilasa		4-400 U/L
Amoniaco	30-50 mmol/día	30-50 meq/día
Calcio (10 meq/día o 200 mg/día de calcio alimentario)	<7.5 mmol/día	<300 mg/día
Cociente de depuración de amilasa/creatinina [$Cl_{am}Cl_{cr} \times 100$]	1-5	1-5
Cociente de microalbúmina/creatinina		
Normal	0-3.4 g/mol de creatinina	0-30 µg/mg de creatinina
Microalbuminuria	3.4-34 g/mol de creatinina	30-300 µg/mg de creatinina
Albuminuria clínica	>34 g/mol de creatinina	>300 µg/mg de creatinina
Creatinina	8.8-14 mmol/día	1.0-1.6 g/día
Creatinina, como creatinina		
Mujeres	<760 µmol/día	<100 mg/día
Varones	<380 µmol/día	<50 mg/día
Densidad urinaria	1.001-1.035	1.001-1.035
Eosinófilos	<100 000 eosinófilos/L	<100 eosinófilos/ml
Fosfato (fósforo) (varía con la ingestión)	12.9-42.0 mmol/día	400-1 300 mg/día
Glucosa (método de la oxidasa de glucosa)	0.3-1.7 mmol/día	50-300 mg/día
Microalbúmina		
Normal	0.0-0.03 g/día	0-30 mg/día
Microalbuminuria	0.03-0.30 g/día	30-300 mg/día
Albuminuria clínica	>0.3 g/día	>300 mg/día
Nitrógeno de la urea	214-607 mmol/día	6-17 g/día
Oxalato		
Varones	80-500 µmol/día	7-44 mg/día
Mujeres	45-350 µmol/día	4-31 mg/día
pH	5.0-9.0	5.0-9.0
Potasio (varía con la ingestión)	25-100 mmol/día	25-100 meq/día
Proteína	<0.15 g/día	<150 mg/día
Sedimento		
Eritrocitos	0-2/campo de alta resolución	
Leucocitos	0-2/campo de alta resolución	
Sodio (varía con la ingestión)	100-260 mmol/día	100-260 meq/día
Yodo, orina puntual		
Clasificación de deficiencia de yodo de la OMS		
Inmunodeficiencia de yodo	>100 µg/L	>100 µg/L
Deficiencia leve de yodo	50-100 µg/L	50-100 µg/L
Deficiencia moderada de yodo	20-49 µg/L	20-49 µg/L
Deficiencia grave de yodo	<20 µg/L	<20 µg/L

Nota: OMS, Organización Mundial de la Salud.

CUADRO 218-8 RECUENTO DIFERENCIAL DE CÉLULAS NUCLEADAS DE ASPIRADOS DE MÉDULA ÓSEA [a]

	Intervalo observado, %	Intervalo de confianza del 95%	Media, %
Citoblastos	0-3.2	0-3.0	1.4
Promielocitos	3.6-13.2	3.2-12.4	7.8
Mielocitos neutrófilos	4-21.4	3.7-10.0	7.6
Mielocitos eosinófilos	0-5.0	0-2.8	1.3
Metamielocitos	1-7.0	2.3-5.9	4.1
Neutrófilos			
Varones	21.0-45.6	21.9-42.3	32.1
Mujeres	29.6-46.6	28.8-45.9	37.4
Eosinófilos	0.4-4.2	0.3-4.2	2.2
Eosinófilos más mielocitos eosinófilos	0.9-7.4	0.7-6.3	3.5
Basófilos	0-0.8	0-0.4	0.1
Eritroblastos			
Varones	18.0-39.4	16.2-40.1	28.1
Mujeres	14.0-31.8	13.0-32.0	22.5
Linfocitos	4.6-22.6	6.0-20.0	13.1
Células plasmáticas	0-1.4	0-1.2	0.6
Monocitos	0-3.2	0-2.6	1.3
Macrófagos	0-1.8	0-1.3	0.4
Cociente M:E			
Varones	1.1-4.0	1.1-4.1	2.1
Mujeres	1.6-5.4	1.6-5.2	2.8

[a] Basado en aspirado de médula ósea de 50 voluntarios sanos (30 varones, 20 mujeres).
Fuente: De BJ Bain: The bone marrow aspirate of healthy subjects. Br J Haematol 94(1):206, 1996.

CUADRO 218-9 COPROANÁLISIS

	Intervalo de referencia	
	Unidades SI	Unidades convencionales
Cantidad	0.1-0.2 kg/día	100-200 g/24 h
Coproporfirina	611-1 832 nmol/día	400-1 200 µg/24 h
Grasas		
Adultos		<7 g/día
Adultos con dieta sin grasas		<4 g/día
Ácidos grasos	0-21 mmol/día	0-6 g/24 h
Leucocitos	Ninguno	Ninguno
Nitrógeno	<178 mmol/día	<2.5 g/24 h
pH	7.0-7.5	
Sangre oculta	Negativo	Negativo
Tripsina		20-95 U/g
Urobilinógeno	85-510 µmol/día	50-300 mg/24 h
Uroporfirinas	12-48 nmol/día	10-40 µg/24 h
Agua	<0.75	<75%

Fuente: Con modificaciones de FT Fishbach, MB Dunning III: *A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests,* 7th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.

PRUEBAS FUNCIONALES ESPECIALES (Cuadros 218-10 a 218-14)

CUADRO 218-10 PRUEBAS FUNCIONALES RENALES

	Intervalo de referencia	
	Unidades SI	**Unidades convencionales**
Depuraciones (corregidas a 1.72 m^2 de superficie corporal)		
Medidas de la tasa de filtración glomerular		
Depuración de inulina (Cl)		
Varones (media ± 1 SD)	2.1 ± 0.4 ml/s	124 ± 25.8 ml/min
Mujeres (media ± 1 SD)	2.0 ± 0.2 ml/s	119 ± 12.8 ml/min
Depuración de creatinina endógena	1.5-2.2 ml/s	91-130 ml/min
Medidas del flujo plasmático renal efectivo y de la función tubular		
Depuración de ácido *p*-aminohipúrico (Cl_{PAH})		
Varones (media ± 1 SD)	10.9 ± 2.7 ml/s	654 ± 163 ml/min
Mujeres (media ± 1 SD)	9.9 ± 1.7 ml/s	594 ± 102 ml/min
Prueba de concentración y dilución		
Densidad urinaria		
Después de 12 h de restricción de líquido	>1.025	>1.025
Después de 12 h de ingestión deliberada de agua	≤1.003	≤1.003
Excreción de proteínas, orina	<0.15 g/día	<150 mg/día
Densidad urinaria, intervalo máximo	1.002-1.028	1.002-1.028
Reabsorción tubular, fósforo	0.79-0.94 de la carga filtrada	79-94% de la carga filtrada

CUADRO 218-11 PRUEBAS DE FUNCIÓN CIRCULATORIA

Prueba	Resultados: intervalo de referencia	
	Unidades SI (intervalo)	**Unidades convencionales (intervalo)**
Captación máxima de oxígeno	35 ml/min (20-60 ml/min)	35 ml/min (20-60 ml/min)
Diferencia de oxígeno arteriovenoso	30-50 ml/L	30-50 ml/L
Fracción de expulsión: volumen sistólico/volumen telediastólico (SV/EDV	0.67 ± 0.08 (0.55-0.78)	0.67 ± 0.08 (0.55-0.78)
Gasto cardiaco (Fick)	2.5-3.6 L/m^2 del área de superficie corporal por minuto	2.5-3.6 L/m^2 el área de superficie corporal por minuto
Índice de contractilidad		
Máximo ventricular *dp*/*dt*(*dp*/*dt*)/DP cuando DP = 5.3 kPa (40 mmHg) (DP, presión diastólica)	220 kPa/s (176-250 kPa/s) (37.6 ± 12.2)/s	1 650 mmHg/s (1 320-1 880 mmHg/s) (37.6 ± 12.2)/s
Tasa de expulsión sistólica normalizada media (angiografía)	3.32 ± 0.84 volúmenes telediastólicos por segundo	3.32 ± 0.84 volúmenes telediastólicos por segundo
Velocidad media de acortamiento de fibra circunferencial (angiografía)	1.83 ± 0.56 circunferencias por segundo	1.83 ± 0.56 circunferencias por segundo
Resistencia vascular pulmonar	2-12 (kPa • s)/L	20-130 (din • s)/cm^5
Resistencia vascular periférica	77-150 (kPa • s)/L	770-1 600 (din • s)/cm^5
Trabajo ventricular izquierdo		
Índice de trabajo sistólico	50 ± 20.0 (g • m)/m^2 (30-110)	50 ± 20.0 (g • m)/m^2 (30-110)
Índice de trabajo por minuto del ventrículo izquierdo	1.8-6.6 [(kg • m)/m^2]/min	1.8-6.6 [(kg • m)/m^2]/min
Índice de consumo de oxígeno	110-150 ml	110-150 ml
Volumen telediastólico	70 ± 20.0 ml/m^2 (60-88 ml/m^2)	70 ± 20.0 ml/m^2 (60-88 ml/m^2)
Volumen telesistólico	25 ± 5.0 ml/m^2 (20-33 ml/m^2)	25 ± 5.0 ml/m^2 (20-33 ml/m^2)

Fuente: E Braunwald et al: *Heart Disease*, 6th ed, Philadelphia, Saunders, 2001.

CUADRO 218-12 PRUEBAS GASTROINTESTINALES

Prueba	Resultados	
	Unidades SI	**Unidades convencionales**
Pruebas de absorción		
D-Xilosa: después del ayuno nocturno, 25 g de xilosa administrados en solución acuosa oral		
Orina, obtenida durante las siguientes 5 h	25% de la dosis ingerida	25% de la dosis ingerida
Suero, 2 h después de la dosis	2.0-3.5 mmol/L	30 a 52 mg/100 ml
Vitamina A: se obtiene una muestra de sangre en ayunas y se administra por vía oral 200 000 unidades de vitamina A en aceite	La concentración sérica debe elevarse al doble de la concentración en ayunas en 3 a 5 h	La concentración sérica habrá de elevarse al doble de la concentración en ayunas en 3 a 5 h
Prueba de bentiromida (función pancreática): 500 mg de bentiromida por vía oral; se determina el ácido *p*-aminobenzoico (PABA)		
Plasma		>3.6 (± 1.1) µg/ml a los 90 minutos
Orina	>50% de recuperación en 6 h	>50% de recuperación en 6 h
Jugo gástrico		
Volumen		
24 h	2 a 3 L	2 a 3 L
Nocturno	600 a 700 ml	600 a 700 ml
Basal, en ayunas	30 a 70 ml/h	30 a 70 ml/h
Reacción		
pH	1.6 a 1.8	1.6 a 1.8
Acidez titulable del jugo gástrico en ayunas	4 a 9 µmol/s	15 a 35 meq/h
Secreción de ácido		
Basal		
Mujeres (media ± 1 SD)	0.6 ± 0.5 µmol/s	2.0 ± 1.8 meq/h
Varones (media ± 1 SD)	0.8 ± 0.6 µmol/s	3.0 ± 2.0 meq/h
Máxima (después de fosfato ácido de histamina SC, 0.004 mg/kg de peso corporal, y precedido por 50 mg de prometazina o después de betazol, 1.7 mg/kg de peso corporal, o pentagastrina, 6 µg/kg de peso corporal)		
Mujeres (media ± 1 SD)	4.4 ± 1.4 µmol/s	16 ± 5 meq/h
Varones (media ± 1 SD)	6.4 ± 1.4 µmol/s	23 ± 5 meq/h
Cociente de secreción basal de ácido/secreción máxima de ácido	≤ 0.6	<0.6
Gastrina, sérica	0-200 µg/L	0-200 pg/ml
Prueba de la secretina (función pancreática exocrina): 1 unidad/kg de peso corporal, IV		
Volumen (jugo pancreático) en 80 min	>2.0 ml/kg	>2.0 ml/kg
Concentración de bicarbonato	>80 mmol/L	>80 meq/L
Secreción de bicarbonato en 30 min	>10 mmol	>10 meq

CUADRO 218-13 VALORES NORMALES DE MEDICIONES CON ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER EN ADULTOS

	Intervalo	Media
RVD(cm), medida en la base en la proyección apical de las 4 cavidades	2.6-4.3	3.5 ± 0.4
LVID (cm), medida en la proyección del eje longitudinal paraesternal	3.6-5.4	4.7 ± 0.4
Espesor de la pared posterior del LV (cm)	0.6-1.1	0.9 ± 0.4
Espesor de la pared del IVS (cm)	0.6-1.1	0.9 ± 0.4
Dimensión auricular izquierda (cm) dimensión anteroposterior	2.3-3.8	3.0 ± 0.3
Dimensión de la raíz aórtica (cm)	2.0-3.5	2.4 ± 0.4
Separación de las cúspides aórticas (cm)	1.5-2.6	1.9 ± 0.4
Porcentaje del acortamiento fraccional	34-44%	36%
Flujo mitral (m/s)	0.6-1.3	0.9
Flujo tricuspídeo (m/s)	0.3-0.7	0.5
Arteria pulmonar (m/s)	0.6-0.9	0.75
Aorta (m/s)	1.0-1.7	1.35

Nota: RVD, dimensión ventricular derecha; LVID, dimensión interna del ventrículo izquierdo; LV, ventrículo izquierdo; IVS, tabique interventricular.
Fuente: De A Weyman: *Principles and Practice of Echocardiography,* 2ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1994.

CUADRO 218-14 RESUMEN DE VALORES ÚTILES EN FISIOLOGÍA PULMONAR

	Símbolo	Valores típicos: Varón, edad 40, 75 kg, 175 cm de estatura	Valores típicos: Mujer, edad 40, 60 kg, 160 cm de estatura
Mecánica pulmonar			
Espirometría: curvas de volumen-tiempo			
Capacidad vital forzada	FVC	4.8 L	3.3 L
Volumen espiratorio forzado en 1 s	FEV_1	3.8 L	2.8 L
FEV_1/FVC	FEV_1%	76%	77%
Flujo mesoespiratorio máximo	MMF (FEF 25-27)	4.8 L/s	3.6 L/s
Flujo espiratorio máximo	MEFR (FEF 200-1 200)	9.4 L/s	6.1 L/s
Espirometría: curvas de flujo-volumen			
Flujo espiratorio máximo al 50% de la capacidad vital espirada	$V_{máx}$ 50 (FEF 50%)	6.1 L/s	4.6 L/s
El flujo espiratorio máximo al 75% de la capacidad vital espirada	$V_{máx}$ 75 (FEF 75%)	3.1 L/s	2.5 L/s
Resistencia al flujo de aire			
Resistencia pulmonar	RL (R_L)	<3.0 (cmH_2O/s)/L	
Resistencia de las vías respiratorias	Raw	<2.5 (cmH_2O/s)/L	
Conductancia específica	SGaw	>0.13 cmH_2O/s	
Distensibilidad pulmonar			
Presión de retracción estática a la capacidad pulmonar total	Pst TLC	25 ± 5 cmH_2O	
Distensibilidad de los pulmones (estática)	CL	0.2 L cmH_2O	
Distensibilidad de los pulmones y el tórax	C(L + T)	0.1 L cmH_2O	
Distensibilidad dinámica de 20 respiraciones por minuto	C din 20	0.25 ± 0.05 L/cmH_2O	
Presiones respiratorias estáticas máximas			
Presión inspiratoria máxima	MIP	>90 cmH_2O	>50 cmH_2O
Presión espiratoria máxima	MEP	>150 cmH_2O	>120 cmH_2O

(*continúa*)

CUADRO 218-14 RESUMEN DE VALORES ÚTILES EN FISIOLOGÍA PULMONAR (*CONTINUACIÓN*)

Volúmenes pulmonares			
Capacidad pulmonar total	TLC	6.4 L	4.9 L
Capacidad residual funcional	FRC	2.2 L	2.6 L
Volumen residual	RV	1.5 L	1.2 L
Capacidad inspiratoria	IC	4.8 L	3.7 L
Volumen de reserva espiratoria	ERV	3.2 L	2.3 L
Capacidad vital	VC	1.7 L	1.4 L
Intercambio de gases (a nivel del mar)			
Tensión de O_2 arterial	Pa_{O2}	12.7 ± 0.7 kPa (95 ± 5 mmHg)	
Tensión de CO_2 arterial	Pa_{CO2}	5.3 ± 0.3 kPa (40 ± 2 mmHg)	
Saturación de O_2 arterial	Sa_{O2}	0.97 ± 0.02 (97 ± 2%)	
pH de sangre arterial	pH	7.40 ± 0.02	
Bicarbonato arterial	HCO_3^-	24 ± 2 meq/L	
Exceso de base	BE	0 ± 2 meq/L	
Capacidad de difusión para monóxido de carbono (una sola respiración)	DL_{CO}	0.42 ml CO/s/mmHg (25 ml CO/min/mmHg)	
Volumen del espacio muerto	V_D	2 ml/kg peso corporal	
Espacio muerto fisiológico; cociente espacio muerto-volumen corriente	V_D/V_T		
Reposo		≤35% VT	
Ejercicio		≤20% VT	
Diferencia alveolar-arterial de O_2	$P_{(A-a)O_2}$	≤2.7 kPa ≤20 kPa (≤20 mmHg)	

DIVERSOS (cuadro 218-15)

CUADRO 218-15 LÍQUIDOS CORPORALES Y OTROS DATOS DE MASA

	Intervalo de referencia	
	Unidades SI	**Unidades convencionales**
Líquido ascítico: véase cuadro 44-1		
Líquido corporal,		
Volumen total (magro) de peso corporal	50% (en obesos) a 70%	
Intracelular	0.3-0.4 de peso corporal	
Extracelular	0.2-0.3 de peso corporal	
Sangre		
Volumen total		
Varones	69 ml por kg de peso corporal	
Mujeres	65 ml por kg de peso corporal	
Volumen plasmático		
Varones	39 ml por kg de peso corporal	
Mujeres	40 ml por kg de peso corporal	
Volumen eritrocitario		
Varones	30 ml por kg de peso corporal	1.15-1.21 L/m^2 de superficie corporal
Mujeres	25 ml por kg de peso corporal	0.95-1.00 L/m^2 de superficie corporal
Índice de masa corporal	18.5-24.9 kg/m^2	18.5-24.9 kg/m^2

ÍNDICE

Los números en **negritas** indican cuándo comienza la descripción principal del tema; los números con "*f*" y "*c*" se refieren a las páginas de las figuras y cuadros.

A

Abacavir para VIH y SIDA, 609*c*
Abatacept para artritis reumatoide, 888
Abciximab para trastornos trombóticos, 338
Abdomen, radiografía, **22**
  pancreatitis, 850, 852
Abdominal
  angina, 843
  dolor, **179**
    agudo catastrófico, **181**
    características, 180-181
    causas, 179*c*
  trastornos de la pared, dolor, 179*c*
Abeja, picadura, 126
Abiotrophia, **501**
Aborto, 957
Absceso. *Véanse los sitios específicos*
Abstinencia, síndrome, 131*c*-132*c*
ABVD, esquema para enfermedad de Hodgkin, 363-364
Acalasia, **251**
Acamprosato para rehabilitación alcohólica, 1098
Acantocitos, 280, 321
  anemia, 326
Acarbosa para diabetes mellitus, 945*c*
Ácaro de la sarna, **658**
Ácaros, parálisis, **124**
Accesorio, nervio, 983
  trastornos, 1024
Accidente cerebral vascular, **79**
  causas, definición, 85
  embolia, prevención, 85-86, 87*c*
  factores de riesgo, 85, 87*c*
  hemorrágica, 80
  inducida por fármacos, 1139*c*
  isquémica, 80
    causas, 86*c*
    tratamiento, 81-86, 84*c*
  prevención, 85-87, 87*c*
  tratamiento, 80-85, 83*f*
  ubicación anatómica, 81*c*
  vasos pequeños, 80
Accidentes, prevención, 1104*c*-1105*c*
ACE, inhibidores
  angina inestable, 711
  coronariopatía, 716
  esclerosis sistémica, 889
  glomerulonefritis, 804-805, 808
  hipertensión, 695c, 696, 697*c*, 698, 796, 822, 824
  infarto de miocardio, 704, 706, 711-712
  insuficiencia
    aórtica, 683
    cardiaca, 731, 732*c*, 733*c*, 735
    mitral, 679
  miocardiopatía dilatada, 685
  nefropatía diabética, 805
  tratamiento preventivo, 709
Acebutolol, intoxicación, 140*c*
Aceite de pescado, complementos
  enfermedad inflamatoria intestinal, 840
  hiperlipidemia, 972*c*
  nefropatía por IgA, 808
Acetazolamida
  glaucoma, 294
  parálisis periódica, 1074
N-acetilcisteína para sobredosis de paracetamol, 858
Acetilsalicílico, ácido
  accidente vascular cerebral, 84
    tratamiento preventivo, 86, 87*c*
  angina
    inestable, 710
    de pecho, 716
  artritis reumatoide, 887
  cefalea tensional, 186
  dolor, 36*c*-37*c*, 38
  dosis baja, 1120
  fibrilación auricular, 726
  fiebre, 201
  infarto de miocardio, 701-702, 710, 712
    tratamiento preventivo, 709
  migraña, 185*c*
  pericarditis, 688
  prevención
    cáncer de colon, 1124
    enfermedades cardiovasculares, 1120
  trastornos trombóticos, 338
  tromboflebitis superficial, 740
Aciclovir
  encefalitis vírica, 1049-1050
  esofagitis vírica, 252
  infección por HSV, 475, 479*c*, 566, 567*c*-568*c*, 569
  meningitis vírica, 1048
  parálisis de Bell, 1022
Acidobásico
  desequilibrio, **14**
    acidosis
      metabólica, **16**
      respiratoria, **21**
    alcalosis
      metabólica, **19**
      respiratoria, **21**
    nomograma, 16*f*
    trastornos mixtos, **21**
  equilibrio, **3**
Acidorresistente, bacilo, 538
Acidosis metabólica con desequilibrio aniónico, inductores, intoxicación por, 147*c*
Acidosis, **14**
Acinetobacter, 516
Acitretina para psoriasis, 314
Acné, **317**
  inducida por fármacos, 1133*c*
  rosácea, 318
  vulgar, 310*f*, 317-318
Acrocordón, 311*f*
Acrodermatitis crónica atrófica, 550
Acrofobia, 1083
Acromegalia, **920**
  paraneoplásica, 405*c*, 406
ACTH, 917, 918*f*
  deficiencia, 919*c*, 922, 922*c*, 936
  hipersecreción, 919*c*, 934-935
  síndrome de ACTH ectópica, 405, 405*c*, **406**

ACTH (*continuación*)
tratamiento para enfermedad inflamatoria intestinal, 838
Actínica, queratosis, 311*f*
Actinobacillus actinomycetemcomitans. *Véase* HACEK, microorganismos
Actinomicetoma, 535, 536*c*
Actinomicosis, **537**
abdominal, 537
oral-cervicofacial, 537-538
pélvica, 537
torácica, 537
Activado, carbón
hepatitis tóxica e inducida por medicamentos, 858
intoxicación, 135
metales pesados, 155*c*
metilxantina, 137*c*
paralítica por mariscos, 124
porfiria eritropoyética, 978
Acúfenos, 212-213, 297, **300**
Acústico, neuroma, 213, 1022
Adalimumab
artritis
psoriásica, 898
reumatoide, 887
enfermedad inflamatoria intestinal, 840, 907
espondilitis anquilosante, 897
Addison, enfermedad, **936**
inducida por fármacos, 1132*c*
Adefovir para hepatitis B crónica, 860*c*-861*c*, 864
Adenoma
colónico, 383
gástrico, 381
hepatocelular, 388
hipofisario. *Véase* Hipofisario, adenoma
intestino delgado, 382
suprarrenal, 934-935
tiroideo, **932**
Adenosina
arritmias, 728*c*
desaminasa de, deficiencia, 882
monofosfato cíclico, gotas oculares, 891
síndrome de Wolff-Parkinson-White, 729
taquiarritmias, 722*c*
Adenovirus
enfermedad respiratoria, **583**
fiebre faringoconjuntival, 583
Admisión, órdenes, **1**
Adrenérgicos α, antagonistas, trastornos vasoespásticos, 740
Adulto, leucemia y linfoma de células T, **360**
Adversas, reacciones, **1131,** 1131*c*-1140*c*. *Véase también* Fármacos, enfermedades inducidas por
Aeromonas, 478, **516**
Afasia, **224,** 225*c*
Afectivos, trastornos mayores, **1077**
Africana, garrapata, fiebre por picadura de, 555
Agammaglobulinemia
autosómica, 884
ligada al cromosoma X, 883
Agitación en paciente terminal, 53*c*
Aglutinación, 636
Agonistas α
asma, 754
COPD, 761-762
Agorafobia, 1081, 1083
Agranulocitosis inducida por fármacos, 1134*c*
Agujero magno, lesiones cercanas, 1027
Aislamiento, técnicas, 429
Alacrán, picadura, **126**
Alanina, aminotransferasa de (ALT), 268, 268*c*
Alas de mariposa, eritema en, 885
Albendazol
anquilostomosis, 650
ascariosis, 650
enterobiosis, 651
equinococosis, 657
estrongiloidosis, 651
filariosis linfática, 652
larva migratoria, 649
teniasis solium y cisticercosis, 656
triquinelosis, 649
Albúmina
gradiente suero-ascitis, 273*c*
intravenosa para síndrome hepatorrenal, 274
sérica, en hepatopatía, 269, 269*c*
urinaria, 278
Albuterol
COPD, 761-763
hiperpotasiemia, 15*c*
intoxicación por, 136*c*
Álcali, tratamiento para nefrolitiasis, 828*c*
Alcalina
diuresis, para intoxicaciones, 149*c*, 160
fosfatasa, 268, 269*c*, 850
Alcalosis, **14**
metabólica con desequilibrio aniónico, inductores, 131*c*
Alcohol
abuso, 1096
dependencia, 1096
Alcohol Use Disorders Screening Test (AUDIT), Prueba para detectar trastornos por consumo de alcohol, 1096, 1097*c*
Alcohólica
abstinencia, 1096, 1098
cetoacidosis, 17*c*, 18
hepatopatía, **869**
intoxicación, 1096
polineuropatía, 1016
Alcoholismo, **1095,** 1104*c*
consecuencias metabólicas, 870
crónico, 852
demencia, 996*c*
tratamiento
abstinencia aguda, 1098
farmacoterapia, 1098
prevención de las recaídas, 1098
recuperación y sobriedad, 1098
Aldosteronismo, **935**
primario, 935
secundario, 935
Alefacept
artritis psoriásica, 898
psoriasis, 314
Alemán, sarampión. *Véase* Rubéola
Alemtuzumab, leucemia linfocítica crónica, 356
Alendronato, osteoporosis, 967
Alergia
anafilaxia, **116**
hipersensibilidad inmediata, **877**
leucocitosis, 330
picadura de insectos, 127
Alérgica
angeítis y granulomatosis, **891**
aspergilosis broncopulmonar, 622, 624*c*
Alilaminas, dermatofitosis, 317

Alimentación, trastornos, **1093**
manifestaciones clínicas, 1093-1094
mujeres, 1129
tratamiento, 1094-1095, 1095*f*
Alimentaria, intoxicación
bacteriana, **453**
Clostridium, 541
S. aureus, 492
Alimentarios, valores de referencia, 39
Almotriptano para migraña, 185*c*, 187*c*
Alodinia, 34, 1018
Aloinmunización, 44
Alopecia inducida por fármacos, 341*c*, 1133*c*
Alopurinol
gota, 905
leucemia mielógena crónica, 349
nefrolitiasis, 828*c*
Alosetrón para síndrome de intestino irritable, 841, 842*c*
Alprazolam
dosis y acción, 1089*c*
intoxicación, 143*c*
Alprostadilo, inyección para disfunción eréctil, 951
Alquilantes, efectos adversos, 341*c*
Alteplasa para trastornos trombóticos, 338
Alucinaciones
hipnagógicas, 229*c*, 230, 230*c*
inducidas por fármacos, 1140*c*
Alucinógenos, 131*c*
Aluminio, fosfato de, fijadores, para hiperfosfatemia, 964
Alveolar
hipoventilación, **781,** 782*c*
síndrome de hemorragia, 774, **776**
ventilación, 749
Alveoloarterial, gradiente de oxígeno, 749-750
Alzheimer, enfermedad de, 995, 996*c*, **998**
diferenciación de las principales demencias, 997*c*
familiar, 998
mujeres, 1128
Amantadina
enfermedad de Parkinson, 1004, 1007
gripe, 579c, 580
intoxicación, 138*c*, 153*c*
Amaurosis fugaz, 80, 215
Ameboma, 460-461
Amebosis, 420*c*, **460**
Amenorrea, **952,** 952*f*
primaria, 952
secundaria, 952
Amikacina
indicaciones, 426*c*
infecciones
intestinales por bacterias gramnegativas, 516
micobacterianas distintas a la tuberculosis, 548
Klebsiella, 515
neumonía, 766*c*, 767*c*
nocardiosis, 536*c*
P. aeruginosa, 519*c*
resistencia a, 426*c*
Amilasa sérica, 849
Amilasa-creatinina, índice de depuración urinaria, 849
Amilo, nitrito de, intoxicación por inhibidores de oxidasa de citocromo, 145*c*
Amiloidosis, **913**
AA (secundaria), 913-915, 914*f*
$A\beta_2M$, 913-915, 914*f*
AL (primaria), 812*c*, 813, 913-915, 914*f*
angiopatía por, 82*c*
daño autónomo, 1016
diagnóstico, 914-914*f*
familiar, 913-915, 914*f*
glomerulopatía, 807*c*
manifestaciones clínicas, 913-914
Amilorida
diabetes insípida, 8
edema, 243*c*
hipertensión, 695*c*
síndrome de Liddle, 20
Aminofilina para anafilaxia, 117
Aminoglucósidos, reacciones adversas, 424
Aminosalicilatos para enfermedad inflamatoria intestinal, 838
Aminotransferasa de aspartato (AST), 268, 268*c*, 850
Aminotransferasas, 268, 268c
Amiodarona
arritmias, 728*c*
miocardiopatía dilatada, 685
taquiarritmias, 723*c*-724*c*
taquicardia ventricular, 704
tirotoxicosis por, **931**
Amiotrófica, esclerosis lateral, **1010**
familiar, 1010
tratamiento, 1013
Amitriptilina
dolor, 36*c*-37*c*
dosis y efectos adversos, 138*c*, 141*c*, 1086*c*
esclerosis múltiple, 1041
intoxicación por ciguatera, 124
prevención de migraña, 188*c*
síndrome de intestino irritable, 841
Amodiaquina para paludismo, 638*c*
Amoniaco sanguíneo en hepatopatías, 269-270
Amoxapina, 1087*c*
Amoxicilina
borreliosis de Lyme, 550
carbunco, 164*c*
erradicación de *H. pylori,* 833*c*
exacerbaciones de COPD, 763
faringitis, 304*c*
indicaciones, 425*c*
infecciones neumocócicas, 488
leptospirosis, 553
neumonía, 766*c*
otitis media, 303*c*, 305
pielonefritis, 818*c*
resistencia a, 425*c*
sinusitis, 303*c*
Amoxicilina-clavulanato
H. influenzae, 509
infección por mordedura de animales, 119*c*, 479*c*
neumonía, 766*c*
otitis media, 303*c*
sinusitis, 303*c*
Ampicilina
actinomicosis, 538
diverticulitis, 842
endocarditis infecciosa, 444*c*, 446
fascitis necrosante, 480*c*
indicaciones, 425
infecciones
enterocócicas, 501
urinarias, 819*c*
leptospirosis, 553

Ampicilina (*continuación*)
listeriosis, 507
meningitis bacteriana, 1046*c*, 1047*c*
microorganismos HACEK, 512*c*
neumonía, 766*c*
osteomielitis, 485*c*
Proteus, 515
resistencia a, 425*c*
Ampicilina-clavulanato para diverticulitis, 842
Ampicilina-sulbactam
celulitis, 479*c*
colecistitis, 847
endocarditis infecciosa, 445*c*
epiglotitis, 306
infecciones por mordedura
de animal, 119*c*
de ser humano, 119*c*
microorganismos HACEK, 512*c*
miositis y mionecrosis, 481
mordedura de serpiente, 120*c*
neumonía, 767*c*
osteomielitis, 485*c*
Ampollas (lesiones cutáneas), 313*c*, 477
Amprenavir para VIH y SIDA, 613*c*
Amrinona, intoxicación por
antagonistas de conductos del calcio, 140*c*
bloqueadores β, 140*c*
Anaerobias, bacterias, 528
Anaeróbica, infección, **528**
absceso cerebral, 533
bacteriemia, 534
boca, cabeza y cuello, 532
botulismo, **529**
hueso y articulaciones, 533
mixta, **532**
tratamiento, 534, 534*c*
obtención de muestras y transporte, 418*c*
osteomielitis, 485*c*
pélvica, 533
piel y tejidos blandos, 533
tétanos, **528**
Anafilaxia, **116**
inducida por fármacos, 1131*c*
por picadura de himenópteros, 127
prevención, 117
Anal
cáncer, **387**
fisura, **844**
Analgesia, 34
Analgésico(s), 36*c*-37*c*, 38
Analgésicos, neuropatía por, 811-812
Anaplasmosis, 125
granulocitotrópica humana, **558**
Anaquinra para artritis reumatoide, 888
Anastrozol
cáncer mamario, 378-379
efectos adversos, 342*c*
Anciano, dolor articular, 207
Ancylostoma braziliense, **649**
Ancylostoma duodenale. *Véase* Anquilostomosis
Andrógenos
abuso, 950
deficiencia, **947**
exceso en mujeres, 955
privación, para cáncer prostático, 401
suprarrenales, **933**
Anemia, **280.** *Véanse también tipos específicos*
clasificación fisiológica, 281, 281*f*
enfermedades crónicas, 324, 328
estados hipometabólicos, 325*c*
hemorragia, **326**
hipoproliferativa, 282, **323,** 325*c*
inducida por fármacos, 325, 327, 327*c*, 344, 1135*c*
inflamación, 325*c*
insuficiencia renal, 325*c*
microcítica, 324*f*, 325, 325*c*
parvovirus, 588
resistente al tratamiento, 325
tratamiento, 328-329
Anémona marina, lesión, 122
Anémonas, picadura, 122
Anestésico local, 146*c*, 153*c*
Aneurisma. *Véanse los tipos específicos*
Anexial, tumoración, 395
Anfetaminas, intoxicación por, 136*c*, 152*c*
Anfotericina B, **619**
blastomicosis, 631
candidosis, 252, 621
coccidioidomicosis, 630
criptococosis, 626
esporotricosis, 631
fusariosis, 632
histoplasmosis, 629*c*
leishmaniosis, 643-644
mucormicosis, 627
neutropenia febril en pacientes con cáncer, 115
peniciliosis, 632
Angina de pecho, 175, **712**
crónica estable, **712**
inducida por fármacos, 1135*c*
inestable, **709**
Prinzmetal, **716**
recurrente, 708, 714
tratamiento
farmacoterapia, 714-716, 715*c*
revascularización mecánica, 716, 717*c*
supresión a largo plazo, 715-716
Angiodisplasia, 261, 263
colon, **843**
Angioedema, 241, **878**
clasificación, 878, 878*c*
inducido por fármacos, 1131*c*
Angiografía hepatobiliar, 270-271
Angiotensina, bloqueadores de los receptores
glomerulonefritis, 805, 808
hipertensión, 695*c*, 696, 697*c*, 698, 796, 822
infarto de miocardio, 704
tratamiento preventivo, 709
insuficiencia cardiaca, 732*c*, 733*c*
miocardiopatía dilatada, 685
nefropatía diabética, 805-806
Angustia, crisis, **210**
Anidulafungina, **620**
Anilinas, 146*c*
Animal, mordedura
rabia, 592
tratamiento, 479*c*
Animales, infecciones víricas transmitidas por, **592**
Aniónico, desequilibrio, 16, 17*c*, 21
alcalosis metabólica con, inductores, 131*c*
cálculo, 19
Anisocitosis, 321
Anistreplasa para trastornos trombóticos, 338
Ann Arbor, sistema de estadificación, para
enfermedad de Hodgkin, 363, 363*c*
Anomia, 225*c*
Anorexia

nerviosa, 247, **1093,** 1093*c*, 1095*f*
paciente terminal, 52*c*
Anorrectales, trastornos, **844**
Anosmia, 1002
Anosognosia, 80
Anquilosante, espondilitis, **895,** 896*f*, 897
Anquilostomosis, 649, **650,** 1117
Ansiedad
generalizada, **1082,** 1088
trastorno, **1081**
Ansiolíticos, **1088,** 1089*c*
Antebrazo, músculos e inervación, 980*c*-981*c*
Antiácidos
esclerosis generalizada, 889
gastropatías erosivas, 834
indigestión, 247
úlcera péptica, 833
Antiarrítmicos, 720, 727*c*-728*c*
dolor, 36*c*-37*c*, 38
intoxicación por, 153*c*
selección, 729*f*
Antibacteriano, tratamiento, **422**
efectos adversos, 324*c*
elección del antibacteriano, 424, 425*c*-427*c*
farmacocinética de los antibióticos, 423
mecanismo de acción, 422
principios, 423
pruebas de sensibilidad, 413
reacciones adversas, **424**
Antibacterianos, resistencia a, **422**
problemas incipientes, 432
Anticoagulantes
accidente vascular cerebral, 84
tratamiento preventivo, 85
embolia pulmonar, 770-771
infarto de miocardio, 702
lupus eritematoso sistémico, 886
trastornos trombóticos, 336-337, 337*c*
trombosis venosa profunda, 770-771
Anticolinérgicos
asma, 754-755
COPD, 761-763
diverticulosis, 842
enfermedad de Parkinson, 1004
intoxicación por, 131*c*
síndrome de intestino irritable, 841
Anticolinesterasa, fármacos
intoxicación por, 142*c*
miastenia grave, 1066
Anticoncepción, **957**
Anticonvulsivos
dolor, 36*c*-37*c*, 38
hemorragia subaracnoidea, 89
intoxicación por, 143*c*
polineuropatía, 1061
Anticuerpos
contra la membrana basal glomerular, enfermedad por, 802, **803**
detección, parásitos hísticos, 421
Antidepresivos, **1085**
depresión, 1079
dolor, 36*c*-37*c*, 38
enfermedad de Alzheimer, 1000
fibromialgia, 909
insomnio, 228
interrupción del tabaquismo, 1127
intoxicación por, 138*c*
síndrome
fatiga crónica, 291
intestino irritable, 842*c*
síndromes de abstinencia 1088
trastorno de pánico, 1081
Antídotos, 133
fuentes, 123
mordedura de serpiente, 121-122
Antiepilépticos, 992*c*-994*c*
Antigénicos, desvíos, 577
Antígenos, detección
infecciones bacterianas y víricas, **411**
parásitos hísticos, 421
Antihistamínicos
eritema multiforme, 318
intoxicación escombroide, 124
intoxicación por, 138*c*, 149*c*, 153*c*
mastocitosis generalizada, 881
náusea y vómito, 245
picadura de himenópteros, 126
pitiriasis rosada, 314
reacciones contra venenos, 122
rinitis alérgica, 880
síndrome de fatiga crónica, 291
urticaria y angioedema, 879
Antiinflamatorios no esteroideos
artritis
enteropática, 907
psoriásica, 898
reactiva, 900
reumatoide, 887
cefalea tensional, 186
colecistitis, 847
diabetes insípida, 8
dolor, 36*c*-37*c*, 38, 955
enfermedad por depósito de apatita de calcio, 907
eritema
multiforme, 318
nudoso, 318
espondilitis anquilosante, 897
fibromialgia, 909
fiebre, 201
gota, 904
lumbalgia, 196
lupus eritematoso sistémico, 886
mastocitosis sistémica, 881
migraña, 184, 185*c*
osteoartritis, 902
osteonecrosis, 909
pólipos de colon, 383
prevención de cáncer de colon, 1124
seudogota, 906
síndrome de fatiga crónica, 291
Anti-LKM, anticuerpos, 867
Antimetabolitos, efectos adversos, 341*c*
Antimicóticos, **619**
tópicos, 620
Antimonio, compuestos para leishmaniosis, 643-644
Antineuronales, anticuerpos, paraneoplásicos, 407, 409*c*
Antineutrófilos, anticuerpos citoplasmáticos (ANCA), 892
glomerulonefritis, **803**
Antinucleares, anticuerpos, 743, 774, 865, 867
Antipalúdicos, 638*c*, 639*c*
intoxicación, 146*c*, 153*c*
lupus eritematoso sistémico, 886
Antipiréticos, 201
Antiplaquetarios
accidente vascular cerebral, 84
tratamiento preventivo, 85
trastornos trombóticos, 338

Antipsicóticos, **1088,** 1090*c*-1091*c*
convencionales, 1081, 1088-1092, 1090*c*
enfermedad de Alzheimer, 1000
esquizofrenia, 1081
intoxicación por, 138*c*, 149*c*, 153*c*
intoxicación por alcaloides de ergotamina, 137*c*
modernos, 1081, 1091*c*, 1092
Antirretrovírico, tratamiento, 606-617, 607*c*, 615*c*, 617*c*
Antisocial, personalidad, 1084
Antitimocitos, globulina, para anemia aplásica, 329
Antitripsina α_1, deficiencia, 761
Antitrombóticos
angina inestable, 710-711
infarto del miocardio, 710-711
Antitusígenos, 235
Antrectomía, 833*c*
Anular, lesión cutánea, 309
Anuria, 276
Aorta
abdominal, enfermedad oclusiva, 738
coartación, **676,** 693
enfermedades, **736**
ecocardiografía, 671, 672*c*
Aórtica
disección, **736,** 738*c*
clasificación, 736-737, 737*f*
dolor torácico, 176, 177*f*
estenosis, 622*c*, **681,** 682*f*
ecocardiografía, 671*f*
insuficiencia, 622*c*, **681**
ecocardiografía, 671*f*
Aórtico, aneurisma, **736**
Aortografía, 736
Aparato reproductor, infecciones, **462**
Aplásica
anemia, 323, 329, 331
crisis, por parvovirus, 587-588
Apnea del sueño, 226, 228, **228, 783,** 784*c*
central, 228, 783
mixta, 228
obstructiva, 228, 229*c*, 783, 784*c*
Apnea en paciente terminal, 53*c*
Apo B-100, defecto familiar, 969*c*, **970**
Apo CII, deficiencia, 969*c*, **973**
Apoyo vital básico, 55-57, 56*f*-58*f*
Aprepitant para náusea y vómito, 48, 246, 344
Aracnoiditis lumbar, dolor, 193
Araña, mordedura, **125**
Arbovirus, infecciones, **595,** 596*c*-597*c*
Arcadas, 244
Arcanobacterium haemolyticum, 503
Argatroban
trastornos trombóticos, 337
trombocitopenia por heparina, 334
Argentina, fiebre hemorrágica, 598
Aripiprazol
dosis y efectos adversos, 1091*c*
esquizofrenia, 1081
Arma, aplicación como, 161
Aromatasa, inhibidores, para cáncer mamario, 376, 378-379
Arritmias
bradiarritmia, **717**
inducidas por fármacos, 1135*c*
infarto de miocardio, 704
magnesio sérico, 704
síncope, 208, 209*c*
taquiarritmias, **720**
Arsénico
intoxicación, 154*c*-155*c*
trióxido, para leucemia mieloide aguda, 346
Artemetero para paludismo, 639*c*
Artemetero-lumefantrina para paludismo, 638*c*
Artemis, gen, 882
Artemisinina, derivados, para paludismo, 637, 638*c*
Arterial
embolia, **739**
gases en sangre, 749
trastornos acidobásicos, 16, 20
Arterioesclerosis, arterias periféricas, **739**
Arteriovenosa
fístula dural, 82*c*
malformación, 1030
hemorragia
intracraneal, 82*c*
subaracnoidea, 88
Arteritis, 891-892
de células gigantes, 217, **892**
Artesunato para paludismo, 637, 638*c*-639*c*
Articulaciones, músculos e inervación, 980*c*
Articular
cirugía de reemplazo, 902
dolor, **203**
ancianos, 207
datos de laboratorio, 205-206
exploración física, 205
imágenes, 206-207, 207*c*
valoración, 204-205, 204*f*
Articulares, enfermedades
infección por *P. aeruginosa,* 517
infecciones anaerobias, 533
neuropática, **908**
Artritis. *Véanse también los tipos específicos*
análisis del líquido sinovial, 482
bacteriana no gonocócica, 481
eritema e infección por arbovirus, 595-596
gonocócica, 469, 481-482
infecciosa, **481**
estreptocócica, 499-500
microorganismos grupo HACEK, 511
S. aureus, 491, 496
tratamiento, 482
inflamatoria no infecciosa, 482
micoplasma, 471
mutilante, 898*c*
Artrópodos
ectoparásitos, **657**
enfermedades transmitidas por protozoarios, **636**
virus, **593**
Artrópodo, mordedura y picadura, **124**
Artroscópico, tratamiento, para osteoartritis, 902
Asbesto, enfermedad por, **757**
Asbestosis, 757
Ascariosis, **649**
Ascitis, 241, **271**
características del líquido, 273*c*
cirrótica, **272,** 273*c*
complicaciones, 272-274
gradiente de albúmina entre suero y ascitis, 273*c*
pancreática, 852
paracentesis, 28-29
peritonitis bacteriana primaria, **448**
quilosa, 272, 273*c*
resistente al tratamiento, 272
Asfixiantes, intoxicación por, 131*c*, 145*c*

Asistolia, 57, 58*f*
Asma, **753**
  crónica, 754-755
  disnea, 233
  intrínseca, 753
  laboral, 753, 758
  pruebas de función pulmonar, 753, 754
  trastornos del sueño, 227, 229*c*
Asmáticas, exacerbaciones, **755**
L-asparaginasa para leucemia linfoblástica aguda y linfoma linfoblástico, 359
Aspergiloma, 622-623, 624*c*
Aspergilosis, 432, **621**
  broncopulmonar alérgica, 622, 624*c*
  cerebral, 622
  diseminada, 622
  pulmonar
    crónica, 622-623, 625*c*
    invasora, 622, 624*c*
  sinusitis, 622-623
  tratamiento, 623, 624*c*-625*c*
Asterixis, 224
Astrocitoma, **1032,** 1032*f*
Ataxia, **1007**
  aguda, 1008*c*
  crónica, 1008*c*
  estrategia, 1007-1009, 1008*c*, 1009*f*
  hereditaria, 1009
  subaguda, 1008*c*
Ataxia-telangiectasia, 883
Atazanavir para VIH y SIDA, 613*c*
Atención de salud, infecciones asociadas, **428**
Atenolol
  hipertensión, 695*c*
  intoxicación por, 140*c*
  síncope vasovagal, 210
  tirotoxicosis, 929
Ateroembolia, **740**
  renal, **821**
Ateroesclerosis
  factores de riesgo, **1118,** 1118*c*
  infección con *C. pneumoniae,* 563
  prevención y complicaciones, 974
Atetosis, 223
Atorvastatina
  angina inestable, 711
  hiperlipidemia, 972*c*
  infarto de miocardio, 711
    tratamiento preventivo, 709
Atovacuona
  babesiosis, 107*c*, 642
  Pneumocystis, 634*c*, 635
  tratamiento preventivo, 635*c*
Atovacuona-proguanilo para paludismo, 638*c*
    tratamiento preventivo, 640*c*
Atracones, trastorno, 1093
Atrofia (lesiones cutáneas), 313*c*
Atropina
  bradicardia, 702
  contacto con sustancias neurotóxicas, 169-171, 170*c*
  enfermedad inflamatoria intestinal, 838
  intoxicación por, 138*c*
    antagonistas de los conductos del calcio, 140*c*
    bloqueadores β, 140*c*
    colinérgicos, 142*c*
    glucósidos cardiacos, 141*c*
    simpaticolíticos, 139c
  taquiarritmias, 724*c*
Audiológica, valoración, 298
Auditivo, aparato, 297-298, 300
Auer, cuerpos de, 322
Auricular
  aleteo, 721*f*
  fibrilación, 721*f*, 723*c*
    crónica, **726**
    profilaxis antitrombótica, 85-86, 87*c*
  taquicardia, 722*c*
    con bloqueo, 721*f*
    multifocal, 723*c*
Auriculares, extrasístoles, 721*f*, 722*c*
Auriculoventricular (AV), bloqueo, **718**
    causas, 718*c*
    inducido por fármacos, 718*c*, 1136*c*
    infarto de miocardio, 704
    primer grado, 719, 719*f*
    segundo grado
      Mobitz I, 719, 719*f*
      Mobitz II, 719, 719*f*
    tercer grado (completo), 719, 719*f*
Auscultación, **663**
Autoanticuerpos, trastornos, 46
Autoinmunitaria, hemólisis, 329
Autoinmunitarias, enfermedades
    leucopenia, 331
    mujeres, 1129
    trombocitopenia, 332
Autóloga, transfusión, **45**
Autónomo, sistema nervioso
    activación, 1015*c*
    anatomía, 1014*f*
    enfermedades. *Véase* Sistema nervioso autónomo, enfermedades
    pruebas de la función, 1016
Avascular, necrosis, **909**
Avispa, picadura, 126
Avispón, picadura, 126
Axilar, ganglio linfático, en carcinoma, 402
5-azacitidina para síndromes mielodisplásicos, 350
Azatioprina
  artritis
    reactiva, 900
    reumatoide, 888
  efectos adversos, 341*c*
  enfermedad inflamatoria intestinal, 838
  esclerosis múltiple, 1039
  hepatitis autoinmunitaria, 867
  lupus eritematoso sistémico, 803, 886
  miastenia grave, 1066
  miocarditis, 687
  miopatía inflamatoria, 1072
  polineuropatía, 1061
  vasculitis, 894
Azelastina para rinitis alérgica, 880
Azitromicina
  babesiosis, 107*c*, 642
  Bartonella, 526*c*
  C. pneumoniae, 563
  C. trachomatis, 562
  chancroide, 476
  cólera, 453
  diarrea, 1117
    del viajero, 451
  donovanosis, 476
  H. influenzae, 509
  indicaciones, 426*c*
  infecciones micobacterianas no tuberculosas, 548
  Legionella, 522

Azitromicina (*continuación*)
M. pneumoniae, 560
neumonía, 766*c*
otitis media, 303*c*
prevención de meningococosis, 506*c*
resistencia a, 426*c*
shigelosis, 459
tos ferina, 510
uretritis en varones, 463
Aztreonam
indicaciones, 426*c*
infecciones urinarias, 819*c*
pielonefritis, 818*c*
resistencia a, 426*c*
septicemia y choque séptico, 65*c*
Azufrada, mostaza, 168-169
Azufre, gránulos, 537

B
Babesiosis, 106, 107*c*, 125, 420*c*, **642**
Babinski, signo, 219*c*, 984
Bacilar
angiomatosis, 479*c*, 526*c*, 527
peliosis, 526*c*, **527**
Bacillus anthracis. Véase Carbunco
Bacillus cereus, 453
Bacilo Calmette-Guérin, instilación intravesical, 392
Baclofén
distonía, 223
intoxicación por, 144*c*
neuralgia del trigémino, 1020
Bacteriana
infección
anaerobios. *Véase* Anaeróbica, infección
diagnóstico, **411**
vaginosis, 464, 471, 533
Bacteriemia
Aeromonas, 516
anaerobios, 534
Clostridium, 531
E. coli, 514
estreptococos, 498-499
Klebsiella, 515
Listeria, 507
P. aeruginosa, 517, 519*c*
S. aureus, 491
Bacteriuria asintomática, 815, 817
Bacteroides fragilis, infección, **532**
Bagre, envenenamiento por, 123
Bajo peso, 939*c*
Balanitis, circinada, 899
Balcanes, nefropatía endémica, 812
Barbitúrico, coma, 92*c*
Barbitúricos
intoxicación por, 143*c*
isoniazida, 150*c*
sedantes-hipnóticos, 143*c*
Bariátrica, cirugía, 940-941, 941*f*
Bario
enema y contraste con aire, 387
Barotrauma, 74
Barrera, anticoncepción, 957
Barrett, esófago, 246, 379
Bartonella, infección, **526,** 526*c*
Bartter, síndrome, 788
Basal, gasto energético 39, 39*f*
Basales, carcinoma de células, **366**
morfeaforme, 366
nódulo-ulceroso, 366
pigmentado, 366
queratósico, 366
superficial, 366
Basofilia, **330**
Basófilo, puntilleo, 321
Bechterew, enfermedad. *Véase* Anquilosante, espondilitis
Beclometasona
asma, 755
rinitis alérgica, 880
Beleño, 138*c*
Bell, parálisis, 565, **1021**
Belladona, 138*c*
intoxicación por alcaloides, 138*c*
Belsey, técnica, 247
Benceno, intoxicación por derivados de, 858
Benigno, vértigo postural paroxístico, 213, 213*c*, 214*c*
Bentiromida, prueba, 852
Benzatínica, penicilina
faringitis, 304*c*
infecciones estreptocócicas, 498*c*
prevención de difteria, 503
prevención de fiebre reumática, 678
sífilis, 474*c*
treponematosis endémica, 551
Benznidazol, enfermedad de Chagas, 645
Benzodiazepinas, 1088
abstinencia
alcohólica, 1098
de narcóticos, 1100
distonía, 223
dosis y acción, 1089*c*
intoxicación, 143*c*
sedantes-hipnóticos, 143*c*
simpaticomiméticos, 136*c*
trastorno
angustia generalizada, 1082
pánico, 1082
Benzoílo, peróxido de, para acné, 318
Benztropina
enfermedad de Parkinson, 1004
reacciones extrapiramidales, 149*c*
Beriliosis, **758**
Beta, radiación, 171
Betametasona, 938-939, 938*c*
Betanecol
esclerosis múltiple, 1041
intoxicación por, 142*c*
Bevacizumab
cáncer
colorrectal, 387
renal, 393
efectos adversos, 342*c*
Bicarbonato
retención renal, 19
tratamiento
acidosis
metabólica, 19, 62
tubular renal, 814-815
síndrome de lisis tumoral, 116
Bicloroacético, ácido, para virus del papiloma humano, 476
Bicúspide, válvula aórtica congénita, **676**
Bifosfonatos
cáncer mamario, 379
hipercalciemia, 406
osteoporosis, 967
Biliar, cólico, 844-845
Biliares
cálculos, 175*c*

conductos, valoración diagnóstica, 846*c*
deficiencia de sales, 259*c*
enfermedades
bacterianas intestinales gramnegativas, 516
infecciones en pacientes con cáncer, 433*c*
Bilirrubina sérica, **263,** 850
conjugada (directa), 264, 264*c*, 267
no conjugada (indirecta), 264, 264*c*, 267
Biológico, terrorismo
microbiano, **160**
por radiación, **171**
químico, **168**
Biopsia. *Véanse los órganos específicos*
obtención y transporte, 417*c*
Bipolar, trastorno, **1079**
Bisacodilo para estreñimiento, 48*c*
Bismuto, subsalicilato
diarrea, 1117
erradicación de *H. pylori,* 833*c*
Bisoprolol para insuficiencia cardiaca, 733*c*
Blastomicosis, **630**
sudamericana, **631**
Blefaroconjuntivitis, 294
Blefaroespasmo, 1022-1023
Bleomicina
cáncer
de células germinativas, 402
testicular, 394
efectos adversos, 342*c*
Bloqueadores β
angina
inestable, 711
de pecho, 715
disección aórtica, 738, 738*c*
estenosis mitral, 678
glaucoma, 295
hipertensión, 695, 695*c*, 697*c*
infarto del miocardio, 702, 711-712
tratamiento preventivo, 709
insuficiencia
cardiaca, 731-732, 732*c*, 733*c*, 735
mitral, 679
intoxicación, 140*c*, 153*c*
miocardiopatía, 685-686
prolapso de la válvula mitral, 681
síndrome de Wolff-Parkinson-White, 729
taquiarritmias, 722*c*-724*c*
taquicardia sinusal, 704
tirotoxicosis, 929-930
Bloqueadores para contaminación por radionúclidos, 174
Bocio, 926, 931
multinodular tóxico, 928-930, **931**
no tóxico, **931**
Boliviana, fiebre hemorrágica, 598
Bordetella pertusis. Véase Tos ferina
Bornholm, enfermedad, 590
Borrelia burgdorferi, infección. *Véase* Lyme, borreliosis de
Borrelia recurrentis, 553
Bortezomib
efectos adversos, 342*c*
mieloma múltiple, 361
Bosentán para esclerosis sistémica, 889
Botulínica, toxina
acalasia, 251
arma biológica, 165*c*, 167
distonía, 223
espasmo hemifacial o blefaroespasmo, 1023
fisuras anales, 844
Botulismo, **529,** 1018
arma biológica, 530
heridas, 530
inmunoglobulina, 530
intestinal, 530
toxina contra, 530
transmitido por alimentos, 530
tratamiento, 165*c*, 530
Bowen, enfermedad, 366
BPM, régimen, para linfoma y leucemia de Burkitt, 360
Bradiarritmias, 209*c*, **717**
estrategia, 57, 58*f*
infarto de miocardio, 704
Bradicardia, **717**
Bradicinesia, 218, 222
Braquial
lesión del plexo, 198
neuritis aguda, 198
Braquiterapia intersticial, 1032
Brasileña, fiebre hemorrágica, 598
BRCA, genes, 374-375, 379, 395, 1122
Brenner, tumor, 395
Bretilio para intoxicación por glucósidos cardiacos, 141*c*
Brill-Zinsser, enfermedad, 557
Broca, afasia, 225, 225*c*
Bromocriptina
enfermedad de Parkinson, 1006*c*
hiperprolactinemia, 920
intoxicación por, 137*c*
Broncoalveolar, lavado, 752
Broncodilatadores
asma, 754-756
COPD, 761-763
corazón pulmonar, 735
intoxicación por, 136*c*
Broncoscopia, 237, 751-752, 774
Bronquial, aspiración, 415*c*
Bronquiolitis
obliterante con neumonía organizativa, 774
respiratorio, 775
RSV humano, 582
Bronquitis
disnea, 231
hemoptisis, 236
Brown-Séquard, síndrome, 220*c*, 1026
Brucelosis, **522**
tuberculosis y, 523, 523*c*
Brugada, síndrome, 720
Brugia, infección. *Véase* Filariosis
Bruton, gen de cinasa de tirosina, 883
Bucales, enfermedades
cáncer de la cavidad bucal, **367**
desnutrición, 41
inducidas por fármacos, 1137*c*-1138*c*
infecciones, 306
anaerobias, 532
Budd-Chiari, síndrome, 272
Budesonida para asma, 755
Bulimia nerviosa, **1093,** 1094*c*, 1095*f*
Bumetanida
edema, 243*c*
pulmonar, 68
hipertensión, 698
insuficiencia cardiaca, 733*c*
Buprenorfina
abuso de narcóticos, **1099**

Buprenorfina (*continuación*)
mantenimiento de opiáceos, 1100
Bupropión
dosis y efectos adversos, 1086*c*
interrupción del tabaquismo, 1127
síncope vasovagal, 210
Burkholderia cepacia, infección, **518,** 520*c*
Burkholderia mallei, infección, 518-521, 520*c*
Burkholderia pseudomallei, infección, 518, 520*c*
Burkitt, linfoma, **359,** 575-576, 576*c*
Bursitis, **909**
Buruli, úlcera, 549
Buspirona, 1088
angustia generalizada, trastorno, 1082
dosis y acción, 1089*c*
Busulfán, 341*c*
Butabarbital, intoxicación por, 143*c*
Butorfanol
dolor, 36*c*-37*c*
migraña, 186*c*

C
Cabergolina
enfermedad de Parkinson, 1006*c*
hiperprolactinemia, 920
Cabeza, piojo, 658-659
Cabeza y cuello
cáncer, **367**
circunscrito, 368
avanzado, 368
infecciones en pacientes con cáncer, 433*c*
prevención, 368, 1125
recurrente o metastásico, 368
síndromes paraneoplásicos, 405*c,* 406
urgencias oncológicas, 112-113
infección anaerobia, 532
Cadena ligera, enfermedad por depósito, 812*c,* 813
Cadenas pesadas, enfermedad por depósito, 812*c*
Cadmio, intoxicación por, 154*c*-155*c*
CaEDTA para intoxicación con plomo, 157*c*
Cafdinir para otitis media, 303*c*
Cafeína, intoxicación por, 137*c*
CAGE, preguntas, 1096
Calamina, loción para picaduras de insectos, 126
Calcio
apatita de, enfermedad por depósito, 906
trastornos concomitantes, 906c
carbonato de, para hiperfosfatemia, 796
docusato, para estreñimiento, 48*c*
fosfato, cálculos, 827, 828*c*
gluconato
espasmos musculares, 123
hemorragia de tubo digestivo, 263
hipocalciemia, 963
oxalato
cálculos, 827, 828*c*
enfermedad por depósito de, **907**
policarbofil, para síndrome de intestino irritable, 842*c*
Calcio, antagonistas de los conductos
angina de pecho, 715
esclerosis sistémica, 889
estenosis mitral, 678
hipertensión, 695*c,* 696-698, 697*c,* 822
pulmonar, 745
intoxicación por, 140*c*
trastornos vasoespásticos, 740
Calcio, tratamiento con
colangitis esclerosante primaria, 848
hipermagnesiemia, 965
hiperpotasiemia, 15*c*
hipocalciemia, 963-964
hipoparatiroidismo, 964
intoxicación
antagonistas de los conductos del calcio, 140*c*
bloqueadores β, 140*c*
osteoporosis, 967
prevención del cáncer de colon, 1124
Calcipotriol para psoriasis, 314
Calcitonina para hipercalciemia, 962*c*
Calcitriol
hipoparatiroidismo, 964
osteomalacia, 968
Calicivirus, diarrea, **454**
Calorías, 211
Calvert, fórmula, 397
Cama, mallas, 1116
Campilobacteriosis, **458**
proctocolitis, 468
Cáncer. *Véanse también las variedades y ubicaciones específicas*
compresión de médula ósea, **94**
crecimiento tumoral, 339
depresión, 1078
detección, 1104*c*-1105*c,* **1121**
sesgo de
longitud, 1121
selección, 1122
tiempo, 1121
sobrediagnóstico, 1121-1122
detección, 1121
factores del estilo de vida que reducen el riesgo, 1121*c*
fatiga, 289*c*
infecciones en pacientes con cáncer, **432,** 433*c*
inmunización de pacientes con cáncer, 438*c*
leucocitosis, 330
prevención, 1104*c*-1105*c,* **1121**
grupos de alto riesgo, **1122**
quimioterapia, **339**
categorías de los fármacos, 339
complicaciones, 340-343
efectos adversos, 339, 341*c*-342*c*
tratamiento, 343-344
índice de curación de los cánceres, 340*c*
leucopenia, 331
náusea y vómito, 245*c,* 246
resistencia al tratamiento, 339
signos de alarma, 1125
síndrome paraneoplásico
endocrino, **405**
neurológico, **407,** 408*c*
urgencias oncológicas, **112**
Cáncer con sitio primario desconocido, **401**
citogenética, 403*c*
histología, 402, 403*c*
marcadores de citoqueratina, 402, 402*f*
pronóstico, 402
valoración patológica de las biopsias, 403*c*-404*c*
Candesartán
hipertensión, 695*c*
infarto de miocardio, 704
insuficiencia cardiaca, 733*c*
Candidemia, 621
Candidosis, **317, 620**
algodoncillo, 620-621
cutánea, 311, 620-621

diseminada, 201
esofágica, 252, 620-621
invasora profunda, 621
mucocutánea, 620, 884
urinaria, 620
vulvovaginal, 317, 464, 620-621
Cansancio, 218
Caolín-pectina para diarrea, 256
Capecitabina
cáncer
mamario, 379
pancreático, 389
efectos adversos, 341*c*
Capilares, telangiectasias, 82*c*
Capnocytophaga canimorsus, 110, 118, 119*c*
Capsaicina, crema
osteoartritis, 902
polineuropatía, 1061
Capsulitis adhesiva, 910
Captoprilo
hipertensión, 695*c*, 696
infarto de miocardio, 704
tratamiento preventivo, 709
insuficiencia cardiaca, 731, 733*c*
intoxicación por alcaloides de la ergotamina, 137*c*
Carbamazepina
convulsiones, 992*c*-993*c*, 994*c*
dolor, 36*c*-37*c*
dosis y efectos adversos, 143*c*, 153*c*, 1092*c*
esclerosis múltiple, 1041
neuralgia
del trigémino, 1020
glosofaríngea, 1024
trastorno bipolar, 1080
Carbidopa y levodopa para enfermedad de Parkinson, 1004, 1005*c*
Carbimazol para tirotoxicosis, 929
Carbón
activado. *Véase* Activado, carbón
de hulla, champú, 315
neumoconiosis de los obreros en la industria del, **758**
Carbono
monóxido, intoxicación, 98, 130, 145*c*, 758
tetracloruro, intoxicación, 858
Carboplatino
cáncer
de cabeza y cuello, 368
ovárico, 397
vesical, 392
efectos adversos, 341*c*
Carbunco, **162,** 201
aparato digestivo, 162
como arma biológica, 162, 164*c*
cutáneo, 162
inhalación, 111, 162
prevención, 163
tratamiento, 163, 164*c*
Carbúnculo, 491
Carcinoide
síndrome, 389, 390*c*
tumor, **389**
síndromes paraneoplásicos, 405*c*
Carcinomatosis peritoneal en mujeres, **402**
Cardiaca
frecuencia, 665
insuficiencia, **730**
ascitis, **271,** 273*c*
edema, 241, 243, 730
enfermedades que la simulan, 730
factores precipitantes, 730
inducida por fármacos, 1136*c*
infarto de miocardio, 705, 705*c*, 706*c*
tratamiento, 705, 705*c*, 706*c*, 730-735, 731*f*, 732*c*-734*c*
Cardiacas, enfermedades. *Véase* Cardiopatías
Cardiaco
cateterismo
hipertensión pulmonar, 743-744
miocardiopatía, 684*c*, 686
pericarditis constrictiva, 691
taponamiento cardiaco, 689
paro, **55**
seguimiento, 57-58
tratamiento, 55-57, 56*f*-58*f*
soplo, 662*c*, **665**
diastólico, 662*c*, 664*f*, 665
efectos de las acciones fisiológicas y farmacológicas, 663*c*
sistólico, 662*c*, 664*f*, 665
taponamiento, 60*c*, **689**
trasplante, infección en receptores, 437-439
Cardiacos
biomarcadores en infarto de miocardio, 700-701, 709
glucósidos, intoxicación por, 141*c*
ruidos, 662*f*, 663
chasquido
de abertura, 664
expulsivo, 664
mesosistólico, 665
efectos de las acciones fisiológicas y farmacológicas, 663*c*
S_1 a S_4, 663-664
Cardiobacterium hominis, infección. *Véase* HACEK, microorganismos
Cardiógeno, choque, 30, 31*f*, 59*c*, 60*c*, 62, 706*c*, 707
Cardiopatías. *Véase también* Cardiovasculares, enfermedades
borreliosis de Lyme, 550-551
cardiología nuclear, **671**
cianosis, **239,** 240*c*
congénitas. *Véase* Congénitas, cardiopatías
depresión, 1078
detección, 1105*c*
disnea, 231-233, 232*c*
ecocardiografía, **669**
edema, 241
factores de riesgo, 709, 1118-1120
fatiga, 289*c*
inducidas por fármacos, 342*c*, 1135*c*-1136*c*
mujeres, 1128
náusea y vómito, 245*c*
pérdida de peso, 248*c*
prevención, 1104*c*-1105*c*, **1118**
profilaxis para endocarditis, 447*c*, 448
resonancia magnética, 672*c*, 673
tomografía computadorizada, 672*c*, 673
tumores cardiacos, 670, 672*c*
valvular. *Véase* Valvulopatía cardiaca
Cardiopulmonar, reanimación, 55-57, 56*f*
para hipotermia, 128
Cardiotóxicos, efectos, 733
Cardiovascular, colapso, 55, 55c
Cardiovasculares, enfermedades. *Véase también* Cardiopatías
factores de riesgo, 1118-1120

Cardiovasculares, enfermedades (*continuación*)
inducida por fármacos, 1135*c*-1136*c*
prevención, **1118**
modificaciones del estilo de vida, 1121
tratamiento antitrombótico, 1120
sífilis, 473
síncope, 208, 209*c*
Carisoprodol, intoxicación, 144*c*
Caroteno sérico, 264
Carotenos β para porfiria eritropoyética, 978
Carotenos, complementos para degeneración macular, 296
Carotídea
endarterectomía, 86
estenosis
asintomática, 87
sintomática, 96
Carotídeo, pulso, **661,** 661*f*
Carvedilol
hipertensión, 695*c*
insuficiencia cardiaca, 732, 733*c*
intoxicación, 140*c*
Cascanueces, esófago, 251
Caspofungina, **620**
candidosis, 621
Castleman, enfermedad multicéntrica, 572
Cataplejía, 228, 229*c*, 230, 230*c*
Catarata, **295**
inducida por fármacos, 1139*c*
Catéter
central, coagulado, 112
infección por, 434
Cavernoso
angioma, 82*c*
seno
anatomía, 1025*f*
síndrome, 1025
Cefalea, **183.** *Véanse también los tipos específicos*
causa, 183*c*
inducida por fármacos, 1138*c*
síntomas que sugieren enfermedad grave de fondo, 184*c*
Cefalexina para infecciones estreptocócicas, 498
Cefalorraquídeo, análisis del líquido
meningitis
bacteriana, 1044-1045, 1045*c*
crónica, 1052-1053
vírica, 1046-1047
obtención y transporte de muestras, 416*c*
punción lumbar, 27-28, 28*f*
valores de referencia específicos, 1162*c*
Cefazolina
celulitis, 479*c*
endocarditis infecciosa, 445*c*
indicaciones, 425*c*
infecciones estafilocócicas, 494*c*
osteomielitis, 485*c*
peritonitis, 449
resistencia, 425*c*
Cefepima
indicaciones, 425*c*
infecciones
neumocócicas, 488
por *P. aeruginosa,* 519*c*
meningitis bacteriana, 1046*c*, 1047*c*
neumonía, 766*c*, 767*c*
resistencia, 425*c*
septicemia y choque séptico, 65*c*, 107*c*
Cefixima
infecciones gonocócicas, 470*c*
uretritis en varones, 463
Cefotaxima
absceso cerebral, 1051
infecciones
gonocócicas, 470*c*
meningocócicas, 506*c*
neumocócicas, 488
meningitis bacteriana, 1046*c*, 1047*c*
neumonía, 766*c*
nocardiosis, 536*c*
peritonitis bacteriana espontánea, 274
septicemia y choque séptico, 65*c*
Cefotetán
enfermedad inflamatoria pélvica, 466
indicaciones, 425*c*
infecciones gonocócicas, 470*c*
resistencia, 425*c*
Cefoxitina
enfermedad pélvica inflamatoria, 466
gangrena gaseosa, 480*c*
infecciones
gonocócicas, 470*c*
micobacterianas no tuberculosas, 548
por mordedura de animales, 479*c*
por mordeduras de seres humanos, 119*c*
Cefpodoxima
infecciones neumocócicas, 488
neumonía, 766*c*
pielonefritis, 818*c*
uretritis en varones, 463
Ceftazidima
absceso cerebral, 1051
indicaciones, 425*c*
infecciones por *P. aeruginosa,* 519*c*
meningitis bacteriana, 1046*c*, 1047*c*
neumonía, 767*c*
neutropenia febril en pacientes con cáncer, 115
neutropenia, 346
osteomielitis, 485*c*
otitis externa, 305
peritonitis, 449
resistencia, 425*c*
Ceftizoxima
infecciones gonocócicas, 470*c*
nocardiosis, 536*c*
Ceftriaxona
absceso
cerebral, 109*c*, 1051
epidural, 109*c*
artritis infecciosa, 482
borreliosis de Lyme, 550-551
chancroide, 476
endocarditis infecciosa, 109*c*, 444*c*-445*c*, 446
enfermedad pélvica inflamatoria, 466
epididimitis, 463
fiebre tifoidea, 457
indicaciones, 425*c*
infecciones
Bartonella, 526*c*
gonocócicas, 470*c*
H. influenzae, 509
meningococócicas, 506*c*
tratamiento preventivo, 506*c*, 1045
microorganismos HACEK, 512*c*
neumocócicas, 488
urinarias, 819c
leptospirosis, 553

meningitis bacteriana, 108*c*, 1046*c*, 1047*c*
meningococemia, 107*c*
neumonía, 766*c*, 767*c*
nocardiosis, 536*c*
osteomielitis, 485*c*
otitis media, 303*c*
peritonitis, 448
pielonefritis, 818*c*
púrpura fulminante, 108*c*
resistencia, 425*c*
septicemia
posesplenectomía, 107*c*
y choque séptico, 65*c*
shigelosis, 459
uretritis en varones, 463
Cefuroxima
neumonía, 766*c*
otitis media, 303
Ceguera, 293
aguda, estrategia, 215
crónica progresiva, 292*c*, **295**
transitoria o repentina, **215**
Celecoxib
dolor, 36*c*-37*c*, 38
prevención de cáncer de colon, 1124
Celiaca, arteriografía, 873
Celofán, métodos con, 421
Células T
deficiencia del complejo de receptores, 883
inmunodeficiencia, **883**
Celulitis, **478,** 479*c*
anaerobia, 531
auricular, 304
Clostridum, 531
E. coli, 513-514
estreptocócica, 478, 498-500, 498*c*
Klebsiella, 515
nocardiosis, 535, 536*c*
Centinela
asa, 850
biopsia de ganglio, en cáncer mamario, 376
Central
catéter venoso, infección del, 430*c*
mielinólisis pontina, 6
Cerebelosa, degeneración paraneoplásica, 407, 408*c*, 409*c*
Cerebral
absceso, 109*c*, 111, 1042, **1050**
anaerobios, 533
estreptocócico, 501
nocardiosis, 535-536
angiografía, 88
edema, 859
muerte, 79
parálisis, 223
péptido natriurético, 685, 730
pérdida de sal, 89
presión de perfusión, 90
tumor, 998
cefalea, 183*c*
estrategia, 1031
intracraneal, **1032**
metastásico, 82*c*
tratamiento, 1031-1032
Cerebral profunda, estimulación, 223, 1007
Cerebrales, metástasis, 1033, 1034*c*
Cernunnos, gen, 882
Ceruloplasmina, sérica, 978
Cerumen, tapón, 297-300
Cerveza, potomanía, 3
Cervical
enfermedad de la columna, dolor, 176*f*, 178, 196
metástasis de ganglios linfáticos, **404**
neoplasia intraepitelial, 1125
síndrome de angina, 198
Cervicitis, clamidia, 471
gonocócica, 465, 468
mucopurulenta, **465**
Cervicouterino, cáncer, **397**
detección, 398, 1123*c*
estadificación y pronóstico, 396*c*, 398
factores de riesgo, 1124
prevención, 398, 477, 1124-1125
Cestodos, **655**
Cetirizina
rinitis alérgica, 880
urticaria y angioedema, 879
Cetoacidosis. *Véanse los tipos específicos*
Cetoconazol
esofagitis por *Candida*, 252
síndrome de ACTH ectópica, 407
Cetorolaco
congelación, 129*c*
dolor, 36*c*-37*c*
Cetuximab, cáncer,
cabeza y cuello, 368
colorrectal, 387
efectos adversos, 342*c*
Cevimelina para síndrome de Sjögren, 891
Chagas, enfermedad, **644**
aguda, 644-645
crónica, 644-645
Chagoma, 644
Chancro
oral, 532
sifilítico, 472
Chancroide, **475,** 478
características de úlceras genitales, 467*c*
Charco, signo del, 271
Charcot
articulación, 473, 908
tríada, 848
Cheyne-Stokes, respiración de, 53c
Chikungunya, infección vírica, 596
Child-Pugh, clasificación de cirrosis, 869*c*
Chlamydia pneumoniae, infección, **563**
ateroesclerosis e, 563
Chlamydia psittaci, infección, **562**
Chlamydia trachomatis, infección, **469, 561**
CHOP, régimen para linfoma folicular, 357
Choque, **30, 58.** *Véanse también los tipos específicos*
estrategia, 31*f*, 59-60
gasto cardiaco alto y resistencia vascular general reducida, 30, 31*f*
hemorragia de tubo digestivo, 260
hipovolémico, 30, 31*f*
perfil hemodinámico, 60*c*, 61*f*
tratamiento, 60-62, 62*c*
variedades, 59*c*
Churg-Strauss, síndrome, **891**
Chvostek, signo, 963
Cianosis, **239**
causas, 240*c*
central, 239, 240*c*
periférica, 239, 240*c*
Cianuro, intoxicación por, 145*c*
Ciática, 196
neuropatía, 1064*c*

Cicatriz, 313*c*
  Carcinoma, 366
Cíclico, síndrome del vómito, 245*c*
Ciclobenzaprina
  esclerosis múltiple, 1041
  intoxicación por, 138, 144*c*
  lumbalgia, 196
Ciclofosfamida
  artritis reumatoide, 888
  cáncer
    gástrico, 381
    mamario, 376, 378
  efectos adversos, 341*c*
  esclerosis
    múltiple, 1039
    sistémica, 889
  insuficiencia renal aguda, 793
  leucemia linfocítica crónica, 356
  linfoma de Burkitt y leucemia, 359
  lupus eritematoso sistémico, 886
  miastenia grave, 1066
  miopatía inflamatoria, 1072
  polineuropatía, 1061
  púrpura trombocitopénica idiopática, 335
  vasculitis, 894
Ciclopentolato para abrasión corneal, 294
Ciclopirox, olamina, 620
    dermatofitosis, 317
Ciclosarina, 169-171
Ciclosporina
  anemia aplásica, 329
  artritis reumatoide, 888
  colangitis esclerosante primaria, 849
  enfermedad inflamatoria intestinal, 840
  glomerulonefritis membranosa, 804
  gotas oculares, 890-891
  inmunosupresión para trasplante renal, 799-800
  miastenia grave, 1066
  miopatía inflamatoria, 1072
  polineuropatía, 1061
  psoriasis, 314
Ciclosporosis, **456**
Cidofovir, infecciones por
    adenovirus, 583
    citomegalovirus, 574
Cifoescoliosis, 231
Ciguatera, intoxicación por, **123**
Cilindros, nefropatía por, 812*c*, 813
Cilostazol, arterioesclerosis, 739
Cimetidina
  gastropatías erosivas, 834
  reacción contra el antídoto, 122
Cinetosis, 214*c*, 245, 245*c*
Cintura escapular, distrofia, **1071**
Ciprofloxacina
  artritis infecciosa, 482
  campilobacteriosis, 458
  carbunco, 164*c*
  chancroide, 476
  colecistitis, 847
  cólera, 453
  diverticulitis, 842
  enfermedad inflamatoria intestinal, 840
  fascitis necrosante, 480*c*
  fiebre Q, 559
  fiebre tifoidea, 457
  fiebres exantémicas transmitidas por ácaros, 555
  indicaciones, 427
  infecciones
    Aeromonas, 516
    Bartonella, 526*c*
    estafilocócicas, 494*c*, 496
    mordedura de animales, 119*c*, 479*c*
    P. aeruginosa, 519*c*-520*c*
  neumonía, 766*c*, 767*c*
  osteomielitis, 485*c*
  pericondritis, 304
  peste, 526
  prevención
    meningococosis, 506*c*, 1045
    peritonitis, 449
  resistencia, 427*c*
  septicemia y choque séptico, 65*c*
  seudobstrucción intestinal, 843
  shigelosis, 459
  tuberculosis, 542
  tularemia, 165*c*
Ciproheptadina
  intoxicación por alcaloides de ergotamina, 137*c*
  síndrome serotoninérgico, 152*c*
  urticaria y angioedema, 879
Circadiano, trastornos del ritmo, 226, **230**
Circulatoria, sobrecarga, 44
Circulatorias, pruebas de la función, valores de referencia, 1166*c*
Cirrosis, **868**
  ascitis, **272,** 273*c*
  biliar primaria, **870**
  causas, 868*c*
  clasificación Child-Pugh, 869*c*
  complicaciones, 868, 869*c*
  edema, 241, 243
  peritonitis bacteriana primaria, **448**
  pruebas de función hepática, 268*c*
Ciruela pasa, jugo, 48*c*
Cisplatino
  cáncer
    cabeza y cuello, 368
    cervicouterino, 398
    endometrial, 397
    gástrico, 381
    ovárico, 397
    pulmonar, 371
    testicular, 394
    vesical, 392
    efectos adversos, 341*c*
    tumor extragonadal de células germinativas, 402
Cistectomía, 392
Cisticercosis, **655,** 656*c*
Cistina, cálculos de, 827, 828*c*
Cistitis, **815,** 818*c*
  hemorrágica, inducida por fármacos, 341*c*, 1138*c*
Citalopram
  depresión, 50
  dosis y efectos adversos, 1086*c*
Citarabina
  efectos adversos, 341*c*
  leucemia
    linfoblástica aguda y linfoma linfoblástico, 359
    mielocítica aguda, 346
Citoadherencia, 636
Citomegálica, enfermedad de inclusión, 573
Citomegalovirus
  infección, **572**
    congénita, 573

enfermedad neurológica, 573
mononucleosis, 573
neumonía, 573-574
pacientes con mala respuesta inmunitaria, 573, 800
perinatal, 573
retinitis, 573
VIH y SIDA, 573-574
inmunoglobulina, 574
Citoqueratina en cáncer con primario desconocido, 402, 404*f*
Citrato, tratamiento con
acidosis tubular renal, 815
nefrolitiasis, 828*c*
Citrobacter, 516
Cladribina
efectos adversos, 341*c*
linfoma folicular, 357
Clamidia, **469, 561**
cervicitis, 465, 471
enfermedad inflamatoria pélvica, 465, 471
epididimitis, 463, 471
proctitis, 468, 471
salpingitis, 471
uretritis, 463-464, 471
Claritromicina
erradicación de *H. pylori,* 833*c*
indicaciones, 426*c*
infecciones
H. influenzae, 509
Legionella, 522
M. pneumoniae, 560
micobacterianas no tuberculosas, 548-549
neumonía, 766*c*
resistencia, 426*c*
tos ferina, 510
Claustrofobia, 1083
Clindamicina
actinomicosis, 538
babesiosis, 107*c*, 642
carbunco, 164*c*
celulitis, 479*c*
difteria, 502
enfermedad inflamatoria pélvica, 466
eritroderma, 108*c*
fascitis necrosante, 108*c*, 479*c*-480*c*
gangrena gaseosa, 480*c*
indicaciones, 426*c*
infecciones
anaeróbicas, 534
Clostridium, 108*c*, 532
estafilocócicas, 496
estreptocócicas, 498*c*
mordedura de animales, 119*c*, 479*c*
neumocócicas, 488
Pneumocystis, 634*c*, 635
resistentes al tratamiento, 426*c*
osteomielitis, 485*c*
otitis media, 303*c*
paludismo, 638*c*
reacciones adversas, 424
septicemia y choque séptico, 65*c*
síndrome de choque tóxico, 108*c*
toxoplasmosis, 647
vaginosis bacteriana, 464
Clofazimina para lepra, 547
Clomifeno, citrato, para infecundidad femenina, 958
Clomipramina
dosis y efectos adversos, 1086*c*
somnolencia diurna, 230
trastorno obsesivo-compulsivo, 1082
Clonazepam
convulsiones, 994*c*
disnea, 49*c*
dolor, 37*c*
dosis y acción, 1089*c*
intoxicación por, 143*c*
mioclono, 224
poshipóxico, 98
vértigo, 214*c*
Clonidina
abstinencia de narcóticos, 1100
interrupción del tabaquismo, 1127
intoxicación, 139*c*
síntomas menopáusicos, 957
tics, 224
Clonorquiosis, 654
Clopidogrel
angina de pecho, 716
angina inestable, 710
infarto de miocardio, 710, 712
tratamiento preventivo, 709
prevención de accidente vascular cerebral, 85
trastornos trombóticos, 338
Cloral, hidrato de, intoxicación por, 144*c*
Clorambucil, 341*c*
Cloranfenicol
fiebre recurrente, 553
infecciones meningocócicas, 506*c*
infecciones por *Bartonella,* 526*c*
peste, 164*c*, 526
fiebre exantémica, 555
transmitidas por ácaros, 555
tifus de los matorrales, 557
tularemia, 165*c*, 524
Clordiazepóxido
dosis y acción, 1089*c*
intoxicación por, 143*c*
Clorfeniramina
rinitis alérgica, 880
urticaria y angioedema, 879
Cloroquina
enfermedad inflamatoria intestinal, 840
intoxicación por, 153*c*
paludismo, 638*c*
tratamiento preventivo, 640*c*
porfiria cutánea tardía, 977
Clorpromazina
delirio, 50*c*
dosis y efectos adversos, 138*c*, 139*c*, 1091*c*
migraña, 186*c*
síndrome serotoninérgico, 152*c*
Clortalidona
edema, 243*c*
hipertensión, 695*c*
Clostridium, infecciones, **530**
bacteriemia y septicemia, 531
intoxicación alimentaria, 453
mionecrosis. *Véase* Gangrena gaseosa
piel y tejidos blandos, 531
Clostridium botulinum, infección. *Véase* Botulismo
Clostridium difficile, enfermedades asociadas, 431, **461**
Clostridium tetani. Véase Tétanos
Clotrimazol, 620
candidosis, 252, 464
Clozapina
dosis y efectos adversos, 139*c*, 1091*c*
esquizofrenia, 1081

CMV, régimen para cáncer vesical, 392
Coagulación, trastornos, **334**
dilución, 334
hemorragia intracraneal, 82c
hepatopatías, 269
inducidos por fármacos, 1134c
valores de referencia para pruebas de laboratorio, 1142*c*-1144*c*
Coagulasa-negativos, estafilococos, **493**
Coartación de la aorta, **676**
hipertensión, 693
Cobre, metabolismo, 978
Cocaína, 136*c*, 152*c*, 153*c*
Coccidioidomicosis, **628**
diseminada, 630
meningitis, 630
pulmonar
cavitaria, 630
primaria, 629-630
Cockcroft-Gault, fórmula, 276
Coclear, implante, 300
Cocodrilo, lágrimas, 1021
Codeína
abuso de narcóticos, **1099**
disnea, 49*c*
dolor, 36*c*-37*c*
hemoptisis, 238
tos, 235
CODOX-M, régimen para linfoma de Burkitt, 360
Cognitiva-conductual, psicoterapia, 1082
Cola de caballo, síndrome, 190, 1028
Colangiografía, 270
Colangiopancreatografía, 846*c*, 848
retrógrada endoscópica, 846*c*, 848, 852
Colangitis, **847**
E. coli, 513
primaria esclerosante, **848**
Colchicina
amiloidosis, 915
gota, 904
pericarditis, 688
seudogota, 906
Colecistectomía, 845, 847-848
Colecistitis
aguda, **845**
crónica, **847**
Colectomía, 383, 840, 1124
Coledocolitiasis, **847**
Colelitiasis, **844,** 846*c*
Cólera, **453**
vacuna, 1116*c*
Colesevelam para hiperlipidemia, 972*c*
Colestasis, pruebas de función hepática, 286*c*
Colesteatoma, 298
Colesterol
cálculos, 844
émbolos, 821
HDL, 968-970, 969*c*
LDL, 968-970, 969*c*
sanguíneo
enfermedades cardiovasculares, 1118-1119, 1119*c*
objetivos y criterios de valoración para intervenciones terapéuticas, 1119*c*
valores de referencia para pruebas de laboratorio, 1161*c*
total, 968-970, 969*c*
Colestipol para hiperlipidemia, 972*c*
Colestiramina
cirrosis biliar primaria, 871
colangitis esclerosante primaria, 848
hepatitis
tóxica e inducida por fármacos, 858
vírica, 858
hiperlipidemia, 972*c*
nefrolitiasis, 828*c*
porfiria eritropoyética, 978
síndrome de intestino irritable, 841, 842*c*
Colinérgica, crisis, 169
Colinérgicos, intoxicación por, 131*c*, 142*c*
Colinesterasa, inhibidores, para enfermedad de Alzheimer, 1000
Colitis
amebiana, 460-461
inducida por fármacos, 1137*c*-1138*c*
isquémica, 843
ulcerosa. *Véase* Ulcerosa, colitis
Colon
angiodisplasia, **843**
enfermedades del, **840**
pólipos, **383**
síndromes hereditarios, **383,** 384*c*
signo de la desaparición del, 850
Colonoscopia, 387, 1122, 1123*c*
diarrea, 256
hemorragia de tubo digestivo, 261
pólipos de colon, 383
virtual, 387
Color, anomalías de la visión, inducidas por fármacos, 1139*c*
Colorrectal, cáncer, **385**
circunscrito, 387
detección, 387, 1105*c*, 1122, 1123*c*
estadificación y pronóstico, 386*f*
factores de riesgo, 1124
patología, 385, 386*f*
prevención, 387, 1124
tumor avanzado, 387
Columna dorsal, patología, dolor torácico, 176*f*, 178
Coma, **74**
diagnóstico diferencial, 76*c*
estrategia, 77-79
hiperosmolar, **100**
mixedema, 927-928
movimientos oculares, 78-79
patrones respiratorios, 79
respuesta, 78
signos pupilares, 78
traumatismo craneoencefálico, 93
Complejo, dolor regional, síndrome, **1018**
Complejos inmunitarios, trastornos, 46
Completa, transfusión de sangre, **44**
Completo, radiación de cuerpo, 172
Compulsiva, personalidad, trastorno, 1084
Común, inmunodeficiencia variable, 884
Conciencia, trastornos, **74,** 91
Concusión, 91, 93
Condiloma
acuminado, 310*f*
plano, 472
Conducción, afasia de, 225-226
Conducto arterioso persistente, 662*c*, **675**
Conductopatía, 1074
Confusión, **74**
Congelación, **128,** 129*c*
Congénita, rubéola, síndrome, 585-586

Congénitas, cardiopatías, **674**
ecocardiografía, 671
hipertensión pulmonar, 675
lesiones
acianógenas con cortocircuito de izquierda a derecha, 674
acianógenas sin cortocircuito, **676**
cardiacas complejas, **677**
profilaxis en endocarditis, **677**
Conjuntivitis, **293,** 293*c*, 294
hemorrágica aguda, enterovirus, 590
inclusión del adulto, **561**
Conjuntivopatías, **885**
artritis reumatoide, **886**
esclerosis sistémica, **888**
lupus eritematoso sistémico, 885
mixta, **890**
neumopatía intersticial, 775-776
síndrome de Sjögren, **890**
Contacto, precauciones, 429
Contagio aéreo, precauciones, 429
Continua, terapia de reemplazo renal, 793
Controlador, tratamiento para asma, 755
Conversivo, trastorno, 1083
Convulsión, **988.** *Véase también* Epilepsia
ausencia (pequeño mal), 988, 988*c*, 992*c*-994*c*
causas, 989, 989*c*, 990*c*
diagnóstico diferencial, 990*c*
EEG, 990-991
estrategia, 988, 991*f*
febril, 201
generalizada, 988, 988*c*
inducida por fármacos, 990*c*, 1139*c*
intoxicación por, 135
neuroimágenes, 994
parcial, 988, 988*c*
parciales complejas, 988, 988*c*
simple parcial, 988, 988*c*
síncope frente a, 210
tonicoclónicas (gran mal), 988, 988*c*, 992*c*-994*c*
tratamiento, 992*c*-994*c*, 994-995
Coordinación, prueba, **986**
Coprolalia, 223
Coral de fuego, 122
Corazón
exploración
física, **661**
incruenta, **669**
tamaño de cavidades y rendimiento ventricular, 669
Corazón pulmonar, **735**
Coreoatetosis, 223
Coriocarcinoma, 393
Corneal, abrasión, 294
Coronaria
angiografía, 711, 714
arterial, cirugía de derivación, 711, 716, 717*c*
espasmo de la arteria, 714
Coronario
agudo, síndrome, 709, 710*f*
vasoespasmo, **716**
Coronariopatía, 709, 710*f*, 712
datos de laboratorio, 713-714, 713*f*, 714*c*
prueba de esfuerzo, 713-714, 713*f*, 714*c*
tratamiento
farmacoterapia, 714-716, 715*c*
revascularización mecánica, 716, 717*c*
Coronavirus, **581**
Corporal
peso. *Véase* Peso
temperatura, 199
Corporales, líquidos
obtención y transporte de muestras, 416*c*
valores de referencia para los volúmenes, 1171*c*
Corrosivos, ingestión, 135
Corticoesteroides, tratamiento
asma, 754-756
COPD, 762
Cortisol, exceso, **934**
Cortisona
hipopituitarismo, 922*c*
preparaciones de esteroides, 938-939, 938*c*
Cortocircuito, hipoxemia en, 750
Corynebacterium, infección por especies no diftéricas, **503**
Corynebacterium diphteriae. *Véase* Difteria
Costocondral, dolor, 178
Costra (lesión cutánea), 313*c*, 477
COX-2, inhibidores, para osteoartritis, 902
Coxiella burnetti. *Véase* Q, fiebre
Coxsackie virus, **588.** *Véase también* Enterovirus, infecciones
Cráneo, fractura, 91
Craneoencefálico, traumatismo, **91,** 996*c*, 998
cefalea posconcusión, 183*c*, 187-189
hemorragia
intracraneal, 82*c*
subaracnoidea, **88**
hipertensión intracraneal, 90
hipoacusia, 297
valoración, 93
C-reactiva, proteína, 1120
Creatinina
depuración, 274, 276
sérica, 795
Creciente, signo, 909
CREST, síndrome, 889
Creutzfeldt-Jakob, enfermedad, 997*c*, 998, **1002**
Crimea-Congo, fiebre hemorrágica, 598
Crioglobulinemia, 807*c*
esencial mixta, **892**
Crioprecipitado, 45, 335
Crioterapia
infección por HPV, 476
verrugas, 317
Criptococoma, 623
Criptococosis, 201, **623**
pulmonar, 623, 626
Criptosporidiosis, 420*c*, 421, **455**
Cristaloides para la reacción al antídoto, 122
Crítico, paciente en estado, **30**
choque, **30**
disfunción neurológica, 33
insuficiencia multiorgánica, **32**
limitación o interrupción de la atención, 33
prevención de complicaciones, **33**
respiración mecánica, **30**
valoración inicial, 30
vigilancia en ICU, **32**
Crohn, enfermedad, **837**
epidemiología, 836, 836*c*
manifestaciones extraintestinales, 838
tratamiento, 838, 839*f*, 840
Cromoglicato sódico
asma, 755
mastocitosis sistémica, 881
rinitis alérgica, 880

Crónica
nefropatía, **794**
síndrome de fatiga, **290,** 1078
criterios diagnósticos de los CDC, 290*c*
Crup, **306,** 583-584
Cuadrantanopsia, 220*c*
Cuadrantopsia, 216*f*
Cuadriparesia, 220*c*, 221*f*
Cuantitativa, prueba del reflejo axonal sudomotor, 1016
Cubital, compresión del nervio, 1062*c*
Cubreobjetos, prueba, 217
Cuello
debilidad, 1024
dolor, **196**
infecciones, 307
Cuerpo, piojo, 658-659
Cuerpos de inclusión, miositis, 1072, 1073*c*
Cuidados intensivos, medicina, **30**
Cullen, signo, 849
Cultivo
diagnóstico de infecciones, 411-413
obtención y transporte de muestras, 414*c*-419*c*
CURB-65, 765
Cushing, síndrome, 694, **934**
paraneoplásico, 405, 935

D

Dacarbazina
efectos adversos, 341*c*
melanoma, 365
Dactinomicina, 342*c*
Dalbavancina para infecciones estafilocócicas, 494*c*
Dalteparin para trastornos trombóticos, 336
Danazol para hemólisis autoinmunitaria, 329
Dantroleno
esclerosis múltiple, 1041
hipertermia maligna, 203
Dapsona
infecciones por *Pneumocystis*, 634*c*, 635
tratamiento preventivo, 635*c*
intoxicación por, 146*c*
lepra, 547
mordedura de araña reclusa, 125
Daptomicina
efectos adversos, 424
indicaciones, 426*c*
infecciones
enterocócicas, 501
estafilocócicas, 493, 494*c*
resistencia, 426*c*
Darunavir para VIH y SIDA, 614*c*
Dasatinib
efectos adversos, 342*c*
leucemia mieloide crónica, 349
Daunorrubicina
efectos adversos, 341*c*
leucemia
linfoblástica aguda y linfoma linfoblástico, 350
mieloide aguda, 346
DDAVP
enfermedad de von Willebrand, 335
hipernatriemia, 7
hiponatriemia, 7
Debilidad, **218,** 288
causas, 219*c*
estrategia, 218-219, 221*f*
ubicación de la lesión causal, 219, 219*c*
valoración diagnóstica, 1069*f*-1070*f*
Decitabina para síndromes mielodisplásicos, 350
Decorticación, 78
Dedalera, 141*c*
Dedo azul, síndrome, 740
Dedos de los pies, músculos e inervación, 980*c*-981*c*
Defecación, 253
Deferasirox para talasemia, 328
Deferoxamina
hemocromatosis, 975
intoxicación por hierro, 147*c*
talasemia, 328
Deglución, estudios, 250
Delavirdina para VIH y SIDA, 606, 609*c*
Delirio, **74,** 75*c*
inducido por fármacos, 75*c*, 1140*c*
paciente terminal, 50, 53*c*
tratamiento, 50, 50*c*, 76
valoración por pasos, 75-76, 77*c*
Delirium tremens, 1096-1098
Demeclociclina
hiponatriemia, 406
síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, 114, 406, 925
Demencia, **995.** *Véanse también los tipos específicos*
con cuerpos de Lewy, 995-998, 997*c*, **1001**
diagnóstico, 995, 996*c*, 997*c*, 999*c*
distinción de los tipos principales, 997*c*
infartos múltiples y, 1000-1001
trastornos del sueño, 227
Dengue, **595,** 1116
hemorrágico, síndrome de choque tóxico, 110, **599**
Denileukín, difitox, 342*c*
Dentales, procedimientos, profilaxis de endocarditis, 447*c*, 448
Dependiente, personalidad, 1084
Depresión
con otras enfermedades, 1078
inducida por medicamentos, 1078, 1140*c*
mayor, **1077**
paciente terminal, 49-50
pérdida de peso, 247
tratamiento, 50, 1078-1079, 1079*f*, 1088
Dermatitis, **315**
alérgica por contacto, 315
atópica, 310*f*, 311*f*, 315
estasis, 311*f*
inducida por medicamentos, 1133*c*
irritante por contacto, 315
seborreica, 315
Dermatofibroma, 311*f*
Dermatofitosis, 311, **317**
Dermatomas, 982*f*-983*f*
Dermatomiositis, 1072, 1073*c*
Descerebración, 78
Desconexión del respirador mecánico, 32
Descongestivos
intoxicación por, 136*c*, 139*c*
síndrome de fatiga crónica, 291
sinusitis, 302
Descontaminación, después del contacto con sustancias neurotóxicas, 169
Desequilibrio, síndrome, diálisis para, 797
Desfase horario, 226-227, 230
Desfibrilador automático externo, 55-56
Deshidratación en pacientes terminales, 52*c*

Desipramina
dolor, 36*c*-37*c*
dosis y efectos adversos, 1086*c*
Desloradina para rinitis alérgica, 880
Desmopresina
diabetes insípida, 924-925
hipopituitarismo, 922*c*
Desnudo, síndrome, 883
Desnutrición, **39**
ascitis, 272
enfermedad ocular, 294
Desramificadoras, deficiencia de enzimas, 1073
Detección, recomendaciones, **1103**
Devic, síndrome, 1041
Dexametasona
compresión de médula ósea, 95, 113
fiebre tifoidea, 457
hipertensión intracraneal, 92*c*
hirsutismo, 955
infección por *H. influenzae,* 509
meningitis bacteriana, 1045
mieloma múltiple, 361
náusea y vómito, 343-344
preparaciones a base de esteroides, 938-939, 938*c*
prueba, 934
tumor cerebral, 1031
Dextroanfetamina para somnolencia diurna, 230
Dextrometorfano
intoxicación por, 152*c*
tos, 235
Diabetes insípida, **923**
central, 7, 276*c*, 277, 923
gestacional, 923
inducida por medicamentos, 8, 1138*c*
nefrógena, 7, 276*c*, 277-278, 788, 923
tratamiento, 7-8, 924-925
Diabetes mellitus, **942**
depresión, 1078
diagnóstico, 942, 943*c*
enfermedades cardiovasculares, 1120
factores de riesgo, 943*c*
manifestaciones clínicas, 942-943
mujeres, 1129
nefropatía, **805,** 945
neuropatía, 1016, 1061
retinopatía, **296,** 297*f*
tipo 1, 942
tipo 2, 942
tratamiento, 943-947, 944*c*-946*c*, 1120
paciente hospitalizado, 946-947, 946*c*
Diabética, cetoacidosis, 21, **100,** 943, 947
resultado de los análisis, 100*f*, 101
tratamiento, 19, 101, 102*c*
Diálisis, **796**
hemodiálisis, **797**
hipercalciemia, 962*c*
insuficiencia renal aguda, 793
peritoneal, **797**
Diana
células, 321
lesión, 309
Diarrea, 254
acidosis metabólica, 17*c*, 18
C. difficile, **461**
crónica, exploración física, 255*c*
dismotilidad intestinal, 254
examen de heces fecales, 256
exudativa, 254
hemorrágica, adenovirus, 583
hipoabsorción, 254, 259c
hospitalaria, 431
inducida por medicamentos, 1137*c*-1138*c*
infecciosa, 254-255, 255*c*, **451**
inflamatoria, 452*c*, **456**
microorganismos patógenos causales, 452*c*
no inflamatoria, **451,** 452*c*
penetrante, 452*c*
osmótica, 254, 256
secretora, 254
síndrome de intestino irritable, **840,** 842*c*
tratamiento, 256, 257*f*, 258*f*
viajero que regresa, 1117
Diascopia, 312
Diastólica, insuficiencia, 730
Diazepam
abstinencia alcohólica, 1098
contacto con sustancias neurotóxicas, 170*c*, 171
dosis y acción, 1089*c*
esclerosis múltiple, 1041
espasmos musculares, 123
infarto de miocardio, 702
intoxicación, 143*c*
isoniazida, 150c
tétanos, 529
vértigo, 214*c*
Diciclomina
diverticulosis, 842
intoxicación por, 138*c*
síndrome de intestino irritable, 841
Dicloralfenazona para migraña, 186*c*
Dicloxacilina
celulitis auricular, 304
infección estreptocócica, 498
Didanosina para VIH y SIDA, 607*c*
Dietilcarbamazina para filariosis, 652
Dietiletilbestrol, 342*c*
Difenhidramina
anafilaxia, 117
intoxicación, 138*c*, 153*c*
reacción al antídoto, 122
reacciones extrapiramidales, 149*c*
rinitis alérgica, 880
urticaria y angioedema, 879
Difenoxilato
abuso de narcóticos, **1099**
diarrea, 256
enfermedad inflamatoria intestinal, 838
síndrome de intestino irritable, 841
Difilobotriosis, **657**
Difteria, **501**
vacuna, 503
Difteria-tétanos, vacuna, 438*c*
Difteria-tos ferina-tétanos, vacuna, 503, 1108*c*-1109*c*
Diftérica
antitoxina, 502
toxina, 501
Difusa, enfermedad de la materia blanca, 996*c*, 1000-1001, 1001*f*
Difusora, capacidad, pulmonar, 749-750
DiGeorge, síndrome, 883
Digital, exploración rectal, 387, 399-400, 400*f*, 1123*c*, 1124
Digitálicos
estenosis mitral, 678
insuficiencia cardiaca, 732*c*
intoxicación, 722*c*, 733-734

Digoxina
arritmias, 728, 736
supraventriculares, 704
fibrilación auricular, 726
fragmentos de anticuerpos específicos contra, 141*c*
insuficiencia
cardiaca, 732-733
mitral, 679
intoxicación por, 141*c*
taquiarritmias, 722*c*-723*c*
Dihidrato de pirofosfato de calcio, enfermedad por depósito. *Véase* Seudogota
Dihidroergotamina para migraña, 185*c*-186*c*, 187*c*
Diltiazem
angina inestable, 711
arritmias, 728*c*
supraventriculares, 704
disección aórtica, 738
estenosis mitral, 678
fibrilación auricular, 726
hipertensión, 695*c*
infarto de miocardio, 711
intoxicación por, 140*c*
miocardiopatía hipertrófica, 686
síndrome de Wolff-Parkinson-White, 729
taquiarritmias, 722*c*-723*c*
Diluyente para contaminación con radionúclidos, 174
Dimenhidrinato
náusea y vómito, 245
vértigo, 214*c*
Dimercaprol
intoxicación
arsénico, 155*c*
metales pesados, 157*c*, 159*c*
Dioctil sulfosuccinato sódico para hemorroides, 844
Dipiridamol
prevención de accidente vascular cerebral, 85
trastornos trombóticos, 338
Diplopía, **217,** 218*c*, 293
monocular, 217
Disautonomía, 1013, 1018
Disbetalipoproteinemia, 969*c*, **974**
Discinesia, 1004
Diseminada, coagulación intravascular, 332-335
Disentería, 452*c*, 453
amebiana, 460-461
Disfagia, **249, 1024**
bucofaríngea, 250
esofágica, 250
paciente terminal, 52*c*
Disfonía, **1024**
Disfuncional, hemorragia uterina, 952
Dislipidemia, **968**
diabetes mellitus, 945-946
síndrome metabólico, **699,** 700*c*
Dismenorrea
primaria, 954
secundaria, 954
Disnea, **231**
cardiaca frente a pulmonar, 232*c*
edema agudo pulmonar, **66**
estrategia, 68*f*, 222, 232*f*
paciente terminal, 49, 53*c*
paroxística nocturna, 228, 233
síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, **69**
tratamiento, 49, 49*c*
Disopiramida
angina de pecho, 715
arritmias, 727*c*
miocardiopatía hipertrófica, 686
Dispepsia, 246
funcional, 246
úlcera péptica, 246
Dispositivos, infecciones por, **429**
Distonía, 223
focal, 223
generalizada, 223
torsión idiopática, 223
Distribución, choque, 59*c*, 60*c*
Disulfiram para rehabilitación alcohólica, 1098
Diuresis osmótica, 276*c*
Diuréticos
ascitis, 272
complicaciones, 10, 244*c*
corazón pulmonar, 735
edema, 243, 243*c*
glomerulonefritis crónica, 808
hipertensión, 695-696, 695*c*, 697*c*, 796
pulmonar, 745
infarto de miocardio, 705, 706*c*
insuficiencia
cardiaca, 731, 732*c*, 733*c*, 735
mitral, 679
tricuspídea, 683
miocardiopatía restrictiva, 686
nefrolitiasis, 828*c*
nefropatía diabética, 806
Diurna, somnolencia excesiva, 226, **228,** 229*c*, 784
Divalproex para ansiedad generalizada, 1082
Diverticular, enfermedad, **841**
asintomática, 841
hemorragia, 842
Diverticulitis, 841-842
Diverticulosis, 261, 263
DNA, gen de cinasa de tirosina sujeto a, 882
Dobutamina
choque, 62, 62*c*, 66
edema pulmonar, 68
infarto de miocardio, 705, 705*c*, 706*c*
insuficiencia cardiaca, 734, 734*c*
intoxicación por bloqueadores β, 140*c*
Docetaxel, 341*c*
Docusato, sales
estreñimiento, 48*c*, 259
infarto de miocardio, 702
Dofetilida para arritmias, 728*c*
Döhle, cuerpos de, 322
Dolor. *Véanse también los sitios y tipos específicos*
crónico, 35
síndrome de dolor pélvico crónico, **820**
tratamiento, 38, 1088
espontáneo, 1018
fármacos para aliviarlo, 36*c*-37*c*, 38
neuropático, 34, 34*c*, 38
organización de las vías del dolor, **35,** 35*f*
somático, 34, 34*c*, 38, 180
tratamiento, **34,** 36*c*-37*c*, 38
paciente terminal, 47
valoración, 34-35
visceral, 34, 34*c*, 180
Doméstica, violencia, 1130
Donepezil para enfermedad de Alzheimer, 1000
Donovanosis, **476**
características de las úlceras genitales, 467*c*

Dopamina
anafilaxia, 117
choque, 62, 62*c*, 707
hipertensión intracraneal, 92*c*
infarto de miocardio, 705, 705*c*, 706*c*
insuficiencia cardiaca, 734, 734*c*
intoxicación
antagonistas de los conductos del calcio, 140*c*
bloqueadores β, 140*c*
glucósidos cardiacos, 141*c*
simpaticolíticos, 139*c*
Dopaminérgicos, agonistas
enfermedad de Parkinson, 1003-1004, 1005*c*-1006*c*
hiperprolactinemia, 920
Dorsales, raíces, ganglionopatía paraneoplásica, 407-408, 408*c*
Dos puntos, discriminación, 985
Dotiepina para prevención de migraña, 188*c*
Doxepina
dolor, 36*c*-37*c*
dosis y efectos adversos, 138*c*, 141*c*, 1086*c*
Doxiciclina
anaplasmosis granulocitotrópica humana, 558
angiomatosis bacilar, 479c
B. cepacia, 518
Bartonella, 526*c*
borreliosis de Lyme, 550
brucelosis, 523
carbunco, 164*c*
cólera, 453
donovanosis, 476
enfermedad inflamatoria pélvica, 466
epididimitis, 463
exacerbaciones de COPD, 763
fiebre Q, 559
fiebre recurrente, 553
fiebres exantemáticas transmitidas por garrapatas, 555
filariosis linfática, 652
indicaciones, 426*c*
infección por mordeduras de animales, 479*c*
infecciones
C. psittaci, 563
C. trachomatis, 562
estafilocócicas, 494*c*, 496
Legionella, 522
mordedura de roedores, 120c
neumocócicas, 488
leptospirosis, 553
linfogranuloma venéreo, 471
M. pneumoniae, 560
neumonía, 766*c*
oncocercosis, 653
paludismo, 638*c*
tratamiento preventivo, 640*c*
peste, 164*c*, 526
resistencia, 426*c*
rickettsiosis exantemática, 556
americana, 108*c*, 555
sífilis, 474*c*
tifus, 557
murino, 556
trepanomatosis endémica, 551
tularemia, 165*c*
uretritis en varones, 463
Doxilamina, intoxicación, 138*c*
Doxorrubicina
cáncer
endometrial, 397
gástrico, 381
mamario, 376, 378
vesical, 392
efectos adversos, 341*c*
linfoma y leucemia de Burkitt, 360
mieloma múltiple, 361
síndrome de Zollinger-Ellison, 836
tumor
carcinoide, 389
células de los islotes, 391
Drepanocítica
anemia, 326, 328
fisiopatología de las crisis drepanocíticas, 327*f*
nefropatía, **826**
Drepanocitos, 321
Dronabinol para adelgazar, 248
Drüsen, 296, 296*f*
Dual, energía, absorciometría de rayos X de, 967, 967*c*
Duchenne, distrofia de, **1068**
Ductal, carcinoma *in situ*, 376
Duelas, infección
hepática (biliar), **654**
pulmonar, **654**
sanguínea, 420*c*
Duke, criterios para endocarditis infecciosa, 442, 443*c*
Duloxetina
dolor, 36*c*-37*c*
dosis y efectos adversos, 1086*c*
polineuropatía, 1061
Duodenal, úlcera, 831-834, 833*c*
Durie-Salmon, estadificación para mieloma múltiple, 362*c*

E

Ébola, virus, 110, **599**
Ebstein, anomalía, **677**
Eccema, **315**
asteatótico, 311*f*
dishidrótica, 310*f*
herpetiforme, 565
inducido por fármacos, 1133*c*
mano, 310*f*
Ecocardiografía, **699**
accidente vascular cerebral, 85
aplicaciones clínicas, 669*c*, 670, 671*f*
cardiopatías congénitas, 671, **674**
corazón pulmonar, 735
coronariopatía, 713-714, 714*c*
derrame y taponamiento pericárdico, 112
Doppler, 669*c*
valores normales en adultos, 1168*c*
ecografía bidimensional, 669*c*, 670*f*
embolia pulmonar, 770
endocarditis, 442
enfermedades
aórticas, 671, 672*c*, 736, 738
pericárdicas, 670, 672, **688,** 691, 691*f*
estrés, 669*c*, 671
hipertensión pulmonar, 742-743
infarto de miocardio, 701
insuficiencia cardiaca, **730**
miocardiopatía, **684,** 684*c*
miocarditis, 687
tamaño de las cavidades y rendimiento ventricular, 669

Ecocardiografía (*continuación*)
transesofágica, 669*c*
tumoración cardiaca, 670, 672*c*
valvulopatía cardiaca, 670, 671*f*, 672*c*, **678**
Ecografía
accidente vascular cerebral, 85
diagnóstica, **24**
endoscópica, 380, 846*c*, 847
hepatobiliar, 270, 846*c*, 847-848
neuroimágenes, 987*c*
osteomielitis, 484*c*
pancreatitis, 851-852
renal, 794
venosa, 770
Ecolalia, 223
Ecovirus, infección, **588.** *Véase también* Enterovirus, infecciones
Ectima gangrenoso, 110, 478, 516-517
Ectoparásitos, **657**
Ectópicas, contracciones ventriculares, 721*f*
Edema, **240,** 242*f*
circunscrito, 241
generalizado, 241-242
idopático, 242
inducido por fármacos, 241*c*, 342*c*
insuficiencia cardiaca, 730
linfedema, **742**
tratamiento, 242-243, 243*c*, 244*c*
Efalizumab para psoriasis, 314
Efavirenz para VIH y SIDA, 606, 610*c*
Efedrina
intoxicación, 136*c*
vértigo, 214*c*
Eflornitina para enfermedad del sueño, 646
Ehrlichiosis, 125
ehrlichiosis ewingii, **588**
monocitotrópica humana, **557**
Eikenella corrodens. Véase HACEK, microorganismos
Eisenmenger, síndrome, 675
Ejercicio, hábitos, 1121
Electrocardiografía (ECG), **665**
angina variable, 716
angiopatía coronaria, 713
bradiarritmias, **717**
cardiopatía congénita, **674**
corazón pulmonar, 735
eje, 665
enfermedad pericárdica, **688**
estrategia, 665-669
frecuencia cardiaca, 665
hemorragia subaracnoidea, 89
hiperpotasiemia, 12-13, 13*f*, 14*f*
hipertensión pulmonar, 742
hipertrofia cardiaca, 666, 668*c*
hipotermia, 127
infarto de miocardio, 178, 666-667, 667*f*, 668*f*, 668*c*, 689*c*, 700, **709**
intervalo
PR, 666
QRS, 666
QT, 666
intoxicaciones, 133
miocardiopatía, **684,** 684*c*
miocarditis, 687
ondas ST-T, 667-669
pericarditis, 688, 689*c*, 690*f*, 691
ritmo, 665
sistema de derivaciones, 666*f*
taquiarritmias, **720,** 721*f*, 722*c*-725*c*
valvulopatía cardiaca, **678**
Electrococleografía, 298
Electroconvulsiva, terapia, 1079
Electrodiagnóstico
enfermedad muscular, 1068
mononeuropatía, 1062*c*, 1064*c*
neuropatía periférica, 1059-1060
Electroencefalografía (EEG)
coma, 79
convulsiones, 990-991
estado epiléptico, 98
muerte cerebral, 79
Electrólitos, equilibrio, **3**
Electronistagmografía, 211
Elefantiasis, 652
Eletriptano para migraña, 185*c*, 187*c*
Elevación, signo, de la pierna en extensión, 190
Eliptocitos, 321
Eliptocitosis hereditaria, 326
Embarazo
ectópico, 954-955
gonorrea, 469
hipertensión, 698
infecciones estreptocócicas, 500
listeriosis, 507
paludismo, 637
sífilis, 474*c*
toxemia, **826**
toxoplasmosis, 646
viajes, 1117
Embolectomía, 772
Embrionario, carcinoma, 393
Empiema, 498, 498*c*, 533, 777-778
Emtricitabina para el VIH y SIDA, 609*c*
Enalapril y enalaprilat
insuficiencia cardiaca, 733*c*
urgencias hipertensivas, 698*c*
Encefálica, hernia, 90, 91*f*
Encefalitis, 1042, 1050. *Véanse los tipos específicos*
aguda, **1042**
estrategia, 1042, 1043*f*-1044*f*
arbovirus, 595, 596*c*-597*c*
citomegalovirus, 573
enfermedades transmitidas por insectos, **595**
enterovirus, 590
HSV, 565
paraneoplásica, 407, 408*c*, 409*c*
sarampión, 584
vírica, 1047*c*, **1048**
diagnóstico, 1049, 1049*f*
microorganismos patógenos, 1048
tratamiento, 1049-1050
Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM), **1041**
Encefalopatía
hepática, **874**
hipóxico-isquémica, **96,** 97*f*
Endocarditis
cultivo negativo, *Bartonella,* 526*c*, **527**
infecciosa, **440**
aguda, 109*c*, 111, 140
causas, 440
definitiva, 442
diagnóstico, 442, 443*c*
enterocócica, 444*c*, 446, 500-501
estafilocócica, 445*c*, 446, 491-492, 496
estreptocócica, 443, 444*c*, 499-500
gonocócica, 470*c*
hospitalaria, 442, 492

manifestaciones no cardiacas, 441-44
microorganismos HACEK, 445*c*, 511
neumocócica, 487-488
P. aeruginosa, 517-519*c*
paravalvular, 442
patogenia, 440-441, 441*f*
posible, 442
prevención, 447-448, 447*c*
profilaxis
antes de los procedimientos dentales, 447*c*, 448
en cardiopatías congénitas, 677
subaguda, 440
tratamiento, 442-447, 444*c*-446*c*, 470*c*
válvula tricúspide, 442
Endocrinas, enfermedades
choque, 59*c*
diabetes mellitus, **942**
hipofisarias, **917, 923**
hipotermia, 128*c*
inducida por fármacos, 1132*c*
leucocitosis, 330
náusea y vómito, 245*c*
paraneoplásica, **405**
pérdida de peso, 248*c*
suprarrenal, **933**
tiroides, **925**
trastornos del aparato reproductor
mujeres, **952**
varones, **947**
trastornos musculares, **1074**
tumores del tubo digestivo y páncreas, **389**
Endodérmico, tumor del seno, 393
Endoftalmitis
Candida, 621
Klebsiella, 515
Endometrial, cáncer, 396*c*, **397**
Endometritis, 465
Endoprótesis vascular
angina de pecho, 716, 717*c*
síndrome de la vena cava superior, 112
Endoscopia
gastropatías, 834
hemorragia del tubo digestivo, 260, 262
úlcera péptica, 832
Endoscópica, ligadura de várices, 873
Endurecimiento por deformación, 196
Enfermedad de cambios mínimos, **804**
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), **759**
disnea, 231, 233
pruebas de función pulmonar, 759, 760*c*, 761
trastornos del sueño, 228
tratamiento
cirugía, 762
exacerbaciones, 762-763
tratamiento ambulatorio, 761-762
Enfermedades, prevención, **1103**
recomendaciones de la *U.S. Preventive Services Task Force,* 1106*c*
vacunación, **1107**
Enfisema
disnea, 231, 233
mediastinal, dolor torácico, 176
Enfuvirtide para VIH y SIDA, 606, 614*c*
Enoxaparina
anomalías venosas, 741
infarto de miocardio, 701-702
prevención de trombosis, 731
venosa profunda, 741
trastornos trombóticos, 336
tromboembolia venosa, 770
Entacapone para enfermedad de Parkinson, 1004
Entamoeba histolytica, infección. *Véase* Amebosis
Entecavir para hepatitis crónica B, 860*c*-861*c*, 864
Entérica, nutrición, **41**
árbol de decisiones para iniciar, 42*f*
fórmulas, 42-43
Enteritis, **466**
Enterobacter, 516
osteomielitis, 485*c*
Enterobiosis, 421, **651**
Enteroclisis, 383
Enterocócica, infección, **500**
endocarditis, 44*c*, 446, 500-501
infección urinaria, 500
Enterocolitis, **466**
infecciosa, 837
Enteropática, artritis, 896*f*, **907**
Enterovirus, infecciones, **588**
conjuntivitis hemorrágica, 590
encefalitis, 590
enfermedad mano-pie y boca, 590
exantema, 590
generalizada del recién nacido, 590
herpangina, 590
meningitis, 590
miocarditis y pericarditis, 590
pleurodinia, 590
prevención, 591
tratamiento, 591
Entrecruzada, signo de la pierna recta, 190
Envenenamiento, **122**
Enzimoinmunoanálisis (EIA), 411
Eosinofilia, **330**
inducida por fármacos, 1134*c*
infiltrados pulmonares, 776
Eosinopenia, **331**
Ependimoma, **1033**
Epidemia, **431**
Epidérmico, quiste de inclusión, 310*f*
Epididimitis, **463**
Chlamydia, 471
tratamiento, 463-464, 470c
Epidural
absceso
dolor en cuello, 198
raquídeo, **95,** 109*c*, 483, 1029
S. aureus, 491
hematoma, 93
raquídeo, **95,** 1029
Epiescleritis, 294
Epifisitis, brucelosis frente a tuberculosis, 523, 523*c*
Epiglotitis, **306**
H. influenzae, 509
Epilepsia, **988**
estado epiléptico, **98**
trastornos del sueño, 227
tratamiento, 992*c*-994*c*, 994-995
Epiléptico, estado, **98,** 99*f*
después de una crisis de hipoxia con isquemia, 98
GCSE, 98-100
no convulsivo, 98-99
Epinefrina (adrenalina)
anafilaxia, 117
insuficiencia cardiaca, 734*c*
intoxicación

Epinefrina (adrenalina), intoxicación (*continuación*)
antagonistas de los conductos del calcio, 140*c*
bloqueadores β, 140*c*
glucósidos cardiacos, 141*c*
inhibidores de la MAO, 138*c*
picadura de himenópteros, 127
reacción al antídoto, 122
Epirrubicina
cáncer gástrico, 381
efectos adversos, 341*c*
Eplerenona
aldosteronismo, 935
hiperaldosteronismo, 21
hipertensión, 695*c*
infarto de miocardio, 707
insuficiencia cardiaca, 733*c*
Epley, técnica, 213
Epoprostenol
esclerosis sistémica, 889
hipertensión pulmonar, 745
Eprodisato para amiloidosis, 915
Epstein-Barr, virus, **574**
cáncer por, 353, 575-576, 576*c*
enfermedad linfoproliferativa
postrasplante, 575, 577
mononucleosis, 574-577, 576*c*
receptores de trasplantes, 800
Eptifibátido
angina inestable, 711
infarto de miocardio, 711
trastornos trombóticos, 338
Equinocandinas, **620**
Equinocitos, 321
Equinococosis, **656**
Eréctil, disfunción, **950,** 951*f*
Ergotamina
intoxicación, 137*c*
alcaloides de, 137*c*
migraña, 185*c*, 187*c*
prevención de cefalea en brotes, 187
Erisipelas, **316,** 478, 498, 498*c*
Eritema
infeccioso, 587
migratorio, 549
multiforme, **318,** 565, 568*c*
inducido por medicamentos, 1133*c*
nudoso leproso, 544, 547
Eritrocítica, transfusión, **44**
Eritrocíticas, anomalías, **323**
anemia, **280, 323, 326**
anormalidades
intracelulares, 326
membrana, 326
policitemia, **282**
trastornos de la maduración, **325**
Eritrocitos
aumento de la masa eritrocítica, 351
inclusiones, 321-322
índices eritrocíticos, 281-282
morfología, 321
Eritrocitosis. *Véase* Policitemia
Eritroderma, 108, 110
Eritroide:granulocítico, índice, médula ósea, 323
Eritroleucemia, 345*c*
Eritromicina
acné, 318
angiomatosis bacilar, 479*c*
Bartonella, 526*c*
borreliosis de Lyme, 550
C. psittaci, 563
C. pneumoniae, 563
campilobacteriosis, 458
celulitis, 479*c*
chancroide, 476
difteria, 502
tratamiento preventivo, 503
erradicación de *H. pylori,* 247
faringitis, 304*c*
fiebre, 553
indicaciones, 426*c*
infecciones por mordedura de humano, 119*c*
leptospirosis, 553
linfogranuloma venéreo, 471
náusea y vómito, 246
resistencia, 426*c*
tos ferina, 510
Eritroplaquia, 367
Eritropoyesis, 281
Eritropoyetina
concentración reducida, 324
tratamiento
anemia, 328, 344
nefropatía crónica, 795-796
Erlotinib
cáncer
pancreático, 389
pulmonar, 374
efectos adversos, 342*c*
Erosión (lesión cutánea), 313*c*
Ertapenem para neumonía, 766*c*, 767*c*
Eruptivo, xantoma, 973
Erysipelothrix rhusiopathiae, infección por, 478
Escama (lesión cutánea), 313*c*
Escamosas, carcinoma de células, **366**
infecciones en pacientes con cáncer, 433*c*
Escara, 201, 478
Escarlatina, **497**
Escherichia coli
E. coli O157:H7, 459, 514
enteroagregante y adherente difusa, 514
enteropatógena, 514
enterotoxígena, 514
extraintestinal, **513**
intestinal, **514**
osteomielitis, 485*c*
productora de toxina Shiga y
enterohemorrágica, **458,** 514
Escitalopram, 1086*c*
Escleritis, 294
Esclerodactilia, 889
Esclerodermа. *Véase* Generalizada, esclerosis
Esclerosis lateral primaria, 1011*c*
Escombroide, intoxicación, **124**
Escopolamina
intoxicación por, 138*c*
náusea y vómito, 48, 245
vértigo, 214*c*
Escotoma, 215, 216*f*, 295
Esferocitos, 321
Esferocitosis hereditaria, 326, 328
Esfínter esofágico, inferior, trastornos, 251
Esfuerzo
cefalea, 183*c*, 189
prueba, coronariopatía, 713-714, 713*f*, 714*c*
Esmolol
arritmias, 727*c*
disección aórtica, 738*c*
intoxicación, 140*c*

inhibidores de la MAO, 138*c*
simpaticomiméticos, 136*c*
urgencias hipertensivas, 698*c*
Esofágica
inflamación, **252**
manometría, 250
rotura, 177*f*
úlcera, 253
Esofágicas, várices, **873**
prevención de la hemorragia inicial, 874
tratamiento
hemorragia aguda, 873-874
prevención de hemorragias recurrentes, 874
Esofágico
cáncer, **379**
adenocarcinoma, 379-380
carcinoma epidermoide, 379-380
dolor, 175*c*, 176*f*, 178
espasmo, **251**
Esofagitis, **252**
Candida, 252
eosinófila, 252-253
HSV, 566, 568*c*
por píldoras, 252
vírica, 252
Esófago, trastornos de la motilidad, **250**
Esofagogastroscopia, 250, 380, 873
Esofagografía, 250-251, 256, 380-381
hemorragia del aparato digestivo, 260
Espástico, colon, **840**
Espectinomicina para infecciones gonocócicas, 470*c*
Espermatogénesis, 949-950
Espinocerebelosa, ataxia, 1009
Espirometría, 747, 759
Espironolactona
aldosteronismo, 21, 935
ascitis, 272
edema, 243, 243*c*
hipertensión, 695*c*
hirsutismo, 955
infarto de miocardio, 707
insuficiencia cardiaca, 732, 732*c*, 733*c*
miocardiopatía dilatada, 685
Espiroqueta no sifilítica, **549**
Esplenectomía, 288, 356, 450, 577
infecciones posesplenectomía, 106, 107*c*
Esplénico, absceso, **450**
Esplenomegalia, **285**
enfermedades vinculadas, 286*c*-287*c*
mecanismo, 286*c*-287*c*, 287
tropical, 637
Espondilítica, mielopatía, 199, 1029
Espondilitis, 898*c*
Espondiloartritis, 896*f*
Espondilosis cervical, 198-199
Esporotricosis, **631**
con placas, 631
diseminada, 631
linfocutánea, 631
osteoarticular, 631
pulmonar, 631
Esporozoíto, 636
Esputo
análisis
neumonía, 765
neumopatía, 751
obtención y transporte de la muestra, 415*c*
eliminación, 235
Esquistocitos, 321
Esquistosomosis, 391, 420*c*, 421, **653,** 1117
aguda, 654
crónica, 654
Esquizoafectivo, trastorno, 1081
Esquizofrenia, **1080**
reacciones esquizoides inducidas por fármacos, 1140*c*
Esquizofreniforme, trastorno, 1081
Esquizoide, personalidad, 1084
Esquizotípica, personalidad, 1084
Estado de ánimo
estabilizadores, 1092*c*, **1093**
trastornos, **1077**
Estafilocócica, síndrome de dermatitis exfoliativa, 477, 492
Estafilocócicas, infecciones, **489**
celulitis, 478
endocarditis, 445*c*, 446
estafilococo coagulasa negativo, **493**
intoxicación alimentaria, 453
tratamiento, 493-496, 494*c*-495*c*
Estasis, úlcera por, 311*f*
Estatinas
angina inestable, 711
estenosis aórtica, 681
hiperlipidemia, 972*c*
infarto de miocardio, 711-712
Estavudina para VIH y SIDA, 608*c*
Estazolam, intoxicación, 143*c*
Esteatorrea, 256
Estereognosia, 985
Esterilización, 957
Estomatitis, microorganismos HACEK, 511
Estramonio, 138*c*
Estramustina
cáncer prostático, 401
efectos adversos, 341*c*
Estrellado, bloqueo del ganglio, 1019
Estreñimiento, **257**
causas, 257-258
inducido por fármacos, 257, 1137*c*-1138*c*
paciente terminal, 48
síndrome de intestino irritable, **840,** 842*c*
tratamiento, 48, 48*c*, 258-259
Estreptocócica, infección, **496**
absceso
cerebral, 501
hepático, 501
artritis, 499-500
bacteriemia, 498-499
celulitis, 498-500, 498*c*
embarazo, 500
empiema, 498, 498*c*
endocarditis, 443, 444*c*, 499-500
erisipelas, 316, 498, 498*c*
escarlatina, **497**
estreptococo
variable desde el punto de vista nutricional, **501**
viridans, **501**
faringitis, 497, 498*c*
fascitis necrosante, 497-498, 498*c*
glomerulonefritis posestreptocócica, 801
grupo A, 316, **497,** 498*c*
grupo B, **499**
grupos C y G, **499**
impétigo, 498, 498*c*
meningitis, 500
neonatal, 500

Estreptocócica, infección (*continuación*)
neumonía, 498, 498*c*, 500
osteomielitis, 485*c*
patrones hemolíticos, 497
septicemia puerperal, 499
síndrome de choque tóxico, 497, 498*c*, 499
vías urinarias, 500
Estreptomicina
Bartonella, 526*c*
brucelosis, 523
infecciones
enterocócicas, 501
micobacterianas no tuberculosas, 548
peste, 164*c*, 526
tuberculosis, 541
tularemia, 165*c*, 524
Estreptocinasa
infarto de miocardio, 701
trastornos trombóticos, 338
Estreptozocina
síndrome de Zollinger-Ellison, 836
tumor
carcinoide, 389
de células de los islotes, 391
Estrés agudo, trastorno, 1083
Estrogenoterapia
amenorrea, 953
anticonceptivos orales, 957
hipopituitarismo, 922*c*
osteoporosis, 967
síntomas menopáusicos, 957
Estroncio-89, tratamiento con, 342*c*
Estrongiloidosis, 420*c*, 421, 650, 1117
Estruvita, cálculos, 827, 828*c*
Estupor, **74**
Etacrínico, ácido, para edema, 243*c*
Etambutol
infecciones micobacterianas no tuberculosas, 548-549
tuberculosis, 541, 543*c*
Etanercept
artritis
psoriásica, 898
reumatoide, 887
espondilitis anquilosante, 897
psoriasis, 314
Etanol para intoxicación por inductores de acidosis metabólica con desequilibrio aniónico, 147*c*
Etclorvinol, intoxicación, 144*c*
Etilenglicol, intoxicación, 17*c*, 18-19, 147*c*
Etinilestradiol y noretisterona para telangiectasias del tubo digestivo, 263
Etomidato, intoxicación, 144*c*
Etopósido
cáncer
pulmonar, 371
testicular, 394
efectos adversos, 341*c*
leucemia monocítica aguda, 346
tumores extragonadales de células germinativas, 402
Etosuximida
convulsiones, 992*c*-993*c*
intoxicación, 143*c*
Etravirina para VIH y SIDA, 606, 610*c*
Europa central, encefalitis de, 596*c*-597*c*
Eustaquio, trompa de, disfunción, 298-300, **305**
Eutiroideo, enfermo, síndrome, **930**
Evasiva, personalidad, 1085
Exantema
enterovirus, 590
súbito, **571**
Exantemática, fiebre
transmitida
ácaros, **554**
garrapatas, **554**
Excoriación, 313*c*
Exemestano
cáncer mamario, 378
efectos adversos, 342*c*
Exenatida para diabetes mellitus, 944
Exsanguinotransfusión, 44, 160
Éxtasis, 6
Externa, contaminación por radiación, 172
Extrapiramidales, efectos colaterales, 149*c*, 1088, 1138*c*
Extremidades, distonía, 223
Ezetimiba para hiperlipidemia, 972*c*

F

FAB, clasificación de leucemia mielocítica aguda, 345*c*
Facial
adormecimiento, **1020**
parálisis, **1021**
bilateral, 1022
diplejía, 1025
dolor, **189, 1020**
máscara, 1002
mioquimia, 1021
nervio, trastornos, **1021,** 1022*f*
Facultativa, bacteria, 528
Famciclovir para infección por HSV, 475, 479*c*, 567*c*-568*c*, 569
Familiar
paraplejía espástica, 1030
poliposis de colon, 383
Famotidina para gastropatías erosivas, 834
Fanconi, síndrome, 788, 812*c*, 813
Faringe, obtención y transporte de una muestra, 414*c*
Faríngeo, globo, 249
Faringitis
aguda, 306
estreptocócica, 497, 498*c*
HSV, **564**
tratamiento, 304*c*, 497, 498*c*
virus de Epstein-Barr, 575
Faringoconjuntival, fiebre, 583
Farmacológico, prueba de estrés, 713-714, 714*c*
Fármacos
sobredosis, **130.** *Véase también* Intoxicaciones
tratamiento, 133-160, 134*c*, 136*c*-159*c*
valores de referencia para las pruebas de laboratorio, 1157*c*-1159*c*
vigilancia terapéutica, valores de referencia para las pruebas de laboratorio, 1157*c*-1159*c*
Fármacos, enfermedades inducidas por
accidente vascular cerebral, 1139*c*
acidosis
metabólica, 17*c*, 1133*c*
tubular renal, 1138*c*
acné, 1133*c*
agranulocitosis, 1134*c*
alopecia, 341*c*, 1133*c*
alucinaciones, 1140*c*
anafilaxia, 1131*c*
anemia, 325, 327, 327*c*, 344, 1135*c*

angina, 1135*c*
angioedema, 1131*c*
aplasia eritrocítica pura, 1135*c*
arritmia, 1135*c*
bloqueo AV, 718*c*, 1136*c*
cálculos urinarios, 1138*c*
cardiopatías, 342*c*
cataratas, 1139*c*
cefalea, 1138*c*
cistitis hemorrágica, 341*c*, 1138*c*
colitis, 1137*c*
convulsiones, 990*c*, 1139*c*
delirio, 75*c*
depresión, 1078, 1140*c*
dermatitis, 1133*c*-1134*c*
diabetes insípida, 8
diarrea, 137*c*
discromatopsias, 1139*c*
disfunción
  sexual, 1132*c*
  vesical, 1138*c*
eccema, 1133*c*
edema, 241*c*, 342*c*
  pulmonar, 1136*c*
efectos extrapiramidales, 1138*c*
enfermedad
  de Addison, 1132*c*
  del suero, 1132*c*
enfermedades del sistema nervioso autónomo, 1015
enfermedades tiroideas, 1132*c*
eosinofilia, 1134*c*
eritema
  multiforme, 1133*c*
  nudoso, 1133*c*
erupciones liquenoides, 1134*c*
esofagitis por píldoras, 252
estreñimiento e íleo, 257, 1137*c*
fatiga, 289, 289*c*
fibrosis pulmonar, 341*c*-342*c*
fiebre, 1132*c*
galactorrea, 1132*c*
ginecomastia, 342*c*, 1132*c*
glaucoma, 1139*c*
golpe de calor, 203
hemorragia intracraneal, 82*c*
hepatitis, 858
hepatopatía, 1137*c*
hiperbilirrubinemia, 1132*c*
hipercalciemia, 1132*c*
hiperglucemia, 1132*c*
hiperpigmentación, 1133*c*
hiperpirexia, 1132*c*
hiperpotasiemia, 10, 12*c*, 13*f*, 1132*c*
hiperprolactinemia, 919
hipertensión, 1136*c*
hiperuricemia, 1133*c*
hipoacusia, 300, 1139*c*
hipocalciemia, 342*c*
hipoglucemia, 103, 1132*c*
hipomanía, 1140*c*
hiponatriemia, 1133*c*
hipopotasiemia, 10, 1133*c*
hipotensión, 1136*c*
hipotermia, 128*c*
hipotrombinemia, 1134*c*
hirsutismo, 955
ictericia, 266*c*, 1137*c*
infiltrado pulmonar, 1136*c*
insomnio, 227
leucemia, 341*c*
leucocitosis, 1135*c*
leucopenia, 331
linfadenopatía, 1135*c*
lupus, 885, 1131*c*
malabsorción, 1137*c*
manía, 1140*c*
mialgia, 1140*c*
mielosupresión, 341*c*-342*c*
miocardiopatías, 1136*c*
miopatía, **1074,** 1075*c*, 1140*c*
miositis, 1140*c*
náusea y vómito, 245*c*, 341*c*-342*c*, 343-344, 1137*c*
necrólisis epidérmica tóxica, 1134*c*
nefritis, 810-812, 811*c*, 1138*c*
nefropatía, 1138*c*
neumopatía intersticial, 774
neuritis óptica, 1139*c*
neuropatía periférica, 341*c*, 1138*c*
neutropenia, 329, 344
obesidad, 940
obstrucción
  urinaria, 1138*c*
  vías respiratorias, 1136*c*
osteopatías, 1140*c*
pancitopenia, 1135*c*
pancreatitis, 1138*c*
pérdida de peso, 248*c*
pericarditis, 1136*c*
problemas cutáneos, 319, 1134*c*
púrpura, 1134*c*
reacciones esquizoides, 1140*c*
retención de líquidos, 1136*c*
retinopatía, 1139*c*
secreción inapropiada de hormona antidiurética, 341*c*
seudotumor cerebral, 1139*c*
síndrome nefrótico, 1138*c*
somnolencia, 1140*c*
tos, 1136*c*
trastornos
  bucales, 1137*c*
  coagulación, 1134*c*
  sueño, 1140*c*
  vestibulares, 1139*c*
tratamiento, 343-344
trombocitopenia, 332, 344, 1135*c*
tromboembolia, 1136*c*
úlcera péptica, 1138*c*
urticaria, 1134*c*
Fasciculaciones, 219*c*, 220*c*, 984
Fascioescapulohumeral, distrofia, **1071**
Fascioliosis, 654
Fatiga
  crónica, síndrome de, **290,** 1078
    criterios diagnósticos de los CDC, 290*c*
  generalizada, **288,** 289*c*
  inducida por fármacos, 289, 289*c*
  miopatía, 1068
  paciente terminal, 52*c*
Fecal
  incontinencia, 53*c*, 254-256
  prueba del antígeno de *H. pylori,* 832, 832*c*
Felbamato
  convulsiones, 994*c*
  intoxicación por, 143*c*
Femoral, neuropatía, 1063*c*
Fenazopiridina, 146*c*

Fenelzina, 138*c*, 1087*c*
Fenilefrina
  choque, 62, 62*c*
  hemorragia subaracnoidea con vasoespasmo, 89
  hipertensión intracraneal, 92*c*
  insuficiencia cardiaca, 734*c*
  intoxicación, 136*c*
Fenilpropanolamina, 136*c*
Fenitoína
  convulsiones, 992*c*-993*c*, 994*c*
  distrofia miotónica, 1071
  dolor, 36*c*-37*c*
  esclerosis múltiple, 1041
  estado epiléptico, 99*f*
  intoxicación, 143*c*
    antidepresivos, 141*c*
    glucósidos cardiacos, 141*c*
  neuralgia del trigémino, 1020
Fenobarbital
  convulsiones, 994*c*
  estado epiléptico, 99*f*
  intoxicación, 143
Fenofibrato para hiperlipidemia, 972*c*
Fenoprofeno para dolor, 36*c*-37*c*
Fentanilo
  abuso de narcóticos, **1099**
  dolor, 36*c*-37*c*, 38
Fentolamina
  intoxicación por simpaticomiméticos, 136*c*
  urgencias hipertensivas, 698*c*
Feocromocitoma, 693-694
Féresis, tratamiento, **44**
Ferropénica, anemia, 324*f*, 325, 325*c*, 328
Fexofenadina
  rinitis alérgica, 880
  urticaria y angioedema, 879
Fibra alimentaria, 258, 842
Fibrinógeno, deficiencia, 334
Fibrinolítico, tratamiento
    infarto de miocardio, 701, 702*f*, 703*f*
    trastornos trombóticos, 338
    tromboembolia venosa, 772
Fibromialgia, **908,** 1078
Fiebre, **199**
  causas, 200
  eritema, 200
  inducida por fármacos, 1132*c*
  mialgias, enfermedad vírica, 594-595
  origen desconocido
    clásica, 199
    hospitalaria, 199-200
    neutropénica, 199-200
    tratamiento, 201
    valoración, 201, 202*f*
    VIH, 199-200
  pacientes con cáncer, 115
  recurrente, 201
  tratamiento, 201
  valoración, 200-201, 435-436, 435*f*
  viajero que regresa, 1117
Fiebre amarilla, 110, **599**
  vacuna, 1116*c*
Fija, erupción medicamentosa, 1133*c*
Filariosis, 421, **651**
  linfática, 652
  periódica nocturna, **652**
  subperiódica, 652
Finasterida
  hiperplasia prostática, 399
  prevención de cáncer prostático, 1124
Fingidas, enfermedades, 1084
Fisher, síndrome, 1061
Fisostigmina
  intoxicación, 142*c*
    anticolinérgicos, 138*c*
    sustancias activas en la membrana, 153*c*
Fitz-Hugh-Curtis, síndrome, 465
Flebotomía, 283, 351, 975, 977
Flecainida para arritmias, 727*c*
Floxuridina para cáncer colorrectal, 387
Flucitosina, **620**
  criptococosis, 626
Fluconazol, **619**
  blastomicosis, 631
  candidosis, 252, 317, 464, 621
    tratamiento preventivo, 621
  coccidioidomicosis, 630
  criptococosis, 626
Flucortisona para insuficiencia suprarrenal, 115
Fludarabina
  efectos adversos, 341*c*
  leucemia linfocítica crónica, 356
  linfoma folicular, 357
  púrpura trombocitopénica idiopática, 335
Fludrocortisona
  enfermedad de Addison, 936
  hipoaldosteronismo, 937
  hipotensión ortostática, 1019
  secreción inapropiada de hormona antidiurética, 925
Flufenazina, 1091*c*
Flumazenilo para intoxicación por sedantes-hipnóticos, 143*c*
Flunarizina para prevención de migraña, 188*c*
Flunisolida para asma, 755
Flunitrazepam, intoxicación, 143*c*
5-Fluoruracilo (5-FU)
  cáncer
    anal, 378
    cabeza y cuello, 368
    cervicouterino, 398
    colorrectal, 387
    gástrico, 381
    mamario, 378
    pancreático, 389
  efectos adversos, 341*c*
  síndrome de Zollinger-Ellison, 836
  tumor carcinoide, 389
Fluoxetina
  depresión, 50
  dosis y efectos adversos, 1086*c*
  esclerosis sistémica, 889
  síntomas menopáusicos, 957
  somnolencia diurna, 230
  trastorno obsesivo-compulsivo, 1082
Flurazepam
  dosis y acción, 1089*c*
  intoxicación por, 143*c*
Flutamida
  cáncer prostático, 401
  efectos adversos, 342*c*
Fluticasona
  asma, 755
  esofagitis, 253
  rinitis alérgica, 880
Fluvastatina para hiperlipidemia, 972*c*

Fluvoxamina
dosis y efectos adversos, 1086*c*
trastorno obsesivo-compulsivo, 1082
Fobia, **1083**
Folato
deficiencia, anemia, 325, 328
intoxicación por metanol, 148*c*
FOLFIRI, régimen para cáncer colorrectal, 387
FOLFOX, régimen para cáncer colorrectal, 387
Folicular, linfoma, 354*f*, 355, **357**
Foliculitis, 310*f*, 478, 490
tina caliente, 478
Folículo-estimulante, hormona, 917, 917*f*
Folínico, ácido, para intoxicación por metanol, 148*c*
Fomepizol para intoxicación por inductores de acidosis metabólica con desequilibrio aniónico, 147*c*
Fondaparinux
trastornos trombóticos, 337
tromboembolia venosa, 770
Formoterol para asma, 754
Fosamprenavir para VIH y SIDA, 613*c*
Foscarnet
citomegalovirus, 574
esofagitis vírica, 252
Fosfenitoína para estado epiléptico, 99*f*
Fosfofructocinasa, deficiencia, 1073
Fotodermatitis inducida por fármacos, 1134*c*
Fournier, gangrena, 533
Fractura, osteoporótica, 965-966, 966*c*
Fragata portuguesa, lesión por, 122
Frambesía, 551
Francisella tularensis. Véase Tularemia
Friedreich, ataxia, 1009-1010
Frontotemporal, demencia, 995, 997*c*, 998, **1001**
Frovatriptano para migraña, 185*c*, 187*c*
Furosemida
ascitis, 272
edema, 243*c*
pulmonar, 68
hipercalciemia, 406, 962*c*
hiperpotasiemia, 15*c*
hipertensión, 695*c*, 698
infarto de miocardio, 705, 706*c*
insuficiencia cardiaca, 731, 733*c*
secreción inapropiada de hormona antidiurética, 114
Furúnculo, 490
Furunculosis, 316
Fusariosis, **632**
Fusobacterium, infección, **532**

G

Gabapentina
ansiedad generalizada, 1082
convulsiones, 994*c*
dolor, 37*c*, 38
esclerosis múltiple, 1041
intoxicación por, 143*c*
polineuropatía, 1061
prevención de migraña, 188*c*
síntomas menopáusicos, 957
Galactorrea inducida por fármacos, 1132*c*
Galantamina para enfermedad de Alzheimer, 1000
Gametocitos, 636
Gamma
cuchillo para radiocirugía, 1020-1021, 1032
radiación, 171
Gamma, hidroxibutirato, 132*c*, 144*c*
somnolencia diurna, 230
Ganciclovir
citomegalovirus, 574
esofagitis vírica, 252
Gangrena gaseosa, 108*c*, 111, 477, 480*c*, 531-532
Gardasil, 398
Gardner, síndrome, 381, 384, 384*c*
Garrapata
extirpación, 125
mordedura, **124**
Gaseoso, trastornos del intercambio, 749
Gastrectomía, 381, 833
Gástrica
aspiración, 148*c*
atrofia, 834
úlcera, 831-833
Gástrico
cáncer, **380**
adenocarcinoma, 380-381
diseminación superficial, 380
estadificación, 382*c*
infiltrante difuso, 380
tipo intestinal, 380
lavado, 135, 858
tumor benigno, **381**
Gastrinoma, 389, 390*c*, 391, **835**
Gastritis, **834**
atrófica, 834
crónica, 834
superficial, 834
tipos A y B, 834-835
tratamiento, 263
Gastroenteritis
Aeromonas, 516
campilobacteriosis, **458**
Gastroesofágicas, várices, 260, 263
Gastroesofágico, reflujo, **246**
trastornos del sueño, 228
Gastropatía, **834**
erosiva, 834
Gastroscopia, 381
Gato
enfermedad por arañazo de, 118, 478
mordedura de, **118,** 119*c*, 478, 527
Gefitinib
cáncer pulmonar, 374
efectos adversos, 342*c*
Gemcitabina
cáncer
mamario, 379
pancreático, 389
vesical, 392
Gemfibrozil para hiperlipidemia, 972*c*
Gemifloxacina para neumonía, 766*c*
Gemtuzumab ozogamicina, 342*c*
Generalizada
enterovirosis del recién nacido, 590
esclerosis, **888**
cutánea
circunscrita, 889
difusa, 889
enfermedad renovascular, 824
trastornos esofágicos, 251-252
síndrome de respuesta inflamatoria, 63
Genital, herpes, 464, **475, 565**
características de las úlceras genitales, 467*c*
tratamiento, 475, 479*c*, 567*c*-568*c*

Genitales
lesiones ulcerosas, **466,** 467*c*
verrugas, 844
Genitourinario, cáncer, **391**
Gentamicina
Abiotrophia, 501
bacterias intestinales gramnegativas, 516
Bartonella, 526*c*
brucelosis, 523
endocarditis infecciosa, 444*c*-445*c*, 446
enfermedad inflamatoria pélvica, 466
fascitis necrosante, 108*c*
indicaciones, 426*c*
infecciones
enterocócicas, 501
estafilocócicas, 496
estreptocócicas, 499
Listeria, 508
urinarias, 819*c*
meningitis bacteriana, 1046*c*, 1047*c*
neumonía, 767*c*
peste, 164*c*, 526
pielonefritis, 818*c*
resistente al tratamiento, 426*c*
septicemia y choque séptico, 65*c*, 107*c*
tularemia, 165*c*, 524
Germinativas, tumor de células
extragonadal, no diagnosticado, **402**
síndromes paraneoplásicos, 409*c*
Giardiosis, 420*c*, 421, **454**
enteritis, 468
Gilbert, síndrome, 265, 268*c*
Ginecológico, cáncer, **395**
Ginecomastia
inducida por fármacos, 342*c*, 1132*c*
paraneoplásica, 405*c*
valoración, 949*f*
Gingivitis, 532
ulcerosa necrosante, 532
Gingivoestomatitis, infecciones por HSV, 564
Gitelman, síndrome, 788
Glatirámero, acetato, para esclerosis múltiple, 1039
Glaucoma, 216*f*, **295,** 295*f*
agudo de ángulo cerrado, **294**
ángulo abierto, 295
inducido por fármacos, 1139*c*
Gliburida para diabetes mellitus, 945*c*
Glicilciclinas, 424
Glimepirida para diabetes mellitus, 945*c*
Glioma, 1032
Glipizida para diabetes mellitus, 945*c*
Global, afasia, 225, 225*c*
Globina en hepatopatía, 269
Globo
dilatación con, trastornos esofágicos, 251
taponamiento, várices esofágicas, 874
Glomerular, daño, **801**
características serológicas de enfermedades que causan, 807*c*
Glomerular, índice de filtración (GFR), 274, 275*c*, 794, 797
cálculo, 276
e-GFR, 795
Glomerulonefritis
aguda, 785, **801,** 801*c*
ANCA, **803**
crónica, **808**
evolución rápida, 785, **802**
anticuerpos contra la membrana basal glomerular, 802-803
causas, 802*c*
con complejos inmunitarios, 802
paucinmunitaria, 802-803
lupus eritematoso sistémico, 803
membranoproliferativa, **805**
membranosa, **804**
posestreptocócica, 280, **801**
posinfecciosa, **801**
Glosofaríngea, neuralgia, **1023**
Glucagon
hipoglucemia, 105
intoxicación
antagonistas de los conductos del calcio, 140*c*
bloqueadores β, 140*c*
Glucagonoma, 389, 390*c*, 391
Glucocólico, prueba del aliento, 256
Glucocorticoides, tratamiento
amiloidosis, 915
anafilaxia, 117
aplicaciones clínicas, **938,** 938*c*
artritis
psoriásica, 898
reactiva, 900
ataxia, 1010
colangitis esclerosante primaria, 849
compresión de médula espinal, 95
dermatitis, 315
distrofia muscular, 1071
eccema, 315
encefalomielitis diseminada aguda, 1041
enfermedad de cambios mínimos, 804
enfermedad inflamatoria intestinal, 838
epidural, para lumbalgia, 196
eritema nudoso, 318
esclerosis generalizada, 889
espondilitis anquilosante, 897
esquistosomosis, 654
fiebre, 201
gota, 904
hemólisis autoinmunitaria, 329
hepatitis autoinmunitaria, 867
hipercalciemia, 113, 962*c*
hipertensión intracraneal, 92*c*
histoplasmosis, 629*c*
infecciones
meningocócicas, 505
virus de Epstein-Barr, 577
virus de parainfluenza, 583
insuficiencia renal aguda, 793
larva migratoria, 649
leishmaniosis, 644
leucemia
linfocítica crónica, 356
y linfoma de células T del adulto, 260
liquen plano, 314
lupus eritematoso sistémico, 803, 886
mastocitosis generalizada, 881
miastenia grave, 1066
miopatía inflamatoria, 1072
nasal, para rinitis alérgica, 880
neumopatía intersticial, 775
neuritis óptica, 217
osteoartritis, 902
picadura de himenóptero, 127
pitiriasis rosada, 314
polineuropatía, 1061

preparaciones a base de esteroides, 938-939, 938*c*
psoriasis, 314
rosácea, 318
sarcoidosis, 912
seudogota, 906
síndrome de Sjögren, 891
teniasis *solium* y cisticercosis, 656
tirotoxicosis por amiodarona, 931
tópico, para inflamación ocular, 294
triquinelosis, 649
tumor cerebral, 1031
vasculitis, 893
vértigo, 214*c*
Glucolíticos, defectos, 1073
Gluconato para hiperpotasiemia, 15*c*
Glucoproteína IIb y IIIa, antagonistas
angina inestable, 711
infarto de miocardio, 711
Glucosa, tratamiento
hipoglucemia, 105
intoxicación por salicilatos, 149*c*
Glucosa-6-fosfato, deshidrogenasa de, deficiencia, 326, 327*c*, 328-329
Glucosamina y condroitina para osteoartritis, 902
Glutamiltranspeptidasa gamma, 269
Gluten, dieta sin, 1010
Glutetimida, intoxicación, 144*c*
Godete, 287
Golpe de calor, **201**
con esfuerzo, 201
inducido por fármacos, 203
sin esfuerzo, 203
Goma, 473
Gonadotropina, hormona liberadora de, deficiencia, 947
Gonadotropinas
deficiencia, 919*c*, 922, 922*c*
hipersecreción, 919*c*, **921**
Gonococemia, 201
Gonorrea, **468**
anorrectal, 469
artritis, 469, 481-482
cervicitis, 465, 468
embarazo, 469
enfermedad inflamatoria pélvica, 465, 469, 470*c*
epididimitis, 463, 470*c*
faríngea, 469
infección diseminada, 469, 470*c*
ocular, 469
proctitis, 468
tratamiento, 463, 470*c*
uretritis, 463-464, 468
Goodpasture, síndrome, 807*c*
Goserelina para cáncer prostático, 401
Gota, **903**
Gotosa, artritis, aguda, 903-904
Grafestesia, 985
Gram, tinción, 411, 412*f*, 482
Gramnegativos, bacilos
diversos, **522**
intestinales, **513**
Granisetrón para náusea y vómito, 246
Granjero, pulmón de, **758**
Granos, 537
polvo, **758**
Granulocitos, factor estimulante de colonias, 343*c*, 368
Granulocitos-macrófagos, factor estimulante de colonias, 343*c*
Granuloma
inguinal, **476**
venéreo, **476**
Granulomatosis, leucocitosis, 330
Graso, hígado, 869
Grave, inmunodeficiencia combinada, **881**
ligada al cromosoma X, 882-883
Graves
enfermedad, 928-930
oftalmopatía, 1074
Gray (unidad de radiación), 171
Gripe, **557**
aviar, 111, 577-578
complicaciones, 578
neumonía, 578
prevención, 580-581
problemas epidémicos e incipientes, 431
tratamiento, 579-580, 579*c*
vacuna, 438*c*, 580-581, 1108*c*-1112*c*, 1114*c*
recomendaciones, 580*c*
virus
como arma biológica, 167
variación antigénica, 577
Griseofulvina, **620**
dermatofitosis, 317
Guanabenz, intoxicación, 139*c*
Guanfacina para tics, 224
Guillain-Barré, síndrome, 1016, 1061
Guiño de búho, signo, 113
Gusanos redondos. *Véase también* Nematodos intestinales, 420*c*

H

H_2, antagonistas de los receptores
gastropatías erosivas, 834
úlcera péptica, 833
HAART, tratamiento, **606**
HACEK, microorganismos, **511,** 512*c*
endocarditis, 445*c*
Haemophilus, especies. *Véase* HACEK, microorganismos
Haemophilus ducreyi. Véase Chancroide
Haemophilus influenzae, **508**
cepas no tipificables, 508-509
epiglotitis, 509
Hib, **508**
meningitis, 508-509
neumonía, 509
Haemophilus influenzae tipo B, vacuna contra, 438*c*, 509, 1108*c*-1109*c*
Haloprogina para dermatofitosis, 317
Haloperidol
delirio, 50*c*
dosis y efectos adversos, 139*c*, 1091*c*
náusea y vómito, 49, 245
Hantavirus
fiebre hemorrágica con síndrome renal, 110
síndrome pulmonar, 111, **598**
Harris y Benedict, fórmula, 39, 39*f*
Haz de His, bloqueo
rama derecha, 667*f*, 720, 726*c*
rama izquierda, 667*f*, 668*c*, 720, 726*c*
Heces, sangre oculta en, examen, 260, 385-387, 1122, 1123*c*
Heces fecales
ablandadores, 48*c*, 844
análisis, 256

Heces fecales, análisis (*continuación*)
obtención y transporte de muestras, 415*c*
parásitos, 421
valores de referencia de ciertos análitos, 1164*c*
Heinz, cuerpos, 322
Helicobacter pylori, infección
cáncer linfoide, 355
detección, 832, 832*c*
erradicación, 247, 832, 833*c*
indigestión, **246**
úlcera péptica, **831**
Helmintos
ectoparásitos, **657**
infección, **648**
intestinal, 421
Hemaféresis, **46**
Hematemesis, 259
Hematina para porfiria, 977
Hematócrito, 280
Hematológicas, enfermedades
alteraciones eritrocíticas, **323**
examen de médula ósea, **322**
fatiga, 289*c*
frotis sanguíneo, **321**
inducidas por fármacos, 1134*c*
leucocitosis y leucopenia, **329**
trastornos
hemorrágicos, **332**
trombóticos, **336**
valores de referencia para las pruebas de laboratorio, 1142*c*-1144*c*
Hematomielia, **96**
Hematopoyéticas, trasplante de células
amiloidosis, 915
infecciones en receptores, 436-437, 436*c*
inmunización en receptores, 438*c*, 439
leucemia linfocítica crónica, 356
linfoma folicular, 357
Hematoquezia, 260
Hematuria, **280,** 392-393, 787, 806-807
causas, 278*c*
estrategia, 279*f*
macroscópica, 280
microscópica, 280
Hemianopsia
bitemporal, 215, 216*f*
homónima, 215, 216*f*, 220*c*
Hemibalismo, 223
Hemibloqueo, 667*f*
Hemicránea
continua, 189
paroxística, 189
Hemifacial, espasmo, 1022-1023
Hemiparesia, 80, 93, 220*c*, 221*f*
Hem, preparaciones
porfiria eritropoyética, 978
porfiria intermitente aguda, 977
Hemocromatosis, 44, **975**
detección, 975*f*
HFE y, 975, 976*f*
Hemodiálisis
complicaciones, 797, 797*c*
hiperpotasiemia, 15*c*
intermitente, 793
intoxicación, 137*c*, 143*c*, 147*c*, 148*c*, 149*c*, 151*c*, 160
síndrome de lisis tumoral, 116
Hemofilia A, 334-335
Hemofilia B, 334-335
Hemoglobina
anormal, 239, 326, 326*c*
concentración sanguínea, 280
variedades inestables, 326
Hemólisis, 280
reacción
leucemoide, 330
leucoeritroblástica, 330
Hemolítica, anemia, **280, 326**
clasificación, 326*c*
inducida por fármacos, 1135*c*
microangiopática, 825
Hemolítico, patrón
hemólisis α, 497
hemólisis β, 497
hemólisis γ, 497
Hemolítico-urémico, síndrome, 326*c*, 459, 824-826
Hemoperfusión, intoxicación
metilxantinas, 137*c*
sedantes-hipnóticos, 143*c*
Hemoptisis, **235,** 238*f*
Hemorragia. *Véanse también los tipos y ubicaciones específicos*
anemia, **280, 326**
reacción leucoeritroblástica, 330
síntomas, 260
transfusión masiva, 333
Hemorrágica, fiebre
con síndrome renal, 598
vírica, 110, **596**
Hemorrágicos, trastornos, **332**
defectos de las paredes vasculares, **334**
trastornos
de la coagulación, **334**
plaquetarios, **332**
tratamiento, 334-335
tubo digestivo, **259**
Hemorroides, 310*f*, **844**
Hemostáticos, trastornos, 335
Hemotórax, **780**
Henoch-Schönlein, púrpura, **803,** 807*c*, **892**
Heparina
angina inestable, 711
anomalías venosas, 741
coagulación intravascular diseminada, 335
embolia arterial, 739
infarto de miocardio, 701-702, 711
prevención de trombosis venosa profunda, 741
trastornos trombóticos, 336-337, 337*c*
trombocitopenia inducida por, 332, 334, 770
tromboembolia venosa, 770-771
tratamiento preventivo, 731
Heparina, bajo peso molecular
anomalías venosas, 741
trastornos trombóticos, 336, 337*c*
tromboembolia venosa, 770-771
Hepática
biopsia percutánea, 271
embolia de la arteria, 389
encefalopatía, **874**
insuficiencia
aguda, 858
fulminante, 90
indicadores de pronóstico adverso, 859
trastornos del sueño, 228
pruebas de función, 226*f*, **267,** 268*c*
Hepático
absceso, **450**

amebiano, 460-461
estreptocócico, 501
aleteo, 224
trasplante, 858-859, 862*c*, 870, 871, 915, 978
ascitis, 272
complicaciones médicas, 872
contraindicaciones, 872*c*
indicaciones, 871*c*
infecciones en receptores, 439
inmunosupresores, 872
Hepatitis
aguda, **854**
alcohólica, 268, 869
autoinmunitaria, 269, **865**
tipo I, 865
tipo II, 865-867
tipo III, 867
tratamiento, 867
crónica, **859**
depresión, 1078
estadificación, 859
grado, 859
inducida por fármacos o sustancias tóxicas, **858**
vírica, **854,** 855*c*, 858
Hepatitis A
aguda, **854,** 855*c*, 856*f*
prevención, 854
vacuna, 438*c*, 854, 865, 1108*c*-1112*c*, 1115*c*, 1116*c*
Hepatitis B, 388
aguda, **854,** 855*c*, 856*f*
crónica, 860*c*-863*c*, **861**
inmunoglobulina, 856
prevención, 856
vacuna, 438*c*, 856, 1108*c*-1112*c*, 1115*c*, 1116*c*
Hepatitis C, 388
aguda, 855*c*, **857,** 857*f*
crónica, **864,** 865*c*-867*c*
prevención, 857
Hepatitis D, 855*c*, **857**
Hepatitis E, 855*c*, **857**
Hepatobiliares, trastornos
imágenes, **270,** 846*c*
pruebas de la función hepática, 268*c*
Hepatocelular
carcinoma, **388**
trastorno, pruebas de la función hepática, 268*c*
Hepatopatías
alcohólica, **869**
ictericia, **26**3
imágenes hepatobiliares, **270**
inducida por fármacos, 1137*c*-1138*c*
trastornos de la coagulación, 334-335
tumores benignos, **388**
Hepatorrenal, síndrome, **274**
Hepatotoxina, 858
Hereditaria
eliptocitosis, 326
esferocitosis, 326, 328
Herida, infección
obtención y transporte de muestras, 417*c*
quirúrgica, 430-431, 430*c*
Hermana María José, nódulo de la, 271
Heroína, abuso, **1099**
Herpangina, 590
Herpes gladiatorum, **565**
Herpes simple, virus (HSV), 310*f*, 311, **475, 564**
bucofacial, 564, 567*c*-568*c*
enfermedad cutánea, 316
genital. *Véase* Genital, herpes
infección ocular, 565, 568*c*
infecciones viscerales, 566, 568*c*
neonatal, 566, 568*c*
neurológico, 565, 566, 568*c*
pacientes con mala respuesta inmunitaria, 564-565, 567*c*
panadizo, 565, 568*c*
parálisis de Bell, 1021-1022
proctitis, 468
reactivación, 564
resistente al aciclovir, 568-569, 568*c*
tratamiento, 316, 475, 479*c*, 566-569, 567*c*-568*c*
Herpes virus humano
tipo 6, infección, **571**
tipo 7, infección, **571**
tipo 8, infección, 353, **571**
Herpes virus, infección por, **564**
Herpes zoster, 310*f*, 311, **316, 570**
dolor de cuello, 198
tratamiento, 316, 479*c*, 571
vacuna, 571
Herpetiforme, lesiones, 309
Heterófilos, prueba de anticuerpos, 576
Hidralazina
hipertensión, 698, 698*c*
infarto de miocardio, 706-707
insuficiencia cardiaca, 731, 733*c*
nitrato, para miocardiopatía dilatada, 685
Hidrocefalia
hemorragia subaracnoidea, 89-90
presión normal, 998, **1001**
Hidroclorotiazida
diabetes insípida, 8
edema, 243*c*
hipertensión, 695, 695*c*
insuficiencia cardiaca, 733*c*
Hidrocodona
disnea, 49*c*
hemoptisis, 238
Hidrocortisona
coma mixedematoso, 928
enfermedad de Addison, 936
enfermedad inflamatoria intestinal, 838
hipopituitarismo, 922*c*
infecciones meningocócicas, 505
insuficiencia suprarrenal, 115
preparaciones de esteroides, 938-939, 938*c*
septicemia y choque séptico, 66
Hidrofludrocortisona para síncope, 210
Hidrógeno, sulfuro, 145*c*
Hidrógeno en el aliento, prueba para intolerancia a la lactosa, 256
Hidromorfona
abuso de narcóticos, **1099**
disnea, 49*c*
dolor, 36*c*-37*c*
Hidropesía fetal, 588
Hidrotórax, 241
Hidroxicloroquina
artritis reumatoide, 887
fiebre Q, 559
intoxicación, 153*c*
lupus eritematoso sistémico, 886
porfiria cutánea tardía, 977
prevención de paludismo, 640*c*
síndrome de Sjögren, 891
5-Hidroxiindolacético, ácido, urinario, 389
Hidroxiprogesterona para cáncer endometrial, 397

Hidroxiurea
anemia drepanocítica, 328
cáncer cervicouterino, 398
efectos adversos, 341*c*
mastocitosis generalizada, 881
Hidroxizina
intoxicación por ciguatera, 124
urticaria y angioedema, 879
Hierbas chinas, nefropatía por, 812
Hierro
hemocromatosis, **975**
intoxicación, 147*c*
sobrecarga, 44
Hígado, enfermedades. *Véase* Hepatopatías
Himenópteros, picadura, **126**
Hiosciamina
intoxicación, 138*c*
síndrome de intestino irritable, 841
Hiperaldosteronismo
hipertensión, 693-694
tratamiento, 20-21
Hiperalgesia, 34
Hiperazoemia, **274,** 275*f*
prerrenal, 276, 791, 792*c*
renal intrínseca, 792*c*
Hiperbárico, oxígeno
gangrena gaseosa, 532
intoxicación por inhibidores de oxidasa de citocromo, 145*c*
Hiperbilirrubinemia, **263,** 264*c*
conjugada (directa), 264, 264*c*, 267
inducida por fármacos, 1132*c*
no conjugada (indirecta), 264, 264*c*, 267
Hipercalciemia, 812*c*, **959,** 960*f*
diagnóstico, 960, 961*c*
hipocalciúrica familiar, 959-960, 961*c*, 963
inducida por fármacos, 1132*c*
paraneoplásica, **113,** 405, 405*c*, **406,** 959, 963
tratamiento, 113-114, 961-963, 962*c*
Hipercalciuria, 827, 960
Hipercapnia, 21, 750
Hipercarbia, 71-72
Hipercolesterolemia, **968**
aislada, 969*c*, **970**
enfermedades cardiovasculares, 1118-1119, 1119*c*
estrategia, 971*f*
familiar, 969, **970**
hipertrigliceridemia e, 969*c*, 973-974
poligénica, 969*c*, **970**
tratamiento, 970, 971*f*, 972*c*
Hipereosinofílicos, síndromes, 330
Hiperesplenismo, 287, 328, 331
Hiperestesia, 34
Hiperfosfatemia, **964**
tratamiento, 796
Hiperglobulinemia, 269
Hiperglucemia, inducida por fármacos, 1132*c*
Hiperglucémico, estado hiperosmolar, **100,** 100*f*, 943
Hiperhidrosis, 1013, 1018
Hiper-IgE, síndrome, 884
Hiperlipidemia, **968,** 969*c*
familiar combinada, 969*c*, **973**
Hiperlipoproteinemia, **968**
Hipermagnesiemia, **965**
Hipernatriemia, 7, 8*c*
Hiperoxaluria, 827
Hiperparatiroidismo
primario, 959-960, 961*c*, 963
secundario, 959, 961*c*, 963
Hiperpatía, 1018
Hiperpigmentación inducida por fármacos, 1133*c*
Hiperpirexia, 199
inducida por fármacos, 1132*c*
Hiperpotasiemia, **10**
causas, 12*c*
ECG, 12-13, 13*f*, 14*f*
estrategia, 13*f*
inducida por fármacos, 10, 12*c*, 13*f*, 1132*c*
tratamiento, 12-14, 15*c*, 796
Hiperprolactinemia, **919**
inducida por fármacos, 919
Hipersensibilidad inmediata, **877**
angioedema, **878**
fisiopatología, 877-878, 877*f*
mastocitosis sistémica, **880**
rinitis alérgica, **879**
urticaria, **878**
Hipersomnia, **228,** 229*c*
Hipertensión, **693**
coartación de la aorta, 693
embarazo, 698
enfermedades cardiovasculares, 1119-1120
esencial, 693
estrategia, 693-694
feocromocitoma, 693-694
hiperaldosteronismo, 693-694, 935
inducida por fármacos, 1136*c*
maligna, 83, 215, 698-699, 698*c*, 822
mujeres, 1129
nefropatía, 693, 698, 786*c*, 788, 795-796
nocturna supina, 1019
portal. *Véase* Portal, hipertensión
pulmonar. *Véase* Pulmonar, hipertensión
renovascular, 693-694, 821-824
secundaria, **693**
síndrome metabólico, **699,** 700*c*
tratamiento, 694-698, 695*c*, 696*f*, 697*c*, 698*c*, 1119-1120
presión arterial, meta, 694, 1119
Hipertensiva, urgencia, 698-699, 698*c*
Hipertermia, **201**
maligna, 203
Hipertiroidismo
depresión, 1078
pérdida de peso, 247
primario, 928-930
secundario, 928-930
subclínico, 931
trastornos
musculares, 1074
sueño, 228
Hipertransfusión, tratamiento, 44
Hipertrigliceridemia, **968**
aislada, 969*c*, **970**
estrategia, 917*f*
familiar, 969*c*, **973**
hipercolesterolemia e, 969*c*, 973-974
tratamiento, 971*f*, 972*c*, 973
Hipertrófica, osteoartropatía, **908**
Hiperuricemia, 903
asintomática, 904
inducida por fármacos, 1133*c*
Hiperventilación, **783**
tratamiento de la hipertensión intracraneal, 91, 92*c*

Hiperviscosidad, síndrome, 46, 283, 812*c*
Hipervolemia, 3
Hipnozoíto, 636
Hipoacusia, 212-213, **297**
  causas, 298-300
  conductiva, 297, **298,** 301
  inducida por
    fármacos, 300, 1139*c*
    ruido, 301
  neurosensitiva, 297-298, **300**
  prevención, 301
  tratamiento, 300-301
  valoración, 297-298, 299*f*
Hipoalbuminemia, 242, 269, 272, 963
Hipoaldosteronismo, **936**
Hipoalgesia, 34
Hipocalciemia, **963**
  inducida por fármacos, 342*c*
Hipocondría, 1083-1084
Hipocúrica, mielopatía, 1030
Hipofisaria, apoplejía, 917, 919
Hipofisarias
  enfermedades
    hipófisis anterior, **917**
    posterior, **923**
    síndromes de hipersecreción hormonal, **919,** 919*c*
  hormonas, 917, 918*f*
Hipofisario
  adenoma, **917**
    macroadenoma, 917
    microadenoma, 917
    secretor de
      ACTH, 917, 919*c*, 934-935
      gonadotropinas, 919*c*, 921
      hormona del crecimiento, 917, 919*c*, 920-921
      hormona estimulante de la tiroides, 919*c*, **921,** 928
      prolactina, 917, 919-920, 919*c*
    valoración hormonal, 919*c*
  tumor, 216*f*, 296-297, **917**
Hipofosfatemia, **946**
Hipogloso, nervio, 984
    trastornos, 1024
Hipoglucemia, **103,** 104*f*, 210
  diagnóstico, 103-104, 105*c*
  inducida por fármacos, 103, 1132*c*
  paraneoplásica, 405, 405*c*
  reactiva, 103*f*
Hipoglucemiantes orales, 944-945, 945*c*
Hipoglucémica, inconsciencia, 103-104
Hipogonadismo, 953
  hipogonadotrópico, 947
  primario, 947, 949
  secundario, 947, 949
  tratamiento, 948
Hipohidrosis, 1013
Hipomagnesiemia, 963, **964**
Hipomanía, 1080
  inducida por fármacos, 1140*c*
Hiponatriemia, **3**
  aguda y sintomática, 6-7
  crónica, 5-7
  estrategia, 4*f*
  euvolémica, 3, 4*f*, 6
  hemorragia subaracnoidea, 89
  hipervolémica, 3, 4*f*, 5-7
  hipovolémica, 3, 4*f*, 5
  inducida por fármacos, 1133*c*
  paraneoplásica, **406**
  tratamiento, 6-7
Hipoparatiroidismo, 963-964
Hipopituitarismo, **921,** 922*c*
Hipopnea, 783
Hipopotasiemia, **9**
  causas, 9*c*, 10
  estrategia, 11*f*
  inducida por fármacos, 10, 1133*c*
Hipotalámicas, hormonas, 918*f*
Hipotensión
  inducida por fármacos, 1136*c*
  infarto de miocardio, 706, 707*f*, 708
  ortostática. *Véase* Ortostática, hipotensión
Hipotermia, **127**
  factores de riesgo, 127, 128*c*
  inducida por fármacos, 128*c*
  terapéutica
    accidente vascular cerebral, 84
    encefalopatía hipóxica-isquémica, 98
    hipertensión intracraneal, 92*c*
  tratamiento, 128
Hipotiroidismo, 925, **926,** 927*f*
  clínico o manifiesto, 926
  depresión, 1078
  edema, 242
  primario, 926, 926*c*
  secundario, 926, 926*c*
  subclínico o leve, 926
  transitorio, 926, 926*c*
  trastornos musculares, 1074
Hipotrombinemia inducida por fármacos, 1134*c*
Hipoventilación, síndromes, 782*c*, **783**
    alveolar, **781**
    neuromuscular, 783
    obesidad-hipoventilación, **783**
Hipovolemia, 3, 5
  infarto de miocardio, 706*c*
Hipovolémico, choque, 59*c*, 60*c*
Hipoxemia, 71-72, 743*c*, 749, 782
  estrategia, 750*f*
  mecanismos, 750
Hipoxia, 96
  encefalopatía hipóxica-isquémica, **96**
  histotóxica, 96
Hirsutismo, **955,** 956*f*
  inducido por fármacos, 955
Histerectomía, 398
Histérico, síncope, 210
Hística, necrosis, 329
Hístico, activador del plasminógeno
    apoplejía, 83, 84*c*
    congelación, 129
    trastornos trombóticos, 338
Histoplasmosis, **627**
  africana, 628
  cavitada crónica, 628, 629*c*
  diseminada progresiva, 627-628, 629*c*
  enfermedad del sistema nervioso central, 629*c*
  mediastinitis, 628
  pulmonar aguda, 627, 629*c*
  tratamiento, 628, 629*c*
Histotóxica, hipoxia, 96
Histriónica, personalidad, 1084
Hodgkin, enfermedad, 353*c*, **361,** 575
    estadificación, 363, 363*c*
    infecciones, 433*c*

Hodgkin, enfermedad (*continuación*)
síndromes paraneoplásicos, 409*c*
vacuna, 438*c*
Hombro
capsulitis adhesiva, 910
congelado, 910
dolor, **196**
causas, 196-198
mecánicas, 198
tratamiento, 198-199
músculos e inervación, 980*c*-981*c*
Homocisteína, 1120
Hongos venenosos, 138*c*, 142*c*, 858
Hormona del crecimiento, 917, 918*f*
deficiencia, 919*c*, 922, 922*c*
hipersecreción, 919*c*, 920-921
tratamiento para adelgazar, 248
Hormonas, producción ectópica, **405**
Hospitalarias, infecciones, **428**
endocarditis, 442
prevención, 428-429, 430*c*
Hospitalizado, paciente. *Véase* Paciente hospitalizado
Howell-Jolly, cuerpos, 321
Humana, mordedura, **118,** 119*c*, 478, 511
Humano, virus
linfotrófico-T, infección, 353
sincicial respiratorio (RSV), infección, **582**
Humo, inhalación, 758
Hunt-Hess, escala, para hemorragia subaracnoidea, 88*c*
Huntington, enfermedad, **223,** 998, **1002**

I

Ibandronato para osteoporosis, 967
Ibritumomab tiuxetan
efectos adversos, 342*c*
linfoma folicular, 357
Ibuprofeno
abstinencia de narcóticos, 1100
congelación, 129, 129*c*
dolor, 36*c*-37*c*
lupus eritematoso sistémico, 886
migraña, 185*c*
pericarditis, 688
Ibutilida
arritmias, 728*c*
síndrome de Wolff-Parkinson-White, 729
Ictericia
causas, 264, 264*c*
estrategia, 265*f*
inducida por fármacos, 266*c*, 1137*c*-1138*c*
obstructiva, 268*c*
problemas
colestásicos que la causan, 267*c*
hepatocelulares que la causan, 266*c*
ICU, paciente. *Véase* Crítico, paciente en estado
Idarrubicina
efectos adversos, 341*c*
leucemia mielógena aguda, 346
Idebenona para ataxia, 1010
Idioventricular acelerado, ritmo
características clínicas y ECG, 724*c*
infarto del miocardio, 704
Idoxuridina para infección por HSV, 568*c*
Ifosfamida
cáncer cervicouterino, 398
efectos adversos, 341*c*
IgA
deficiencia aislada, 884
nefropatía, **808**
IgG, deficiencia de subclase, 884
Ileal bolsa-anal, anastomosis, 840
Íleo, inducido por fármacos, 1137*c*-1138*c*
Ileoproctostomía, 383
Imagenología diagnóstica, **22,** 484*c*
Imatinib
cáncer gástrico, 381
efectos adversos, 342*c*
leucemia mielógena crónica, 349
Imidazoles, **619**
infección por dermatofitos, 317
Imipenem
colecistitis, 847
indicaciones, 425*c*
infección por mordedura de humano, 119*c*
infecciones
anaerobias, 534*c*
bacterias intestinales gramnegativas, 516
enterocócicas, 501
micobacterianas no tuberculosas, 548
P. aeruginosa, 519*c*
neumonía, 766*c*, 767*c*
nocardiosis, 536*c*
resistente al tratamiento, 425*c*
Imipenem-cilastatina
infecciones urinarias, 819*c*
pancreatitis, 851
septicemia y choque séptico, 65*c*
Imipramina
dolor, 36*c*-37*c*
torácico no cardiaco, 250
dosis y efectos adversos, 138*c*, 141*c*, 1086*c*
Imiquimod
HPV, 476
verrugas, 317
Impétigo, **316,** 477
ampollar, 316, 477
contagioso, 477
estreptocócico, 498, 498*c*
In vitro, fecundación (FIV), 958
Inanición, 40
Incidentaloma, 937*f*, **938**
Incipiente, enfermedad, **431**
India, tinta, 411
Índice de masa corporal (BMI), 39, **939,** 1171*c*
Indigestión, **246,** 259*c*
Indinavir para VIH y SIDA, 612*c*
Indometacina
artritis reactiva, 900
cefalea sensible a, 189
dolor, 36*c*-37*c*
espondilitis anquilosante, 897
pericarditis, 688
Inestable, angina, **709**
infección respiratoria superior, **301,** 303*c*-304*c*
TIMI, escala de riesgo, 709-710, 711*f*
tratamiento, 709-712, 710*f*
Infantil, botulismo, 529-530
Infección respiratoria aguda (SARS), **581**
Infecciones. *Véanse también* Septicemia; *enfermedades y microorganismos patógenos específicos*
dermatosis, **316**
diagnóstico, **411**
cultivo, 411-413
detección de antígenos, 411
microscopia, 411
fatiga, 289*c*
hospedador con mala respuesta inmunitaria, **432,** 800

infecciones circunscritas con evolución fulminante, 109*c*, 111
linfocitosis, 330
monocitosis, 330
neutrofilia, 329
pérdida de peso, 248*c*
reacción leucemoide, 330
tratamiento, 106, 107*c*-109*c*
urgencias médicas, **105**
Infecciosa
mielopatía, 1029
mononucleosis
citomegalovirus, 573
virus de Epstein-Barr, 574-577, 576*c*
Infecundidad
femenina, **958**
masculina, **949**
Inflamatoria, enfermedad intestinal, **836**
artritis enteropática, **907**
colitis ulcerosa, **837**
diagnóstico, 837-838, 896*f*
enfermedad de Crohn, **837**
epidemiología, 836, 836*c*
manifestaciones extraintestinales, 838
tratamiento, 838, 839*f*, 840
Infliximab
artritis
psoriásica, 898
reumatoide, 887
enfermedad inflamatoria intestinal, 840, 907
espondilitis anquilosante, 897
Ingreso, signos vitales y exploración física (nemotecnia para el ingreso), 1-2
Injerto contra huésped, enfermedad, 44
Inmunitaria, mielopatía, 1029
Inmunodeficiencia
definición, 881
diagnóstico, 882*c*
inmunodeficiencia
de células T, **883**
combinada grave, **881**
leucopenia, 331
primaria, **881**
secundaria, 881
síndrome con deficiencia de inmunoglobulinas, **883**
Inmunodeficiencia con hiper IgM ligada a X, 884
Inmunofluorescente, tinción, 411
Inmunoglobulina
intramuscular para hepatitis A, 854
síndromes con deficiencia, **883**
Inmunohemolítica, anemia, 327-328
anticuerpos calientes, 327
anticuerpos fríos, 327
Inmunología, valores de referencia para los estudios de laboratorio, 1145*c*-1156*c*
Inmunoproliferativa, enteropatía, 382
Inmunosupresores, fármacos
enfermedad inflamatoria intestinal, 838
trasplante
hepático, 872
renal, 799-800
Insecticida, intoxicación, 142*c*
Insectos, enfermedades transmitidas por infecciones víricas, **593**
protozoarios, **636**
Insomnio, **226,** 229*c*
ajuste (agudo), 227
conciliación, 226
corto plazo, 227
inducido por fármacos, 227
matinal, 227
prolongado (crónico), 227
psicofisiológico, 227
rebote, 227
transitorio, 227
Instrucciones anticipadas, 47
Insuficiencia respiratoria aguda, síndrome (ARDS), **69**
definición y etiología, 69
evolución clínica y fisiopatología, 69-70
resultados, 71
tratamiento, 70-71, 70*f*
Insulina
combinaciones, 944*c*
preparaciones de acción
corta, 944*c*
prolongada, 944*c*
Insulínica, síndrome de resistencia. *Véase* Metabólico, síndrome
Insulinoma, 103, 104*f*, 105*c*, 389, 390*c*
Insulinoterapia
cetoacidosis diabética, 102*c*
diabetes mellitus, 943-947, 944*c*, 946*f*
estado hiperosmolar hiperglucémico, 101-102
hiperpotasiemia, 15*c*
intoxicación
antagonistas de los conductos del calcio, 140*c*
bloqueadores β, 140*c*
Integrasa, inhibidores, para VIH y SIDA, 606, 615*c*
Interauricular, comunicación, **674**
ostium primum, 674
ostium secundum, 674
Interferón, tratamiento
carcinoma epidermoide, 366
efectos adversos, 342*c*
infección por HSV, 568*c*
leucemia y linfoma de células T del adulto, 260
Interferón α, tratamiento
cáncer renal, 393
glomerulonefritis membranoproliferativa, 805
hepatitis B crónica, 864
linfoma folicular, 357
melanoma, 365
síndrome de Zollinger-Ellison, 836
trombocitosis esencial, 351-352
tumor
carcinoide, 389
células de los islotes, 391
Interferón β, tratamiento, esclerosis múltiple, 1039
Interleucina 2, tratamiento
cáncer renal, 393
efectos adversos, 342*c*
melanoma, 365
Interna, contaminación por radiación, 172
Internacional, viaje. *Véase* Viajeros
Internista, procedimientos realizados con frecuencia, **25**
"Intervenciones integradas", 430*c*
Interventricular
comunicación, 662*c*, **674**
rotura del tabique, 708
Intervertebral, hernia de disco
aguda, 1029
cervical, 196, 198
lumbar, 190

Intestinal
descompresión, 843
fiebre, 452
salmonelosis, **456**
motilidad, 253
alterada, 254
seudoobstrucción, **842**
primaria, 843
secundaria, 843
Intestinales, bacilos, **513**
Intestino delgado
cáncer, **382**
tumor, **382**
Intoxicaciones
diagnóstico, 130-133, 131*c*-132*c*
metales pesados, 154*c*-160*c*
sustancias marinas, **123**
tratamiento, 133-160, 134*c*, 136*c*-159*c*
prevención de absorción de la sustancia tóxica, 134*c*, 135
refuerzo de la eliminación, 134*c*, 160
valores de referencia para pruebas de laboratorio, 1157*c*, 1159*c*
Intraabdominal
absceso, **449,** 513
infección, **448**
Clostridium, 531
Klebsiella, 515
Intracerebral, hemorragia, 88
presión intracraneal, 90
tratamiento, 84-85
traumatismo craneoencefálico, 93
Intracitoplasmática, inyección espermática, 950, 958
Intracraneal
aneurisma, 82*c*, 88
hemorragia, 80, 82*c*
infección, 109*c*
presión (ICP)
incremento, **90**
manifestaciones clínicas, 90
tratamiento, 90-91, 92*c*
vigilancia, 91, 92*c*, 92*f*
tumor, **1032**
Intraocular, presión, 295
Intraperitoneal, absceso, **449**
Intrauterina, inseminación, 958
Intrauterino, dispositivo, 537, 957
Intravascular, infección de la endoprótesis, 431, 516
Intravenosa, inmunoglobulina
C. difficile, 462
deficiencia de inmunoglobulina, 884
esclerosis múltiple, 1041
infección por parvovirus, 588
infecciones estreptocócicas, 498*c*
leucemia linfocítica crónica, 356
miastenia grave, 1066
miopatía inflamatoria, 1072
polineuropatía, 1061
púrpura trombocitopénica idiopática, 335
virus sincicial respiratorio, 582, 583
Inverso, signo, elevación de la pierna en extensión, 190
Involucro, 483
Ipecacuana, jarabe, 135, 155*c*
Ipratropio
COPD, 761-763
tos, 235
Irbesartán para insuficiencia cardiaca, 733*c*
Iridociclitis, 294
Irinotecán
cáncer
cervicouterino, 398
colorrectal, 387
mamario, 379
efectos adversos, 341*c*
Iris, lesión, 309
Iritis, 294
Irritable, síndrome de intestino, **840,** 841*c*, 842*c*
Islotes, tumor de células
pancreático, **389,** 390*c*
síndromes paraneoplásicos, 405*c*
Isocarboxazida, 1087*c*
Isometepteno para migraña, 186*c*
Isoniazida
infecciones micobacterianas no tuberculosas, 548
intoxicación, 150*c*
tuberculosis, 541, 543*c*, 545*c*
Isoproterenol
intoxicación
antipsicóticos, 139*c*
antagonistas de los conductos del calcio, 140*c*
bloqueadores β, 140*c*
sustancias activas en la membrana, 153*c*
taquiarritmias, 725*c*
Isosorbide
dinitrato
acalasia, 251
angina de pecho, 715*c*
espasmo esofágico, 251
mononitrato, para angina de pecho, 715*c*
Isosporosis, 420*c*, **456**
Isotretinoína para acné, 318
Isquemia, encefalopatía hipóxica-isquémica, **96**
Itraconazol, **619**
aspergilosis, 623, 624*c*-625*c*
blastomicosis, 631
candidosis, 252, 621
coccidiodomicosis, 630
esporotricosis, 631
histoplasmosis, 629*c*
peniciliosis, 632
Ivermectina
estrongiloidiosis, 651
larva migratoria, 649
oncocercosis, 653
pediculosis, 658
sarna, 658

J

Jalones, 984
Japonesa, encefalitis, **595,** 596*c*-597*c*
vacuna, 1116*c*
Jaqueca histamínica, 183-184, 183*c*
Jarisch-Herxheimer, reacción, 474
JC, virus, 1051

K

Kaposi, sarcoma, 572, 605
Katayama, fiebre, 654
Kayexalato para hiperpotasiemia, 15*c*
Kenia, garrapata, tifus, 555
Kingella kingae, infección. *Véase* HACEK, microorganismos
Klebsiella granulomatosis, infección, **476**

Klebsiella, infección, **514**
Klinefelter, síndrome, 947
Koplik, manchas, 584
Korsakoff, síndrome, 1097
Kussmaul, signo, 662
Kwashiorkor, 40

L
La Crosse, encefalitis, 596*c*-597*c*
Laberintitis, 212, 245*c*
Laberinto, disfunción
  bilateral aguda, 212-213
  recurrente, 213
  unilateral aguda, 212
Labetalol
  disección aórtica, 738*c*
  hipertensión, 695*c*, 698, 698*c*, 822
  intoxicación, 140*c*
    simpaticomiméticos, 136*c*
Laboratorio, pruebas, valores de referencia, **1141**
Láctica, acidosis, 17*c*, 18-19
Láctica-D, acidosis, 17*c*, 18-19
Lactulosa
  encefalopatía hepática, 874
  estreñimiento, 48*c*, 259
  síndrome de intestino irritable, 842*c*
Lacunares, síndromes, 80, 85
Lágrimas, células, 321
Lambert-Eaton, síndrome miasténico, 408*c*, 409, 409*c*
Laminectomía descompresiva, 95
Lamivudina
  hepatitis crónica B, 858, 860*c*-861*c*, 864
  VIH y SIDA, 608*c*
Lamotrigina
  convulsiones, 992*c*-993*c*, 994*c*
  dosis y efectos adversos, 143*c*, 1092*c*
  trastorno bipolar, 1080
Lámpara hendida, examen, 215, 294
Lancinante, cefalea primaria, 183*c*, 189
Lansoprazol para erradicación de *H. pylori,* 833*c*
Laríngea, parálisis, 1024
Laríngeo, cáncer, **367**
Laringitis, **306**
Larva migratoria
  cutánea, **649**
  ocular, **649**
  visceral, **649**
Láser, tratamiento
  glaucoma, 295
  retinopatía diabética, 296
Lassa, fiebre, 110, 597-598
Látex, prueba de aglutinación, 411
Latigazo, lesión, 196
Laxantes
  estreñimiento, 259
  hemorroides, 844
Leche alcalina, síndrome, 19
Lecho ungueal en cianosis, 239
Leflunomida, artritis
  psoriásica, 898
  reumatoide, 888
Legionarios, enfermedad, 521
Legionella, infección, **521**
  obtención y transporte de la muestra, 418*c*
Leiomioma
  gástrico, 381
  intestino delgado, 382
Leiomiosarcoma gástrico, 380-381
Leishmaniosis, **642**
  cutánea, 643-644
  mucosa, 643-644
  visceral, 643-644
Lemierre, síndrome de, 533
Lenalidomida para síndromes mielodisplásicos, 350
Lengua, parálisis, 1024
Lenguaje, audiometría, 298
Lenta
  diálisis de baja eficiencia, 793
  sustancia de reacción para anafilaxia, 877, 877*f*
Lepirudina
  trastornos trombóticos, 337
  trombocitopenia inducida por heparina, 334
Lepra, **542**
  complicaciones, 544-545
  lepromatosa, 544
  tratamiento, 546-547
  tuberculoide, 544
Leptomeníngeas, metástasis, **1034,** 1034*c*
Leptospirosis, **551**
  anictérica, 552
  ictérica, 552
Leriche, síndrome, 738
Letrozol
  cáncer mamario, 378-379
  efectos adversos, 342*c*
Leucemia. *Véanse también los tipos específicos*
  definición, 352
  inducida por fármacos, 341*c*
  infecciones en pacientes con cáncer, 433*c*
  monocitopenia, 331
Leucemoide, reacción, **330**
Leucocitos
  anormalidades de inclusión y nucleares, 322
  valores normales en sangre, 329*c*
Leucocitosis, **329**
  inducida por fármacos, 331
Leucoencefalopatía multifocal progresiva, **1051**
Leucoeritroblástica, reacción, **330**
Leucoféresis, **46**
Leucopenia, **330**
  inducida por fármacos, 331
Leucoplaquia, 367
  bucal, 1125
Leucovorin
  infecciones por *Pneumocystis,* 634*c*
  toxoplasmosis, 647
  tratamiento preventivo, 635*c*
Leuprolide
  cáncer prostático, 401
  efectos adversos, 342*c*
Levetiracetam
  convulsiones, 994*c*
  intoxicación, 143*c*
Levodopa para enfermedad de Parkinson, 1004, 1105*c*-1006*c*
Levofloxacina
  enfermedad inflamatoria pélvica, 466
  indicaciones, 427*c*
  infecciones
    C. pneumoniae, 563
    estafilocócicas, 494*c*
    Legionella, 522
    M. pneumoniae, 560
    neumocócicas, 488
    P. aeruginosa, 519*c*-520*c*
  neumonía, 766*c*, 767*c*
  resistencia, 427*c*

Levofloxacina (*continuación*)
S. maltophilia, 518
septicemia y choque séptico, 65*c*
sinusitis, 303*c*
tuberculosis, 542
Levorfanol para dolor, 36*c*-37*c*, 38
Levosimendan para insuficiencia cardiaca, 734*c*
Levotiroxina para hipotiroidismo, 927-930
Lewisite, 168
Lhermitte, síntoma, 1036
Liddle, síndrome, 20
Lidocaína
arritmias, 727*c*
intoxicación
antidepresivos, 141*c*
antipsicóticos, 139*c*
glucósidos cardiacos, 141*c*
sustancias activas en la membrana, 153*c*
polineuropatía, 1061
taquiarritmias, 724*c*-725*c*
Liendres, 658-659
Ligasa IV, gen, 882
Límbica, encefalitis, paraneoplásica, 407, 408*c*
Límite, personalidad, 1084
Lineal, lesión cutánea, 309
Linezolida
indicaciones, 427*c*
infecciones
enterocócicas, 501
estafilocócicas, 494*c*, 496
MRSA, 479*c*
neumonía, 766*c*, 767*c*
nocardiosis, 536*c*
osteomielitis, 485*c*
reacciones adversas, 428
resistencia, 427*c*
Linfadenitis en tuberculosis, 539
Linfadenopatía, **283**
enfermedades asociadas, 284*c*
hiperplasia, 284-285
inducida por fármacos, 1135*c*
infiltración, 285
VIH y SIDA, 605
Linfangiectasia intestinal, 331
Linfedema, **742**
Linfocítica
coriomeningitis, **594**
leucemia crónica (CLL), **355**
estadificación, 355, 356*c*
Linfocitosis, **330**
Linfocutáneo, síndrome, nocardiosis, 535, 536*c*
Linfoepitelioma, 367
Linfogranuloma venéreo, 468, 471
características de las úlceras genitales, 467*c*
Linfoide
cáncer, **352**
clasificación, 352, 353*c*
diagnóstico y estadificación, 355
frecuencia y etiología, 352-355, 354*f*
leucemia y linfoma
aguda (leucemia linfoblástica aguda), 353*c*, 354*f*, **359**
crónica, 353*c*, 354*f*, **355**
leucemia
linfoblástica aguda y linfoma linfoblástico, **359**
y linfoma de células T del adulto, **360**
Linfoma, **352,** 572. *Véanse también los tipos específicos*
definición, 352
difuso de células B grandes, 358, 380-381
gran malignidad, 353*c*, 355, **357**
infecciones en los pacientes, 433*c*
poca malignidad, 353*c*, 355, **357**
primario del sistema nervioso central, **1033**
urgencias oncológicas, 112-113
Linfopenia, **331**
Linfoproliferativa, enfermedad
ligada al cromosoma X, 884
postrasplante, 575, 577
Lioresal para esclerosis múltiple, 1041
Lipasa sérica, 849
Lipemia retiniana, 973
Lipodistrofia, síndrome, 606
Lipoma, intestino delgado, 382
Lipoproteína, deficiencia de lipasa, 969*c*, **973**
Lipoproteínas, análisis, 968-970, 969*c*
Lipotimia, 207, **211**
Liquen
plano, 310*f*, **314**
simple, crónico, 311*f*
Liquenificación, 313*c*
Liquenoide, erupción, inducida por fármacos, 1134*c*
Líquido, nitrógeno, para verrugas, 317
Líquidos
absorción en el tubo digestivo, 253
restricción
hiponatriemia, 406
síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, 114, 925
Lisinopril
hipertensión, 695*c*
insuficiencia cardiaca, 733*c*
Lisis tumoral, síndrome, **116,** 359
Listeriosis, **507**
embarazo, 507
Litio, 1093
dosis y efectos adversos, 8, 151*c*, 1092*c*
prevención de la cefalea en brotes, 187
trastorno bipolar, 1080
Lobeline, 142*c*
Local, anestésico, 146*c*, 153*c*
Löeffler, síndrome, 650
Löfgren, síndrome, 911
Loperamida
abstinencia de narcóticos, 1100
diarrea, 256, 1117
del viajero, 453
enfermedad inflamatoria intestinal, 838
síndrome de intestino irritable, 841, 842*c*
Lopinavir y ritonavir para VIH y SIDA, 613*c*
Loratadina para rinitis alérgica, 880
Lorazepam
abstinencia alcohólica, 1098
delirio, 50*c*
disnea, 49*c*
dosis y acción, 1089*c*
estado epiléptico, 99*f*
infarto de miocardio, 702
intoxicación, 143*c*
náusea, 49
Losartán
esclerosis generalizada, 889
hipertensión, 695*c*
insuficiencia cardiaca, 733*c*
Lovastatina para hiperlipidemia, 972*c*
Loxapina, 1091*c*
Lubiprostona para síndrome de intestino irritable, 842*c*

Ludwig, angina de, 532
Lumbalgia, 34, **189**
aguda, 193-196, 194*f*-195*f*
causas, 190-191
visceral, 193, 193c
crónica, 196
estrategia, 114*f*
exploración física, 190, 191*c*
factores de riesgo de una causa estructural, 192*c*
paciente con cáncer, 114*f*
tipos, 190
Lumbar
cefalea por punción, 189
discopatía, lumbalgia, 190
esguince y distensión, 192
punción, 27, 28*f*, 416*c*
Lupus inducido por fármacos, 885, 1131*c*
Luteinizante, hormona, 917, 918*f*
Lyme, borreliosis de, 125, **549,** 558
artritis, 550-551
infección
circunscrita, 549
diseminada, 550-551
persistente, 550-551
Lynch, síndrome, 384, 384*c*

M

M, componente, 360-361
Mácula, 313*c*
Macular, degeneración, 215, 216*f*, **296,** 296*f*
húmeda, 296
seca, 296
Maculopapular, erupción, 106, 200
Magnesio
citrato
estreñimiento, 48*c*
intoxicación, 135
hidróxido (leche de magnesia)
estreñimiento, 48*c*
síndrome de intestino irritable, 842*c*
sérico, arritmias, 704
Magnesio, tratamiento
hipomagnesiemia, 965
intoxicación
antipsicóticos, 139*c*
glucósidos cardiacos, 141*c*
sustancias activas en la membrana, 153*c*
taquicardia ventricular en entorchado, 725*c*
Magnética, angiografía con resonancia, en accidente vascular cerebral, 80, 85
Mal del pinto, 551
Malabsorción, síndromes, **256**
causas, 259*c*
inducida por fármacos, 1137*c*-1138*c*
Malassezia, infección, **631**
Malatión para pediculosis, 658
MALT, linfoma, 355, 380-382, 835
Maltasa ácida, deficiencia, 1073
Mamario
autoexamen, 1123*c*
cáncer
carcinoma en ganglios linfáticos axilares, **402**
circunscrito avanzado, 376
detección, 1104*c*, 1122, 1123*c*
diagnóstico, 375-376
estadificación, 376, 377*c*-378*c*
factores
genéticos, 374-375
de riesgo, 1122
infecciones en pacientes con cáncer, 433*c*
metastásico, 376, 378
operable, 376
prevención, 379, 1122-1123
pronóstico por estadio, 376, 378*c*
receptores estrogénicos, 376, 378-379
síndromes paraneoplásicos, 409*c*
tratamiento, 376-379
urgencias oncológicas, 112-113
tumor, valoración, 375, 375*f*
Mamografía, 375
detección, 375-376, 1122, 1123*c*
Mancha negra, 555
Mandibular, posicionador, 784
Manía, 1080
inducida por fármacos, 1140*c*
Maniaco-depresiva, enfermedad. *Véase* Bipolar, trastorno
Manitol, tratamiento
accidente vascular cerebral, 83
hipertensión intracraneal, 90-91, 92*c*
intoxicación, 135
Mano, músculos e inervación, 980*c*-981*c*
Mano-pie y boca, enfermedad, 590
Manos, higiene, 429, 493, 591
Mantarraya, envenenamiento por, 123
Marasmo, 40
Maraviroc para VIH y SIDA, 606, 615*c*
Marburg, infección por virus, 110, **599**
Marcha, análisis de, **986**
Marcha, hemoglobinuria, 328
Mareo, **211**
Marie-Strumpell, enfermedad. *Véase* Anquilosante, espondilitis
Marina, intoxicación, **123**
Marinos, envenenamiento por animales, **122**
invertebrados, 122-123
vertebrados, 123
Masculino, sexo, enfermedades cardiovasculares, 1120
Mastectomía
bilateral profiláctica, 1124
cáncer mamario, 376
Mastitis, estafilocócica, 491
Mastocitosis generalizada, **880,** 880*c*
Mastoiditis, **305**
Mebendazol
anquilostomosis, 650
ascariosis, 650
enterobiosis, 651
triquinelosis, 649
Mecánica, respiración. *Véase* Ventilatorio, apoyo
Meclizina
náusea y vómito, 48, 245
vértigo, 214*c*
Mecloretamina, 341*c*
Mediastinal, tumoración, **781**
Mediastinitis, **781**
Mediastinoscopia, 752
Médicas, urgencias. *Véase* Urgencias médicas
Medicinal, sanguijuela, 659
Mediterránea, fiebre exantemática, 110, 555
Medrol para anafilaxia, 117
Medroxiprogesterona
amenorrea, 953
efectos adversos, 342*c*
síntomas menopáusicos, 957
Médula espinal
anatomía, 1027*f*

Médula espinal (*continuación*)
compresión, **94**
absceso epidural, **95**
brucelosis frente a tuberculosis, 523, 523*c*
hematoma epidural, **95**
hematomielia, **96**
metástasis, 1034-1035, 1034*c*
neoplasias, **94,** 1028, 1028*f*
tratamiento, 95, 113, 114*f*
urgencias oncológicas, **113**
enfermedad(es), **1026**
aguda, **1028**
cola de caballo, 1028
complicaciones, 1031
crónica, **1029**
debilidad, 219*c*
disfunción autónoma, 1016, 1027
extramedular, 1028
intramedular, 1028
médula
cervical, 1027
dorsal, 1028
lumbar, 1028
sacra, 1028
subaguda, **1028**
tratable, 1026*c*
traumatismos, 94
infarto, 1029
Médula ósea
aspiración, 322
valores de referencia para análisis específicos, 1164*c*
celularidad, 323
examen, 282, **322**
índice eritroide:granulocítico, 323
insuficiencia, 331
lesión que provoca anemia, 323-324
trasplante, 883
leucemia
linfoblástica aguda y linfoma linfoblástico, 359
mieloide aguda, 346-347
mieloide crónica, 347
síndromes mielodisplásicos, 350
Mefloquina para paludismo, 638*c*
tratamiento preventivo, 639, 641*c*
Megestrol
cáncer endometrial, 397
pérdida de peso, 248
Meglumina, antimonato, para leishmaniosis, 643
Melanoma, **364**
acral lentiginoso, 364-365
diseminación superficial, 364
factores de riesgo, 364, 365*c*
lentigo maligno, 364
metastásico, 365
nodular, 365
ocular, 296
síndromes paraneoplásicos, 409*c*
Melarsoprol para enfermedad del sueño, 646
Melena, 259
Meleney, gangrena, 533
Melfalán
amiloidosis, 915
efectos adversos, 341*c*
mieloma múltiple, 361
Melioidosis, 518, 520*c*
Memantina para enfermedad de Alzheimer, 1000
Membrana basal delgada, nefropatía de, **808**
Mendelson, síndrome, 533
Ménière, enfermedad, 213, 214*c*, 300
Meningioma, 216*f*, **1033,** 1034*f*
Meningitis
aguda, **1042**
estrategia, 1042, 1043*f*-1044*f*
aséptica
enterovirus, 590
HSV, 565-566, 567*c*-568*c*
virus de polio, 589
bacteriana, 108*c*, 111
bacteriana aguda, **1042**
características clínicas, 1044
datos de laboratorio, 1044-1045, 1045*c*
microorganismos patógenos, 1042, 1047*c*
tratamiento, 1045, 1046*c*, 1047*c*
coccidioidomicosis, 630
crónica, **1052**
causas, 1053, 1054*c*, 1055*c*
estrategia, 1052-1055
manifestaciones clínicas, 1052, 1053*c*
E. coli, 513
enterocócica, 501
estreptocócica, 500
gonocócica, 470*c*
H. influenzae, 508
listeriosis, 507
meningocócica, 504-506
Mollaret, 566
neumocócica, 487-488
punción lumbar, 27-28, 28*f*
vírica, **1046**
microorganismos patógenos, 1047*c*
tratamiento, 1048
Meningococemia, 106, 107*c*, 201, 504-506
Meningocócica
infección, **504,** 506*c*
meningitis, 504-506
neumopatías, 504
vacuna, 438*c*, 505-506, 506*c*, 1108*c*-1112*c*, 1115*c*, 1116*c*
Meningoencefalitis
criptocócica, 623, 626
listeriosis, 507
Menopausia, **956**
trastornos del sueño, 228
Mental, examen del estado, **979,** 979*c*
Meperidina
abuso de narcóticos, **1099**
colecistitis, 847
dolor, 36*c*-37*c*
intoxicación, 152*c*, 153*c*
pancreatitis, 851
Meprobamato, intoxicación, 144*c*
Meralgia parestésica, 1063*c*
6-Mercaptopurina
enfermedad inflamatoria intestinal, 838
linfoma de Burkitt, 359-360
Mercurio, intoxicación, 158*c*-159*c*
Meropenem
absceso cerebral, 1051
colecistitis, 847
indicaciones, 425*c*
infecciones
anaerobias, 534*c*
B. cepacia, 518, 520*c*
meningocócicas, 506*c*
P. aeruginosa, 519*c*
meningitis bacteriana, 1046*c*, 1047*c*

neumonía, 767*c*
resistencia, 425*c*
Merozoíto, 636
Mesa inclinada, prueba, 1016
Mesalamina, enema, para enfermedad inflamatoria intestinal, 838
Mesentérica
arteriografía, 260, 873
insuficiencia crónica, 843
isquemia aguda, 843
Mesotelioma, 757
Metabólica
acidosis, **16**
causas, 16-18, 17*c*
con desequilibrio aniónico, 17*c*, 18-19, 21
hiperclorémica, 19
inducida por fármacos, 17*c*, 1133*c*
sin desequilibrio aniónico, 17*c*, 18, 21
alcalosis, **19,** 20*f*
resistente al cloruro, 19-20, 20*f*
sensible al cloruro, 19-20, 20*f*
Metabólicas, enfermedades
dolor abdominal, 179*c*
inducida por fármacos, 1132*c*
pérdida de peso, 248*c*
Metabólico, síndrome, **699**
criterios de NCEP:ATPIII 2001 e IDF, 700*c*
Metabolismo, desorganizadores, 132*c*
Metadona, 109
abstinencia de narcóticos, 1100
dolor, 36*c*-37*c*, 38
mantenimiento de opiáceos, 1100
Metales pesados, intoxicación, 154*c*-160*c*
Metaneumovirus, infección, **583**
Metanol, intoxicación, 17, 18-19, 148*c*
Metenamina para nefrolitiasis, 828*c*
Metformina
diabetes mellitus, 944-945, 945*c*
obesidad, 940
Methemoglobina, inductores, 146*c*
Methemoglobinemia, 239
Metilcelulosa para síndrome de intestino irritable, 842*c*
Metildopa para hipertensión, 698
Metileno, azul, para methemoglobina, 146*c*
Metilfenidato para somnolencia diurna, 229*c*, 230
Metilprednisolona
asma, 756
esclerosis múltiple, 1039, 1041
neuritis óptica, 217
preparaciones de esteroides, 938-939, 938*c*
rechazo al trasplante renal, 799
Metilsergida
intoxicación, 137*c*
prevención de migraña, 188*c*
Metilxantina, intoxicación, 137*c*
Metimazol para tirotoxicosis, 928-929
Metirapona para síndrome de producción ectópica de ACTH, 407
Metoclopramida
erradicación de *H. pylori,* 247
esclerosis sistémica, 889
migraña, 186*c*
náusea y vómito, 246
Metolazona
edema, 243*c*
hipertensión, 698
insuficiencia cardiaca, 731, 733*c*
Metoprolol
angina inestable, 711
arritmias, 727*c*
hipertensión, 695, 695*c*
infarto de miocardio, 702, 711
tratamiento preventivo, 709
insuficiencia cardiaca, 733*c*
intoxicación, 140*c*
simpaticomiméticos, 136*c*
síncope vasovagal, 210
Metotrexato
artritis
psoriásica, 898
reactiva, 900
reumatoide, 887
cáncer
de cabeza y cuello, 368
vesical, 392
colangitis esclerosante primaria, 849
efectos adversos, 341*c*
enfermedad inflamatoria intestinal, 840
esclerosis múltiple, 1039
espondilitis anquilosante, 897
miopatía inflamatoria, 1072
polineuropatía, 1061
psoriasis, 314
vasculitis, 894
Metronidazol
absceso cerebral, 109*c*, 1051
acné, 318
amebosis, 461
diverticulitis, 842
encefalopatía hepática, 874
enfermedad inflamatoria
intestinal, 838-839
pélvica, 466
enfermedades por *C. difficile,* 461-462
erradicación de *H. pylori,* 833*c*
fascitis necrosante, 480*c*
giardiosis, 455
indicaciones, 427*c*
infecciones anaerobias, 534, 534*c*
meningitis bacteriana, 1046*c*, 1047*c*
osteomielitis, 485*c*
reacciones adversas, 428
resistencia, 427*c*
seudoobstrucción intestinal, 843
tétanos, 529
tricomoniosis, 464
uretritis en varones, 463
Mexiletina
arritmias, 727*c*
distrofia miotónica, 1071
MHC clase II, deficiencia, 883
Mialgia, 1068
inducida por fármacos, 1140*c*
Miasis, **659**
Miastenia grave (MG), **1065**
diagnóstico diferencial, 1066
diplopía, 217
paraneoplásica, 408*c*, 409*c*
tratamiento, 1066-1067, 1067*f*
Miasténica, crisis, 1066-1067
Micafungina, **620**
candidosis, 621
Micetoma, 302
Micofenolato, mofetilo
inmunosupresión para trasplante renal, 800
lupus eritematoso sistémico, 803, 886
miastenia grave, 1066
miopatía inflamatoria, 1072

Miconazol, 620
candidosis, 464
Mycoplasma genitalium, infección, **471**
cervicitis, 465
uretritis en varones, 463
Mycoplasma pneumoniae, infección, **560**
Micoplasmosis, **471**
artritis, 471
enfermedad inflamatoria pélvica, 465, 471-472
uretritis, 471
vaginosis bacteriana, 471
Micosis, **618**
diagnóstico, **411**
obtención y transporte de muestras, 417*c*
Micótica, esfera, 302
Micótico, aneurisma, 88
Microaerofílicas, bacterias, 528
Microbiano, bioterrorismo, **160,** 432
características de las armas biológicas, 161*c*
prevención y previsión, 167
sustancias
categoría A, según los CDC, 161*c*, 162-167
categoría B, según los CDC, 161*c*, 167
categoría C, según los CDC, 161*c*, 167
Micrografía, 1002
Micronutrimentos, deficiencia, 43*c*, 44
Microscópica, poliangitis, **892**
Microscopio, diagnóstico por, 411
Midazolam
delirio, 50*c*
disnea, 49*c*
estado epiléptico, 99*f*
hipertensión intracraneal, 92*c*
intoxicación, 143*c*
picadura de alacrán, 126
Midodrina
hipotensión ortostática, 1019
síndrome hepatorrenal, 274
Mielitis, paraneoplásica, 408c
Mielodisplásico, síndrome, 325, 345*c*, **350**
clasificación, 348*c*-349*c*
del(5q) aislada, 348*c*-349*c*
no clasificada, 348*c*-349*c*
sistema de calificación pronóstica, 350, 350*c*
Mielofibrosis, 330
idiopática, **351**
Mieloptisis, 330
Mielografía, 986
Mieloide, leucemia
aguda, **344**
clasificación, 345c
crónica, **347**
criterios de respuesta, 348*c*
Mielopatía. *Véanse también los tipos específicos*
por retrovirus, 1029
Mieloproliferativo, síndrome, **351**
leucocitosis, 329-330
Mielosupresión inducida por fármacos, 341*c*-342*c*
Mifepristona como anticonceptivo de urgencia, 957
Miglitol para diabetes mellitus, 945*c*
Migraña, **183,** 183*c*
ceguera, 215
diagnóstico, 184*c*
prevención, 188*c*
trastornos del sueño, 227
tratamiento, 184, 185*c*-187*c*
vértigo, 213, 214*c*
Migratorio, complejo motor, 253
Milrinona
infarto de miocardio, 705, 705*c*
insuficiencia cardiaca, 734*c*, 735
Miltefosina para leishmaniosis, 643-644
Milwaukee, hombro, 906
Mineral, aceite, para estreñimiento, 259
Minerales
tratamiento para deficiencia de minerales, 43*c*
trazas, valores de referencia para pruebas de laboratorio, 1160*c*
Mineralocorticoides, **933**
Miniexamen del estado mental, 979*c*, 995
Minitrasplante, 356
Minociclina
actinomicosis, 538
indicaciones, 426*c*
infecciones estafilocócicas, 493, 494*c*
lepra, 547
nocardiosis, 536*c*
resistencia, 426*c*
Miocárdica, isquemia
alteraciones del sueño, 228
dolor precordial, 175, 175*c*, 176*f*
Miocardio, infarto
aneurisma ventricular, 708
anterior, 704
arritmias, 704
choque cardiógeno, 706*c*, 707
complicaciones, 704-705
hemodinámicas, 706*c*
mecánicas agudas, 708
con elevación del segmento ST (onda Q), 666-667, 667*f*, 668*c*, 689*c*, **700**
tratamiento, 701-704, 702*f*, 703*f*
datos de laboratorio, 700-701, 709
dolor precordial, 175, 177*f*
ECG en, 666-667, 667*f*, 668*c*, 668*f*, 689*c*
escala de riesgo para TIMI, 709-710, 711*f*
hipotensión, 706, 707*f*, 708
hipovolemia, 706*c*
insuficiencia cardiaca, 705, 705*c*, 706*c*
pericarditis, 708
prevención secundaria, 708-709
sin elevación del segmento ST (sin onda Q), 666-667, 667*f*, 668*c*, 689*c*, 700, **709**
tratamiento, 709-712, 710*f*
síncope, 208
tratamiento, 337, 338
Miocardiopatía, **684**
dilatada, **684**
evaluación por laboratorio, 684*c*, 685
hipertrófica, 662*c*, **686**
ECG, 666, 668*c*
evaluación por laboratorio, 684*c*, 686
inducidas por fármacos, 1136*c*
restrictiva, **685,** 692*c*
evaluación por laboratorio, 684*c*, 686
Miocarditis, **687**
enterovirus, 590
Mioclono, 224
poshipóxico, 98
Miofosforilasa, deficiencia, 1073
Mionecrosis, **481**
por *Clostridium. Véase* Gangrena gaseosa
Miopatía, 1068. *Véanse también los tipos específicos*
debilidad, 219, 220*c*
inducida por fármacos, 1074, 1075*c*, 1140*c*
inflamatoria, **1072,** 1073*c*

Miositis, **481.** *Véanse también los tipos específicos*
inducida por fármacos, 1140*c*
Miotonía, 1068
Miotónica, distrofia, **1071**
Miringitis, bulosa, 560
Mirtazapina, 1086*c*
Misoprostol para gastropatías erosivas, 834
Mitocondriales, miopatías, **1074**
Mitomicina
cáncer anal, 388
efectos adversos, 342*c*
Mitotano para carcinoma suprarrenal, 934
Mitoxantrona
cáncer prostático, 401
efectos adversos, 341*c*
esclerosis múltiple, 1039
Mitral
estenosis
ecocardiografía, 671*f*
tratamiento, 678, 679*f*
insuficiencia, 662*c*, **678,** 680*f*
ecocardiografía, 671*f*
infarto de miocardio, 708
prolapso de la válvula, 662*c*, **680**
Mitramicina, 342*c*
Mittelschmerz, 954
Mixedema, coma, 927-928
Mixta, enfermedades del tejido conjuntivo, **890**
Mixtas, infecciones anaerobias, **532**
MMR, vacuna, 438*c*, 585-586, 1108*c*-1113*c*
MMRV, vacuna, 585
Modafinilo
depresión, 50
somnolencia diurna, 229*c*, 230
trastornos del ritmo circadiano, 230
Mohs, cirugía micrográfica, 366
Molindona, 1091*c*
Molusco contagioso, 477
Moniliasis, 620-621
Mono, mordedura, 118, 119*c*
Monoaminooxidasa, inhibidores (IMAO), 1087, 1088
intoxicación, 138*c*, 152*c*
Monocitopenia, **331**
Monocitosis, **330**
Monoclonal, gammapatía de significado incierto (MGUS), 361
Mononeuritis múltiple, 1061
Mononeuropatía, 1055, 1062*c*-1064*c*, **1065**
múltiple, 1061
Monóxido de carbono, intoxicación, 98, 130, 145*c*, 758
Montelukast
asma, 755
rinitis alérgica, 880
urticaria y angioedema, 879
MOPP, régimen para enfermedad de Hodgkin, 364
MOPP-ABV, régimen para enfermedad de Hodgkin, 364
Moraxella catarrhalis, infección, **510**
Morbiliforme, lesión, 309
Mordedura
artrópodos, **124**
mamíferos, **117**
tratamiento, 121
serpiente, **121**
tratamiento de heridas infectadas, 119*c*-120*c*
Morfina
abuso de narcóticos, **1099**
angina inestable, 711
disnea, 49*c*
dolor, 36*c*-37*c*, 38
edema pulmonar, 68
hipertensión intracraneal, 92*c*
infarto de miocardio, 702, 711
Morganella, infección, 516
Mortalidad, específica para la edad, 1103, 1104*c*-1105*c*
Mosquito, infecciones víricas transmitidas por, **593**
Motor, examen, **984**
Motora, trastornos de la unidad, 220, 220*c*
Motoras, fluctuaciones, 1004
Movilizadoras, sustancias, para contaminación por isótopos radiactivos, 174
Movimiento, trastornos, **222**
insomnio y, 227
Movimiento ocular rápido (REM), trastorno conductual, 226
Moxifloxacina
indicaciones, 427*c*
Legionella, 522
neumonía, 766*c*, 767*c*
resistencia, 427*c*
tuberculosis, 542
Mucormicosis, **626**
pulmonar, 627
rinocerebral, 111, 626-627
Mucosa, placa, 472
Mucosas
desnutrición, 41
secas, en paciente terminal, 53*c*
Mucositis ulcerosa necrosante aguda, 532
Muermo, 518-521, 520*c*
Muerte, estertor, 52*c*
Muerte súbita, **55**
diagnóstico diferencial, 55*c*
Muerte y agonía, **46**
causas principales de muerte según la edad, 1103, 1104*c*-1105*c*
muerte cerebral, 79
Muestras
obtención de, 414*c*-419*c*
transporte, 414*c*-419*c*
Mujer, salud, **1128**
abuso de sustancias, 1130
adicción nicotínica, 1130
angiopatía coronaria, 1128
diabetes mellitus, 1129
enfermedad de Alzheimer, 1128
enfermedades autoinmunitarias, 1129
farmacología, 1129
hipertensión, 1129
obesidad, 1129
osteoporosis, 1129
trastornos del sueño, 1130
trastornos psiquiátricos, 1129
VIH, 1129
violencia, 1130
Multifocal, neuropatía motora con bloqueo de conducción, 1011, 1011*c*
Multiorgánica, insuficiencia, 32
Múltiple
artropatía, 1016
esclerosis, **1035**
aguda (variedad de Marburg), 1041
criterios diagnósticos, 1036-1037, 1036*c*
datos de laboratorio, 1037-1038, 1038*f*
definitiva, 1036*c*
enfermedades que la simulan, 1037*c*

Múltiple, esclerosis (*continuación*)
lesión
médula espinal, 1030
nervio facial, 1022
manifestaciones clínicas, 1035-1036
probable, 1036*c*
progresiva
primaria, 1037, 1040*f*
secundaria, 1037, 1039, 1040*f*
progresiva-recurrente, 1037
recurrente-remitente, 1037, 1040*f*
riesgo de, 1036*c*
tratamiento, 1039-1041, 1040*f*
recaídas agudas, 1039
síntomas progresivos, 1039-1040
sintomático, 1041
tratamientos que modifican la enfermedad, 1039
variedades clínicas, **1041**
mieloma, 355, **360**
estadificación, 361, 362*c*
glomerulopatía, 807*c*
infecciones en pacientes, 433*c*
síndromes paraneoplásicos, 405*c*
urgencias oncológicas, 113
prueba de latencia del sueño, 228, 229*c*
Munchausen, síndrome, 1084
Muñeca, músculos e inervación, 980*c*-981*c*
Mupirocina, 427*c*
Murphy, signo, 845
Muscular
calambre, 1068
contractura, 1068
distrofia
cintura escapular, **1071**
distrofia miotónica, **1071**
Duchenne, **1068**
fascioescapulohumeral, **1071**
oculofaríngea, **1072**
espasmo, lumbalgia, 190
Musculares, enfermedades, **1068**
distrofias musculares, **1068**
estrategia, 1068, 1069*f*-1070*f*
inducida por fármacos, **1074,** 1075*c*, 1140*c*
miopatías
endocrinas y metabólicas, **1074**
inflamatorias, **1072,** 1073*c*
mitocondriales, **1074**
parálisis periódica, **1074**
paraneoplásica, 408-409, 408*c*
trastornos del metabolismo energético, **1072**
Musculoesquelética, infección
E. coli, 513
S. aureus, 491
Musculoesqueléticas, molestias, **203**
Muslos, músculos e inervación, 980*c*-981*c*
M-VAC, régimen para cáncer vesical, 392
Mycobacterium abscessus, infección, **548**
Mycobacterium chelonae, infección, **548**
Mycobacterium fortuitum, infección, **548**
Mycobacterium kansassi, infección, **548**
Mycobacterium leprae, infección. *Véase* Lepra
Mycobacterium marinum, infección, **549**
Mycobacterium tuberculosis, infección. *Véase* Tuberculosis
Mycobacterium ulcerans, infección, **549**
Mycobacterium, infección por, 417*c*

N

Nadador
oído de, 304, 518
prurito de, 478, 653
Nadolol
intoxicación por, 140*c*
síncope vasovagal, 210
várices hemorrágicas, 263
Nafcilina
celulitis, 479*c*
endocarditis infecciosa, 445*c*
indicaciones, 425*c*
infecciones estafilocócicas, 494*c*
meningitis bacteriana, 1046*c*, 1047*c*
osteomielitis, 485*c*
pericondritis, 304
resistencia, 425*c*
septicemia y choque séptico, 65*c*
Naloxona
intoxicación
simpaticolíticos, 139*c*
sustancias activas en la membrana, 153*c*
sobredosis de opiáceos, 1100
Naltrexona
cirrosis biliar primaria, 871
rehabilitación alcohólica, 1098
Naproxeno
dolor, 36*c*-37*c*
migraña, 185*c*
Naratriptán para migraña, 185*c*, 187*c*
Narcicista, personalidad, 1084
Narcolepsia, 226, **228,** 229*c*, 230*c*
Narcótico, abuso, **1099**
manifestaciones clínicas, 1099-1100
prevención, 1101
tratamiento, 1100-1101
abstinencia, 1099-1100
antagonistas de opiáceos, 1100-1101
mantenimiento de opiáceos, 1100
programas sin fármacos, 1101
sobredosis, 1100
Narcóticos, 36*c*-37*c*, 38
congelación, 129, 129*c*
dolor, abdominal, 182
migraña, 186*c*
Nasal, muestra, 414*c*
Nasofaríngeo
cáncer, **367,** 575-576, 576*c*
portador de *S. pneumoniae,* 486
Nataglinida para diabetes mellitus, 945*c*
Natalizumab para esclerosis múltiple, 1039
Náusea y vómito, **244**
causas, 244-245, 245*c*
inducida por fármacos, 245*c*, 341*c*-342*c*, 343-344, 1137*c*-1138*c*
paciente terminal, 48
tratamiento, 48-49, 245-246, 343-344
Necator americanus, infección. *Véase* Anquilostomosis
Necrosante
fascitis, 108*c*, 110, 477, **478**
estreptocócica, 497-498, 498*c*
infecciones mixtas anaerobias-aerobias, 533
tratamiento, 497*c*-480*c*, 480
mielopatía aguda, 408
Nedocromilo sódico para asma, 755
Nefazodona, 1087*c*
Nefrectomía, 393
Nefrítico, síndrome, 280, **801**

Nefritis
inducida por fármacos, 810-811, 811*c*, 1138*c*
intersticial
aguda, **810,** 811*c*
crónica, **811**
Nefroesclerosis arteriolar, **824**
Nefrolitiasis, 786*c*, 788, **826,** 828*c*, 904
composición de los cálculos, 826-827
Nefropatía(s). *Véanse también los tipos específicos*
acidosis metabólica, 17*c*, 18
anormalidades urinarias, **276**
crónica
clasificación, 275*c*
tratamiento, 795-796
datos clínicos y de laboratorio, 786*c*
diálisis, **796**
enfermedad
renovascular, **820**
tubular renal, 786*c*, 787-788, **808**
estrategia, **785**
fatiga, 289*c*
glomerular, 785, **801**
hiperazoemia, **274**
hipertensión, 693, 698, 786*c*, 788, 795-796
inducida por fármacos, 341*c*, 1138*c*
infecciones
en pacientes con mala respuesta inmunitaria, 434, 436*c*
urinarias. *Véase* Urinarias, infecciones
inmunoglobulinas monoclonales, **812,** 812*c*
isquémica, **821,** 823*f*
nefrolitiasis, 786*c*, 788, **826**
obstrucción urinaria, 786*c*, 788, **829**
síndrome nefrótico, 786*c*, 787
terminal, 794
trasplante renal, **798**
tubular, 786*c*, 787-788, **808**
causas, 809*c*-810*c*
disfunción del transporte, 810*c*
valores de referencia de las pruebas de función renal, 1165*c*
Nefrostomía, sonda, **830**
Nefrótico, síndrome, 279, **803**
ascitis, 273*c*
causas, 804, 804*c*
inducido por fármacos, 1138*c*
valoración, 806*c*
Negri, cuerpos de, 592
Neisseria gonorrhoeae. Véase Gonorrea
Neisseria meningitidis. Véase Meningocócica, infección
Nelfinavir para VIH y SIDA, 612*c*
Nematocistos, 122
Nematodos, **648**
filariosis, **651**
hísticos, **648**
intestinal, **649**
Neomicina para encefalopatía hepática, 874
Neonatales, enfermedades
citomegalovirus, 573
enfermedad generalizada del recién nacido, 590
HSV, 566, 568*c*
infecciones estreptocócicas, 500
Neoplasia endocrina múltiple tipo I, 389, 835-836, 959
Neostigmina, intoxicación, 142*c*
Nesiritida para insuficiencia cardiaca, 734, 734*c*
Neumáticas, medias elásticas, 89
Neumocócica, vacuna, 438c, 488-489, 1108*c*-1112*c*, 1115*c*
Neumocócicas, infecciones, **486**
endocarditis, 488
meningitis, 487-488
neumonía, 487-488
otitis media, 487
Neumonía, **764**
adenovirus, 583
asociada a la atención de la salud, 764, **767**
asociada al respirador, 74, 430*c*, 517, **767**
mecanismos patógenos, 768*c*
prevención, 768*c*
tratamiento, 767*c*, 768
aspiración, 533
bacteriana secundaria, 578
bacterias intestinales gramnegativas, 561
C. pneumoniae, 563
causas, 764
citomegalovirus, 573-574
criptógena organizada, 774, 776
datos de laboratorio, 765
E. coli, 513
eosinófila, 774, 776
estreptocócica, 498, 498*c*, 500
extrahospitalaria, 491, **764**
antibioticoterapia, 765, 766*c*
complicaciones, 766-767
sitio de atención, 765, 766*c*
fisiopatología, 764
H. influenzae, 509
hemoptisis, 236
hospitalaria, 429-430, 430*c*, 491, **769**
intersticial aguda, 774
Klebsiella, 515
M. catarrhalis, 510
M. pneumoniae, **560**
neumocócica, 487-488
nocardiosis, 535, 536*c*
P. aeruginosa, 517, 519*c*
Pneumocystis, **633**
S. aureus, 491
toxoplasmosis, 646
virus
gripe, 578
sarampión, 584
sincicial respiratorio humano, 582
varicela-zoster, 570-571
Neumonía, Índice de Gravedad, 765
Neumonitis
hipersensibilidad, 774-775, **776**
HSV, 566, 568*c*
necrosante, 533
Neumopatía(s). *Véase también* Respiratorias, enfermedades
ambiental, **756**
exposición laboral, **757**
polvos inorgánicos, 757
polvos orgánicos, **758**
sustancias químicas tóxicas, **758**
cianosis, **239,** 240*c*
corazón pulmonar, **735**
disnea, 231-233, 232*c*
fatiga, 289*c*
hipertensión pulmonar, 743*c*
infecciones
anaerobias, 533
micobacterianas no tuberculosas, 547
intersticial, **772**

Neumopatía(s), intersticial (*continuación*)
alveolitis, inflamación y fibrosis, 772, 773*c*
conjuntivopatías, 775-776
inducida por fármacos, 774
reacción granulomatosa, 772, 773*c*
nocardiosis, 535, 536*c*
parenquimatosa difusa, 231
Neumotórax, 177*f*, 774, **780**
Neuralgia, 34. *Véanse también los tipos específicos*
Neuritis. *Véanse también los tipos específicos*
Neuroborreliosis, 550
Neurocisticercosis, 655-656
Neuroectodérmico, tumor primitivo, **1033**
Neurogénico, choque, 59*c*
Neuroimágenes, **986,** 987*c*, 994
Neuroléptico, síndrome maligno, 203, 1092
Neurológica, exploración, **979**
coordinación y marcha, **986**
examen
del estado mental, **979,** 979*c*
motor, **984**
sensitivo, **985**
exploración de los pares craneales, **979**
localización anatómica del problema, 985, 986
lumbalgia, 190, 191*c*
reflejos, **984**
traumatismo craneoencefálico, 93
Neurológicas, enfermedades
absceso cerebral, **1050**
alteraciones de los pares craneales, **1020**
ataxia, **1007**
borreliosis de Lyme, 550
citomegalovirus, 573
convulsiones, **988**
debilidad y parálisis, **218**
demencia, **995**
depresión, 1078
desnutrición, 41
difteria, 502
dolor abdominal, 179*c*
encefalitis aguda, **1042**
enfermedad
médula espinal, **1026**
neurona motora, **1010**
de Parkinson, **1002**
epilepsia, **988**
esclerosis múltiple, **1035**
fatiga, 289*c*
hipotermia, 128*c*
HSV, 565-566, 568*c*
inducida por fármacos, 341*c*, 1138*c*-1139*c*
infecciones, 108*c*-109*c*, 111
lepra, 546
leucoencefalopatía multifocal progresiva, **1051**
meningitis
aguda, **1042**
crónica, **1052**
miastenia grave, **1065**
neuropatía periférica, **1055**
paciente en estado crítico, 33
paraneoplásica, **407,** 408*c*
pérdida de peso, 248*c*
trastornos
sistema nervioso autónomo, 1013
sueño, 227
tuberculosis, 540
tumores del sistema nervioso, **1031**
VIH y SIDA, 605
virus
de Epstein-Barr, 575
varicela-zoster, 570
Neuromielitis óptica, 217, 1041
Neuromuscular, trastornos de la unión, 219*c*, 220*c*
Neuromusculares, bloqueadores, 31
Neurona motora, enfermedad, **1010**
esporádica, 1011*c*
etiología e investigación, 1012*c*
neurona motora inferior, 219*c*, 220*c*, 1011*c*
neurona motora superior, 219*c*, 220, 220*c*, 1011*c*
secundaria, 1011*c*
Neuropatía. *Véanse los tipos específicos*
axonal motora aguda, 1061
óptica isquémica anterior, 216*f*, 217
paraneoplásica, 408*c*, 409*c*
Neuroprotección para accidente vascular cerebral, 84
Neurosífilis, 473, 474*c*, 475
Neurotóxico, gas, 142*c*
Neurotóxicos, productos, **169,** 170*c*
manifestaciones clínicas, del contacto, 169
tratamiento, 169-171, 170*c*
Neutrofilia, **329**
Neutrones, partículas, 171
Neutropenia, **331**
febril, 331
estrategia, 435-436, 435*f*
P. aeruginosa, 518
inducida por fármacos, 329, 344
paciente con cáncer, 115
tratamiento, 115, 331
Nevirapina para VIH y SIDA, 606, 609*c*
Niacina, deficiencia, 43*c*
Nicardipina para urgencias hipertensivas, 698*c*
Nicotina, 142*c*
adicción, **1126.** *Véase también* Tabaquismo, interrupción
mujeres, 1130
enfermedad inflamatoria intestinal, 840
sustitutos, 1127, 1127*c*
Nicotínico, ácido, para hiperlipidemia, 972*c*
Nifedipina
acalasia, 251
esclerosis sistémica, 889
espasmo esofágico, 251
hipertensión, 695*c*, 698
insuficiencia aórtica, 683
intoxicación, 140*c*
alcaloides de la ergotamina, 137*c*
trastornos vasoespásticos, 740
Nilotinib
efectos adversos, 342*c*
leucemia mielógena crónica, 349
Nimodipina para hemorragia subaracnoidea con vasoespasmo, 89
Nissen, fundoplicatura, 247
Nistagmo, 211-213
Nistatina, 620
candidosis, 252, 317, 621
Nitazoxanida
criptosporidiosis, 455
giardiosis, 455
Nitratos
angina de pecho, 714-715, 715*c*
infarto de miocardio, 705-706
insuficiencia cardiaca, 731, 733*c*
intoxicación, 146*c*
Nitritos, intoxicación por, 146*c*

Nitrofurantoína
cistitis, 818*c*
prevención de infección de vías urinarias, 817
Nitrogenada, mostaza, 168
Nitrógeno, óxido, intoxicación por, 146c
Nitroglicerina
angina
inestable, 711
de pecho, 714-715, 715*c*
esclerosis sistémica, 889
fisuras anales, 844
infarto de miocardio, 702, 705, 705*c*, 706*c*, 711
intoxicación por alcaloides de la ergotamina, 137*c*
urgencias hipertensivas, 698*c*
Nitroprusiato
disección aórtica, 738, 738*c*
hipertensón, 698*c*, 822
infarto de miocardio, 705, 705*c*, 706*c*, 708
insuficiencia
cardiaca, 734, 734*c*
mitral, 680
intoxicación
alcaloides de la ergotamina, 137*c*
inhibidores de la monoaminooxidasa, 138*c*
Nitrosourea, 341*c*
No fraccionada, heparina
trastornos trombóticos, 336
tromboembolias venosas, 770-771
No poliposo, síndrome, 384, 384*c*
No tuberculosa, infección micobacteriana, **547**
enfermedad diseminada, 548
neumopatía, 547
Nocardiosis, **535,** 536*c*
infección ocular, 535, 536*c*
infecciones cutáneas o de los tejidos blandos, 535, 536*c*
problemas pulmonares, 535
Nódulo (lesión cutánea), 201, 313*c*, 478
No-Hodgkin, linfoma, 354*f*, 355
índice internacional de pronóstico, 358, 358*c*
Noma, 532
Noradrenalina
choque, 62, 62*c*
hemorragia subaracnoidea con vasoespasmo, 89
hipertensión intracraneal, 92*c*
intoxicación
antagonistas de los conductos del calcio, 140*c*
bloqueadores β, 140*c*
inhibidores de la monoaminooxidasa, 138*c*
simpaticolíticos, 139*c*
Norovirus, 431
diarrea, **454**
Nortriptilina
dolor, 36*c*-37*c*, 38
dosis y efectos adversos, 1086*c*
interrupción del tabaquismo, 1127
prevención de migraña, 188*c*
Nuclear
cardiología, **671,** 672*c*, 684*c*
medicina, en neumopatías, 751
valoración de la perfusión miocárdica, 673, 701, 714*c*
Nucleósidos, análogos, para VIH y SIDA, 606
5′-nucleotidasa, 268
Numular, lesión, 309
Nutricional
apoyo, **41**
alimentación por sonda, 42-43
árbol de decisión para iniciar, 42*f*
nutrición parenteral, 43
estado, valoración, **39**
Nutrimentos, absorción en el aparato digestivo, 253

O

Obesidad, **939,** 939*c*
central, 939
inducida por fármacos, 940
mujeres, 1129
patológica, 939*c*
síndrome metabólico, **699,** 700*c*
trastornos del sueño, 299*c*
tratamiento, 940-941
cirugía bariátrica, 940-941, 941*f*
Obesidad-hipoventilación, síndrome, **783**
Obsesivo-compulsivo, trastorno, **1082,** 1088
Obstructivo, choque extracardiaco, 59*c*
Obturador, neuropatía, 1063*c*
Occidental
encefalitis equina, 596*c*-597*c*
encefalitis vírica del Nilo, 595, 596*c*-597*c*, 1048-1049
Occipital, neuralgia, 189
Oclusión, lesión por, 118, 119*c*
Octreótido
acromegalia, 406, 921
gammagrafía con, 389
síndrome hepatorrenal, 274
tumor carcinoide, 389
tumores de células de los islotes, 391
várices
esofágicas, 874
hemorrágicas, 263
Ocular motor, nervio, parálisis, 217-218
Ocular, traumatismo, 293-294
Oculares
enfermedades, **293**
desnutrición, 41
enrojecimiento o dolor, **293,** 293*c*
HSV, 565, 568*c*
inducidas por fármacos, 1139*c*
infecciones, 294
inflamación, 294
larva migratoria, 649
nocardiosis, 535, 536*c*
P. aeruginosa, 517, 519*c*
paraneoplásica, 408*c*
toxoplasmosis, 647
tumores, **296**
movimientos, en coma, 78-79
Oculofaríngea, distrofia, **1072**
Odinofagia, 249
Ofloxacina
enfermedad inflamatoria pélvica, 466
lepra, 547
prevención de meningococosis, 506*c*
Oftalmía neonatal, 469, 470*c*
Oftalmoplejía, 1025
externa crónica y progresiva, 1074
externa progresiva, **1072**
Oftalmoscópica, exploración, 215
Oído, enfermedades
hipoacusia, **297**
inducidas por medicamentos, 1139*c*
infecciones del oído
externo, **304**
medio, **305**
infecciones por anaerobios, 533

Olanzapina
delirio, 50*c*
dosis y efectos adversos, 138*c*, 1091*c*
esquizofrenia, 1081
Olfato, trastornos del sentido, **1023,** 1023*c*
Olfatorio, nervio, 979
trastornos, **1023,** 1023*c*
Oligoamenorrea, 952
Oligoanuria, 276
Oligoblástica, leucemia, 350
Oligodendroglioma, **1033**
Oliguria, **276**
Omalizumab para asma, 755
Omeprazol
erradicación de *H. pylori,* 833*c*
esclerosis sistémica, 889
indigestión, 247
OMS, clasificación
leucemia mielógena
aguda, 345*c*
crónica, 348*c*-349*c*
Oncocercoma, 652
Oncocercosis, **652**
Oncológicas, urgencias, **112**
complicaciones del tratamiento, **115**
estructural y obstructivo, **112**
síndromes paraneoplásicos, **113**
Ondansetrón para náusea y vómito, 246, 343
Ondulante, fiebre, 522-523
Opiáceos
abuso de narcóticos, **1099**
intoxicación, 131*c*
Opistorcosis, 654
Opistótonos, 528
Opsoclono-mioclono, síndrome, 408, 408*c*
Óptica
neuritis, 216*f*, 217
inducida por fármacos, 1139*c*
neuropatía, 216*f*
Oral
leucoplaquia vellosa, 575
solución para rehidratación, 453
terapia de disolución para cálculos biliares, 845
Orales, anticonceptivos, 955, 957
Orfenadrina, intoxicación, 138*c*, 144*c*, 153*c*
Órganos sólidos, trasplante
infecciones en receptores, 427-438
vacunas de receptores, 439
Oriental, encefalitis equina, **595,** 596*c*-597*c*
Orientia tsutsugamushi. Véase Tifus, matorrales
Orina
análisis toxicológico, 133
anormalidades
asintomática, 786*c*, 787, **806,** 806*c*
composición, **278**
volumen, **276**
examen general de, 816
valores de referencia para ciertos análitos, 1136*c*
obtención y transporte de muestras, 416*c*
Oritavancina para infecciones estafilocócicas, 494*c*
Orlistat para obesidad, 940
Oro, compuestos, para artritis reumatoide, 887
Oroya, fiebre de, 526*c*, **527**
Orquiectomía, 394
Orquitis, parotiditis, 587
Ortostática, hipotensión, 209*c*, 210, 1015
neurógena, 1015
seudocromocitoma, 693
tratamiento, 1019, 1019*c*
valoración, 1016
Osborns, ondas (J), 127
Oscilante, prueba de la linterna, 215
Ósea, densidad, 967
Óseas
enfermedades
dolor de cuello, 198
inducida por fármacos, 1140c
infecciones por anaerobios, 533
osteomalacia, **967**
osteoporosis, **965**
P. aeruginosa, 517, 519*c*
metástasis osteoblásticas en varones, **404**
Oseltamivir para gripe, 579, 579*c*
tratamiento preventivo, 580-581
Osmolar, desequilibrio, 18
Osmorregulación, 3*c*
Osmótico, síndrome de desmielinización, 6-7
Osteoartritis, **900**
lumbalgia, 192
Osteomalacia, **967**
inducida por fármacos, 1140*c*
Osteomielitis, **483**
columna vertebral, 483-484
lumbalgia, 193
contigüidad, 483, 486
crónica, 483, 486
diagnóstico, 483-484, 484*c*
dolor de cuello, 198
E. coli, 514
hematógena aguda, 483-484
Klebsiella, 515
microorganismos HACEK, 511
S. aureus, 491, 496
tratamiento, 484-486, 485*c*
Osteonecrosis, **909**
Osteoporosis, 957, **965**
detección, 967, 1105*c*
enfermedades vinculadas, 966*c*
inducida por fármacos, 1140*c*
lumbalgia, 192-193
mujeres, 1129
riesgos de fractura, 965-966, 966*c*
Otitis externa
aguda
circunscrita, 304
difusa, 204
crónica, 305
maligna o necrosante, 305, 518, 519*c*
Otitis media
aguda, 298, 302*c*, 305
crónica, 298, 305
M. catarrhalis, 510
neumocócica, 487
sarampión, 584
serosa, 298, 305
Otoacústicas, emisiones, 298
Otoesclerosis, 298
Otoscopia, 300
Ovárico
cáncer, **395**
estadificación y pronóstico, 395, 396*c*
síndromes paraneoplásicos, 409*c*
quiste, 395
tumor, 395
Oxacilina
artritis infecciosa, 482

endocarditis infecciosa, 445*c*
indicaciones, 425*c*
infecciones estafilocócicas, 494*c*
osteomielitis, 485*c*
resistencia, 425*c*
septicemia y choque séptico, 65*c*
Oxaliplatino
cáncer colorrectal, 387
efectos adversos, 341*c*
Oxazepam
dosis y acción, 1089*c*
infarto de miocardio, 702
intoxicación, 143*c*
Oxcarbazepina
ansiedad generalizada, trastorno, 1082
convulsiones, 992*c*-993*c*, 994*c*
dosis y efectos adversos, 143*c*, 1092*c*
Oxcarbazina para dolor, 36*c*-37*c*
Oxibutinina para esclerosis múltiple, 1041
Oxicodona
disnea, 49*c*
dolor, 36*c*-37*c*
Oxigenoterapia
anafilaxia, 117
asma, 756
choque, 62, 707
COPD, 762-764
corazón pulmonar, 735
edema pulmonar, 68
hipertensión pulmonar, 745
infarto de miocardio, 702, 705
intoxicación
inductores de methemoglobina, 146*c*
inhibidores de la oxidasa de citocromo, 145*c*
neumopatía intersticial, 775
Oximetría, 749
Oxitocina, 923
Oxiuros. Véase Enterobiosis
5-oxoprolinuria, 17*c*, 18-19

P

Paciente hospitalizado. *Véase también* Hospitalarias, infecciones
atención
cuidados
intensivos, **30**
paciente terminal, **46**
paliativos, **46**
dolor y su tratamiento, **34**
equilibrio
acidobásico, **3**
electrolítico, **3**
imágenes, 22
nutrición
enteral, **41**
parenteral, **41**
órdenes de ingreso, **1**
procedimientos realizados por internistas, **25**
transfusión y féresis, **44**
Paclitaxel
cáncer
cabeza y cuello, 368
mamario, 376
ovárico, 397
vesical, 392
efectos adversos, 341*c*
Paliativos, cuidados, **46**
Palillo de tambor, dedos, 239, 369
Palivizumab para infecciones por virus sincicial respiratorio humano, 583
Palmar, xantoma, 974
Palmitoil-transferasa de carnitina, deficiencia, 1073
Palpación, precordial, 662*f*, **663**
Paludismo, 421, **636**
cerebral, 109*c*, 636
diagnóstico, 420*c*
embarazo, 637
infantil, 637
prevención, 639, 640*c*-641*c*, 1116
transfusión, 637
tratamiento, 637-639, 638*c*-639*c*
Pamidronato para hipercalciemia, 113, 406, 962*c*
Panadizo herpético, **565,** 568*c*
Panencefalitis esclerosante subaguda, 585
Pancitopenia inducida por fármacos, 1135*c*
Pancreatectomía, 853
Pancreática
insuficiencia exocrina, 852-853, 853*c*
necrosis, 852
Pancreáticas, sustitución de enzimas, 853
Pancreático
absceso, 852
cáncer, **388**
seudoquiste, 852
Pancreáticos, tumores endocrinos, **389**
Pancreatitis, **849**
aguda, **849**
causas, 850*c*
complicaciones, 851-852
factores de riesgo que afectan la supervivencia, 851*c*
ascitis, 273*c*
crónica, **852**
clasificación de TIGAR-O, 853*c*
complicaciones, 853
diagnóstico, 587
inducida por fármacos, 1138*c*
intersticial, 849
necrosante, 849
Pánico, trastorno, **1081,** 1088
Panitumumab para cáncer colorrectal, 387
Pantoprazol
erradicación de *H. pylori*, 833*c*
gastropatías erosivas, 834
Papanicolaou, frotis, 397-398, 1123*c*, 1125
Papilar, necrosis, **817**
Papiledema, 216
Papilomavirus humano (HPV)
infección, **476**
cáncer cervicouterino, 398
verrugas, 317
vacuna, 398, 477, 1110*c*-1113*c*, 1125
Pappenheimer, cuerpos, 321
Pápula (lesión cutánea), 313*c*, 478
Papuloescamosa, lesión, **314**
Paquete globular, transfusión, 44
Paracentesis, **28,** 272
Paracetamol
cefalea tensional, 186
dolor, 36*c*-37*c*, 38
dorsalgia, 196
efectos adversos, 130, 858
fiebre, 201
migraña, 186*c*
osteoartritis, 902
Paracoccidioidomicosis, **631**
Paragonimus. Véase Duelas, infección, pulmonar

Parainfluenza, virus, **583**
Parálisis, **218**
periódica, **1074**
sitio de la lesión causal, 219, 219*c*
Paralítica, intoxicación, por mariscos 124
Paraneoplásicos, síndromes
endocrinos, **405**
incipientes, **113**
neurológicos, **407,** 408*c*
Paranoide, personalidad, 1084
Paraparesia, 220*c*, 221*f*
Parasimpático, sistema, 1014*f*, 1015*c*
Parasitosis
diagnóstico, **413,** 420*c*
eosinofilia, 330
hemática, 322, **421**
hística, **421**
intestinal, **421**
Paratiroidectomía, 963
Paravertebral, absceso, brucelosis frente a tuberculosis, 523, 523*c*
Parcopa para enfermedad de Parkinson, 1005*c*
Parenteral, nutrición, **41**
árbol de decisión para iniciar, 42*f*
Pares craneales
exploración, **979**
PC I. *Véase* Olfatorio, nervio
PC II, 979-980
PC III, 981-982
PC IV, 981-982
PC V. *Véase* Trigémino, nervio
PC VI, 981-982
PC VII. *Véase* Facial, nervio
PC VIII, 982-984
PC IX, 984
PC X. *Véase* Vago, nervio
PC XI. *Véase* Accesorio, nervio
PC XII. *Véase* Hipogloso, nervio
trastornos, **1020**
parálisis de pares craneales múltiples, **1024**
Paresia, 218
Parkinson, enfermedad, **1002,** 1003*c*, 1016
demencia, 996*c*, 998
temblor, 222
tratamiento, 1003-1007, 1005*c*-1006*c*
Parkinsonismo, 222, 1002
Paromomicina para amebosis, 460
Parotiditis
infección por virus, **586**
orquitis, 587
parotiditis, 586-587
paperas, 586-587
Paroxetina
depresión, 50
dosis y efectos adversos, 1086*c*
síncope vasovagal, 210
síndrome de intestino irritable, 841
síntomas menopáusicos, 957
Paroxística, hemoglobinuria nocturna, 323, 326, 326*c*
Parvovirus B19, **587**
Pediculosis, **658**
Peginterferón
hepatitis B crónica, 860*c*-861*c*
hepatitis C crónica, 864, 865*c*-866*c*
Pegvisomant para acromegalia, 921
Pelger-Hüet, anomalía, 322
Pélvica, enfermedad inflamatoria (PID), **465,** 469
clamidia, 465, 471
dolor, 954
micoplasma, 465, 471-472
tratamiento, 466, 470*c*
Pélvica, infección anaerobia, 533
Pélvico, dolor, **953**
agudo, 954
causas, 953-954, 954*c*
cíclico, 954, 954*c*
crónico, 954
no cíclico, 954, 954*c*
Pemetrexed
cáncer pulmonar, 371
efectos adversos, 341*c*
Pemolina para depresión, 50
Penciclovir para HSV, 568*c*
Penetrante, radiación, 171
Penicilamina
artritis reumatoide, 887
esclerosis sistémica, 889
intoxicación por plomo, 159*c*
nefrolitiasis, 828*c*
Penicilina / penicilina G / penicilina V
actinomicosis, 538
anaerobios, 534
Clostridium, 108*c*, 480*c*, 532
difteria, 502
endocarditis infecciosa, 444*c*
faringitis, 304*c*
fascitis necrosante, 108*c*, 479*c*
indicaciones, 425*c*
infecciones
enterocócicas, 501
estafilocócicas, 493, 494*c*
estreptocócicas, 498*c*, 499-500
meningocócicas, 107*c*, 506*c*
mordedura de roedores, 120*c*
neumocócicas, 488
leptospirosis, 553
meningitis bacteriana, 1046*c*, 1047*c*
microorganismos HACEK, 512*c*
osteomielitis, 485*c*
pericondritis, 304
prevención de fiebre reumática, 678
resistente al tratamiento, 425*c*
sífilis, 474*c*
tétanos, 529
Peniciliosis, **632**
Pentamidina
enfermedad del sueño, 646
Pneumocystis, 634*c*, 635
tratamiento preventivo, 635*c*
Pentazocina, abuso, **1099**
Pentobarbital
estado epiléptico, 99*f*
intoxicación, 143*c*
Pentobarbitúrico, coma, 92*c*
Pentostatina, 341*c*
Pentoxifilina
arterioesclerosis, 739
hepatopatía alcohólica, 870
Péptica, úlcera, 389, **831**
causas y factores de riesgo, 831
diagnóstico, 835*c*
duodenal, 831-833
gástrica, 831-833
hemorragia, 260
inducida por fármacos, 1138*c*
tratamiento, 832-834, 833*c*
Peptostreptococcus, **532**

Percutánea
aspiración pulmonar con aguja, 752
intervención coronaria, 701, 702*f*, 711, 712*c*, 716, 717*c*
Perfenazina, 1091*c*
Pergolida
enfermedad de Parkinson, 1006*c*
intoxicación por, 137*c*
Periamigdalino, absceso, 532
Periapendicitis, 465
Periarticulares, enfermedades, **909**
Pericárdica, ventana, 113
Pericárdicas, enfermedades, **688**
ecocardiografía, 670, 672*c*
Pericárdico
derrame
estrategia, 692
tratamiento, 113
urgencias oncológicas, **112**
taponamiento, urgencia oncológica, **112**
Pericarditis
aguda, **688**
causas, 688*c*
datos de laboratorio, 688, 689*c*, 690*f*
dolor torácico, 175*c*, 177*f*, 178
constrictiva, 112, **689,** 692*c*
datos de laboratorio, 691, 691*f*
enterovirus, 590
inducida por fármacos, 1136*c*
infarto de miocardio, 708
tuberculosis, 540
Pericondritis, 304
Periférica
neuropatía, **1055**
causas, 1057, 1060*c*
clasificación
según histopatología, 1057, 1059*c*
según tiempo de evolución, 1057, 1059*c*
según tipo de fibra, 1057, 1058*c*
debilidad, 219*c*, 220*c*
diagnóstico, 1057*c*, 1058-1060
estrategia, 1055-1058, 1056*f*
inducida por fármacos, 341*c*, 1138*c*
lesión autónoma, 1016, 1018*c*
manifestaciones clínicas, 1057*c*
mononeuropatía, 1062*c*-1064*c*, **1065**
paraneoplásica, 408*c*, 409, 409*c*
polineuropatía, 1055, **1058**
predominio motriz, 1011*c*
vasculopatía, **739**
arterioesclerosis, **739**
Periférico, edema, 730
Periféricos, nervios, áreas cutáneas inervadas por, 982*f*-983*f*
Perihepatitis, 465
Perimenopausia, 956
Perímetro, 215
Perinéfrico, absceso, **450**
Periódica, parálisis, **1074**
hiperpotasiémica, 1074
hipopotasiémica, 1074
Periódico, movimiento de las extremidades inferiores durante el sueño, 226-227
Periodontal, enfermedad, 511, 532
Periorbitario, edema, 241
Peristalsis, 253
Peritoneal
carcinomatosis, mujeres, **402**
diálisis, 160, 793, **797**
complicaciones, 798, 798*c*
líquido de paracentesis, 28-29
Peritoneales, enfermedades
ascitis, 271
dolor, 179*c*
Peritonitis, **448**
bacteriana primaria, 272, **448**
E. coli, 513
piógena, 273*c*
secundaria, 448, **449**
tuberculosa, 273*c*
Permetrina, crema
pediculosis, 658
sarna, 658
Peroneal, compresión del nervio, 1064*c*
Perro, mordedura, **117,** 119*c*, 478
Persistente, conducto arterioso, 662*c*, **675**
Personalidad, trastornos, **1084**
grupo A, **1084**
grupo B, **1084**
grupo C, **1084**
Peso, pérdida, **247,** 248*c*
apnea del sueño, 784
desnutrición, 39
hipertensión, 694
inducida por fármacos, 248
obesidad, 940-941
síndrome metabólico, 699
Peso ideal para la talla, 40*c*
Peste, 106, 478, **525**
bubónica, 525-526
como arma biológica, 163, 164*c*, 526
neumónica, 163, 164*c*, 525-526
septicémica, 525-526
tratamiento, 164*c*, 526
Petequias, 106
Peutz-Jeghers, síndrome, 381, 384*c*, 385, 381, 384*c*, 385
Pez
escorpión, envenenamiento, 123
piedra, envenenamiento, 123
precauciones, 429
Pie, músculos e inervación, 980*c*-981*c*
Piel
biopsia, 311
exploración, **309**
de naranja, 316
Piel, cáncer, **364**
carcinoma
células basales, **366**
epidermoide, **366**
detección, 1123*c*
melanoma. *Véase* Melanoma
prevención, 364-367, 1104*c*
Piel, enfermedades
acné, **317**
características de las lesiones, 309, 310*f*-312*f*
desnutrición, 41
diagnóstico, 311-313
disposición y forma de la lesión, 309, 310*f*-312*f*
distribución de las lesiones, 309
eccematosa, 315
historia clínica, 310
inducida por fármacos, 319, 342*c*, 1133*c*-1134*c*
lesiones
primarias, 309-313*c*
secundarias, 309, 313*c*
pacientes con cáncer, 432

Piel, enfermedades (*continuación*)
papuloescamosas, **314**
septicemia y, 106
trastornos vasculares, **318**
viajeros que regresan, 1118
Piel, infecciones, **316, 477**
anaerobias, 533
Clostridium, 531
P. aeruginosa, 518
receptores de trasplantes, 436*c*
S. aureus, 490-491, 496
tratamiento, 479*c*-480*c*
Pielonefritis, 450, **815,** 818*c*
enfisematosa, **817**
Piernas inquietas, síndrome, 227, 229*c*
Pigmento, cálculos, 844
Pila de monedas, formación, 321
Pilocarpina
glaucoma, 294
intoxicación por, 142*c*
síndrome de Sjögren, 891
Piloroplastia, 833*c*
Pindolol, 140*c*
Pioglitazona para diabetes mellitus, 945*c*
Piojo, ser humano, **658**
Piomiositis, 481
Piperacilina
osteomielitis, 485*c*
otitis externa, 305
Piperacilina-tazobactam
choque séptico, 107*c*
indicaciones, 425*c*
infecciones anaerobias, 534*c*
neumonía, 766*c*, 767*c*
osteomielitis, 485*c*
P. aeruginosa, 519*c*
peritonitis, 448
resistencia, 425*c*
Piracetam para mioclono, 224
Pirantel, pamoato
anquilostomosis, 650
ascariosis, 650
enterobiosis, 651
Pirazinamida para tuberculosis, 541, 543*c*, 546*c*
Piridostigmina
hipotensión ortostática, 1019
miastenia grave, 1066
Piridoxina
deficiencia, 43*c*
intoxicación por isoniazida, 150*c*
Pirilamina, 138*c*
Pirimetamina
isosporosis, 456
prevención de neumocistosis, 635*c*
toxoplasmosis, 647
Piroglutámica, aciduria, 17*c*, 18-19
Pirosis, **246**
Piruvato, cinasa de, deficiencia, 326
Pitiriasis rosada, 310*f*, **314,** 572
Piuria, **280,** 787
estéril, 787
Pivmecilinam para shigelosis, 459
Pizotifeno para prevención de migraña, 188*c*
Placa (lesión cutánea), 313*c*
Placa (lesión de la esclerosis múltiple), 1035
Placa, prueba, 312
Plantares, reflejos, 984
Plaquetaféresis, **46**
Plaquetaria
agregación, 322
transfusión, **45**
trombocitopenia, 344
Plaquetarios, trastornos, **332**
alteraciones de la función plaquetaria, 334-335
Plasma, intercambio
esclerosis múltiple, 1039
insuficiencia renal aguda, 793
Plasma fresco congelado, 44-45
inversión de warfarina, 336
trastornos hemorrágicos, 335
Plasmacitoma, 361
Plasmaféresis, **46**
cirrosis biliar primaria, 871
hemólisis autoinmunitaria, 329
insuficiencia renal aguda, 793
miastenia grave, 1066
microangiopatía trombótica, 826
polineuropatía, 1061
púrpura trombocitopénica trombótica, 335
vasculitis, 894
Plasmáticas, alteraciones de las células, 353*c*, 354*f*, **360**
Plasmodium. Véase Paludismo
Platelmintos, **655**
infección por, **653**
Platino, compuestos, 341*c*
cáncer mamario, 379
Pleural
biopsia, 752
derrame, 767, 777
causas, 778*c*
embolia pulmonar y, 780
estrategia, 779*f*
exudativo, 777, 778*c*
maligno, 778-780
pancreatitis, 852
paraneumónico, 777-778
quilotórax, 780
toracocentesis, 26-27, 26*f*
trasudativo, 777, 778*c*
Pleuritis tuberculosa, 780
Pleurodesis, 780
Pleurodinia, enterovirus, 590
Pleuropulmonar, infección por anaerobios, 533
Plomo, intoxicación, 156*c*-157*c*
Plummer, uñas de, 928
Pneumocystis, **633**
prevención, 635, 635*c*
tratamiento, 634-635, 634*c*
Podagra, 903
Poder legal duradero para atención de la salud, 47
Podofilina
HPV, 476
verrugas, 317
Podofilox para HPV, 476
Poiquilocitosis, 321
Poliangitis microscópica, **892**
Poliarteritis
glomerulopatía, 807*c*
nudosa, **891**
Poliartropatía, parvovirus, 587
Policitemia, **282,** 282*f*, 351
vera, 283, **351**
Policondritis recurrente, **908**
Polidipsia primaria, 923
Poliestireno, sulfonato
hiperpotasiemia, 796
nefropatía diabética, 806

Polietilenglicol, solución con
electrolítica, 135
estreñimiento, 259
síndrome de intestino irritable, 842*c*
Polimialgia reumática, **909**
Polimiositis, 1072, 1073*c*
Polimixina E (colistina)
indicaciones, 427*c*
P. aeruginosa, 520*c*
resistencia, 427*c*
Polimixina-bacitracina-neomicina para infecciones oculares, 294
Polineuropatía, 1055, **1058**
desmielinizante inflamatoria
aguda, 1061
crónica, 1061
Poliovirus, **588**
meningitis, 589
parálisis, 589
síndrome pospolio, 589
vacuna, 438*c*, 589, 591, 1108*c*-111*c*
Pólipos
colon. *Véase* Colon, pólipos
gástricos, 381
Poliposis
juvenil, 384, 384*c*
síndromes, 381
hereditarios, **383,** 384*c*
Poliquístico, síndrome de ovario, 953, 955
Poliquistosis renal, **813**
autosómica dominante, 813-814
Polisomnografía, 229*c*
Poliuria, 276*c*, **277,** 277*f*
Pontiac, fiebre, 521
Porfiria, **976**
cutánea tardía, **977**
eritropoyética, 976, **977**
hepática, 976
intermitente aguda, **976,** 1016
Porphyromonas, **532**
Portal, hipertensión, 287, **872**
complicaciones, 873
hepática, 873*c*
poshepática, 873*c*
prehepática, 873*c*
Posaconazol, **619**
aspergilosis, 623
mucormicosis, 627
Posconcusión, cefalea, 183*c*, 187-189
Posherpética, neuralgia, 316, 570-571
Posmenopáusica, hormonoterapia, 956
Posmenopáusico, estado, 1120
Pospolio, síndrome, 589
Posradiación, fibrosis, 198
Postraumático, estrés, **1083,** 1088
Postural, síndrome de taquicardia ortostática, 1018
Potasio
cloruro
hipopotasiemia, 10
parálisis periódica, 1074
hidróxido, preparaciones, 311, 411
perclorato, para tirotoxicosis inducida por amiodarona, 93
yoduro, para exposición al yodo radiactivo, 174
Potasio, alteraciones, **8**
Pott
enfermedad, 540
tumor, 302
Powassan, encefalitis, 596*c*-597*c*
2-Pralidoxima, cloruro
exposición a sustancias neurotóxicas, 170*c*, 171
intoxicación por colinérgicos, 142*c*
Pramipexol
enfermedad de Parkinson, 1006*c*
síndrome de las piernas inquietas, 227, 229*c*
Pravastatina para hiperlipidemia 972*c*
Praziquantel
equinococosis, 657
esquistosomosis, 654
tenia, 656
solium y cisticercosis, 656
trematodos, 654-655
Prazosín
intoxicación por alcaloides de la ergotamina, 137*c*
trastornos vasoespásticos, 740
Precordial, palpación, 662*f*, **663**
Prednisolona
hepatitis autoinmunitaria, 867
hepatopatía alcohólica, 870
Prednisona
cáncer gástrico, 381
distrofia muscular, 1071
enfermedad inflamatoria intestinal, 838
esclerosis múltiple, 1039
hepatitis autoinmunitaria, 867
hepatopatía alcohólica, 870
hipercalciemia, 962*c*
hipopituitarismo, 922*c*
hirsutismo, 955
inmunosupresión para el trasplante renal, 800
leucemia linfoblástica aguda y linfoma linfoblástico, 350
linfoma de Burkitt y leucemia, 360
mieloma múltiple, 361
miopatía inflamatoria, 1072
neumopatía intersticial, 775
neuritis óptica, 217
parálisis de Bell, 1022
pericarditis, 688
Pneumocystis, 634*c*
policondritis recurrente, 908
polimialgia reumática, 909
preparaciones de esteroides, 938-939, 938*c*
prevención de la cefalea en brotes, 187
púrpura trombocitopénica idiopática, 335
sarcoidosis, 912
tirotoxicosis, 930
vasculitis, 894
Preexcitación, síndrome. *Véase* Wolff-Parkinson-White, síndrome
Pregabalina, 37*c*
ansiedad generalizada, 1082
esclerosis múltiple, 1041
Prehipertensión, 1119
Preleucemia, 350
Premenstrual, síndrome, 954-955
Preparación en fresco, 411
Presbiacusia, 300
Presión
ventilación con apoyo de, 72, 73*c*, 74
ventilación con control de, 72-73*c*
Presión positiva
al final de la espiración (PEEP), 71, 74
continua en las vías respiratorias, nasal, 784
Preventiva, medicina, **1103**
Preventive Service Task Force, recomendaciones estadounidenses, 1106*c*

Prevotella, **532**
Primaquina
paludismo, 638*c*
tratamiento preventivo, 641*c*
Pneumocystis, 634*c*, 635
Primaria (espontánea), peritonitis bacteriana, **448**
Primidona
convulsiones, 994*c*
intoxicación por, 143*c*
mioclono, 224
temblor, 222
Prinzmetal, angina variable, **716**
Proamatina para síncope vasovagal, 210
Probenecid
gota, 905
infecciones gonocócicas, 470*c*
sífilis, 474*c*
Procainamida
arritmias, 727*c*
hipertermia maligna, 203
síndrome de Wolff-Parkinson-White, 729
taquiarritmias, 724*c*
Procaínica, penicilina
infecciones estreptocócicas, 498*c*
prevención de difteria, 502
Proclorperazina
migraña, 186*c*
náusea y vómito, 246, 343
vértigo, 214*c*
Proctitis, **466,** 471
HSV, 568*c*
Proctocolitis, **466**
Profesionales de la salud, VIH y SIDA, 617-618
Progresiva, esclerosis sistémica, 775
Prolactina, 917, 917*f*
deficiencia, 919*c*
hipersecreción, **919,** 919*c*
Prolactinoma, 297, 919-920
Prometazina para vértigo, 214*c*
Prometrio para amenorrea, 953
Promielocítica, leucemia aguda, 344, 345*c*
Propafenona para arritmias, 727*c*
Propilenglicol, intoxicación, 17*c*, 18
Propiltiouracilo para tirotoxicosis, 930
Propionibacterium acnes, **532**
Propofol
delirio, 50*c*
estado epiléptico, 99*f*
hipertensión intracraneal, 92*c*
intoxicación, 144*c*
simpaticomiméticos, 136*c*
Propoxifeno
abuso de narcóticos, **1099**
intoxicación, 153*c*
Propranolol
disección aórtica, 738*c*
hipertensión, 665*c*
intoxicación, 140*c*
metilxantinas, 137*c*
simpaticomiméticos, 136*c*
prevención de migraña, 188*c*
temblor, 222
tirotoxicosis, 929
várices hemorrágicas, 263
Prostascint, gammagrafía, 401
Próstata
biopsia, con ecografía transrectal, 400, 400*f*
cáncer, **399**
detección, 1105*c*, 1122, 1123
factores de riesgo, 1124
metástasis óseas osteoblásticas, **404**
prevención, 1124
urgencias oncológicas, 113
Prostatectomía retropúbica radical, 400-401
Prostática, hiperplasia, **399**
Prostático específico, antígeno, 399, 400*f*, 1122, 1123*c*, 1124
libre, 400
unido, 400
Prostatitis, 820
bacteriana
aguda, **820**
crónica, **820**
Protamina para invertir la anticoagulación, 335, 771
Proteasa inhibidores para VIH y SIDA, 606, 611*c*-614*c*
Proteína C activada, tratamiento
infección por virus de Ébola y Marburg, 600
infecciones meningocócicas, 505
septicemia y choque séptico, 66
Proteínas, enteropatía perdedora de, 272
Proteínica
desnutrición, 40-41
restricción, en insuficiencia renal, 796
Proteinuria, **278,** 787
límites nefróticos, 279
Prótesis
infecciones vinculadas, 481-482, 492-493
valvular, endocarditis, 492, 496
Proteus, **515**
Protooncogenes, 339
Protozoarios, **636**
hemáticos, 420*c*
hísticos, 420*c*
intestinales, 420*c*, 421
Protriptilina para somnolencia diurna, 229*c*, 230
Protrombina, tiempo de, 269, 269*c*
Providencia, infección, 516
Prurito anal, **844**
Pseudomonas aeruginosa, 517
osteomielitis, 485*c*
tratamiento, 518, 519*c*-520*c*
Psicóticos, trastornos, **1080**
Psiquiátricos
medicamentos, **1085**
ansiolíticos, **1088**
antidepresivos, **1085**
antipsicóticos, **1088**
estabilizadores del estado de ánimo, 1092*c*, **1093**
principios para su uso, 1085
trastornos, **117**
ansiedad, **1081**
diagnóstico, 999*c*
DSM-IV Eje I, **1077**
DSM-IV, Eje II 1077, **1084**
esquizofrenia, **1080**
fatiga, 289*c*
inducido por fármacos, 1140*c*
mujeres, 1129
náusea y vómito, 245*c*
pérdida de peso, 248*c*
trastornos
alimentación, **1093**
emocionales, **1077**
personalidad, **1084**
psicóticos, **1080**
sueño, 227
tratamiento, 1085

Psitacosis, **562**
Psoas, absceso, **451**
  brucelosis frente a tuberculosis, 523, 523*c*
Psoriásica, artritis, 896*c*, **897**
  patrones de las lesiones articulares, 898*c*
Psoriasis, 310f, 311*f*, **314**
Psyllium
  diverticulosis, 842
  hemorroides, 844
  síndrome de intestino irritable, 841, 842*c*
PTH (1-34) para osteoporosis, 967
Púbico, piojo, 658-659
Puerperal, septicemia, 499
Pulgar, músculos e inervación, 980*c*-981*c*
Pulmonar
  absceso, 533, 767
  biopsia, 774
  angiografía, 751
  circulación
    corazón pulmonar, **734**
    trastornos, 748
  cirugía para reducir el volumen, 762
  estenosis, 662*c*, **676**
  histiocitosis, con células de Langerhans, 774-775, **776**
  infiltrado
    eosinofilia, **776**
    inducido por fármacos, 1136*c*
  insuficiencia valvular, 662*c*
  nódulo solitario, 371, 373*f*
  presión de la arteria, 748
  proteinosis alveolar, **776**
  rehabilitación, 761, 775
  resistencia vascular, 748
  trasplante
    COPD, 762
    infecciones en receptores, 439
  volumen, 747*f*
Pulmonar, cáncer, **368**
  adenocarcinoma, 369, 372*c*-373*c*
  broncoalveolar, 374
  causas, 369, 756-757
  células
    grandes, 369
    no pequeñas, 372*c*
    pequeñas (células de avena), 369, 371-374, 372*c*
  detección, 1122
  diagnóstico, 751
  epidermoide (escamoso), 369
  estadificación, 369-371, 370*c*-371*c*
  prevención, 1124
  síndromes paraneoplásicos, 369, 405*c*, 406-407, 409*c*
  tratamiento, 371-374, 372*c*-373*c*
  urgencias oncológicas, 112-113
Pulmonar, edema, 241, 243
  agudo, **66**
  cardiógeno, 67-68
  causas, 67*c*
  estrategia, 68*f*
  factores precipitantes, 67*c*
  inducido por fármacos, 1136*c*
  no cardiógeno, 67*c*, 68
  tratamiento, 67-69
Pulmonar, embolia, **769**
  derrame pleural asociado, 780
  disnea, 231
  dolor torácico, 175*c*, 176, 177*f*
  hemoptisis, 236
  hipertensión pulmonar, 743*c*
  perfil hemodinámico, 60*c*
  trastornos trombóticos, **336**
  tratamiento, 336-338, 337*c*, 770-772, 772*f*
Pulmonar, fibrosis
  idiopática, 774, **775**
  inducida por fármacos, 341*c*-342*c*
  masiva progresiva, 758
Pulmonar, hipertensión, **742,** 749
  arterial, 743*c*
  cardiopatía congénita, 675
  causas, 743*c*
  datos de laboratorio, 742-743
  diagnóstico diferencial, 743-744
  estrategia, 744*f*
  primaria, **743**
  venosa, 743*c*
Pulmonar, pruebas de función, 747, 751
  asma, 753-754
  COPD, 759, 760*c*, 761
  hipertensión pulmonar, 743
  valores de referencia, 1169*c*-1170*c*
Pulmonares, enfermedades. *Véase* Neumopatía(s)
Pulso
  actividad eléctrica sin, 57, 58*f*
  alternante, 661, 661*f*
  ausente, enfermedad con, **738**
  en mitra, 661, 661*f*
  lento, 661, 661*f*
  paradójico, 661, 661*f*
  pequeño, 661, 661*f*
Puntos desencadenantes, 1020
Puño cerrado, lesión, 118, 119*c*
Pupilares, signos, en coma, 78
Pura
  alexia, 225*c*
  aplasia eritrocítica
    inducida por fármacos, 1135*c*
    parvovirus, 588
  audiometría de tonos, 298
Purina, fosforilasa de nucleósido, deficiencia, 883
Púrpura, 201. *Véanse también los tipos específicos*
  fulminante, 108*c*, 110
  inducida por fármacos, 1134*c*
  palpable, 319
Pústula, 313*c*
PUVA para psoriasis, 314

Q

Q, fiebre, **558**
  aguda, 559
  crónica, 559
Quelación
  contaminación con radionúclidos, 174
  hemocromatosis, 975
  intoxicación por metales pesados, 157*c*, 159*c*
Quemado, paciente
  hipotermia, 128*c*
  neutrofilia, 329
Queratitis, 294
Queratoconjuntivitis, 583
  seca, 890
Queratodermia blenorrágica, 899
Queratosis pilosa, 311*f*
Quetiapina
  dosis y efectos adversos, 138*c*, 1091*c*
  esquizofrenia, 1081

Quilotórax, **780**
Química clínica, valores de referencia para pruebas de laboratorio, 1145*c*-1156*c*
Químico, bioterrorismo, **168**
Quimioterapia, cáncer. *Véase* Cáncer, quimioterapia
Quinidina
  arritmias, 727*c*
  paludismo, 637, 639*c*
Quinina
  babesiosis, 107*c*, 642
  paludismo, 109*c*, 638*c*-639*c*
Quinolonas
  cistitis, 818*c*
  infecciones urinarias, 818*c*-819*c*
  tuberculosis, 543*c*
Quinta enfermedad, 587
Quintana, fiebre, 526*c*, **527**
Quinupristina-dalfopristina
  enfermedades resistentes, 427*c*
  indicaciones, 427*c*
  infecciones
    enterocócicas, 501
    estafilocócicas, 493, 494*c*

R

Rabdomiólisis, 280
Rabia, 118, **592**
  fase prodrómica, 592
  inmunoglobulina, 121, 593, 594*f*
  profilaxis anterior al contacto, 593
  profilaxis posterior al contacto, 121, 593, 594*f*
  vacuna, 121, 593, 1116*c*
  variedad
    encefalítica, 592
    paralítica, 593
Rad, 171
Radiación, enfermedad aguda, **172,** 173*f*
Radiaciones, bioterrorismo con, **171**
    enfermedad aguda por radiaciones, **172**
    tipos de exposición, 172
    tipos de radiación, 171
    tratamiento de las víctimas, 173*f*
Radiaciones α, 171
Radiactivo, yodo
    adenoma tóxico, 932
    bocio
      multinodular tóxico, 932
      no tóxico, 931
    cáncer tiroideo, 932-933
    tirotoxicosis, 928-930
Radial, neuropatía, en la hendidura espiral, 1063*c*
Radiculopatía
  cervical, 197*c*
    no progresiva, 198-199
  lumbosacra, 191*c*
  subaguda, 196
Radiografía
  compresión de médula espinal, 113
  dolor articular, 206-207, 207*c*
  osteomielitis, 484*c*
Radionúclidos
  contaminación por, 174
  gammagrafía con
    imágenes hepatobiliares, 270
    osteomielitis, 484*c*
Radioterapia
  cáncer
    anal, 388
    cabeza y cuello, 368
    cervicouterino, 398
    colorrectal, 387
    endometrial, 397
    gástrico, 381
    mamario, 379
    prostático, 400-401
    pulmonar, 371
    testicular, 394, 394*c*
    vesical, 392
  complicaciones, 342*c*, 1035
  compresión medular, 95, 113
  enfermedad de Hodgkin, 363-364
  leucopenia, 331
  linfoma folicular, 357
  tumor cerebral, 1032-1033
Raloxifeno
  efectos adversos, 342*c*
  osteoporosis, 967
  prevención de cáncer mamario, 1122
Raltegravir para VIH y SIDA, 606, 615*c*
Ramipril
  hipertensión, 695*c*
  insuficiencia cardiaca, 733*c*
Ramsay-Hunt, síndrome, 1022
Ranitidina
  erradicación de *H. pylori,* 833*c*
  indigestión, 247
  urticaria y angioedema, 879
Ranolazina para angina de pecho, 715-716
Rápida, índice de respiración superficial, 32
Raquídea, estenosis, 906
    lumbalgia, 190-191
Rasagilina para enfermedad de Parkinson, 1004
Rasburicasa para síndrome de lisis tumoral, 116
Rasgadas, fibras rojas, 1074
Rata, fiebre por mordedura de, 118
Raynaud
  enfermedad, 740*c*
  fenómeno, 740, 740*c*
Reactiva, artritis, 896*f*, **899**
Recalentamiento
  activo, 128
  externo, 128
  interno, 128
  pasivo, 128
Reclusa, araña, mordedura, 125
Recolocación, ejercicios para vértigo, 213, 214*c*
Recombinasa, deficiencia del gen activador de, 882
Recomendada, ingestión diaria, 39
Rectal, cáncer, 387
Recurrente
  fiebre, **553**
    fase
      escalofríos, 553
      rubor, 553
    transmitida por
      ácaros, 553
      piojos, 553
  policondritis, **908**
Reentrada, taquicardia del nodo AV, 721*f*, 722*c*
Referido, dolor, 34
    abdominal, 179*c*
    hombro, 198
    lumbalgia, 179*c*
Reflejo simpático, distrofia, **1018**
Reflejos, prueba, **984**
Refractaria, anemia, 348*c*-349*c*
    con exceso de blastos, 348*c*-349*c*
    sideroblastos con anillos, 348*c*-349*c*

Regurgitación, 244, **246**
Rehidratación en diarrea, 256
Reiter
  artritis, 482
  síndrome, 471
Relajantes musculares, intoxicación por, 138*c*, 139*c*, 144*c*
Renal
  absceso, **450**
  acidosis tubular, 17*c*, 788, **814**
    distal (tipo I), 814
    inducida por fármacos, 1138*c*
    proximal (tipo II), 814
    tipo IV, 814-815
  arteria
    estenosis, **821**
      estrategia, 823*f*
      hipertensión, 693-694, 821-824
      manifestaciones clínicas, 822, 822*c*
    oclusión, **820**
    trombosis, **821**
  ateroembolia, **821**
  cáncer, **392**
    infecciones en pacientes con cáncer, 433*c*
    síndromes paraneoplásicos, 393, 405*c*
    urgencias oncológicas, 113
  insuficiencia
    aguda, 785, 786*c*, **789**
      causas, 790*c*
      diálisis, 793
      estrategia, 791-792, 792*c*
      intrínseca, 789-791, 790*c*, 792*c*
      posrenal, 789, 790*c*, 791
      prerrenal, 789, 790*c*, 791, 792*c*
    crónica, 786*c*, 787, **794**
      causas, 794-795, 794*c*
      evolución lenta, 796
      trastornos del sueño, 228
    edema, 242
  trasplante, 796, **798**
    complicaciones, 800
    contraindicaciones, 799*c*
    factores que repercuten en la supervivencia del injerto, 799*c*
    infecciones en receptores, 437
    rechazo, 799
    tratamiento inmunosupresor, 799-800
Renales
  cálculos, 450
  enfermedades. *Véase* Nefropatía(s)
Renovascular, enfermedad, **820**
    esclerodermia, 824
    estenosis de la arteria renal, **821**
    microangiopatía trombótica, **824**
    nefroesclerosis arteriolar, **824**
    nefropatía drepanocítica, **826**
    oclusión de la arteria renal, **820**
    toxemia del embarazo, **826**
    trombosis de la vena renal, **821**
Repaglinida para diabetes mellitus, 945*c*
Reposo, gasto energético, 39
Reproducción asistida, tecnología, 958
Reproductor, enfermedades del sistema
    mujeres, **952**
    varones, **947**
Resfriado común, 301
  coronavirus, 581
  rinovirus, 581
  RSV humano, 582
Resistencia vascular periférica, 705
Resistente, citopenia, con displasia de linajes múltiples, 348*c*-349*c*
    con sideroblastos anillados, 348*c*-349*c*
Resonancia magnética, imágenes (MRI)
    cardiopatías, 672*c*, 673
    coma, 79
    hepatobiliar, 270, 846*c*
    indicaciones, **24**
    infarto de miocardio, 701
    intoxicación, 133
    neumopatía, 751
    neuroimágenes, 986, 987*c*
    osteomielitis, 484*c*
    trastornos medulares, 94-95
    utilidad, **24**
Respiración espontánea, prueba, 32
Respiratoria
  acidosis, **21**
  alcalosis, **21**
  frecuencia, 749
  función, **747**
    coma, 79
    trastornos, **751**
  insuficiencia, **71,** 73*c*
    hipercarbia, 71-72
    hipoxemia, 71, 72
Respiratorias, enfermedades. *Véase también* Neumopatía(s)
    broncoscopia, 751-752
    diagnóstico, 751
    examen del esputo, 751
    extraparenquimatosa, 748, 748*c*
    inducida por fármacos, 1136*c*
    infecciones
      pacientes con mala respuesta inmunitaria, 434, 436*c*
      vías respiratorias superiores, **301**
    lavado broncoalveolar, 752
    M. pneumoniae, **560**
    medicina nuclear, 751
    meningocócicas, 504
    obstructiva, 747-748, 748*c*
    P. aeruginosa, 517
    parenquimatosa, 748, 748*c*
    pérdida de peso, 248*c*
    pruebas de función pulmonar, 751
    radiografía de tórax, 751
    resonancia magnética, 751
    restrictiva, 747-748, 748*c*
    tomografía computadorizada, 751
    urgencias, 111
    víricas, **577**
Respiratorias, vías, 414*c*-415*c*
Respiratorio humano, virus sincicial (RSV). *Véase* Humano, virus, sincicial respiratorio (RSV)
    inmunoglobulina, 583
Respiratorios, músculos, disfunción, 231
Respuesta inmunitaria, hospedador con mala
    citomegalovirus, 573
    HSV, 564-565, 576*c*
    infecciones, **432**
    varicela-zoster, infección vírica, 570
Reteplasa para trastornos trombóticos, 338
Reticulocítico, índice, 281
Reticulocitos, 321
Retina, desprendimiento, 216

Retiniana
obstrucción de la vena, 215, 216*f*
oclusión de la arteria, 216*f*
Retinitis por citomegalovirus, 573
Retinoico, ácido
acné, 318
carcinoma de células escamosas, 366
prevención de cáncer de cabeza y cuello, 1125
Retinopatía
diabética, **296,** 297*f*
inducida por fármacos, 1139*c*
paraneoplásica, 408, 408*c*
Reumática
cardiopatía, 678
corea (Sydenham), 223
fiebre, profilaxis, 678
Reumatoide
artritis, 775, 780, **886**
dolor de cuello, 198
tratamiento, 887-888, 888*c*
factor, 774, 887
Reye, síndrome, 578
Rhizomucor. Véase Mucormicosis
Rhizopus. Véase Mucormicosis
Rhodococcus, 503
Ribavirina
adenovirus, 583
fiebre vírica hemorrágica, 165*c*
glomerulonefritis membranoproliferativa, 805
hepatitis C crónica, 864, 865*c*-866*c*
RSV humano, 582-583
sarampión, 585
Richter, síndrome, 355
Rickettsia africae, 555
Rickettsia akari, **555**
Rickettsia conorii, 555
Rickettsia prowazekii. Véase Tifus epidémico (transmitido por piojos)
Rickettsia rickettsii. Véase Rickettsiosis, exantemática
Rickettsia typhi. Véase Tifus, murino endémico (transmitido por pulgas)
Rickettsiosis, 106, 108*c*, 110, 201, **554**
exantemática, 108*c*, 110, 200, **554, 555**
tifus transmitido por pulgas y piojos, **556**
Rifabutina para tuberculosis, 541-542
Rifampicina
anaplasmosis granulocitotrópica humana, 558
artritis infecciosa, 482
Bartonella, 526*c*
brucelosis, 523
carbunco, 164*c*
cirrosis biliar primaria, 871
difteria, 502
endocarditis infecciosa, 445*c*
fiebre Q, 559
indicaciones, 427*c*
infección micobacteriana no tuberculosa, 548
infecciones estafilocócicas, 496
Legionella, 522
lepra, 546-547
osteomielitis, 485
prevención de infecciones meningocócicas, 506*c*, 1045
reacciones adversas, 428
resistencia, 427*c*
tuberculosis, 541, 543*c*, 545*c*-546*c*
Rifapentina para tuberculosis, 542
Rifaximina
diarrea, 1117
encefalopatía hepática, 875
enfermedades asociadas a *C. difficile,* 462
Rígida, síndrome de la persona, 408*c*
Riluzol para esclerosis lateral amiotrófica, 1013
Rimantadina para gripe, 579*c*, 580
Ringer, lactato, para cólera, 453
Rinitis alérgica, **879**
Rinne, prueba de, 298
Rinovirus, **581**
Río Ross, virosis, 596
Risa sardónica, 528
Risedronato para osteoporosis, 967
Risperidona
delirio, 50*c*
dosis y efectos adversos, 139*c*, 1091*c*
esquizofrenia, 1081
Ritonavir para VIH y SIDA, 611*c*
Rituximab
artritis reumatoide, 888
cáncer gástrico, 381
efectos adversos, 342*c*
glomerulonefritis membranosa, 804
hemólisis autoinmunitaria, 329
leucemia linfocítica crónica, 356
linfoma, 357-358
miopatía inflamatoria, 1072
púrpura trombocitopénica idiopática, 335
Rivastigmina para enfermedad de Alzheimer, 1000
Rizatriptano para migraña, 185*c*, 187*c*
Roedor, mordedura de, 118, 120*c*
Roedores, virosis transmitidas por, **593**
Romaña, signo, 644
Romberg, signo, 986
Roncha, 313*c*
Ronquidos, 229*c*
Ropinirol
enfermedad de Parkinson, 1006*c*
síndrome de piernas inquietas, 227, 229*c*
Rosácea. *Véase* Acné, rosácea
Rosadas, manchas, 457
Roseola infantil, **571**
Rosetas, 636
Rosiglitazona para diabetes mellitus, 945*c*
Rosuvastatina para hiperlipidemia, 972*c*
Rotavirus
diarrea por, **454**
vacuna, 454, 1108*c*-1109*c*
Rotigotina para enfermedad de Parkinson, 1006*c*
Rubéola, **585**
síndrome de rubéola congénita, 585-586
vacuna, 585
Rueda dentada, 1002
Rumiación, 244
Rusa, encefalitis de primavera-verano, 596*c*-597*c*

S

Saccharomyces boulardii, tratamiento, 462
Sacroilitis, 898*c*
Salicilatos
intoxicación, 149*c*
osteoartritis, 902
Salicílico, ácido
dermatitis seborreica, 315
verrugas, 317
Salina, tratamiento con solución
alcalosis metabólica, 20
estado hiperosmolar hiperglucémico, 101
hipercalciemia, 113, 406, 962*c*
hipernatriemia, 7

hipertensión intracraneal, 92*c*
hiponatriemia, 6-7
intoxicación por sustancias activas en la membrana, 153*c*
síndrome
lisis tumoral, 116
secreción inapropiada de hormona antidiurética, 114
Salmeterol para asma, 754
Salmonelosis, **456**
no tifoidea, 457
tifoidea, 456-457
Salpingitis, 465, 469, 471
Saltón, pulso, 661, 661*f*
Samarium-153-EDTMP, 342*c*
San Louis, encefalitis de, 596*c*-597*c*
Sangre
análisis toxicológico, 133, 1157*c*-1159*c*
obtención y transporte de muestras, 414*c*
valores de referencia para pruebas de laboratorio, **1141**
Sanguijuelas, infestación, **659**
Sanguínea, urea, nitrógeno, 274
Sanguíneo, frotis, **321**
anormalidades
eritrocíticas, 321-322
leucocíticas, 322
plaquetarias, 322
Sanitaria, atención, 33
Sapo, secreciones cutáneas, 141*c*
Saquinavir para VIH y SIDA, 611*c*
Sarampión
vacuna, 585
virus, **584**
aparato respiratorio, 584
panencefalitis esclerosante subaguda, 585
profilaxis después del contacto, 585
sarampión atípico, 585
sistema nervioso central, 584-585
tubo digestivo, 585
Sarcoidosis, 774, **910,** 912*f*
aguda, 912*f*
crónica, 912*f*
Sarcoma, síndromes paraneoplásicos, 405*c*
Sarcoptes scabei. Véase Sarna
Sarin, 142*c*, 169-171
Sarna, **658**
Scedosporosis, **632**
Schilling, prueba, 256
Schwannoma, **1033**
vestibular, 300
Seborreica, queratosis, 311*f*
Secobarbital, 143*f*
Secuestro, 483
Sedantes-hipnóticos, intoxicación, 131*c*, 143*c*
Selectivos, inhibidores de la captación de serotonina, 1085, 1086*c*
Selegilina
dosis y efectos adversos, 138*c*, 1087*c*
enfermedad
de Alzheimer, 1000
de Parkinson, 1004
Selenio
prevención de cancer de próstata, 1124
sulfuro, para dermatitis seborreica, 315
Semen, análisis, 950
Seminoma, 393-394, 394*c*
Senna para estreñimiento, 48*c*
Seno carotídeo, hipersensibilidad, 209*c*
Seno enfermo, síndrome, 717-718
Sensibilización, 34
Sensitiva, deficiencia, 220*c*
propioceptiva, 218
Sensitivo
examen, **985**
nivel, 113
Septicemia, **63**
Aeromonas, 516
cambios en los tejidos blandos y músculos, 108*c*, 110-111
Clostridium, 531
grave, 63
manifestaciones cutáneas, 106, 107*c*-108*c*, 110
posesplenectomía, 106, 107*c*
puerperal, 499
S. aureus, 491
sin foco evidente o infección primaria, 106, 107*c*
tratamiento, 64-66, 65*c*
urgencias infecciosas, **105**
Séptico, choque, 30, 31*f*, 59*c*, 60, **63,** 106, 107*c*
patogenia y patología, 63-64
tratamiento, 64-66, 65*c*
urgencias infecciosas, **105**
Serotonínico, síndrome, 152*c*
Serpiente, mordedura, 120*c*, **121**
tratamiento
hospitalario, 121-122
en el sitio, 121
Serratia, 516
Sertralina
dosis y efectos adversos, 1086*c*
síncope vasovagal, 210
Seudoalesteriasis, **632**
Seudodemencia, 998
Seudoefedrina para rinitis alérgica, 880
Seudogota, **905**
enfermedades vinculadas, 905*c*
Seudohiponatriemia, 5
Seudomelena, 259
Seudoquiste pancreático, 273*c*, 852
Seudotrombocitopenia, **333**
Seudotumor cerebral, 216-217
inducido por fármacos, 1139*c*
Sevelamer para hiperfosfatemia, 964
Sexual
agresión, 1130
disfunción inducida por fármacos, 1132*c*
enfermedad de transmisión, **462**
viajeros, 1117
Shigelosis, **458**
proctocolitis, 468
Sibutramina para obesidad, 940
SIDA. *Véase también* VIH y SIDA
definición, 600
Sideroblástica, anemia, 325, 325*c*
Sífilis, 468, **472,** 474*c*, 478
características de las úlceras genitales, 467*c*
congénita, 473
embarazo, 474*c*
endémica, 551
latente, 472, 474-475, 474*c*
primaria, 472, 474, 474*c*
secundaria, 200, 472, 474, 474*c*
tardía, 473-475, 474*c*
terciaria, 1030
Sigmoidoscopia, 387, 1123*c*
diarrea, 256
hemorragia de tubo digestivo, 261

"Signo del surco", 471
Sildenafilo
  acalasia, 251
  disfunción eréctil, 951
  esclerosis generalizada, 889
Silenciosa, isquemia, 714
Silicosis, **757**
Simpático, sistema, 1014*f*, 1015*c*
Simpaticolíticos, intoxicación, 131*c*-132*c*
Simpaticomiméticos, intoxicación, 131*c*, 136*c*
Simpáticos, intoxicación, 131*c*
Simulación, 1084
Simvastatina para hiperlipidemia, 972*c*
Sincinecia, 1021
Síncope, **207**
  causas, 208-210, 209*c*
  circunstancial, 209*c*
  estrategia, 207-208, 208*f*
  neurocardiógeno, 208, 209*c*
  tratamiento, 210-211
  vasodepresor, 208
  vasovagal, 208, 210
Sincronizada, respiración obligatoria intermitente, 72, 73*c*
Sindbis, virus, 596
Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, **925**
  causas, 924*c*
  hiponatriemia, 6
  inducido por fármacos, 341*c*
  paraneoplásico, **114,** 405*c*, 406
  tratamiento, 114-115, 406, 925
Síndrome respiratorio agudo severo, coronavirus del, como arma biológica, 167
Síndrome X. *Véase* Metabólico, síndrome
Sinoauricular, disfunción del nodo, 717
  extrínseca, 717
  intrínseca, 717
Sinovial, análisis del líquido, 205-206, 206*f*, 482, 904, 906
Sinovitis, proliferativa simétrica, 906
Sinusal
  ritmo, 665
  taquicardia, 704, 721*f*, 722*c*
Sinusitis, **301**
  aguda, 302
  anaerobios, 533
  aspergilosis, 622-623
  bacteriana, 302
  crónica, 302
  hospitalaria, 302
  Klebsiella, 515
  M. catarrhalis, 510
  micótica, 302
  tratamiento, 302, 303*c*
Siringomielia, 1029
Sirolimús para inmunosupresión en trasplante renal, 800
Sistema nervioso, tumor, **1031**
  metástasis al sistema nervioso, 1033-1034, 1034*c*
Sistema nervioso autónomo, enfermedades, **1013**
  autoinmunitarias, 1016-1018
  clasificación, 1017*c*-1018*c*
  degeneración de sistemas múltiples, 1017*c*
  inducida por fármacos, 1015
  lesión cerebral y, 1017*c*
  lesión de médula espinal, 1017*c*
  tratamiento, 1019
  valoración, 1015
Sistema nervioso central, enfermedades
  criptococosis, **623**
  histoplasmosis, 629*c*
  infecciones en pacientes con mala respuesta inmunitaria, 434, 436*c*
  infecciones por *P. aeruginosa*, 517, 519*c*
  listeriosis, 507
  paraneoplásica, 407-408, 408*c*
  sífilis, 473
  toxoplasmosis, 646
  virus del sarampión, 584-585
Sistémico, lupus eritematoso, 776, 885
  glomerulopatía, 803, 807*c*
  tratamiento, 886
Sitagliptina para diabetes mellitus, 945*c*
Sjögren, síndrome, **890**
Sobredosis, 130
Social, fobia, 1083
Sodio
  bicarbonato
    acidosis metabólica, 19
    intoxicación, 160
      antidepresivos, 141*c*
      antipsicóticos, 139*c*
      hierro, 147c
      inductores de AGMA, 147*c*
      metanol, 148*c*
      salicilatos, 149*c*
      sustancias activas en la membrana, 153*c*
  citrato, para acidosis metabólica, 19
  deficiencia, 7
  estibogluconato, para leishmaniosis, 643
  fosfato, enema, para estreñimiento, 48*c*
  nitrito, intoxicación por inhibidores de la oxidasa de citocromo, 145*c*
  tiosulfato, intoxicación por inhibidores de oxidasa de citocromo, 145*c*
  trastornos, **3**
Sodio, restricción
  aldosteronismo, 935
  ascitis, 272
  corazón pulmonar, 735
  edema, 243
  hipertensión, 694
  insuficiencia cardiaca, 731, 735
  miocardiopatía restrictiva, 686
  vértigo, 213, 214*c*
Soman, 142*c*
Somatización, trastorno, 1083
Somatoforme, trastorno, **1083**
Somatostatina, tratamiento para várices hemorrágicas, 874
Somatostatinoma, 389, 390*c*, 391
Somatotropina, tratamiento para hipopituitarismo, 922*c*
Somnolencia inducida por fármacos, 1140*c*
Sonambulismo, 226
Sonda de toracostomía, 778
Soplo. *Véase* Cardiaco, soplo
Sorafenib
  cáncer renal, 393
  efectos adversos, 342*c*
Sorbitol
  intoxicación, 135
    paralítica por, 124
  síndrome de intestino irritable, 842*c*
Sordera de palabras puras, 225c
Sotalol
  arritmias, 728*c*
  intoxicación, 140*c*

Soya, productos de, 957
Spirillum minor, 118
Staphylococcus aureus, **489**
absceso epidural, 95
aparato respiratorio, 491
asociada a una prótesis, 492-493
bacteriemia y septicemia, 491
endocarditis, 491-492, 496
enfermedad invasora, 490
impétigo, 316
mediada por toxinas, 490, 492
musculosquelética, 491, 496
osteomielitis, 483, 485*c*
piel y tejidos blandos, 477, 490-491, 496
resistente a meticilina (MRSA), 65*c*, 477, 485*c*, 489-493, 494*c*-495*c*, 496
riesgo, 490
tratamiento, 493-496, 494*c*-495*c*
vías urinarias, 492
Stat DRIP (nemotecnia de medicamentos), 2
Stauffer, síndrome, 393
Stenotrophomonas maltophilia, **518,** 520*c*
Stevens-Johnson, síndrome, 318, 1133*c*
Streptobacillus moniliformis, 118
Streptococcus pneumonie. Véase Neumocócicas, infecciones
Streptococcus pyogenes
erisipelas, 478
fascitis necrosante, **478**
Subaracnoidea, hemorragia, **88**
cefalea, 183*c*
con hidrocefalia, 89-90
escalas para clasificarla, 88, 88*c*
punción lumbar, 27-28, 28*f*
vasoespasmo, 89
Subdural, hematoma, 93
Succímero para intoxicación por metales pesados, 157*c*, 159*c*
Sucralfato
gastropatías erosivas, 834
úlcera péptica, 833
Sudamericanas, fiebres hemorrágicas, **598**
Sueño
enfermedad del, **645**
África occidental, 645-646
África oriental, 645-646
fase anticipada del, síndrome, 230
higiene, 227
inadecuada, 227
no reparador, 227
parálisis, 229*c*, 230, 230*c*
trastornos, **226,** 289*c*
inducidos por fármacos, 1140*c*
mujeres, 1130
Suero, enfermedad, 201
inducida por fármacos, 1132*c*
Suicidio, 1078, 1080
intento, 130
prevención, 1104*c*-1105*c*
Sulfacetamida para infección ocular, 294
Sulfadiazina para toxoplasmosis, 647
Sulfadoxina-pirimetamina para paludismo, 638*c*
Sulfasalazina
artritis
enteropática, 907
psoriásica, 898
reactiva, 900
reumatoide, 887
enfermedad inflamatoria intestinal, 838
espondilitis anquilosante, 897
Sulfhemoglobinemia, 239
Sulfinpirazona para gota, 905
Sulfonamidas
indicaciones, 426*c*
intoxicación por, 146*c*
reacciones adversas, 428
resistencia, 426*c*
Sulfonilurea para diabetes mellitus, 944, 945*c*
Sulindac
pólipos de colon, 282
prevención de cáncer de colon, 1124
Sumatriptano
cefalea en brotes, 187
migraña, 185*c*-186*c*, 187*c*
Sunitinib
cáncer renal, 393
efectos adversos, 342*c*
Suprarrenal
adenoma, 934-935
carcinoma, 934-935
insuficiencia
paraneoplásica, **115**
primaria, 936
secundaria, 936
mieloneuropatía, 1030-1031
tumoración, 937*f*, **938**
Suprarrenales
enfermedades, **933**
hiperfunción, **934**
hipofunción, 936
glucocorticoides, **933**
Supraventricular
arritmia, 736
infarto de miocardio, 704
taquicardia, 720, 725*c*
intoxicación por, 134
Suramina para enfermedad del sueño, 645-646
Sustancias, abuso, 1104*c*
alcoholismo, **1095**
mujeres, 1130
narcóticos, **1099**
Sweet, síndrome, 201, 432

T

Tabaquismo, 369, 391-392
interrupción, 368, 374, 759, 761, 775, 1103, 1104*c*-1105*c*, 1118, 1124, **1126**
estrategia, 1126-1127
fecha para renunciar, 1126-1127
lineamientos prácticos, 1127, 1127*c*
métodos, 1127, 1127*c*
prevención, 1128
riesgos relativos de los fumadores actuales, 1126*c*
tos, 234-235
Tabes dorsal, 473, 1030
Tabun, 142*c*, 169-171
Tacrina
enfermedad de Alzheimer, 1000
intoxicación, 142*c*
Tacrolimús
inmunosupresión en trasplante renal, 799-800
miopatía inflamatoria, 1072
Tadalafilo para disfunción eréctil, 951
Takayasu, arteritis, **738, 892**
Talasemia, 325-326, 325*c*, 328

Talidomida
lepra, 547
mieloma múltiple, 361
Tallo cerebral
lesión, 219*c*, 220*c*
cerebral, respuestas evocadas auditivas, 298
Tamoxifeno
cáncer
endometrial, 397
mamario, 376, 378-379
tratamiento preventivo, 379, 1122
efectos adversos, 342*c*
melanoma, 365
Taquiarritmias, 209*c*, **720**
complejo QRS
ancho, 724*c*-725*c*
estrecho, 722*c*-723*c*
manifestaciones clínicas y ECG, 721*f*, 722*c*-725*c*, 726*c*
Taquicardia, 717
ventricular en entorchado (torsade de pointes), 725*c*
Tardía
discinecia, 223, 1092
fase del sueño, síndrome, 226, 230
Tarso, síndrome del túnel, 1064*c*
Taxanos para cáncer prostático, 401
Tazaroteno para psoriasis, 314
Td, vacuna, 503
Tdap, vacuna, 529, 1110*c*-1113*c*
Tejidos blandos, infecciones, **477**
anaerobias, 533
Clostridium, 531
grupo HACEK, 511
Klebsiella, 515
P. aeruginosa, 518
S. aureus, 490-491, 496
Telangiectasia, 313*c*
Telavancina para infecciones estafilocócicas, 494*c*
Temazepam, 1089*c*
intoxicación por, 143*c*
Temblor, **222**
esencial, 222, 222*c*
intencional, 222, 1002
parkinsonismo, 222, 222*c*
postural, 222
reposo, 222, 1002
Temozolomida para melanoma, 365
Temperatura, 199
Temporal, arteritis. *Véase* Arteritis, de células gigantes
Temsirolimús
cáncer renal, 393
efectos adversos, 342*c*
Tendinitis, **910**
calcificada, 910
Tendinoso, xantoma, 970
Tendinosos, reflejos, 219*c*
Tenecteplasa para trastornos trombóticos, 338
Taenia, *saginata,* 421, **655**
solium, **655**
Tenofovir para VIH y SIDA, 609*c*
Tensional, cefalea, 183*c*, 186
Teofilina
asma, 754-755
COPD, 761-762
intoxicación, 137*c*
Teratogénesis, quimioterapia contra el cáncer, 340-342
Teratoma, 393
Terazosina para hiperplasia prostática, 399
Terbinafina, **620**
Terbutalina, intoxicación, 136*c*
Terminal, paciente, **46**
anorexia, 52*c*
apnea, 53*c*
cuidados en las últimas horas, 50-51, 52*c*-53*c*
delirio, 50, 53*c*
depresión, 49-50
deshidratación, 52*c*
disfagia, 52*c*
disnea, 49, 53*c*
estertor de muerte, 52*c*
estreñimiento, 48
evolución clínica en los últimos días, 51*f*
fatiga, 52*c*
incontinencia, 53*c*
interrupción de la atención, 33
mucosas, 53*c*
náusea y vómito, 48
síntomas
físicos, 47, 47*c*
psicológicos, 47, 47*c*
tratamiento del dolor, 47
Terminales, cuidados, **46.** *Véase también* Terminal, paciente
Termorreguladora, prueba del sudor, 1016
Testicular, cáncer, **393,** 394*c*
síndromes paraneoplásicos, 405*c*
Testosterona
deficiencia, 947-949
tratamiento
deficiencia de andrógenos, 948
hipopituitarismo, 922*c*
Tetánica, inmunoglobulina, 529
Tétanos, 118, **528**
circunscrito, 529
generalizado, 528-529
neonatal, 528-529
refuerzo, 121
Tétanos y difteria, toxoide, 529
Tetraciclina
acné, 318
C. pneumoniae, 563
C. psitacci, 563
erradicación de *H. pylori,* 833*c*
paludismo, 109*c*, 638*c*
reacciones adversas, 424
seudoobstrucción intestinal, 843
sífilis, 474*c*
tularemia, 524
Tetracloruro de carbono, intoxicación por, 858
Tetralogía de Fallot, **677**
Tetratiomolibdato para enfermedad de Wilson, 978
Tiagabina
ansiedad generalizada, 1082
convulsiones, 994*c*
intoxicación, 143*c*
Tiamina
deficiencia, 43*c*
tratamiento para abstinencia alcohólica, 1098
Tiazolidinediona para diabetes mellitus, 945, 945*c*
Tic doloroso. *Véase* Trigémino, neuralgia
Ticarcilina-clavulanato
infecciones
anaerobias, 534*c*
urinarias, 819*c*

S. maltophilia, 518, 520*c*
septicemia y choque séptico, 65*c*
Ticlopidina para trastornos trombóticos, 338
Tics, **223**
Tifoidea. *Véase* Intestinal, fiebre
vacuna, 116*c*
Tifus
epidémico (transmitido por piojos), 110, **556**
matorrales, 110, 201, **557**
murino endémico (transmitido por pulgas), **556**
TIGAR-O, clasificación de pancreatopatías, 853*c*
Tigeciclina
infecciones
enterocócicas, 501
estafilocócicas, 493, 494*c*
Klebsiella, 515
Timectomía, 1066
TIMI, clasificación del riesgo, 709-710, 711*f*
Timo, miastenia grave, **1065**
Timolol
intoxicación, 140*c*
prevención de infarto de miocardio, 709
Timoma, 409*c*
Timpánica, perforación de la membrana, 298-300
Timpanometría, 298
Tinción, 411
Tinidazol
amebosis, 461
erradicación de *H. pylori,* 833*c*
tricomonosis, 464
uretritis en varones, 463
Tinzaparina para tromboembolia venosa, 770
Tiña, 317
cabeza, 317
cuerpo, 311*f*, 317
pies, 310*f*, 311*f*
uñas, 317
versicolor (pitiriasis), 311, 631
Tiocianato, efectos adversos, 734
Tioguanina, 341*c*
Tioridazina
delirio, 50*c*
dosis y efectos adversos, 138*c*, 139*c*, 1091*c*
Tiotixeno, 1091*c*
Tipranavir para VIH y SIDA, 614*c*
Tirofibán
angina inestable, 711
infarto de miocardio, 711
trastornos trombóticos, 338
Tiroidea
pruebas de función, 929
tormenta, 928, 930
Tiroideas, enfermedades, **925**
adenoma tóxico, **932**
bocio multinodular tóxico, **931**
bocio no tóxico, **931**
hipotiroidismo, **926**
inducidas por fármacos, 1132*c*
neoplasias, **932**
síndrome eutiroideo enfermo, **930**
tirotoxicosis, **928**
Tiroidectomía, 932
Tiroideo
adenoma, **932**
carcinoma, **932**
nódulo, 933*f*
Tiroides, hormona estimulante, 917, 918*f*
deficiencia, 919*c*, 922, 922*c*
hipersecreción, 919*c*, **921**
Tiroiditis
silenciosa, 928-930
subaguda, 928-930, 930*f*
Tirotóxica, crisis, 928, 930
Tirotoxicosis, 925, **928,** 929*f*
inducida por amiodarona, **931**
Tiroxina, **925**
hipopituitarismo, 922*c*
Tizanidina
esclerosis múltiple, 1041
intoxicación, 139*c*, 144*c*
TNM, estadificación
cáncer
mamario, 376, 377*c*-378*c*
pulmonar, 369, 370*c*-371*c*
Tobillo-braquial, índice, 661, 739
Tobramicina
indicaciones, 426*c*
neumonía, 767*c*
osteomielitis, 485*c*
P. aeruginosa, 519*c*
resistencia, 426*c*
septicemia y choque séptico, 65*c*
Tocoferol α, prevención del cáncer prostático, 1124
Tolcapona para enfermedad de Parkinson, 1004
Tolfenámico, ácido, para migraña, 185*c*
Tolnaftato para dermatofitosis, 317
Tolosa-Hunt, síndrome, 1025
Tomografía computadorizada
accidente vascular cerebral, 80, 85
cardiopatías, 672*c*, 673
coma, 79
hemorragia subaracnoidea, 88
hepatobiliar, 270, 846
hipertensión intracraneal, 91
indicaciones, **24**
intoxicación por, 133
neumopatías, 751
neuroimágenes, 986, 987*c*
osteomielitis, 484*c*
utilidad, **24**
Topiramato
convulsiones, 992*c*-993*c*, 994*c*
intoxicación por, 143*c*
prevención de la migraña, 188*c*
Topoisomerasa, inhibidores, 341*c*
Topotecano, 341*c*
Torácica
cirugía con video, 752, 775
pared
dolor, 175*c*, 176*f*, 178
enfermedad, 231, 748*c*, 782
sonda, 778, 780
Torácico, dolor, **175**
causas, 175-178, 175*c*
diagnóstico diferencial, 176*f*
estrategia, 177*f*, 178
infarto del miocardio, 700
no cardiaco, **250**
Torácico superior, estrecho, síndrome, 1063*c*
arterial, 198
controvertido, 198
neurógeno verdadero, 198
Toracocentesis, **26,** 26*f*, 752
Toracostomía, sonda de, 778
Tórax, radiografías
cardiopatía congénita, **674**
corazón pulmonar, 735
embolia pulmonar, 770

Tórax, radiografías (*continuación*)
enfermedades
pericárdicas, **688**
respiratorias, 751
hemoptisis, 237
indicaciones, **22**
miocardiopatía, **684,** 684*c*
miocarditis, 687
neumonía, 765
neumopatía intersticial, 774
radiografía normal, 23*f*
síndrome de la vena cava superior, 112
utilidad, **22**
valvulopatía cardiaca, **678**
Torsemida para insuficiencia cardiaca, 733*c*
Tortícolis, 223
Tos, **233**
cefalea por, 189
inducida por fármacos, 1136
tratamiento, 235, 236*f*
valoración, 234-235, 234*f*
Tos ferina, **509**
fase
catarral, 510
convaleciente, 510
paroxística, 510
Tositumomab
efectos adversos, 342*c*
linfoma folicular, 357
Total, irrigación intestinal, 135, 147*c*, 151*c*
Tourette, síndrome, 223
Toxemia del embarazo, **826**
Tóxica, necrólisis epidérmica, 477
inducida por fármacos, 1134*c*
Tóxicas, granulaciones, 322
Tóxico
adenoma, **932**
choque, síndrome de, 108*c*, 110, 200
dengue, 599
estafilocócico, 490, 492, 496
estreptocócico, 497, 498*c*, 499
Toxicología
centro, 123, 160
valores de referencia de los análisis, 1157*c*-1159*c*
Toxocara canis. Véase Larva migratoria
Toxoplasmosis, **646**
congénita, 646-647
diagnóstico, 420*c*
embarazo, 646
neumonía, 646
ocular, 647
prevención, 647
sistema nervioso central, 646
Tracoma, 294, **561**
Tramadol
abuso de narcóticos, **1099**
dolor, 36*c*-37*c*
intoxicación, 152*c*
osteoartritis, 902
Trandolaprilo para insuficiencia cardiaca, 733*c*
Tranilcipromina, 138*c*, 1087*c*
Transaminasas, 268, 268*c*
Transcriptasa inversa, inhibidores para VIH y SIDA, 606, 607*c*, 610*c*
Transesfenoidal, cirugía, 919, 934
Transfusiones, tratamiento, **44**
complicaciones, 44, 45*c*
componentes del plasma, **45**
leucemia, 346
sangre entera, **44**
transfusión
autóloga, **45**
paquete globular, **44**
plaquetaria, **45**
Transitoria
hipogammaglobulinemia infantil, 884
ceguera monocular, 215
isquemia, **79,** 83*f*
Transposición completa de los grandes vasos, **677**
Transretinoico, ácido, para leucemia mielógena aguda, 346
Transtubular, gradiente de potasio, 10, 11*f*, 13*f*
Transuretral
resección prostática, 399
termoterapia con microondas, 399
Transyugular, cortocircuito portosistémico intrahepático, 263, 272, 874
Traqueobronquitis
M. catarrhalis, 510
RSV humano, 582
Trasplante, receptores
citomegalovirus, 573
infecciones, **436,** 800
Trastuzumab
cáncer mamario, 379
efectos adversos, 342*c*
Trazodona
dosis y efectos adversos, 1087*c*
estrés postraumático, 1083
Trematodos, infestación, **653**
Treponema pallidum. Véase Sífilis
Treponematosis endémica, **551**
Treprostinilo para hipertensión pulmonar, 745
Tretinoína, 342*c*
Triamcinolona
asma, 755
preparaciones a base de esteroides, 938-939, 938*c*
tos, 235
Triamtereno
edema, 243*c*
hipertensión, 695*c*
Triazolam
dosis y acción, 1089*c*
insomnio, 228
intoxicación, 143*c*
Triazoles, **619**
dermatofitosis, 317
Tricíclicos, antidepresivos, 1086*c*, 1088
intoxicación, 141*c*, 149*c*, 152*c*, 153*c*
polineuropatía, 1061
prevención de la migraña, 184
síndrome de intestino irritable, 842*c*
Triclabendazol para fasciola hepática, 654
Tricloroacético, ácido, para infección por VPH, 476
Tricomonosis, 464
Tricuspídea
endocarditis, 442
estenosis, 662*c*, **683**
insuficiencia, 662*c*, **683**
Tricuspídeo, prolapso, 662*c*
Trientina para enfermedad de Wilson, 978
Trifluoperazina, 1091*c*
Trifluorotimidina para HSV, 568*c*
Trigémino
nervio, 982
rama sensitiva, 1020*f*
neuralgia, 189, **1020**
neuropatía, 1021, 1021*c*

Triglicéridos, **968**
Trihexifenidilo
distonía, 223
enfermedad de Parkinson, 1004
Trimetoprim para prevención de infecciones urinarias, 817
Trimetoprim-polimixina para infecciones oculares, 294
Trimetoprim-sulfametoxazol
Aeromonas, 516
B. cepacia, 518, 520*c*
brucelosis, 523
ciclosporiasis, 456
cistitis, 818*c*
diverticulitis, 842
E. coli, 514
exacerbación de la COPD, 763
fiebre Q, 559
fiebre tifoidea, 457
indicaciones, 426*c*
infección por mordeduras de animales, 119*c*
infecciones
estafilocócicas, 493, 494*c*, 496
estreptocócicas, 501
urinarias, 819*c*
tratamiento preventivo, 817
isosporosis, 456
legionelosis, 522
Listeria, 508
mordedura de serpiente, 120*c*
nefrolitiasis, 828*c*
nocardiosis, 536, 536*c*
peste, 526
Pneumocystis, 634, 634*c*
tratamiento preventivo, 635, 635*c*
prevención
peritonitis, 449
toxoplasmosis, 647
resistencia, 426*c*
S. maltophilia, 518, 520*c*
sinusitis, 303*c*
tos ferina, 510
Trimetrexato para *Pneumocystis,* 634*c*, 635
Trioleína, prueba del aliento, 256
Tripanosomosis, 421, **644**
Triple-H, tratamiento para hemorragia subaracnoidea con vasoespasmo, 89
Triptanos
intoxicación, 152*c*
migraña, 185*c*
Triptófano, intoxicación, 152*c*
Triquinelosis, **648**
Trismo, 528
Tritio, contaminación, 174
Triyodotironina, **925**
Trofozoíto, 636
Trombocitopenia, **332,** 333*f*
inducida por fármacos, 332, 344, 1135*c*
Trombocitopénica, púrpura
idiopática, 332, 335
tratamiento, 335
trombótica, 333, 335, 459, 824-826
Trombocitosis, **333**
esencial, **351**
Tromboflebitis superficial, **740**
Trombolítico, tratamiento
accidente vascular cerebral, 83
embolia arterial, 739
Trombosis venosa profunda, **741, 769**
causas, 741, 741*c*
prevención, 731, 741
trastornos trombóticos, **336**
tratamiento, 336-338, 337*c*, 741, 770-772
Trombótica, microangiopatía, **824,** 825*c*
Trombóticos, trastornos, **336**
tratamiento, 336-338, 337*c*
Troponinas cardiacas específicas, 700-701
Trousseau, signo, 963
Tuberculina, prueba cutánea, 539
Tuberculosis, **538**
ascitis, **271,** 273*c*
brucelosis frente a, 523, 523*c*
extrapulmonar, 539-540
genitourinaria, 540
hospitalaria, 432
lesión pleural, 539, 780
meningitis, 540
miliar, 540
ósea, 540
pericarditis, 540
posprimaria, 539
prevención, 542
primaria, 539
pulmonar, 539
resistente a múltiples fármacos, **538**
trastornos digestivos, 540
tratamiento, 541-542, 543*c*
infección latente, 542, 544*c*-546
VIH y SIDA, 538-540, 542, 545*c*-546*c*
Tuberoeruptivo, xantoma, 974
Tuberosa, esclerosis y linfangioleiomiomatosis, 774
Tuberoso, xantoma, 970
Tubo digestivo
cáncer, **379**
descontaminación del, 135
función normal, **253,** 1167*c*
hemorragia, **259**
alta, 260-263, 261*f*
anemia, 326
baja, 261-263, 262*f*
inducida por fármacos, 1138*c*
telangiectasias, 263
tumor de células del estroma, 380
Tubo digestivo, enfermedades
angiodisplasia del colon, **843**
cirrosis, **868**
colangitis esclerosante primaria, **848**
colecistitis
aguda, **845**
crónica, **847**
coledocolitiasis y colangitis, **847**
colelitiasis, **844**
diarrea infecciosa, **451**
diverticulosis, **841**
dolor, 175*c*, 176*f*, 179*c*
enfermedad inflamatoria intestinal, **836**
gastropatías, **834**
hepatitis
aguda, **854**
crónica, **859**
hipertensión portal, **872**
inducidas por fármacos, 1137*c*-1138*c*
infecciones en pacientes con mala respuesta inmunitaria, 434, 436*c*
insuficiencia hepática, **858**
Listeria, 507
náusea y vómito, 245*c*
pancreatitis, **849**

Tubo digestivo, enfermedades (*continuación*)
parásitos intestinales, 421
pérdida de peso, 247, 248*c*
pólipos de colon, **383**
seudoobstrucción intestinal, **842**
síndrome de intestino irritable, **836**
síndrome de Zollinger-Ellison, **835**
tuberculosis, 540
tumores
endocrinos, **389**
gástricos, **381**
hepáticos, **388**
intestino delgado, **382**
úlcera péptica, **831**
várices esofágicas, **873**
vascular, **843**
viajeros, 1117
virus del sarampión, 585
Tubulinas, venenos, 341*c*
Tubulointersticial
enfermedad, **808**
síndrome de nefritis y uveítis, 811
Tularemia, 106, 118, 201, 478, **524**
como arma biológica, 165*c*, 166
oculofaríngea y digestiva, 524
oculoglandular, 524
pulmonar, 524
tifoídica, 524
tratamiento, 165*c*, 524-525
ulceroglandular y glandular, 524
Tumor, genes supresores, 339
Tumor (lesión cutánea), 313*c*
Tumoral, lisis, síndrome de, **116,** 359
Tumorectomía, 376
Túnel del carpo, síndrome, 1055, 1062*c*
Turcot, síndrome, 384, 384*c*
Turner, signo, 849
Turno, trabajo por, 226, 230
Tzanck, preparación, 311-313

U

Úlcera (lesión cutánea), 313*c*
cutánea, 201, 478
genital, **466,** 467*c*
Ulcerosa, colitis, **837**
epidemiología, 836, 836*c*
manifestaciones extraintestinales, 838
tratamiento, 838, 839*f*, 840
Undecilénico, ácido, para dermatofitosis, 317
Ungueales, lesiones, 311
Uratos, nefropatía por, 903
Urea, prueba del aliento, 832, 832*c*
Ureaplasma, **471**
Ureasa, prueba rápida de, 832, 832*c*
Ureidopenicilina para colecistitis, 847
Uremia, 276, 794, **795**
Urémico, síndrome, **795**
Ureteral, obstrucción, 830
Uretral, síndrome, **464**
Uretritis, **815**
clamidia, 471
gonococo, 464, 468
mujeres, **464**
no gonocócica, 463, 471, 482
tratamiento, 463, 816-817
varones, **463**
Urgencia, anticoncepción de, 957
Urgencias médicas, **55**
accidente vascular cerebral, **79**
anafilaxia, **116**
bioterrorismo, **160**
cetoacidosis diabética, **100**
choque, **58**
séptico, **63**
colapso cardiovascular, **55**
coma hiperosmolar, **100**
compresión de médula espinal, 94
congelación, **128**
edema pulmonar agudo, **66**
estado epiléptico, **98**
estupor y coma, **74**
hemorragia subaracnoidea, **88**
hipertensión intracraneal, **90**
hipoglucemia, **103**
hipotermia, **127**
infecciones, **105**
insuficiencia respiratoria, **71**
intoxicaciones, 117, **130**
mordeduras, venenos y picaduras, **117**
oncológicas, **112**
síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, **69**
sobredosis de fármacos, **130**
traumatismo craneoencefálico, **90**
Úrico, ácido
cálculos, 827, 828, 904
sustancias que lo reducen, 905
Uricosúricos para gota, 905
Urinaria
incontinencia, en paciente terminal, 53*c*
obstrucción, 786*c*, 788, **829,** 839*f*
inducida por fármacos, 1138*c*
retención, 399
Urinarias, infecciones, 786*c*, 787, 815
aguda, **815**
bacterias intestinales gramnegativas, 506
candidosis, 620
causas, 815, 818*c*-819*c*
complicadas, 819*c*
E. coli, 513
enterococos, 500
estreptocócica, 500
hospitalaria, 429, 430*c*
Klebsiella, 515
P. aeruginosa, 518, 520*c*
pacientes con cáncer, 434
prevención, 817
Proteus, 515
S. aureus, 492
tratamiento, 816-817, 818*c*-819*c*
vinculada a la sonda, 816
Urinarios, cálculos inducidos por fármacos, 1138*c*
Urogenital, aparato, 416*c*
Uroquinasa para trastornos trombóticos, 338
Ursodesoxicólico, ácido
cirrosis biliar primaria, 871
colangitis esclerosante primaria, 849
Urticaria, 201, **319, 878**
clasificación, 878, 878*c*
inducida por fármacos, 1134*c*
UV-B, fototerapia, para pitiriasis rosada, 314
Uveítis, 294
Uvulopalatofaringoplastia, 784

V

Vacunación, **1107**
paciente con mala respuesta inmunitaria, 438*c*, **439**
recomendaciones, 1104*c*-1105*c*

régimen
adultos, 1112*c*-1115*c*
niños, 1108*c*-1111*c*
viajeros, **1107,** 1116*c*
Vacunas. *Véase* Vacunación
sistema para informar sobre efectos adversos, 1107
Vaginal, secreción, 464
Vago, nervio, 984
estimulación del, 1079
trastornos, 1024
Vagotomía para úlcera péptica, 833*c*
Valaciclovir
HSV, 475, 479*c*, 567*c*-568*c*, 569
parálisis de Bell, 1022
Valdecoxib para dolor, 36*c*-37*c*
Valganciclovir
citomegalovirus, 574
esofagitis vírica, 252
Valle Rift, fiebre del, 598
Valproato y ácido valproico
convulsiones, 992*c*-993*c*, 994*c*
dosis y efectos adversos, 1092*c*
estado epiléptico, 99*f*
intoxicación, 143*c*
mioclono, 224
poshipóxico, 98
prevención de la migraña, 188*c*
trastorno bipolar, 1080
Valsalva
índice, 1016
maniobra, 663*c*, 1016
Valsartán
hipertensión, 695*c*
infarto de miocardio, 704
insuficiencia cardiaca, 733*c*
Valvulopatía cardiaca, **678**
ecocardiografía, 670, 671*f*, 672*c*
soplos, 662*c*
Vancomicina
absceso
cerebral, 109*c*, 1051
epidural, 109*c*
artritis infecciosa, 482
C. difficile, 461-462
endocarditis
bacteriana aguda, 109*c*
infecciosa, 443, 444*c*-445*c*, 446
eritroderma, 108*c*
fascitis necrosante, 480*c*
indicaciones, 426*c*
infecciones
enterocócicas, 501
estafilocócicas, 493, 494*c*-495*c*, 496
neumocócicas, 488
Staphylococcus aureus resistente a meticilina, 479*c*
meningitis bacteriana, 108*c*, 1046*c*, 1047*c*
neumonía, 766*c*, 767*c*
osteomielitis, 485*c*
peritonitis, 449
piomiositis, 481
púrpura fulminante, 108*c*
reacciones adversas, 424
resistencia, 426*c*
septicemia
posesplenectomía, 107*c*
y choque séptico, 65*c*, 107*c*
síndrome de choque séptico, 108*c*
Vardenafil para disfunción eréctil, 951
Vareniclina para renunciar al tabaquismo, 1127
Varicela, **569.** *Véase también* Varicela-zoster, virus
como arma biológica, 163-166, 164*c*
hemorrágica, 166
maligna, 166
microbiología y manifestaciones clínicas, 163-166
tratamiento, 164*c*, 166
vacuna, 571, 1108*c*-1112*c*, 1114*c*
y prevención, 166
Varicela-zoster
inmunoglobulina, 571
vacuna, 438*c*
virus, **569**
pacientes con mala respuesta inmunitaria, 570
problemas epidemiológicos y nacientes, 431-432
varicela, **569**
zoster, **570**
Varicocele, 950
Vascular
cortocircuito anatómico, 239
demencia, 996*c*, 997*c*, 998, **1000**
malformación, mielopatía en, 1029, 1030*f*
trastornos del tono, 208, 209*c*
Vasculitis, 319, **981**
complicaciones renales, 826
cutánea, 319, 892
estrategia, 982, 893*f*
neuropatía, 1061
síndrome de vasculitis
primaria, 891-892
secundaria, 892
situaciones que la simulan, 894*c*
tratamiento, 319, 893-894
urticarial, 319
Vasculopatía
anormalidades cutáneas, **318**
cefalea, 183*c*
digestiva, **843**
dolor abdominal, 179*c*
malabsorción, 259*c*
periférica, **738**
Vasoconstrictores para insuficiencia cardiaca, 734*c*
Vasodilatadores
hipertensión pulmonar, 745
infarto de miocardio, 705, 705*c*, 708
insuficiencia
aórtica, 683
cardiaca, 734, 734*c*
Vasoespasmo en hemorragia subaracnoidea, 89
Vasoespásticos, trastornos, 740
Vasopresina, 923
antagonistas, para hiponatriemia, 7
choque, 62, 62*c*
deficiencia, 922*c*
insuficiencia cardiaca, 734*c*
intraarterial, para diverticulosis, 263
Vasos sanguíneos, defectos de la pared, **334**
Vena cava
inferior, filtro, 772
superior, síndrome, **112**
Venezolana, encefalitis equina, 596*c*-597*c*, 598
Venlafaxina
dolor, 36*c*-37*c*
dosis y efectos adversos, 1086*c*
síntomas menopáusicos, 957
Venosa
insuficiencia crónica, **741**
tromboembolia, **769**
inducida por fármacos, 1136*c*

Venosas, enfermedades, **740**
Ventilación
asistencia-control, 72, 73*c*
trastornos, **781**
Ventilación y perfusión
desigualdad entre, 750
gammagrafía pulmonar, 743, 770
Ventilatoria, función, alteraciones, 747-748
extraparenquimatosa, 748, 748*c*
obstructiva, 747-748, 748*c*
parenquimatosa, 748, 748*c*
restrictiva, 747-748
Ventilatorio, apoyo
complicaciones, 74
cuidados del paciente conectado al respirador, 31-32
desconexión del respirador, 32
después de la exposición a una sustancia neurotóxica, 169
durante las exacerbaciones de la COPD, 763
esclerosis lateral amiotrófica, 1013
insuficiencia respiratoria, 72-74, 73*c*
manejo del paciente conectado al respirador mecánico, 72-74
modos de respiración mecánica, 32
paciente grave, **30**
respiración mecánica, **30**
síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del adulto, 70-71, 70*f*
Ventricular
aneurisma
infarto de miocardio, 708
seudoaneurisma, 708
verdadero, 708
fibrilación, 721*f*, 724*c*
infarto de miocardio, 704
tratamiento, 57*f*
taquicardia, 720, 721*f*, 724*c*, 726*c*
hipotensiva, 57, 57*f*
infarto de miocardio, 704
intoxicaciones, 134-135
Ventriculares
arritmias, en infarto de miocardio, 704
extrasístoles, 724*c*
Ventrículo
derecho, presión sistólica, 669
izquierdo, función, valoración por cardiología nuclear, 671, 672*c*
Ventriculoencefalitis por citomegalovirus, 573
Veraniega, gripe, 589-590
Verapamilo
angina
de pecho, 715
inestable, 711
arritmias, 736, 738*c*
supraventriculares, 704
disección aórtica, 738
estenosis mitral, 678
fibrilación auricular, 726
hipertensión, 695*c*, 696-698
infarto de miocardio, 711
intoxicación por, 140*c*
miocardiopatía hipertrófica, 686
prevención
cefalea en brotes, 187
migraña, 184, 188*c*
síndrome de Wolff-Parkinson-White, 729
taquiarritmias, 722*c*-724*c*
Verruga (lesión cutánea), 528
peruana, 526*c*, **527**
plana, 310*f*
vulgar, 311*f*
Verrugas, **317**
Verrugoso, carcinoma, 366
Vertebral, fractura, 192
Vertebrales, metástasis, 192
Vertebrobasilar, insuficiencia, 215
Vértigo, **211,** 214*c*, 297
central, 213, 213*c*
fisiológico, 212
patológico, 212
periférico, 212-213, 212*c*
pruebas provocadoras para reproducirlo, 211
psicógeno, 213
Vesical, cáncer, **391**
Vesicantes, **168**
Vesícula (lesión cutánea), 313*c*, 477
Vesiculobulosas, erupciones, 200
Vestibular
neuritis, 212
pruebas de la función, 211
Vestibulares, trastornos
inducidos por fármacos, 1139*c*
vértigo, **211**
Viajero, diarrea del, **451,** 454
prevención, 1117
Viajeros
embarazadas, 1117
enfermedades
digestivas, 1117
de transmisión sexual, 1117
infectados por el VIH, 1117
prevención
enfermedades transmitidas por insectos, 1116
paludismo, 1116
problemas al regresar, 1117-1118
vacunas, **1107,** 1116*c*
Vías respiratorias, obstrucción
disnea, 231, 233
inducida por fármacos, 1136*c*
Vibrio cholerae. Véase también Cólera
no-01, **453**
Vibrio parahaemolyticus, **453**
Vibrio vulnificus, 110, 477
Vidarabina para HSV, 568*c*
VIH
inhibidores de entrada, 606, 614*c*-615*c*
vacuna, 618
VIH y SIDA, **600**
depresión, 1078
diagnóstico, 603, 603*f*
enfermedad sintomática, 605
epidemiología, 601
etiología, 600-601
fiebre de origen desconocido, 199-200
fisiopatología e inmunopatogenia, 601-602
infección
asintomática, 605
avanzada, 602
crónica y persistente, 601-602
primaria, 601-602
infecciones por citomegalovirus, 573-574
infecciones secundarias, 605, 617
manifestaciones clínicas, 604-605, 604*c*
mielopatía vacuolar, 1029
mujeres, 1129
neoplasias, 605
Pneumocystis, infección por, **633**

prevención, 618, 1104*c*
profesionales de la atención de la salud y, 617-618
profilaxis posterior al contacto, 617-618
respuesta inmunitaria al VIH, 602
síndrome retrovírico agudo, 604-605
tratamiento, **605**
antirretrovírico, 606-617, 607*c*-615*c*, 617*c*
prevención de infecciones secundarias, 617
principios, 616*c*
tuberculosis y, 538-540, 542, 545*c*-546*c*
viajeros infectados, 1117
vigilancia por laboratorio, 603-604
Vinblastina
cáncer
pulmonar, 371
vesical, 392
efectos adversos, 341*c*
Vincent, angina, 532
Vincristina
cáncer gástrico, 381
efectos adversos, 341*c*
leucemia linfoblástica aguda y linfoma linfoblástico, 359
linfoma y leucemia de Burkitt, 359
mieloma múltiple, 361
púrpura trombocitopénica idiopática, 335
Violencia doméstica, 1130
VIPoma, 389, 390*c*, 391
Víricas
fiebres hemorrágicas
como armas biológicas, 165*c*, 166-167
tratamiento, 165*c*
infecciones
diagnóstico, **411**
obtención y transporte de muestras, 418*c*
Virilización, 955
Viruela
mayor, 163-166
menor, 163-166
Visceral
absceso, **450**
espasmo, 179*c*
Viscerales, lumbalgia en enfermedades, 193, 193*c*
Visual, agudeza, 215
Visuales, mapa de los campos, 215, 216*f*
Vitamina A
aporte complementario
prevención del cáncer de cabeza y cuello, 1125
sarampión, 585
deficiencia, 43*c*
Vitamina B_{12}, deficiencia, 657, 998, 1030, 1061
anemia, 325, 328
Vitamina C
aporte complementario
degeneración macular, 296
nefrolitiasis, 828*c*
deficiencia, 43*c*
Vitamina D
complementos
colangitis esclerosante primaria, 848
osteomalacia, 968
osteoporosis, 967
psoriasis, 314
deficiencia, 963, 968
Vitamina E
aporte complementario
degeneración macular, 296
síntomas menopáusicos, 957
deficiencia, 43*c*, 1009
Vitamina K
aporte complementario
deficiencia de vitamina K, 335
inversión de warfarina, 336
deficiencia, 43*c*, 334, 335
Vitaminas
tratamiento de las deficiencias vitamínicas, 43*c*
valores de referencia para los análisis, 1160*c*
Vitíligo, 310*f*
Vítrea, hemorragia, 216
Vítreo, desprendimiento, 215-216
Viuda negra, mordedura, 125
Volumen
circulante efectivo, 3, 3*c*
regulación, 3*c*
sanguíneo, alteraciones, 209*c*
valoración, 4*f*
Vómito. *Véase* Náusea y vómito
von Hippel-Lindau, enfermedad, 392
von Willebrand, enfermedad, 334-335
Voriconazol, **619**
aspergiliosis, 623, 624*c*
fusariosis, 632
Vulvovaginales, infecciones, **464**
VX, gas, 142*c*, 169-171

W

Waldenström, macroglobulinemia, 807*c*
Warfarina
anomalías venosas, 741
estenosis mitral, 678
fibrilación auricular, 726, 929
hipertensión pulmonar, 736, 745
miocardiopatía dilatada, 685
prevención
apoplejía, 85, 87*c*
trombosis venosa profunda, 741
trastornos trombóticos, 336-337
tromboembolias venosas, 770-771
trombosis de la vena renal, 821
Weber, prueba, 298
Wegener, granulomatosis, 807*c*, **891**
Weil, síndrome, 552
Wernicke
afasia, **224,** 225*c*
encefalopatía, 1097
WFNS, escala, para hemorragia subaracnoidea, 88*c*
Whipple
enfermedad, **907**
tríada, 103, 104*f*, 389
Wilson, enfermedad, **978**
Winter, fórmula, 16
Winterbottom, signo, 645
Wolbachia, endosimbionte, 652-653
Wolff-Parkinson-White, síndrome, 668*c*, 720, 721*f*, 729
Wood, examen con lámpara de, 312
Wuchereria bancrofti. Véase Filariosis

X

Xantelasma, 970
Xantoma, 970, 973-974
Xerostomía, 890-891
D-Xilosa
prueba de absorción, 256
prueba de excreción urinaria, 852

Y

Yersinia pestis. Véase Peste
Yersiniosis, **459**

Yodo
deficiencia, 926*c*, 931
exceso, 928
radiactivo, bioterrorismo, 174
Yodoquinol para amebosis, 460
Yugular
pulso venoso, **661,** 662*f*
síndrome del agujero, 1024

Z
Zafirlukast
asma, 735
urticaria y angioedema, 879
Zalcitabina para VIH y SIDA, 608*c*
Zaleplón
insomnio, 228
intoxicación por, 143*c*
Zanamivir para gripe, 579, 579*c*
tratamiento preventivo, 580-581
Zap70, deficiencia de la cinasa, 883
Zidovudina
leucemia y linfoma de células T del adulto, 260
VIH y SIDA, 607*c*
Zieve, síndrome, 868
Zinc
aporte complementario
degeneración macular, 296
encefalopatía hepática, 875
enfermedad de Wilson, 978
deficiencia, 43*c*
Ziprasidona
dosis y efectos adversos, 1091*c*
esquizofrenia, 1081
Zoledronato
hipercalciemia, 113, 406, 962*c*
osteoporosis, 967
Zollinger-Ellison, síndrome, 389, 390*c*, **835,** 835*c*
Zolmitriptano para migraña, 185*c*, 187*c*
Zolpidem
insomnio, 228
intoxicación por, 143*c*
Zonisamida
convulsiones, 994*c*
intoxicación, 143*c*
Zoster oftálmico, 570-571