

18ª edición

HARRISON

MANUAL DE MEDICINA

LONGO

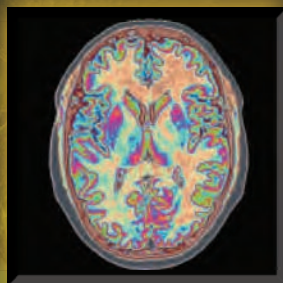
FAUCI

KASPER

HAUSER

JAMESON

LOSCALZO



**Mc
Graw
Hill**
Education

18ª edición



HARRISON

MANUAL DE
MEDICINA

Editores

Dan L. Longo, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School;
Senior Physician, Brigham and Women's Hospital;
Deputy Editor, *New England Journal of Medicine*,
Boston, Massachusetts; Adjunct Investigator,
National Institute on Aging, National Institutes of Health,
Bethesda, Maryland

Anthony S. Fauci, MD, ScD(HON)

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

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, Massachusetts

Stephen L. Hauser, MD

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

J. Larry Jameson, MD, PhD

Robert G. Dunlop Professor of Medicine; Dean, University
of Pennsylvania Perelman School of Medicine;
Executive Vice-President, University of Pennsylvania Health System,
Philadelphia, Pennsylvania

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,
Massachusetts

18ª edición



HARRISON

MANUAL DE MEDICINA

Editores

Dan L. Longo, MD

Anthony S. Fauci, MD

Dennis L. Kasper, MD

Stephen L. Hauser, MD

J. Larry Jameson, MD, PhD

Joseph Loscalzo, MD, PhD

Traducción:

Saúl Lira Albarrán

José Rafael Blengio Pinto

Patricia Talamás Rohana

José Luis González Hernández

Martha Elena Araiza Martínez

Anahí Hurtado Chong

Ana María Pérez Tamayo Ruiz



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

Director editorial: Javier de León Fraga
Editora de desarrollo: Norma Leticia García Carbajal
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 personales y profesionales 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.



DERECHOS RESERVADOS © 2013, respecto a la primera edición en español por,
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.
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. No. 736

ISBN: 978-1-4562-1720-4

Obra original: *Harrison. Manual de medicina* © 2013,
respecto a la decimaoctava edición en español, por McGraw-Hill Interamericana editores, S.A. de C.V.

ISBN edición original: 978-607-15-0950-5

Translated from the eighteenth English edition of:
Harrison's. Manual of Medicine.
Copyright © 2013, 2009, 2005, 2002, 1998, 1995, 1991, 1988 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All Rights Reserved
ISBN: 978-0-07-174519-2

CONTENIDO

Colaboradores	xiii
Comité asesor para la revisión científica de la edición en español	xv
Prefacio	xvii
Agradecimientos	xviii

SECCIÓN 1 Atención del paciente hospitalizado

1 Valoración inicial e indicaciones de hospitalización para el paciente de medicina general.	1
2 Electrólitos y equilibrio acidobásico	3
3 Imágenes diagnósticas en medicina interna.	26
4 Procedimientos que los internistas realizan a menudo.	30
5 Principios de medicina de cuidados intensivos.	35
6 Dolor y su tratamiento	40
7 Valoración del estado nutricional	46
8 Nutrición entérica y parenteral	49
9 Transfusión y aféresis.	51
10 Cuidados paliativos y terminales	54

SECCIÓN 2 Urgencias médicas

11 Colapso cardiovascular y muerte súbita.	65
12 Estado de choque.	69
13 Septicemia y estado de choque séptico	74
14 Edema pulmonar agudo	78
15 Síndrome de dificultad respiratoria aguda	80
16 Insuficiencia respiratoria	83
17 Confusión, estupor y coma	86
18 Apoplejía.	93
19 Hemorragia subaracnoidea.	103
20 Aumento de la presión intracraneal y traumatismo craneoencefálico.	105
21 Compresión de la médula espinal.	112
22 Encefalopatía hipóxica isquémica.	114

23	Estado epiléptico	116
24	Cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar	118
25	Hipoglucemia	122
26	Urgencias en enfermedades infecciosas	125
27	Urgencias oncológicas	133
28	Anafilaxis	138
29	Mordeduras, venenos, picaduras e intoxicaciones provenientes de organismos marinos	139
30	Hipotermia y congelación	151
31	Mal de las alturas	155
32	Intoxicación y sobredosis de fármacos	159
33	Bioterrorismo	191

SECCIÓN 3

Síntomas iniciales frecuentes

34	Fiebre, hipertermia y exantema	209
35	Fatiga generalizada	214
36	Pérdida de peso	218
37	Dolor de tórax	221
38	Palpitaciones	225
39	Disnea	226
40	Cianosis	229
41	Tos y hemoptisis	231
42	Edema	235
43	Dolor abdominal	239
44	Náuseas, vómito e indigestión	244
45	Disfagia	248
46	Diarrea, estreñimiento y malabsorción	253
47	Hemorragia de tubo digestivo	261
48	Ictericia y valoración de la función hepática	266
49	Ascitis	275
50	Linfadenopatía y esplenomegalia	278
51	Anemia y policitemia	283
52	Hiperazoemia y anomalías urinarias	287
53	Dolor y edema de articulaciones	294
54	Dolor de espalda y cuello	298

55	Cefalea	307
56	Síncope	316
57	Mareo y vértigo	320
58	Pérdida visual aguda y diplopía	324
59	Debilidad y parálisis	328
60	Temblor y discinesias	332
61	Afasias y trastornos relacionados	335
62	Trastornos del sueño	337

SECCIÓN 4 Oftalmología y otorrinolaringología

63	Trastornos frecuentes de la visión y la audición	343
64	Sinusitis, faringitis, otitis y otras infecciones de las vías respiratorias altas	353

SECCIÓN 5 Dermatología

65	Exploración general de la piel	363
66	Trastornos cutáneos frecuentes	367

SECCIÓN 6 Hematología y oncología

67	Examen de frotis sanguíneos y médula ósea	375
68	Trastornos de los eritrocitos	377
69	Leucocitosis y leucopenia	384
70	Trastornos hemorrágicos y trombóticos	387
71	Quimioterapia para cáncer	395
72	Leucemias mieloides, mielodisplasia y síndromes mieloproliferativos	403
73	Neoplasias malignas linfoides	414
74	Cáncer de piel	428
75	Cáncer de cabeza y cuello	432
76	Cáncer pulmonar	433
77	Cáncer de mama	441
78	Tumores de tubo digestivo	447
79	Cáncer de vías genitourinarias	460
80	Cánceres ginecológicos	464
81	Hiperplasia y carcinoma prostáticos	469

82	Cáncer de sitio primario desconocido	473
83	Síndromes paraneoplásicos endocrinos	477
84	Síndromes paraneoplásicos neurológicos	480

SECCIÓN 7

Enfermedades infecciosas

85	Diagnóstico de las enfermedades infecciosas	485
86	Tratamiento antibacteriano	496
87	Infecciones nosocomiales	505
88	Infecciones en el hospedador inmunodeprimido	511
89	Endocarditis infecciosa	521
90	Infecciones intraabdominales	532
91	Diarreas infecciosas	536
92	Infecciones de transmisión sexual y del aparato reproductor	551
93	Infecciones de la piel, partes blandas, articulaciones y huesos	569
94	Infecciones por neumococo	580
95	Infecciones estafilocócicas	584
96	Infecciones por estreptococo/enterococo, difteria y otras infecciones causadas por corinebacteria y especies relacionadas	592
97	Infecciones meningocócicas y listeriosis	603
98	Infecciones causadas por <i>Haemophilus</i> , <i>Bordetella</i> , <i>Moraxella</i> y microorganismos del grupo HACEK	608
99	Enfermedades causadas por bacterias entéricas gramnegativas, <i>Pseudomonas</i> y <i>Legionella</i>	615
100	Infecciones causadas por diversos bacilos gramnegativos	627
101	Infecciones por anaerobios	635
102	Nocardiosis y actinomicosis	644
103	Tuberculosis y otras infecciones por micobacterias	649
104	Enfermedad de Lyme y otras infecciones no sifilíticas por espiroquetas	663
105	Rickettsiosis	670
106	Infecciones por <i>Mycoplasma</i>	680
107	Infecciones por clamidia	681
108	Infecciones por herpesvirus	685
109	Infecciones por citomegalovirus y virus de Epstein-Barr	694
110	Influenza (gripe) y otras enfermedades respiratorias virales	699

111	Sarampión, rubéola, parotiditis e infecciones por parvovirus	708
112	Infecciones por enterovirus	714
113	Infecciones virales transmitidas por insectos y animales	718
114	Infección por VIH y SIDA	728
115	Infecciones micóticas	744
116	Infecciones por <i>Pneumocystis</i>	759
117	Infecciones por protozoarios	763
118	Infecciones por helmintos y ectoparásitos	778

SECCIÓN 8

Cardiología

119	Exploración física del corazón	795
120	Electrocardiografía	800
121	Exploración cardíaca sin penetración corporal	805
122	Cardiopatías congénitas en el adulto	811
123	Valvulopatías cardíacas	815
124	Miocardiopatías y miocarditis	822
125	Enfermedad pericárdica	828
126	Hipertensión	834
127	Síndrome metabólico	842
128	Infarto al miocardio con elevación del segmento ST (STEMI)	844
129	Angina inestable e infarto al miocardio sin elevación del segmento ST	855
130	Angina estable crónica	858
131	Bradiarritmias	864
132	Taquiarritmias	867
133	Insuficiencia cardíaca y corazón pulmonar	879
134	Enfermedades de la aorta	887
135	Vasculopatías periféricas	890
136	Hipertensión de la arteria pulmonar	895

SECCIÓN 9

Neumología

137	Fisiología respiratoria y estudios para el diagnóstico	899
138	Asma	907
139	Neumopatías de origen ambiental	911
140	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	915

141	Neumonía, bronquiectasias y absceso pulmonar	920
142	Tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda	929
143	Neumopatía intersticial	933
144	Enfermedades de la pleura y el mediastino	939
145	Trastornos de la ventilación	945
146	Apnea del sueño	947

SECCIÓN 10

Nefrología

147	Estudio del paciente con nefropatía	949
148	Insuficiencia renal aguda	954
149	Nefropatía crónica y uremia	960
150	Diálisis	963
151	Trasplante renal	965
152	Glomerulopatías	968
153	Nefropatías tubulares	978
154	Infecciones de vías urinarias y cistitis intersticial	986
155	Enfermedad vascularrenal	991
156	Nefrolitiasis	998
157	Obstrucción de vías urinarias	1001

SECCIÓN 11

Enfermedades del tubo digestivo

158	Úlcera péptica y trastornos relacionados	1005
159	Enfermedad intestinal inflamatoria	1011
160	Enfermedades colónicas y anorrectales	1016
161	Colelitiasis, colecistitis y colangitis	1021
162	Pancreatitis	1026
163	Hepatitis aguda	1032
164	Hepatitis crónica	1039
165	Cirrosis y hepatopatía alcohólica	1051
166	Hipertensión portal	1057

SECCIÓN 12

Alergia, inmunología clínica y reumatología

167	Enfermedades asociadas a hipersensibilidad inmediata	1061
168	Enfermedades por inmunodeficiencia primaria	1066

169	Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y otras enfermedades del tejido conjuntivo	1070
170	Vasculitis	1078
171	Espondilitis anquilosante	1082
172	Artritis psoriásica	1085
173	Artritis reactiva	1087
174	Osteoartrosis	1089
175	Gota, pseudogota y enfermedades relacionadas	1091
176	Otros trastornos musculoesqueléticos	1096
177	Sarcoidosis	1100
178	Amiloidosis	1102

SECCIÓN 13 Endocrinología y metabolismo

179	Trastornos de la hipófisis anterior y el hipotálamo	1105
180	Diabetes insípida y síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética	1113
181	Trastornos de la glándula tiroides	1116
182	Trastornos de la glándula suprarrenal	1126
183	Obesidad	1134
184	Diabetes mellitus	1137
185	Trastornos del aparato reproductor masculino	1144
186	Trastornos del aparato reproductor femenino	1150
187	Hipercalcemia e hipocalcemia	1159
188	Osteoporosis y osteomalacia	1167
189	Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia	1172
190	Hemocromatosis, porfiria y enfermedad de Wilson	1180

SECCIÓN 14 Neurología

191	La exploración neurológica	1187
192	Neuroimágenes	1197
193	Convulsiones y epilepsia	1199
194	Demencia	1212
195	Enfermedad de Parkinson	1221
196	Trastornos atáxicos	1227
197	Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora ...	1231

198	Trastornos del sistema nervioso autónomo.	1235
199	Neuralgia del trigémino, parálisis de Bell y otros trastornos de los pares craneales.	1243
200	Enfermedades de la médula espinal.	1251
201	Tumores del sistema nervioso	1257
202	Esclerosis múltiple	1262
203	Meningitis aguda y encefalitis	1270
204	Meningitis crónica	1283
205	Neuropatías periféricas, incluido el síndrome de Guillain-Barré (GBS)	1292
206	Miastenia grave (MG)	1302
207	Enfermedades musculares	1306

SECCIÓN 15 Psiquiatría y toxicomanía

208	Trastornos psiquiátricos	1315
209	Fármacos psiquiátricos.	1324
210	Trastornos de la conducta alimentaria	1333
211	Alcoholismo	1336
212	Abuso de narcóticos	1340

SECCIÓN 16 Prevención de las enfermedades y mantenimiento de salud

213	Detección sistemática y prevención de enfermedades.	1345
214	Recomendaciones de salud para viajes internacionales.	1350
215	Prevención de las enfermedades cardiovasculares	1361
216	Prevención y detección temprana del cáncer	1365
217	Suspensión del tabaquismo	1372
218	Salud de la mujer	1375

SECCIÓN 17 Reacciones adversas a los fármacos

219	Reacciones adversas a los fármacos	1379

SECCIÓN 18 Valores de laboratorio

220	Valores de laboratorio de importancia clínica.	1393

Índice alfabético.	1451

COLABORADORES

EDITORES ASOCIADOS

GERHARD P. BAUMANN, MD

Professor of Medicine Emeritus
Division of Endocrinology, Metabolism, and Molecular Medicine
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

S. ANDREW JOSEPHSON, MD

Assistant Professor of Neurology, Director, Neurohospitalist Program
University of California, San Francisco
San Francisco, California

CAROL A. LANGFORD, MD, MHS

Director, Center for Vasculitis Care and Research
Department of Rheumatic and Immunologic Diseases
Cleveland Clinic
Cleveland, Ohio

LEONARD S. LILLY, MD

Professor of Medicine
Harvard Medical School
Chief, Brigham and Women's/Faulkner Cardiology
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

DAVID B. MOUNT, MD

Assistant Professor of Medicine
Harvard Medical School
Associate Physician, Renal Division, Brigham and Women's Hospital
Staff Physician, Renal Division, VA Boston Healthcare System
Boston, Massachusetts

EDWIN K. SILVERMAN, MD, PhD

Associate Professor of Medicine
Chief, Channing Division of Network Medicine
Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

NEERAJ K. SURANA, MD, PhD

Instructor in Pediatrics
Harvard Medical School
Assistant in Medicine
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts

Los números indican los capítulos en que son autores o coautores.

GERHARD P. BAUMANN, MD

1, 3, 4, 7, 8, 24, 25, 30, 32, 35, 36, 127, 179–190, 210, 213, 218, 220

ANTHONY S. FAUCI, MD

28, 33, 48, 49, 53, 65, 66, 114, 161–178

STEPHEN L. HAUSER, MD

6, 17–23, 54–63, 84, 191–209, 211, 212, 217

J. LARRY JAMESON, MD, PhD

1, 3, 4, 7, 8, 24, 25, 30, 32, 35, 36, 127, 179–190, 210, 213, 218, 220

S. ANDREW JOSEPHSON, MD

6, 17–23, 54–63, 84, 191–209, 211, 212, 217

DENNIS L. KASPER, MD

13, 26, 29, 31, 34, 64, 85–113, 115–118, 141, 154, 214

CAROL A. LANGFORD, MD

28, 33, 48, 49, 53, 65, 66, 114, 161–178

LEONARD S. LILLY, MD

11, 12, 14, 37, 38, 40, 119–126, 128–136, 215

DAN L. LONGO, MD

9, 10, 27, 43–47, 50, 51, 67–83, 158–160, 216

JOSEPH LOSCALZO, MD, PhD

5, 11, 12, 14–16, 37–42, 52, 119–126, 128–153, 155–157, 215

DAVID B. MOUNT, MD

42, 52, 147–153, 155–157

EDWIN K. SILVERMAN, MD, PhD

5, 15, 16, 39, 41, 137–146

NEERAJ K. SURANA, MD

13, 26, 29, 31, 34, 64, 85–113, 115–118, 141, 154, 214

COMITÉ ASESOR PARA LA REVISIÓN CIENTÍFICA DE LA EDICIÓN EN ESPAÑOL

José Alberto Sagástegui-Rodríguez

Especialista en Medicina Interna y
Neurología
Profesor Asociado y Coordinador de
Medicina Interna
Departamento de Ciencias Clínicas
División de Ciencias de la Salud
Universidad de Monterrey
Monterrey, NL, México
Capítulos 1, 2, 3, 4, 5

Dr. José Antolín Arias

Servicio de Medicina Interna
Hospital Clínico San Carlos
Madrid
Capítulo 75

Dr. Luis Bianchi-Llave

Servicio de Medicina Interna
Hospital Punta de Europa
Algeciras
Cádiz
Capítulo 80

Dr. Blas Gil Extremera

Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario San Cecilio
Granada
Capítulos 67, 68, 69, 70 y 71

Dr. Carlos Ibero Esparza

Servicio de Medicina Interna
Hospital García Orcoyen
Estella
Navarra
Capítulos 69 y 70

Dr. Esteban Martín Echevarría

Especialista en Medicina Interna
Hospital Universitario de Guadalajara
Guadalajara
Capítulos 84, 141 y 142

Dra. Montserrat Morales Conejo

Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario de Móstoles
Madrid
Capítulos 65, 66, 73 y 144

Dr. Víctor Moreno Cuerda

Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario de Móstoles
Madrid
Capítulos 79, 143, 179 y 181

Dr. José Ramón Muñoz del Rey

Laboratorio de Microbiología
Hospital Virgen del Puerto
Plasencia
Cáceres
Capítulo 94

Dra. Concepción Murillo Gayo

Servicio de Geriátrica
Hospital Universitario La Paz
Madrid
Capítulos 72, 138

Dr. Francisco Robles Agudo

Servicio de Geriátrica
Hospital Universitario La Paz
Madrid
Capítulos 71, 137

Dr. Ramón Puchades Rincón de Arellano

Médico especialista en Medicina Interna
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario de La Princesa
Madrid

Capítulos 78, 145 y 146

Dr. Prado Salamanca Bautista

Unidad de Cuidados críticos y urgencias
Hospital Virgen de la Macarena
Sevilla

Capítulos 83, 139 y 140

Dra. Ángeles Vidales Miguélez

Especialista en Endocrinología y
Nutrición
Hospital Río Hortega
Valladolid

Capítulo 77

Dr. Alfredo Cuéllar Valle

Médico familiar
Profesor de Ciencias Clínicas
Educación Médica Continua, UDEM.

Capítulos 85 y 95

PREFACIO

Harrison. Principios de medicina interna (HPMI) brinda una amplia gama de información importante para la comprensión de los aspectos biológicos y clínicos de la atención de calidad al paciente. Continúa siendo el principal libro de texto de medicina para estudiantes y médicos. Con la expansión rápida de la base del conocimiento médico y las limitaciones de tiempo relacionadas con las grandes responsabilidades del cuidado del paciente en los ambientes modernos de cuidado a la salud, no siempre es posible leer un informe exhaustivo de las enfermedades y sus presentaciones, manifestaciones clínicas y tratamientos antes o incluso inmediatamente después de encontrarse con el paciente. Fue por estas razones, entre otras, que en 1988 los editores condensaron por primera vez las partes clínicas de *HPMI* en un volumen de bolsillo, *Harrison. Manual de Medicina*. Al igual que en las siete ediciones anteriores, esta nueva edición del *Manual*, elaborado a partir de la 18ª edición de *HPMI*, presenta las características esenciales del diagnóstico, manifestaciones clínicas y tratamiento de las principales enfermedades que es común encontrarse en un servicio médico.

Los editores subrayan que el *Manual* no debe sustituir a un análisis a profundidad del problema clínico, pero es útil como una fuente de resúmenes informativos bien elaborados que serán de utilidad “en el terreno” y que prepararán al lector para un análisis más profundo derivado de una lectura más amplia en un momento posterior. El *Manual* ha tenido un aumento de preferencia a través de los años, su popularidad y valor se deben en parte a su formato abreviado, que ha demostrado ser extremadamente útil para el diagnóstico inicial, descripción breve de la patogenia y el resumen del manejo en ambientes clínicos con restricciones de tiempo. El formato a todo color del libro aumentará la velocidad con la que los lectores pueden encontrar y utilizar la información dentro de sus capítulos. El *Manual* ha sido escrito para la referencia fácil y constante con el libro de texto completo de la 18ª edición de *HPMI*, y los editores recomiendan que el libro de texto completo (o *Harrison Online*) se consulte tan pronto como el tiempo lo permita. Como en las anteriores, esta última edición del *Manual* trata de mantenerse al día con la constante y a veces rápida evolución de las prácticas de la medicina interna. En este sentido, cada capítulo se ha revisado de manera minuciosa y se ha actualizado desde la edición anterior, con revisiones sustanciales y nuevos capítulos en donde ha sido necesario.

Nos gustaría dar las gracias a nuestro amigo y colega Eugene Braunwald, MD por todas sus contribuciones y años de sabios consejos para la configuración del *Manual* y de hecho para todas las publicaciones en la familia Harrison.

AGRADECIMIENTOS

Los editores y McGraw-Hill desean agradecer a su personal editorial cuya asistencia y paciencia hicieron que esta edición saliera oportunamente:

Desde las oficinas de los editores: Pat Duffey, Gregory Folkers K.; Julie B. McCoy; Elizabeth Robbins, MD; Marie E. Scurti; Shontz Kristine, y Stephanie Tribuna.

Desde McGraw-Hill: James F. Shanahan, Kim J. Davis y H. Catalina Saggese.

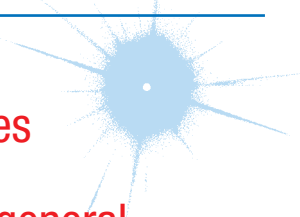
Los editores también desean agradecer a los colaboradores de las ediciones pasadas de este Manual, cuyo trabajo sirvió de base para muchos de los capítulos de este libro: Eugene Braunwald, MD, Joseph B. Martin, MD, PhD; Kurt Isselbacher, MD; Jean Wilson, MD; Tamar F. Barlam, MD; Daryl R. Gress, MD; Michael Sneller, MD; John W. Engstrom, MD; Kenneth Tyler, MD; Sophia Vinogradov, MD; B. Dan Evans, MD; Punit Chadha, MD; Glenn Chertow, MD, y James Woodrow Weiss, MD.

NOTA

La medicina es una ciencia en cambio constante. Conforme la nueva investigación y la experiencia clínica amplían el conocimiento, se requieren cambios en el manejo y tratamiento farmacológico. Los autores y el editor de esta obra verificaron con las fuentes que consideran confiables en sus esfuerzos por presentar información completa y en general, acorde con los estándares aceptados al momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de error humano o de cambios en las ciencias médicas, ni los autores ni el editor ni cualquier otra persona participante en la preparación o publicación de este libro garantizan que la información contenida en él sea exacta o completa en todos aspectos, y niegan cualquier responsabilidad por cualquier error u omisión, así como por los resultados obtenidos con el uso de la información contenida en ella. Se alienta a los lectores a confirmar en otras fuentes la información contenida aquí. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar la hoja de información del producto incluida en el empaque de cualquier fármaco que se planea administrar para confirmar que la información contenida en este libro es exacta y que no se han hecho cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para la administración. Esta recomendación tiene importancia especial con respecto a los fármacos nuevos o de uso no frecuente.

CAPÍTULO 1

Valoración inicial e indicaciones de hospitalización 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 de la hospitalización.

Los registros electrónicos de salud tienen el potencial de facilitar la comunicación de la información médica entre médicos, hospitales y otros proveedores de servicios de salud.

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 hospitalización nueva.

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 (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 una lista de verificación sugerida para las indicaciones de hospitalización; incluye varias intervenciones enfocadas en la prevención de complicaciones intrahospitalarias. Los sistemas computadorizados para indicaciones de hospitalización también son útiles cuando se diseñan para sugerir conjuntos estructurados de indicaciones para la hospitalización. Sin embargo, no deben usarse para excluir otras indicaciones ajustadas según las necesidades de un paciente específico.

Listado de verificación:

- Hospitalizar en: servicio (medicina general, oncología, unidad de cuidados intensivos); indicar estado (agudo o para observación).
- Diagnóstico: señalar el diagnóstico probable que lleva 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 (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 (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 (CT; indicar si requiere contraste), ultrasonido, angiografía, endoscopia, etc.
- 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: inhibidores de la bomba de protones o misoprostol para pacientes con alto riesgo.
- 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 ACE 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 cardíacos 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 con antelación: reanimación completa o indicaciones de no reanimar; especificar si se rescinden para algún procedimiento.
- Fármacos: 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 fármacos 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”.

CAPÍTULO 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 hiponatremia.

HIPONATREMIA

Se define como una concentración de sodio ($[\text{Na}^+]$) 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 Hiponatremia sintomática aguda, más adelante). La hiponatremia 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”), donde una excreción urinaria muy baja de solutos resulta inadecuada para mantener la excreción de una cantidad suficiente de H_2O libre. La $[\text{Na}^+]$ sérica por sí misma no aporta información diagnóstica sobre el contenido corporal total de Na^+ ; la hiponatremia es, ante todo, un trastorno de la homeostasis del H_2O . Por lo tanto, los pacientes con hiponatremia se clasifican en tres categorías diagnósticas según el estado clínico del volumen: hiponatremia hipovolémica,

CUADRO 2-1 Regulación de osmolalidad en comparación con la 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 ₂ O	Excreción urinaria de sodio Tono vascular

Nota: véase el texto para conocer detalles.

Abreviaturas: 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.

eurolémica e hipervolémica (fig. 2-1). Las tres variantes de hiponatremia comparten el aumento “no osmótico” exagerado de la AVP circulante en presencia de osmolalidad sérica baja. Un dato notable es que a menudo la hiponatremia es multifactorial; los estímulos no osmóticos con importancia clínica que pueden inducir la liberación de AVP y aumentar el riesgo de hiponatremia incluyen fármacos, dolor, náusea y ejercicio extenuante.

Los estudios de laboratorio de un paciente con hiponatremia deben incluir una medición de la osmolalidad sérica para descartar “seudohiponatremia” secundaria a hiperlipidemia o hiperproteinemia. También debe cuantificarse la glucosa sérica; el sodio sérico disminuye 1.4 mM por cada 100 g/100 ml de incremento de la glucosa a causa de la salida del H₂O celular inducida por este carbohidrato. La presencia de hiperpotasemia sugiere insuficiencia suprarrenal o hipoaldosteronismo; el aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN) y de la creatinina sugiere una etiología renal. Los electrolitos y osmolalidad urinarios son datos clave en la evaluación inicial de la hiponatremia. En particular, una concentración urinaria de Na⁺ <20 meq/L es congruente con hiponatremia hipovolémica en ausencia clínica de algún síndrome “hipervolémico” ávido de sodio, como la insuficiencia cardíaca 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.

Hiponatremia hipovolémica

La hipovolemia de etiología renal y extrarrenal se relaciona con hiponatremia. 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 aleato-

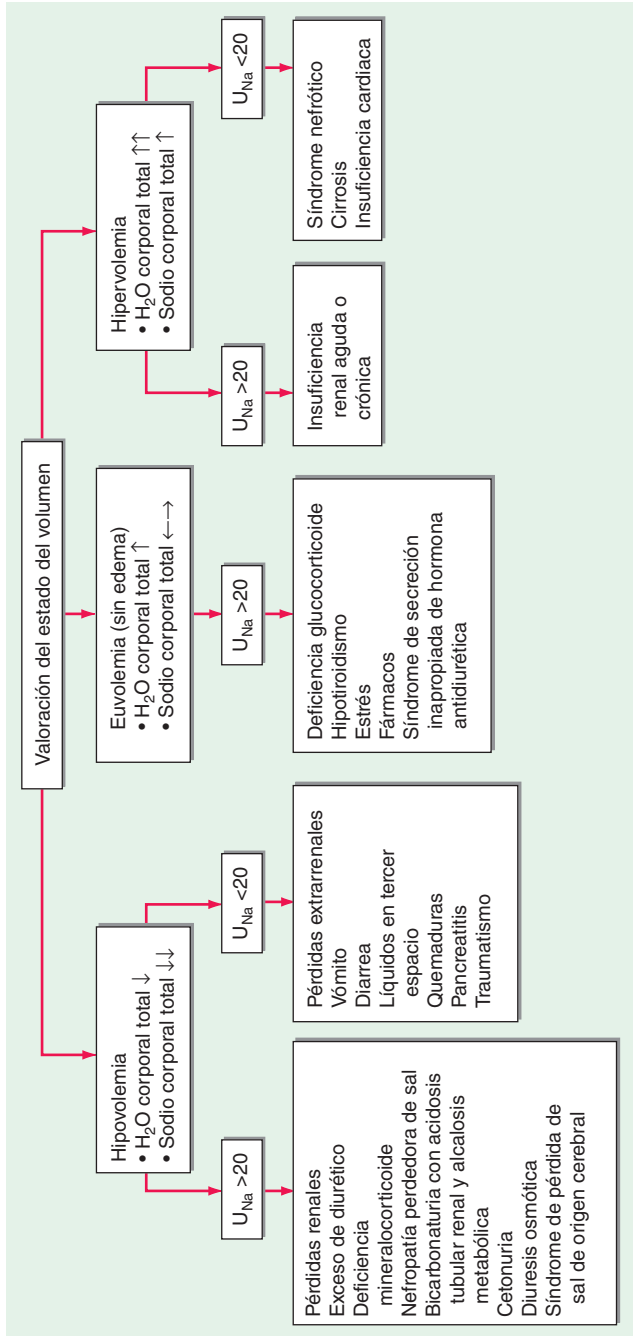


FIGURA 2-1 Estudio diagnóstico de la hiponatremia. Véase el texto para más detalles. [Tomada de S Kumar, T Berl: *Diseases of water metabolism*, en *Atlas of Diseases of the Kidney*, RW Schrier (ed). Philadelphia, Current Medicine, Inc, 1999; con autorización.]

ria de orina suele ser >20 meq/L en estos casos, pero puede ser <20 meq/L en la hiponatremia relacionada con diuréticos si la toma se hace mucho después de la administración del fármaco. Las causas no renales de hiponatremia 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 hiponatremia. El tratamiento óptimo de la hiponatremia hipovolémica es la administración de volumen, casi siempre con un cristaloiide isotónico, como la solución de NaCl al 0.9% (solución salina normal). Si los datos del interrogatorio sugieren que la hiponatremia 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 hiponatremia (véase más adelante).

Hiponatremia hipervolémica

Los trastornos edematosos (CHF, cirrosis hepática y síndrome nefrótico) a menudo se relacionan con grados leves a moderados de hiponatremia ($[Na^+] = 125$ 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 hiponatremia hipovolémica, excepto porque el “volumen circulante efectivo” disminuye por los factores etiológicos específicos, como la disfunción cardíaca, la vasodilatación periférica en la cirrosis y la hipoalbuminemia en el síndrome nefrótico. El grado de hiponatremia es un índice indirecto de la activación neurohumoral relacionada (cuadro 2-1) y un indicador pronóstico importante en la hiponatremia hipervolémica.

El tratamiento consiste en la corrección del trastorno subyacente (p. ej., reducción de la poscarga en la insuficiencia cardíaca, 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 hiponatremia relacionada con la cirrosis y la CHF.

Hiponatremia euvolémica

El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) caracteriza a la mayoría de los cuadros de hiponatremia euvolémica. Otras causas de hiponatremia euvolémica incluyen al hipotiroidismo y la 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, fármacos antipsicóticos, ciclofosfamida, ifosfamida). El tratamiento óptimo de la hiponatremia euvolémica incluye la corrección del tras-

torno subyacente. La restricción del H_2O hasta <1 L/día es crucial para el tratamiento, aunque a veces es inefectiva o mal tolerada. Pero, los antagonistas de la vasopresina siempre son efectivos para normalizar la $[Na^+]$ sérica en el SIADH. Las alternativas incluyen la administración conjunta de diuréticos de asa para inhibir el mecanismo de contracorriente y reducir la concentración urinaria, combinados con tabletas orales de sales para abolir las pérdidas de tales compuestos inducidas por el diurético y la hipovolemia concurrente.

Hiponatremia sintomática aguda

La hiponatremia 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 hiponatremia por causas iatrógenas 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 hiponatremia, al igual que el incremento del consumo de H_2O en caso de ejercicio extenuante, como en un maratón. El uso recreativo del éxtasis (MDMA, *metilenedioximetanfetamina*) puede desencadenar hiponatremia 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 a causa de edema pulmonar neurógeno no cardiógeno; la hipoxia consecuente amplifica el impacto de la encefalopatía hiponatrémica.

TRATAMIENTO

Hiponatremia

Hay tres consideraciones críticas para el tratamiento de la hiponatremia. Primera, la presencia o ausencia, y la gravedad de los síntomas determinan la urgencia terapéutica (véase antes, Hiponatremia sintomática aguda). Segunda, los pacientes con hiponatremia con duración >48 h (“hiponatremia crónica”) tienen riesgo de desarrollar síndrome por desmielinización osmótica, casi siempre mielinólisis central pontina, si el Na^+ sérico se corrige >10 a 12 mM en el transcurso de las primeras 24 h o >18 mM 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 hiponatremia sintomática aguda debe incluir solución salina hipertónica para aumentar con rapidez el Na^+ sérico a una velocidad de 1 a 2 mM/h hasta un incremento total de 4 a 6 mM; esta elevación casi siempre es suficiente para suprimir los síntomas agudos, después de lo cual aplican los lineamientos terapéuticos para hiponatremia “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^+ ”, donde el déficit de $Na^+ = 0.6 \times \text{peso corporal} \times ([Na^+] \text{ deseada} - [Na^+] \text{ inicial})$. Sin importar el méto-

do 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 hiponatremia 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 hiponatremia aguda.

La velocidad de corrección debe ser en comparación más lenta en la hiponatremia crónica (<10 a 12 mM en las primeras 24 h y <18 mM 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 hiponatremia hipervolémica por insuficiencia cardíaca o cirrosis. En caso de 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 hiponatremia hipovolémica crónica), es seguro reinducir o estabilizar la hiponatremia mediante el uso del DDAVP, un *agonista* de la vasopresina, y H_2O libre, por lo general como solución de glucosa al 5% por vía intravenosa. De nuevo, la vigilancia estrecha de la respuesta de la $[Na^+]$ sérica es indispensable para ajustar el tratamiento.

■ HIPERNATREMIA

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 hipernatremia 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 hipernatremia 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 nefrótica hay diuresis de H_2O libre (cap. 51). En pacientes con hipernatremia 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).

TRATAMIENTO Hipernatremia

La estrategia para la corrección de la hipernatremia se esboza en el cuadro 2-2. Como en caso de hiponatremia, 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 electrolitos ayuda a estimar la pérdida diaria continua de H_2O en pacientes con DI nefrótica o central (cuadro 2-2). Otras formas de tratamiento son útiles en algunos casos de

CUADRO 2-2 Corrección de la hipernatremia**Deficiencia de H₂O**

1. Calcular el H₂O corporal total (TBW): 50-60% del peso corporal (kg) según la composición corporal
2. Calcular déficit de H₂O libre: $[(Na^+ 140)/140] \times TBW$
3. Administrar el déficit en 48-72 h

Pérdidas persistentes de H₂O

4. Calcular eliminación del H₂O libre, C_eH₂O:

$$C_e H_2O = V \left(1 - \frac{U_{Na} + U_K}{S_{Na}} \right)$$

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

Pérdidas insensibles

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

Total

6. Agregar componentes para determinar déficit de H₂O y pérdida persistente de H₂O; corregir la deficiencia de H₂O en 48-72 h y reponer las pérdidas diarias de H₂O

hipernatremia. Los enfermos con DI central pueden responder a la administración intranasal de DDAVP. La poliuria de los pacientes estables con DI nefrótica causada por litio puede reducirse con 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 H₂O y disminuyen el aporte distal de solutos, lo que limita la poliuria; la amilorida puede también disminuir 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 nefrótica inducida por litio pueden adaptarse bien si aumentan su ingesta de H₂O. En ocasiones se han utilizado fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) para tratar la poliuria por DI nefrótica; 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

El potasio (K⁺) es el catión intracelular principal, por lo que la revisión 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 β₂ y la alcalosis tienden a fomentar la captación celular de K⁺; la acidosis, la insulinopenia o la 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 hiperpotasemia intensa, sobre todo en presencia de lesión renal aguda. La hiperpotasemia debida a rabdomiólisis es muy frecuente por la enorme reserva de K^+ en el músculo; la hiperpotasemia también puede ser prominente en el síndrome de lisis tumoral.

Los riñones tienen un papel predominante en la excreción de K^+ . Aunque el K^+ 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 hiperpotasemia. Las anormalidades en el RAA pueden inducir hipopotasemia o hiperpotasemia. La aldosterona tiene una influencia importante sobre la excreción de potasio, al aumentar la actividad de los ENaC, amplificando de esa forma la fuerza impulsora para la secreción de K^+ a través de la membrana luminal de las células principales.

■ HIPOPOTASEMIA

El **cuadro 2-3** esboza las causas principales de hipopotasemia. Las arritmias auriculares y ventriculares son las complicaciones más graves de la hipopotasemia. 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 hipopotasemia es sostenida, hipertensión, íleo, poliuria, formación de quistes renales e incluso insuficiencia renal.

Por lo general, la causa de la hipopotasemia se evidencia a partir de los datos del interrogatorio, la exploración física y las pruebas de laboratorio básicas. Sin embargo, la hipopotasemia 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

CUADRO 2-3 Causas de hipopotasemia

- | |
|---|
| 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. Incremento de la actividad simpática adrenérgica β_2 : después de infarto miocárdico, traumatismo cefálico |
| 3. Agonistas adrenérgicos β_2 : broncodilatadores, tocolíticos |

CUADRO 2-3 Causas de hipopotasemia (Continuación)

4. Antagonistas adrenérgicos α
5. Parálisis periódica tirotóxica
6. Estimulación de la Na^+ , K^+ -ATPasa: teofilina, cafeína
- 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. Seudohipopotasemia
 2. Hipotermia
 3. Parálisis periódica hipopotasémica familiar
 4. Intoxicación por bario: inhibición sistémica de la “fuga” de los conductos de K^+
- III. Aumento de la pérdida
 - A. No renal
 1. Pérdida gastrointestinal (diarrea)
 2. Pérdida tegumentaria (sudor)
 - B. Renal
 1. Incremento del flujo distal y del suministro de Na^+ distal: diuréticos, diuresis osmótica, nefropatías con pérdida de sal
 2. Incremento de la secreción de potasio
 - a. Exceso de mineralocorticoides: hiperaldosteronismo primario [adenomas productores de aldosterona (APA), hiperplasia suprarrenal primaria o unilateral (PAH o UAH), hiperaldosteronismo idiopático (IHA) por hiperplasia suprarrenal bilateral y carcinoma suprarrenal, hiperaldosteronismo familiar (FH-I, FH-II, hiperplasia suprarrenal congénita), hiperaldosteronismo secundario (hipertensión maligna, tumores secretores de renina, estenosis de arteria renal, hipovolemia), síndrome de Cushing, síndrome de Bartter, síndrome de Gitelman]
 - b. Exceso aparente de mineralocorticoides: deficiencia genética de 11β -deshidrogenasas-2 (síndrome de exceso aparente de mineral o corticoides), inhibición de la 11β -deshidrogenasa-2 (ácido glicirretínico/glicirricínico, carboxilona o ambos, Regaliz, productos alimentarios, fármacos), síndrome de Liddle [activación genética de los conductos epiteliales de Na^+ (ENaC)]
 - c. Aniones no reabsorbibles que alcanzan el túbulo contorneado distal: vómito, aspiración nasogástrica, acidosis tubular renal proximal, cetoacidosis diabética, inhalación de pegamento (abuso de tolueno), derivados de penicilina (penicilina, naftilina, dicloxacilina, ticarcilina, oxacilina y carbenicilina)
 3. Deficiencia de magnesio, anfotericina B, síndrome de Liddle

urinaria para calcular el gradiente transtubular de K^+ (TTKG), el cual debe ser <3 en presencia de hipopotasemia (véase también Hiperpotasemia). Las pruebas adicionales, como Mg^{2+} y Ca^{2+} urinarios y concentraciones plasmáticas de renina y aldosterona, se requieren en casos específicos.

TRATAMIENTO**Hipopotasemia**

Por lo general, la hipopotasemia 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 hipopotasemia 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 hipopotasemia inducida por diurético y brinda protección contra las arritmias cardíacas. Si la hipopotasemia 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 cardíaca 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 hipopotasemia.

■ HIPERPOTASEMIA

Las causas de la hiperpotasemia 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 el eje renina-angiotensina-aldosterona también son causa importante de hiperpotasemia, sobre todo por las tendencias actuales para la administración conjunta de estos fármacos, por ejemplo, espironolactona o bloqueadores del receptor de la angiotensina con un inhibidor de la ACE en enfermedad cardíaca, renal o ambas.

La prioridad primaria del tratamiento de la hiperpotasemia es valorar la necesidad de tratamiento urgente (cambios ECG, $K^+ \geq 6.0$ mM, 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, NSAID, 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 electrolitos, BUN, creatinina, osmolalidad sérica, Mg^{2+} , Ca^{2+} y biometría hemática completa, así como pH, osmolalidad, creatinina y electrolitos 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 Na^+ . Es necesario conocer la osmolalidad sérica y urinaria para calcular el TTKG. Los valores esperados del TTKG

CUADRO 2-4 Causas principales de hiperpotasemia

- I. “Pseudohiperpotasemia”
 - A. Salida de potasio de la célula: trombocitosis, eritrocitosis, 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 (no cardiosselectivos)
 - D. Digoxina y glucósidos relacionados (adelfa amarilla, dedalera, bufadienolida)
 - E. Parálisis periódica hiperpotasémica
 - F. Lisina, arginina y ácido épsilon aminocaproico (similares desde el punto de vista estructural, con carga positiva)
 - G. Succinilcolina; golpe de calor, lesión neuromuscular, atrofia por desuso, mucositis o inmovilización prolongada
 - H. Lisis tumoral rápida
- III. Excreción inadecuada
 - A. Inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona; aumento del riesgo de hiperpotasemia cuando se usan en combinación
 - 1. Inhibidores de la ECA
 - 2. Inhibidores de renina: aliskirén (combinados con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB))
 - 3. ARB
 - 4. Antagonismo del receptor de mineralocorticoides: espironolactona, eplerenona, drospironona
 - 5. Antagonismo del ENaC: amilorida, triamtereno, trimetoprim, pentamidina, nafamostat
 - B. Disminución del aporte distal
 - 1. Insuficiencia cardíaca congestiva
 - 2. Depleción de volumen
 - C. Hipoaldosteronismo hiporreninémico
 - 1. Enfermedades tubulointersticiales: lupus eritematoso sistémico (*Systemic Lupus Erythematosus*, SLE), anemia drepanocítica, uropatía obstructiva
 - 2. Diabetes, nefropatía diabética
 - 3. Fármacos: fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), bloqueadores beta, ciclosporina, tacrolimus
 - 4. Nefropatía crónica, edad avanzada
 - 5. Pseudohipoaldosteronismo de tipo II: defectos en las cinasas WNK1 o WNK4

CUADRO 2-4 Causas principales de hiperpotasemia (*Continuación*)

- D. Resistencia renal a mineralocorticoide
 - 1. Enfermedades tubulointersticiales: SLE, amiloidosis, anemia drepanocítica, uropatía obstructiva, síndrome posterior a necrosis tubular aguda
 - 2. Hereditarias: pseudohipoaldosteronismo tipo I, defectos del receptor mineralocorticoide o los ENaC
- E. Insuficiencia renal avanzada con GFR (*glomerular filtration rate*, velocidad de filtración glomerular) baja
 - 1. Nefropatía crónica
 - 2. Nefropatía en etapa terminal
 - 3. Lesión renal aguda oligúrica
- F. Insuficiencia suprarrenal primaria
 - 1. Autoinmunitaria: enfermedad de Addison, endocrinopatía poliglandular
 - 2. Infecciosa: VIH, citomegalovirus, tuberculosis, 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

dependen mucho de los datos de la historia clínica: <3 en presencia de hipopotasemia y >7 a 8 en caso de hiperpotasemia.

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

TRATAMIENTO**Hiperpotasemia**

La consecuencia más importante de la hiperpotasemia es la alteración de la conducción cardíaca, con riesgo de paro cardíaco bradiarrítmico. La **figura 2-4** muestra patrones electrocardiográficos seriados en hiperpotasemia; las manifestaciones de la hiperpotasemia en el ECG deben considerarse una urgencia médica real y tratarse como tal. Sin embargo, los cambios en el ECG por hiperpotasemia son muy insensibles, sobre todo en pacientes con nefropatía crónica. Por estas limitaciones, los pacientes con hiperpotasemia significativa ($\text{K}^+ \geq 6$ a 6.5 mmol/L) que carecen de cambios en el ECG también deben recibir tratamiento agresivo.

El manejo urgente de la hiperpotasemia requiere un ECG de 12 derivaciones, hospitalización, monitoreo cardíaco continuo y tratamiento inmediato. La terapéutica para la hiperpotasemia se divide en tres categorías: 1) antagonismo de los efectos cardíacos de la hiperpotasemia, 2) reducción rápida de la $[\text{K}^+]$ mediante redistribu-

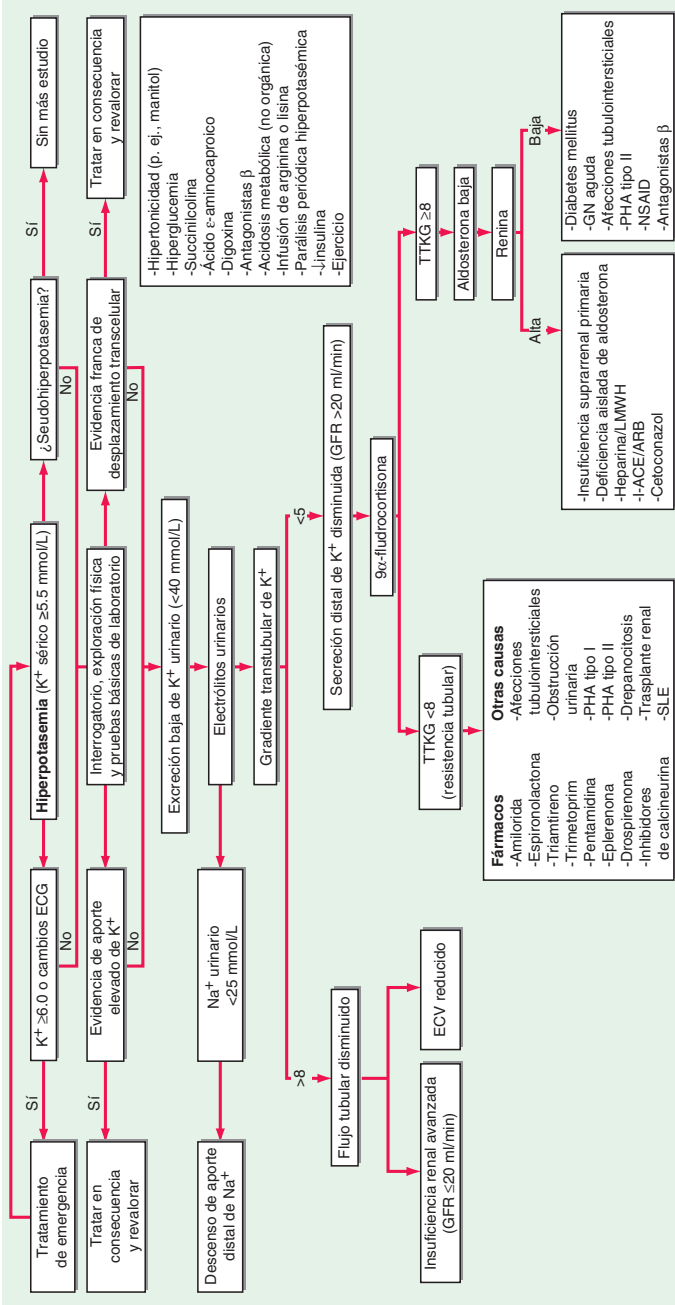


FIGURA 2-3 Abordaje diagnóstico en hiperpotasemia. Véase el texto para conocer los detalles. ACE-I, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; GN aguda, glomerulonefritis aguda; ARB, antagonista del receptor de angiotensina II; ECG, electrocardiograma; ECV, volumen circulatorio eficaz; GFR, tasa de filtración glomerular; LMW, heparina de bajo peso molecular; NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; PHA, pseudohipoadosteronismo; 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.]

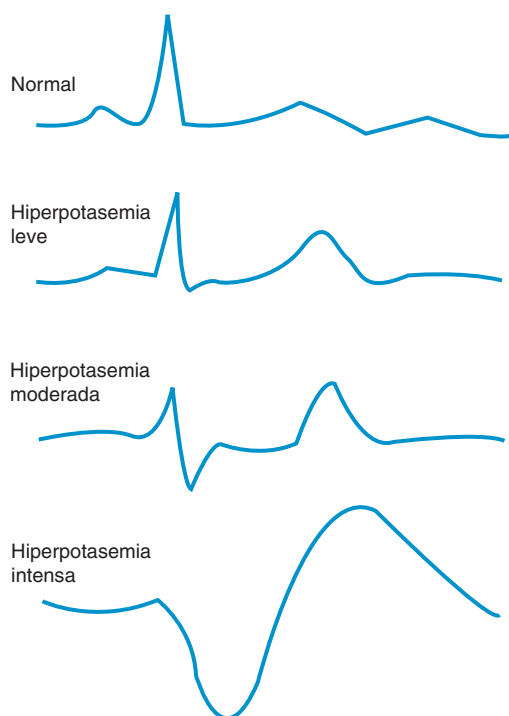


FIGURA 2-4 Diagramas de ECG con concentraciones normal y alta de potasio sérico. Las ondas T picudas (derivaciones precordiales) van seguidas de ondas R bajas, QRS ancho, PR prolongado, pérdida de onda P y, por último, onda sinusal.

ción al interior de las células y 3) eliminación del K^+ del organismo. El [cuadro 2-5](#) resume el tratamiento de la hiperpotasemia.

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 PCO_2 (regulada por los pulmones). La relación HCO_3^-/PCO_2 es útil para clasificar los trastornos del equilibrio acidobásico. La acidosis se debe a la ganancia de ácido o pérdida de álcali; sus causas pueden ser metabólicas (descenso del HCO_3^- sérico) o respiratorias (aumento de la PCO_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 PCO_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.

CUADRO 2-5 Tratamiento de la hiperpotasemia

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 g VO en sorbitol 20%	1-2 h	4-6 h	Puede inducir colitis isquémica y necrosis colónica formado 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 hiperpotasemia (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.

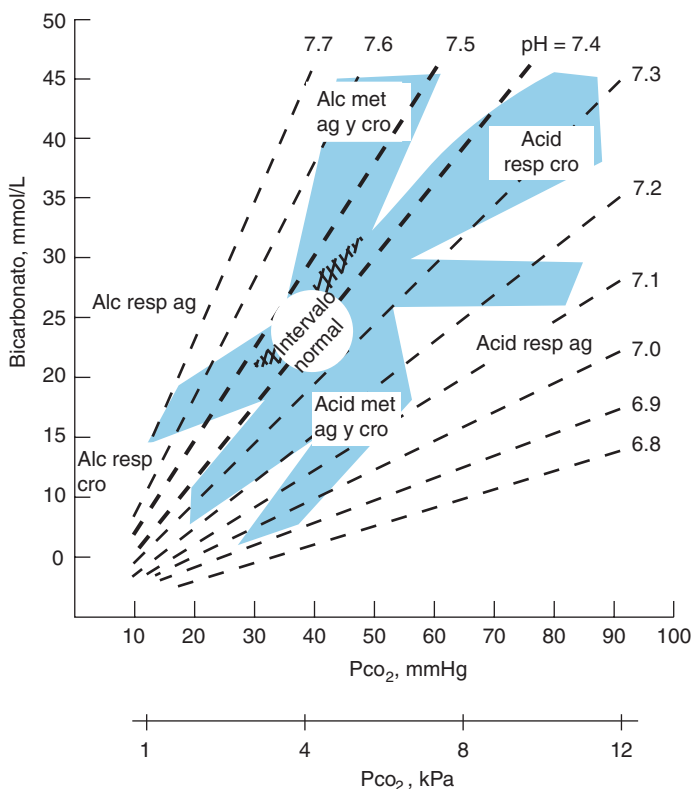


FIGURA 2-5 Nomograma que muestra bandas para trastornos acidobásicos respiratorios y metabólicos no complicados en sujetos sin intervención. Cada banda de confianza representa el promedio ± 2 desviaciones estándar (SD) para la respuesta compensatoria de los sujetos normales o pacientes ante un trastorno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

La causa 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 mediante laboratorio depende del trastorno acidobásico dominante, pero en caso de acidosis y alcalosis metabólicas debe incluir cuantificación de electrolitos, BUN, creatinina, albúmina, pH urinario y electrolitos urinarios. No siempre es necesario medir los gases arteriales (ABG, *arterial blood gas*) 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 electrolitos 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 [$\text{Paco}_2 = (1.5 \times [\text{HCO}_3^-]) + 8 \pm 2$] es muy útil para valorar la respuesta respiratoria ante la acidosis metabólica. También hay que calcular el desequilibrio aniónico; desequilibrio aniónico = $[\text{Na}^+] - ([\text{HCO}_3^-] + [\text{Cl}^-]) = \text{aniones no cuantificados} - \text{cationes no cuantificados}$. El desequilibrio aniónico debe ajus-

tarse según los cambios de la concentración de la albúmina, un anión no medido abundante. “Desequilibrio aniónico ajustado” = desequilibrio aniónico + $\sim 2.5 \times (4 - \text{albúmina en mg/100 ml})$. Otras pruebas de apoyo ayudan a aclarar la variante específica de acidosis con desequilibrio aniónico (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 el desequilibrio aniónico (cuadro 2-6). La acidosis con aumento de desequilibrio aniónico ($>12 \text{ mmol/L}$) se debe al aporte de ácido (distinto al HCl) y aniones no medidos. Etiologías frecuentes incluyen cetoacidosis [cetoacidosis diabética (DKA), inanición, alcohol], acidosis láctica, intoxicación (salicilatos, etilenglicol y metanol) e insuficiencia renal.

Las causas raras y recién reconocidas de acidosis con desequilibrio aniónico 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 desequilibrio aniónico, debida sobre todo al aumento del lactato y a menudo acompañada de insuficiencia renal. La aciduria piroglutámica (5-oxoprolinuria) es una acidosis con desequilibrio aniónico aumentado causado por 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 desequilibrio aniónico 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 (GC/MS, *gas chromatographic/mass spectroscopic analysis*) 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 $>10 \text{ mosm/kg}$ entre la osmolalidad sérica calculada y la cuantificada. Osmolalidad calculada = $2 \times \text{Na}^+ + \text{glucosa}/18 + \text{BUN}/2.8$. Es importante señalar que los pacientes con cetoacidosis alcohólica y acidosis láctica también presentan en ocasiones aumento modesto 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 desequilibrio aniónico mas no del

CUADRO 2-6 Acidosis metabólica

Acidosis sin desequilibrio aniónico			Acidosis con desequilibrio aniónico	
Causa	Indicio		Causa	Indicio
Diarrea	Interrogatorio; ↑K ⁺ Drenaje		DKA	Hiperglucemia, cetonas
RF	Nefropatía crónica temprana		RF	Nefropatía crónica tardía
RTA			Acidosis láctica	Cuadro clínico + ↑ lactato sérico
Proximal	↓K ⁺ , presencia de otros defectos tubulares proximales (síndrome de Fanconi)		Cetoacidosis alcohólica	Interrogatorio, cetonas + leve, brecha osm +
Distal-hipopotasémica	↓K ⁺ , hipercaliuria, UpH >5.5		Inanición	Interrogatorio, acidosis leve, cetonas +
Distal-hiperpotasémica	↑K ⁺ , PRA/aldo normal, UpH >5.5		Salicilatos	Interrogatorio, tinnitus, concentración sérica alta, cetonas +, lactato +
Distal-hipoaldosteronismo hiporrenínico	↑K ⁺ , ↓PRA/aldo, UpH <5.5		Metanol	AG amplio, 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 +, cristalurias, brecha osm +
Hiperalimentación	Infusión de aminoácidos			
Acetazolamida, NH ₄ Cl, HCl de lisina, HCl de arginina, HCl de sevelamer	Antecedente de administración de estos fármacos		Acidosis D-láctica	Enfermedad de intestino delgado, síntomas neurológicos prominentes
			Propilenglicol	Infusiones IV, p. ej., lorazepam; brecha osm +, RF
			Aciduria piroglutámica, 5-oxoprolinuria	AG amplio, paracetamol crónico

Abreviaturas: RTA, acidosis tubular renal; PRA, actividad plasmática de renina; UpH, pH urinario; DKA, cetoacidosis diabética; RF, insuficiencia renal; SNC, sistema nervioso central; AG, desequilibrio aniónico.

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 desequilibrio aniónico 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 desequilibrio aniónico debido a una menor reabsorción tubular del HCO_3^- filtrado, reducción de la excreción de amonio (NH_4^+) o bien a ambas. Las etapas tempranas de la nefropatía progresiva a menudo se acompañan de acidosis sin desequilibrio aniónico, con desarrollo de ésta en la insuficiencia renal más avanzada. También existe acidosis sin desequilibrio aniónico 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 desequilibrio aniónico por 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 del desequilibrio aniónico urinario puede ayudar en la evaluación de la acidosis metabólica hiperclorémica, junto con una medición del pH urinario. El desequilibrio aniónico urinario se define como $([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - [\text{Cl}^-] = [\text{aniones no cuantificados}] - [\text{cationes no cuantificados}]$ en orina; el ion NH_4^+ es el catión urinario principal no cuantificado en la acidosis metabólica, en la que el desequilibrio aniónico urinario puede tener valores negativos altos. Por tanto, un desequilibrio aniónico negativo sugiere pérdidas GI de HCO_3^- , con una respuesta renal apropiada y aumento de la excreción de NH_4^+ ; un desequilibrio aniónico positivo sugiere acidificación urinaria inapropiada, como se ve en la insuficiencia renal o en la acidosis tubular renal distal. Una limitación importante es que la excreción renal rápida de aniones no medidos en la acidosis con desequilibrio aniónico, que se observa generalmente en la DKA, puede reducir el desequilibrio aniónico sérico y generar un valor positivo del desequilibrio aniónico urinario a pesar de la excreción urinaria adecuada de NH_4^+ ; esto podría conducir al diagnóstico erróneo de RTA.

TRATAMIENTO 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 $[\text{K}^+]$ sérica y administrar KCl, dado que la corrección de la insulinopenia puede inducir hipopotasemia profunda. La administración de álcali en las acidosis con desequilibrio aniónico 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 resulta 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 $[\text{HCO}_3^-]$ 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 $[\text{HCO}_3^-]$.

■ ALCALOSIS METABÓLICA

La alcalosis metabólica se debe a la elevación primaria de la $[\text{HCO}_3^-]$ 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 hipercalcemia, 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 del

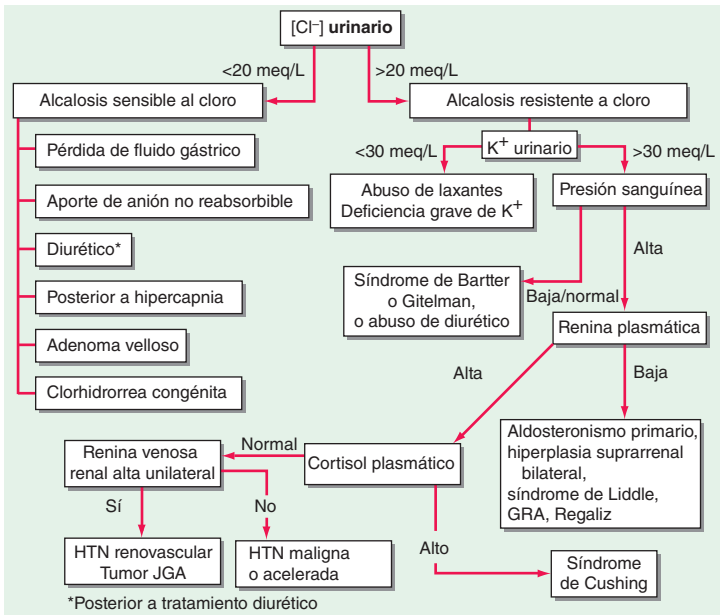


FIGURA 2-6 Abordaje diagnóstico en alcalosis metabólica. Véase el texto para conocer los detalles. JGA, aparato yuxtaglomerular; GRA, aldosteronismo remediable con glucocorticoide; HTN, hipertensión. [Modificada con autorización a partir de Dubose TD. *Disorders of acid-base balance*. En *The Kidney*,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

RAA e hipopotasemia 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 hipopotasemia, expansión de volumen, hipertensión o todas ellas.

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 $[\text{HCO}_3^-]$ refleja alcalosis metabólica o acidosis respiratoria crónica; los ABG son necesarios para el diagnóstico de trastornos acidobásicos mixtos. La medición de los electrolitos urinarios ayuda a separar las formas sensibles de las refractarias al Cl^- . Por tanto, la $[\text{Na}^+]$ urinaria puede ser >20 meq/L en la alcalosis con respuesta a Cl^- a pesar de la presencia de hipovolemia; sin embargo, el $[\text{Cl}^-]$ urinario es muy baja. Un hecho notable es que el $[\text{Cl}^-]$ urinario 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 $[\text{Cl}^-]$ urinario alto (fig. 2-6).

TRATAMIENTO 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 hipopotasemia 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, que puede responder al tratamiento con amilorida y los medicamentos relacionados. A su vez, es posible que los pacientes con hiperaldosteronismo respondan al bloqueo del receptor mineralocorticoide con espironolactona o eplerenona. Por último, la alcalosis grave en pacientes en la unidad de cuidados intensivos a veces amerita tratamiento con fármacos 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.

TRATAMIENTO Acidosis respiratoria

El objetivo es mejorar la ventilación mediante higiene pulmonar y reversión del broncoespasmo. A veces se requiere intubación o ventilación sin penetración corporal con presión positiva (NPPV) en los casos agudos graves. La acidosis por hipercapnia casi siempre es leve, pero las acidosis respiratoria y metabólica combinadas pueden causar un descenso profundo del pH. La acidosis respiratoria puede acompañar a la ventilación con volumen corriente bajo en pacientes en la ICU, 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 cardíacas o pérdida de la conciencia.

TRATAMIENTO

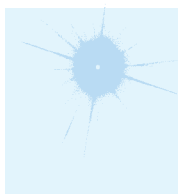
Alcalosis respiratoria

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 cardíogeno, alcalosis metabólica y acidosis con desequilibrio aniónico en pacientes con vómito y cetoacidosis diabética, y acidosis metabólica con desequilibrio aniónico 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 Pco_2 y la $[\text{HCO}_3^-]$, que divergen de las encontradas en trastornos simples. Por ejemplo, la Pco_2 en un paciente con acidosis metabólica y alcalosis respiratoria será mucho menor que lo esperado con base en la $[\text{HCO}_3^-]$ y la fórmula de Winter [$\text{Paco}_2 = (1.5 \times [\text{HCO}_3^-]) + 8 + 2$].

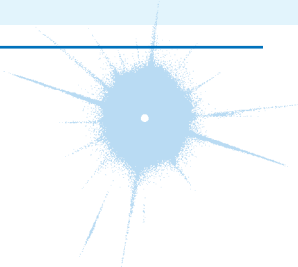
En la acidosis “simple” con desequilibrio aniónico, el desequilibrio aniónico aumenta en proporción a la caída de la $[\text{HCO}_3^-]$. Un descenso menor de la $[\text{HCO}_3^-]$ sérica respecto del desequilibrio aniónico sugiere alcalosis metabólica concomitante. Por el contrario, un descenso *mayor* desproporcionado de la $[\text{HCO}_3^-]$ que del desequilibrio de brecha aniónico sugiere la presencia de acidosis metabólica mixta con y sin desequilibrio aniónico. Sin embargo, hay que señalar que estas interpretaciones asumen una relación 1:1 entre aniones no medidos y descenso de la $[\text{HCO}_3^-]$, 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 del desequilibrio aniónico en ausencia de acidosis sin desequilibrio aniónico concurrente.



Para una revisión más detallada véase Mount DB: Trastornos hidroelectrolíticos, cap. 45, p. 341; y DuBose TD Jr: Acidosis y alcalosis, cap. 47, p. 363, en HPMI-18. Véase también Mount DB, Zandi-Nejad K: Disorders of potassium balance, en *The Kidney*, 9th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2011; y Ellison DH, Berl T: Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 356:2064, 2007.

CAPÍTULO 3

Imágenes diagnósticas en medicina interna



Los médicos tienen una gran variedad de modalidades radiológicas a su disposición para ayudarlos a establecer un diagnóstico sin penetración corporal. A pesar de la introducción de modalidades de imagenología muy especializadas, los estudios radiológicos como las placas de tórax y la ecografía aún desempeñan una función vital en la estrategia diagnóstica para la atención del paciente. La mayor parte de las instituciones cuenta con tomografía computadorizada (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 enfermedad vascular cerebral (apoplejía) isquémica. Las imágenes por resonancia magnética (MRI, 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.

Los estudios con radionúclidos, lo que incluye a la tomografía por emisión de positrones (PET) pueden proporcionar valoración funcional de órganos o de regiones específicas en los órganos. La combinación de PET con MRI o CT proporcionan imágenes muy informativas sobre la ubicación y configuración de las lesiones con actividad metabólica, como los cánceres.

Este capítulo revisa las indicaciones y utilidad de los estudios radiológicos que los internistas utilizan con mayor 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 cardíaca congestiva. Los hallazgos radiográficos que respaldan el diagnóstico de insuficiencia cardíaca 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.
- Documenta la naturaleza libre de derrames pleurales. Deben obtenerse proyecciones en decúbito para descartar loculación del líquido pleural antes de intentar su extracción.

RADIOGRAFÍA ABDOMINAL

- Debe ser la modalidad inicial de imagen en un paciente con sospecha de obstrucción intestinal. Los signos de obstrucción del intestino delgado en las radiografías simples incluyen niveles hidroaéreos múltiples, ausencia de distensión colónica, así como distensión y edema de pared “escalonados” de las asas del intestino delgado.

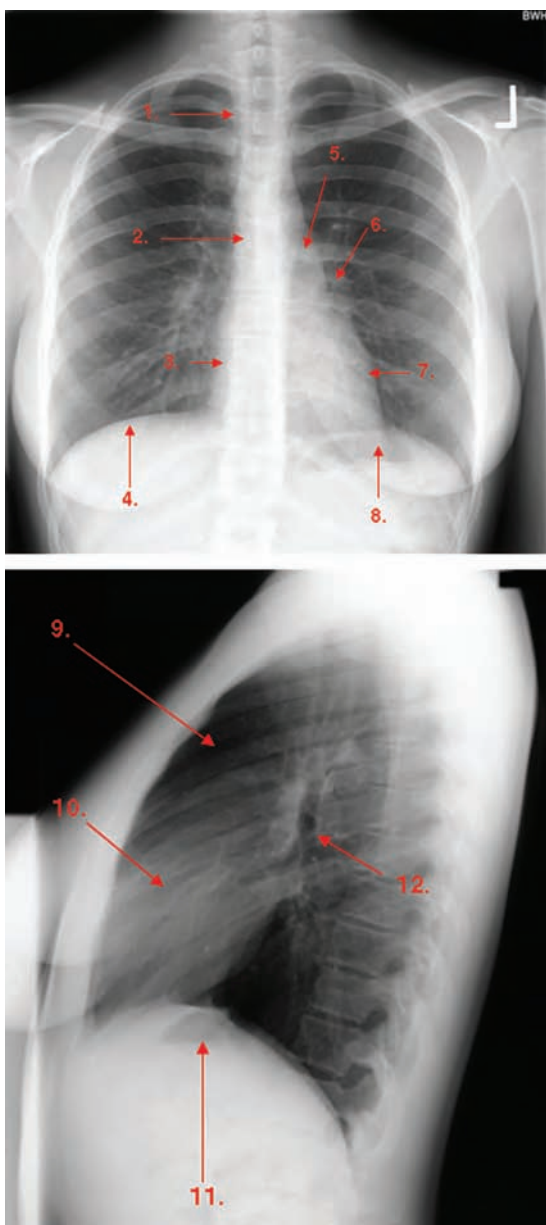


FIGURA 3-1 Radiografía torácica normal, revisión anatómica. **1.** Tráquea. **2.** Carina. **3.** Aurícula derecha. **4.** Hemidiafragma derecho. **5.** Botón aórtico. **6.** Hilio izquierdo. **7.** Ventrículo izquierdo. **8.** Hemidiafragma izquierdo (con burbuja gástrica). **9.** Espacio retroesternal.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

- No debe realizarse con refuerzo con bario cuando se sospecha perforación intestinal, gas en la vena porta o megacolon tóxico.
- Se usa para valorar 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 aterosclerótica.
- Se utiliza para valorar las válvulas cardíacas 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.
- Puede determinar el tamaño y ubicación de los ganglios linfáticos aumentados de tamaño, en especial en ubicaciones superficiales, como en el cuello.
- Se prefiere para valorar enfermedades en el escroto, desconocidas o sospechadas.
- Debe ser la primera modalidad de imagen para valorar los ovarios.

■ TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA

- La CT proporciona una radiación sustancialmente elevada en comparación con las radiografías convencionales; por lo tanto debe utilizarse de manera racional.
- La CT del cerebro debe ser la modalidad radiográfica inicial para valorar al paciente con posible enfermedad 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 mesentérico, 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 también 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 cardíaca es útil para valorar el movimiento de la pared cardíaca y 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 las malignas.
- Se prefiere a la CT para la valoración de lesiones hipofisarias y de enfermedades parasitales.

■ IMAGENOLOGÍA POR RADIONÚCLIDOS

- Los radionúclidos pueden utilizarse en forma de iones radiactivos (yoduro, calcio, talio) o sustancias radiomarcadas con afinidad por tejidos específicos (radiofármacos como bisfosfonatos, sestamibi, octreótido, metayodobenzilguanidina [MIBG], yodocolesterol, etc.) o con PET en la forma de fluorodesoxiglucosa.
- La gammagrafía con radionúclidos puede combinarse con CT o MRI para la ubicación anatómica precisa del tejido marcado con radionúclidos.
- La gammagrafía tomográfica con radionúclidos (tomografía computadorizada con emisión de fotón único, SPECT) es análoga a la CT, al utilizar emisión de radionúclidos en lugar de rayos X. Permite la visualización de cortes secuenciales que pueden manipularse por medio de computadora para obtener una reconstrucción tridimensional.
- La PET es muy útil para la detección de tejidos con actividad metabólica, como cánceres y sus metástasis y ha suplantado en gran medida modalidades antiguas de estudios con radionúclidos (p. ej., gammagrafía con galio).
- Los médicos internistas a menudo solicitan gammagrafías con radionúclidos:
 1. Gammagrafía ósea para identificar enfermedad metastásica de hueso u osteomielitis.
 2. Gammagrafías con sestamibi para la ubicación preoperatoria de adenomas paratiroides.
 3. Gammagrafías tiroideas (tecnecio o yodo) para identificar nódulos fríos o calientes.

- Las gammagrafías especializadas incluyen gammagrafías de perfusión miocárdica con talio o sestamibi, gammagrafías pulmonares de ventilación/perfusión, gammagrafías con octreótido para tumores neuroendocrinos, MIBG para feocromocitoma, yodocolesterol para adenomas suprarrenocorticales y gammagrafías corporales totales con radionúclidos para cáncer tiroideo diseminado.
- La gammagrafía tiroidea puede utilizarse para obtener información cuantitativa sobre la captación de yodo por la tiroides, lo que puede ser de utilidad para diferenciar la tiroiditis subaguda de la enfermedad de Graves.

CAPÍTULO 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 los procedimientos diagnósticos y terapéuticos más invasivos que llevan a cabo los internistas: toracocentesis, punción lumbar y paracentesis. Los especialistas realizan muchos procedimientos adicionales los 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 ecografía, 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 valoración 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 min. 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 es 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

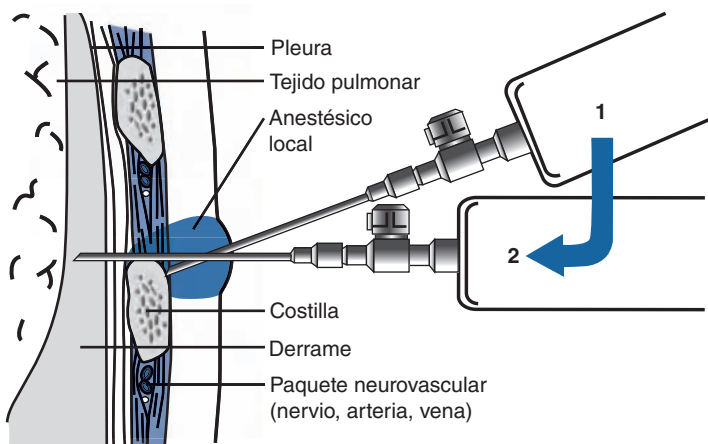


FIGURA 4-1 En la toracocentesis la aguja se hace avanzar sobre el borde superior de la costilla, para evitar dañar el haz neurovascular. (Tomada de LG Gomella, SA Haist. *Clinician's Pocket Reference*. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2007.)

mantiene una técnica estéril en todo momento. Se usa una aguja de calibre pequeño para anestesiarse la piel, y una de calibre mayor para anestesiarse los tejidos profundos hasta el borde superior de la costilla. Luego la aguja se dirige sobre el borde superior de la costilla, para anestesiarse los tejidos hasta la pleura parietal. Debe entrarse al espacio pleural con la aguja de anestesia, mientras se aplican constantemente volúmenes generosos de lidocaína.

A continuación, para penetrar la piel debe usarse una aguja especial para toracocentesis conectada a una jeringa. Esta aguja debe hacerse avanzar 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 L 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; se instruye 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 $>50\,000/\mu\text{l}$ 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 prerrequisito 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 posición sentado. La mayor parte de las punciones lumbares sistemáticas 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 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 recolecta el líquido requerido, se vuelve a colocar el estilete y se retira la aguja espinal.

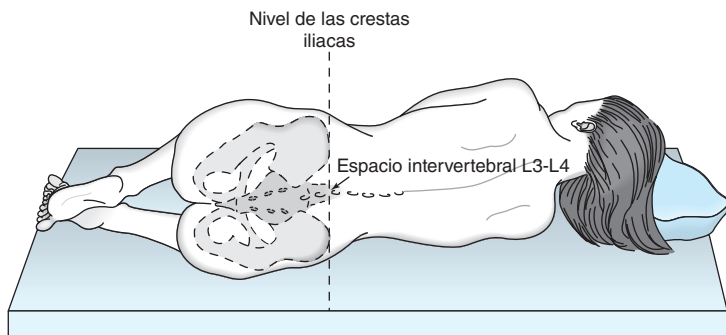


FIGURA 4-2 Posición correcta de un paciente en decúbito lateral. Nótese que los hombros y las caderas están en un plano vertical; el tronco es perpendicular a la cama. [Tomada de RP Simon et al (eds): *Clinical Neurology*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2009.]

■ 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 vaciar la vejiga antes de iniciar el procedimiento. Si se trata de una paracentesis de volumen grande, se obtendrán 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 decúbito dorsal, con la cabecera de la cama elevada a 45°. Esta posición debe mantenerse cerca de 15 min 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 aquélla 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. Ocurre 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 al 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 ser vigilado con cuidado después de la paracentesis y se le pide que permanezca en decúbito dorsal en la 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 posterior al 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.



Para una revisión más amplia, véase Robbins E, Hauser SL: Técnica de punción lumbar, cap. e46, y los videos de Demostración de procedimientos clínicos en los capítulos e54 a e57, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 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 inicia con los principios del apoyo vital cardiovascular avanzado y muchas veces implica técnicas con penetración corporal, como ventilación mecánica y tratamiento de sustitución renal para apoyar órganos que fallan. Se han desarrollado sistemas para calificar la gravedad de la enfermedad, como el método APACHE (*acute physiology and chronic health evaluation*).

Aunque tales 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 en pacientes específicos es menos clara. Estos sistemas de calificación no suelen usarse para guiar el tratamiento clínico.

■ ESTADO DE CHOQUE

El estado de 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 (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 del gasto cardiaco elevado (p. ej., ensanchamiento de la presión del pulso, extremidades calientes y llenado capilar rápido) que se asocian con estado de choque sugieren disminución de las resistencias vasculares sistémicas. La reducción del gasto cardiaco puede ser consecuencia de disminución del volumen intravascular (p. ej., hemorragia) o de disfunción cardiaca. La reducción del volumen intravascular puede valorarse a través de la presión venosa yugular, cambios en la presión auricular derecha con la respiración espontánea o cambios en la presión del pulso durante la ventilación mecánica con presión positiva. La disminución de la resistencia vascular sistémica a menudo es causada por septicemia, pero también se observa gasto cardiaco elevado en pacientes con pancreatitis, insuficiencia hepática, quemaduras, anafilaxis, cortocircuito arteriovenoso periférico y tirotoxicosis. La reanimación inicial del choque séptico y cardiógeno puede mejorar la supervivencia; deben usarse métodos de valoración objetiva como ecocardiografía, vigilancia vascular con penetración corporal o ambas para complementar la valoración clínica y reducir el daño a órganos terminales. La [figura 5-1](#) ilustra este método en pacientes en estado de 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 (cardiogeno o no) o la neumonía. La ventilación mecánica debe considerarse para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria, que puede ser consecuencia de incremento en la carga al sistema respiratorio y que a menudo se manifiesta con acidosis láctica o disminución de la distensibilidad pulmonar. Dicha ventilación puede reducir el trabajo respiratorio; mejora la oxigenación arterial y el aporte de O₂ 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, debe considerarse la administración de líquido intravenoso. Los tipos principales de insuficiencia respiratoria se describen en el [capítulo 16](#).

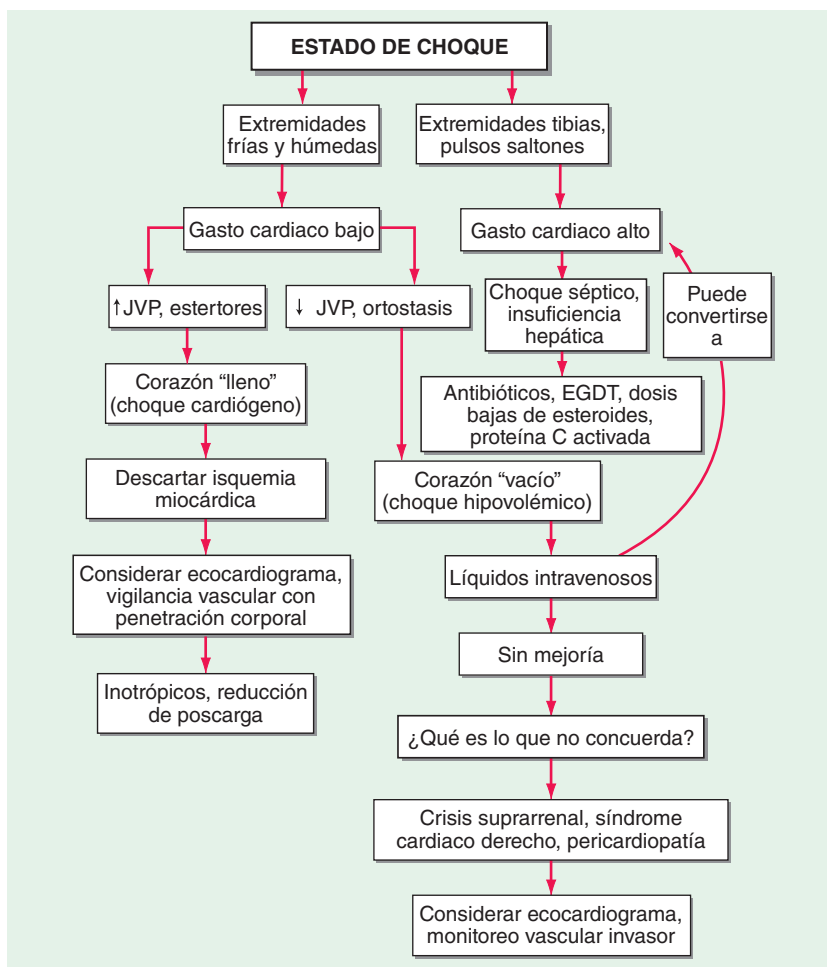


FIGURA 5-1 Abordaje del paciente en choque. JVP, pulso venoso yugular; EGD, terapia temprana enfocada en objetivos.

TRATAMIENTO

Paciente con ventilación mecánica

Los pacientes que reciben respiración mecánica requieren tratamiento para el dolor (por lo general con opioides) y para la ansiedad (por lo común con benzodiazepinas, que también se acompañan del beneficio 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 de administrar fármacos 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 min 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. La interrupción diaria del goteo continuo de sedantes en combinación con periodos de respiración espontánea puede limitar la sedación excesiva y acortar la duración de la ventilación mecánica. Pese a protocolos cuidadosos para el retiro del ventilador mecánico, hasta en 10% de los pacientes se desarrolla insuficiencia respiratoria después de la extubación, que puede ser indicación para nueva intubación.

■ 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. Los catéteres en la arteria pulmonar (catéteres de Swan-Ganz) pueden proporcionar información sobre la presión arterial pulmonar, gasto cardíaco, resistencia vascular sistémica y medición del suministro de oxígeno. Sin embargo, no se ha demostra-

do 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 cardíacas, 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 [PEEP]). La disminución de la distensibilidad pulmonar puede ser consecuencia de derrames pleurales, neumotórax, neumonía, edema pulmonar o auto-PEEP (incremento de la presión teleespiratoria relacionada con tiempo insuficiente para el vaciamiento alveolar antes de la siguiente inspiración).

■ PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES DE LAS ENFERMEDADES CRÍTICAS

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

- **Septicemia.** A menudo relacionada con la vigilancia con penetración corporal que se realiza a estos pacientes.
- **Anemia.** Casi siempre se debe a inflamación crónica y pérdida sanguínea iatrogénica. Se recomienda un método conservador para la administración de hemoderivados, a menos que el paciente tenga hemorragia activa.
- **Trombosis venosa profunda.** Puede ocurrir a pesar de la profilaxis estándar con heparina subcutánea o con el uso de dispositivos de compresión secuencial en las extremidades inferiores y puede ocurrir en el sitio de colocación de catéteres venosos centrales. Las heparinas de bajo peso molecular (p. ej., enoxaparina) son más eficaces para pacientes con alto riesgo que la heparina no fraccionada.
- **Hemorragia gastrointestinal.** Las úlceras por estrés de la mucosa gástrica se desarrollan con frecuencia en pacientes con diátesis hemorrágicas, estado de choque o insuficiencia respiratoria y tales pacientes requieren de neutralización profiláctica del ácido gástrico.
- **Insuficiencia renal aguda.** Ocurre con frecuencia en pacientes en la ICU y se exacerba por la administración de fármacos nefrotóxicos y por hipoperfusión. La causa más común es la necrosis tubular aguda. El tratamiento con dopamina en dosis bajas no protege contra el desarrollo de insuficiencia renal aguda.
- **Nutrición inadecuada e hiperglucemia.** Se prefiere la nutrición entérica a la nutrición parenteral, cuando es posible, porque esta última se acompaña de múltiples complicaciones lo que incluye hiperglucemia, colestasis y septicemia. La utilidad del control estricto de la glucemia en la ICU es tema de controversia.
- **Debilidad adquirida en la ICU.** Se han descrito neuropatías y miopatías, por lo común después de al menos 1 semana de estancia en la ICU. Estas complicaciones son en especial comunes en casos de septicemia.

■ DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA EN PACIENTES EN ESTADO CRÍTICO

Los pacientes graves pueden desarrollar diversos problemas neurológicos. La mayoría de pacientes de la ICU desarrollan delirio, el cual se caracteriza por cambios agudos del estado mental, falta de atención, pensamiento desorganizado y alteración del nivel de conciencia. El uso de dexmedetomidina se ha asociado con menos delirio en la ICU que el midazolam, uno de los sedantes convencionales. Las complicaciones neurológicas menos frecuentes, pero importantes, incluyen lesión cerebral anóxica, apoplejía y estado epiléptico.

■ LIMITACIÓN O RETIRO DE LA ATENCIÓN

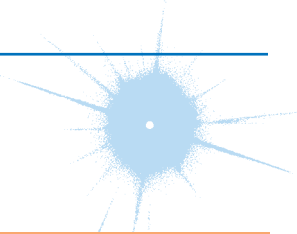
La abstención o retiro de la atención es un hecho frecuente en la ICU. Los avances tecnológicos han permitido mantener en la ICU a muchos pacientes con poca o ninguna probabilidad de recuperación. Cada vez con mayor frecuencia, los pacientes, familiares y cuidadores tienen mayor conocimiento sobre la validez ética de no iniciar o interrumpir la atención médica cuando el paciente o la persona legalmente responsable decide que ya no son posibles los objetivos de cuidados del paciente con base en la situación clínica.



Para una revisión más detallada, véase Kress JP, Hall JB: Valoración del paciente con enfermedad grave, cap. 267, p. 2196, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 6

Dolor y su tratamiento



ESTUDIO DEL PACIENTE

Dolor

El dolor es el síntoma más común que lleva al paciente a solicitar atención médica. El tratamiento depende de la identificación de la causa, 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). En el [cuadro 6-1](#) se resumen 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. *Hiperalgnesia* 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 *hipoalgnesia*, 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.

CUADRO 6-1 Características de los dolores 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 sensitiva, debilidad
- Inusual, distinto al dolor somático, a menudo con calidad lancinante o similar a una descarga eléctrica
- Alivio parcial con analgésicos narcóticos; podría responder con antidepresivos o anticonvulsivos

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.

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, que establecen sinapsis con neuronas de segundo orden en la médula espinal o el bulbo raquídeo (fig.

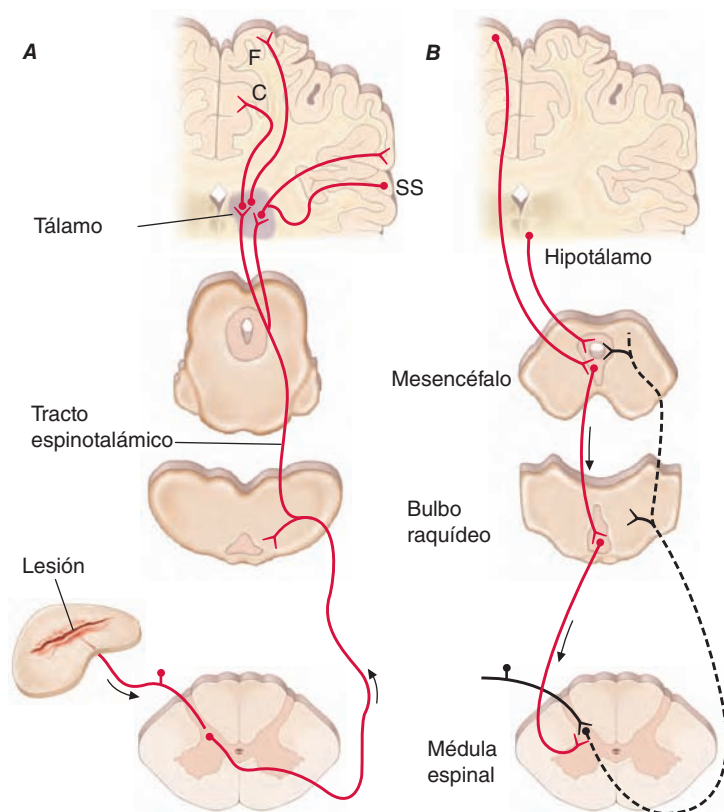


FIGURA 6-1 Vías de transmisión y modulación del dolor. **A**, sistema de transmisión para mensajes nociceptivos. Los estímulos nocivos activan la terminal periférica sensitiva del nociceptor aferente primario mediante el proceso de transducción. Luego el mensaje se transmite a través del nervio periférico 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 relea 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 transisoras de dolor por medio de las células del bulbo raquídeo.

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 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 fármacos que modifican la percepción del dolor podrían actuar mediante la disminución de la inflamación del tejido (antiinflamatorios no esteroideos [NSAID], 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 eficaces contra sensaciones dolorosas aberrantes causadas por lesión de nervios periféricos.

TRATAMIENTO**Dolor (cuadro 6-2)****DOLOR SOMÁTICO AGUDO**

- Dolor moderado: por lo general se trata de manera eficaz con analgésicos no narcóticos, como ácido acetilsalicílico, paracetamol y NSAID, los cuales inhiben la ciclooxigenasa (COX) y con excepción del paracetamol, tienen acciones antiinflamatorias, en especial en dosis altas. Son en particular eficaces para la cefalea y dolor musculoesquelético.
- El ceterolaco parenteral es suficientemente potente y de inicio de acción rápido para sustituir a los opioides en muchos pacientes con dolor agudo intenso.
- Los analgésicos narcóticos en presentaciones orales o parenterales pueden utilizarse para el dolor más intenso. Son los fármacos disponibles más eficaces; cuando se utilizan narcóticos en dosis elevadas o en pacientes inestables se debe tener disponible naloxona, un antagonista de los opioides.
- La analgesia controlada por el paciente (PCA) permite la administración de dosis basales de fármaco administrado por el propio paciente (que se activa al presionar un botón) según lo necesite para controlar el dolor.

DOLOR CRÓNICO

- Desarrollar 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 muchas causas, lo que incluye cefalea, neuropatía diabética, neuralgia posherpética, dolor lumbar crónico y dolor central después de apoplejías.
- 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).
- El uso prolongado de opioides se acepta para el dolor por enfermedad maligna, pero es controversial en el dolor crónico de otro origen. Cuando fallan otras estrategias, en estos pacientes pueden considerarse los opioides de acción prolongada, como levorfanol, metadona, morfina de liberación sostenida o fentanilo transdérmico.



Para una revisión detallada, véase Fields HL, Rathmell HP: Dolor: fisiopatología y tratamiento, cap. 11, p. 93, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CUADRO 6-2 Fármacos para alivio del dolor

Nombre genérico	Dosis, mg	Intervalo	Comentarios
Analgésicos no narcóticos: dosis e intervalos usuales de administración			
Ácido acetilsalicílico	650 VO	c/4 h	Formulaciones con capa entérica disponibles
Paracetamol	650 VO	c/4 h	Efectos colaterales poco comunes
Ibuprofeno	400 VO	c/4-6 h	Disponible sin prescripción
Naproxeno	250-500 VO	c/12 h	Los efectos tardíos pueden deberse a su semivida prolongada
Fenoprofeno	200 VO	c/4-6 h	Contraindicado en nefropatía
Indometacina	25-50 VO	c/8 h	Efectos secundarios gastrointestinales frecuentes
Cetorolaco	15-60 IM/IV	c/4-6 h	Disponible para uso parenteral
Celecoxib	100-200 VO	c/12-24 h	Útil en artritis
Valdecoxib	10-20 VO	c/12-24 h	Se retiró del mercado estadounidense en 2005
Dosis			
parenteral, mg	Dosis VO, mg	Comentarios	
Analgésicos narcóticos: dosis e intervalos de administración usuales			
Codena	30-60 c/4 h	30-60 c/4 h	Náusea frecuente
Oxicodona	—	5-10 c/4-6 h	Casi siempre disponible con paracetamol o ácido acetilsalicílico
Morfina	5 c/4 h	30 c/4 h	
Morfina, liberación sostenida	—	15-60 c/8-12 h	Preparación oral de liberación lenta
Hidromorfona	1-2 c/4 h	2-4 c/4 h	Acción más corta que el sulfato de morfina
Levorfanol	2 c/6-8 h	4 c/6-8 h	Acción más larga que el sulfato de morfina, se absorbe bien por VO
Metadona	5-10 c/6-8 h	5-20 c/6-8 h	Sedación tardía por su semivida larga; el tratamiento no debe iniciarse con más de 40 mg/día y la dosis se incrementa con una frecuencia que no debe ser mayor a cada tres días
Meperidina	50-100 c/3-4 h	300 c/4 h	Se absorbe mal por vía oral; la normeperidina es un metabolito tóxico; no se recomienda el uso sistemático de este fármaco

Butorfanol	—	1-2 c/4 h	Aerosol intranasal						
Fentanilo	25-100 µg/h	—	Parche transdérmico para 72 h						
Tramadol	—	50-100 c/4-6 h	Acción opioide/adrenérgica combinada						
Nombre genérico	Bloqueo de captación		Potencia sedante	Potencia anticolinérgica	Hipotensión ortostática	Arritmias cardíacas	Dosis promedio, mg/día	Intervalo, mg/día	
	5-HT	NE							
Antidepresivos ^a									
Doxepina	++	+	Alta	Moderada	Moderada	Escasas	200	75-400	
Amitriptilina	++++	++	Alta	La más alta	Moderada	Sí	150	25-300	
Imipramina	++++	++	Moderada	Moderada	Alta	Sí	200	75-400	
Nortriptilina	+++	++	Moderada	Moderada	Baja	Sí	100	40-150	
Desimipramina	+++	++++	Baja	Baja	Baja	Sí	150	50-300	
Venlafaxina	+++	++	Baja	Nula	Nula	No	150	75-400	
Duloxetina	+++	+++	Baja	Nula	Nula	No	40	30-60	
Nombre genérico	Dosis VO, mg		Intervalo	Nombre genérico		Dosis VO, mg	Intervalo		
Anticonvulsivos y antiarrítmicos ^a									
Fenitoína	300		Diario/a la hora de dormir	Clonazepam		1	c/6 h		
Carbamazepina	200-300		c/6 h	Gabapentina ^b		600-1 200	c/8 h		
Oxcarbazepina	300		c/12 h	Pregabalina		150-600	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.

^b La gabapentina en dosis de hasta 1 800 mg/día está aprobada por la FDA para la neuralgia postherpética.

Abreviaturas: 5-HT, serotonina; NE, noradrenalina.

CAPÍTULO 7

Valoración del estado nutricional

La estabilidad del peso corporal requiere que el consumo y el gasto de energía estén equilibrados en el tiempo. Las categorías principales de gasto energético son el gasto energético en reposo (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. El consumo energético 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, talla corporal y el nivel de actividad. El gasto energético basal (BEE), medido en kcal/día, puede estimarse con la fórmula de Harris y Benedict (fig. 7-1).

Ya se definieron los consumos alimenticios de referencia (DRI) y el aporte alimentario recomendado (RDA) para muchos nutrientes, incluidos nueve aminoácidos esenciales, cuatro vitaminas liposolubles y 10 hidrosolubles, varios minerales, ácidos grasos, colina y agua (cuadros 73-1 y 73-2, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.). Las necesidades 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% del consumo calórico 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 el consumo 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.

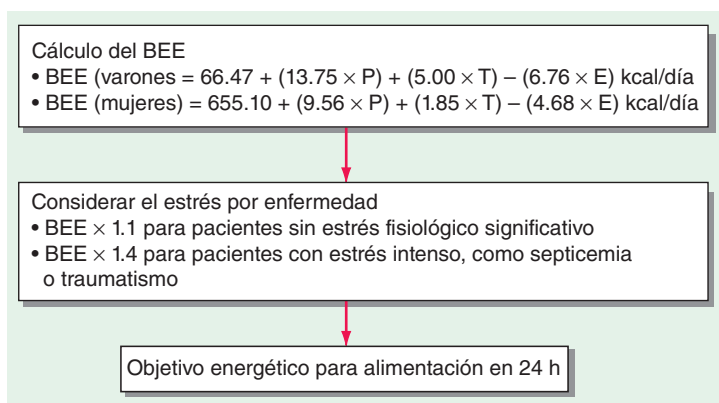


FIGURA 7-1 Cálculo de gasto energético basal (BEE) en kcal/día, estimado según la fórmula de Harris y Benedict. P, peso en kg; T, talla en cm; E, edad en años.

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 (BMI: peso/talla² en kg/m²) <18.5.

Hay dos variantes de desnutrición grave: *marasmo*, que se refiere a la inanición generalizada que ocurre ante la disminución crónica del consumo energético, y *kwashiorkor*, que se refiere a la desnutrición proteínica selectiva por deficiencia en el consumo de este tipo de nutrientes 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 energético para evitar las complicaciones infecciosas y la cicatrización deficiente de heridas.

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.

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 el consumo dietético (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, insuficiencia cardíaca 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, cinc) o rizado; tendencia a formación de equimosis, Petequias y hemorragia perifolicular (vitamina C); exantema en “pintura escarapelada” en las extremidades inferiores (cinc); 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 B₁₂, piridoxina, folato), hipogeusia (cinc), 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 B₁₂).
- *Otras*: edema (proteínas, tiamina), insuficiencia cardíaca (tiamina, fósforo), hepatomegalia (proteínas).

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



Para una revisión más detallada véase Dwyer J: Necesidades nutricionales y valoración nutricional, cap. 73, p. 588; Russell RM and Suter PM: Deficiencia y exceso de vitaminas y oligoelementos, cap. 74, p. 594; y Heimberger DC: Desnutrición y valoración nutricional, cap. 75, p. 605 en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 8

Nutrición entérica y parenteral

Se inicia apoyo nutricional en pacientes con desnutrición y en aquéllos con riesgo de padecerla (p. ej., trastornos que impiden el consumo oral adecuado o quienes se hallan en estados catabólicos, como septicemia, quemaduras o traumatismo). La [figura 8-1](#) resume una estrategia para decidir cuándo usar los diversos tipos de apoyo nutricional especializado.

El *tratamiento entérico* se refiere a la alimentación por vía intestinal, con complementos orales o infusión de fórmulas a través de diversas sondas para alimentación (nasogástrica,

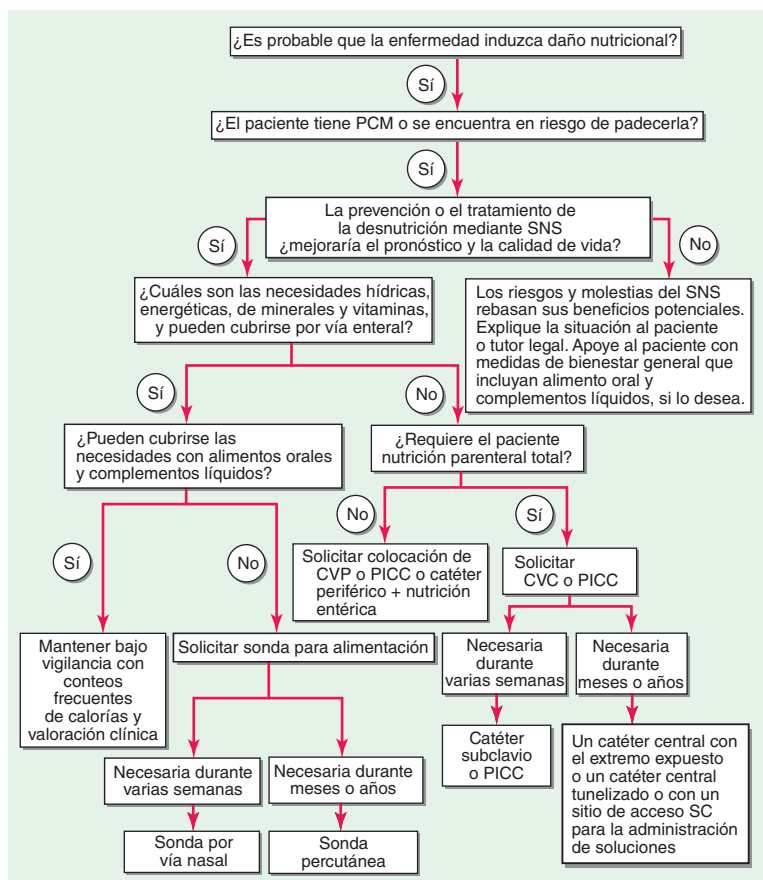


FIGURA 8-1 Algoritmo para la toma de decisiones para la implementación de apoyo nutricional especializado (SNS). CVC, catéter venoso central; PCM, desnutrición proteínico-calórica; PICC, catéter central insertado por vía periférica. (Adaptada del capítulo de la obra *Tratado de medicina interna de Harrison*, 16e, por Lyn Howard, MD.)

nasoduodenal, gastrostomía, yeyunostomía o gastroyeyunostomía combinada). El *tratamiento parenteral* se refiere a la infusión de soluciones con nutrientes en la corriente sanguínea mediante un catéter central insertado por vía periférica (PICC), un catéter central con el extremo expuesto o un catéter central tunelizado o con un sitio de acceso subcutáneo. Cuando sea factible, se prefiere la nutrición entérica porque conserva las funciones digestiva, de absorción e inmunitaria del tubo digestivo y disminuye el riesgo de desequilibrio hidroelectrolítico.

La nutrición parenteral a menudo está indicada en pancreatitis grave, enterocolitis necrosante, íleo prolongado y obstrucción intestinal distal.

■ NUTRICIÓN ENTÉRICA

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.
- Consumo diario recomendado de todos los minerales y vitaminas cuando se aportan $\geq 1\,500$ kcal/día.
- Osmolalidad: ~300 mosm/kg.

No obstante, tal vez 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 suministro adecuado de líquidos (30 ml/kg de peso corporal en 24 h para adultos más cualquier pérdida anormal); energía a partir de soluciones con glucosa, aminoácidos y lípidos; nutrientes esenciales en individuos muy graves como glutamina, nucleótidos y productos del metabolismo de metionina así como electrolitos, 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, hipopotasemia, desequilibrio acidobásico y electrolítico, colestasis, enfermedad ósea metabólica y deficiencias de micronutrientes.

En todos los pacientes que reciben nutrición complementaria, enteral o parenteral, se deben vigilar los parámetros siguientes:

- Equilibrio de líquidos (peso, ingresos frente a egresos).
- Glucosa, electrolitos, nitrógeno ureico en sangre (BUN; diario hasta llegar 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).
- Razón internacional normalizada (INR; inicial, luego cada semana).
- Cuantificación de micronutrientes según se requiera.

■ DEFICIENCIA DE MICRONUTRIENTES ESPECÍFICOS

Los tratamientos para las deficiencias de micronutrientes se delinean en el [cuadro 8-1](#).

CUADRO 8-1 Tratamiento para deficiencias frecuentes de vitaminas y minerales

Nutriente	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 D ^{a,d}	Estimular la exposición a la luz solar, si es posible 50 000 unidades por vía oral una vez a la semana por cuatro a ocho semanas, y después 400 a 800 unidades por vía oral una vez al día Podrían necesitarse dosis sustancialmente más elevadas en individuos con malabsorción crónica
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
Cinc ^{b,c}	60 mg VO c/12 h

^a Relacionada con malabsorción de grasas.

^b Relacionada con alcoholismo crónico; siempre restituir la tiamina antes de la administración de carbohidratos en alcohólicos, para evitar desencadenar deficiencia aguda de tiamina.

^c Relacionada con desnutrición proteínico-calórica.

^d El tratamiento debe vigilarse con medición de las concentraciones séricas de calcio

Para una discusión más detallada, véase Russell RM y Suter PM, cap. 74, y Bistrain BR y Driscoll DF, cap. 76, en HPML.18ª ed.

CAPÍTULO 9

Transfusión y aféresis

TRANSFUSIONES

■ TRANSFUSIÓN DE SANGRE ENTERA

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

■ TRANSFUSIÓN DE ERITROCITOS

Está indicada en casos de anemia sintomática que no responde al tratamiento específico o requiere corrección urgente. Las transfusiones de concentrados de eritrocitos están indicadas también en pacientes con sintomatología por enfermedad cardiovascular o pulmonar cuando la hemoglobina (Hb) se encuentra 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 de 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 (FPF) 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 evita la enfermedad de injerto contra huésped 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 de cadáver.

Complicaciones (véase 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 (poco común); hepatitis C en 1 de 1 800 000 transfusiones; transmisión de VIH en 1 de 2 300 000. 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 huésped*. 6) *Aloinmunización*.

■ 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.

■ INTERCAMBIO DE ERITROCITOS

El objetivo principal de las transfusiones con intercambio de eritrocitos es retirar células drepanocíticas y sustituirlas por eritrocitos normales para interrumpir el ciclo vicioso de drepanocitosis, estasis, oclusión vascular e hipoxia que favorecen las crisis drepanocíticas. El objetivo ideal es una hemoglobina A de 70 por ciento.

■ TRANSFUSIÓN PLAQUETARIA

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

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	1:220 000
Hepatitis C	1:1 800 000
VIH-1, VIH-2	1:2 300 000
HTLV I y II	1:2 993 000
Paludismo	1:4 000 000
Otras complicaciones	
Alosensibilización eritrocítica	1:100
Alosensibilización HLA	1:10
Enfermedad injerto contra huésped	Poco común

^a Los agentes infecciosos rara vez se asocian con la transfusión y aunque en teoría es posible o se desconoce el riesgo, se incluyen el virus del Nilo occidental, virus de la hepatitis A, parvovirus B-19, *Babesia microti* (babesiosis), *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Anaplasma phagocytophilum* (erliquiosis granulocítica humana), *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas), *Treponema pallidum* y virus del herpes humano 8.

Abreviaturas: FNHTR, reacción transfusional febril no hemolítica; HTLV, virus linfotrófico T humano; RBC, eritrocito; TRALI, lesión pulmonar aguda por transfusión.

■ 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 (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 utiliza más a menudo en leucemia aguda, sobre todo en casos complicados de leucemia mieloide aguda por elevación marcada ($>100\,000/\mu\text{l}$) de la concentración 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 madre hemopoyéticas. Después del tratamiento con un quimioterapéutico y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, las células madre hemopoyéticas se movilizan de la médula a la sangre periférica; estas células se retiran de la sangre y luego se utilizan para la reconstitución hemopoyética después del tratamiento mieloablativo en dosis altas. Un tercer uso médico de la leucoféresis es la recolección de linfocitos como inmunoterapia adoptiva.

■ PLAQUETOFÉRESIS

Se utiliza 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.

En el intercambio plasmático se retiran proteínas anormales y se sustituyen con componentes plasmáticos o plasma normal; es útil en la púrpura trombocitopénica trombótica para retirar los anticuerpos contra ADAMTS13 y para proporcionar concentraciones normales de ADAMTS13.

Para una revisión más detallada, véase Dzieczkowski JS, Anderson KC, cap. 113, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 10

Cuidados paliativos y terminales

En 2008 murieron 2 473 000 personas en Estados Unidos; los índices de mortalidad van en descenso. Las enfermedades cardíacas y el cáncer son las 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 planificación de la atención terminal es relevante e importante. Cada vez ocurren más muertes en asilos o en el hogar, y menos 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 en el resultado probable de la enfermedad, y 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, debe explicarse la transición 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

Casi 70% de los pacientes carecen de la capacidad para tomar decisiones en sus últimos días. Las directrices avanzadas definen con anticipación el nivel de intervención que el enfermo está dispuesto a aceptar. 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). Los médicos deben llenar estas formas por ellos mismos.

■ SÍNTOMAS FÍSICOS Y SU TRATAMIENTO

El **cuadro 10-1** muestra los síntomas físicos y psicológicos más frecuentes entre los pacientes en etapa terminal. 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 en etapa terminal tiene dolor. En el **capítulo 6** se analizan los diversos tipos de dolor y su tratamiento.

Estreñimiento

Hasta 87% de los pacientes en etapa terminal cursa con estreñimiento. Los fármacos a menudo contribuyen a este problema, incluidos los opioides administrados 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 hipercalcemia también contribuyen. En algunas situaciones, también participa la obstrucción del tubo digestivo.

Intervenciones Se mejora la actividad física (si es posible), y se alcanza una hidratación adecuada; el efecto de los opioides puede antagonizarse con metilnaltrexona (8 a 12 mg

CUADRO 10-1 Síntomas físicos y psicológicos frecuentes en los pacientes en etapa terminal

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	
Incontinencia fecal y urinaria	
Entumecimiento/hormigueo en manos/pies	

subcutáneos por día), un antagonista de los receptores opioides μ ; se descarta obstrucción susceptible de tratamiento quirúrgico y se administran lactantes y ablandadores de heces (cuadro 10-2).

Náusea

Hasta 70% de los pacientes con cáncer avanzado presenta náusea. La náusea puede ser resultado de uremia, insuficiencia hepática, hipercalcemia, obstrucción intestinal, estreñimiento intenso, infección, enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad vestibular, metástasis cerebrales, fármacos (antineoplásicos, antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, opioides, inhibidores de la bomba de protones) y radioterapia.

Intervenciones El tratamiento debe ajustarse según la causa. Deben interrumpirse los fármacos implicados. Si es posible, se solucionan los trastornos subyacentes. Si se sospecha disminución de la motilidad intestinal, la metoclopramida puede ser útil. Por lo general, la náusea que inducen los antineoplásicos puede evitarse con glucocorticoides y antagonistas de los receptores de serotonina, como ondansetrón o dolasetrón. El aprepitant es útil para controlar la náusea por fármacos con efecto emetógeno intenso, como el cisplatino. La náusea de origen vestibular responde a antihistamínicos (meclizina) o anti-colinérgicos (escopolamina). La náusea por anticipación podría evitarse con una benzodiazepina, como el lorazepam. A veces, el haloperidol es útil cuando la náusea no tiene una etiología específica única.

CUADRO 10-2 Fármacos para el tratamiento del estreñimiento

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

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 pueden tratarse muchas causas, 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 en etapa terminal. 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*

CUADRO 10-3 Fármacos para el tratamiento de la disnea

Intervención	Dosis	Comentarios
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	
Hidromorфона	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	

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 de ánimo; si es posible, se suspenden los fármacos que intensifican la fatiga; en ocasiones, los glucocorticoides pueden incrementar la energía y mejoran el estado de ánimo; la dextroanfetamina (5 a 10 mg/día) o el metilfenidato (2.5 a 5 mg/día) por la mañana aumentan el nivel de energía, pero deben evitarse por la noche porque pueden inducir insomnio; en principio, el modafinilo y la L-carnitina parecen prometedores.

Depresión

Hasta 75% de los pacientes en etapa terminal 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 discapacitante de lo usual. Los enfermos con antecedente de depresión tienen mayor riesgo. Varios trastornos tratables pueden desencadenar síntomas semejantes a la depresión, como hipotiroidismo, síndrome de Cushing, anomalías electrolíticas (p. ej., hipercalcemia), al igual que algunos fármacos, como antagonistas 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, hipercalcemia, síndromes paraneoplásicos, deshidratación, estreñimiento, retención urinaria y diseminación cancerosa en el sistema nervioso central. También es un efecto colateral frecuente de fármacos; 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 fármacos innecesarios que pudieran tener este efecto secundario; dar un calendario, un reloj, un periódico u otras señales orientadoras; corregir con gentileza las alucinaciones y los errores cognitivos; el [cuadro 10-4](#) muestra las intervenciones farmacológicas.

■ CUIDADOS DURANTE LAS ÚLTIMAS HORAS

La evolución clínica de un paciente moribundo puede ser predecible. La [figura 10-1](#) muestra los cambios frecuentes y poco comunes durante los últimos días de la vida. Si se informa a los familiares la posibilidad de que ocurran estos cambios, puede minimizarse

CUADRO 10-4 Fármacos 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

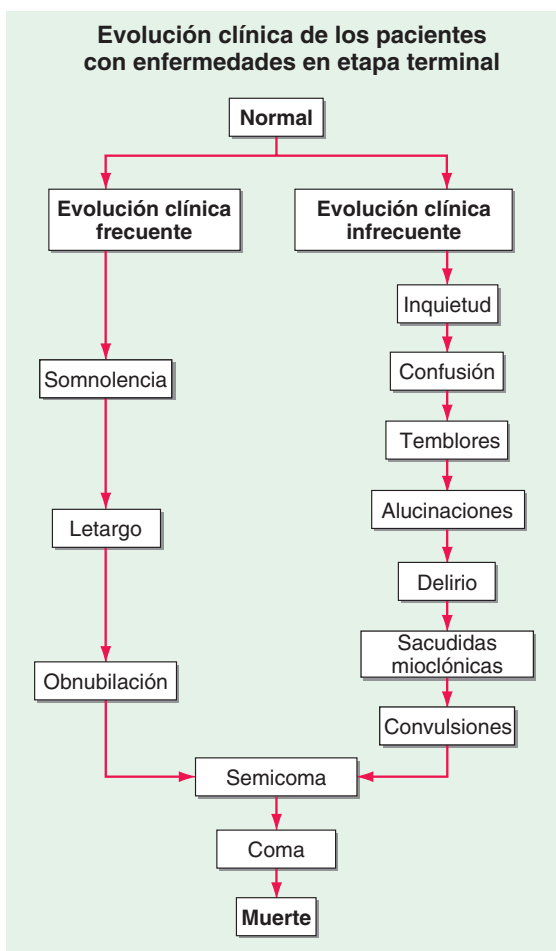


FIGURA 10-1 Evolución clínica frecuente e infrecuente en los últimos días de vida de los pacientes en etapa terminal. (Adaptada de FD Ferris et al.: *Module 4: Palliative care*. En: *Comprehensive Guide for the Care of Persons with HIV Disease*. Toronto: Mt Sinai Hospital and Casey Hospice, 1995; consultado en: www.cpsonline.info/content/resources/hivmodule/module4complete.pdf)

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 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. En el [cuadro 10-5](#) se 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.

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 fármacos 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 fármacos esenciales (analgésicos, antieméticos, ansiolíticos y psicotrópicos) mediante formulaciones orales, bucales, sublinguales o rectales.

(Continúa)

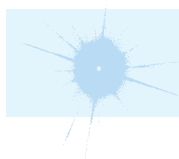
CUADRO 10-5 Manejo de cambios en las condiciones del paciente durante los días y las horas finales (*Continuación*)

Cambios en la condición del paciente	Complicación potencial	Posible reacción y preocupación de la familia	Recomendación e intervención
“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 apnéicos a menudo son un cambio previo a la muerte. Pueden administrarse opioides o ansiolíticos para la disnea. Es improbable que el oxígeno alivie los síntomas disnéicos 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.

CUADRO 10-5 Manejo de cambios en las condiciones del paciente durante los días y las horas finales (*Continuación*)

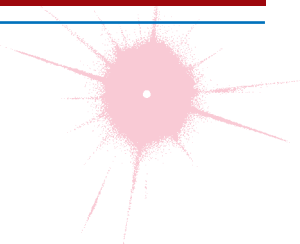
Cambios en la condición del paciente	Complicación potencial	Posible reacción y preocupación de la familia	Recomendación e intervención
Agitación o delirio	Inversión diurna-nocturna	El paciente sufre un dolor terrible y va a tener una muerte espantosa.	Asegurar a la familia y cuidadores que la agitación y el delirio no siempre connotan dolor físico.
	Se lesiona o lesiona a otros		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.

Se pueden obtener recursos adicionales para el manejo de pacientes en etapa terminal 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, Cuidados paliativos y terminales, cap. 9, en Harrison. Principios de medicina interna, 18^a ed.

CAPÍTULO 11

Colapso cardiovascular
y muerte súbita

El colapso cardiovascular y la muerte inesperados muy a menudo son consecuencia de fibrilación ventricular en personas con arteriopatía coronaria aterosclerótica aguda o crónica. En el **cuadro 11-1** se numeran otras causas frecuentes. Las arritmias pueden ser inducidas por trastornos de electrolitos (en particular hipopotasemia), hipoxemia, acidosis o descarga simpática masiva, como se observa en algunas lesiones del SNC. Es indispensable iniciar de manera inmediata reanimación cardiopulmonar (CPR) seguida de medidas de apoyo vital avanzado (véase más adelante). La fibrilación ventricular o asistolia suelen ser letales si no se inicia CPR en término de 4 a 6 min.

CUADRO 11-1 Paro cardíaco y muerte súbita de origen cardíaco**Vínculos estructurales y causas**

- I. Cardiopatía coronaria (síndrome coronario crónico o agudo)
- II. Hipertrofia del miocardio (p. ej., miocardiopatía hipertrófica)
- III. Miocardiopatía dilatada
- IV. Trastornos inflamatorios (como la miocarditis) e infiltrantes
- V. Valvulopatías cardíacas
- VI. Anomalías electrofisiológicas (como el síndrome de Wolff-Parkinson-White)
- VII. Trastornos hereditarios que se acompañan de anomalías electrofisiológicas (como los síndromes congénitos del QT largo; displasia ventricular derecha; síndrome de los Brugada, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica)

Factores funcionales contribuyentes

- I. Isquemia transitoria
- II. Estados con bajo gasto cardíaco (insuficiencia cardíaca, choque)
- III. Anomalías metabólicas sistémicas
 - A. Desequilibrio de electrolitos (como la hipopotasemia)
 - B. Hipoxemia, acidosis
- IV. Alteraciones neurológicas (como lesión del SNC)
- V. Respuestas tóxicas
 - A. Efectos de fármacos proarrítmicos
 - B. Cardiotoxinas (como cocaína, intoxicación por digitálicos)

■ TRATAMIENTO DEL PARO CARDIACO

Es indispensable iniciar inmediatamente la **reanimación cardiovascular básica (BLS)** (fig. 11-1):

1. Se intenta la comunicación con una línea telefónica de emergencias (como 911); y si es posible tener disponible un desfibrilador externo automático (AED).
2. Si se detecta estridor respiratorio, se intenta identificar algún cuerpo extraño aspirado y se realiza la maniobra de Heimlich.
3. El operador realiza compresiones del tórax (deprimirá 4-5 cm el esternón) con un ritmo de 100 veces por minuto, sin interrupción. El segundo rescatista debe unir y utilizar el AED si se cuenta con él.

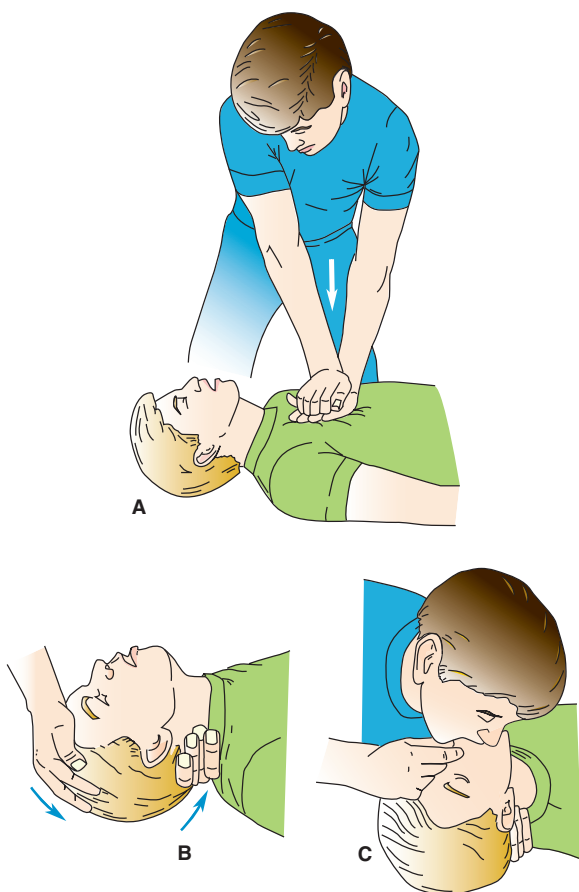


FIGURA 11-1 Fases principales de la reanimación cardiopulmonar. **A.** El auxiliador inicia con 100 compresiones del área cardíaca/minuto. **B.** Confirma que la víctima tiene vías respiratorias permeables. **C.** Los rescatistas preparados comenzarán la reanimación boca a boca en caso de no contar con el equipo de reanimación cardiovascular avanzada. (Con autorización de J Henderson, Emergency Medical Guide, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 1978.)

4. Si se dispone de un segundo rescatista capacitado, éste llevará hacia atrás la cabeza de la víctima, “elevatorá” el mentón e iniciará la respiración boca a boca (es preferible una mascarilla o cubrebocas de bolsillo para evitar transmisión de infecciones), en tanto se continúan las compresiones del tórax. Los pulmones deben ser inflados dos veces en sucesión rápida por cada 30 compresiones del tórax. En el caso de rescatistas legos no preparados, se recomienda sólo que hagan la compresión del tórax sin la ventilación, hasta contar con medios para la reanimación cardiopulmonar avanzada.
5. Tan pronto se disponga del equipo de reanimación se inicia la **reanimación cardiopulmonar avanzada** sin interrumpir las compresiones del tórax y la ventilación. A pesar de que se realiza de la manera más simultánea posible, asume máxima prioridad la desfibrilación (≥ 300 J de energía monofásica, o 120-150 J de energía bifásica) (fig. 11-2) a lo que seguirá la toma de una vía intravenosa y la intubación. Se necesita administrar oxígeno puro (100%) por sonda endotraqueal, o si es imposible realizar la intubación

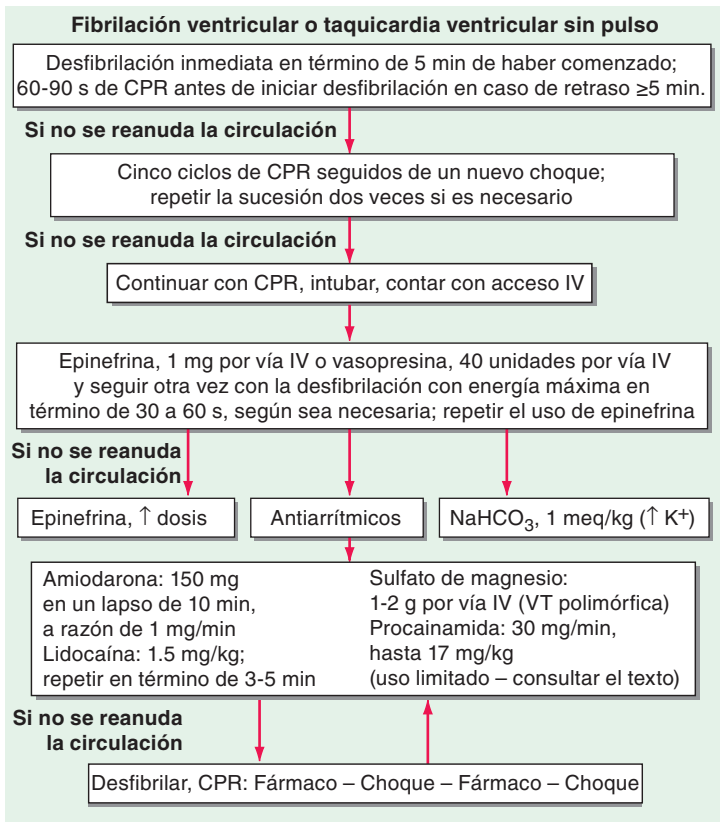


FIGURA 11-2 Tratamiento del paro cardíaco. El algoritmo de la fibrilación ventricular o de la taquicardia ventricular hipotensora inicia con los intentos de desfibrilación, y en caso de ser infructuosos, se utiliza epinefrina o vasopresina para continuar con antiarrítmicos. CPR, reanimación cardiopulmonar. (Con autorización de Myerburg R. and Castellanos A. Chap. 23, HPIM-18.)

rápida, dicho gas se administra por una mascarilla/válvula/bolsa; no se interrumpen las respiraciones por más de 30 s, en tanto se intenta la intubación.

6. El acceso IV inicial se realiza en una vena del hueco del codo, pero si es ineficaz la administración de un fármaco, se coloca un catéter en una vena central (yugular interna o subclavia). Se administra solución de NaHCO_3 por vía IV sólo si existe acidosis profunda persistente ($\text{pH} < 7.15$) a pesar de la ventilación adecuada. No se administra sistemáticamente calcio, pero se puede utilizar en hipocalcémicos; en quienes han recibido dosis tóxicas de inhibidores de los conductos de calcio o si se piensa que la hiperpotasemia aguda fue el fenómeno desencadenante de la fibrilación ventricular resistente.
7. En la [figura 11-3](#) se incluye la estrategia para el tratamiento del colapso cardiovascular causado por bradiarritmias, asistolia o actividad eléctrica sin pulso.
8. Se debe pensar en el uso de la hipotermia terapéutica (enfriamiento a $32\text{--}34^\circ\text{C}$ por 12 a 24 h) en caso de un superviviente inconsciente de paro cardíaco.

■ VIGILANCIA

Si el paro cardíaco fue consecuencia de la fibrilación ventricular en las primeras horas de un infarto agudo del miocardio, la vigilancia es una de las medidas estándar después del infarto ([cap. 128](#)). En el caso de los supervivientes de un paro por fibrilación ventricular,

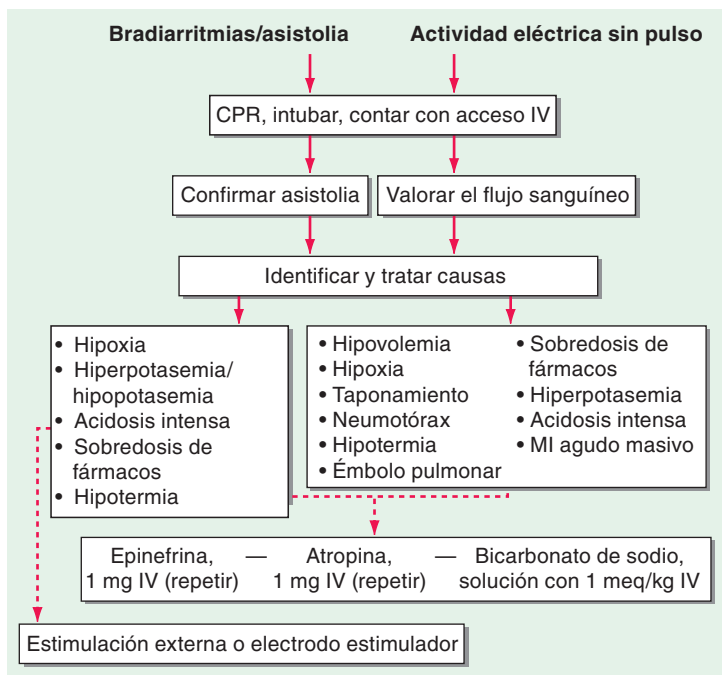
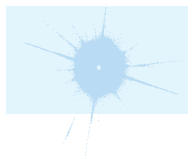


FIGURA 11-3 Los algoritmos que corresponden a bradiarritmias/asistolias (izquierda) o actividad eléctrica sin pulso (derecha) son dominados en primer lugar por el apoyo cardiovascular ininterrumpido y la búsqueda de causas reversibles. CPR, reanimación cardiopulmonar; MI, infarto del miocardio. (Con autorización de Myerburg R. and Castellanos A. Chap. 23, HPIM-18.)

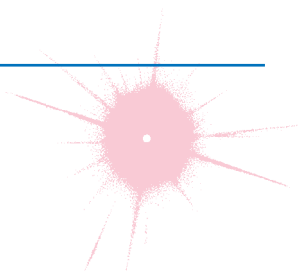
se realizará la valoración más detenida que incluya revisión de la anatomía coronaria, y de la función ventricular izquierda. Si no se identifica una causa transitoria o reversible entonces se indica la colocación de un desfibrilador cardioversor implantable.



Para una revisión más detallada consultar Myerburg RJ, Castellanos A: Colapso cardiovascular, paro cardíaco y muerte cardíaca súbita, cap. 273, p. 2238, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 12

Estado de choque



■ DEFINICIÓN

Situación de afección grave a la perfusión hística que conduce a lesión y disfunción celulares. La identificación y tratamiento rápidos son esenciales para evitar el daño orgánico irreversible. En el [cuadro 12-1](#) se listan las causas frecuentes.

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Hipotensión (presión arterial media <60 mmHg), taquicardia, taquipnea, palidez, inquietud y alteración del estado sensorial.
- Signos de vasoconstricción periférica intensa, con pulsos débiles y extremidades frías y húmedas. En el estado de 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 (véase [cap. 15](#)) con edema pulmonar no cardiogénico, hipoxemia e infiltrados pulmonares difusos.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Estado de choque

Se realiza interrogatorio sobre la causa subyacente, incluyendo cardiopatías (coronariopatía, insuficiencia cardíaca, enfermedad pericárdica), fiebre o infección recientes causantes de septicemia, efectos de fármacos (p. ej., exceso de diuréticos o antihipertensivos), trastornos que ocasionaron embolia pulmonar ([cap. 142](#)), fuentes potenciales de hemorragia.

■ EXPLORACIÓN FÍSICA

Las venas yugulares se encuentran planas en el estado de choque hipovolémico o por distribución (séptico); la distensión venosa yugular (JVD) sugiere choque cardiogénico; la JVD en presencia de pulso paradójico ([cap. 119](#)) podría reflejar taponamiento cardíaco ([cap. 125](#)). Se revisa en busca de asimetría de pulsos (dissección aórtica, [cap. 134](#)). Se valo-

CUADRO 12-1 Causas frecuentes de choque

Estado de choque hipovolémico

Hemorragia

Deficiencia de volumen (p. ej., vómito, diarrea, abuso de diurético, cetoacidosis)

Secuestro interno (ascitis, pancreatitis, obstrucción intestinal)

Estado de choque cardiógeno

Miopático (infarto miocárdico agudo, miocardiopatía dilatada)

Mecánico (insuficiencia mitral aguda, comunicación interventricular, estenosis aórtica grave)

Arritmico

Estado de choque obstructivo extracardiaco

Taponamiento pericárdico

Embolia pulmonar masiva

Neumotórax a tensión

Estado de 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)

ra si hay insuficiencia cardíaca ([cap. 133](#)), soplos de estenosis aórtica, insuficiencia aguda (mitral o aórtica), comunicación interventricular. La hipersensibilidad o rebote en el abdomen podría indicar peritonitis o pancreatitis; los ruidos intestinales agudos sugieren obstrucción intestinal. Se realiza prueba de guayaco en heces para descartar hemorragia de tubo digestivo.

El estado de choque séptico en general se acompaña de fiebre y escalofrío. Quizá la septicemia no cause fiebre en los ancianos, urémicos o alcohólicos. La lesión cutánea puede sugerir patógenos específicos en el choque séptico: petequias o púrpura (*Neisseria meningitidis* o *Haemophilus influenzae*), eritema gangrenoso (*Pseudomonas aeruginosa*), eritema generalizado (choque tóxico por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*).

■ LABORATORIO

Obtener hematocrito, leucocitos, electrolitos. Si existe hemorragia activa, revisar el recuento de plaquetas, los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial, la detección de coagulación intravascular diseminada y los electrolitos. Los gases en sangre arterial casi siempre muestran acidosis metabólica (en el estado de choque séptico, la alcalosis respiratoria precede a la acidosis metabólica). Si se sospecha septicemia se realiza hemocultivo, análisis de orina, tinción de Gram y cultivos de esputo, orina y de otros sitios sospechosos.

Se obtiene electrocardiograma (isquemia miocárdica o arritmia aguda), radiografía torácica (insuficiencia cardíaca congestiva, neumotórax a tensión, disección aórtica, neumonía). El ecocardiograma puede ser útil (taponamiento cardíaco, disfunción ventricular izquierda/derecha, disección aórtica).

CUADRO 12-2 Características fisiológicas de las diversas modalidades del estado de choque

Tipo de choque	CVP y PCWP	Gasto cardiaco	Resistencia vascular sistémica	Saturación de O ₂ en sangre venosa
Hipovolémico	↓	↓	↑	↓
Cardiígeno	↑	↓	↑	↓
Séptico				
Hiperdinámico	↓↑	↑	↓	↑
Hipodinámico	↓↑	↓	↓	↑↓
Traumático	↓	↓↑	↑↓	↓
Neurógeno	↓	↓	↓	↓
Hiposuprarrenal	↓↑	↓	=↓	↓

Abreviaturas: CVP, presión venosa central (*central venous pressure*); PCWP, presión capilar pulmonar de enclavamiento.

Las mediciones de la presión venosa central o de la presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCWP) pueden ser necesarias para distinguir entre distintas categorías de choque (**cuadro 12-2**): la PCW promedio <6 mmHg sugiere estado de choque hipovolémico o por distribución; la PCW >20 mmHg sugiere insuficiencia ventricular izquierda. El gasto cardiaco (por termodilución) disminuye en el estado de choque cardiígeno e hipovolémico, y casi siempre aumenta al principio en el estado de choque séptico.

TRATAMIENTO

Estado de choque (**fig. 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, electrolitos, creatinina, nitrógeno ureico en sangre, gases en sangre arterial, pH, calcio, fosfato, 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 PCWP 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.
- 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 cardiígeno (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 (SVR) es baja (iniciar con norepinefrina [de preferencia] o dopamina; en casos de hipotensión persistente, agregar fenilefrina o vasopresina).

- Si hay insuficiencia cardíaca congestiva, agregar inotrópicos (casi siempre dobutamina) (cuadro 12-3); el objetivo es mantener el índice cardíaco >2.2 (L/m²)/min [>4.0 (L/m²)/min en choque séptico].
- Administrar O₂ al 100%; intubar con ventilación mecánica si la Po₂ es <70 mmHg.
- Si hay acidosis metabólica grave (pH <7.15), administrar NaHCO₃.
- Identificar y tratar la causa subyacente del choque. El choque cardíogeno en infarto miocárdico agudo se trata en el [capítulo 128](#). La revascularización coronaria urgente puede salvar la vida si hay isquemia persistente.

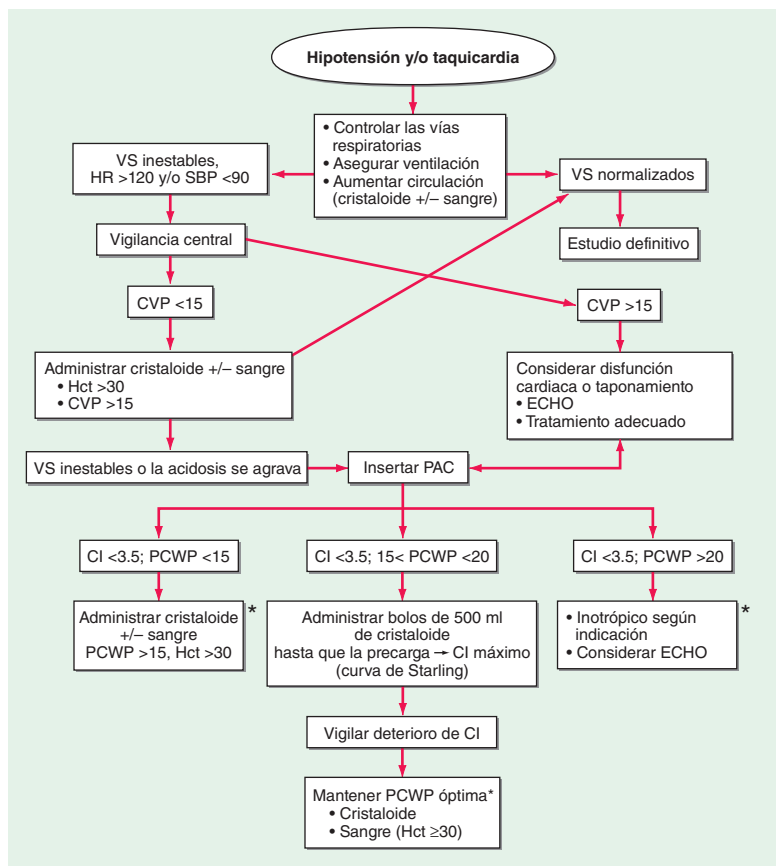


FIGURA 12-1 Algoritmo para la reanimación del paciente en choque. *Vigilar SvO₂, SVRI y RVEDVI como marcadores adicionales de la corrección de la perfusión y la hipovolemia. Considerar CI ajustado por edad. SvO₂, saturación de hemoglobina con O₂ en sangre venosa; SVRI, índice de resistencia vascular sistémica; RVEDVI, índice de volumen ventricular derecho al final de la diástole. CI, índice cardíaco en (L/min)/m²; CVP, presión venosa central; ECHO, ecocardiograma; Hct, hematocrito; HR, frecuencia cardíaca; PAC, catéter arterial pulmonar; PCWP, presión capilar pulmonar de enclavamiento en mmHg; SBP, presión sanguínea sistólica; VS, signos vitales.

CUADRO 12-3 Vasopresores usados en estados de choque^a

Fármaco	Dosis (μg/kg)/min	Notas
Dopamina	1-2	Facilita la diuresis
	2-10	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 la perfusión renal)
Norepinefrina	0.5-30 μg/min	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 cardiogénico con descenso de SVR, pero casi siempre se reserva para hipotensión resistente
Dobutamina	2-20	Sobre todo para choque cardiogénico (cap. 128): inotrópico positivo; carece de actividad vasoconstrictora; más útil cuando sólo hay hipotensión leve y se desea evitar la taquicardia
Fenilefrina	40-180 μg/min	Vasoconstrictor potente sin efecto inotrópico; puede ser útil en choque por distribución (séptico)
Vasopresina	0.01-0.04 U/min	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.

Abreviatura: SVR, resistencia vascular sistémica.

ESTADO DE CHOQUE SÉPTICO (VÉASE CAP. 13)

Para obtener una revisión más detallada, véase Maier RV: Tratamiento del paciente en estado de choque, cap. 270, p. 2215, y Hochman JS, Ingbar DH: Estado de choque cardiogénico y edema pulmonar, cap. 272, p. 2232, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 13

Septicemia y estado de choque séptico



■ DEFINICIONES

- *Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)*: dos o más elementos que siguen:
 - Fiebre (temperatura bucal $>38^{\circ}\text{C}$) o hipotermia (temperatura bucal $<36^{\circ}\text{C}$).
 - Taquipnea (>24 respiraciones/min).
 - Taquicardia (>90 latidos/min).
 - Leucocitosis ($>12\,000/\mu\text{l}$), leucopenia ($<4000/\mu\text{l}$) 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.
- *Estado de choque séptico*: septicemia con hipotensión (presión arterial <90 mmHg o 40 mmHg menor a la presión normal al menos por 1 h, a pesar de la reanimación con líquidos) 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 estado de choque séptico.
- Hay una sola especie bacteriana en $\sim 70\%$ de los aislados en hemocultivo positivo; el resto son hongos o una mezcla de microorganismos.

■ EPIDEMIOLOGÍA

- En Estados Unidos, la incidencia de septicemia grave y estado de choque séptico continúa en aumento con $>700\,000$ casos al año, lo que contribuye con $>200\,000$ muertes.
- Las infecciones bacterianas, sobre todo en niños pequeños, son causa importante de muerte en todo el mundo.
- Las tasas de incidencia y mortalidad asociadas con septicemia aumentan con la edad y con la comorbilidad preexistente, con dos tercios de los casos presentándose en pacientes con enfermedades subyacentes importantes.
- El aumento en la incidencia de septicemia se atribuye al envejecimiento de la población, a la mayor sobrevivencia de pacientes con enfermedades crónicas, a la frecuencia relativamente alta de septicemia en pacientes con sida y a los tratamientos médicos que “burlan” las defensas del hospedador (p. ej., fármacos inmunodepresores, catéteres intravasculares permanentes y dispositivos mecánicos).

■ FISIOPATOLOGÍA

Respuestas sistémicas y locales del hospedador

- Los hospedadores tienen numerosos receptores que reconocen moléculas microbianas altamente conservadas (p. ej., lipopolisacáridos, lipoproteínas, RNA de doble cadena), desencadenando la liberación de citocinas y otras moléculas hospedadoras que incre-

mentan el flujo sanguíneo y la migración de neutrófilos al sitio infectado, aumentan la permeabilidad vascular local y provocan dolor.

- Muchos mecanismos de control local y sistémico disminuyen las respuestas celulares a moléculas microbianas, incluyendo trombosis intravascular (que evita la diseminación de la infección y la inflamación) y un aumento en las citocinas antiinflamatorias (p. ej., IL-4 e IL-10).

Disfunción orgánica y choque

- Se cree que la lesión endotelial vascular generalizada es el principal mecanismo de la disfunción multiorgánica.
- El estado de choque séptico se caracteriza por el compromiso en la liberación de oxígeno a los tejidos seguido de una fase de vasodilatación (una disminución en la resistencia vascular periférica a pesar de las concentraciones de catecolaminas vasopresoras).

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Hiperventilación.
- Encefalopatía (desorientación, confusión).
- Acrocianosis, necrosis isquémica de tejidos periféricos (p. ej., dedos) por hipotensión y coagulación intravascular diseminada (DIC).
- Piel: lesiones hemorrágicas, ampollas, celulitis, pústulas. Las lesiones cutáneas pueden sugerir patógenos específicos; por ejemplo, petequias y púrpura *Neisseria meningitidis*, y ectima gangrenoso *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 así como hipoxemia arterial) en cerca de 50% de los pacientes.
 - Hipotensión: el gasto cardíaco normal o alto y la disminución de la resistencia vascular sistémica permiten distinguir entre choques séptico y cardiogénico o hipovolémico.
 - La fracción de eyección está disminuida, pero la dilatación ventricular permite mantener un volumen sistólico normal.
- *Insuficiencia suprarrenal*: puede ser difícil de diagnosticar en pacientes en estado grave.
- *Manifestaciones renales*: oliguria o poliuria, hiperazoemia, proteinuria e insuficiencia renal por necrosis tubular aguda.
- *Coagulopatía*: trombocitopenia.
- *Manifestaciones neurológicas*: polineuropatía con debilidad motora distal en septicemia prolongada.
- *Inmunodepresión*: los pacientes pueden tener reactivación de HSV, CMV o VZV.

Datos de laboratorio

- *CBC*: leucocitosis con desviación a la izquierda, trombocitopenia.
- *Coagulación*: tiempo de protrombina prolongado, disminución de fibrinógeno, presencia de dímeros D que sugieren DIC. En la DIC, las plaquetas casi siempre disminuyen por debajo de 50 000/ μ l.

- *Propiedades químicas*: acidosis metabólica, aumento del desequilibrio aniónico, incremento en la concentración de lactato.
- *LFT*: aumento de las aminotransferasas hepáticas, hiperbilirrubinemia, hiperazoemia, hipoalbuminemia.

■ 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.

TRATAMIENTO ► Septicemia y estado de 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. Imagen de tórax, abdomen, pelvis o ambos para valorar abscesos.
3. Apoyo hemodinámico, respiratorio y metabólico.
 - a. Iniciar tratamiento con 1 a 2 L de solución salina normal administrada en 1 a 2 h; se mantiene la presión venosa central en 8 a 12 cmH₂O, el gasto urinario en más de 0.5 ml/kg por hora, la presión arterial media >65 mmHg. Agregar tratamiento vasopresor si es necesario.
 - b. Si la hipotensión no responde al tratamiento con líquidos, se administra hidrocortisona (50 mg IV cada 6 h). Si se observa mejoría clínica en las primeras 24 a 48 h, la mayoría de los expertos continúan el tratamiento con hidrocortisona por cinco a siete días.
 - c. Está indicado mantener la oxigenación con apoyo ventilatorio. Estudios recientes apoyan el uso de volúmenes ventilatorios bajos, en forma típica 6 ml/kg de peso corporal ideal, siempre y cuando la presión de meseta sea ≤30 cmH₂O.
 - d. La transfusión de eritrocitos se recomienda si la concentración de Hb en sangre disminuye a ≤7 g/100 ml, con el objetivo de una concentración de 9 g/100 ml.
4. La proteína C activada (aPC) recombinante se aprobó para el tratamiento de septicemia grave o estado de choque séptico en pacientes con valores de APACHE II ≥25 previos a la infusión de aPC, sin embargo, dado el mayor riesgo de sangrado grave y el desempeño incierto en la práctica clínica, muchos expertos están esperando los resultados de estudios adicionales antes de recomendar el uso de aPC.
5. Apoyo general: debe administrarse complementación nutricional a pacientes con septicemia prolongada (p. ej., duración >2 a 3 días), con evidencia disponible que sugiere una vía de administración enteral. La heparina profiláctica debe de administrarse para evitar trombosis venosa profunda si no hay sangrado activo o coagulopatía. Se utiliza insulina a fin de mantener la concentración de glucosa sanguínea por debajo de aproximadamente 150 mg/100 ml.

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) piperacilina-tazobactam (3.375 g c/4 a 6 h); 2) Imipenem-cilastatina (0.5 g c/6 h) <i>o</i> meropenem (1 g c/8 h) <i>o</i> 3) cefepima (2 g c/12 h). Si el paciente es alérgico a lactámicos β , administrar ciprofloxacina (400 mg c/12 h) <i>o</i> levofloxacina (500 a 750 mg c/12 h) <i>más</i> clindamicina (600 mg c/8 h). Vancomicina (15 mg/kg c/12 h) se debe añadir a cualesquiera de los regímenes anteriores.
Neutropenia (<500 neutrófilos/ μ l)	Los regímenes incluyen: 1) imipenem-cilastatina (0.5 g c/6 h) <i>o</i> meropenem (1 g c/8 h) <i>o</i> cefepima (2 g c/8 h); 2) piperacilina-tazobactam (3.375 g c/4 h) <i>más</i> tobramicina (5 a 7 mg/kg c/24 h). Debe de administrarse vancomicina (15 mg/kg c/12 h) si el paciente tiene un catéter intravascular permanente, ha recibido profilaxis con quinolona, o ha recibido quimioterapia intensa que produce daño a las mucosas; si se sospechan estafilococos; si la institución tiene una alta incidencia de infecciones por MRSA o si hay una alta prevalencia de aislados de MRSA en la comunidad. Se inicia tratamiento antifúngico empírico con una equinocandina (para caspofungina: una dosis de carga de 70 mg y luego 50 mg al día) o una formulación lipídica de anfotericina B si el paciente está hipotenso o ha recibido fármacos antibacterianos de amplio espectro.
Esplenectomía	Deben usarse cefotaxima (2 g c/6 a 8 h) <i>o</i> ceftriaxona (2 g c/12 h). Si la prevalencia local de neumococos resistentes a la cefalosporina es alta, <i>agregar</i> vancomicina. Si el paciente es alérgico a lactámicos β , se utiliza vancomicina (15 mg/kg c/12 h) <i>más</i> una u otra moxifloxacina (400 mg c/24 h) <i>o</i> levofloxacina (750 mg c/24 h) <i>o</i> aztreonam (2 g c/8 h).
Consumidor de drogas IV	Vancomicina (15 mg/kg c/12 h).
Sida	Se administra cefepima (2 g c/8 h) <i>o</i> piperacilina-tazobactam (3.375 g c/4 h) <i>más</i> 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) <i>o</i> levofloxacina (750 mg c/12 h) <i>más</i> vancomicina (15 mg/kg c/12 h) <i>más</i> tobramicina.

Fuentes: Adaptado en parte de WT Hughes et al.: Clin Infect Dis, 25:551, 1997; and DN Gilbert et al: The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2009.

Abreviatura: MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

■ PRONÓSTICO

En general, 20 a 35% de los pacientes con septicemia grave y 40 a 60% de aquellos en estado de choque séptico muere antes de 30 días, y se producen muertes adicionales en los primeros seis meses. Los sistemas de estratificación pronóstica (p. ej., APACHE II) pueden estimar el riesgo de muerte de septicemia grave.

■ PREVENCIÓN

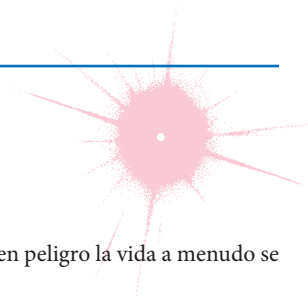
En Estados Unidos, las infecciones intrahospitalarias causan la mayor parte de los episodios de septicemia grave y choque séptico. Las medidas para reducir tales infecciones disminuirían la incidencia de septicemia.



Para obtener un análisis más detallado, véase Munford RS: Septicemia y estado de choque séptico, cap. 271, p. 2223, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 14

Edema pulmonar agudo



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

1. Aumento de la presión hidrostática en los capilares pulmonares (insuficiencia ventricular izquierda, estenosis mitral).
2. Desencadenantes ([cuadro 14-1](#)) que derivan en el edema pulmonar cardiogénico en pacientes con insuficiencia cardíaca previa compensada o sin antecedentes cardíacos.
3. Aumento de permeabilidad de la membrana alveolocapilar (edema pulmonar no cardiogénico). Para conocer las causas frecuentes, véase el [cuadro 14-2](#).

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

CUADRO 14-2 Causas frecuentes de edema pulmonar no cardíogeno**Lesión pulmonar directa**

Traumatismo torácico, contusión pulmonar	Neumonía
Aspiración	Toxicidad por oxígeno
Inhalación de humo	Embolia pulmonar, reperfusión

Lesión pulmonar hematogena

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 grandes alturas	Edema pulmonar por reexpansión
Edema pulmonar neurógeno	

MANIFESTACIONES FÍSICAS

El paciente se ve grave, a menudo diaforético, sentado en posición erguida, taquipneico, puede presentar cianosis. Estertores pulmonares bilaterales, a veces se escucha un tercer ruido cardíaco. Puede ocurrir esputo espumoso y teñido con sangre.

LABORATORIO

Los gases en sangre arterial tempranos muestran disminución de PaO_2 y PaCO_2 . 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”.

TRATAMIENTO**Edema pulmonar agudo**

Es indispensable el tratamiento intensivo inmediato para que el sujeto sobreviva. En caso de edema pulmonar cardíogeno, se realiza, en forma simultánea, como sean posible, las siguientes medidas:

1. Administración de O_2 al 100% a través de mascarilla para alcanzar un $\text{PaO}_2 > 60$ mm Hg; si no resulta adecuado, utilizar ventilación con presión positiva a través de mascarilla facial o nasal y si es necesario, proceder a intubación endotraqueal.
2. Reducir la precarga:
 - a. Posición sentada para disminuir el retorno venoso, si no son hipotensos.
 - b. Diurético de asa intravenoso (p. ej., furosemida, de inicio 0.5 a 1.0 mg/kg); administrar una dosis más baja si el paciente no recibe diuréticos crónicamente.
 - c. Puede administrarse nitroglicerina (sublingual 0.4 mg $\times$ 3 c/5 min) seguida de 5 a 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ IV de ser necesario.
 - d. 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.
 - e. Valorar la administración de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) si el paciente es hipertenso; o en casos de insuficiencia cardíaca por infarto miocárdico (MI).

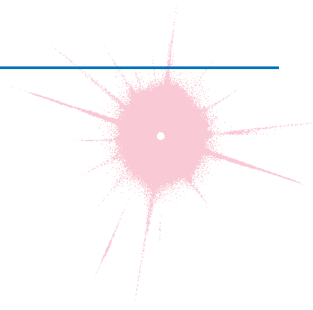
- f. Considerar la nesiritida [$2 \mu\text{g/kg}$ en bolo IV seguida de $0.01 \mu\text{g/kg/min}$] para síntomas resistentes (no administrarla en MI agudo o choque cardiogénico).
3. Inotrópicos, están indicados en el edema pulmonar cardiogénico y disfunción del LV grave: dopamina, dobutamina, milrinona (cap. 12).
4. Debe buscarse y tratarse la causa subyacente del edema pulmonar cardiogénico (cuadro 14-1), sobre todo arritmias agudas o infección. Para el edema pulmonar resistente relacionado con isquemia cardíaca persistente, la revascularización coronaria temprana puede salvar la vida. En caso de edema pulmonar no cardiogénico, se identifica y trata la causa (cuadro 14-2).



Para un análisis más detallado, véase Schwartzstein RM: Disnea, cap. 33, p. 277, y Hochman JS, Ingbar D: Estado de choque cardiogénico y edema pulmonar, cap. 272, p. 2332, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 15

Síndrome de dificultad respiratoria aguda



■ DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS) se desarrolla con rapidez y consiste en disnea intensa, infiltrados pulmonares difusos e hipoxemia; casi siempre causa insuficiencia respiratoria. Los criterios diagnósticos clave del ARDS incluyen: 1) infiltrados pulmonares bilaterales difusos en la radiografía de tórax; 2) PaO_2 (presión parcial de oxígeno arterial en mmHg) FiO_2 (fracción inspirada de oxígeno) ≤ 200 mmHg, y 3) falta de elevación 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 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg) que puede transformarse en ARDS. Muchos trastornos médicos y quirúrgicos pueden causar ARDS, pero la mayoría (>80%) se debe a septicemia, neumonía bacteriana, traumatismo, múltiples transfusiones, aspiración de ácido gástrico y sobredosis farmacológica. Las personas con más de un factor predisponente tienen mayor riesgo de sufrir ARDS. Otros factores son edad avanzada, alcoholismo crónico, acidosis metabólica y gravedad general de enfermedades importantes.

■ 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 difusas bilaterales. El diagnóstico diferencial es amplio, pero las causas frecuentes que tienen que considerarse son edema pulmonar cardiogénico, neumonía y hemorragia alveolar. A diferencia del edema pulmonar cardiogénico, 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 incluso 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. Durante esta fase se observa un incremento en el riesgo de neumotórax, reducciones en la distensibilidad pulmonar e incremento del espacio muerto pulmonar.

TRATAMIENTO

Síndrome de dificultad 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 iatrógenas (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. Hubo una gran mejoría en el pronóstico del ARDS cuando se identificó que la sobredistensión relacionada con el ventilador mecánico de las unidades pulmonares normales con 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 corrientes bajos (≤ 6 ml/kg del peso corporal predicho) reducen la mortalidad en comparación con los volúmenes corrientes más altos (12 ml/kg del peso corporal predicho). En el ARDS puede haber colapso alveolar por acumulación de líquido alveolar e intersticial y pérdida del agente tensioactivo, lo que agrava la hipoxemia. Por lo tanto, los volúmenes corrientes bajos se combinan con el uso de presión positiva al final de la espiración (PEEP) en niveles que sirven para reducir al mínimo el colapso alveolar y alcanzar la oxigenación adecuada con la FiO_2 más baja. No se ha demostrado que sea beneficioso el uso de niveles de PEEP mayores de los requeridos para optimizar la oxigenación. Las mediciones de las presiones esofágicas para calcular la presión transpulmonar pueden ayudar a identificar un nivel óptimo de PEEP. Otras técnicas que podrían mejorar la

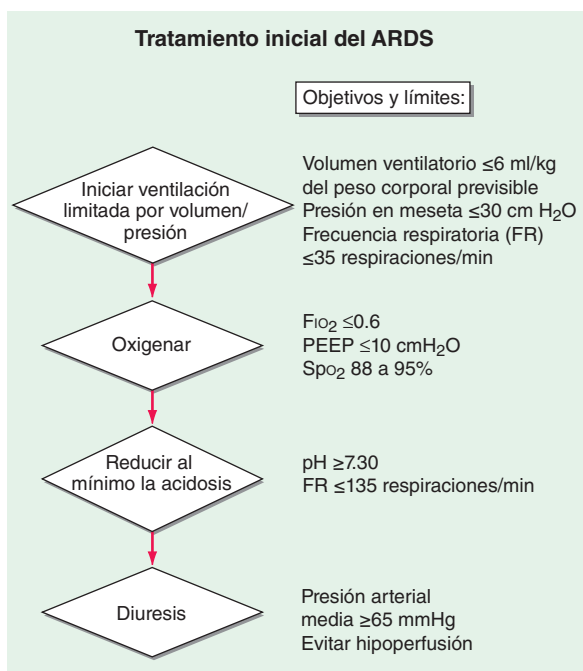


FIGURA 15-1 Algoritmo para el tratamiento inicial del ARDS. Los estudios clínicos han establecido metas terapéuticas basadas en evidencia para una estrategia escalonada en la ventilación mecánica temprana, oxigenación, corrección de acidosis y diuresis de pacientes graves con ARDS.

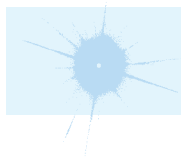
oxigenación y al mismo tiempo reducir la distensión alveolar incluyen prolongación del tiempo inspiratorio en el respirador (ventilación con proporción invertida) y colocación del paciente en decúbito prono. Sin embargo, estas estrategias no tienen un efecto comprobado para reducir la mortalidad por ARDS.

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 cardíaco 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 ARDS.

■ RESULTADOS

La mortalidad por ARDS ha disminuido con las mejoras en los cuidados intensivos generales y con la introducción de la ventilación con volumen corriente bajo. La mortalidad actual por ARDS es de 26 a 44%; 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., hepatopatía crónica, alco-

holismo, inmunodepresión crónica y nefropatía crónica) y la lesión pulmonar directa (p. ej., neumonía, contusión pulmonar y 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 un análisis más detallado, véase Levy BD, Choi AMK: Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, cap. 268, p. 2205, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 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 aparato respiratorio.

Hay dos tipos principales de insuficiencia respiratoria: hipoxémica e hipercápnica. La primera 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 (cardiígeno 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 $\text{pH} < 7.30$; 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 (EPOC). En la insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda, la Paco_2 casi siempre es >50 mmHg. En la insuficiencia respiratoria crónica aguda, como ocurre a menudo en las exacerbaciones de la EPOC, pueden observarse valores de Paco_2 mucho más altos. En la insuficiencia respiratoria crónica aguda, 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 Paco_2 específica. Con frecuencia se consideran otros dos tipos de insuficiencia respiratoria: 1) insuficiencia respiratoria perioperatoria relacionada con atelectasias y 2) hipoperfusión de los músculos respiratorios relacionada con estado de choque.

■ MODOS DE VENTILACIÓN MECÁNICA

La insuficiencia respiratoria a menudo requiere ventilación mecánica. Hay dos clases generales de ventilación mecánica: ventilación sin penetración corporal (NIV) y ventilación mecánica convencional. La NIV administrada a través de puntas nasales ajustadas o

de mascarilla facial completa, se utiliza ampliamente en la insuficiencia respiratoria crónica aguda relacionada con exacerbaciones de EPOC. La NIV con frecuencia involucra una presión positiva prefijada aplicada durante la inspiración y una menor presión aplicada durante la espiración; se asocia con menos complicaciones como neumonía hospitalaria comparada con la ventilación mecánica convencional a través de un tubo endotraqueal. Sin embargo, la NIV está contraindicada en el paro cardiopulmonar, encefalopatía grave, hemorragia gastrointestinal grave, inestabilidad hemodinámica, arteriopatía coronaria inestable, cirugía facial o traumatismo, obstrucción de vías respiratorias superiores, incapacidad para proteger la vía respiratoria e incapacidad para eliminar secreciones.

La mayoría de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda requiere de ventilación mecánica convencional a través de una sonda endotraqueal con manguito; el objetivo es optimizar la oxigenación mientras se evita el daño pulmonar inducido por el ventilador. Suelen utilizarse varios modos de ventilación mecánica que 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 operación de parámetros clave que el ventilador vigila y no permite que se rebasen). A continuación se describen tres modos de ventilación mecánica; en el [cuadro 16-1](#) se presenta información adicional.

- **Ventilación de asistencia-control:** el factor que activa la respiración producido por el ventilador 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 predefinido, 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 EPOC) puede desarrollarse presión positiva al final de la espiración (PEEP).
- **Ventilación obligatoria intermitente sincronizada (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 activa 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 generadas por la máquina está limitado en la SIMV, lo que permite a los pacientes ejercitar sus músculos inspiratorios entre las respiraciones asistidas.
- **Ventilación con apoyo de presión (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.

En situaciones clínicas específicas puede ser apropiado otro tipo de ventilación; por ejemplo, la ventilación con presión controlada es útil para regular la presión de las vías respiratorias en pacientes con barotrauma o en el posoperatorio de una cirugía torácica.

CUADRO 16-1 Características clínicas de los modos usuales de ventilación mecánica

Modo del ventilador (respirador)	Variables independientes (ajustadas por el usuario)	Variables dependientes (vigiladas por el usuario)	Activador/límite del ciclo	Ventajas	Desventajas
ACMV (ventilación asistida de modalidad controlada)	F_{IO_2}	Presión máxima en vías respiratorias	Paciente/temporizador	Respaldo del temporizador	Inútil para la separación gradual
		ABG			
	Volumen ventilatorio	Ventilación por minuto	Límite de presión	Sincronía paciente respirador	
	Frecuencia ventilatoria Nivel de PEEP Patrón de flujo inspiratorio Flujo inspiratorio máximo Límite de presión	Presión estable Presión media de las vías respiratorias Razón I/E		El paciente controla la ventilación por minuto	Posibilidad de alcalosis respiratoria peligrosa
SIMV (ventilación obligatoria intermitente sincronizada)	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
PSV (ventilación con apoyo de presión)	F_{IO_2} Nivel de presión inspiratoria PEEP Límite de presión	Tasa de volumen circulante respiratorio Ventilación por minuto	Flujo inspiratorio Límite de presión	Alivio natural del tórax Asegura la sincronía Adecuada para separación gradual	Sin respaldo de temporizador; puede resultar en hipoventilación
NIV (ventilación sin penetración corporal)	Niveles de presión inspiratoria y espiratoria F_{IO_2}	Tasa de volumen circulante respiratorio Razón I/E Ventilación por minuto	Límite de presión del flujo inspiratorio	Control del paciente	Incomodidad y equimosis por la máscara Escapes frecuentes Hipoventilación

Abreviaturas: I/E, inspiración/espiración; F_{IO_2} , fracción de oxígeno inspirado; PEEP, presión positiva al final de la espiración.

■ TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON VENTILACIÓN MECÁNICA

La atención general de pacientes con ventilación mecánica se revisa en el [capítulo 5](#), junto con el retiro gradual de la ventilación mecánica. A menudo se utiliza una sonda endotraqueal con manguito para aplicar ventilación con presión positiva con gas acondicionado. Por lo general se recomienda una estrategia de ventilación protegida, que incluya a los siguientes elementos: 1) volumen circulante objetivo de ~ 6 ml/kg del peso corporal ideal; 2) evitar presiones meseta >30 cmH₂O; 3) utilizar la menor fracción de oxígeno inspirado (Fio₂) para mantener la saturación de oxígeno arterial ≥90%, y 4) aplicar PEEP para mantener la permeabilidad alveolar mientras se evita la sobredistensión. 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 hay un marco temporal absoluto para la colocación de traqueostomía, pero se considerará en caso de que se requiera apoyo ventilatorio por más de dos semanas.

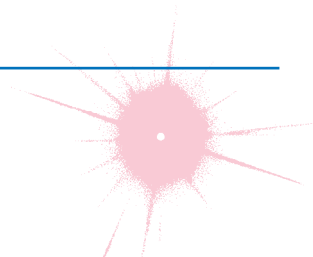
La ventilación mecánica puede causar diversas complicaciones. El barotrauma (la distensión excesiva y el daño al tejido pulmonar) casi siempre surge con presiones altas en las vías respiratorias (>50 cmH₂O). El barotrauma puede ocasionar neumomediastino, enfisema subcutáneo y neumotórax; el neumotórax 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*.



Para obtener un análisis más detallado, véase Celli BR: Apoyo ventilatorio mecánico, cap. 269, p. 2210; y Kress JP y Hall JB: Valoración del paciente con enfermedad grave, cap. 267, p. 2196, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 17

Confusión, estupor y coma



ESTUDIO 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 (somnia, 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 causales ([cuadros 17-1 y 17-2](#)).

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, opioides, éxtasis, LSD, GHB, PCP; cetamina, cocaína

Tóxicos: inhalantes, monóxido de carbono, etilenglicol, pesticidas

Trastornos metabólicos

Trastornos electrolíticos: hipoglucemia, hiperglucemia, hiponatremia, hipernatremia, hipercalcemia, hipocalcemia, hipomagnesemia

Hipotermia e hipertermia

Insuficiencia pulmonar: hipoxemia e hipercapnia

Insuficiencia hepática/encefalopatía hepática

Insuficiencia renal/uremia

Insuficiencia cardíaca

Deficiencias vitamínicas: B₁₂, tiamina, folato, niacina

Deshidratación y desnutrición. Anemia

Infecciones

Infecciones sistémicas: infecciones urinarias, neumonía, infecciones de piel y tejidos blandos, septicemia

Infecciones del sistema nervioso central: meningitis, encefalitis, absceso cerebral

Trastornos endocrinos

Hipertiroidismo, hipotiroidismo

Hiperparatiroidismo

Insuficiencia suprarrenal

Trastornos vasculares cerebrales

Estados de hipoperfusión global

Encefalopatía hipertensiva

Apoplejía isquémica focal y hemorragias: sobre todo lesiones parietales y talámicas del lado no dominante

Trastornos autoinmunitarios

Vasculitis del sistema nervioso central. Lupus cerebral

Trastornos relacionados con convulsiones

Estado epiléptico no convulsivo

Convulsiones intermitentes con estados posictales prolongados

Trastornos neoplásicos

Metástasis difusas al cerebro

CUADRO 17-1 Causas frecuentes del delirio (Continuación)

Gliomatosis cerebral
Meningitis carcinomatosa
Hospitalización
Delirio terminal al final de la vida

Abreviaturas: GHB, hidroxibutirato γ ; LSD, dietilamida del ácido lisérgico; PCP, fenciclidina.

■ 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 números 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. A veces el delirio pasa desapercibido sobre todo en pacientes que se hallan 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 debido a la gran cantidad de causas potenciales, pero el cuadro 17-2 presenta un método 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.

■ COMA (VÉASE CUADRO 17-3)

El estado de coma exige atención inmediata, el médico debe aplicar una estrategia organizada. Casi todos los casos de coma tienen su origen en una variedad de anomalías 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. Se interroga 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.

CUADRO 17-2 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 MR, 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: B₁₂, folato, tiamina
- Pruebas endocrinológicas: hormona estimulante de la tiroides (TSH) y tiroxina libre; cortisol
- Amoníaco 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 virales 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)

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

Valoración inmediata

Deben atenderse los problemas respiratorios y cardiovasculares agudos antes de la valoración neurológica. Se valoran los signos vitales y se inicia el apoyo apropiado. Se administra tiamina, glucosa y naloxona si no hay una causa aparente inmediata del coma. Se extrae sangre para medición de glucosa, electrolitos, calcio, así como pruebas de función renal (nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina) y hepática (amoniaco, transaminasas). Además,

CUADRO 17-3 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, opioides, etc.
 - b. Trastornos metabólicos; anoxia, hiponatremia, hipernatremia, hipercalcemia, 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. Estado de 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 las MRI no muestran una tumoración.
 - a. Hemorragia subaracnoidea causada por rotura de un aneurisma, malformación arteriovenosa, traumatismo.
 - b. Meningitis bacteriana aguda
 - c. Encefalitis viral.
 - d. Diversas: embolia grasa, embolia de 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 las 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. Abscesos 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, encefalomiелitis aguda diseminada (posinfecciosa), púrpura trombocitopénica trombótica, vasculitis cerebral, gliomatosis cerebral, apoplejía hipofisaria, linfoma intravascular, etc.

Abreviatura: LCR, líquido cefalorraquídeo.

se busca la presencia de alcohol y otras toxinas, y se llevan a cabo cultivos sanguíneos si hay sospecha de infección. El análisis de gases en sangre arterial es útil en pacientes con neumopatía y trastornos acidobásicos. La fiebre, en especial con exantema petequeal, 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; se realiza antes una tomografía computarizada (CT) para descartar una tumoración. Puede iniciarse antibioticoterapia empírica y glucocorticoides para meningitis hasta contar con 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 aumenta la presión intracraneal (ICP) y cuando hay encefalopatía hipertensiva.

Exploración neurológica

Hay que centrarse en establecer el mejor nivel de funcionamiento del paciente y en descubrir signos que permitan un diagnóstico específico. Se valora 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 mioclonos multifocal indica la probabilidad de un trastorno metabólico, las sacudidas intermitentes podrían ser el único signo de una convulsión.

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 par), 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.

Exploración radiológica

Las lesiones que causan incremento de la presión intracraneal alteran la conciencia. La CT o las imágenes por resonancia magnética (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; es necesaria la CT urgente para confirmar la presencia de alguna tumoración y guiar la descompresión quirúrgica. En algunos pacientes con hemorragia subaracnoidea la CT es normal; por 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 CT, la MRI o la angiografía convencional 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_{CO_2} sea lo bastante alta para estimular la respiración, al tiempo que se mantienen la PO_2 y la presión arterial. El EEG es isoelectrico con ganancia alta. No es necesaria la ausencia de reflejos tendinosos profundos porque es posible que la médula espinal funcione. Se tendrá especial cuidado en descartar toxicidad

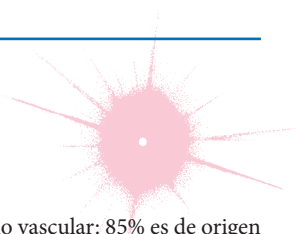
farmacológica e hipotermia antes de diagnosticar muerte cerebral. El diagnóstico sólo se establece si el estado persiste por un periodo acordado, casi siempre 6 a 24 h.



Para obtener un análisis más detallado, véase Josephson SA, Miller BL: Confusión y delirio, cap. 25, p. 196 y Ropper AH: Coma, cap. 274, p. 2247, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 18

Apoplejía



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 *isquemia cerebral transitoria* (TIA); a menudo se establecen 24 h como el límite entre la TIA y la apoplejía, ya sea que haya ocurrido o no un infarto, aunque la mayor parte de las TIA dura entre 5 y 15 min. Las nuevas definiciones propuestas recientemente clasifican a todos los infartos cerebrales como apoplejías independientemente de la duración de los síntomas. La apoplejía es la causa principal de discapacidad neurológica en los 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

La apoplejía isquémica 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). Las apoplejías 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 una apoplejía 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 una TIA.

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Apoplejía isquémica

En los episodios isquémicos es típico el inicio súbito y espectacular 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 (*anosagnosia*). 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.

CUADRO 18-1 Localización anatómica de la apoplejía

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

Hemianopsia 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)

Hemianopsia homónima

Ceguera cortical

Deficiencia de memoria

Pérdida sensitiva densa, dolor espontáneo, disestesias, coreoatetosis

Tallo encefálico, mesencéfalo (arteria cerebral posterior)

Parálisis de tercer par craneal 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

(continúa)

CUADRO 18-1 Localización anatómica de la apoplejía (*Continuación*)**Tallo encefálico, unión de protuberancia y bulbo (arteria basilar)**

Síndrome de Horner

Disminución sensitiva al dolor y 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

Síndromes lagunares (apoplejías de vasos pequeños)

Los más frecuentes son los siguientes:

- Hemiparesia motora pura de la cara, brazo y pierna (cápsula interna o protuberancia anular).
- Apoplejía sensitiva pura (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 comúnmente con hemianopsia homónima.
- 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 gradualmente por 5 a 30 min sugiere hemorragia intracerebral.

TRATAMIENTO**Apoplejía**

En la **figura 18-1** se indican los principios terapéuticos. Es necesario distinguir el accidente vascular cerebral de los posibles cuadros que lo simulan, como convulsiones, migraña, tumores y trastornos metabólicos.

- Ecografía. Después de la estabilización inicial, es necesaria una tomografía computarizada (CT) sin contraste de la cabeza para diferenciar la apoplejía isquémica de la hemorrágica. En las apoplejías isquémicas grandes, las anomalías en la CT casi siempre son evidentes en las primeras horas, pero los infartos pequeños a veces

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 μ m) en estas regiones
Transformación de infarto isquémico previo	Ganglio basal, regiones subcorticales, lobular	Ocurre en 1 a 6% de las apoplejías isquémicas 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 apoplejía previa 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

son difíciles de visualizar con esta técnica. La angiografía por CT o por resonancia magnética (CTA/MRA) y la perfusión ayudan a revelar oclusiones vasculares y el tejido en riesgo de infarto. Las imágenes por MR con difusión son muy sensibles para identificar fenómenos isquémicos, incluso minutos después de su inicio.

APOPLEJÍA ISQUÉMICA AGUDA Los tratamientos diseñados para revertir o disminuir el infarto del tejido incluyen: 1) apoyo médico, 2) trombólisis y técnicas endovasculares, 3) antiplaquetarios, 4) anticoagulación y 5) protección neurológica.

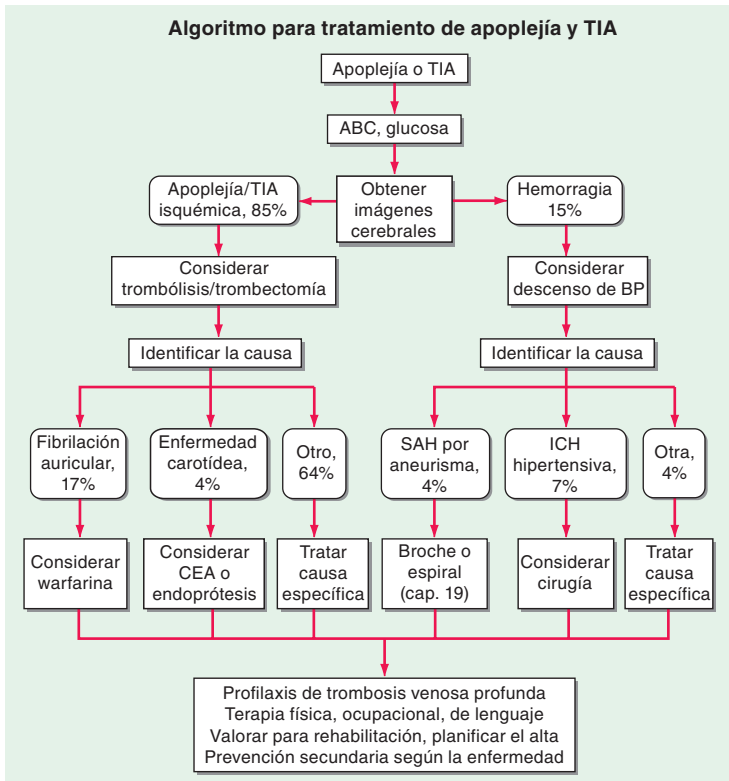


FIGURA 18-1 Tratamiento médico de la apoplejía y el accidente isquémico transitorio. Los cuadros redondeados son diagnósticos; los rectangulares son intervenciones. Los números son porcentajes de apoplejía en general. ABC, vías respiratorias, respiración, circulación; BP, presión arterial; CEA, endarterectomía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

APOYO MÉDICO 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**).
- Según datos recientes, la rtPA IV se usa en algunos centros para tratamiento de 3 a 4.5 h de duración, pero aún no está aprobada para este intervalo en E.U. y Canadá.
- La apoplejía isquémica por oclusión intracraneal 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 evolu-

CUADRO 18-3 Administración de activador hístico de plasminógeno recombinante (rtPA) intravenoso para apoplejía isquémica aguda^a

Indicación	Contraindicación
Diagnóstico clínico de apoplejía	Presión arterial sostenida >185/110 mmHg 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 aumentada
Edad ≥18 años	Mejoría rápida de síntomas
Consentimiento del paciente o sustituto	Apoplejía previa o lesión cefálica en los 3 meses previos; hemorragia intracraneal previa
	Cirugía mayor en los 14 días previos
	Síntomas de apoplejía 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 Consúltase en el envase de la Activasa (Activador hístico de plasminógeno) la lista completa de contraindicaciones y las dosis.

Abreviaturas: CT, tomografía computadorizada; INR, razón internacional normalizada; PTT, tiempo parcial de trombolastina.

ción) realizadas al momento de un angiograma cerebral urgente en centros especializados.

ANTIPLAQUETARIOS

- El ácido acetilsalicílico (hasta 325 mg/día) es seguro y conlleva un beneficio pequeño, pero definitivo, en la apoplejía isquémica aguda.

ANTICOAGULACIÓN

- Los estudios no apoyan el uso de heparina ni otros anticoagulantes en pacientes graves con apoplejía aguda.

PROTECCIÓN NEUROLÓGICA

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

CENTROS PARA APOPLEJÍA Y REHABILITACIÓN

- El cuidado del paciente en unidades integrales de apoplejía seguido de servicios de rehabilitación mejora el desenlace neurológico y disminuye la mortalidad.

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL AGUDA

- La CT sin medio de contraste de la cabeza confirma el diagnóstico.
- Debe identificarse y corregirse en forma rápida cualquier coagulopatía.
- Cerca de 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. A veces es necesario el tratamiento para el edema y el efecto de masa con medicamentos osmóticos; los glucocorticoides no son útiles.
- Obtener consulta neuroquirúrgica para posible extirpación urgente de un hematoma cerebelar; en otras localizaciones, los datos no apoyan la cirugía.

■ VALORACIÓN: IDENTIFICACIÓN DE LA CAUSA DE LA APOPLEJÍA

Aunque el tratamiento inicial de la apoplejía isquémica aguda o de la 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 aterosclerosis carotídea, ya que existen estrategias comprobadas de prevención secundaria para estas causas. Cerca del 30% de las apoplejías 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, electrolitos, 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

CUADRO 18-4 Causas de apoplejía isquémica

Causas frecuentes	Causas poco comunes
Trombosis	Trastornos hipercoagulables
Apoplejía 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
Diseccción 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, granulomatosis con poliangitis (Wegener), de Takayasu, arteritis de células gigantes]
	Vasculitis primaria del SNC
	Meningitis (sífilis, tuberculosis, micosis, bacteriana, zoster)
	Cardiogenas
	Calcificación de válvula mitral
	Mixoma auricular
	Tumor intracardiaco
	Endocarditis caquética
	Endocarditis de Libman-Sacks
	Vasoespasma por hemorragia subaracnoidea
	Fármacos: cocaína, amfetamina
	Enfermedad de moyamoya
	Eclampsia

^a Causa sobre todo trombosis del seno venoso.^b Puede relacionarse con cualquier estado hipercoagulable.**Abreviaturas:** SNC, sistema nervioso central; PAN, poliarteritis nodosa.

vasos vertebrales extracraneales); pruebas carotídeas sin penetración corporal (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 cardíacos.

■ PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA DE LA APOPLEJÍA

Factores de riesgo

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica que afecta las arterias de todo el cuerpo. Muchos factores influyen en el riesgo de apoplejía 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 apoplejía lagunar y hemorragia intraparenquimatosa. El tabaquismo es un factor de riesgo importante para todos los mecanismos vasculares de apoplejía. *La identificación de factores de riesgo modificables y las intervenciones profilácticas para disminuir el riesgo tal vez conformen la mejor estrategia para las apoplejías en general.*

CUADRO 18-5 Factores de riesgo para apoplejía

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	No aplicable
Estenosis carotídea sintomática (70-99%)		65% a dos años	No aplicable	12
Estenosis carotídea sintomática (50-69%)		29% a cinco años	No aplicable	77

^a Número que es necesario tratar para evitar una apoplejía cada año. No se considera la prevención de otros incidentes cardiovasculares.

CUADRO 18-6 Recomendaciones de consenso para profilaxis antitrombótica en fibrilación auricular

Valor CHADS ₂ ^a	Recomendación
0	Ácido acetilsalicílico o no uso de antitrombóticos
1	Ácido acetilsalicílico o warfarina INR 2.5
>1	Warfarina INR 2.5

^a Valor CHADS₂ calculado de la siguiente manera: 1 punto para edad >75 años, 1 punto para hipertensión, 1 punto para insuficiencia cardíaca congestiva, 1 punto para diabetes y 2 puntos para apoplejía o TIA; la suma de puntos es el total del valor CHADS₂.

Fuente: Modificado con autorización de DE Singer et al: Chest 133:546S, 2008.

Antiplaquetarios

Los antiagregantes plaquetarios previenen los episodios aterotrombóticos, incluidos TIA y apoplejía, 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 las nuevas apoplejías en 25 a 30%. Todo paciente que haya experimentado una apoplejía o TIA aterotrombótica y no tenga contraindicaciones, debe tomar un antiplaquetario en forma regular porque el riesgo anual promedio de sufrir otra apoplejía es de 8 a 10%. La elección de ácido acetilsalicílico, clopidogrel o dipiridamol más ácido acetilsalicílico debe de sopesar el hecho de que los últimos son más eficaces que el ácido acetilsalicílico pero el costo es mayor.

Apoplejía embólica

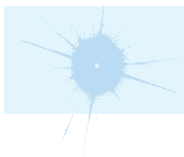
En individuos con fibrilación auricular, la elección entre la prevención con warfarina o con ácido acetilsalicílico depende de la edad y factores de riesgo; la presencia de cualquier factor de riesgo inclina la balanza en favor del anticoagulante (cuadro 18-6).

Tratamiento anticoagulante para apoplejía no cardiógena

Los datos no apoyan el uso de warfarina a largo plazo para evitar la apoplejía aterotrombótica en caso de enfermedad vascular cerebral intracraneal o extracraneal.

Revascularización carotídea

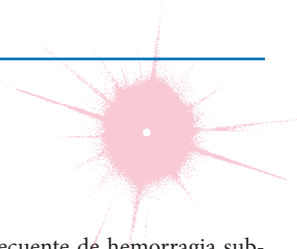
La endarterectomía carotídea beneficia a muchos individuos con *estenosis carotídea sintomática* grave (>70%); la disminución del riesgo relativo es cercana al 65%. Sin embargo, si el índice de apoplejía perioperatoria es >6% para cualquier cirujano, el beneficio se pierde. La endoprótesis endovascular es una opción de urgencia; persiste la controversia sobre quién debe de recibir una endoprótesis o someterse a endarterectomía. 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 aterosclerosis más fármacos antiplaquetarios.



Para obtener un análisis más detallado, véase Smith WS, English JD, Johnston SC: Enfermedades cerebrovasculares, cap. 370, p. 3270, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 19

Hemorragia subaracnoidea



Salvo por el traumatismo craneoencefálico, la causa más frecuente de hemorragia subaracnoidea (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. Casi 2% de la población tiene aneurismas, y en Estados Unidos se presentan 25 000 a 30 000 casos de rotura de aneurismas con SAH cada año; el riesgo de rotura para aneurismas que miden <10 mm es 0.1% por año; para aneurismas no rotos, el riesgo de morbilidad quirúrgica supera el porcentaje.

■ 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 par craneal, 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 (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 SAH.
- En ocasiones el electrocardiograma revela cambios en el segmento ST y en la onda T similares a los de la isquemia cardíaca; causados por las catecolaminas circulantes y la descarga excesiva de neuronas simpáticas. Algunas veces se presenta miocardiopatía reversible que produce choque o insuficiencia cardíaca congestiva.
- Deben hacerse pruebas de coagulación y obtenerse el recuento plaquetario, con corrección rápida si se documenta la SAH.

CUADRO 19-1 Escalas para gradación de la hemorragia subaracnoidea

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

TRATAMIENTO Hemorragia subaracnoidea**REPARACIÓN DE ANEURISMA**

- La reparación temprana del aneurisma evita la rotura.
- El *International Subarachnoid Aneurysm Trial* (ISAT) demostró mejores resultados con tratamiento endovascular que con cirugía. Sin embargo, la morfología de algunos aneurismas es incompatible con el tratamiento endovascular, por lo que la cirugía aún es una opción terapéutica importante para algunos pacientes.

TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO

- Vigilancia estrecha de los electrolitos séricos y la osmolalidad; a menudo se produce hiponatremia (“pérdida de sal cerebral”) 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 hasta que se trata el aneurisma, aunque la mayoría de los expertos reserva estos fármacos para los individuos que convulsionan.
- La presión arterial debe controlarse con cuidado, 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 grapas 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 del ventrículo.

VASOESPASMO

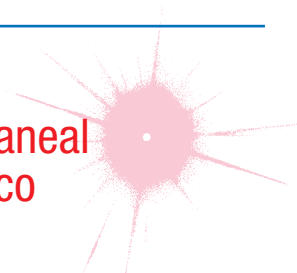
- La principal causa de mortalidad y morbilidad después de la rotura inicial; puede ocurrir el día cuatro y continuar hasta el día 14, lo que ocasiona isquemia focal y posible accidente vascular cerebral.
- El tratamiento médico con el antagonista de los conductos del calcio nimodipina (60 mg c/4 h por vía oral) mejora el pronóstico, tal vez porque previene la lesión isquémica y no por reducir el riesgo de vasoespasmio.
- La perfusión cerebral mejora en el vasoespasmio sintomático si se incrementa la presión arterial media con vasopresores, como fenilefrina o norepinefrina; el volumen intravascular puede expandirse con solución cristaloide, lo que aumenta el gasto cardíaco y reduce la viscosidad sanguínea al disminuir el hematócrito. El tratamiento más usado es el “triple H” (hipertensión, hemodilución e hipervolemia)
- Si el vasoespasmio sintomático persiste a pesar del tratamiento no quirúrgico 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 y Gress DR: Cuidados intensivos neurológicos, incluidas encefalopatía hipóxica-isquémica y hemorragia subaracnoidea. cap. 275, p. 2254, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 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 (ICP). El deterioro clínico o la muerte pueden aparecer después de aumentos de la ICP que desvían el contenido intracraneal, distorsionen los centros vitales en el tallo encefálico o alteren la perfusión cerebral. La presión de perfusión cerebral (CPP), definida como la presión arterial media (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 <20 mmHg y la CPP debe conservarse en ≥ 60 mmHg.

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

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

Los síntomas de aumento de la ICP 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 par craneal. 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 diencefalo, 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 en especial 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 ipsilateral, hemiparesia contralateral y compresión de la arteria cerebral posterior.

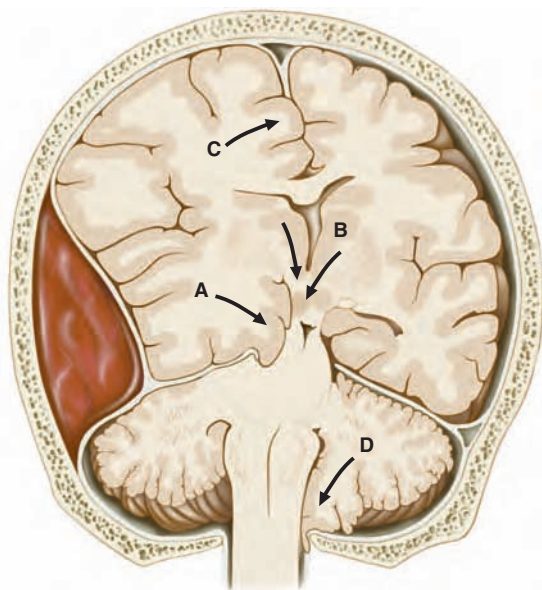


FIGURA 20-1 Tipos de hernia cerebral. **A**, transtentorial; **B**, central; **C**, a través de la hoz; **D**, a través del agujero magno.

- *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 compresión de la arteria cerebral anterior.
- *A través del agujero magno*: las amígdalas cerebelares se desplazan al agujero magno, lo que produce compresión del bulbo y paro respiratorio.

TRATAMIENTO**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).
- Con hidrocefalia, 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.

CUADRO 20-1 Pasos para el tratamiento del aumento de la presión intracraneal*

Insertar un monitor de ICP (ventriculostomía o dispositivo intraparenquimatoso); objetivos generales: mantener la ICP <20 mmHg y la CPP $\geq$ 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 angiígeno por tumor, absceso (evitar glucocorticoides en traumatismo craneoencefálico, apoplejía isquémica y hemorrágica)
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 $Paco_2$ 30-35 mmHg
7. Tratamiento presor: fenilefrina, dopamina o norepinefrina para mantener MAP adecuada a fin de asegurar CPP $\geq$ 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 enérgica hasta $Paco_2$ <30 mmHg
 - c. Hipotermia
 - d. Hemicraniectomía

* Durante todo el algoritmo terapéutico de la ICP, considerar la posibilidad de repetir la CT cefálica para identificar tumoraciones susceptibles de evacuación quirúrgica.

Abreviaturas: CPP, presión de perfusión cerebral; LCR, líquido cefalorraquídeo; MAP, presión arterial media; $Paco_2$, presión parcial arterial de dióxido de carbono.

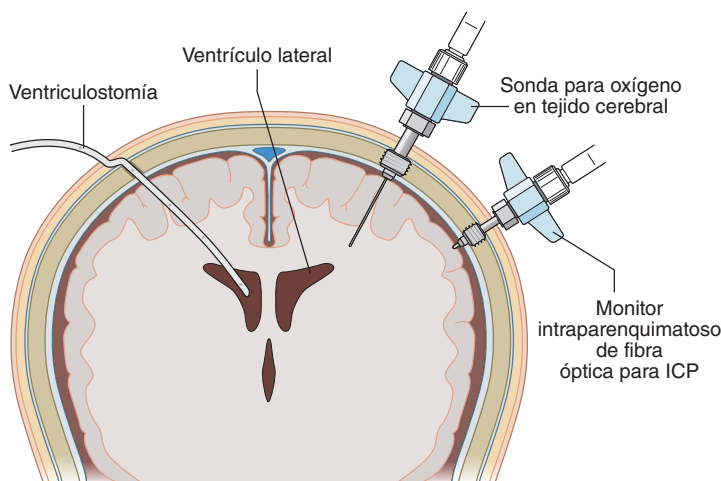


FIGURA 20-2 Vigilancia de la presión intracraneal y del oxígeno del tejido cerebral. Una ventriculostomía permite drenar el líquido cefalorraquídeo para tratar el aumento de la ICP. Los monitores de fibra óptica para vigilar la ICP y la oxigenación del tejido cerebral casi siempre se fijan con una tuerca 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.

- Si el edema citotóxico es el responsable, como en el traumatismo craneoencefálico o en la apoplejía, el uso de diuréticos osmóticos como el manitol o la solución salina hipertónica es el primer paso indicado.
- 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 tanto, la hipertensión debe tratarse con cuidado, o no tratarse.
- Se restringe el ingreso de agua libre.
- Se debe tratar la fiebre en forma enérgica.
- Es mejor usar la hiperventilación sólo por periodos cortos hasta que pueda instituirse un tratamiento 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 CT (o MRI, si es factible) para definir la causa del aumento de la presión intracraneal. Puede ser necesaria la intervención quirúrgica urgente para descomprimir el contenido intracraneal en la apoplejía con edema cerebral, un tumor accesible por medios quirúrgicos y las hemorragias subdural o epidural.

TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

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

CUADRO 20-2 Escala de Coma de Glasgow para traumatismo craneoencefálico

Abertura ocular (E)		Respuesta verbal (V)	
Espontánea	4	Orientada	5
A la voz alta	3	Confusa, desorientada	4
Al dolor	2	Palabras inapropiadas	3
Ninguna	1	Sonidos incomprensibles	2
		Ninguna	1
Mejor respuesta motora (M)			
Obedece órdenes	6		
Localiza	5		
Se retira (flexión)	4		
Postura de flexión anormal	3		
Postura de extensión	2		
Ninguna	1		

Nota: El valor de coma = E + M + V. Los pacientes con valores de 3 o 4 tienen un 85% de probabilidad de morir o permanecer en estado vegetativo, mientras que los valores >11 indican sólo un 5 a 10% de posibilidad de muerte o estado vegetativo y 85% de probabilidad de discapacidad moderada o de una buena recuperación. Los valores intermedios correlacionan con cambios proporcionales de recuperación.

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 resultado de hematomas parenquimatosos, subdurales o epidurales, o del desgarro difuso de axones en la materia blanca. Se sospechará fractura craneal en sujetos con rinorrea de LCR, hemotímpano y equimosis periorbitaria o mastoidea. La Escala de Coma de Glasgow ([cuadro 20-2](#)) es útil para clasificar la gravedad del daño cerebral.

ESTUDIO DEL PACIENTE**Lesión craneoencefálica**

El personal médico que atiende a individuos con lesión craneoencefálica debe conocer:

- La lesión de la médula espinal a menudo acompaña a la lesión craneoencefálica y debe tenerse cuidado de evitar 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; 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.

CONTUSIÓN 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

CUADRO 20-3 Guías para el tratamiento de la contusión en los deportes**Gravedad de la contusión**

Grado 1: Confusión transitoria, sin pérdida de la conciencia (LOC), todos los síntomas se resuelven en 15 min.

Grado 2: Confusión transitoria, sin LOC, pero los síntomas de contusión o las alteraciones del estado mental persisten por más de 15 min.

Grado 3: Cualquier LOC, ya sea(n) breve(s) o prolongada(s) (min).

Valoración en el lugar

1. Valorar el estado mental
 - a. Orientación: en tiempo, lugar y persona, circunstancias del daño
 - b. Concentración: contar dígitos hacia atrás, los meses del año en orden inverso
 - c. Memoria: nombres de equipos, detalles de la prueba, eventos recientes, recordar tres palabras y objetos a los 0 y 5 min
2. Dedo-nariz con los ojos abiertos y cerrados
3. Simetría y reacción pupilar
4. Romberg y marcha en tándem
5. Prueba provocativa de carrera corta de 5 m, 5 flexiones, 5 sentadillas, doblar las rodillas 5 veces (es anormal presentar mareo, cefalea u otros síntomas)

Guías de tratamiento

Grado 1: Retirarse de la prueba. Explorar inmediatamente y a intervalos de 5 min. Muchos se reincorporan a la prueba si se encuentran fuera de peligro en la exploración a los 15 min. Una segunda contusión grado 1 descarta al jugador por una semana, con el regreso supeditado a una valoración neurológica normal en reposo y con esfuerzo.

Grado 2: Retirar de la prueba, no regresa por al menos una semana. Valorar a intervalos frecuentes fuera del campo de juego. Exploración neurológica formal al siguiente día. Si la cefalea u otros síntomas persisten por una semana o más, se hacen estudios de imagen con CT o MR. Después de una semana completa sin síntomas, repetir la valoración neurológica en reposo y bajo esfuerzo antes de autorizar el regreso al juego. Una segunda contusión grado 2 excluye al jugador por al menos dos semanas posteriores a la resolución completa de los síntomas en reposo o bajo esfuerzo. Si los estudios de imagen muestran alteraciones, el jugador se retira del juego toda la temporada.

Grado 3: Transportar en ambulancia al departamento de urgencias si hay signos de pérdida del estado de despierto o de alerta; puede estar indicado estabilizar la columna cervical. La exploración neurológica y, cuando esté indicado, los estudios de imagen por CT o MR, guiarán el tratamiento posterior. Está indicada la hospitalización cuando hay signos de patología o si el estado mental permanece anormal. Si los hallazgos son normales al momento de la valoración médica inicial, se puede enviar al deportista a su casa, pero deben realizarse valoraciones diarias como paciente ambulatorio. Una contusión breve grado 3 (LOC de segundos) descarta al jugador por una semana y una contusión prolongada grado 3 (LOC de minutos) por 2 semanas, luego de la resolución completa de los síntomas. Una segunda contusión grado 3 debe descartar al jugador de los deportes por al menos un mes luego de la resolución de los síntomas. Cualquier alteración en los estudios de imagen de CT o MR da como resultado el fin de la temporada para el deportista y debe desalentarse el regreso a jugar en el futuro.

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.

El momento de retomar los deportes de contacto depende de la gravedad de la contusión y de la exploración física: esta estrategia de sentido común no esta guiada por datos adecuados ([cuadro 20-3](#)).

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 se hallan en estado de coma, pero presentan confusión persistente, cambios de comportamiento, estado de alerta inferior al normal, mareo extremo o signos neurológicos focales como hemiparesia, deben hospitalizarse y someterse a CT a la brevedad. Por lo general, se encuentra una contusión cerebral o un hematoma subdural. Los pacientes con lesión craneoencefálica intermedia requieren observación médica para detectar si hay 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 tiende 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 de cizallamiento de la materia blanca cerebral.

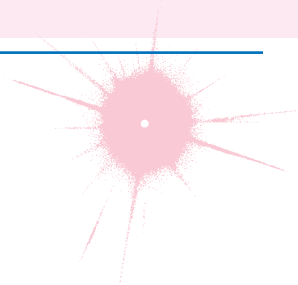
El hallazgo de un hematoma epidural o subdural, o de una hemorragia intracerebral grande amerita cirugía pronta para descompresión en los pacientes que pueden salvarse. Es probable que la mejor guía para el tratamiento ulterior sea la medición directa de la ICP. Se ha recomendado el uso de anticonvulsivos profilácticos, pero no hay suficiente evidencia que apoye esto.



Para obtener un análisis más detallado, véase Hemphill JC, Smith WS, Gress DR: Cuidados intensivos neurológicos, incluidas encefalopatía hipóxica-isquémica y hemorragia subaracnoidea, cap. 275, p. 2254; Ropper AH: Concusión y otras lesiones cefálicas, cap. 378, p. 3377; y Ropper AH: Coma, cap. 274, p. 2247, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 21

Compresión de la médula espinal



ESTUDIO DEL PACIENTE

Compresión de la médula espinal

Los síntomas iniciales, dolor focal en cuello o espalda, pueden evolucionar por 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 casos graves o súbitos puede haber arreflexia que refleja sección de la médula espinal, pero la hiperreflexia aparece en días a semanas. Con lesiones torácicas es factible que haya un nivel sensitivo al dolor en el tronco, lo que indica la localización en la médula en un dermatoma determinado.

En cualquier paciente que se presenta con síntomas de médula espinal, la prioridad es excluir la compresión tratable por una masa. 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 (MRI) con gadolinio, centradas en el nivel de sospecha clínica (la mielografía por tomografía computadorizada [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 3 a 5% de los pacientes con cáncer; el tumor epidural puede ser el inicio de la manifestación de malignidad. 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. Las radiografías simples no permiten establecer el diagnóstico de lesiones vertebrales metastásicas en 15 a 20% de los casos.

TRATAMIENTO

Compresión neoplásica de la médula espinal

- Glucocorticoides para reducir el edema (dexametasona, hasta 40 mg al día) 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).
- Debe considerarse la cirugía temprana, ya sea descompresión por laminectomía o resección de cuerpos vertebrales porque un estudio clínico reciente señaló que la cirugía seguida de radioterapia es más eficaz que la radioterapia sola en pacientes con una sola área de compresión de médula espinal por un tumor extradural. 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.
- 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 (PSA) y CT abdominal pueden revelar el diagnóstico.

■ ABSCESO EPIDURAL AL NIVEL DE LAS VÉRTEBRAS

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, aumento en la velocidad de eritrosedimentación y proteína C reactiva. 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 son: bacilos gram-negativos, 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.

TRATAMIENTO

Absceso epidural espinal

- Laminectomía descompresiva con debridación combinada con tratamiento antibiótico a largo plazo.
- No es probable que la evacuación quirúrgica mejore los déficit de más de varios días de duración.
- Los antibióticos de amplio espectro 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.
- Con el diagnóstico y el tratamiento oportunos, hasta dos tercios de pacientes experimentan recuperación importante.

■ HEMATOMA EPIDURAL ESPINAL

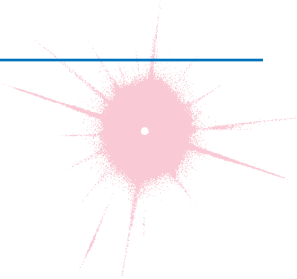
La hemorragia hacia el espacio epidural (o subdural) causa dolor focal agudo o radicular seguido de signos variables de un trastorno de médula espinal. Los factores predisponentes incluyen anticoagulación terapéutica, traumatismo, tumor o discrasia sanguínea; rara vez es complicación de la punción lumbar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



Para obtener un análisis más detallado, véase Gucalp R y Dutcher J: Urgencias oncológicas, cap. 276, p. 2266, y Hauser SL y Ropper AH: Enfermedades de la médula espinal, cap. 377, p. 3366, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 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 cardíaco, 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 llama *hipoxia histotóxica*, ya que causa daño directo a la cadena respiratoria.

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los grados leves de hipoxia pura (p. ej., grandes alturas) causan alteración del juicio, falta de atención, incoordinación motora y en ocasiones, euforia. Sin embargo, cuando hay hipoxia e isquemia, como sucede en el paro circulatorio, hay pérdida del estado de conciencia 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 PaO_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 en distintos momentos después de la lesión (sobre todo paro cardíaco) 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. 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 indican

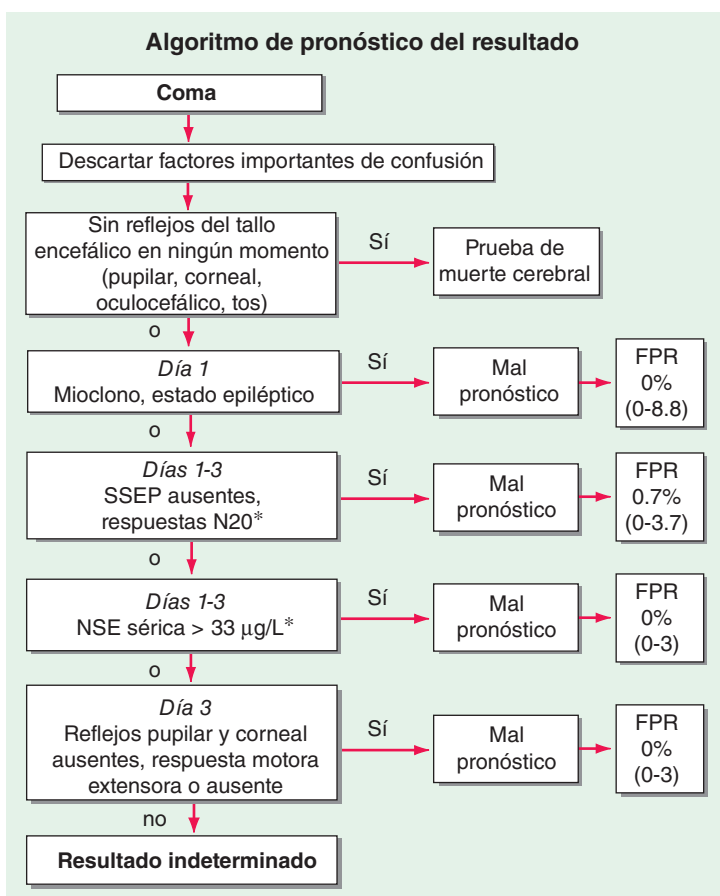


FIGURA 22-1 Pronóstico del resultado de sobrevivientes en estado de coma de reanimación cardiopulmonar. Los números entre paréntesis son los intervalos de confianza a 95%. Los factores de confusión podrían incluir el uso de sedantes o bloqueadores neuromusculares, tratamiento por hipotermia, insuficiencia orgánica o choque. Es probable que las pruebas señaladas con (*) no estén disponibles en forma oportuna y estandarizada. SSEP, potenciales evocados somatosensitivos; 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.]

un mal pronóstico. La ausencia bilateral de los potenciales somatosensitivos (SSEP) evocados corticales en los primeros días también indica un mal pronóstico, al igual que la concentración sérica muy alta ($>33 \mu\text{g/L}$) del marcador neuronal específico enolasa (NSE).

La utilidad del SSEP y del NSE con frecuencia es limitada, difícil de obtener de manera oportuna; necesita de una interpretación experta (SSEP); y la falta de estandarización (determinaciones NSE). Se desconoce si la administración de hipotermia leve después del paro cardíaco altera la utilidad de predictores clínicos o electrofisiológicos.

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

TRATAMIENTO 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 cardíaco.
- 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 cardíaco, 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 utilizarse para controlar convulsiones.
- El mioclonos 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.
- La presencia de estado epiléptico mioclónico en las 24 h siguientes a una lesión hipóxica isquémica siempre conlleva un pronóstico malo, aun cuando se controlen las convulsiones.
- La intoxicación grave con CO puede ser tratada con oxígeno hiperbárico



Para obtener una revisión más detallada, véase Hemphill JC III, Smith WS, Gress DR: Cuidados intensivos neurológicos, incluidas encefalopatía hipóxica-isquémica y hemorragia subaracnoidea, cap. 275, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 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 (GCSE), esto casi siempre es cuando las convulsiones duran más de 5 min.

TRATAMIENTO Estado epiléptico

- El GCSE es una urgencia médica y debe atenderse de inmediato.
- Primero se atiende cualquier problema cardiorrespiratorio o hipertermia.
- Se realiza exploración física neurológica, se establece un acceso venoso y se envían muestras al laboratorio para detección de anomalías metabólicas, incluidas las concentraciones de anticonvulsivos si el paciente tiene antecedente de epilepsia.
- Debe iniciarse a la brevedad el tratamiento anticonvulsivo (fig. 23-1).
- En paralelo, es indispensable identificar la causa de las convulsiones para evitar la recurrencia y tratar cualquier anomalía 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.

■ PRONÓSTICO

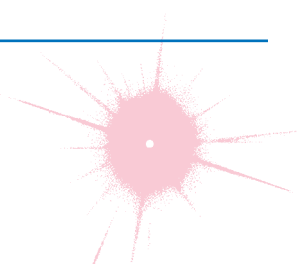
El índice de mortalidad en el GCSE es de 20% y la incidencia de secuelas neurológicas permanentes es del 10 al 50%.



Para obtener un análisis más detallado, véase Lowenstein DH: Convulsiones y epilepsia, cap. 369, p. 3251, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 24

Cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar



La cetoacidosis diabética (DKA) y el estado hiperosmolar hiperglucémico (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 glucagón; puede ser resultado de la administración inadecuada de insulina, infección (neumonía, infección urinaria, gastroenteritis, septicemia), infarto (cerebral, miocárdico,

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) ^c
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 a ↓ ^b	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
Pco ₂ , 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.

^c Durante el tratamiento ocurren grandes cambios.

mesentérico, periférico), cirugía, fármacos (cocaína) o embarazo. Un escenario desencadenante frecuente es el paciente con DM tipo 1 que erróneamente suspende la administración de insulina por anorexia o falta de consumo de alimentos ocasionado por una enfermedad menor, seguida de lipólisis y cetosis progresiva que ocasiona DKA.

■ 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 a 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. De manera similar, el fosfato puede ser normal al momento de la presentación a pesar de la disminución del fosfato corporal total. Son frecuentes leucocitosis, hipertrigliceridemia e hiperlipoproteïnemia. Por lo general, la hiperamilasemia es de origen salival, pero podría sugerir el diagnóstico de pancreatitis. La concentración

medida de sodio sérico es baja a consecuencia de la hiperglucemia [descenso de 1.6 meq por cada 5.6 mmol/L (100 mg/100 ml) de incremento en la glucemia].

TRATAMIENTO Cetoacidosis diabética

En el [cuadro 24-2](#) se muestra el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

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 <7.0 o si el paciente está inconsciente.
3. Valorar: electrolitos séricos (K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Cl^- , bicarbonato, fosfato)
Estado acidobásico: pH, HCO_3^- , P_{CO_2} , 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/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/h 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, no administrar insulina hasta que el potasio se corrija a >3.3 mmol/L. Si el potasio inicial en suero es >5.2 meq/L, no complementar el K^+ hasta que se corrija el potasio.
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 electrolitos (sobre todo K^+ , bicarbonato, fosfato) y desequilibrio aniónico cada 4 h las primeras 24 h.
8. Vigilar presión arterial, pulso, respiraciones, estado mental, consumo de líquidos y gasto urinario cada 1 a 4 h.
9. Reponer K^+ : 10 meq/h cuando el K^+ plasmático sea <5.0 a 5.2 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/h.
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.

Abreviatura: 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.

ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO**■ ETIOLOGÍA**

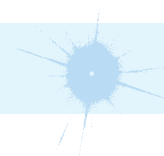
La deficiencia relativa de insulina y el consumo insuficiente de líquidos son las causas subyacentes del HHS. La hiperglucemia induce diuresis osmótica que conduce a la deficiencia marcada del volumen intravascular. El HHS a menudo se desencadena por una enfermedad concurrente grave, como infarto miocárdico 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. A diferencia de la DKA, casi nunca existen acidosis ni cetonemia. Sin embargo, puede haber un pequeño desequilibrio aniónico por la acidosis láctica y cetonuria moderada por la inanición. Con frecuencia está presente la azoemia prerenal. 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]. El HHS, aun tratado en forma adecuada, tiene una tasa de mortalidad importante (hasta de 15%), en parte explicada por las comorbilidades y la edad del paciente.

TRATAMIENTO**Estado hiperosmolar hiperglucémico**

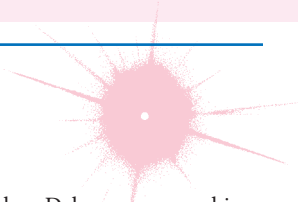
Debe buscarse y tratarse el problema desencadenante. Se administran líquidos IV suficientes (1 a 3 L de solución salina normal al 0.9% en las primeras 2 a 3 h) para estabilizar las condiciones hemodinámicas. El déficit calculado de agua libre (casi siempre 9 a 10 L) debe reponerse en uno o dos días; al principio con solución salina al 0.45% y luego glucosa al 5% en agua. Se evita la sustitución rápida de líquidos en exceso, a fin de prevenir el empeoramiento del estado neurológico. Casi siempre es necesario reponer el potasio. Es posible que la glucosa plasmática caiga en forma precipitada con la sola hidratación, aunque por lo general se requiere insulina, en bolo IV inicial de 0.1 unidades/kg seguido de infusión constante (0.1 unidades/kg/h). Si la glucemia no disminuye, se duplica la velocidad de infusión de insulina. Se agrega glucosa al líquido IV y se disminuye 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: Diabetes mellitus, cap. 344, p. 2968, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 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, deberá estar presente la triada de Whipple: 1) síntomas compatibles con hipoglucemia, 2) una concentración baja de glucosa plasmática determinada por un método capaz de medir con precisión valores bajos de glucosa (no un monitor de glucosa) y 3) alivio de los síntomas al elevar las concentraciones 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 cardíaca; septicemia, inanición prolongada
3. Deficiencias hormonales: insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo (particularmente en niños pequeños)
4. Insulinoma: tumor de células β pancreáticas, hiperplasia de células β (nesidioblastosis, ya sea congénita, o posterior a cirugía gástrica o bariátrica).
5. Otras causas raras: tumores no β (tumores grandes mesenquimatosos o epiteliales que producen un factor de crecimiento similar a insulina tipo II (*insulin-like growth factor II*, IGF-II) procesado en forma incompleta, otros tumores no pancreáticos), anticuerpos contra insulina o contra el receptor de insulina, defectos enzimáticos heredados tales como la intolerancia hereditaria a la fructosa y la galactosemia.

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de hipoglucemia pueden dividirse en autónomos (adrenérgicos: palpitaciones, temblor y ansiedad; colinérgicos: sudoración, hambre y parestesia) y por glucopenia neurológica (cambios conductuales, confusión, fatiga, convulsiones, pérdida de la conciencia y si la hipoglucemia es grave y prolongada, muerte). En un paciente consciente con hipoglucemia casi siempre se encuentran los signos de descarga autónoma, tales como taquicardia, presión sanguínea sistólica elevada, palidez y diaforesis pero están ausentes en un paciente con glucopenia neurológica pura.

La hipoglucemia recurrente modifica los umbrales para la aparición de síntomas autónomos 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.

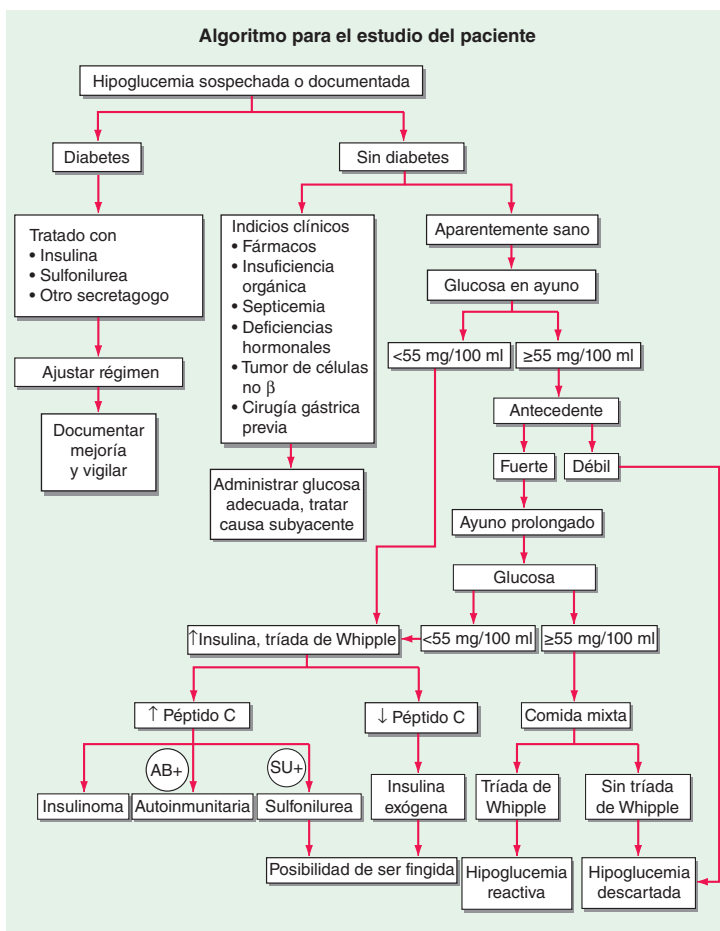


FIGURA 25-1 Planteamiento diagnóstico para el paciente con sospecha de hipoglucemia con base en antecedente de síntomas, concentración baja de glucosa plasmática o ambos. AB+, positivo para anticuerpos contra la insulina o el receptor de insulina; SU+, positivo para sulfonilurea.

■ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del mecanismo hipoglucémico es crucial para elegir un tratamiento que prevenga la hipoglucemia recurrente (fig. 25-1). Con frecuencia es necesario el tratamiento urgente en pacientes con sospecha de hipoglucemia. Sin embargo, debe extraerse sangre al momento de los síntomas, siempre que sea posible antes de administrar glucosa, 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, se observa el paciente de manera ambulatoria después de ayuno nocturno

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.

o privación de alimento lo cual algunas 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 disminuye 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.

TRATAMIENTO Hipoglucemia

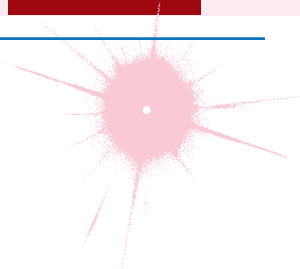
El síndrome de inconsciencia hipoglucémica en pacientes con diabetes mellitus es reversible después de tan sólo dos semanas de evitar escrupulosamente la hipoglucemia. Esto incluye un cambio de los umbrales glucémicos para que los síntomas autónomos simpáticos se vuelvan a presentar ante concentraciones de glucosa más altas.

El tratamiento agudo para la hipoglucemia requiere la administración de glucosa oral o, en su caso, la administración de azúcar de rápida absorción (p. ej., jugo de fruta) o 25 g de una solución IV seguida por infusión constante de dextrosa al 5 o 10% si se requiere manejo 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 los fármacos causantes, tratamiento de enfermedades graves, reposición de las deficiencias hormonales e intervención quirúrgica para insulinoma u otros tumores. El tratamiento con diazóxido u octreótido puede servir para controlar la hipoglucemia en pacientes con insulinoma metastásico inoperable o nesidioblastosis. El tratamiento de otras formas de hipoglucemia es dietético y consiste en evitar el ayuno e ingerir pequeñas comidas frecuentes.

Para obtener una revisión más detallada, véase Cryer PE, David SN: Hipoglucemia, cap. 345, p. 3003, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 26

Urgencias en enfermedades infecciosas



ESTUDIO DEL PACIENTE

Urgencias en enfermedades infecciosas

- 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.
- **Antecedentes:** A pesar de que los síntomas iniciales con frecuencia son inespecíficos, el médico debe obtener los elementos siguientes mediante interrogatorio dirigido para ayudar a identificar factores de riesgo de infecciones particulares.
 - 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, infección por VIH).
 - Nicho potencial de una infección invasiva (p. ej., infección de vías respiratorias superiores o influenza, traumatismo, quemadura, cirugía, cuerpo extraño).
 - Antecedente de exposición (p. ej., viajes, mascotas, dieta, uso de medicamentos, antecedente de vacunación, contacto con personas enfermas, antecedentes menstruales, contactos sexuales).
- **Exploración física:** Debe realizarse una exploración física completa, con atención particular al aspecto general, signos vitales, examen de piel y tejidos blandos, y valoración neurológica (incluyendo estado mental).
- **Pruebas diagnósticas:** se realiza con rapidez, de preferencia antes de la administración de antibióticos.
 - Análisis de sangre: cultivos, CBC con diferencial, electrolitos, BUN, creatinina, LFT, examen de frotis sanguíneo (para enfermedades parasitarias o por garrapatas), capa leucocítica.
 - Cultivos de LCR, si existe la posibilidad de meningitis. Si se observan signos neurológicos focales, edema de papila o estado mental alterado, se deben de administrar antibióticos después de obtener cultivos de muestras sanguíneas, realizar estudios de imagen cerebral y luego se considera LP.
 - Tomografía computadorizada (CT) o imagen por resonancia magnética (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:** La antibioticoterapia empírica (**cuadro 26-1**) es de gran importancia.
 - El tratamiento complementario (p. ej., glucocorticoides o inmunoglobulina IV) puede reducir los índices de morbilidad y mortalidad en condiciones específicas. Debe administrarse dexametasona para meningitis bacteriana antes o con la primera dosis de antibiótico.

CUADRO 26-1 Urgencias frecuentes en enfermedades infecciosas

Síndrome clínico	Posibles causas	Tratamiento	Comentarios
Septicemia sin un foco claro			
Estado de choque séptico	<i>Pseudomonas</i> sp., bacilos entéricos gramnegativos, <i>Staphylococcus</i> sp., <i>Streptococcus</i> sp.	Vancomicina (1 g c/12 h) más gentamicina (5 mg/kg al día) más <i>cualquiera</i> Piperacilina/tazobactam (3.375 g c/4 h) o Cefepima (2 g c/12 h)	Ajustar tratamiento cuando se tengan datos del cultivo. Drotrecogina (activada) ^a o dosis baja de hidrocortisona y fludrocortisona ^b a veces mejoran el pronóstico en pacientes en estado de choque séptico.
Septicemia abrumadora luego de esplenectomía	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>	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	<i>Babesia microti</i> (EE.UU.), <i>B. divergens</i> (Europa)	<i>Cualquiera</i> : 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 secundarios. Tal vez sea prudente el uso de doxiciclina (100 mg c/12 h ^c) para posible infección concurrente con <i>Borrelia burgdorferi</i> o <i>Anaplasma</i> spp.

Septicemia con hallazgos cutáneos

Meningococemia	<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicilina (4 mU c/4 h) o ceftriaxona (2 g c/12 h)	Considerar la sustitución de proteína C en meningococemia fulminante.
Fiebre manchada de las Montañas Rocallosas (RMSF)	<i>Rickettsia rickettsii</i>	Doxiciclina (100 mg c/12 h)	Si se consideran tanto meningococemia como RMSF, usar ceftriaxona (2 g c/12 h) más doxiciclina (100 mg c/12 h) o cloranfenicol solo (50-75 mg/kg al día divididos en 4 dosis). Si se diagnostica RMSF, la doxiciclina es un mejor fármaco comprobado.
Púrpura fulminante	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i>	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	<i>Streptococcus</i> del grupo A, <i>Staphylococcus aureus</i>	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	<i>Streptococcus</i> del grupo A, flora aerobia y anaerobia mixta, CA-MRSA ^e	Vancomicina (1 g c/12 h) más clindamicina (600 mg c/8 h) más gentamicina (5 mg/kg al día)	Es crucial la valoración quirúrgica urgente. 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)

(continúa)

CUADRO 26-1 Urgencias frecuentes en enfermedades infecciosas (Continuación)

Síndrome clínico	Posibles causas	Tratamiento	Comentarios
Septicemia con manifestaciones en tejido blando			
Meningitis bacteriana	<i>Clostridium perfringens</i>	Penicilina (2 mU c/4 h) más clindamicina (600 mg c/8 h)	Es crucial la valoración quirúrgica urgente.
Infecciones neurológicas			
Meningitis bacteriana	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>	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 <i>Listeria</i> . La dexametasona (10 mg c/6 h × 4 días) mejora el pronóstico en adultos con meningitis (sobre todo por neumococo) y LCR turbio, tinción positiva de Gram o recuento de leucocitos en LCR >1 000/μl.
Absceso cerebral, infecciones intracraneales supurativas	<i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> 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	<i>Plasmodium falciparum</i>	Artesunato (2.4 mg/kg IV a las 0, 12 y 24 h; después una vez al día) ^r o Quinina (dosis de carga IV de 20 mg de sal/kg; después 10 mg/kg cada 8 h) más doxiciclina (100 mg IV cada 12 h)	No utilizar glucocorticoides. Utilizar quinidina IV si la quinina IV no está disponible. Durante el tratamiento con quinidina IV, deben vigilarse continuamente la presión sanguínea y la función cardíaca, y vigilar en forma periódica la glucosa sanguínea

Absceso epidural espinal	<i>Staphylococcus</i> spp., bacilos gramnegativos	Vancomicina (1 g c/12 h) <i>más</i> 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	<i>S. aureus</i> , estreptococos hemolíticos β, grupo HACEK, ^a <i>Neisseria</i> sp., <i>S. pneumoniae</i>	Ceftriaxona (2 g c/12 h) <i>más</i> 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 por 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 de múltiples órganos.

^b La hidrocodisona (60 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 antagonico 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 El *S. aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad.

^f En Estados Unidos, el artesunato debe obtenerse de los *Centers for Disease Control and Prevention*. Para los pacientes diagnosticados con paludismo grave, deben de iniciarse con dosis completas de tratamiento antipalúdico parenteral con cualquier fármaco antipalúdico recomendado que esté disponible.

^g *Haemophilus aphrophilus*, *H. paraprofundus*, *H. parainfluenzae*, *Aggregatibacter (antes Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*.

■ PRESENTACIONES ESPECÍFICAS (CUADRO 26-1)

Septicemia sin un foco de infección primaria evidente

1. Estado de 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. La mayoría de las infecciones ocurren en los dos primeros años después de la esplenectomía, con una mortalidad aproximada de 50%.
 - b. Los organismos encapsulados ocasionan la mayor parte de las infecciones; *Streptococcus pneumoniae* es el aislado más común.
3. Babesiosis: el antecedente de viajes recientes a áreas endémicas aumenta la posibilidad de este diagnóstico.
 - a. Los síntomas inespecíficos se presentan de una a cuatro semanas después de la picadura de la garrapata, y pueden progresar a insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria aguda y DIC.
 - b. Los factores de riesgo para enfermedad grave son asplenia, edad >60 años, condiciones inmunopresoras subyacentes, infección con la cepa europea de *Babesia divergens* y coinfección con *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme) o *Anaplasma phagocytophilum*.
4. La tularemia y la peste pueden producir síndromes de tifoidea o de septicemia con una tasa de mortalidad de ~30% y se considerarán en el marco epidemiológico apropiado.
5. Fiebres virales hemorrágicas: enfermedad zoonótica viral de reservorios de animales o de vectores artrópodos (p. ej., fiebre de Lassa en África, fiebre hemorrágica con síndrome renal por hantavirus en Asia, infecciones por los virus Ébola y Marburgo en África, y fiebre amarilla en África y América del Sur). El dengue es la enfermedad por arbovirus más frecuente a nivel mundial; la fiebre por dengue hemorrágico es la forma más grave, con una tríada de manifestaciones hemorrágicas, extravasación plasmática y cuenta de plaquetas <100 000/μl. La mortalidad es de 10 a 20% pero alcanza 40% si se desarrolla el síndrome de choque por dengue. El tratamiento con sustitución de volumen y las medidas de apoyo pueden salvar la vida.

Septicemia con manifestaciones cutáneas

1. Exantemas maculopapulares: casi nunca son urgentes, pero pueden aparecer al comienzo de la meningococemia o de la enfermedad por rickettsias.
2. Petequias: requieren atención urgente cuando se acompañan de hipotensión o de apariencia tóxica.
 - a. Meningococemia: los niños pequeños y sus cuidadores tienen el riesgo más alto; hay brotes epidémicos en escuelas, guarderías y cuarteles militares.
 - i. Las petequias inician en los tobillos, muñecas, axilas y superficies mucosas, luego progresan a púrpura y coagulación intravascular diseminada.
 - ii. Otros síntomas incluyen cefalea, náusea, mialgias, alteración del estado mental y meningismo.
 - iii. La mortalidad es de 50 a 60%; el tratamiento rápido puede salvar la vida.
 - b. Fiebre manchada de las Montañas Rocallosas: A menudo no pueden obtenerse antecedentes de mordedura de garrapata, viaje o actividad a la intemperie.
 - i. El exantema aparece para el día tres (pero nunca se desarrollará en 10 a 15% de los pacientes). Máculas que se blanquean y se vuelven hemorrágicas; inician en las muñecas y tobillos, luego se diseminan a las piernas y el tronco (extensión centrípeta), al final a las palmas y las plantas.

- ii. Otros síntomas incluyen cefalea, malestar, mialgias, vómito y anorexia. En casos graves, puede sobrevenir hipotensión, encefalitis y coma.
- c. Otras enfermedades por rickettsias: la rickettsiosis exantemática de Conor (sudoeste y región sur-centro de Asia, Europa del sur) se caracteriza por una escara de inoculación en el sitio de la picadura de la garrapata y tiene una tasa de mortalidad de casi 50%. El tífus epidémico ocurre en áreas infestadas con piojos, por lo general en escenarios de pobreza, guerra o de desastres naturales; las tasas de mortalidad son de 10 a 15%. En el tífus de los matorrales (sudeste asiático y Pacífico occidental), los agentes causales se localizan en zonas de vegetación abundante (p. ej., en los márgenes de los ríos); uno a 35% de los pacientes muere.
- 3. Púrpura fulminante: manifestación cutánea de DIC con amplias áreas equimóticas y ampollas hemorrágicas. Ésta se asocia con *Neisseria meningitidis* pero se relaciona también con *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* en pacientes asplénicos.
- 4. Ectima gangrenoso: en pacientes con estado de choque séptico por *Pseudomonas aeruginosa* o *Aeromonas hydrophila* se observan vesículas hemorrágicas con necrosis central y ulceración, y un borde de eritema.
- 5. Lesiones hemorrágicas o ampollosas: pueden ser ocasionadas por *Escherichia coli* y organismos del género *Vibrio* (*V. vulnificus* y otros vibriones no relacionados con el cólera provenientes de agua marina o de mariscos crudos contaminados), *Aeromonas* y *Klebsiella*, en particular, en pacientes con enfermedad hepática.
- 6. Eritroderma: con frecuencia se asocia un sarpullido difuso semejante a quemaduras de sol con el síndrome de choque tóxico (TSS, definido por criterios clínicos de hipotensión, falla de múltiples órganos, fiebre y sarpullido) en pacientes gravemente enfermos; es más frecuente el TSS por estafilococos que el TSS por estreptococos.

Septicemia con foco primario en tejidos blandos o en músculo

- 1. Fascitis necrotizante: caracterizada por necrosis extensa del tejido SC y de las fascias; típicamente ocasionado por estreptococos del grupo A.
 - a. La exploración se caracteriza por fiebre alta y dolor fuera de proporción a los hallazgos físicos; el área infectada se encuentra roja, caliente, brillante y sensible al tacto. La disminución del dolor en ausencia de tratamiento es una mala señal que representa la destrucción de los nervios periféricos.
 - b. Factores de riesgo: trauma, varicela, parto y condiciones de comorbilidad (p. ej., diabetes, enfermedad vascular periférica y uso de drogas IV).
 - c. Las tasas de mortalidad son de casi 100% sin cirugía, >70% en el escenario de TSS y de 15 a 30% de manera global.
- 2. Mionecrosis clostridial: con frecuencia se asocia con traumatismo o cirugía, con gangrena necrosante masiva que se desarrolla en horas a partir de su aparición.
 - a. Son casos espontáneos relacionados con infección por *Clostridium septicum* y neoplasia maligna subyacente.
 - b. El dolor y la toxicidad no guardan proporción con los datos físicos. Los pacientes se encuentran apáticos y pueden tener una sensación de desgracia inminente.
 - c. La piel que cubre el área afectada está moteada, de color bronce-café y edematosa. Puede haber crepitaciones. Las lesiones ampollosas pueden drenar líquido serosanguíneo con olor rancio o dulce.
 - d. Las tasas de mortalidad son de 12% para mionecrosis en extremidades, 63% para mionecrosis del tronco y >65% para mionecrosis espontánea.

Infecciones neurológicas con o sin estado de choque séptico

1. Meningitis bacteriana: Muchos casos en adultos son causados por *S. pneumoniae* (30 a 50%) o por *N. meningitidis* (10 a 35%).
 - a. Triada clásica de cefalea, meningismo y fiebre en 50 a 70% de los enfermos.
 - b. Hemocultivos positivos en 50 a 70% de los casos.
 - c. Los predictores de un desenlace malo, incluyen a la meningitis causada por *S. pneumoniae*, coma, dificultad respiratoria, hipotensión, proteínas en LCR >2.5 g/L, glucosa en LCR <10 mg/100 ml, cuenta periférica de WBC <5 000/ml y Na^+ sérico <135 mmol/L.
2. Absceso cerebral: con frecuencia está presente sin signos sistémicos. Las manifestaciones son más consistentes con una lesión que ocupa espacio en el cerebro.
 - a. El 70% de los pacientes refiere cefalea, estado mental alterado o ambos, 50% tiene signos neurológicos focales, y 25% tiene edema de papila.
 - b. Las lesiones se originan de focos contiguos (p. ej., sinusitis u otitis) o de infección hematógena (p. ej., endocarditis).
 - c. La mortalidad es baja, pero la morbilidad es alta (30 a 55%).
3. Abscesos epidurales, intracraneales y a nivel vertebral (ICEA y SEA): los ICEA son poco comunes en Estados Unidos, pero los SEA están en aumento. Ambos son más comunes en áreas con acceso limitado a los sistemas de salud.
 - a. Los ICEA son típicamente polimicrobianos y se manifiestan con fiebre, cambios del estado mental y dolor de cuello.
 - b. Los SEA se deben típicamente a siembra hematógena (con el estafilococo aislado con más frecuencia) y se manifiestan como fiebre, sensibilidad localizada en la columna y dolor de espalda.
4. Paludismo cerebral: se tratará con urgencia en pacientes que recientemente viajaron a áreas endémicas y se manifiesta con enfermedad febril y signos neurológicos.
 - a. La infección fulminante por *Plasmodium falciparum* se asocia con fiebre >40°C, hipotensión, ictericia, ARDS y sangrado. La rigidez de nuca y la fotofobia son raras.
 - b. Las infecciones no reconocidas resultan en una tasa de mortalidad de 20 a 30%.

Síndromes focales con un curso fulminante

1. Mucormicosis rinocerebral: se manifiesta con fiebre de bajo grado, dolor sordo de los senos paranasales, diplopía, estado mental alterado, quemosis, proptosis, lesiones de paladar duro que respetan la línea media y cornetes nasales necróticos u oscuros; por lo común se presenta en pacientes con condiciones de inmunocompromiso.
2. Endocarditis bacteriana aguda: se manifiesta como fiebre, fatiga y malestar en las dos semanas de la infección y se asocia con destrucción valvular rápida, edema pulmonar y abscesos miocárdicos.
 - a. Las causas incluyen *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus*, y estreptococos de los grupos A, B o G.
 - b. Aunque se pueden observar las llamadas lesiones de Janeway (máculas hemorrágicas sobre las palmas o las plantas), otros fenómenos embólicos (p. ej., petequias, manchas de Roth, hemorragias en astilla) son menos comunes.
 - c. Las características pueden incluir 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. Tasa de mortalidad: 10 a 40%.

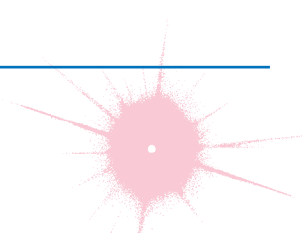
3. Inhalación de carbunco: de preocupación bastante creciente, dado el potencial de *Bacillus anthracis* como agente de bioterrorismo.
 - a. Los síntomas clínicos son inespecíficos, pero las radiografías de tórax muestran ensanchamiento mediastinal, infiltrados pulmonares y derrames pleurales.
 - b. En 38% de los pacientes ocurre meningitis hemorrágica.
 - c. Es necesario el tratamiento antimicrobiano urgente, idealmente con un esquema de múltiples fármacos durante el periodo prodrómico.
4. Gripe (influenza) aviar (H5N1): ocurre principalmente en el sudeste asiático después de la exposición a carne de ave. Los pacientes pueden desarrollar rápidamente neumonía bilateral, ARDS y falla de múltiples órganos, culminando en la muerte. La transmisión entre seres humanos es poco común.
5. Síndrome pulmonar por Hantavirus: ocurre principalmente posterior a la exposición a roedores en áreas rurales del suroeste de Estados Unidos, Canadá y América del Sur.
 - a. Un pródromo viral inespecífico puede progresar rápidamente a edema pulmonar, insuficiencia respiratoria, depresión miocárdica y muerte.
 - b. En un escenario epidemiológico apropiado, el inicio temprano de la trombocitopenia permite distinguir a este síndrome de otras enfermedades febriles.



Para obtener una revisión más detallada, véase Barlam TF, Kasper DL: Estudio y tratamiento del paciente febril con infección aguda, cap. 121, p. 1023, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 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. 193](#)), aumento de la presión intracraneal y obstrucción intestinal, urinaria o biliar. Los últimos tres trastornos se describen en el [capítulo 276](#), en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

■ 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 pulmo-

nar; otras causas son linfoma y trombosis de catéteres venosos centrales. Los pacientes a menudo se presentan con hinchazón facial, disnea y tos. En 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.

TRATAMIENTO Síndrome de vena cava superior

La radioterapia es el tratamiento de elección para el cáncer pulmonar de células no pequeñas; la adición de antineoplásicos 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.

■ 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 frecuentes son disnea, tos, dolor torácico, ortopnea y 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.

TRATAMIENTO 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 pericárdico).

■ COMPRESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

Los tumores primarios de la médula espinal son poco comunes 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 pestaño 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 (MRI) permite visualizar a la médula en toda su longitud y así definir la extensión de la afectación tumoral.

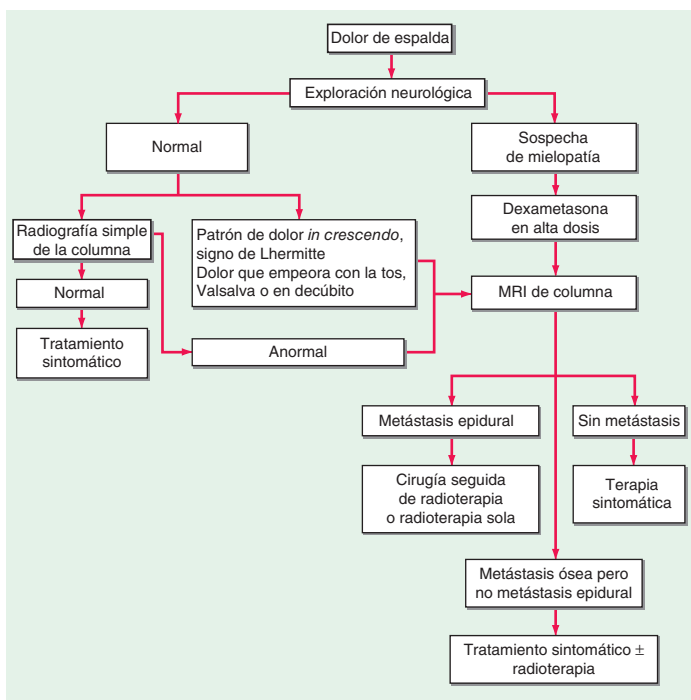


FIGURA 27-1 Tratamiento de pacientes de cáncer con dolor de espalda.

TRATAMIENTO

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 ~75% en los cuales se diagnostica el problema cuando aún caminan. La cirugía da como resultado mejores tasas de recuperación pero puede ser muy amplia (resección de los cuerpos vertebrales con estabilización de la columna vertebral). Sólo 10% de los individuos parapléjicos por el tumor recupera su capacidad para caminar.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS URGENTES

La mayor parte de los síndromes paraneoplásicos tiene un inicio gradual (cap. 83). La hipercalcemia, el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) y la insuficiencia suprarrenal pueden manifestarse como urgencias.

■ HIPERCALCEMIA

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 a proteínas.

TRATAMIENTO Hipercalcemia

La hidratación con solución salina, fármacos contra la resorción ósea (p. ej., pamidronato, 60 a 90 mg IV/4 h, o zoledronato, 4 a 8 mg IV) y glucocorticoides pueden reducir las concentraciones de Ca en 1-3 días. Los efectos terapéuticos duran varias semanas. Es importante el tratamiento de la neoplasia maligna subyacente.

■ 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 hiponatremia, 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 es <115 meq/L, aparecen anorexia, depresión, letargo, irritabilidad, confusión, debilidad y cambios en la personalidad.

TRATAMIENTO 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 solución salina normal más furosemina 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/h. Un cambio más rápido podría inducir desplazamientos de líquido que causarían 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 secundarios del tratamiento. Ciertos tratamientos (p. ej., cetoconazol, aminoglutetimida) pueden interferir en forma directa con la síntesis de esteroides en la glándula suprarrenal.

TRATAMIENTO 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 no urgentes, 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 hiperpotasemia.

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 fármacos 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 revisan la fiebre y la neutropenia, así como el síndrome de lisis tumoral; otras se abordan en el [capítulo 276](#), en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

■ FIEBRE Y NEUTROPENIA

Muchos individuos con cáncer reciben fármacos mielotóxicos en el tratamiento. Cuando la concentración de granulocitos en sangre periférica es $<1\,000/\mu\text{l}$, el riesgo de infección aumenta en forma sustancial (48 infecciones/100 pacientes). Un paciente neutropénico que presente fiebre ($>38^\circ\text{C}$) 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 deben examinarse al microscopio en busca de datos de infección.

TRATAMIENTO

Fiebre y 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/8h). 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 fármacos 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 eficaces de antineoplásicos, 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 hipocalcemia. 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 hiperpotasemia.

TRATAMIENTO

Síndrome de lisis tumoral

La prevención resulta 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/m² al día 24 h antes de iniciar la quimioterapia. Una vez que se administra esta última, deben vigilarse los electrolitos séricos cada 6 h. Si después de 24 h se elevan el ácido úrico ($>8\text{ mg}/100\text{ ml}$) y la creatinina sérica ($>1.6\text{ mg}/100\text{ ml}$), la rasburicasa (urato recombinante oxidasa), en dosis de 0.2 mg/kg IV al día, reduce la concentración de ácido úrico. Cuando el potasio sérico es

>6.0 meq/L y hay insuficiencia renal, es probable que se requiera hemodiálisis. Debe mantenerse la concentración normal de calcio.

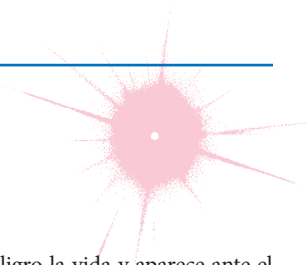


Para una revisión más detallada, véase Finberg R: Infecciones en pacientes con cáncer, cap. 86, p. 712; Jameson JL, Longo DL: Síndromes paraneoplásicos: endocrinológicos y hematológicos, cap. 100, p. 826, y Gucalp R, Dutcher J: Urgencias oncológicas, cap. 276, p. 2266, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 28

Anafilaxis

■ DEFINICIÓN



Una reacción de hipersensibilidad sistémica que pone en peligro la vida y aparece ante el contacto con un alérgeno; 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 alérgeno puede incitar una reacción anafiláctica, pero entre los más frecuentes están proteínas como los antiseros, las hormonas, los extractos de polen, el veneno de himenópteros, los alimentos, los fármacos (en especial antibióticos) y agentes diagnósticos como medio de contraste IV. 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.

TRATAMIENTO Anafilaxis

Los síntomas leves, como prurito y urticaria, pueden controlarse con 0.3 a 0.5 ml de epinefrina 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 IV para administrar 2.5 ml de solución de epinefrina 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 epinefrina 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.
- Albuterol nebulizado o 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 recurrencia de la hipotensión, el broncoespasmo o la urticaria.
- 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 epinefrina 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 epinefrina.



Para obtener una revisión más detallada, véase Austen KF: Alergias, anafilaxia y mastocitosis sistémica, cap. 317, p. 2707, en Harrison. Principios de medicina interna. 18ª ed.

CAPÍTULO 29

Mordeduras, venenos, picaduras e intoxicaciones provenientes de organismos marinos



MORDEDURAS DE MAMÍFEROS

- En Estados Unidos, cada año se producen, en promedio, 300 mordeduras de perros y gatos por 100 000 personas, y muchas de ellas son causadas por mascotas.
- La microflora de la herida por mordedura refleja la flora de la boca del animal agresor.
- Las mordeduras de diferentes animales transmiten rabia y tularemia.

■ MORDEDURAS DE PERROS

- **Epidemiología:** los perros muerden a ≥ 4.7 millones de personas al año, y tal cifra constituye el 80% de todas las mordeduras de origen animal; 15 a 20% de las mordeduras de perros terminan por infectarse.
- **Aspectos bacteriológicos:** las lesiones pueden contener microorganismos aerobios y anaerobios como estreptococos hemolíticos β ; *Eikenella corrodens*; *Capnocytophaga canimorsus*, y especies de *Pasteurella*, *Staphylococcus*, *Actinomyces* y *Fusobacterium*.

- **Manifestaciones clínicas:** el cuadro se manifiesta por lo regular en término de 8 a 24 h después de la mordedura, en forma de celulitis local con secreción purulenta y a veces fétida. A veces hay propagación a nivel general (como bacteriemia, endocarditis o abscesos cerebrales). La infección por *C. caninimorsus* puede parecerse a un síndrome séptico, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal, en particular en sujetos sin bazo, con disfunción hepática o por lo demás, con inmunodepresión.

■ MORDEDURAS DE GATOS

- **Epidemiología:** las mordeduras y rasguños de gatos culminan en infección en >50% de los casos.
- **Aspectos bacteriológicos:** el cuadro incluye microorganismos similares a los que intervienen en las mordeduras de perros. Entre los patógenos importantes propios de gatos están *Pasteurella multocida* y *Bartonella henselae*, el agente de la linforreticulocitosis benigna.
- **Manifestaciones clínicas:** las infecciones por *P. multocida* causan en sucesión rápida inflamación y secreción purulenta en término de horas de haber ocurrido la mordedura. También puede haber diseminación (como bacteriemia o neumonía). Las partes blandas profundas son penetradas por los incisivos finos y cortantes de los felinos, razón por la que existe mayor posibilidad de que las mordeduras de gatos produzcan artritis séptica u osteomielitis, en comparación con las de los perros.

■ MORDEDURAS DE OTROS MAMÍFEROS NO HUMANOS

- Monos del Viejo Mundo (especies de *Macaca*): por las mordeduras se puede transmitir el virus B del herpes (*Herpesvirus simiae*) que causa infecciones del SNC con cifras grandes de mortalidad.
- Focas, morsas y osos polares: las mordeduras pueden originar una infección supurada crónica conocida como dedo de foca probablemente por alguna especie de *Mycoplasma*.
- Roedores pequeños (y sus predadores): las mordeduras pueden transmitir la fiebre sodoku causada por *Streptobacillus moniliformis* (en Estados Unidos) o por *Spirillum minor* (en Asia).
 - La fiebre sodoku aparece después de que cicatrizó la herida inicial, signo que la diferencia de una infección aguda en la mordedura.
- Las infecciones por *S. moniliformis* se manifiestan tres a 10 días después de la mordedura, como fiebre, escalofríos, mialgias, cefalea y artralgias migratorias intensas, seguidos de aparición de maculopápulas que abarcan las palmas y las plantas. La enfermedad evoluciona y culmina en la aparición de abscesos metastásicos, endocarditis, meningitis y neumonía.
 - La fiebre de Haverhill es una infección por *S. moniliformis* adquirida a través de leche o agua potable contaminada y sus manifestaciones son similares a las descritas en párrafos anteriores.
 - Las infecciones por *S. minor* ocasionan dolor local, hinchazón violácea del sitio lesionado y linfangitis y linfadenopatía regional, una a cuatro semanas después de la mordedura, con una evolución hacia enfermedad sistémica inespecífica.

■ MORDEDURAS DE HUMANOS

- **Epidemiología:** las mordeduras de humanos se infectan 10 a 15% de las veces.
 - Las lesiones *oclusivas* son infligidas por la mordedura real; las lesiones por el *puño cerrado* son consecuencia del golpe del puño de una persona contra los dientes de otra, y en ellas fácilmente surge infección grave.
 - Las lesiones con el puño cerrado son más comunes y de manera típica originan infecciones más graves (como artritis séptica, tenosinovitis).
- **Aspectos bacteriológicos:** consúltense el [cuadro 29-1](#).

CUADRO 29-1 Tratamiento de infecciones de heridas después de mordeduras de animales y humanos

Especie que muere	Patógenos aislados a menudo	Antibióticos preferidos ^a	Otros fármacos por usar en sujetos alérgicos a la penicilina	Profilaxia recomendada en caso de heridas tempranas no infectadas	Otras consideraciones
Perro	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , anaerobios, <i>Capnocytophaga canimorsus</i>	Amoxicilina/clavulanato (250-500 mg PO tid) o ampicilina/sulbactama (1.5-3.0 g por vía IV c/ 6 h)	Clindamicina (150-300 mg PO qid) y además TMP-SMX (1 tableta doble PO bid) o ciprofloxacino (500 mg PO bid)	Ocasionalmente ^b	Considerar la profilaxia antirrábica
Gato	<i>P. multocida</i> , <i>S. aureus</i> , anaerobios	Amoxicilina/clavulanato o ampicilina/sulbactama como se indica en el apartado anterior	Clindamicina y además TMP-SMX como se indica en el párrafo anterior o una fluoroquinolona	Por lo regular	Considerar la profilaxia antirrábica. Valorar con cuidado en busca de penetración de articulaciones o huesos
Humanos, oclusivos	<i>Streptococcus viridans</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , anaerobios	Amoxicilina/clavulanato o ampicilina/sulbactama como en el apartado anterior	Eritromicina (500 mg PO qid) o una fluoroquinolona	Siempre	Buscar afectación de tendones, nervios o articulaciones
Golpe con el puño cerrado de un humano	Igual que la lesión oclusiva y además <i>Eikenella corrodens</i>	Ampicilina/sulbactama como en el apartado anterior o imipenem (500 mg c/6 h)	Cefoxitina ^c	Siempre	Buscar afectación de tendones, nervios o articulaciones
Mono	Igual que en el caso de mordedura de humanos	Igual que en el caso de mordedura de humanos	Igual que en el caso de mordedura de humanos	Siempre	Si el mono que mordió es un macaco considerar la profilaxia contra el virus B, con aciclovir

(continúa)

CUADRO 29-1 Tratamiento de infecciones de heridas después de mordeduras de animales y humanos (*Continuación*)

Especie que muere	Patógenos aislados a menudo	Antibióticos preferidos ^a	Otros fármacos por usar en sujetos alérgicos a la penicilina	Profilaxia recomendada en caso de heridas tempranas no infectadas	Otras consideraciones
Serpientes	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Clostridium</i> spp.	Ampicilina/sulbactama, igual que en párrafos anteriores	Clindamicina y además TMP-SMX como en párrafos anteriores o una fluoroquinolona	En ocasiones, en particular con serpientes venenosas	Antiveneno contra la mordedura de serpientes venenosas
Roedores	<i>Streptobacillus moniliformis</i> , <i>Leptospira</i> spp., <i>P. multocida</i>	Penicilina VK (500 mg PO qid)	Doxiciclina (100 mg PO bid)	A veces	—

^a El antibiótico seleccionado se basará en datos de cultivos si se dispone de ellos. Las sugerencias de tratamiento sobre bases empíricas deben adaptarse a las circunstancias individuales y la situación local. Los regímenes IV se utilizarán para sujetos hospitalizados. Puede aplicarse una sola dosis IV de antibióticos a personas que han sido dadas de alta después del tratamiento inicial.

^b Se sugiere utilizar antibióticos con fin profiláctico en el caso de heridas graves o extensas, lesiones de la cara y aplastamientos; en casos en que puede haber afectación de huesos o articulaciones o coexiste otro cuadro patológico (consulte el texto).

^c Puede ser peligroso en individuos con una reacción de hipersensibilidad inmediata a la penicilina.

Abreviaturas: DS = dosis doble; TMP-SMX = trimetoprima-sulfametoxazol; PO = por vía oral (o ingerible); IV = vía intravenosa; bid = dos veces al día; tid = tres veces al día; qid = cuatro veces al día.

TRATAMIENTO

Mordeduras de mamíferos

- *Tratamiento de la herida:* el cierre de la herida es un aspecto en que no existe consenso en cuanto a mordeduras. Después de limpieza minuciosa, las heridas de la cara suelen suturarse, por razones estéticas y porque la abundancia de riego sanguíneo en la zona disminuye el riesgo de infecciones. En el caso de heridas en otras zonas del cuerpo, muchas autoridades en la materia no intentan el cierre primario, en su lugar prefieren lavar con abundante solución la herida, desbridar tejido desvitalizado, extraer cuerpos extraños y aproximar los bordes. Se puede emprender el cierre primario tardío después de superar el riesgo de infección. Las heridas puntiformes por mordeduras de gatos deben dejarse sin sutura, por la gran frecuencia con la que se infectan.
- *Antibioticoterapia:* consúltase el cuadro 29-1. En forma típica se administran antibióticos por tres a cinco días como medida profiláctica o por 10 a 14 días como tratamiento de infecciones establecidas.
- *Otras medidas profilácticas:* la profilaxis antirrábica (inmunización pasiva con concentrado de Ig antirrábica y vacunación activa con la vacuna antirrábica) se realiza en consulta con las autoridades sanitarias locales y públicas. Se considera la posibilidad de aplicar un refuerzo antitetánico en sujetos que hayan sido vacunados, pero que no hayan recibido el refuerzo en los cinco años anteriores, y también se considera la inmunización primaria y la administración de concentrado inmunoglobulínico antitetánico en el caso de quienes no hayan sido vacunados contra el tétanos.

MORDEDURAS DE SERPIENTES VENENOSAS

- **Epidemiología:** a nivel mundial cada año se producen 1.2 a 5.5 millones de mordeduras de serpientes, con 421 000 a 1 841 000 intoxicaciones y 20 000 a 94 000 fallecimientos.
 - Los índices de mordeduras alcanzan su máximo en climas templados y tropicales en que la población subsiste con la agricultura manual.
 - Es difícil diferenciar entre las especies venenosas y no venenosas de serpientes; sus perfiles y distribución de color son muy desorientadores.
- **Manifestaciones clínicas:** el veneno de serpientes incluye mezclas complejas de enzimas y otras sustancias que inducen el derrame vascular, originan necrosis hística, afectan la cascada de la coagulación, inhiben los impulsos de nervios periféricos y afectan la función de órganos.
 - El cuadro inicial específico difiere moderadamente de una especie particular a otra de serpiente.
 - Las manifestaciones generales son: hipotensión, edema pulmonar, hemorragia, alteraciones del estado psíquico o parálisis (incluye los músculos de la respiración).
- **Pronóstico:** la tasa de mortalidad global en el caso de mordedura de serpientes venenosas es <1% en víctimas de Estados Unidos que reciben antiveneno; muchos de los fallecimientos en ese país que dependen de mordedura de víbora son causados por las de cascabel (crótalos diamante oriental y occidental).

TRATAMIENTO

Mordeduras de víboras venenosas

TRATAMIENTO DE CAMPO

- Transportar a la víctima con la mayor rapidez posible a la zona en que se practica atención definitiva.

- Se inmoviliza la extremidad mordida y se coloca al nivel del corazón para disminuir la hemorragia y las molestias.
- Evitar incisiones en la mordedura o enfriar la zona, no se consultará a los curanderos, ni se aplicarán torniquetes o choques eléctricos.
- Si la víbora agresora es identificada con certeza y se sabe que su veneno es predominantemente neurotóxico, cabe recurrir a la inmovilización a presión (rodear toda la extremidad con una venda elástica, a presión de 40 a 70 mmHg en el caso de las extremidades superiores o 55 a 70 mmHg en las de las inferiores). La víctima debe transportarse a un sitio donde se le brinde atención médica, porque la caminata difundirá el veneno desde el sitio de la mordedura, sea cual sea su localización anatómica.

TRATAMIENTO HOSPITALARIO

- El personal debe vigilar y cuantificar en forma seriada los signos vitales, el ritmo cardíaco, la diuresis y la saturación de O₂ de manera minuciosa y buscar manifestaciones de disfunción de pares craneales (como ptosis) que anteceden a la deglución difícil o a la disfunción respiratoria.
- Se identifica el nivel de hinchazón y la circunferencia de la extremidad afectada, con revisiones cada 15 min hasta que se haya estabilizado la hinchazón.
- Al inicio se trata el estado de choque con administración de solución salina isotónica (20 a 40 ml/kg por vía IV); de persistir la hipotensión, se intenta el uso de albúmina al 5% (10 a 20 ml/kg por vía IV) y vasopresores.
- Se busca pronto el antiveneno adecuado y específico en todos los casos en que haya una mordedura corroborada de víbora venenosa. En Estados Unidos se dispone de auxilio permanente en los centros regionales de control de intoxicaciones.
 1. Entre las indicaciones para administrar el antiveneno están cualquier manifestación de intoxicación sistémica (síntomas o signos sistémicos o anomalías de estudios de laboratorio), y manifestaciones locales graves y progresivas (como la hinchazón que va más allá de una articulación o que abarca más de la mitad de la extremidad agredida).
 2. Los médicos tratantes deben solicitar orientación de expertos herpetólogos en cuanto a las indicaciones y dosis del antiveneno. La duración de la administración del mismo depende de la especie de víbora agresora, pero múltiples dosis no son eficaces para revertir las respuestas a la mordedura, si ya están presentes (como insuficiencia renal, parálisis establecida o necrosis).
 3. A nivel mundial, es variable la calidad de los antivenenos; los índices de reacciones anafilactoides pueden rebasar el 50% y ello ha hecho que algunas autoridades recomienden la administración previa de antihistamínicos por vía IV (difenhidramina, 1 mg/kg hasta un máximo de 100 mg; y cimetidina, 5 a 10 mg/kg hasta un máximo de 300 mg), o incluso la administración profiláctica de epinefrina por vía SC o IM (0.01 mg/kg hasta 0.3 mg). CroFab, un antiveneno utilizado en Estados Unidos contra especies de víboras norteamericanas de fosetas conlleva poco riesgo de desencadenar alergias.
 4. Se realiza un lapso de prueba con inhibidores de la acetilcolinesterasa en caso de víctimas con signos objetivos de disfunción neurológica, dado que dicho tratamiento puede originar mejoría en ese renglón en personas mordidas por víboras con neurotoxinas postsinápticas.
- Una vez iniciada la administración del antiveneno se eleva la extremidad afectada.
- Se actualiza la vacunación antitetánica.
- Se observa a los pacientes en busca del síndrome del compartimiento osteomuscular.

- Se observa en el hospital, por 24 h como mínimo, a sujetos con signos de intoxicación. Se vigila a los pacientes con mordeduras “secas” por al menos 8 h, porque muy a menudo aparecen los síntomas en forma tardía.

INTOXICACIONES POR ORGANISMOS MARINOS

- Gran parte del tratamiento de la intoxicación por organismos marinos es de sostén. Cabe recurrir al antiveneno específico si así conviene.

■ INVERTEBRADOS

- **Causas:** las lesiones por cnidocistos (células urticantes) de los hidroides, coral de fuego, medusas, fragata portuguesa y anémonas marinas originan síntomas clínicos similares de intensidad diferente. Otros invertebrados (como las esponjas de mar, gusanos anélidos o erizos marinos) poseen espinas con las que infligen picaduras dolorosas.
- **Manifestaciones clínicas:** inmediatamente después de la picadura surgen dolor (pungitivo, ardoroso y pulsátil), prurito y parestesias. Se han descrito manifestaciones neurológicas, de tubo digestivo, renales, cardiovasculares, respiratorias, reumatológicas y oculares.

TRATAMIENTO

Intoxicaciones por invertebrados marinos

- Hay que descontaminar de inmediato la piel con vinagre (ácido acético al 5%). A veces son eficaces maniobras como frotar alcohol (isopropanol al 40 a 70%), carbonato de sodio, papaína (reblandecedor de carnes, sin sazónadores), jugo de limón o de lima, amoníaco casero, aceite de oliva o azúcar, según la especie agresora.
- Rasurar la piel permite a veces eliminar los nematocistos restantes.
- Después de la descontaminación puede ser útil la aplicación de anestésicos, antihistamínicos o lociones de corticosteroides.
- Puede ser necesario el uso de narcóticos contra el dolor persistente.
- Los espasmos musculares pueden ceder con la administración de diazepam (2 a 5 mg en dosis crecientes, según se necesiten) o solución de gluconato de calcio al 10% por vía IV (5 a 10 ml).

■ VERTEBRADOS

- **Causa:** muchos vertebrados marinos como la pastinaca, los escorpénidos (como el pez león y la escorpiña), bagres marinos y tiburones cornudos venenosos pueden causar intoxicaciones en humanos.
- **Manifestaciones clínicas:** depende del organismo agresor.
 - Pastinacas: pueden ocasionar intoxicación y una herida traumática. El veneno ocasiona dolor inmediato e intenso que puede persistir 48 h. La herida a menudo muestra isquemia y cicatriza con lentitud. Entre los efectos sistémicos están debilidad, arritmias, hipotensión, parálisis y en contadas ocasiones la muerte.
 - Escorpinas: ante los efectos tóxicos de índole neuromuscular del veneno, las picaduras pueden ser letales y el sujeto puede fallecer en término de 6 a 8 h. El dolor local es inmediato e intenso y a veces dura días. Los efectos sistémicos son semejantes a los de la intoxicación por pastinaca.

TRATAMIENTO Intoxicaciones por vertebrados marinos

- En primer lugar se sumerge inmediatamente la zona afectada en agua caliente (no hirviendo) (45°C) por 30 a 90 min o hasta que la víctima perciba alivio notable del dolor. En el caso de dolor recurrente puede ser útil la inmersión mencionada en agua caliente.
- Se explora, desbrida y lava en forma vigorosa la herida después de utilizar anestésicos locales/regionales.
- Se dispone del antiveneno en el caso de intoxicación por escorpiña y otros escorpiónidos venenosos. En Estados Unidos se debe poner en contacto con el centro de control toxicológico regional más cercano, en busca de auxilio.
- Se permite que las heridas curen por segunda intención o se traten por cierre primario tardío.
- Se actualiza la vacunación antitetánica.
- Se considera el uso de antibióticos sobre bases empíricas para proteger contra especies de *Staphylococcus* y *Streptococcus* en heridas o intoxicaciones graves en hospedadores inmunodeficientes. También el espectro protector debe ampliarse para incluir especies de *Vibrio* si la herida se cierra en forma primaria.

INTOXICACIONES POR ORGANISMOS MARINOS**■ CIGUATERA**

- **Epidemiología:** la ciguatera es la intoxicación no bacteriana más común, que proviene de peces, en Estados Unidos y muchos de los casos se localizan en Florida y Hawai.
 - La intoxicación proviene casi exclusivamente de peces de arrecifes coralinos en mares tropicales y semitropicales en el Océano Índico, el Pacífico del sur y el mar Caribe.
 - Fuera de Hawai 75% de los casos provienen del consumo de carne de barracuda, huachinango, lucio pequeño o mero.
- **Patogenia:** el síndrome de ciguatera proviene de la acción de cinco toxinas, como mínimo, que están en los dinoflagelados fotosintéticos y que se acumulan en la cadena alimentaria. En la carne y las vísceras de los peces con ciguatera se localizan tres ciguatoxinas importantes, CTX-1, -2 y -3, que no son afectadas por factores externos (como serían calor, frío, liofilización o ácido gástrico), y que por lo común no alteran el olor, el color o el sabor de la carne del pez.
- **Manifestaciones clínicas:** prácticamente todas las personas que consumen peces muestran afectación en término de 24 h e incluso en muchos los síntomas se manifiestan en término de 2 a 6 h. El diagnóstico se confirma sobre bases clínicas.
 - Los síntomas pueden ser innumerables (se han señalado >150) e incluyen diarrea, vómito, dolor abdominal, manifestaciones neurológicas (parestias, debilidad, fasciculaciones, ataxia), maculopápulas o vesículas e inestabilidad hemodinámica.
 - En término de tres a cinco días surge una manifestación patognomónica que es inversión de la percepción táctil del calor y el frío y que puede persistir durante meses.
 - Rara vez la persona fallece.

TRATAMIENTO

Ciguatera

- El tratamiento incluye medidas de sostén y se basa en los síntomas.
- El prurito y las disestesias pueden mejorar con baños de agua fría en regadera, administración de 25 mg de hidroxicina VO cada 6 a 8 h o amitriptilina a razón de 25 mg VO dos veces al día.
- En la fase de recuperación el paciente no consumirá absolutamente peces, moluscos, aceites o salsas de peces o moluscos, alcohol, nueces o aceite de nueces.

■ INTOXICACIÓN PARALÍTICA POR MOLUSCOS

- **Causas:** es un cuadro inducido por la ingestión de moluscos contaminados (que se alimentan por medio de filtros) como almejas, ostras, veneras, y mejillones, que concentran toxinas químicas hidrosolubles, termoestables y estables en ácido.
 - La toxina paralítica mejor identificada y detectada más a menudo es la saxitoxina.
 - La cocción corriente no destruye las toxinas paralizantes de moluscos.
- **Manifestaciones clínicas:** en término de minutos a horas de haber ingerido los moluscos contaminados surgen parestesias en la boca (al inicio hormigueos y ardor y más tarde insensibilidad), para abarcar el cuello y zona distal de extremidades. Dos a 12 h más tarde pueden aparecer parálisis flácida e insuficiencia respiratoria.

TRATAMIENTO

Intoxicación paralítica por moluscos

- En caso de que el paciente reciba atención médica en término de horas de haber ingerido los moluscos, puede ser beneficioso el lavado gástrico y la irrigación estomacal con 2 L de solución de bicarbonato de sodio al 2%, así como la administración de carbón vegetal activado (50 a 100 g) y laxantes que no incluyan magnesio (como el sorbitol, 20 a 50 g).
- Vigilar seriadamente al paciente por al menos 24 h, en busca de parálisis respiratoria.

■ ESCÓMBRIDOS

- **Causas:** el cuadro en estos casos incluye la intoxicación histamínica por la descomposición bacteriana de escómbridos mal conservados o refrigerados de manera inadecuada (como atún, caballa, jurel, pez aguja, peto, bonito o barrilete).
 - Dicho síndrome también puede aparecer por el consumo de peces no escómbridos (como sardinas, arenque, tonina, casabe y coregónido).
 - En forma típica la carne de los peces tiene un regusto metálico o de pimienta intenso, pero su aspecto y sabor pueden ser normales.
 - La distribución de la descomposición es desigual en el propio pez, razón por la cual no todas las personas que consumen la carne se enfermarán.
- **Manifestaciones clínicas:** en término de 15 a 90 min de ingerir la carne del pez el individuo comienza con hiperemia o congestión de la mitad superior del cuerpo (exacerbada por la exposición a luz ultravioleta), prurito, urticaria, edema angioneurótico, broncoespasmo, síntomas del aparato digestivo e hipotensión.
 - Las manifestaciones por lo común muestran resolución en término de 8 a 12 h.
 - El cuadro puede empeorar en personas que reciben concomitantemente isoniazida, por la inhibición de la histaminasa en el aparato digestivo.

TRATAMIENTO Intoxicación por escómbridos

- El tratamiento comprende la administración de antihistamínicos (H_1 o H_2).
- Si el broncoespasmo es intenso cabe recurrir a un broncodilatador inhalado o epinefrina inyectada.

PICADURAS O MORDEDURAS DE ARTRÓPODOS**PICADURAS Y PARÁLISIS POR GARRAPATAS**

- **Epidemiología:** las garrapatas son portadoras importantes de enfermedades por vectores como la de Lyme, la babesiosis, la anaplasmosis, y la ehrlichiosis, en Estados Unidos.
- **Causa:** en tanto la garrapata se alimenta de sangre de sus hospedadores, sus secreciones pueden ocasionar reacciones locales, transmitir patógenos diversos, inducir un cuadro febril o causar parálisis. Las garrapatas blandas se fijan por <1 h en tanto que las duras pueden permanecer incluso >1 semana.
- **Manifestaciones clínicas:** excepto en el caso de enfermedades por garrapatas, muchas de las manifestaciones de las picaduras de ellas ceden por sí solas después de que se desprende el artrópodo.
 - La fiebre inducida por garrapatas, que se acompaña de cefalea, náuseas y malestar general, muestra resolución ≤ 36 h después de eliminar el artrópodo.
 - La parálisis por garrapatas es un cuadro flácido ascendente por una toxina en la saliva del vector, que origina bloqueo neuromuscular y disminución de la conducción nerviosa.
 - La debilidad inicia en las extremidades inferiores ≤ 6 días después de que se adhiere la garrapata, y asciende en forma simétrica hasta llegar a la parálisis completa de las extremidades y de los pares craneales.
 - Hay reducción o desaparición de los reflejos tendinosos profundos, pero la exploración sensitiva y el líquido obtenido por punción lumbar aportan datos normales.
 - La eliminación del artrópodo origina mejoría en término de horas, pero si éste permanece, al final el cuadro puede culminar en parálisis respiratoria y muerte.

TRATAMIENTO Picaduras y parálisis por garrapatas

- Las garrapatas deben ser separadas con una pinza que se coloque muy cerca del punto en que está adherida.
- Hay que desinfectar el sitio en que está adherido el insecto.
- La eliminación de la garrapata en término de 36 h de haber estado fijada, por lo común evita la transmisión de los agentes de la enfermedad de Lyme, babesiosis, anaplasmosis y ehrlichiosis.

PICADURAS DE ARÁCNIDOS**Picaduras de araña reclusa**

Epidemiología: La araña reclusa parda aparece más bien en las zonas meridional y medio oeste de Estados Unidos y sus congéneres se identifican en todo el continente americano, África y el Cercano Oriente. Las arañas sólo en contadas ocasiones pican a los humanos, en forma corriente, si son amenazadas o se les comprime contra la piel.

Manifestaciones clínicas

- Muchas de las picaduras por la araña reclusa parda ocasionan lesiones menores, que incluyen edema y eritema, aunque a veces se observa necrosis intensa de la piel y tejido subcutáneo así como hemólisis sistémica.
- En cuestión de horas, el sitio de la picadura duele y ocasiona prurito, con induración central rodeada de zonas de isquemia y eritema.
- Luego de tres días de la picadura, puede haber fiebre y otras manifestaciones sistémicas inespecíficas.
- De manera típica las lesiones muestran resolución en un plazo de dos a tres días, pero en casos graves puede quedar una gran úlcera y una cicatriz “deprimida”, que para desaparecer necesita meses o años.
- Los fallecimientos son poco comunes y dependen de hemólisis e insuficiencia renal.

TRATAMIENTO

Picaduras de araña reclusa

- El tratamiento inicial incluye reposo, aplicación de hielo, compresión y elevación (RICE), administración de analgésicos, antihistamínicos, antibióticos y profilaxis antitetánica, según convenga.
- La extirpación quirúrgica inmediata de la herida es nociva y es mejor no realizarla.

Picaduras de la araña viuda negra

Epidemiología: en el sudeste de Estados Unidos abunda la araña viuda negra que se identifica por una imagen de “reloj de arena” roja en el abdomen ventral negro y brillante. Otras especies de *Latrodectus* aparecen en diversas zonas templadas y subtropicales del planeta.

Patogenia: la hembra de la araña viuda negra produce una neurotoxina potente que se une irreversiblemente a los nervios y origina la liberación y agotamiento de acetilcolina y otros neurotransmisores en las terminaciones presinápticas.

Manifestaciones clínicas

- En término de 60 min, los calambres dolorosos se propagan desde el punto de la picadura a grandes músculos de las extremidades y el tronco.
- La rigidez muscular extrema de músculos del vientre y el dolor en ellos puede remedar la peritonitis, pero el abdomen no duele al tacto.
- Otras manifestaciones son similares a las observadas con la dosis excesiva de acetilcolina (como sialorrea, epífora, micción y defecación; molestias del tubo digestivo y emesis).
- El dolor a veces cede en las primeras 12 h, pero puede reaparecer en semanas.
- Puede ocurrir paro respiratorio, hemorragia cerebral e insuficiencia cardíaca.

TRATAMIENTO

Picaduras de araña viuda negra

- El tratamiento comprende reposo, aplicación de hielo, compresión y elevación, así como profilaxis antitetánica.
- Ante la eficacia cuestionable y el peligro de anafilaxia y enfermedad del suero, el uso de antiveneno se reserva sólo para casos graves que incluyen paro respiratorio, hipertensión resistente al tratamiento, convulsiones o embarazo.

PICADURAS DE ALACRANES (ESCORPIONES)

Epidemiología: Sólo unas 30 de las casi 1 000 especies de alacranes producen venenos que pueden ser letales; éstos causan >5 000 muertes a nivel mundial cada año. Entre los alacranes en Estados Unidos solamente el arbóreo (*Centruroides sculpturatus* o *C. exilicauda*) produce un veneno que puede ser letal.

Manifestaciones clínicas: la intensidad de los síntomas depende de la especie particular de alacrán. En lo que se refiere al alacrán arbóreo en Estados Unidos, los síntomas evolucionan hasta llegar a un punto máximo en unas 5 h, para ceder en término de uno a dos días.

- Alacrán arbóreo: por lo común no surge hinchazón, y la percusión en el área afectada (prueba de percusión) intensifica el dolor, las parestesias y la hiperestesia. En cuestión de horas surgen disfunción de pares craneales e hiperexcitabilidad de músculos estriados. Entre las complicaciones están taquicardia, arritmias, hipertensión, hipertermia, rabdomiólisis, acidosis y a veces paro respiratorio letal.
- Fuera de Estados Unidos las intoxicaciones por alacranes pueden originar la liberación masiva de catecolaminas endógenas, y surgir crisis de hipertensión, arritmias, edema pulmonar y daño del miocardio.

TRATAMIENTO Picaduras de alacrán

- La picadura de especies con veneno no mortal sólo necesitan de la aplicación de compresas de hielo, analgésicos o antihistamínicos.
- En las intoxicaciones graves las medidas intensivas de sostén incluyen apósitos a presión y compresas heladas para disminuir la absorción del veneno.
- El goteo IV continuo de midazolam es útil para controlar la agitación y los movimientos musculares involuntarios.
- En la actualidad en Estados Unidos se dispone del antiveneno de *C. sculpturatus* sólo como producto de investigación en Arizona y no ha sido aprobado por la FDA. No se ha definido el beneficio de dicho antiveneno en investigaciones comparativas en seres humanos.

PICADURAS DE HIMENÓPTEROS

Epidemiología: los himenópteros comprenden abejas, avispa, avispónes, avispa con pintas amarillas y hormigas. Cada año en Estados Unidos mueren alrededor de 100 personas por picaduras de himenópteros y casi todas ellas son causadas por reacciones alérgicas a su veneno. Se calcula que 0.4 a 4.0% de la población estadounidense presenta hipersensibilidad de tipo inmediato a las picaduras de insectos.

Manifestaciones clínicas

- Las picaduras no complicadas causan dolor, una reacción de roncha y eritema y edema local que cede en término de horas.
- Las picaduras múltiples (por avispa, abejorros y hormigas) ocasionarán vómito, diarrea, edema generalizado, disnea, hipotensión, rabdomiólisis, insuficiencia renal y muerte.
- Es frecuente que surjan reacciones locales >10 cm de diámetro que evolucionan en un lapso de uno a dos días; se asemejan a la celulitis, pero en realidad son reacciones de hipersensibilidad. Éstas reaparecen con la nueva exposición, pero pocas veces se acompañan de anafilaxia.

- En término de 10 min de ocurrida la picadura surgen reacciones graves (en raras ocasiones >5 h) e incluyen edema en la zona superior de vías respiratorias, broncoespasmo, hipotensión, choque y muerte.

TRATAMIENTO**Picaduras de himenópteros**

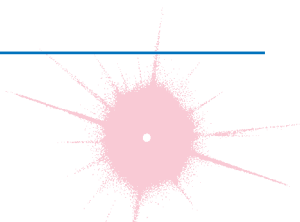
- Es importante extraer inmediatamente los aguijones que quedan dentro de la piel al tomarlos con pinzas o rasparlos con una hoja cortante o la uña de un dedo.
- El sitio debe desinfectarse y aplicar compresas heladas para lentificar la dispersión del veneno.
- Los síntomas pueden ceder si se eleva el sitio en que está la picadura y se administran analgésicos, antihistamínicos ingeribles y se aplica la loción tópica de calamina.
- Las grandes reacciones locales obligan a usar un ciclo breve de glucocorticoides.
- La anafilaxia se trata con clorhidrato de epinefrina (0.3 a 0.5 ml de una solución al 1:1 000 por vía SC cada 20 a 30 min, según se necesite). En caso de estado de choque profundo, está indicada la administración de epinefrina (2 a 5 ml de una solución al 1:10 000 por inyección intravenosa lenta). Se observa al paciente durante 24 h en busca de anafilaxia recurrente.
- Los individuos con antecedente de alergia a picaduras de insectos deben llevar consigo un “equipo” contra picaduras y solicitar inmediatamente la atención médica después de utilizar dicho equipo. Los adultos con antecedente de anafilaxia deben ser sometidos a desensibilización.



Para más detalles, consúltase Madoff LC, Pereyra F: Complicaciones infecciosas de las mordeduras, cap. e24; Auerbach PS, Norris RL: Trastornos causados por serpientes venenosas y exposición a animales marinos, cap. 396, p. 3566; y Pollack RJ: Infestaciones por ectoparásitos, mordeduras y picaduras de artrópodos, cap. 397, p. 3576, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 30

Hipotermia y congelación

**HIPOTERMIA**

La hipotermia se define como la temperatura corporal central $\leq 35^{\circ}\text{C}$ y se clasifica como leve (32.2 a 35°C), moderada (28 a 32.2°C) o grave ($<28^{\circ}\text{C}$).

■ 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](#)).

CUADRO 30-1 Factores de riesgo para hipotermia

Extremos de edad	Endocrinos
Ancianos	Diabetes mellitus
Recién nacidos	Hipoglucemia
Exposición ambiental	Hipotiroidismo
Laboral	Insuficiencia suprarrenal
Deportiva	Hipopituitarismo
Ropa inadecuada	Neurológicos
Inmersión	Accidente cerebrovascular
Toxicológicos y farmacológicos	Trastornos hipotalámicos
Etanol	Enfermedad de Parkinson
Fenotiazinas	Lesión de médula ósea
Barbitúricos	Múltiples sistemas
Anestésicos	Traumatismo
Bloqueadores neuromusculares	Septicemia
Antidepresivos	Choque
Insuficiencia energética	Insuficiencia renal o hepática
Desnutrición	Quemaduras y trastornos dermatológicos exfoliativos
Marasmo	Inmovilidad o debilitamiento
Kwashiorkor	

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La exposición aguda al frío provoca taquicardia, aumento del gasto cardiaco, vasoconstricción periférica, e incremento en la resistencia vascular periférica, taquipnea, incremento en el tono del músculo esquelético, temblores y disartria. 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 isoelectrico. La hipotermia puede enmascarar otros trastornos concurrentes, como abdomen agudo, toxicidad farmacológica o lesión de la médula espinal. La hipotermia en la unidad de cuidados intensivos (ICU) (septicemia, etc.) es un signo de mal pronóstico.

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.

TRATAMIENTO

Hipotermia

Deben iniciarse la monitorización 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 húmedo y 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 extracorporal por hemodiálisis y circulación extracorporal. 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 obtienen muestras para hemocultivo y después se administran antibióticos de amplio espectro empíricamente. En general, las arritmias auriculares no requieren tratamiento específico. La fibrilación ventricular a menudo es resistente al tratamiento. Sólo deberá intentarse una secuencia única de tres intentos de desfibrilación (2 J/kg) cuando la temperatura es <30°C; la desfibrilación se reintentará cuando la temperatura se ha elevado por arriba 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 >32°C o hasta que se establezca 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) 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 grado) 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 congelación superficial (congelación superficial de la piel sin destrucción hística) así como sabañón (pernio) y pie de inmersión (de trinchera), los cuales se presentan a temperaturas mayores a las de congelamiento.

CUADRO 30-2 Tratamiento del congelamiento

Antes de la descongelación	Durante la descongelación	Después de la descongelación
Retirar del entorno adverso	Considerar analgesia parenteral y cetoalaco	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 por vía oral	Si hay vesículas claras intactas, aspirarlas de manera estéril; si se rompen, desbridar y cubrir con antibiótico o ungüento estéril de áloe vera
Estabilizar temperatura central y tratar la hipotermia	Sumergir la parte afectada en agua circulante a 37 a 40°C (vigilada con termómetro) que tenga jabón antiséptico hasta que haya rubor distal (10 a 45 min)	Dejar las vesículas hemorrágicas intactas para prevenir la desecación e infección
Proteger la parte congelada, sin fricción ni masaje	Alentar al paciente a mover la región con suavidad	Continuar ibuprofén 400 mg orales (12 mg/kg al día) c/8 a 12 h)
Corregir trastornos médicos o quirúrgicos	Si el dolor es resistente, disminuir la temperatura del agua a 33 a 37°C y administrar narcóticos parenterales	Considerar profilaxis contra tétanos y estreptococos; elevar la parte afectada Hidroterapia a 37°C Considerar fenoxibenzamina o trombólisis en casos graves

TRATAMIENTO 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; deben administrarse 400 mg de ibuprofén 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 el activador del plasminógeno hístico (tPA).

Para un análisis más detallado, véase Danzl DF: Hipotermia y congelación, cap. 19, p. 165, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 31

Mal de las alturas



MAL DE GRAN ALTITUD

■ EPIDEMIOLOGÍA

- El mal de altura posiblemente aparezca si el sujeto se encuentra a $>2\,500$ m sobre el nivel del mar, aunque ha aparecido incluso si está entre 1 500 y 2 500 metros.
- Cada año 100 millones de personas viajan a sitios que están a grandes alturas.

■ SÍNDROMES CLÍNICOS

Mal agudo de montaña (AMS), que incluye HACE

El mal agudo de montaña (AMS) incluye un continuo clínico de afectación neurológica en la cual la forma más grave es el edema cerebral por alturas elevadas (HACE).

- **Factores de riesgo:** rapidez de ascensión, antecedente de mal de grandes altitudes, ejercicio.
 - No constituye un factor de riesgo el hecho de que la persona no esté en buena condición física.
 - Puede ser un elemento protector haber estado en un sitio a gran altitud en los dos meses anteriores.
 - Las personas >50 años de vida quizá tengan menor propensión a presentar AMS, que las más jóvenes.
- **Fisiopatología:** no se conoce el mecanismo exacto por el cual surge el mal, pero la vasodilatación cerebral hipóxica y la alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica contribuyen al edema cerebral en AMS.
- **Manifestaciones clínicas.**
 - Aparecen manifestaciones inespecíficas (cefalea, náusea, fatiga y mareo) con escasos signos físicos, 6 a 12 h después del ascenso a gran altitud.
 - HACE: encefalopatía cuyas características son ataxia y alteración de la conciencia, con afectación cerebral difusa, pero en general, sin déficit neurológicos focales.
 - Pueden ocurrir hemorragias retinianas, y tal vez, edema papilar.
 - Las hemorragias retinianas surgen frecuentemente a $\geq 5\,000$ m de altura, independientemente de que existan síntomas de AMS o HACE.
- **Prevención:** la mejor medida para evitar AMS es el ascenso gradual con aclimatación.
 - A $>3\,000$ m, se recomienda cada día un ascenso gradual de ≤ 300 metros.
 - Es útil dedicar un día adicional para aclimatación después de tres días de ganancia en la altura, para dormir.
 - La profilaxis farmacológica está justificada si la persona tiene el antecedente de AMS o se necesita volar a un sitio de gran altura.
 - Son eficaces acetazolamida (125 a 250 mg VO dos veces al día) o dexametasona (8 mg/día en fracciones), administrada un día antes del ascenso, que se continúan por dos a tres días.
 - *Ginkgo biloba* no es eficaz para evitar AMS.

TRATAMIENTO Mal agudo de montaña

Consúltense el [cuadro 31-1](#).

- **Pronóstico:** en caso de AMS, la persona puede ascender de nuevo poco a poco a una altura mayor, una vez que cedan los síntomas. En el HACE, no se recomienda intentar de nuevo la ascensión luego de unos cuantos días.

CUADRO 31-1 Tratamiento del mal de las alturas

Entidad patológica	Tratamiento
Mal agudo de montaña (AMS), leve ^a	Dejar de ascender Tratamiento con acetazolamida (150 mg cada 12 h) Descenso ^b
AMS, moderado ^a	Descenso inmediato en caso de que empeoren los síntomas Si se dispone, utilizar oxígeno en flujo pequeño Tratamiento con acetazolamida (250 mg cada 12 h), dexametasona (4 mg cada 6 h) ^c o ambas Tratamiento hiperbárico ^d
Edema cerebral por grandes alturas (HACE)	Descenso o evacuación inmediato Administración de oxígeno (2-4 L/min) Tratamiento con dexametasona (8 mg por vías PO/IM/IV; para seguir con 4 mg cada 6 h) Tratamiento hiperbárico si es imposible el descenso
Edema pulmonar por grandes alturas (HAPE)	Descenso o evacuación inmediato Ejercicio mínimo en tanto se conserva caliente al paciente Administración de oxígeno (4-6 L/min) para que la saturación de dicho gas llegue a >90% Tratamiento complementario con nifedipino ^e (30 mg, liberación extendida, cada 12 h) Tratamiento hiperbárico si es imposible el descenso

^a La clasificación de los casos en leves o moderados es subjetiva, y se basa en la intensidad de la cefalea y la presencia e intensidad de otras manifestaciones (náusea, fatiga, mareo, insomnio).

^b No se ha especificado una altura fija; el paciente debe descender hasta un punto por debajo del cual surgieron sus síntomas.

^c La acetazolamida trata y la dexametasona "disimula" síntomas. Para el caso de prevención (a diferencia del tratamiento) cabe utilizar acetazolamida (125-250 mg cada 12 h) o en caso de que esta última esté contraindicada como en las alergias a sulfas, recurrir a la dexametasona (4 mg cada 12 h).

^d En el tratamiento hiperbárico se coloca al paciente en una cámara portátil o "bolsa" para simular el descenso.

^e También es eficaz el nifedipino (30 mg de liberación extendida, cada 12 h) para evitar HAPE, y también se pueden usar el salmeterol (125 mg inhalado dos veces al día), el talidafilo (10 mg dos veces al día) o la dexametasona (8 mg dos veces al día).

Edema pulmonar por grandes alturas (HAPE)

El HAPE es fundamentalmente un problema pulmonar y no siempre lo antecede el AMS.

- **Factores de riesgo:** ascenso demasiado rápido, antecedente de HAPE; infecciones de vías respiratorias; frío ambiental, género masculino y anomalías de la circulación cardiopulmonar que culminan en hipertensión pulmonar (p. ej., agujero oval persistente, estenosis mitral, hipertensión pulmonar).
- **Fisiopatología:** edema pulmonar no cardiogénico caracterizado por vasoconstricción pulmonar irregular que origina riego excesivo de algunas áreas. La deficiencia de la liberación de ácido nítrico inducida por hipoxia puede intervenir en la vasoconstricción.
- **Manifestaciones clínicas:** disminución de la tolerancia al ejercicio mayor de la esperada en un nivel particular de altura; tos seca y persistente con esputo sanguinolento; taquipnea y taquicardia en reposo.
 - En la radiografía de tórax se pueden identificar opacidades irregulares o localizadas y edema intersticial en “estrías”.
 - Por lo regular no se identifican las líneas B de Kerley ni la imagen en “alas de murciélago”.
- **Prevención.**
 - La mejor medida para que no ocurra HAPE es el ascenso gradual con aclimatación.
 - La profilaxia farmacológica con nifedipino de liberación sostenida (30 mg ingeridos diariamente o dos veces al día) es eficaz en personas con el antecedente de HAPE o que necesitan ascender rápidamente.

TRATAMIENTO

Edema pulmonar por grandes alturas

Consúltese el cuadro 31-1.

- **Pronóstico:** los pacientes pueden intentar de nuevo el ascenso en forma lenta días después de que muestren resolución de los síntomas. Se conserva sin trastornos la arquitectura histológica pulmonar y las anomalías se revierten rápidamente.

Otros problemas por grandes altitudes

- **Alteraciones del sueño.**
 - La respiración periódica cada vez mayor y los cambios en la forma del dormir (p. ej., más tiempo en las fases de sueño menos profundo) deterioran la calidad del sueño.
 - La acetazolamida (125 mg a la hora de dormir) reduce los episodios hipoxémicos y alivia las alteraciones del sueño causadas por la respiración periódica excesiva.
- **Problemas del tubo digestivo:** la disminución de la presión atmosférica puede originar timpanismo, distensión y generación excesiva de gases. La diarrea no surge por grandes altitudes, pero puede denotar una infección bacteriana o parasitaria que es frecuente en muchos sitios en esos niveles, en países en desarrollo.
- **Tos por grandes altitudes:** la hipoxia y la broncoconstricción (por el frío y el ejercicio) ocasionan tos debilitante que a veces alcanza intensidad tal que fractura costillas, en particular por arriba de los 5 000 metros.
- **Trastornos neurológicos sin relación con el “mal de grandes altitudes”:** incluso sin que surjan otras manifestaciones de AMS, pueden aparecer ataques isquémicos transitorios, apoplejías, hemorragia subaracnoidea, amnesia global transitoria, delirio y parálisis de pares craneales, en particular en sujetos con escasos factores “tradicionales” de riesgo para que surjan tales alteraciones.

■ ENTIDADES MÉDICAS PREEXISTENTES

Unas cuantas entidades médicas influyen en la susceptibilidad a presentar mal de grandes altitudes, y no existen directrices basadas en pruebas científicas en cuanto a la conveniencia de que los sujetos con tales problemas viajen a grandes alturas.

- **Cardiopatías:** es importante practicar una prueba en banda sinfin (ergométrica) en individuos con cardiopatía isquémica, infarto previo al miocardio, y cirugía angioplástica, por derivación o de ambos tipos. La gran positividad en dicha prueba constituye una contraindicación para emprender viajes a grandes altitudes. También se abstendrán de ellos los individuos con arritmias no controladas.
- **Asma:** es importante prohibir a los individuos con asma muy intensa, el ascenso a grandes altitudes.
- **Embarazo:** no se cuenta con datos importantes, pero no es conveniente que las embarazadas viajen a alturas >3 000 m, ante la disminución repentina de la saturación de oxígeno en tales niveles.
- **Enfermedad drepanocítica:** las alturas constituyen una de las situaciones experimentales poco comunes que pueden desencadenar una crisis en personas con rasgo drepanocítico, incluso a 2 500 metros.
- **Diabetes sacarina:** las caminatas a grandes alturas intensifican la captación de glucosa. Los individuos que reciben insulina pueden necesitar disminuir sus dosis en los días de caminata/ascenso, que en los días de reposo.
- **Neumopatía crónica:** es importante pedir a los sujetos que tienen hipertensión pulmonar que no asciendan a grandes alturas. Si es necesario el viaje, habrá que pensar en la administración de nifedipino de liberación sostenida (20 mg VO dos veces al día).
- **Nefropatía crónica:** se evita la acetazolamida en pacientes con acidosis metabólica y en quienes muestran una tasa de filtración glomerular (GFR) ≤ 10 ml/min; si la GFR es ≤ 50 ml/min se ajusta la dosis de dicho fármaco.

ENFERMEDAD POR DESCOMPRESIÓN (DCS)

La DCS es causada por la formación de burbujas de gas inerte disuelto (por lo común nitrógeno) durante el ascenso o después del mismo (descompresión) en el buceo con auxilio de gas comprimido.

- **Incidencia:** ésta es de 1:10 000 buceos recreativos. El factor de riesgo es el buceo cada vez más profundo y duradero con ascenso demasiado rápido.
- **Fisiopatología:** las burbujas pueden formarse dentro de los propios tejidos y originar manifestaciones por “distensión” mecánica de estructuras sensibles al dolor o importantes funcionalmente. Éstas también aparecen en la circulación venosa y pueden desencadenar las cascadas de inflamación y de coagulación, dañar el endotelio, activar elementos formes de la sangre como las plaquetas y origina obstrucción vascular sintomática (también en lechos arteriales si hay agujero oval persistente).
- **Manifestaciones clínicas:** el cuadro inicial casi siempre incluye síntomas poco intensos como dolor, fatiga y cuadros neurológicos menores como parestesias irregulares. Las manifestaciones pulmonares y cardiovasculares pueden ser letales e incluyen disnea, dolor torácico, arritmias, coagulopatías e hipotensión.
- **Diagnóstico.**
 - Se basa en la integración de hallazgos y el estudio del perfil de buceo y al mismo tiempo se correlaciona la relación cronológica de los síntomas con el buceo.

TRATAMIENTO

Enfermedad por descompresión

Colocar al paciente en posición horizontal evita la penetración de burbujas en la circulación cerebral y también se administran soluciones IV y oxígeno al 100%. El tratamiento definitivo se hace con oxígeno hiperbárico administrado en una cámara de compresión, en que se produzca la descompresión gradual en lapsos variables ajustados a la respuesta al tratamiento. Si la recuperación es completa cabe reanudar las actividades de buceo después de un mes, como mínimo, y es mejor no realizarla de nuevo en caso de que persistan síntomas residuales.



Para una revisión más detallada, consúltese Basnyat B, Tabin G: Enfermedad por altitud, cap. e51; y Bennett MH, Mitchell SJ: Medicina hiperbárica y de buceo, cap. e52, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 32

Intoxicación y sobredosis de fármacos



El término *intoxicación* se refiere a los efectos nocivos producidos por el contacto con sustancias químicas, fármacos y otros xenobióticos. La *sobredosis* es el contacto con cantidades excesivas de una sustancia normalmente destinada a su consumo (farmacéutica) o en drogas ilícitas. La exposición a diversas sustancias químicas genera cerca de cinco millones de solicitudes en Estados Unidos de consejo médico o tratamiento cada año y alrededor del 5% de las víctimas requiere hospitalización. La mortalidad global es baja (<1% de las exposiciones); las intoxicaciones más graves o letales corresponden a intentos de suicidio (mortalidad del 1 al 2%). 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; nombre de químicos involu-

crados; 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 32-1**).

La exploración de los ojos (en busca de nistagmo, tamaño pupilar y reacción luminosa), estado neuromuscular (temblores, discinesia, rigidez, distonía), 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 anamnesis es incierta, se deben examinar todos los orificios en busca de quemaduras químicas y paquetes 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, electrolitos séricos, osmolalidad sérica, nitrógeno ureico sanguíneo (BUN)/creatinina, pruebas de función hepática (LFT), tiempo de protrombina (PT), tiempo parcial de tromboplastina (PTT) y gases en sangre arterial (ABG). 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 de sodio, glucosa y BUN séricos >10 mmol/L, sugiere presencia de algún soluto de bajo peso molecular como alcohol, glicol o cetona o de algún electrolito 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 (ARDS). En la radiografía de abdomen se observan densidades radiopacas. En el caso de pacientes estuporosos o comatosos está indicado realizar una tomografía computadorizada (CT) o resonancia magnética (MRI) de la cabeza para excluir la posibilidad de lesiones estructurales o hemorragia subaracnoidea, y cuando se sospecha de una infección del sistema nervioso central (SNC) se realiza una punción lumbar (LP). El electrocardiograma (ECG) es útil para orientar hacia un agente tóxico: la bradicardia y el bloqueo AV pueden ocurrir con la intoxicación por un agonista α -adrenérgico, fármacos antiarrítmicos, bloqueadores beta, antagonistas de los canales de calcio, agentes colinérgicos (carbamato e insecticidas organofosforados), glucósidos cardíacos, litio o antidepresivos tricíclicos. La exposición a antidepresivos y a otros fármacos activos en membrana puede ocasionar prolongación de los intervalos QRS y QT. Se pueden observar taquiarritmias ventriculares con la exposición a glucósidos cardíacos, fluoruro, metilxantinas, simpaticomiméticos, antidepresivos y agentes que causen hiperpotasemia o que potencien los efectos de catecolaminas endógenas (p. ej., hidrato de cloral, hidrocarburos alifáticos y halogenados). El *análisis toxicológico* de orina y sangre (y en ocasiones del contenido gástrico y muestras químicas) sirve para confirmar o descartar

CUADRO 32-1 Diagnóstico diferencial de la intoxicación según el estado fisiológico

Excitado	Deprimido	Discordante	Normal
Alcaloides de ergotamina	Simpaticolíticos	Asfixiantes	Bombas de tiempo tóxicas
Hormonas tiroideas	Agonistas adrenérgicos α_2	Gases inertes	Enfermedades psicógenas
Inhibidores de MAO	Antagonistas adrenérgicos α_1	Gases irritantes	Exposición a sustancias no tóxicas
Metilxantinas	Antagonistas de adrenérgicos β	Inductores de metahemoglobina	De absorción lenta
Simpáticos simpaticomiméticos	Antagonistas de los conductos del calcio	Inhibidores de fosforilación oxidativa	Anticolinérgicos
Anticolinérgicos	Antagonistas de los receptores de angiotensina	Inhibidores de oxidasa de citocromo	Cápsula de difenilhidantoína sódica de liberación prolongada
Alcaloides de belladona	Antidepresivos cíclicos	Inhibidores de AGMA	(Dilantin, Kapseals)
Antidepresivos cíclicos	Antipsicóticos	Alcoholes (cetoadicosis)	Carbamazepina
Antiespasmódicos	Glucósidos cardíacos	Etilenglicol	Difenoxilato-atropina
Antihistamínicos	Inhibidores de ACE	Hierro	(Lomotil)
Antiparkinsonianos	Colinérgicos	Metanol	Formadores de concreciones
Antipsicóticos	Agonistas muscarínicos	Salicilato	Opiáceos
Hongos y plantas	Agonistas nicotínicos	Tolueno	Paquetes de droga
Relajantes musculares	Inhibidores de acetilcolinesterasa	Síndromes del SNC	Píldoras de capa entérica
Alucinógenos	Opiáceos	Estricnina	Píldoras de liberación prolongada
Canabinoides (marihuana)	Analgésicos	Inhalación de hidrocarburos	Salicilatos
Fenciclidina y análogos	Antiespasmódicos GI	Isoniazida	Valproato
Hongos	Heroína	Lítio	Distribución lenta
LSD y análogos	Sedantes-hipnóticos	Reacciones extrapiramidales	Glucósidos cardíacos
Mescalina y análogos	Alcoholes	Síndrome de serotonina	Lítio
Abstinencia	Anticonvulsivos	Síndrome neuroléptico maligno	Metales pesados
Barbitúricos	Barbitúricos		Salicilato

(continúa)

CUADRO 32-1 Diagnóstico diferencial de la intoxicación según el estado fisiológico (Continuación)

Excitado	Deprimido	Discordante	Normal
Benzodiazepinas	Benzodiazepinas	Sustancias activas en la membrana	Valproato
Etanol	Otros fármacos	Amantadina	Metabólitos tóxicos
Opiáceos	Precursores del GABA	Anestésicos locales	Etilenglicol
Sedantes hipnóticos	Productos a base de GHB	Antiarrítmicos	Glucósidos cianógenos
Simpaticolíticos	Relajantes musculares	Antidepresivos cíclicos	Inductores de metahemoglobina
		Antihistamínicos	Insecticidas organofosforados
		Antipalúdicos de quinolina	Metanol
		Antipsicóticos	Paracetamol
		Carbamazepina	Paraquat
		Opiáceos (algunos)	Tetracloruro de carbono
		Orfenadrina	Toxinas de hongos
			Desorganizadores del metabolismo
			Antineoplásicos
			Antivíricos
			Colchicina
			Hipoglucemiantes
			Inhibidores de la MAO
			Inmunosupresores
			Metales pesados
			Salicilatos
			Warfarina

Abreviaturas: ACE, enzima convertidora de angiotensina; AGMA, acidosis metabólica con desequilibrio aniónico; GABA, ácido aminobutírico gamma; GHB, hidroxibutirato gamma; GI, gastrointestinal; LSD, dietilamida del ácido lisérgico; MAO, monoaminoxidasa; SNC, sistema nervioso central.

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, evidencia casual, 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 1 h.

La respuesta a los antidotos 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 SNC por cualquier causa.

TRATAMIENTO

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 antidotos y prevenir la nueva exposición. En el [cuadro 32-2](#) se enumeran los fundamentos del tratamiento de la intoxicación. Cuando el tipo de intoxicación es desconocido o resulta incierto, se deben obtener muestras de sangre y orina para estudios toxicológicos, de ser posible antes de que se inicie el tratamiento. Por lo general el tratamiento se inicia antes de obtener los resultados de los análisis de rutina y toxicológicos. Los pacientes con síntomas necesitan una venoclisis, oxígeno complementario, un monitor cardíaco, observación continua y, en caso de alteraciones mentales, 100 mg de tiamina (IM o IV), una ampolla de dextrosa al 50% en agua y 4 mg de naloxona, además de los antidotos 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 pacientes con una intoxicación grave (coma, depresión respiratoria, hipotensión, anormalidades de la conducción cardíaca, arritmias, hipotermia o hipertermia, convulsiones); los que necesitan vigilancia estrecha, antidotos 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 (ICU). En el caso de pacientes suicidas, es indispensable mantenerlos bajo la observación constante de personal calificado.

TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO Es muy importante proteger las vías respiratorias. El reflejo del vómito no constituye un indicador confiable de la necesidad de intubar. Se requiere de intubación en todos los pacientes con depresión del SNC o convulsiones para prevenir la aspiración de contenido gástrico.

La medición de los ABG determina la 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

CUADRO 32-2 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 evitar la absorción ulterior del veneno	
Descontaminación de tubo 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
Dilución	
Extracción endoscópica/quirúrgica	
Cómo incrementar la eliminación del veneno	
Varias dosis de carbón activado	Extracción extracorporal
Diuresis	Hemodiálisis
Modificación del pH urinario	Hemoperfusión
Quelación	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

casos se debe medir la presión de la arteria pulmonar para establecer la causa. Los desequilibrios electrolíticos se corrigen lo antes posible.

Una función cardiovascular adecuada y la perfusión de los órganos son necesarias para la eliminación de las toxinas y la recuperación del paciente. Si la hipotensión no responde a la expansión de volumen, se puede necesitar de presores como la norepinefrina, epinefrina o dopamina. En casos graves se pueden considerar la bomba de balón intraaórtico u otros asistentes de presión mecánica. La taquicardia supraventricular (SVT) con hipertensión y excitación del SNC casi siempre es resultado del estímulo simpático, anticolinérgico o alucinógeno o de abstinencia. Cuando se acom-

paña de inestabilidad hemodinámica, precordialgia o isquemia en el ECG se indica 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 SVT sin hipertensión en general responde a la administración de líquidos.

La taquicardia ventricular (VT) es secundaria a un estímulo simpático, desestabilización de la membrana miocárdica o alteraciones metabólicas. Por lo general es bastante seguro administrar lidocaína y difenilhidantoína. El bicarbonato de sodio debe ser el fármaco que se administre primero en la VT de origen toxicológico. Los fármacos que prolongan el intervalo QT (quinidina, procainamida) se deben evitar en la VT ocasionada por sobredosis de antidepresivos tricíclicos. El sulfato de magnesio y la sobrestimulación con marcapasos (con isoproterenol o un marcapasos) 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 después de intubar al paciente. Las convulsiones por sobredosis de isoniazida responden sólo a dosis altas de piridoxina IV. Las convulsiones por intoxicación con antagonistas β o antidepresivos tricíclicos requieren difenilhidantoína y benzodiazepinas.

CÓMO EVITAR LA ABSORCIÓN DE LA TOXINA La descontaminación del tubo 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 disminuyen 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 tubo 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 VO 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, en 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 VO y está contraindicado en quienes 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). La administración constante de líquidos (5 ml/kg) seguida de aspiración resulta en la remoción progresiva del contenido gástrico. El lavado está contraindicado en pacientes que se resisten al procedimiento y que ingirieron corrosivos e hidrocarburos destilados del petróleo debido al riesgo de neumonía inducida por aspiración y perforación gastroesofágica.

CUADRO 32-3 Características fisiopatológicas y tratamiento de ciertos síndromes tóxicos e intoxicaciones

Estado fisiológico, causas	Ejemplos	Mecanismo de acción	Características clínicas	Tratamientos específicos
Excitado				
Sistema nervioso simpático (véase también HPML, 18ª ed. cap. 394)				
Simpático-miméticos	Agonistas adrenérgicos α_1 (descongestivos): fenilefrina, fenilpropanolamina	Estímulo de los receptores simpáticos centrales y periféricos de manera directa o indirecta (al estimular la liberación o inhibir la captación de norepinefrina y en ocasiones dopamina)	Estímulo fisiológico (HPML, 18ª ed. cuadro e50-2); los agonistas α_1 selectivos provocan bradicardia refleja; los agonistas β generan hipotensión e hipopotasemia.	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, antagonista β con actividad de antagonista α , 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 vasespasmo por el estímulo sin oposición; benzodiazepinas; propofol.
	Agonistas adrenérgicos β_2 (broncodilatadores): albuterol, terbutalina			
	Agonistas adrenérgicos inespecíficos: anfetaminas, cocaína, efedrina			
Alcaloides de ergotamina	Ergotamina, metisergida, bromocriptina, pergolida	Estímulo e inhibición de los receptores serotoninérgicos y adrenérgicos α ; estímulo de los receptores dopaminérgicos	Estímulo fisiológico (HPML, 18ª ed. cuadro e50-2); hormigueo, vasespasmo con isquemia de extremidades (aislada o generalizada), miocárdica y cerebral que avanza a gangrena o infarto; hipotensión, bradicardia y movimientos involuntarios.	Nitroglicerato o nitroglicerina para el vasespasmo pronunciado; prazosina (bloqueador α_1), captopril, 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 epinefrina y norepinefrina; inhibición de la fosfodiesterasa lo que ocasiona el aumento intracelular de adenosina cíclica y monofosfato de guanosina	Estímulo fisiológico (HPM), 18 ^a ed. cuadro e50-2; 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 hemodíalisis; algunas indicaciones para hemoperfusión o hemodíalisis son signos vitales inestables, convulsiones y teofilina de 80-100 $\mu\text{g/ml}$ después de una sobredosis aguda y de 40-60 $\mu\text{g/ml}$ con el contacto crónico.
Inhibidores de la monoaminooxidasa	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 (HPM), 18 ^a ed. cuadro e50-2; 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, epinefrina) para la hipotensión y bradicardia.

(continúa)

CUADRO 32-3 Características fisiopatológicas y tratamiento de ciertos síndromes tóxicos e intoxicaciones (Continuación)

Estado fisiológico, causas	Ejemplos	Mecanismo de acción	Características clínicas	Tratamientos específicos
Anticolinérgicos				
Antihistamínicos	Difenhidramina, doxilamina, pirilamina	Inhibición de los receptores colinérgicos muscarínicos parasimpáticos postganglionares y centrales. En dosis altas, la amantadina, difenhidramina, orfenadrina, fenotiazinas y antidepresivos tricíclicos poseen actividad no anticolinérgica adicional (véase más adelante)	Estímulo fisiológico (HPM), 18ª, ed. cuadro e50-2); piel y mucosas secas, ruidos intestinales reducidos, rubor y retención urinaria; mioclonía y acción de recolectar. 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 cardíaca, hipotensión y arritmias ventriculares).
Antiparkinsonianos	Amantadina, trihexifenidil			
Antipsicóticos	Clorpromazina, olanzapina, quetiapina, tioridazina			
Antiespasmódicos	Clinidio, dicyclomina			
Alcaloides de belladona	Atropina, hiosciamina, escopolamina			
Antidepresivos cíclicos	Amitriptilina, doxepina, imipramina	Inhibición de la recaptación de serotonina y/o norepinefrina	Síndrome serotoninérgico: hiperreflexia, hipertermia, taquicardia, hipertensión, alucinaciones, delirio, coma.	Fisostigmina (para delirio y alucinaciones); soporte vital; manejo de la hipertermia (enfriamiento activo); manejo de la hipertensión (nitroglicerina intravenosa); manejo de la taquicardia (beta-bloqueantes).
Relajantes musculares	Ciclobenzaprina, orfenadrina			
Hongos y plantas	<i>Amanita muscaria</i> y <i>A. pantherina</i> , 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 (HPMI, 18ª ed., cuadro e50-2), miosis. En ocasiones hipertensión inicial transitoria.

Dopamina y norepinefrina 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 (HPMI, 18ª ed., cuadro e50-2), miosis, efectos anticolinérgicos (véase antes), reacciones extrapiramidales (véase más adelante), taquicardia. En ocasiones hay retraso de la conducción cardíaca (prolongación de los intervalos PR, QRS, JT y QT) con taquiarritmias ventriculares, incluida taquicardia ventricular en entorchado (*torsade des pointes*).

Bicarbonato de sodio y lidocaína para las taquiarritmias ventriculares con QRS prolongado. Magnesio, isoproterenol y sobrestimulación con marcapasos para taquicardia ventricular en entorchado. Evitar los antiarrítmicos de las clases Ia, Ic y III. La terapia de emulsión de lípidos IV puede ser beneficiosa para algunos casos.

(continúa)

CUADRO 32-3 Características fisiopatológicas y tratamiento de ciertos síndromes tóxicos e intoxicaciones (Continuación)

Estado fisiológico, causas	Ejemplos	Mecanismo de acción	Características clínicas	Tratamientos específicos
Deprimido				
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 (HPMI, 18ª ed., cuadro e50-2), bloqueo aurículoventricular, hipoglucemia, hiperpotasemia, 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 epinefrina y la norepinefrina. En los casos resistentes se utilizan dosis altas de insulina (con glucosa y potasio para conservar la euglucemia y la normopotasemia), marcapasos eléctrico y soporte cardiovascular mecánico.
Bloqueadores de los canales de calcio	Diltiazem, nifedipina y otros derivados de la dihidropiridina, verapamillo	Inhibición de los conductos de calcio cardiovascular lentos (tipo L), (efecto antiarrítmico de la clase IV)	Depresión fisiológica (HPMI, 18ª ed., cuadro e50-2), bloqueo aurículoventricular, isquemia e infarto de algunos órganos, hiperglucemia, convulsiones.	Calcio y glucagon para la hipotensión y bradicardia sintomática. La dopamina, la epinefrina, la norepinefrina, 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

La hipotensión por lo general es secundaria a una menor resistencia vascular en lugar de un menor gasto cardíaco. Con sobredosis de una presentación de acción prolongada el inicio se retrasa durante más de 12 h.	potasio para mantener la euglucemia y la normopotasemia), marcapasos eléctrico y soporte cardiovascular mecánico.
Glucósidos cardíacos Digoxina, esteroides cardioactivos endógenos, dedalera y otras plantas, secreciones de la piel de sapo (<i>Bufo</i> spp.)	Inhibición de la bomba de membrana cardíaca de Na^+, K^+-ATPasa Depresión fisiológica (Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed., cuadro e50-2); síntomas digestivos, psiquiátricos y visuales; bloqueo aurículoventricular con o sin taquiarritmia supraventricular concomitante; taquiarritmias ventriculares; hiperpotasemia 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 aurículoventricular Mobitz II o de tercer grado, hiperpotasemia (>5.5 meq/L; sólo en intoxicación aguda). Algunas medidas temporizadoras son atropina, dopamina, epinefrina, difenilhidantoína y marcapasos cardíaco externo para las bradiarritmias y magnesio, lidocaína, difenilhidantoína y bretilio para las taquiarritmias ventriculares. El marcapasos cardíaco interno y la cardioversión acentúan la irritación ventricular y se deben reservar sólo para los casos resistentes.

(continúa)

CUADRO 32-3 Características fisiopatológicas y tratamiento de ciertos síndromes tóxicos e intoxicaciones (*Continuación*)

Estado fisiológico, causas	Ejemplos	Mecanismo de acción	Características clínicas	Tratamientos específicos
Deprimido				
Antidepresivos cíclicos	Amitriptilina, doxepina, imipramina	Inhibición de los receptores adrenérgicos α dopaminérgicos, GABA-érgicos, histaminérgicos, muscarínicos y serotoninérgicos: inhibición de los conductos de sodio (véase sustancias activas en la membrana); inhibición de la captación de norepinefrina y serotonina.	Depresión fisiológica (HPMI, 18ª ed., cuadro e50-2), convulsiones, taquicardia, retraso en la conducción cardíaca (prolongación de PR, QRS, JT y QT; desviación del eje hacia la derecha con QRS terminal) con aberración y taquiarritmias ventriculares. Toxidrome anticolinérgico (véase antes).	Bicarbonato de sodio hipertónico (o solución fisiológica hipertónica) y lidocaína para las taquiarritmias ventriculares con QRS prolongado. El uso de difenilhidantoína es motivo de controversia. Evitar los antiarrítmicos de las clases Ia, IC y III.
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, clorpirrifos, malathion)	Inhibición de la acetilcolinesterasa, lo que incrementa la acetilcolina sináptica en los receptores colinérgicos muscarínicos y nicotínicos	Depresión fisiológica (Harrison. Principios de medicina interna. 18ª ed., cuadro e50-2). 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.	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 (<i>Boletus</i> , <i>Clitocybe</i> , <i>Inocybe</i> sp.), pilocarpina	Estímulo del SNC y los receptores colinérgicos parasimpáticos posganglionares (muscarínicos)	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.
Antagonistas 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 HPMI, 18ª ed. cap. 393)			
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	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. A veces está indicada hemodíalisis y hemoperfusión para la intoxicación grave con ciertas sustancias (véase Eliminación extracorporal, en el texto).

(continúa)

CUADRO 32-3 Características fisiopatológicas y tratamiento de ciertos síndromes tóxicos e intoxicaciones (Continuación)

Estado fisiológico, causas	Ejemplos	Mecanismo de acción	Características clínicas	Tratamientos específicos
Colinérgicos				
Barbitúricos	Acción corta: butabarbital, pentobarbital, secobarbital	GABA. El baclofén, y en cierto grado GHB, actúan a nivel del complejo de receptores GABA-B; el meprobamato, sus metabolitos carisoprodol, felbamato y orfenadrina 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 reduce la degradación de GABA y la tiagabina bloquea la captación del GABA. La carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, difenilhidantoína, topiramato valproato y zonisamida reducen la velocidad de recuperación		
	Acción prolongada: fenobarbital, primidona			
Benzodiazepinas	Acción ultracorta: estazolam, midazolam, temazepam, triazolam			
	Acción corta: alprazolam, flunitrazepam, lorazepam, oxazepam			
	Acción prolongada: clordiazepóxido, clonazepam, diazepam, flurazepam			
			El hidrato de cloral causa taquiarritmias. En la intoxicación con valproato se observan AGMA, hipernatremia, hiperosmolalidad, hiperamoniemia, hepatitis química e hipoglucemia. La carbamazepina y oxcarbazepina provocan hiponatremia por síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.	Véase antes y más adelante para el tratamiento de los efectos de los anticolinérgicos y los antagonistas de los conductos de sodio (membrana).

de los conductos de sodio desactivados. Algunas sustancias también poseen actividad agonista α_2 , anticolinérgica y antagonista de los conductos de sodio (véase antes y más adelante)

Algunas sustancias poseen efectos anticolinérgicos y antagonistas de los conductos de sodio (membrana) (véase antes y más adelante).

Sustancias similares en términos farmacológicos: zaleplón, zolpidem

Hidroxi-butirato gamma (oxibato sódico; GHB), butirrolactona γ (GBL), 1,4-butanediol

Baclofén, carisoprodo, ciclo-benzaprina, etomidato, metaxalona, metocarbamol, orfenadrina, propofol, tizanidina y otros relajantes musculares derivados de la imidazolina

Hidrato de cloral, etclorvinol, glutetímida, meprobamato, metacualona, metiprilón

Precursores del GABA

Relajantes musculares

Otras sustancias

(continúa)

CUADRO 32-3 Características fisiopatológicas y tratamiento de ciertos síndromes tóxicos e intoxicaciones (Continuación)

Estado fisiológico, causas	Ejemplos	Mecanismo de acción	Características clínicas	Tratamientos específicos
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 (HPIMI, 18ª ed., cuadro e50-2); acidosis láctica; P_{O_2} normal y saturación calculada de oxígeno, pero menor saturación de oxígeno por medio de co-oximetría (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. Nítrito de amilo inhalado y nítrito 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. Nítrito 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.

Inductores de metahemoglobina	Derivados de anilina, dapsona, anestésicos locales, nitratos, nitrilos, óxidos de nitrógeno, nitro y nitrosodihidrocarburos, 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 metahemoglobinemia 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 morrida" en el frotis de sangre periférica)	Signos y síntomas de hipoxia con el estímulo fisiológico inicial y depresión ulterior (Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed., cuadro e50-2), cianosis de color pardo grisáceo que no responde al oxígeno con fracciones de metahemoglobina >15 a 20%, cefalea, acidosis láctica (con una fracción de metahemoglobina $>45\%$), PO_2 normal y saturación calculada de oxígeno pero saturación reducida de oxígeno y fracción alta de metahemoglobina en la co-oximetría (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 metahemoglobina es $>30\%$, hipoxia sintomática o isquemia (contraindicada en la deficiencia de G6PD). Exsanguinotransfusión y oxígeno hiperbárico para los casos graves o resistentes.

(continúa)

CUADRO 32-3 Características fisiopatológicas y tratamiento de ciertos síndromes tóxicos e intoxicaciones (*Continuación*)

Estado fisiológico, causas	Ejemplos	Mecanismo de acción	Características clínicas	Tratamientos específicos
Inductores de AGMA	Etiológico	El etilenglicol provoca depresión del SNC y aumento de la osmolaridad 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 hipopotasemia, edema de los tejidos y cristaluria	Al principio simula una intoxicación 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 fólico, 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 osmolar 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 >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 $\mu\text{mol/L}$ (>500 g/100 ml).

Metanol	El metanol provoca depresión del SNC similar al etanol y aumento de la osmolaridad 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, anomalidades 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 fólnico 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 osmolar 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 >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, potasemia, alcaluria. Posteriormente potasemia 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, hipocalcemia, hipopotasemia 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 ácido-básico o efectos adversos clínicos, concentración de salicilatos >7 mmol/L (>100 mg/100 ml) después de una sobredosis aguda.

(continúa)

CUADRO 32-3 Características fisiopatológicas y tratamiento de ciertos síndromes tóxicos e intoxicaciones (*Continuación*)

Estado fisiológico, causas	Ejemplos	Mecanismo de acción	Características clínicas	Tratamientos específicos
Discordantes				
Síndromes del SNC				
Reacciones extrapiramidales	Antipsicóticos (véase antes), algunos antiepilépticos 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.
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	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.

y de las deshidrogenasas de hidroxibutirato, lo que genera acumulación del sustrato

Litio

Interfiere con el transporte de iones a través de la membrana, con la actividad de la cicloasa de adenilato y la Na^+ , K^+ -ATPasa y con la liberación de neurotransmisores

Náusea, vómito, diarrea, ataxia, coreoatetosis, encefalopatía, hiperreflexia, mioclonos, nistagmo, diabetes insípida nefrótica, 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. Hidratación IV. Hemodialisis 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 32-3 Características fisiopatológicas y tratamiento de ciertos síndromes tóxicos e intoxicaciones (*Continuación*)

Estado fisiológico, causas	Ejemplos	Mecanismo de acción	Características clínicas	Tratamientos específicos
Discordantes				
Síndrome por serotonina	Anfetaminas, cocaína, dextrometorfano, mepetridina, inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la captación 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 distensión autonoma (dolor abdominal, diarrea, diáforesis, fiebre, rubor, hipertensión labil, midriasis, lagrimeo, salivación, taquicardia). Algunas complicaciones son hipotermia, acidosis láctica, rabdomiólisis e insuficiencia multiorgánica.	Antagonistas de los receptores de serotonina como ciproheptadina, discontinuar agentes lesivos.
Sustancias activas en la membrana	Amantadina, antiarrítmicos (clases I y III; algunos bloqueadores β), anti-psicóticos (véase antes), antihistamínicos (en especial difenhidramina), carbamazepina, anestésicos locales (incluida la cocaína), opiáceos (meperidina, propoxifeno), ortenadri-	El bloqueo de los conductos rápidos de sodio prolonga la fase 0 (despolarización del potencial de acción cardíaco, que prolonga la duración del QRS y refuerza la taquicardia ventricular de reentrada (monomórfica). Los antiarrítmicos de las clases Ia, Ic y III también	Prolongación del QRS y JT (o ambos) con hipotensión, taquiarritmias ventriculares, depresión del SNC, convulsiones. Efectos anticolinérgicos con amantadina, antihistamínicos, carbamazepina, dispiramida, antipsicóticos y antidepresivos cíclicos (véase antes). Efectos opiáceos con meperidina y propoxifeno	Bicarbonato de sodio hipertónico (o solución fisiológica hipertónica) para los retrasos de la conducción cardíaca y la taquicardia ventricular monomórfica. Lidocaina para la taquicardia ventricular monomórfica (excepto cuando la causa son antiarrítmicos de la clase Ib). Magnesio, isoproterenol y sobrestimulación con marcapasos para la taquicardia ventricular polimórfica. Fisostigmina para los efectos anticolinérgicos (véase antes). Naloxona para los efectos opiáceos (véase HPMI, 18ª ed. cap. 393).

na, antipalúdicos derivados de la quinolina (cloroquina, hidrocloroquina, quinina), antipresivos cíclicos (véase antes)	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 posdespolarizaciones tempranas y taquicardia ventricular polimórfica (taquicardia ventricular en entorchedo). Los efectos similares en los canales neuronales provocan disfunción del SNC. Algunos fármacos también bloquean los α y colinérgicos o poseen efectos opioides (véase antes y HPMI, 18ª ed. cap. 393)	(véase HPMI, 18ª ed. cap. 393). Cinchonismo (hipoacusia, acúfenos, náusea, vómito, ataxia, cefalea, rubor, diaforesis) y ceguera con antipalúdicos derivados de la quinolina.	Extracción extracorporal de algunas sustancias (véase el texto).

Abreviaturas: AGMA, acidosis metabólica con desequilibrio aniónico; ARDS síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto; ATPasa, adenosina trifosfatasa; SNC, sistema nervioso central; 5-HT, 5-hidroxitriptamina (serotonina); GABA, ácido aminobutírico gamma; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; MAO, monoaminoxidasa; SIADH, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética; VX, agente persistente extremadamente neurotóxico (sin un nombre común).

CUADRO 32-4 Metales pesados

Fuentes principales	Metabolismo	Efectos adversos	Diagnóstico	Tratamiento
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 (arsenobentina, 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 detoxificación, 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, vasoespismo, 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).	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 $\mu\text{mol/día}$ o 50 $\mu\text{g/día}$; (sin mariscos por 24 h); cuando el contacto es reciente, arsénico sérico mayor de 0.9 $\mu\text{mol/L}$ (7 $\mu\text{g/100 ml}$). 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.

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 sulfhidrilo celulares, compete 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, calcituria que genera insuficiencia renal crónica, osteomalacia y fracturas.	Con inhalación: dolor tipo pleurítico, disnea, cianosis, fiebre, taquicardia, náusea, edema pulmonar no cardíaco. Con ingestión: náusea, vómito, cólicos, diarrea. Dolor óseo, fracturas con osteomalacia. Si el contacto ha sido reciente, cadmio sérico >500 nmol/L (5 $\mu\text{g}/100$ ml). Cadmio urinario >100 nmol/L (10 $\mu\text{g}/\text{g}$ de creatinina) o microglobulina β_2 urinaria >750 $\mu\text{g}/\text{g}$ 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 exacerbaba en ocasiones los efectos nefrotóxicos). Evitar el contacto ulterior, tratamiento, complementario, vitamina D para la osteomalacia.

Plomo

Elaboración de baterías automotrices, cristal de plomo, cerámica, pesas para pescar, etc.; demolición o lijado de casas o puentes pintados con pintura de plomo; elaboración del vidrio de color, plomería, soldadura;	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).	La exposición aguda con una concentración sanguínea de plomo (BPb) >60 a 80 $\mu\text{g}/100$ ml provoca deficiencia de la neurotransmisión y muerte de las neuronas (con efectos sobre el SNC y periférico); hematopoyesis deficiente y disfunción tubular renal.	Dolor abdominal, irritabilidad, letargia, anorexia, anemia, síndrome de Fanconi, piuria, hiperazotemia en niños con una concentración sanguínea de plomo (BPb) >80 $\mu\text{g}/100$ ml; algunas veces se observan "líneas de plomo" en la placa epifisaria de los huesos largos en la radiografía de tórax. Convulsiones y coma con una BPb >120 $\mu\text{g}/100$ 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 $\mu\text{g}/100$ ml y trabajadores con una BPb >40 $\mu\text{g}/100$ ml. En el paciente que sufre una gran exposición y exhibe síntomas,

(continúa)

CUADRO 32-4 Metales pesados (Continuación)

Fuentes principales	Metabolismo	Efectos adversos	Diagnóstico	Tratamiento
Plomo 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 distribuye ampliamente en los tejidos blandos, con una vida media ~30 días; 15% de la dosis es secuestrada en hueso con una vida media >20 años. Se excreta sobre todo por la orina, pero aparece en otros líquidos como leche materna. Interfiere con la fosforilación oxidativa mitocondrial, ATPasas, mensajeros supeditados al calcio; refuerza la oxidación y la apoptosis celular.	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.	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	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.

Mercurio

En algunas industrias químicas, metalúrgicas, de equipos electrónicos y automotrices los trabajadores se exponen a mercurio metálico, mercurio-so y mercurio (Hg, Hg ⁺ , Hg ²⁺); también se encuentran en los termómetros, amalgamas dentales y baterías.	El mercurio elemental (Hg) 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	La inhalación aguda de vapor de Hg provoca neumonitis y edema pulmonar no cardiogénico que causa la muerte, síntomas del SNC y polineuropatía. La exposición crónica es neurotóxica (eritismo mercurial, véase Diagnóstico);	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 espermatocitos, aborto espontáneo.	en el minexamen mental); los análisis revelan anemia normocítica normocrónica, basófilos punteados, aumento de la protoporfirina sanguínea (libre de eritrocitos o cinc) 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. Las nuevas directrices han propuesto el recomendar la vigilancia de los parámetros de exposición acumulativa (Kosnett, 2007).	Los suplementos de calcio (1 200 mg a la hora de acostarse) han mostrado que disminuyen las concentraciones de plomo en sangre en mujeres embarazadas.

La ingestión aguda de sales mercuríicas se corrige con la inducción del vómito o un lavado gástrico y con resinas de polioil (para fijar el mercurio al aparato digestivo). Además, quelación con dimercaprol (hasta 24 mg/kg/día IM dividido en varias dosis), DMSA (succimero) o penicilamina, con esquemas de cinco días separados por varios días de reposo.

(continúa)

CUADRO 32-4 Metales pesados (Continuación)

Fuentes principales	Metabolismo	Efectos adversos	Diagnóstico	Tratamiento
Mercurio				
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.	hematoencefálica y la placenta. El mercurio es excretado en orina y heces fecales y tiene una vida media 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 sulfhidrílo e interfiere con una gran variedad de procesos enzimáticos importantes.	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.	memorias verbal y visual y la coordinación visuomotora. Los niños que se exponen al mercurio en cualquier forma desarrollan acrodonia ("enfermedad rosa"): rubor, prurito, edema, taquicardia, hipertensión, salivación o sudoración excesivas, 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).	En caso de insuficiencia renal, corregir con diálisis peritoneal, hemodiálisis o hemodiálisis regional extracorporeal y succinero. El mejor tratamiento de la intoxicación crónica por mercurio inorgánico es la <i>N</i> -acetil penicilamina.

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.

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).

Abreviaturas: IQ, coeficiente intelectual; CDC, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; OSHA, *Occupational Safety and Health Administration*; SNC, sistema nervioso central; ATPasa, adenosa trifosfatasa; DMSA, ácido dimercaptosuccínico; ECG, electrocardiograma; GI, gastrointestinal; LFT, pruebas de función hepática; RBC, eritrocito.

El jarabe de ipecacuana, uno de los procedimientos de descontaminación utilizados de manera más frecuente, no tiene lugar en el ámbito hospitalario y no se recomienda más para el tratamiento de intoxicación.

La irrigación del intestino en su totalidad puede ser útil en casos de ingesta de cuerpos extraños, paquetes de drogas, medicamentos de liberación lenta y metales pesados. La solución de polietilenglicol y electrolitos se administra por vía oral o por sonda gástrica a una velocidad de 2 L/h. Las sales catárticas (citrato de magnesio) y los sacáridos (sorbitol, manitol) promueven la evacuación del recto pero no se ha observado que sean de beneficio en la descontaminación por venenos. La dilución de ácidos corrosivos y de álcalis se logra mediante el consumo de 5 ml de agua por kilogramo de peso corporal del paciente. Se puede necesitar endoscopia o intervención quirúrgica en casos de ingesta de cuerpos extraños grandes, acumulación de material ingerido (metales pesados, litio, salicilatos o tabletas de liberación prolongada) y cuando los paquetes de drogas ingeridos se filtran o se rompen.

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

REFUERZO DE LA ELIMINACIÓN Ante la ingestión de fármacos con circulación intestinal, como carbamazepina, dapsona, diazepam, digoxina, glutetimida, meprobamato, metotrexato, fenobarbital, difenilhidantoína, 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 de ionización continua e inhibición de reabsorción tubular. Se administra una o dos ampollas de bicarbonato de sodio por litro de NaCl al 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.

La hemodiálisis puede ser útil en la intoxicación por barbitúricos, bromo, hidrato de cloral, etanol, etilenglicol, alcohol isopropílico, litio, metales pesados, metanol, procainamida y salicilatos. La diálisis peritoneal es menos efectiva. La hemoperfusión puede estar indicada para cloranfenicol, disopiramida y sobredosis de hipnóticos-sedantes, sin embargo, no está ampliamente disponible. La exsanguinotransfusión elimina los venenos de los glóbulos rojos (arsénico, clorato de sodio que ocasiona hemólisis, metahemoglobinemia y sulfohemoglobinemia).

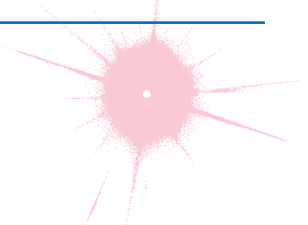
En el **cuadro 32-3** se resumen las características de los síndromes de intoxicación y su tratamiento. En el **cuadro 32-4** se describen las características de las intoxicaciones por ciertos metales pesados y sus tratamientos. Se recomienda consultar a los centros de control de intoxicaciones (www.aapcc.org/DNN/) para obtener más información.



Para una revisión más detallada, véase Hu H: Intoxicación por metales pesados, cap. e49 y Mycyk MB: Intoxicación y sobredosis, cap. e50, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 33

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 norteamericana 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 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 hospedadores 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 nocivo una vez que son liberadas. En el [cuadro 33-1](#) se resumen las características esenciales de un arma biológica eficaz.

Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) clasificaron a los microorganismos que se pudieran utilizar como armas biológicas en ataques bioterroristas en tres cate-

CUADRO 33-1 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 previas
10. Posibilidad de utilizarlo como "armamento"

CUADRO 33-2 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 mayor)

Tularemia (*Francisella tularensis*)

Fiebres hemorrágicas virales

Arenavirus: Lassa, Nuevo Mundo (Machupo, Junin, Guanarito y Sabia)

Bunyaviridae: Crimea-Congo, valle del gran Rift

Filoviridae: Ébola, Marburgo

Categoría BBrucelosis (*Brucella* spp.)Toxina épsilon de *Clostridium perfringens*Alimentos contaminados (p. ej., *Salmonella* spp., *Escherichia coli* 0157:H7; *Shigella*)Muermo (*Burkholderia mallei*)Meliodosis (*B. pseudomallei*)Psitacosis (*Chlamydia psittaci*)Fiebre Q (*Coxiella burnetii*)Toxina risina de *Ricinus communis* (semilla de ricino)

Enterotoxina B de estafilococo

Tifo (*Rickettsia prowazekii*)Encefalitis viral [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.

Abreviatura: SARS, síndrome respiratorio agudo grave.**Fuente:** Centers for Disease Control and Prevention y el National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

gorías: A, B y C (**cuadro 33-2**). Los elementos de la categoría A son los microorganismos de mayor prioridad. Representan el mayor riesgo para la seguridad nacional ya 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 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 33-1. 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). Tales casos se produjeron en individuos que abrieron cartas contaminadas y en empleados de correos dedicados al manejo de la correspondencia.

Microbiología y manifestaciones clínicas (Véanse también [caps. 138](#) y [221](#), Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.)

- 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 poco común 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, ~20% del carbunco cutáneo era letal.
3. El *carbunco por inhalación* es la variedad con mayor probabilidad de generar 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 un síndrome viral típico caracterizado 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 el tratamiento a la brevedad.

TRATAMIENTO Carhunco (Véase el [cuadro 33-3](#))

El tratamiento del carhunco es satisfactorio siempre y cuando la enfermedad se diagnostique en forma oportuna y se administren los antibióticos correspondientes.

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

Inmunización y profilaxis

- 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 (cuadro 33-1); los estudios recientes en animales sugieren que la vacuna después de la exposición ofrece algunos beneficios adicionales.

Peste (*Yersinia pestis*) (Véase también el [cap. 100](#))

Peste como arma biológica Aunque la peste carece de la estabilidad ambiental del carhunco, 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 100](#).

TRATAMIENTO Peste. Véase el [cuadro 33-3](#) y el [capítulo 100](#)**Viruela (Viruela mayor y viruela menor) (Véanse también [caps. 183](#) y [221](#), Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.)**

Viruela como arma biológica La viruela como enfermedad se erradicó hacia 1980 mediante 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), casi 50% de la población estadounidense es vulnerable hoy a sufrir viruela. En vista de la naturaleza infecciosa y la mortalidad de 10 a 30% de la viruela en aquellos 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 formidable.

Microbiología y características clínicas Esta enfermedad es producida por uno de dos virus de DNA de doble cadena, 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

CUADRO 33-3 Estrategias terapéuticas en las enfermedades causadas por microorganismos de la categoría A

Microorganismo	Síndrome clínico	Periodo de incubación	Diagnóstico	Tratamiento	Profilaxis
<i>Bacillus anthracis</i> (carbunco)	Lesión cutánea	1-12 días	Cultivo, tinción de Gram, PCR, tinción de Wright de frotis periférico	Después de la exposición	Vacuna de carbunco adsorbida
	Pápula que involucra escara			Ciprofloxacina, 500 mg VO c/12 h por 60 días <i>o</i> Doxiciclina, 100 mg VO c/12 h por 60 días <i>o</i>	Las vacunas protectoras de antígenos recombinantes se están estudiando
	Enfermedad por inhalación	1-6 días			
	Fiebre, malestar general, dolor torácico y abdominal			Amoxicilina, 500 mg VO c/8 h, tal vez es eficaz si la cepa es sensible a la penicilina	
	Derrame pleural ensanchamiento del mediastino en la radiografía del tórax			<i>Enfermedad activa:</i> Ciprofloxacina, 400 mg IV c/12 h <i>o</i> Doxiciclina, 100 mg IV c/12 h <i>más</i> Clindamicina, 900 mg IV c/8 h y/o rifampicina, 300 mg IV c/12 h; cambiar a VO cuando se establece durante 60 días en total	
				<i>Estrategias antitoxina:</i> La neutralización de los anticuerpos monoclonales y policlonales se encuentra bajo estudio	

(continúa)

CUADRO 33-3 Estrategias terapéuticas en las enfermedades causadas por microorganismos de la categoría A (Continuación)

Microorganismo	Síndrome clínico	Período de incubación	Diagnóstico	Tratamiento	Profilaxis
<i>Yersinia pestis</i> (peste neumónica)	Fiebre, tos disnea, hemoptisis	1-6 días	Cultivo, tinción de Gram, anticuerpos fluorescentes directos, PCR	Gentamicina, 2 mg/kg IV de carga y luego 1.7 mg/kg c/8 h IV o Estreptomicina, 1.0 g c/12 h IM o IV Otras opciones son doxiciclina 100 mg c/12 h por vía oral o IV; cloranfenicol, 500 mg c/6 h por vía oral o IV	Doxiciclina, 100 mg VO c/12 h (también la ciprofloxacina es activa)
Varíola mayor (viruela)	Infiltrados y consolidación en la placa de tórax Fiebre, malestar general, cefalea, dolor de espalda, vómito En la piel maculopápulas que evolucionan a vesículas y después a pústulas	7-17 días	Cultivo, PCR, microscopía electrónica	Medidas de apoyo; posible cidofovir, inmunoglobulina contra viruela	Vacuna Vacuna fijada en formalina (autorizada por la FDA; no disponible) Vacuna
<i>Francisella tularensis</i> (tularemia)	Fiebre, escalofíos, malestar, mialgias, dolor torácico, disnea, cefalea, exantema, faringitis, conjuntivitis Infiltrados y consolidación en la placa de tórax	1-14 días	Tinción de Gram, cultivo, inmunohistoquímica, PCR	Estreptomicina, 1 g IM c/12 h o Gentamicina, 5 mg/kg por día dividido c/8 h IV por 14 días o Doxiciclina 100 mg IV c/12 h o Cloranfenicol, 15 mg/kg hasta 1g IV c/6 h o Ciprofloxacina, 400 mg IV c/12 h	Doxiciclina, 100 mg VO c/12 h por 14 días o Ciprofloxacina, 500 mg VO c/12 h por 14 días

Fiebres hemorrágicas virales	Fiebre, mialgia, exantema, encefalitis, virales	2-21 días	RT-PCR, estudios serológicos de antígenos o anticuerpos	Medidas de apoyo	No existe quimioprofilaxis conocida
			Aislamiento viral por los CDC o el <i>U.S. Army Medical Institute of Infectious Diseases</i> (US-AMRIID)	Ribavirina 30 mg/kg hasta 2 g diarios, seguido de 16 mg/kg IV hasta 1 g c/6 h por 4 días, seguido de 8 mg/kg IV hasta 0.5 g c/8 h por 6 días	Considerar la posibilidad de administrar ribavirina en situaciones de alto riesgo
Toxina botulínica (<i>Clostridium botulinum</i>)	Boca seca, visión borrosa, ptosis, debilidad, disartria, disfagia, mareos, insuficiencia respiratoria, parálisis progresiva, pupilas dilatadas	12-72 h	Bioanálisis en ratones, inmunoelectroforesis de toxinas	Medidas de apoyo que incluyen ventilación, antitoxina equina HBAT, de los <i>Emergency Operations Center CDC</i> , 770-488-7100	Administración de antitoxina

Abreviaturas: CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*; FDA, *Food and Drug Administration*; HBAT, antitoxina botulínica heptavalente; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RT-PCR, PCR de transcriptasa inversa.

del contacto con una persona infectada desde el momento en el 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 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 forma 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.

TRATAMIENTO Viruela

El tratamiento es sólo de apoyo. No hay tratamiento antiviral específico autorizado para la viruela. Algunos fármacos parecen prometedores en estudios preclínicos de modelos en animales. Es muy infecciosa para los contactos cercanos, así que los pacientes con sospecha de esta enfermedad se someterán a técnicas de aislamiento estrictas.

Vacunación y profilaxia La viruela se puede evitar 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 221-4 p. 1775, Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed). El dilema actual que enfrenta nuestra sociedad sobre la valoración del riesgo/beneficio de la vacuna de la viruela es que, mientras se conocen los riesgos de ésta, se desconoce el riesgo de que alguna persona libere en forma intencional y efectiva el virus de la viruela dentro de la población general. 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. 100)

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. Tales 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 100](#)

TRATAMIENTO

Tularemia. Véase el cuadro 33-3 y el [capítulo 100](#)

Fiebres hemorrágicas virales (Véase también el cap. 113)

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 113](#)

TRATAMIENTO

Fiebres hemorrágicas virales. Véase el cuadro 33-3 y el [capítulo 113](#)

Botulismo (*Clostridium botulinum*) (Véase también el cap. 101)

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 1 g basta para matar a un millón de personas si se dispersa en forma correcta.

Microbiología y características clínicas. Véase el [capítulo 101](#)

TRATAMIENTO

Toxina botulínica. Véase el cuadro 33-3 y el [capítulo 101](#)

■ MICROORGANISMOS DE LAS CATEGORÍAS B Y C (VÉASE CUADRO 33-2)

La siguiente prioridad son los microorganismos de la categoría B que comprenden 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 (SARS) o un virus de gripe pandémica, 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.

■ PROFILAXIA 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 manifestaciones clínicas poco usuales 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:

- Aparición de enfermedades poco comunes en poblaciones sanas.
- Aparición de un número inesperadamente grande de una infección rara.
- Aparición en una población urbana de una infección que prevalece en zonas rurales.

En vista de la importancia del diagnóstico rápido y el tratamiento oportuno en muchas de estas enfermedades, es esencial 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 sarina en 1994-1995 en Japón.

En el [capítulo 222](#), Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed., y la página de los CDC en www.bt.cdc.gov/agent/agentlistchem.asp se ofrece una descripción detallada de a los diversos productos químicos utilizados en la guerra. En esta sección sólo se describen a 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 se usó por primera vez en los campos de batalla de Europa durante la Primera Guerra Mundial. Dicha 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. Esta sustancia 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 dicha 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 tubo digestivo (el tubo digestivo se lesiona en forma directa cuando la mostaza de azufre se ingiere en alimentos o bebidas contaminadas).

- **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 pseudomembranas 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 blefaroespasmos y lesión corneal.
- Algunas manifestaciones del aparato digestivo son náusea y vómito, durante 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.

TRATAMIENTO**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. Cuando ocurre laringoespasmos o lesión grave de las vías respiratorias inferiores se debe intubar y conectar al respirador. Las pseudomembranas 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 utilizadas en la guerra y funcionan al inhibir la acetilcolinesterasa sináptica y crear una crisis colinérgica aguda. Los productos “clásicos” son tabún, sarina, somán, ciclosarina y VX. Estas sustancias son líquidas 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*.

Manifestaciones 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 bucofaringeas abundantes. Una vez que el producto penetra en la circulación (por lo general por inhalación de vapores), aparecen manifestaciones de sobrecarga colinérgica tales 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 inician 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 dichos síntomas.

TRATAMIENTO Sustancias neurotóxicas

Las sustancias neurotóxicas tienen una vida media 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 antidotos correspondientes. Por lo tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda por una sustancia neurotóxica comprende descontaminación, soporte respiratorio y antidotos.

1. *Descontaminación*: Mismas técnicas que las descritas 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. *Antidotos* (Véase el [cuadro 33-4](#)):
 - 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 nicotínicas. Por 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 homioatropina.
 - 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-pralidoxima (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 fármacos eficaces para el tratamiento de las convulsiones por productos neurotóxicos son las benzodiazepinas. La única benzodiazepina 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 de animales de convulsiones por productos neurotóxicos).

CUADRO 33-4 Recomendaciones para administrar antídotos después de la exposición a productos neurotóxicos

Antídotos			
Edad del paciente	Efectos leves/moderados ^a	Efectos pronunciados ^b	Otros tratamientos
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.
Niños (2 a 10 años)	Atropina: 1 mg IM o 0.02 mg/kg IV y cloruro de 2-PAM: 15 mg/kg IM o IV en forma lenta	Atropina: 2 mg IM o 0.02 mg/kg IV; y cloruro de 2-PAM: 25 mg/kg IM, o 15 mg/kg IV en forma lenta	Repetir atropina (2 o 1 mg IM para lactantes) a intervalos de 5 a 10 min hasta que disminuyan las secreciones y la respiración sea cómoda o la resistencia de las vías respiratorias se haya normalizado.
Adolescentes (>10 años)	Atropina: 2 mg IM o 0.02 mg/kg IV y cloruro de 2-PAM: 15 mg/kg IM o IV lentamente	Atropina: 4 mg IM, o 0.02 mg/kg IV y cloruro de 2-PAM: 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 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	Fentolamina para la hipertensión inducida por 2-PAM: (5 mg IV para adultos; 1 mg IV para niños). Diazepam para las convulsiones: (0.02 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).
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.

Fuente: Estado de Nueva York, Departamento de Salud.

Abreviatura: Cloruro de 2-PAM es cloruro de pralidoxima o cloruro de protopam.

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 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 α y β tienen un poder de penetración limitado y no provocan una exposición significativa 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 poco daño. 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 se absorbe 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 el material radiactivo son el hígado, riñón, tejido adiposo y 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 tubo digestivo tienen una actividad mitótica importante y, por lo tanto, se encuentran más predisuestas 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.

Manifestaciones 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 las manifestaciones clínicas dominantes.

- 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 dura 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 de 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 con dosis mayores de 20 Gy).

TRATAMIENTO Enfermedad aguda por radiación

El tratamiento de la enfermedad aguda por radiación es en gran parte de apoyo (fig. 33-1).

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 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

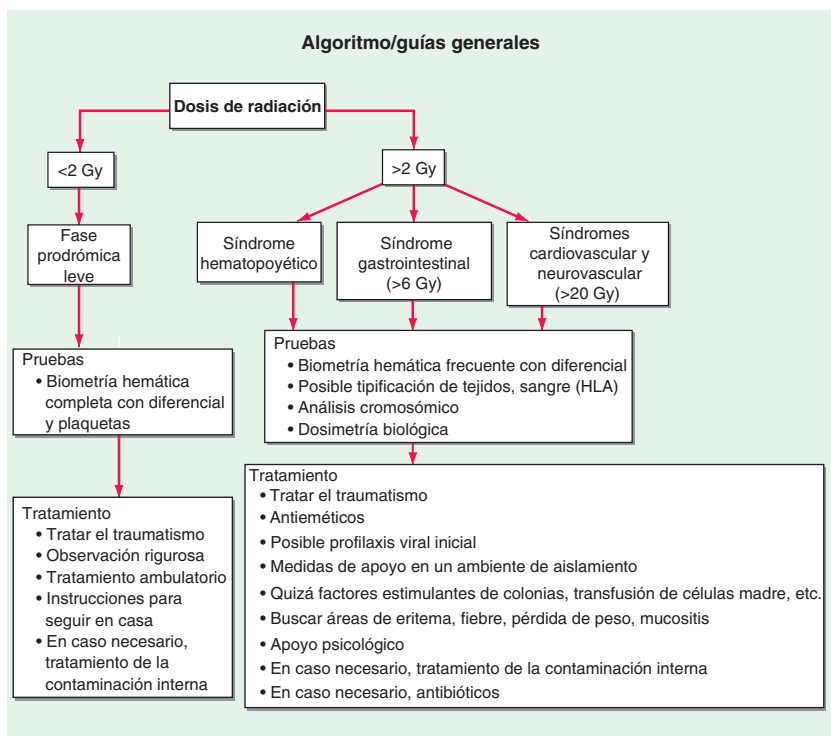


FIGURA 33-1 Principios generales del tratamiento de las víctimas de radiaciones.

necesario y factores de crecimiento hematopoyético. En estos casos se desconoce la utilidad del trasplante de médula ósea.

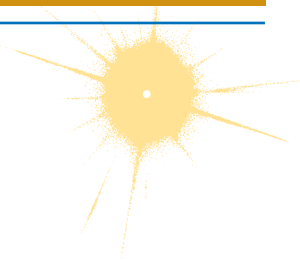
3. La nutrición parenteral parcial o total es adecuada para los individuos con una lesión grave de la mucosa digestiva.
4. El objetivo del tratamiento de la contaminación interna por isótopos radiactivos es reducir la absorción y reforzar la eliminación del material ingerido (cuadro 223-2, p. 1794, Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.).
 - 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 evitar 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 una revisión más detallada véase Lane HC, Fauci AS: Terrorismo y medicina clínica, cap. 221, p. 1768; Hurst CG, Newmark J, Romano JA: Terrorismo con productos químicos, cap. 222, p. 1779; y Tochner ZA, Glatstein E: Terrorismo por radiaciones, cap. 223, p. 1788, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 34

Fiebre, hipertermia y exantema



■ DEFINICIONES

- *Temperatura.* El centro termorregulador hipotalámico equilibra el exceso de producción de calor generado por la actividad metabólica en músculo e hígado disipando el calor de la piel y los pulmones para mantener una temperatura corporal normal de $36.8^{\circ}\text{C} \pm 0.4^{\circ}\text{C}$, con una variación diurna (más baja en el horario A.M. y más alta en el horario P.M.).
- *Fiebre.* Una elevación de la temperatura corporal ($>37.2^{\circ}\text{C}$ por la mañana y $>37.7^{\circ}\text{C}$ por la noche) junto con un incremento del punto termostático hipotalámico.
- *Fiebre de origen desconocido (FUO).* Por lo general designa temperaturas $>38.3^{\circ}\text{C}$ en varias ocasiones durante un periodo definido y los estudios diagnósticos no revelan su causa. La FUO se puede clasificar también en varias categorías:
 - *FUO característica.* Fiebre que dura más de tres semanas en la que tres consultas externas, tres días en el hospital o una semana de estudios ambulatorios “congruentes y traumáticos” no permiten dilucidar una causa.
 - *FUO hospitalaria.* Por lo menos tres días de investigación diagnóstica y dos días de incubación en cultivo no logran determinar una causa de la fiebre en un paciente hospitalizado que no tiene infección durante la hospitalización.
 - *FUO neutropénica.* Por lo menos tres días de investigación diagnóstica y dos días de incubación en cultivo no logran dilucidar una causa de fiebre en un paciente con recuento de neutrófilos $<500/\mu\text{l}$ o es de esperar que disminuya a esa cifra en un lapso de uno a dos días.
 - *FUO relacionada con VIH.* Fiebre en un paciente infectado por VIH, que dura >4 semanas en pacientes externos o >3 días en pacientes hospitalizados, en los que la investigación apropiada (lo que comprende la incubación de cultivos durante dos días) no revela ninguna causa.
- *Hiperpirexia.* Temperatura $>41.5^{\circ}\text{C}$ que pueden presentarse con infecciones graves pero que son más frecuentes en caso de hemorragias del sistema nervioso central.
- *Hipertermia.* Incremento no controlado de la temperatura corporal que sobrepasa la capacidad del cuerpo para perder calor sin ningún cambio en el punto termostático hipotalámico. La hipertermia no conlleva la formación de moléculas pirógenas.
- *Pirógeno.* Toda sustancia productora de fiebre, incluidos pirógenos exógenos (p. ej., toxinas microbianas, lipopolisacárido, superantígenos) y citocinas pirógenas (p. ej., IL-1, IL-6, TNF).

FIEBRE

- **Patogenia.** El punto termostático hipotalámico aumenta y ocasiona vasoconstricción periférica (es decir, conservación del calor). El paciente siente frío a consecuencia de la desviación de la sangre hacia los órganos internos. Los mecanismos de producción de calor (p. ej., estremecimiento, aumento de la termogénesis hepática) ayudan a incrementar la temperatura corporal hasta el nuevo punto termostático. Los incrementos de la prostaglandina E₂ en sangre periférica contribuyen a las mialgias y artralgias inespecíficas que a menudo acompañan a la fiebre. Cuando el punto termostático vuelve a disminuir por la resolución o el tratamiento de la fiebre, comienzan los procesos de pérdida de calor (es decir, vasodilatación periférica y diaforesis).
- **Causa.** La mayor parte de las fiebres se relacionan con infecciones autolimitadas (por lo general virales) y obedecen a causas que son fáciles de identificar.

**ESTUDIO DEL
PACIENTE****Fiebre**

- **Anamnesis.** Es necesario un interrogatorio detallado con especial atención a la sucesión cronológica de las manifestaciones clínicas (p. ej., en caso de exantema, lugar de inicio y dirección y rapidez de diseminación; véase adelante) y la relación de síntomas con los fármacos, la exposición a mascotas, el contacto con enfermos, contactos sexuales, viajes, traumatismo y si el paciente es portador de prótesis.
- **Exploración física.** Ésta debe ser minuciosa. Se utiliza una región constante para tomar las temperaturas. Se observan las posibles disociaciones de temperatura y pulso (bradicardia relativa); a veces se presentan, por ejemplo, en caso de fiebre tifoidea, brucelosis, leptospirosis o fiebre artificial. Se presta atención detallada a cualquier exantema y se definen con precisión sus características sobresalientes.
 1. Tipo de lesión (p. ej., mácula, pápula, nódulo, vesícula, pústula, púrpura, úlcera; véase detalles en [cap. 65](#)), configuración (p. ej., anular o en diana), disposición, distribución (p. ej., central o periférica).
 2. Clasificación del exantema.
 - a. Exantemas maculopapulosos de distribución central (p. ej., exantemas virales, erupciones exantematosas provocadas por fármacos).
 - b. Exantemas periféricos (p. ej., fiebre exantemática de las Montañas Rocallosas, sífilis secundaria, endocarditis bacteriana).
 - c. Eritemas descamativos confluentes (p. ej., síndrome de choque tóxico).
 - d. Exantemas vesiculobulosos (p. ej., varicela, infección primaria por HSV, ectima gangrenoso).
 - e. Exantemas seudourticariales. Cuando hay fiebre, por lo general por vasculitis urticarial a consecuencia de enfermedad por suero, enfermedades del tejido conjuntivo, infecciones (virus de la hepatitis B, enterovirus o parásitos) o neoplasias malignas (sobre todo linfoma).
 - f. Erupciones nodulares (p. ej., infección micótica diseminada, eritema nodular, síndrome de Sweet).
 - g. Erupciones purpúricas (p. ej., meningococemia, fiebre hemorrágica viral, gonococemia diseminada).

h. Erupciones con úlceras o escaras (p. ej., enfermedades por rickettsias, tularemia, carbunco).

- *Pruebas de laboratorio.* Biometría hemática completa con diferencial, velocidad de sedimentación globular (ESR) y proteína C reactiva; otras pruebas dependerán de los antecedentes y la exploración física.

TRATAMIENTO

Fiebre

- Se pueden utilizar antipiréticos en las infecciones virales o bacterianas frecuentes y pueden aliviar los síntomas sin lentificar la resolución de la infección. No obstante, puede ser útil no administrar antipiréticos, para valorar la eficacia de un antibiótico específico o para diagnosticar trastornos con disociaciones de la temperatura y el pulso o fiebres recidivantes (p. ej., infección por *Plasmodium* o de *Borrelia* sp).
- Se recomienda el tratamiento de la fiebre en pacientes con alteraciones preexistentes de la función cardíaca, pulmonar o del sistema nervioso central para reducir la demanda de oxígeno.
- Ácido acetilsalicílico, NSAID y glucocorticoides son antipiréticos eficaces. Se prefiere el paracetamol porque no encubre los signos de inflamación, no altera la función de las plaquetas y no se acompaña de síndrome de Reye.
- Los pacientes con hiperpirexia se tratan con sábanas enfriadoras además de los antipiréticos orales.

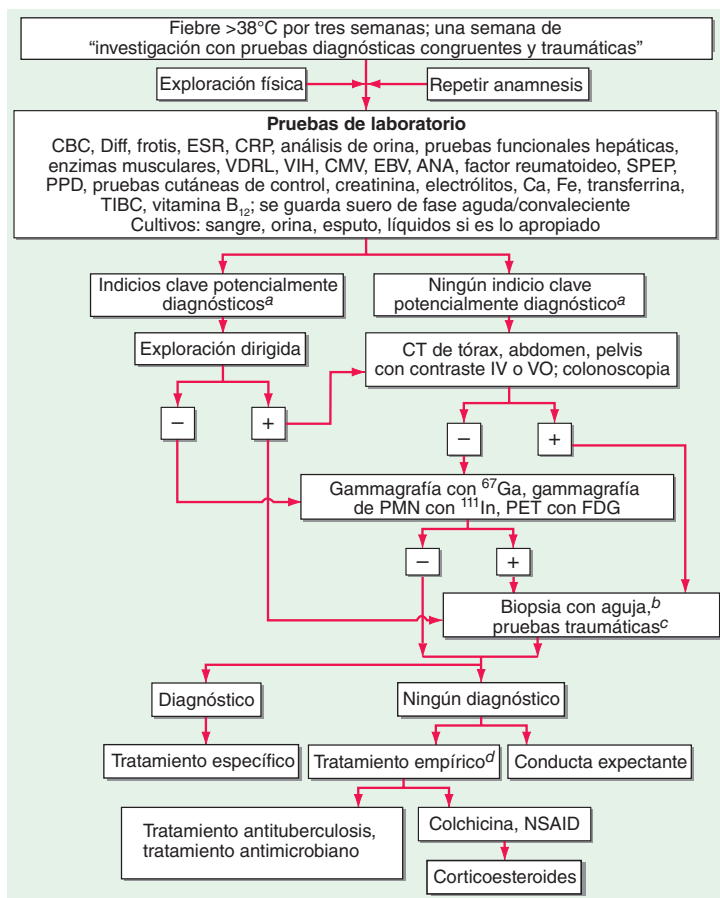
FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

- **Etiología.** Las posibles causas difieren según la categoría de FEO.
 - *FEO característica.* Las causas a valorar son:
 - Infección, por ejemplo tuberculosis extrapulmonar; infección por EBV, CMV o VIH; abscesos ocultos; endocarditis; enfermedades micóticas. Las infecciones siguen siendo una causa principal diagnosticable de FEO y contribuyen a alrededor de 25% de los casos en estudios recientes.
 - Neoplasias, por ejemplo, adenocarcinoma de colon.
 - Enfermedades inflamatorias no infecciosas diversas, por ejemplo, enfermedades reumatológicas sistémicas, vasculitis, enfermedades granulomatosas. En los pacientes >50 años de edad, la arteritis de células gigantes contribuye con 15 a 20% de los casos de FEO.
 - Enfermedades diversas, por ejemplo embolia pulmonar, síndromes febriles hereditarios, fiebre medicamentosa, fiebres artificiales.
 - *FEO hospitalaria.* Más de 50% de los casos se deben a infección (p. ej., cuerpos extraños infectados o catéteres, colitis por *Clostridium difficile*, sinusitis). Las causas no infecciosas (p. ej., fiebre medicamentosa, embolia pulmonar, colecistitis alitiásica) representan cerca de 25% de los casos.
 - *FEO neutropénica.* Más de 50 a 60% de aquellos con neutropenia febril está infectado y 20% tiene bacteriemia. Son comunes las infecciones por *Candida* y *Aspergillus*.
 - *FEO relacionada con VIH.* Más de 80% de los pacientes tiene infección y la causa infecciosa específica depende del grado de inmunodepresión y de la región geográfica. La fiebre medicamentosa y el linfoma también son posibles causas.

ESTUDIO DEL
PACIENTE

FUO

En la investigación diagnóstica se debe considerar el país de origen del paciente, los viajes recientes y a lugares distantes, las exposiciones ambientales relacionadas con pasatiempos y mascotas. En la **figura 34-1** se ilustra una valoración diagnóstica de la FUO.



^a Los indicios clave potencialmente diagnósticos, según lo describen Kleijn et al., (1997, parte II) pueden ser hallazgos clave en los antecedentes, signos localizados o síntomas clave. ^b La biopsia hepática con aguja así como cualquier otro tejido se utiliza dependiendo de los indicios clave "potencialmente diagnósticos". ^c Las pruebas penetrantes podrían comprender laparoscopia. ^d El tratamiento empírico es el último recurso, dado el pronóstico favorable de la mayoría de los pacientes con FUO que persisten sin ningún diagnóstico.

FIGURA 34-1 Valoración del paciente con FUO característica. ANA, anticuerpo antinuclear; CBC, biometría hemática completa; CMV, citomegalovirus; CRP, proteína C reactiva; Diff, diferencial; EBV, virus de Epstein-Barr; ESR, velocidad de sedimentación globular; FDG, fluorodesoxiglucosa F18; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; PET, tomografía por emisión de positrones; PMN, leucocitos polimorfonucleares; PPD, derivado de proteína purificada; SPEP, electroforesis de proteína en suero; TIBC, capacidad total de fijación de hierro; VDRL, prueba de los *Venereal Disease Research Laboratory*.

TRATAMIENTO **FUO**

En los pacientes con FUO característica es importante la observación continua y la exploración y evitar el tratamiento empírico de “escopetazo”.

- La inestabilidad de los signos vitales, la neutropenia y los trastornos inmunodeficientes pueden ser motivo para administrar tratamiento empírico antiinfeccioso en una etapa más temprana.
- Se evita la administración de glucocorticoides y NSAID a menos que se haya descartado en gran parte la infección y a menos que las enfermedades inflamatorias sean probables y debilitantes o potencialmente peligrosas.

Pronóstico. Cuando no se identifica ningún origen subyacente de la FUO después de la observación prolongada (>6 meses), el pronóstico por lo general es favorable.

HIPERTERMIA

- **Causas.** La exposición al calor exógeno (p. ej., insolación) y la producción de calor endógeno (p. ej., hipertermia provocada por fármacos, hipertermia maligna) son dos mecanismos mediante los cuales la hipertermia puede originar temperaturas internas peligrosamente altas.
 - *Insolación:* insuficiencia termorreguladora asociada a un ambiente tibio; puede clasificarse como de *esfuerzo* (p. ej., por ejercicio en condiciones de gran calor o humedad) o de *no esfuerzo* (que por lo general ocurre en niños muy pequeños o en ancianos durante ondas de calor).
 - *Hipertermia provocada por fármacos:* causada por fármacos como inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOI), antidepresivos tricíclicos, anfetaminas y cocaína y otros fármacos ilícitos.
 - *Hipertermia maligna:* respuesta hipértérmica y sistémica (p. ej., rigidez muscular, rabdomiólisis, inestabilidad cardiovascular) en pacientes con una anomalía genética que produce un incremento rápido del calcio intracelular en respuesta a los anestésicos por inhalación o a la succinilcolina. Este trastorno poco común suele ser letal.
 - *Síndrome neuroléptico maligno:* causado por la administración de neurolépticos (p. ej., haloperidol) o la suspensión de fármacos dopaminérgicos y que se caracteriza por rigidez muscular en “tubería de plomo”, efectos secundarios extrapiramidales, pérdida de la regulación autonómica e hipertermia.
 - *Síndrome serotoninérgico:* causado por inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), MAOI y otros fármacos serotoninérgicos. Este síndrome puede distinguirse clínicamente del síndrome neuroléptico maligno por la presentación de diarrea, temblores y mioclonos más que por la rigidez en tubería de plomo.
- **Manifestaciones clínicas:** temperatura central alta asociada a un antecedente pertinente (exposición al calor, determinados fármacos) y sequedad de la piel, alucinaciones, delirio, dilatación pupilar, rigidez muscular o incremento de las concentraciones de creatina fosfocinasa.
- **Diagnóstico.** Puede ser difícil distinguir la fiebre de la hipertermia. Los antecedentes clínicos suelen ser muy útiles (p. ej., un antecedente de exposición al calor o tratamiento con fármacos que interfieren en la termorregulación).
 - Los pacientes *hipértérmicos* tienen piel seca y caliente; los antipiréticos no reducen la temperatura corporal.

- Los pacientes *febriles* pueden tener piel fría (a consecuencia de la vasoconstricción) o piel caliente y húmeda; los antipiréticos por lo general producen alguna reducción de la temperatura corporal.

TRATAMIENTO ▶ Hipertermia

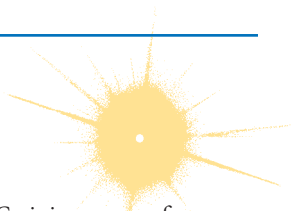
- Enfriamiento físico por medios físicos externos (p. ej., aplicación de esponjas, ventiladores, sábanas enfriadoras, baños de hielo) o enfriamiento interno (p. ej., lavado gástrico o peritoneal con solución salina helada). En casos extremos, será necesaria hemodiálisis o derivación cardiopulmonar con enfriamiento de la sangre.
- Líquidos IV, dado el riesgo de deshidratación.
- Se pueden utilizar fármacos si es lo apropiado.
 - La hipertermia maligna, el síndrome neuroléptico maligno y la hipertermia provocada por fármacos se han de tratar con dantroleno (1 a 2.5 mg/kg IV cada 6 h durante un mínimo de 24 a 48 h); el dantroleno también es útil en el síndrome serotoninérgico y en la tirotoxicosis.
 - El síndrome neuroléptico maligno también se puede tratar con bromocriptina, levodopa, amantadina o nifedipino o mediante la parálisis muscular provocada con curare y pancuronio.
 - La sobredosis de antidepresivo tricíclico se puede tratar con fisostigmina.



Para una revisión más detallada véase Kaye KM, Kaye ET: Atlas de exantemas relacionados con fiebre, cap. e7 y Dinarello CA, Porat R: Fiebre e hipertermia, cap. 16, pág. 143; Kaye ET, Kaye KM: Fiebre y exantema, cap. 17, pág. 148; y Gelfand JA, Callahan MV: Fiebre de origen desconocido, cap. 18, pág. 158, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 35

Fatiga generalizada



La *fatiga* es una de las quejas más frecuentes de los pacientes. Casi siempre se refiere a una sensación 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. 59). 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 una anamnesis, revisión por sistemas y exploración física minuciosas para reducir el campo de

causas probables. La anamnesis 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, hábitos alimenticios, apetito, prácticas sexuales y hábitos de sueño; también se buscan manifestaciones de depresión y demencia. Se revisan antecedentes de viaje y posibles exposiciones a agentes infecciosos, además de la lista de fármacos. La revisión por sistemas a veces aporta indicios importantes sobre el compromiso de sistemas orgánicos. Los antecedentes médicos en ocasiones muestran precursores potenciales del cuadro actual, como una neoplasia maligna o problemas cardíacos previos. En la exploración física, se valora en especial el peso y estado nutricional, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, tumoraciones abdominales, palidez, exantema, insuficiencia cardíaca, soplos cardíacos, articulaciones dolorosas, puntos gatillo y evidencia de debilidad o anormalidades neurológicas. El hallazgo de debilidad verdadera o parálisis obliga a considerar trastornos neurológicos ([cap. 59](#)).

■ 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 cardíaca, trastornos endocrinos, enfermedad neurológica, depresión y anormalidades graves de cualquier sistema orgánico, además de los efectos secundarios de muchos fármacos ([cuadro 35-1](#)). Los síntomas de fiebre y pérdida de peso desvían la atención hacia causas infecciosas, mientras que los síntomas de disnea progresiva señalan causas cardíacas, 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 diseminadas. El 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 fármacos, 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 fármaco no elimina otras causas, ya que muchos pacientes reciben fármacos nuevos en un esfuerzo por corregir sus molestias. Deben valorarse con cuidado los fármacos y las dosis, en especial en pacientes ancianos en quienes la polifarmacia y las dosis inapropiadas o mal entendidas son causa frecuente de fatiga. También es importante la evolución temporal del cuadro actual. Es más probable que las presentaciones indolentes a lo largo de meses o años se relacionen 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 la anamnesis y la exploración física. Sin embargo, la biometría hemática con diferencial, electrolitos, nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, glucosa, calcio y pruebas de función hepática son útiles en la mayoría de los pacientes con fatiga indiferenciada, porque estas pruebas descartan muchas causas y pueden aportar indicios sobre trastornos no sospechados. De igual manera, la radiografía torácica ayuda a valorar con rapidez muchos posibles trastornos, incluidos insuficiencia cardíaca, 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 diferen-

ciales probables. Por ejemplo, el hallazgo de anemia indica la necesidad de valorar si tiene características de deficiencia de hierro o hemólisis, lo que reduce las posibles causas. La hiponatremia podría ser resultado de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal o fármacos, o por disfunciones cardíaca, pulmonar, hepática o renal subyacentes. Un recuento elevado de leucocitos aumenta 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.

CUADRO 35-1 Causas potenciales de fatiga generalizada

Categoría de enfermedad	Ejemplos
Infección	VIH, tuberculosis, enfermedad de Lyme, endocarditis, hepatitis, sinusitis, micosis, virus Epstein-Barr (EBV), paludismo (fase crónica)
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, hipogonadismo, hipopituitarismo (TSH, ACTH, deficiencia de hormona de crecimiento, enfermedad de McArdle)
Desequilibrio electrolítico	Hipercalcemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia
Nutrición, deficiencia de vitaminas	Inanición; deficiencia de hierro, vitamina B ₁₂ , ácido fólico, vitamina C (escorbuto), tiamina (beriberi)
Neurológicas	Esclerosis múltiple, miastenia grave, demencia
Cardíacas	Insuficiencia cardíaca, 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
Fármacos	Sedantes, antihistamínicos, narcóticos, bloqueadores β y muchos otros fármacos

TRATAMIENTO Fatiga generalizada

Éste 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 el tratamiento específico para muchas infecciones, como tuberculosis, sinusitis o endocarditis. Los pacientes con trastornos crónicos, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca, 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, hiponatremia o hipercalcemia relacionados puede elevar el nivel de energía. Cuando se inicia el reemplazo en casos de trastornos tiroideos por lo común hay mejoría. 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 fármacos que pudieran contribuir a la fatiga, aunque se debe tomar en cuenta que tal vez deban sustituirse por otros fármacos para el trastorno subyacente. En pacientes ancianos, se puede mejorar la fatiga al realizar ajuste de la dosis de los fármacos (por lo común disminuirla) y restringir el régimen sólo a los fármacos esenciales.

SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

El síndrome de fatiga crónica (CFS) se caracteriza por fatiga debilitante y varias molestias físicas, constitucionales y neuropsicológicas relacionadas. La mayoría de los pacientes (~75%) son mujeres, por lo general entre 30 y 45 años de edad. Los *Centers for Disease Control and Prevention* desarrollaron criterios diagnósticos para el CFS con base en síntomas y la exclusión de otras enfermedades (cuadro 35-2). La causa se desconoce, aunque a menudo las manifestaciones clínicas aparecen después de una enfermedad viral (fiebre Q, enfermedad de Lyme, mononucleosis u otras enfermedades virales). Muchos estudios han intentado, sin éxito, vincular al CFS con la infección por virus Epstein-Barr, un retrovirus o un enterovirus (incluidos leucemia murina, virus relacionados con retrovirus). También se ha identificado al estrés físico o psicológico como factor predisponente. Cincuenta a 66% de los pacientes presenta depresión 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. Al parecer, dicho síndrome no progresa, pero por lo común tiene una evolución prolongada. La tasa media de recuperación anual es de 5% (rango 0 a 31%) con una tasa de mejoría de 39% (rango 8 a 63%).

El tratamiento del CFS inicia con el reconocimiento por parte del médico de la afectación de la vida diaria del paciente. Se debe informar al paciente del conocimiento reciente del CFS, y ofrecerle asesoría general sobre el tratamiento de la enfermedad. Los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) 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 esta-

CUADRO 35-2 Criterios de los CDC para el 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 o concentración
 - Inflamación faríngea frecuente o recurrente
 - Ganglios cervicales o axilares sensibles.
 - Dolor muscular.
 - Dolor articular múltiple sin enrojecimiento o inflamación.
 - Cefaleas con patrón o intensidad nuevos.
 - Sueño no reparador.
 - Malestar posterior a esfuerzo que dura 24 h o más.

Abreviaturas: CDC, U.S. Centers for Disease Control and Prevention.

Fuente: www.cdc.gov/cfs/toolkit/

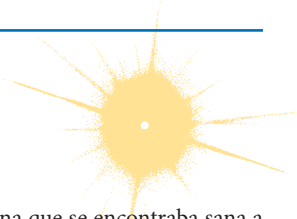
do de ánimo y el trastorno del sueño, también pueden atenuar la fatiga. Las terapias de conducta cognitiva (CBT), la terapia de ejercicio graduado (GET) han resultado eficaces en el tratamiento de algunos pacientes.



Para obtener una revisión más detallada, véase Aminoff MJ: Debilidad y parálisis, cap. 22, p. 181; Czeisler CA, Winkelman JW, Richardson GS: Trastornos del sueño, cap. 27, p. 213; Robertson RG, Jameson LJ: Pérdida de peso involuntaria, cap. 80, p. 641; Bleijenberg G, van der Meer JWM: Síndrome de fatiga crónica, cap. 389, p. 3519; Reus VI: Trastornos mentales, cap. 391, p. 3529, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 36

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 anamnesis 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. En personas de

~80 años de edad, la pérdida gradual de peso es fisiológica, pero en este grupo demográfico también está incrementado el riesgo de neoplasias y otras enfermedades graves.

■ ETIOLOGÍA

Las principales causas de pérdida de peso involuntaria pueden clasificarse en cuatro categorías, 1) neoplasias malignas, 2) enfermedades inflamatorias o infecciosas crónica, 3) trastornos metabólicos o 4) trastornos psiquiátricos (**cuadro 36-1**). En los ancianos, las

CUADRO 36-1 Causas de pérdida de peso

Cáncer	Fármacos
Causas endocrinas y metabólicas	Sedantes
Hipertiroidismo	Antibióticos
Diabetes mellitus	Antiinflamatorios
Feocromocitoma	no esteroideos
Insuficiencia suprarrenal	Inhibidores de la recaptación de serotonina
Trastornos gastrointestinales	Metformina
Malabsorción	Levodopa
Obstrucción	Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina
Úlcera péptica	Otros fármacos
Enfermedad inflamatoria intestinal	Trastornos de la boca y los dientes
Pancreatitis	Caries
Anemia perniciosa	Disgeusia
Trastornos cardíacos	Factores relacionados con la edad
Isquemia crónica	Cambios fisiológicos
Insuficiencia cardíaca congestiva crónica	Cambios en el gusto y el olfato
Trastornos respiratorios	Discapacidades funcionales
Enfisema	Causas neurológicas
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Apoplejía
Insuficiencia renal	Enfermedad de Parkinson
Enfermedad reumatológica	Trastornos neuromusculares
Infecciones	Demencia
VIH	Causas sociales
Tuberculosis	Aislamiento
Infección parasitaria	Dificultad económica
Endocarditis bacteriana subaguda	Causas psiquiátricas y conductuales
	Depresión
	Ansiedad
	Duelo
	Alcoholismo
	Trastornos de la alimentación
	Aumento de actividad o ejercicio
	Idiopática

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

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.

La *anamnesis* debe incluir preguntas sobre fiebre, dolor, disnea o tos, palpitaciones y evidencia de enfermedad neurológica. Se preguntará 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 el consumo de alimentos.

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 anomalías respiratorias, cardíacas o abdominales. Todos los varones deben someterse a examen rectal, con valoración prostática; a todas las mujeres se les practica examen pélvico, 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 36-2](#). El tratamiento apropiado se basa en la causa subyacente de pérdida de peso. Si no existe una causa, es razonable el seguimiento clínico cuidadoso, en lugar de las pruebas persistentes no enfocadas. La ausencia de resultados anormales de laboratorio es un signo pronóstico favorable.

CUADRO 36-2 Pruebas de detección para valoración de pérdida de peso involuntaria

Pruebas iniciales	Pruebas adicionales
Biometría hemática completa	Prueba para VIH
Electrolitos, calcio, glucosa	Endoscopia de tubo digestivo superior, inferior o ambas
Pruebas de funciones renal y hepática	Tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear de abdomen
Análisis de orina	Tomografía computarizada de tórax
Hormona estimulante de la tiroides	
Radiografía torácica	
Detección de cáncer recomendada	

TRATAMIENTO

Pérdida de peso

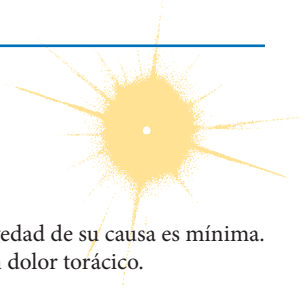
El tratamiento de la pérdida de peso se dirige a la corrección de la causa física o circunstancia social subyacente. En situaciones específicas, los complementos nutricionales y los medicamentos (acetato de megestrol, dronabinol u hormona del crecimiento) pueden ser eficaces para estimular el apetito o aumentar el peso.



Para más detalles, véase Robertson RG, Jameson JL: Pérdida de peso involuntaria, cap. 80, p. 641, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 37

Dolor de tórax



La correlación entre la intensidad del dolor torácico y la gravedad de su causa es mínima. En el **cuadro 37-1** se enumeran las enfermedades que causan dolor torácico.

CUADRO 37-1 Diagnóstico diferencial de los pacientes hospitalizados con dolor torácico agudo en quienes se descarta infarto al 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.

■ CAUSAS POTENCIALMENTE GRAVES

En las [figuras 37-1](#) y [37-2](#) se muestra el diagnóstico diferencial del dolor torácico. Es útil clasificarlo como 1) nuevo, agudo y sostenido; 2) recurrente, episódico, y 3) persistente, en ocasiones por varios días.

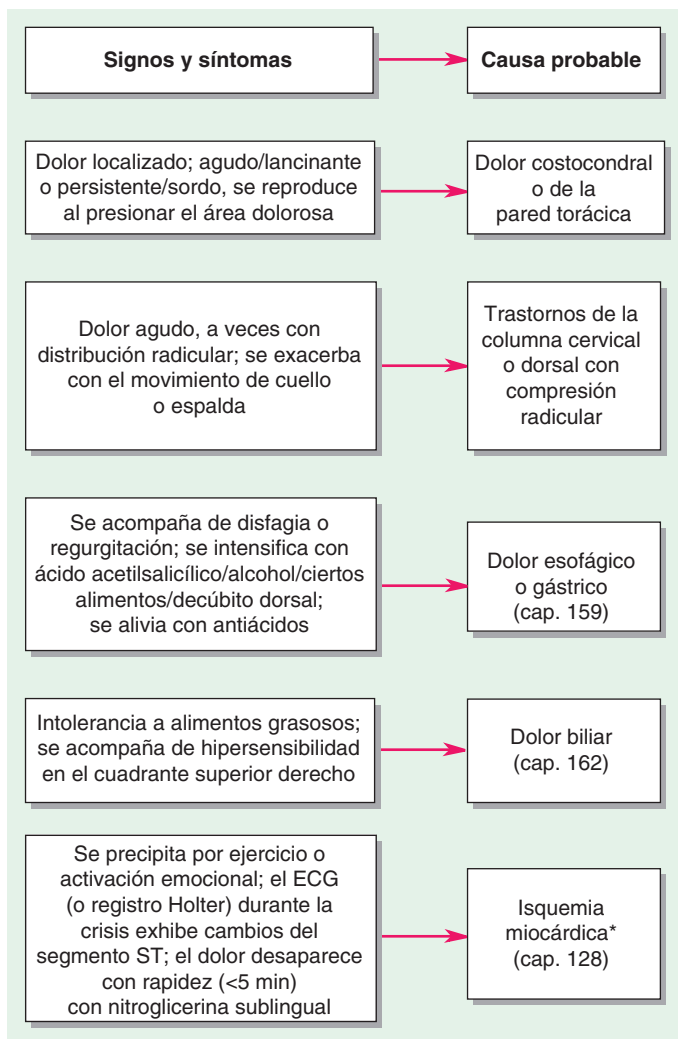


FIGURA 37-1 Diagnóstico diferencial del dolor torácico recurrente. *Cuando se sospecha isquemia miocárdica, también debe descartarse valvulopatía aórtica ([cap. 123](#)) y miocardiopatía hipertrófica obstructiva ([cap. 124](#)) en caso de que exista un soplo sistólico.

Descripción del dolor	Dolor opresivo o constrictivo; en ocasiones se irradia hacia brazos, cuello o espalda	Dolor "lacerante" o "desgarrador" que transcurre desde la cara anterior del tórax hasta la parte media de la espalda	Dolor opresivo, agudo pleurítico; disminuye al sentarse con inclinación hacia adelante	Dolor pleurítico, agudo; en ocasiones acompañado de tos/hemoptisis	Dolor muy agudo, pleurítico	Dolor retroesternal intenso y epigástrico; acompañado de vómito ± hematemesis
Antecedentes	Dolor similar pero menos intenso durante el ejercicio; factores de riesgo coronario positivos	Hipertensión o síndrome de Marfan (cap. 169)	Infección reciente de las vías respiratorias superiores u otras enfermedades que predisponen a pericarditis (cap. 125)	Cirugía reciente u otra inmovilización	Traumatismo torácico reciente o antecedente de neumopatía obstructiva crónica	Vómito/arqueo recurrente reciente
Datos físicos	Diaforesis, palidez; S ₄ común; S ₃ menos común	Pulsos periféricos débiles, asimétricos; posible soplo diastólico por insuficiencia aórtica (cap. 123)	Frote pericárdico (por lo general con tres componentes; se ausculta mejor con el paciente sentado con inclinación hacia adelante)	Taquipnea; posible frote pleural	Taquipnea; ruidos respiratorios e hiperresonancia en el campo pulmonar enfermo	Enfisema subcutáneo; crepitación audible adyacente al esternón
Descartar	Infarto agudo al miocardio (caps. 128 y 129)	Diseción aórtica (cap. 134)	Pericarditis aguda (cap. 125)	Embolia pulmonar (cap. 142)	Neumotórax agudo (cap. 144)	Rotura esofágica
Estudios para la confirmación	- ECG seriados • Marcadores cardíacos seriados (troponinas, CK específicas)	- Radiografía de tórax ensanchamiento mediastínico • MRI, CT o ecografía transesofágica se observa colgajo de la íntima • Angiografía aórtica: diagnóstico definitivo	- ECG: elevación diseminada de ST y depresión del segmento PR • Ecografía: con frecuencia se observa derrame pericárdico	- Dimero-D normal disminuye la posibilidad • Angiografía con CT o gammagrafía pulmonar: desequilibrio V/Q • Angiografía pulmonar: defectos lumbales de llenado arterial	Radiografía de tórax: radiolucidez en espacio pleural; posible colapso del segmento pulmonar adyacente; en neumotórax por tensión, desviación del mediastino hacia el lado opuesto	- Radiografía de tórax: neumome-diastino • La endoscopia esofágica es diagnóstica

FIGURA 37-2 Diagnóstico diferencial del dolor torácico agudo.

Isquemia del miocardio en su variante 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 al miocardio (caps. 128 y 129)

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 .

Embolia pulmonar (cap. 142)

Puede ser retroesternal o lateral, de naturaleza pleurítica y acompañarse de hemoptisis, taquicardia e hipoxemia.

Disección aórtica (cap. 134)

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.

Pericarditis aguda (cap. 125)

Por lo general retroesternal, constante y opresivo. A menudo tiene un componente pleurítico que aumenta con tos, inspiración profunda o decúbito dorsal, y disminuye al sentarse; con frecuencia se escucha un frote pericárdico de uno, dos o tres componentes.

Pleuritis

Causado por inflamación; se relaciona menos con un tumor o neumotórax. En 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 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).

ESTUDIO DEL PACIENTE

Dolor torácico

Una anamnesis 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 37-2 se mencionan algunas claves para el diagnóstico y la investigación del dolor torácico agudo que pone en peligro la vida.

Durante la valoración inicial se debe realizar un ECG para distinguir con rapidez a los pacientes con infarto al miocardio con elevación del ST, en quienes suele justificarse el tratamiento de perfusión inmediato ([cap. 128](#)).

Para una revisión más detallada, véase Lee TH: Dolor torácico cap. 12 p. 102, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 38

Palpitaciones

Éstas representan una percepción intermitente o persistente del latido cardíaco, que a menudo se describen como una sensación potente, de golpeteo o de aleteo en el tórax. El síntoma puede reflejar una causa cardíaca, una causa extracardíaca [hipertiroidismo, uso de estimulantes (p. ej., cafeína o cocaína)] o un estado de altas concentraciones de catecolaminas (p. ej., ejercicio, ansiedad o feocromocitoma). Las arritmias cardíacas desencadenantes son las extrasístoles auriculares o ventriculares o, cuando son sostenidas y regulares, las taquiarritmias supraventriculares o ventriculares ([cap. 132](#)). Las palpitaciones sostenidas *irregulares* suelen deberse a fibrilación auricular. El pedir al paciente que “golpetee” la sensación de palpitación ayuda a distinguir los ritmos regulares de los irregulares.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Palpitaciones

Las palpitaciones suelen ser benignas pero pueden representar una arritmia importante si se relacionan con afectación hemodinámica (mareos, síncope, angina de pecho, disnea) o si se identifican en pacientes con cardiopatía coronaria, disfunción ventricular, miocardiopatía hipertrófica, estenosis aórtica u otra valvulopatía preexistentes.

Los estudios diagnósticos útiles son la *electrocardiografía* (si los síntomas se presentan cuando se lleva a cabo el registro), las *pruebas de ejercicio* (si el ejercicio suele

desencadenar la sensación de palpitación o si se sospecha una arteriopatía coronaria subyacente) y la *ecocardiografía* (cuando hay la probabilidad de una cardiopatía estructural). Si los síntomas son episódicos, la vigilancia electrocardiográfica ambulatoria puede ser diagnóstica y comprende el uso de un monitor de Holter (24 a 48 h de vigilancia), un monitor de episodio/circuito (por dos a cuatro semanas) o un monitor de circuito implantable (durante uno a dos años). Los estudios de laboratorio útiles son las pruebas para hipopotasemia, hipomagnesemia o hipertiroidismo.

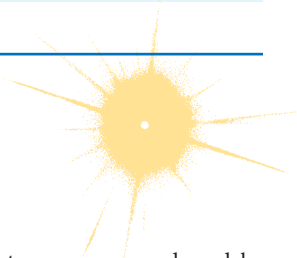
En los pacientes con extrasístoles auriculares o ventriculares sin cardiopatía estructural, las estrategias terapéuticas comprenden reducción del consumo de etanol y cafeína, tranquilización y valoración del tratamiento con bloqueadores β para la supresión sintomática. El tratamiento de las arritmias más graves se revisa en los [capítulos 131 y 132](#).



Para una revisión más detallada véase Loscalzo J: Palpitaciones, cap. 37, pág. 295, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 39

Disnea



■ DEFINICIÓN

Es una sensación subjetiva de respiración incómoda y es un síntoma que a menudo se debe al aumento del trabajo de inhalación y exhalación. La valoración inicial al establecer la calidad y la intensidad de la molestia. Suele deberse a problemas cardiopulmonares que aumentan el estímulo respiratorio, incrementan el trabajo de la respiración o estimulan a los receptores específicos presentes en el corazón, los pulmones o la vasculatura.

■ CAUSAS

Disnea del aparato respiratorio

- *Enfermedades de las vías respiratorias.* El asma y la EPOC son causas frecuentes de disnea que se acompañan de incremento del trabajo de la respiración. El broncoespasmo puede causar sensación de opresión torácica e hiperventilación. La hipoxemia y la hipercapnia pueden deberse a una discordancia entre la ventilación y la perfusión.
- *Trastornos de la pared torácica.* La rigidez de la pared torácica (p. ej., cifoescoliosis) y la debilidad neuromuscular (p. ej., miastenia grave) producen un incremento del trabajo de la respiración).
- *Trastornos del parénquima pulmonar.* Las enfermedades pulmonares intersticiales ([cap. 143](#)) producen disminución de la distensibilidad pulmonar y un aumento del trabajo de la respiración. La discordancia entre la ventilación y la perfusión y la fibrosis pulmonar pueden originar hipoxemia.

Disnea del aparato cardiovascular

- *Trastornos del hemicardio izquierdo.* Los incrementos de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y de la presión pulmonar capilar de enclavamiento causan disnea

relacionada con la estimulación de receptores pulmonares e hipoxemia por la dis coordinación entre la ventilación y la perfusión.

- **Trastornos vasculares pulmonares.** Los émbolos pulmonares, la hipertensión arterial pulmonar primaria y la vasculitis pulmonar estimulan a los receptores pulmonares a través de un incremento de las presiones de la arteria pulmonar. La hiperventilación y la hipoxemia también contribuyen a la disnea.
- **Enfermedades pericárdicas.** La pericarditis constrictiva y el taponamiento pericárdico producen aumento de las presiones arteriales intracardíacas y pulmonares, lo que da por resultado disnea.

Disnea con aparatos respiratorio y cardiovascular normales

La anemia puede causar disnea, sobre todo con el esfuerzo. La obesidad se relaciona con disnea por el alto gasto cardíaco y las alteraciones de la función ventilatoria. La falta de condición también puede contribuir.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Disnea (Véase fig. 39-1)

Anamnesis. Se obtiene la descripción de la molestia, incluido el efecto de la posición, las infecciones y las exposiciones ambientales. La ortopnea por lo regular se observa en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (CHF). La disnea nocturna se observa en la CHF y en el asma. La disnea intermitente indica isquemia miocárdica, asma o embolia pulmonar.

Exploración física. Se valora el aumento del trabajo de la respiración que se refleja en el empleo de los músculos accesorios de la respiración. Se determina si el movimiento torácico es simétrico. Se utiliza la percusión (matidez o hiperresonancia) y la auscultación (disminución de los ruidos respiratorios o ruidos adventicios) para valorar los pulmones. En la exploración cardíaca se busca distensión venosa yugular, soplos cardíacos y galope de S_3 o S_4 . El hipocratismo digital se relaciona con neumatía intersticial o carcinoma pulmonar. Para valorar la disnea de esfuerzo, se reproduce la disnea y se observa mientras se valora la oximetría de pulso.

Estudios radiográficos. Se obtienen radiografías de tórax en la valoración inicial. Se puede utilizar después la CT de tórax para valorar el parénquima pulmonar (p. ej., enfisema o neumatía intersticial) y la embolia pulmonar.

Estudios de laboratorio. Se realiza un ECG; la ecocardiografía permite valorar la disfunción ventricular izquierda, la hipertensión pulmonar y la valvulopatía. Las pruebas funcionales pulmonares que se consideran son espirometría, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión. Las pruebas de estimulación con metacolina permiten valorar el asma en individuos con espirometría normal. Las pruebas cardiopulmonares con ejercicio permiten determinar si las enfermedades pulmonares o cardíacas limitan la capacidad de ejercicio.

TRATAMIENTO

Disnea

En condiciones ideales, el tratamiento será corregir el problema subyacente que produjo la disnea. Es necesario el oxígeno complementario en caso de desaturación de O_2 importante en reposo o con el esfuerzo. La rehabilitación pulmonar es útil en la EPOC.

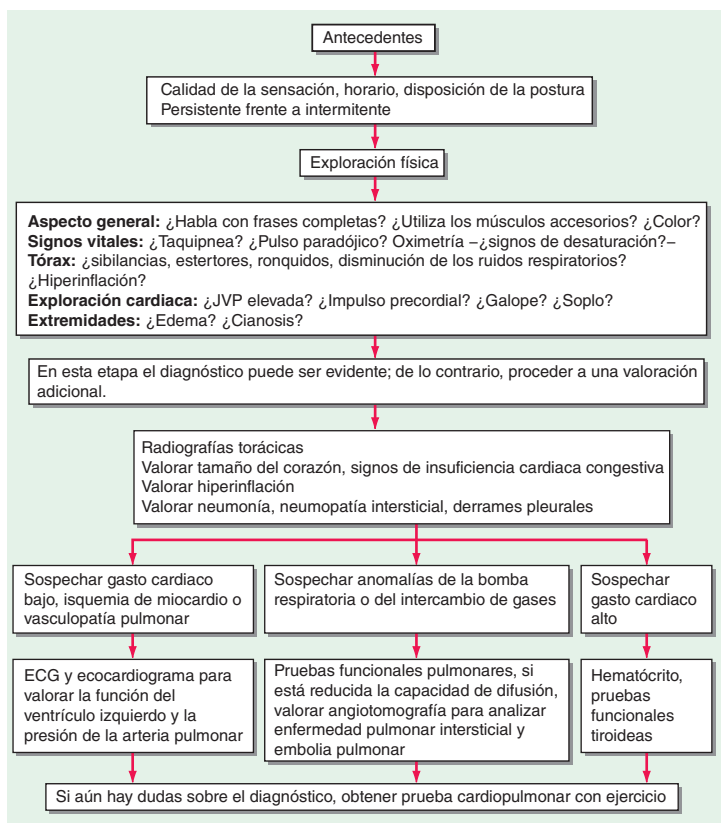


FIGURA 39-1 Algoritmo para la valoración del paciente con disnea. JVP, pulso venoso yugular; ECG, electrocardiograma. (Con adaptaciones de RM Schwartzstein, D Feller-Kopman, en *Primary Cardiology*, 2nd ed. E Braunwald, L Goldman (eds): Philadelphia, Saunders, 2003.)

Edema pulmonar

El edema pulmonar cardiogénico se debe a anomalías cardíacas que producen aumento de la presión venosa pulmonar que resulta en edema intersticial; a mayores presiones, se presenta edema alveolar y derrames pleurales. Los síntomas consisten en disnea y ortopnea de esfuerzo. La exploración física puede revelar galope de S_3 , incremento de la presión venosa yugular y edema periférico. Las radiografías torácicas muestran trama vascular prominente en las zonas pulmonares superiores. Conforme aumenta la gravedad, las radiografías torácicas muestran opacidades alveolares perihiliares que avanzan a anomalías parenquimatosas difusas.

El edema pulmonar no cardiogénico se debe a lesión del endotelio de los capilares pulmonares. La hipoxemia se relaciona con los cortocircuitos intrapulmonares; se observa disminución de la distensibilidad pulmonar. La repercusión clínica puede fluctuar desde

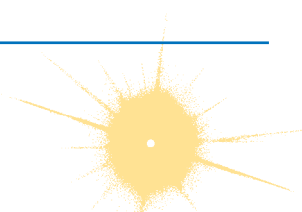
la disnea leve hasta la insuficiencia respiratoria grave. Suelen observarse presiones intracardíacas normales. Las causas pueden ser lesión directa (p. ej., broncoaspiración, inhalación de humo, neumonía, toxicidad del oxígeno o traumatismo torácico), lesión indirecta (p. ej., septicemia, pancreatitis y reacciones de leucoaglutinación) o vasculares pulmonares (p. ej., edema pulmonar por grandes altitudes y neurógeno). La radiografía torácica suele mostrar un corazón de tamaño normal e infiltrados alveolares difusos; son atípicos los derrames pleurales. La hipoxemia en el edema pulmonar no cardíaco suele precisar tratamiento con altas concentraciones de oxígeno.



Para una revisión más detallada, véase Schwartzstein RM: Disnea, cap. 33, p. 277, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 40

Cianosis



La coloración violácea de la piel, de las membranas mucosas o de ambas, por lo general se debe a una cantidad elevada de hemoglobina reducida [>40 g/L (>4 g/100 ml)] en los vasos capilares. Los datos son más aparentes en los labios, lechos ungueales, oídos y eminencias malares.

■ CIANOSIS CENTRAL

Resulta de la desaturación arterial o presencia de hemoglobina anormal. Por lo general es evidente cuando la saturación arterial es $\leq 85\%$ o $\leq 75\%$ en individuos de piel oscura. Las causas incluyen:

1. *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.
2. *Derivación vascular anatómica*: desviación de la sangre venosa desaturada hacia la circulación arterial por una cardiopatía congénita o una fístula pulmonar AV.
3. *Reducción del O_2 inspirado*: cianosis con ascenso a una altitud $>4\,000$ metros ($>13\,000$ ft).
4. *Hemoglobinas anormales*: metahemoglobinemia, sulfhemoglobinemia y hemoglobinas mutantes con una afinidad reducida por el oxígeno (véase Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed. cap. 104).

■ CIANOSIS PERIFÉRICA

Ocurre con saturación de O_2 arterial normal con una mayor extracción de O_2 del lecho capilar al disminuir la circulación circunscrita. Los factores causantes incluyen vasoconstricción por exposición al frío, gasto cardíaco reducido (p. ej., estado de choque, [cap. 12](#)), insuficiencia cardíaca ([cap. 133](#)) y vasculopatías periféricas ([cap. 135](#)) con obstrucción

CUADRO 40-1 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 cardíaco reducido

Exposición al frío

Redistribución de la sangre desde las extremidades

Obstrucción arterial

Obstrucción venosa

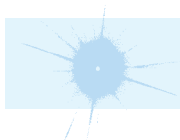
arterial o vasoespasmo (**cuadro 40-1**). La hipertensión venosa local (p. ej., tromboflebitis) o central (p. ej., pericarditis constrictiva) acentúa la cianosis.

**ESTUDIO DEL
PACIENTE****Cianosis**

- Interrogar sobre la duración (la cianosis desde el nacimiento sugiere una cardiopatía congénita) y las exposiciones (a fármacos o sustancias químicas que generan hemoglobinas anormales).
- Distinguir 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.
- Buscar dedos hipocráticos (en palillo de tambor), esto es, hipertrofia selectiva del tercio distal de los dedos de las manos y pies, por proliferación de tejido conjuntivo. Esta anomalía puede ser hereditaria, idiopática o adquirida y acompaña a diversas enfermedades como el cáncer pulmonar, 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 neumo-

patías (absceso pulmonar, fistulas pulmonares AV, pero *no* en la neumopatía obstructiva no complicada).

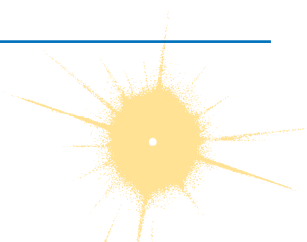
- Examinar el tórax en busca de evidencia de neumopatía, edema pulmonar o soplos relacionados con una cardiopatía congénita.
- Si la cianosis se localiza en una extremidad, buscar obstrucción vascular periférica.
- Obtener gases en sangre arterial para medir la saturación general de O₂. Repetir mientras el paciente inhala O₂ al 100%; si la saturación no se eleva por arriba de 95%, probablemente se trata de una derivación intravascular de sangre que se desvía de los pulmones (p. ej., derivación intracardiaca de derecha a izquierda).
- Buscar hemoglobinas anormales mediante electroforesis de hemoglobina, espectroscopia y concentración de metahemoglobina.



Para una revisión más detallada, véase Loscalzo J: Hipoxia y cianosis, cap. 35, p. 287, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 41

Tos y hemoptisis



TOS

■ ETIOLOGÍA

La tos aguda, que se define como una duración <21 días, suele estar relacionada con infecciones respiratorias, broncoaspiración o inhalación de sustancias irritantes de las vías respiratorias. La tos subaguda (presente por tres a ocho semanas) suele estar relacionada con inflamación persistente por un episodio de traqueobronquitis. La tos crónica (>8 semanas de duración) puede ser causada por muchas enfermedades pulmonares y cardíacas. La bronquitis crónica relacionada con el tabaquismo de cigarrillos es una causa frecuente. Si las radiografías torácicas y la exploración física no muestran datos relevantes, otras causas frecuentes de tos crónica son tos como variante asmática, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), goteo posnasal relacionado con sinusitis y fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). La irritación de las membranas timpánicas y la bronquitis eosinofílica crónica también pueden causar tos crónica con radiografías torácicas normales. La tos ineficaz puede predisponer a infecciones respiratorias graves a consecuencia de dificultades para despejar las secreciones respiratorias bajas; las secreciones respiratorias anormales (p. ej., por bronquiectasia) o la traqueomalacia pueden contribuir. La debilidad o el dolor que limitan la utilización de los músculos abdominales e intercostales también pueden desencadenar tos ineficaz.

■ VALORACIÓN CLÍNICA

Los antecedentes clave comprenden factores que desencadenan el inicio de la tos, los determinantes del aumento o la disminución de la tos y la producción de esputo. Se deben valorar los síntomas de enfermedad nasofaríngea, como goteo posnasal, estornudos y rinorrea. La pirosis, disfonía y eructos frecuentes pueden indicar reflujo gastroesofágico. La tos como variante asmática se sospecha cuando se observa la relación del inicio de la tos con factores desencadenantes del asma. La administración de inhibidores de la ACE, pero no los antagonistas de los receptores de angiotensina, pueden causar tos mucho tiempo después de iniciado el tratamiento.

En la exploración física, se deben valorar los signos de trastornos cardiopulmonares, tales como ruidos pulmonares adventicios e hipocratismo digital. Se realiza la exploración de vías nasales, pared faríngea posterior, conductos auditivos y membranas timpánicas.

La valoración de laboratorio debe incluir radiografías torácicas. La espirometría con pruebas mediante broncodilatadores permite valorar la obstrucción reversible del flujo respiratorio. Con la espirometría normal, las pruebas de exposición a metacolina se pueden utilizar para valorar el asma. Se debe remitir esputo para cultivos bacterianos sistemáticos y posiblemente micobacterianos. El estudio citológico del esputo puede revelar células malignas en el carcinoma pulmonar y eosinófilos en la bronquitis eosinofílica. Se pueden utilizar sondas de pH esofágicas para valorar el GERD. Se considera la CT torácica en pacientes con radiografías torácicas normales que no mejoran con el tratamiento. La valoración de la hemoptisis se describe más adelante.

TRATAMIENTO Tos crónica

En los pacientes con tos crónica y radiografías torácicas normales, el tratamiento empírico se dirige a la causa más probable con base en los antecedentes y la exploración física. Si fracasa el tratamiento dirigido a una causa empírica, se puede valorar el tratamiento empírico de una causa alternativa. El tratamiento del goteo posnasal puede consistir en antihistamínicos, corticoesteroides nasales o antibióticos. El reflujo gastroesofágico se puede tratar con antiácidos, antagonistas de los receptores de histamina tipo 2 o inhibidores de la bomba de protones. La variante de asma con tos se trata con los glucocorticoides señalados y con agonistas β inhalados según sea necesario. Los pacientes con inhibidores de la ACE han de recibir durante un mes una prueba de suspensión de tales fármacos. La bronquitis eosinofílica crónica a menudo mejora con el tratamiento mediante glucocorticoide inhalado. El tratamiento sintomático de la tos puede comprender narcóticos como la codeína; sin embargo, puede sobrevenir somnolencia, estreñimiento y adicción. El dextrometorfano y el benzonatato tienen menos efectos secundarios pero una eficacia reducida.

HEMOPTISIS

■ ETIOLOGÍA

La hemoptisis, que es la expectoración de sangre de las vías respiratorias, se debe distinguir de la sangre expectorada que se origina en la nasofaringe y el tubo digestivo. La bronquitis aguda es la causa más frecuente de hemoptisis en Estados Unidos; la tuberculosis es la causa principal en todo el mundo.

La hemoptisis que se origina en los alvéolos se conoce como hemorragia alveolar difusa (DAH). La DAH puede ser causada por enfermedades inflamatorias como son granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso diseminado y enfermedad de Goodpasture. En los primeros 100 días después del trasplante de médula ósea, la DAH inflamatoria puede causar hipoxemia grave. La DAH no inflamatoria suele deberse a lesiones por inhalación a consecuencia de exposiciones a sustancias tóxicas, como inhalación de humo o de cocaína.

La hemoptisis muy a menudo se origina en bronquios de calibre pequeño a mediano. Puesto que el origen de la hemorragia suelen ser las arterias bronquiales, cabe la posibilidad de una hemorragia rápida. La hemoptisis de las vías respiratorias suele deberse a mayor riesgo de hemoptisis; la neumonía puede causar hemoptisis, sobre todo si sobreviene cavitación (p. ej., tuberculosis) o neumonía necrosante (p. ej., *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*). La paragonimiosis, una infección helmíntica frecuente en pacientes del sureste de Asia y de China, puede causar hemoptisis y se debe distinguir de la tuberculosis. Aunque sólo 10% de los pacientes con carcinoma pulmonar tienen hemoptisis en el diagnóstico, las neoplasias malignas que se presentan en las vías respiratorias centrales (p. ej., carcinoma microcítico y tumores carcinoides) a menudo producen hemoptisis. Las neoplasias malignas que producen metástasis a los pulmones pueden causar hemoptisis con menor frecuencia.

Las fuentes vasculares pulmonares de la hemoptisis son insuficiencia cardíaca congestiva, que casi siempre produce un esputo color de rosa espumoso. La embolia pulmonar con infarto y las malformaciones arteriovenosas pulmonares son causas vasculares pulmonares adicionales que deben considerarse.

■ VALORACIÓN CLÍNICA

Los métodos para valorar y tratar la hemoptisis se muestran en la [figura 41-1](#). Con la anamnesis se establece si el origen de la hemorragia es del aparato respiratorio o una fuente alternativa (p. ej., nasofaringe o tubo digestivo alto). Se calcula la cantidad de sangre expectorada, ya que influye en la urgencia de la valoración y el tratamiento. La hemoptisis masiva, definida en forma variable como 200 a 600 ml en las primeras 24 h, precisa tratamiento de urgencia. Se valora la presentación de secreciones purulentas o espumosas. Asimismo, se confirma un antecedente de episodios de hemoptisis y tabaquismo de cigarrillos. Se valora la fiebre y los calosfríos como posibles indicadores de infección aguda. Se debe determinar la inhalación reciente de drogas ilícitas u otras toxinas.

La exploración física debe incluir valoración de las fosas nasales para la epistaxis y valoración del corazón y los pulmones. El edema del pie podría indicar insuficiencia cardíaca congestiva cuando es simétrico y trombosis de venas profundas con la embolia pulmonar si es asimétrico. El hipocratismo digital podría indicar cáncer pulmonar o bronquiectasia. La valoración de signos vitales y de saturación de oxígeno proporciona información sobre la estabilidad hemodinámica y la dificultad respiratoria.

Se realiza la valoración radiográfica con una radiografía torácica. La CT del tórax es útil para valorar bronquiectasias, neumonía, cáncer pulmonar y embolia pulmonar. Los estudios de laboratorio comprenden un hemograma completo y pruebas de coagulación; se debe valorar la función renal y el análisis de orina, con pruebas sanguíneas adicionales como ANCA, anti-GBM y ANA si se sospecha una hemorragia alveolar difusa. El esputo se envía para tinción de Gram y cultivo sistemático y también para frotis de AFB y cultivo.

A menudo es necesaria la broncoscopia para completar la valoración. En la hemoptisis masiva puede ser necesaria la broncoscopia rígida.

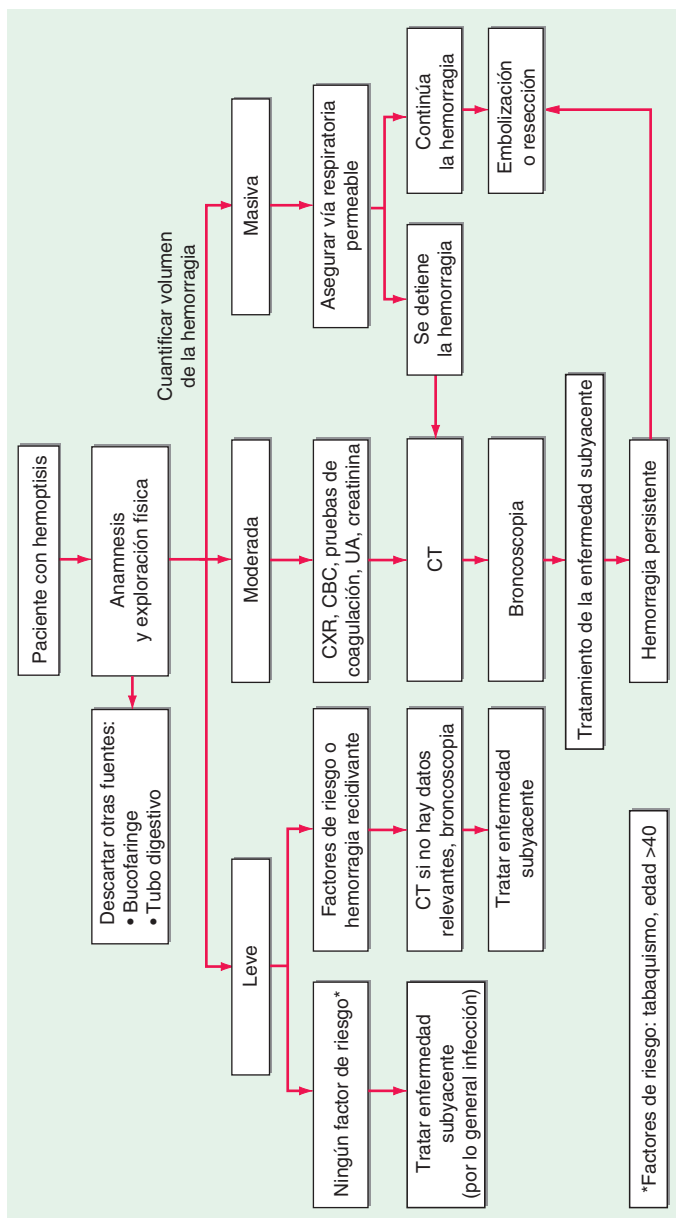
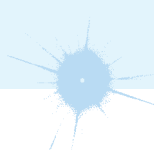


FIGURA 41-1 Algoritmo para la valoración de la hemoptisis. CBC, biometría hemática completa; CT, tomografía computadorizada; CXR, radiografía torácica; UA, análisis de orina. (De Kritek *P and Fanita C: Harrison. Principios de medicina interna*, 18ª ed.)

TRATAMIENTO

Hemoptisis

Como se ve en la figura 41-1, la hemoptisis masiva requerir intubación endotraqueal y ventilación mecánica para lograr la estabilización de la vía respiratoria. Si se identifica el origen de la hemorragia, el aislamiento del pulmón sangrante con un bloqueante endobronquial o una sonda endotraqueal de doble luz es óptimo. Se coloca al paciente en una posición tal que la hemorragia quede en el lado de abajo. Si persiste la hemorragia, puede ser útil la embolización arterial bronquial mediante angiografía; pero, el riesgo de embolización de la arteria raquídea es un efecto adverso potencial importante. Como último recurso, se puede valorar la resección quirúrgica para detener la hemorragia. Es conveniente la supresión de la tos, por lo general con narcóticos.

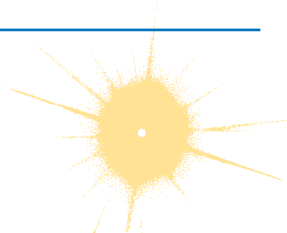


Para una revisión más detallada, véase Kritek P. Fanta C: Tos y hemoptisis, cap. 34, pág. 282, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 42

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 necesaria la retención renal de 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 por varias horas,

y el edema pulmonar por lo general son de origen cardíaco. 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 cardíaca congestiva.

En la *insuficiencia cardíaca congestiva* (CHF), el gasto cardíaco 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 noradrenalina y de la angiotensina II e hiperaldosteronismo secundario.

En la *cirrosis*, las fistulas arteriovenosas y la vasodilatación periférica, provocan hipoperfusión renal, resultando retención de Na. La ascitis se acumula cuando la mayor resistencia vascular intrahepática genera hipertensión portal. Como en la insuficiencia cardíaca, los efectos de cantidades excesivas de noradrenalina, angiotensina II y aldosterona intrarrenales y circulantes causan retención. Asimismo, la hipoalbuminemia y la elevación de la presión abdominal también facilitan el edema de las extremidades inferiores.

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 tasa de filtración glomerular. La hipoalbuminemia pronunciada [<25 g/L (2.5 g/100 ml)] por cualquier

CUADRO 42-1 Medicamentos que provocan la formación de edema

Antiinflamatorios no esteroideos

Antihipertensivos

Vasodilatadores arteriales/arteriolas directos

Hidralazina

Clonidina

Metildopa

Guanetidina

Minoxidil

Antagonistas de los conductos de 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.

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* (cuadro 42-1).

TRATAMIENTO**Edema**

La medida principal es identificar y corregir la causa de fondo del edema (fig. 42-1).

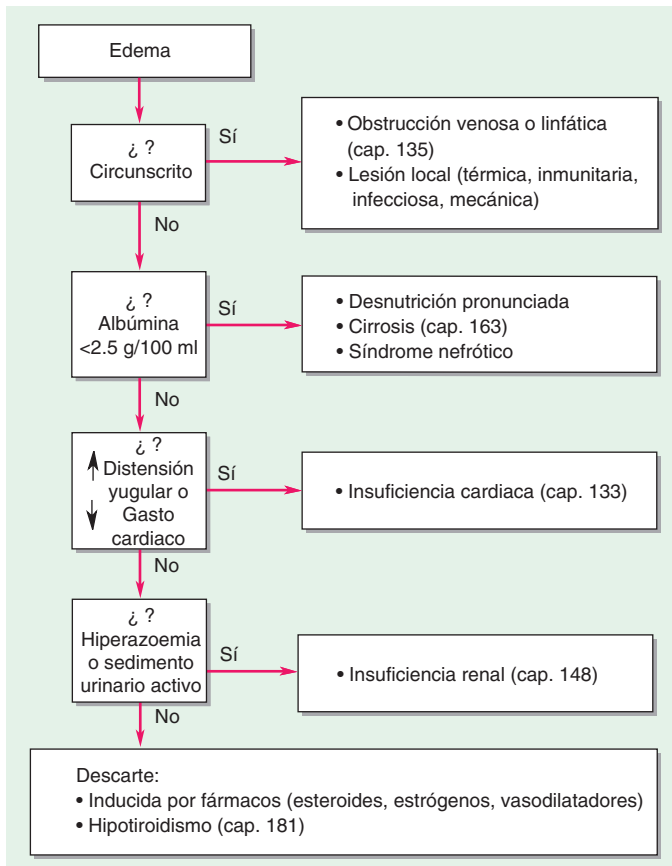


FIGURA 42-1 Valoración diagnóstica del edema. (Del cap. 49, HMOM-17.)

CUADRO 42-2 Diuréticos para el edema

Fármaco	Dosis usual	Comentarios
De asa (pueden administrarse PO o IV)		
Furosemida	20–120 mg c/24 h o c/12 h	Acción corta, potentes, efectivos con GFR baja
Bumetanida	0.5–2 mg c/24 h o c/12 h	Mejor absorción con la forma oral que la furosemida, pero efecto de menor acción
Torsemida	20–200 mg c/24 h	Mejor absorción con la forma oral que la furosemida, efecto de mayor duración
Distales, perdedores de potasio		
Hidroclorotiazida	12.5–25 mg c/24 h	Causa hipopotasemia; requiere GFR >25 ml/min
Clortalidona	12.5–25 mg c/24 h	Acción prolongada (~ 72 h); hipopotasemia
Metolazona	1–5 mg c/24 h	Acción prolongada; hipopotasemia; efectiva con GFR baja, sobre todo cuando se combina con un diurético de asa
Distales, ahorradores de potasio		
Espironolactona	12.5–100 mg c/24 h	Hiperpotasemia; acidosis; bloquea la aldosterona; ginecomastia, impotencia, amenorrea; el inicio tarda 2–3 días; evitar el uso en insuficiencia renal o en combinación con inhibidores de la ACE o suplementos de potasio
Eplerenona	25–50 mg c/24 h	Efectos secundarios similares a la espironolactona, pero es más específico para el receptor mineralocorticoide; menor incidencia de ginecomastia y amenorrea
Amilorida	5–10 mg c/24 h o c/12 h	Hiperpotasemia; una vez al día; menos potente que la espironolactona
Triamtireno	100 mg c/12 h	Hiperpotasemia; menos potente que la espironolactona; cálculos renales

Abreviaturas: ACE, enzima inhibidora de angiotensina; GFR, tasa de filtración glomerular.

Fuente: Del cap. 49, HMOM-17.

La restricción de sodio en la alimentación (<500 mg diarios) evita la formación ulterior de edema. El reposo en cama mejora la respuesta a la limitación de sodio en la insuficiencia cardíaca y en la cirrosis. Las medias elásticas y la elevación de las extremidades inferiores edematosas ayudan a movilizar el líquido intersticial. En caso de hiponatremia pronunciada (<132 mmol/L), también se debe reducir el consumo de agua (<1 500 ml diarios). Los diuréticos (**cuadro 42-2**) están indicados para el edema periférico pronunciado, edema pulmonar, CHF, poca restricción de sal en la alimentación. En el **cuadro 42-3** 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.

CUADRO 42-3 Complicaciones de los diuréticos

Frecuentes	Poco frecuentes
Hipovolemia	Nefritis intersticial (tiazidas, furosemda)
Hiperazoemia prerrenal	Pancreatitis (tiazidas)
Pérdida de potasio	Sordera (diuréticos de asa)
Hiponatremia (tiazidas)	Anemia, leucopenia, trombocitopenia (tiazidas)
Alcalosis metabólica	
Hipercolesterolemia	
Hiper glucemia (tiazidas)	
Hiperpotasemia (con conservación de potasio)	
Hipomagnesemia	
Hiperuricemia	
Hipercalcemia (tiazidas)	
Molestias digestivas	
Eritema (tiazidas)	

Fuente: Del cap. 49, HMOM-17.

En la CHF ([cap. 133](#)), evite la diuresis excesiva porque provoca un descenso del gasto cardíaco con hiperazoemia prerrenal. Evite también la hiperpotasemia inducida por diuréticos, que predispone a intoxicación digitalica.

En la *cirrosis* y otras causas hepáticas de edema, el diurético de elección es la espironolactona, pero en ocasiones causa acidosis e hiperpotasemia. También se pueden añadir tiazidas o dosis pequeñas de diuréticos de asa. No obstante, la hipovolemia puede causar insuficiencia renal. La diuresis excesiva genera hiponatremia, hipopotasemia y alcalosis, que empeoran la encefalopatía hepática ([cap. 165](#)).

Para una revisión más detallada, véase Braunwald E, Loscalzo J: Edema, cap. 36, p. 290, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 43

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 situaciones menos agudas puede adoptarse una estrategia más detallada y prolongada. En el [cuadro 43-1](#) se enumeran las causas más frecuentes de dolor abdominal.

CUADRO 43-1 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 visceral: 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 (lito renal, coágulo hemático), (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, pseudoquistes, absceso, tumor), ovario (hemorragia intraquistica, 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), psicógeno

Dolor referido: de corazón, pulmones, esófago, genitales (p. ej., isquemia cardíaca, neumonía, neumotórax, embolia pulmonar, esofagitis, espasmo o rotura esofágico)

ESTUDIO DEL PACIENTE

Dolor abdominal

Anamnesis: La historia clínica es crucial para el diagnóstico. Los datos de la exploración física pueden ser irrelevantes o confusos, y los resultados de los estudios de laboratorio o radiográficos requieren tiempo y en ocasiones son inútiles.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL DOLOR ABDOMINAL

Duración y patrón: Estos elementos ofrecen señales sobre la naturaleza y 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. Aquél 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 exagera 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: 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: Se busca 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), constipación (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 viral).

Factores predisponentes: Interrogar sobre los antecedentes familiares (enfermedades inflamatorias, tumores, pancreatitis), hipertensión y aterosclerosis (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 cardíaca, 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, electrolitos 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: Ecografía abdominal (para visualizar conductos biliares, vesícula biliar, hígado, páncreas y riñones); tomografía computadorizada (CT) para identificar tumores, 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 bari-tada); endoscopia de tubo digestivo alto, sigmoidoscopia o colonoscopia; colangiografía (endoscópica, percutánea o por resonancia magnética (MRI), 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 que se acompaña 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 (sobretudo de un aneurisma aórtico), ulceración, septicemia abdominal, cetoacidosis y crisis suprarrenal.

■ ANAMNESIS BREVE Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Los datos más importantes de la historia clínica son edad, momento y actividad que realizaba el paciente al inicio del dolor, 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 engañosa en la deshidratación), recuento leucocitario con diferencial, gases arteriales, electrolitos séricos, nitrógeno de urea en sangre (BUN), 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 deben incluir placa simple de abdomen en decúbito dorsal 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 evidenciar datos de hemorragia o peritonitis. La ecografía abdominal (si 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 trasladarse de inmediato para una exploración quirúrgica. Si el paciente se encuentra estable desde el punto de vista hemodinámico, el siguiente punto es buscar rigidez abdominal; ésta casi siempre se debe a perforación u obstrucción. Tal diagnóstico en general se establece mediante 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 cardíaco 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 cualesquiera 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 posibilidades 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.

TRATAMIENTO Dolor abdominal agudo y grave

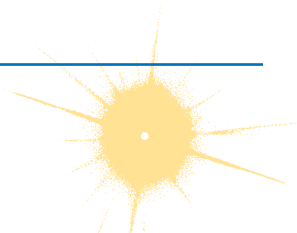
La prioridad es administrar líquidos intravenosos, corregir los desequilibrios acidobásicos que ponen en riesgo la vida, y valorar la necesidad de una cirugía de urgencia; el seguimiento cuidadoso con valoración frecuente (cuando sea posible, por la misma persona) resulta esencial. Es necesario aliviar 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 una revisión más detallada, véase Silen W: Dolor abdominal, cap. 13 p. 108, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 44

Náuseas, vómito e indigestión



NÁUSEAS Y VÓMITO

El término *náusea* 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 intraabdominal por contracción de los músculos abdominales y diafragmáticos. La elevación de la presión intratorácica desplaza el material hasta la boca. La elevación refleja el 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 regula el acto físico de vomitar.

ETIOLOGÍA

Las náuseas y el vómito son manifestaciones de muchas enfermedades ([cuadro 44-1](#)).

CUADRO 44-1 Causas de náuseas y vómito

Intraperitoneales	Extraperitoneales	Fármacos/trastornos metabólicos
Trastornos obstructivos	Enfermedades cardiopulmonares	Fármacos
Obstrucción pilórica	Miocardiopatía	Quimioterapia para cáncer
Obstrucción del intestino delgado	Infarto al miocardio	Antibióticos
Obstrucción de colon	Problemas del laberinto	Antiarrítmicos
Síndrome de la arteria mesentérica superior	Cinetosis	Digoxina
Infecciones intestinales	Laberintitis	Hipoglucemiantes orales
Virales	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
Alteración de la función sensitivomotora	Anorexia y bulimia nerviosa	Toxinas
Gastroparesia	Depresión	Insuficiencia hepática
Seudoobstrucción intestinal	Vómito posoperatorio	Etolol
Reflujo gastroesofágico		
Náusea idiopática crónica		
Vómito funcional		
Síndrome del vómito cíclico		
Cólico biliar		
Radiación abdominal		

■ VALORACIÓN

La anamnesis, 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 fistula 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 tinnitus 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 CT 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, hipopotasemia y neumonitis por aspiración.

TRATAMIENTO Náuseas y 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 secundarios. Los antihistamínicos como la meclizina y dimenhidrinato son eficaces 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 eficaces para las náuseas y vómitos leves, pero la sedación, hipotensión y síntomas de Parkinson son efectos secundarios frecuentes. Los antagonistas dopaminérgicos como metoclopramida son mejores que las fenotiacinas para el tratamiento de las náuseas y vómito excesivos y son útiles, en especial, en el tratamiento de la gastroparesia. La metoclopramida IV es eficaz como profilaxis contra las náuseas cuando se administra antes de la quimioterapia. El ondansetrón y granisetron, bloqueadores de los receptores de serotonina, y los glucocorticoides se utilizan en el tratamiento de la náusea y vómito que acompañan a los antineoplásicos para el cáncer. El aprepitant, antagonista de los receptores de neurokinina, es beneficioso para las náuseas que provocan ciertos medicamentos eméticos como el cisplatino. La eritromicina es eficaz 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 enfermedad 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 de 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 presenta diario. 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 a causa de 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

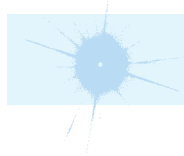
La presencia de disfagia, odinofagia, pérdida de peso inexplicable, vómito recurrente que provoca deshidratación, sangre oculta o macroscópica o un tumor palpable o adenopatía, son señales importantes que requieren una valoración radiográfica, endoscópica o quirúrgica dirigida. Por lo general los pacientes con tales señales reciben tratamiento empírico. En personas mayores de 45 años, se busca *H. pylori*. Cuando es positivo, se indica 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 endoscopia del tubo digestivo alto.

TRATAMIENTO

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, tabaquismo, cafeína, alcohol, chocolate, alimentos grasos, jugos cítricos y NSAID. Los antiácidos se utilizan ampliamente. En los estudios clínicos se ha observado que los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) son más eficaces que los bloqueadores de los receptores de la histamina (ranitidina) en los pacientes con y sin erosiones esofágicas. En el [capítulo 158](#) 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.

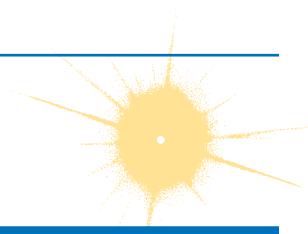
Las técnicas quirúrgicas (funduplicatura de Nissen, técnica de Belsey), funcionan mejor en personas jóvenes cuyos síntomas han mejorado con los inhibidores de la bomba de protones o que necesitan tratamiento por el resto de la vida. También se pueden utilizar en los pacientes que son resistentes al tratamiento médico. En los estudios clínicos no ha sido posible demostrar la superioridad de uno sobre el otro.



Para una revisión más detallada, véase Hasler WL: Náusea, vómito e indigestión, cap. 39, p. 301, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 45

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 lumbinales (p. ej., bolo alimenticio grande, cuerpo extraño), intrínsecas al esófago (inflamación, membranas y anillos, estenosis, tumores) o extrínsecas al esófago (espondilitis cervical, crecimiento tiroideo o tumoración mediastínica, compresión vascular). Las anomalías 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 pares 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).

ESTUDIO DEL PACIENTE

Disfagia

La anamnesis puede aportar un diagnóstico presuntivo en cerca de 80% de los pacientes. La dificultad únicamente 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 esofagografía con biopsia endoscópica. El trago de bario y los estudios de motilidad esofágica permiten demostrar la presencia de disfagia motora. La [figura 45-1](#) presenta un algoritmo que muestra una estrategia para valorar pacientes con disfagia.

■ 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, apoplejía, parálisis bulbar, parálisis pseudobulbar.

■ 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 cardíaco del no cardíaco. Descátese primero la enfermedad cardíaca. 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

Se considera una prueba terapéutica contra el reflujo (omeprazol); si no hay respuesta, se realiza vigilancia ambulatoria del pH luminal por 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. Se considera la valoración psiquiátrica en algunos casos.

TRASTORNOS POR MOTILIDAD ESOFÁGICA

Es posible que los pacientes tengan un espectro de hallazgos manométricos que van desde anomalías 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: primaria (idiopática) o secundaria por enfermedad de Chagas, linfoma, carcinoma, pseudoobstrucción 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.

TRATAMIENTO

Acalasia

La dilatación neumática con globo es eficaz 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 eficaz, pero su efecto dura sólo alrededor de 12 meses. La miotomía del LES (procedimiento de Heller) es beneficiosa, pero 10 a 30% de los pacientes desarrolla reflujo gastroesofágico. La nifedipina, 10 a 20 mg, o el dinitrato de isosorbide, 5 a 10 mg sublinguales antes de las comidas, pueden evitar 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, pseudodivertículos 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.

TRATAMIENTO Trastornos espásticos

Por lo general, los anticolinérgicos tienen poco valor; los nitratos (dinitrato de isosorbide, 5 a 10 mg VO antes de las comidas) y los antagonistas del calcio (nifedipina, 10 a 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 estenosis consecuentes. El tratamiento de la GERD se trata en el capítulo 44.

INFLAMACIÓN ESOFÁGICA**■ ESOFAGITIS VIRAL**

Los herpesvirus I y II, 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.

TRATAMIENTO Esofagitis viral

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 a 10 mg/kg IV c/8 h por 10 a 14 días, luego 200 a 400 mg VO cinco veces al día por una semana o valaciclovir 1 g VO tres veces al día por siete días. 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 eficaz al tratamiento parenteral. En los sujetos que no responden, a veces es efectivo foscarnet, 90 mg/kg IV c/12 h por 21 días.

■ ESOFAGITIS POR *CANDIDA*

En sujetos inmunocomprometidos y en aquellos con neoplasias malignas, diabetes, hipoparatiroidismo, hemoglobinopatía, SLE, lesión esofágica corrosiva, la infección esofágica por *Candida* puede manifestarse con odinofagia, disfagia y por 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 KOH potasio se observan las hifas características. En aquellos con sida, el desarrollo de síntomas obliga a una prueba terapéutica.

TRATAMIENTO Esofagitis por *Candida*

Las opciones eficaces 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, 200 mg VO el día 1 después 100 mg diariamente por una a

dos semanas; las alternativas incluyen itraconazol, 200 mg VO c/12 h, o cetoconazol, 200 a 400 mg VO c/24 h; a menudo es necesario el tratamiento a largo plazo. Es probable que los pacientes con respuesta deficiente sí respondan a dosis más altas de fluconazol (400 mg/día) o a la anfotericina, 10 a 15 mg IV c/6 h hasta una dosis total de 300 a 500 mg.

■ ESOFAGITIS RELACIONADA CON FÁRMACOS

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.

TRATAMIENTO

Esofagitis relacionada con fármacos

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 observa 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. Pueden encontrarse elevadas las concentraciones de IL-5 y quimiocina del timo y de activación regulada (TARC). 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*, úlceras esofágicas idiopáticas y úlceras gigantes (posible efecto citopático del VIH). A veces, las úlceras responden a los glucocorticoides sistémicos.

Para una revisión más detallada, véase Hirano I, Kahrilas PJ: Disfagia, cap. 38, p. 297 y Kahrilas PJ, Hirano I: Enfermedades del esófago, cap. 292, p. 2427, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 46

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 a 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 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$; 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 NUTRIENTES

1. *Intestino delgado proximal*: hierro, calcio, folato, grasas (después de hidrólisis de triglicéridos a ácidos grasos por acción de lipasa y colipasa pancreáticas), proteínas (después de hidrólisis por peptidasas pancreática e intestinal), carbohidratos (después de hidrólisis por efecto de amilasas y disacaridasas); los triglicéridos se absorben como micelas después de su solubilización mediante sales biliares; los aminoácidos y dipéptidos se absorben mediante transportadores específicos; los azúcares, por transporte activo.
2. *Intestino delgado distal*: vitamina B_{12} , sales biliares, agua.
3. *Colon*: agua, electrolitos.

■ 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 nutrientes. 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

■ FISIOLÓGICA

Formalmente se define como un gasto fecal >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; el desequilibrio 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 esprue 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 viral, bacteriana o protozoaria, enfermedad celiaca, esprue 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 desequilibrio osmolal <40 . Las causas incluyen infecciones virales (p.

ej., rotavirus, virus Norwalk), infecciones bacterianas (p. ej., cólera, *Escherichia coli* enterotoxigénica, *Staphylococcus aureus*), protozoarios (*Giardia*, *Isospora*, *Cryptosporidium*), trastornos relacionados con sida (incluyen micobacterianos e inducidos por VIH), fármacos (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 colagénica y microscópica, diarrea por cólera (por malabsorción ileal de sales biliares).

■ DIARREA EXUDATIVA

Inflamación, necrosis, y desprendimiento de la mucosa colónica; puede incluir un componente de diarrea secretora por 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, antineoplásicos 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 (especial, 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 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 electrolitos; ocurre en forma espontánea por fístulas enteroentéricas (sobre todo, gastrocómicas).

■ VALORACIÓN POR ANAMNESIS

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 por lo demás normales. Es indispensable una anamnesis cuidadosa. 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 virales 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 malab-

CUADRO 46-1 Causas infecciosas de diarrea en pacientes con sida

Patógenos no oportunistas	Patógenos oportunistas
<i>Shigella</i>	Protozoarios: <i>Cryptosporidium</i>
<i>Salmonella</i>	<i>Isospora belli</i>
<i>Campylobacter</i>	Microsporidiosis
<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Blastocystis hominis</i>
<i>Chlamydia</i>	Virus: Citomegalovirus
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Herpes simple
<i>Treponema pallidum</i> y otras espiroquetas	Adenovirus
<i>Giardia lamblia</i>	VIH
	Bacterias: Complejo <i>Mycobacterium avium</i>

sorción, 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 inmunodepresión ([cuadro 46-1](#)).

■ 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 viral. 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 B₁₂ y de folato). En el [cuadro 46-2](#) se presentan las preguntas para los pacientes con diarrea crónica.

CUADRO 46-2 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. ¿Se identifica alguna tumoración o dolor a la palpación en el abdomen?
4. ¿Existe alguna anomalía en la mucosa rectal, defectos rectales o alteración de la función del esfínter anal?
5. ¿Hay manifestaciones mucocutáneas de enfermedad sistémica, como dermatitis herpetiforme (enfermedad celiaca), eritema nodoso (colitis ulcerativa), rubor (carcinoma) 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 prueba en busca de huevecillos y parásitos son componentes importantes en 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, infecciones o isquemia). La tinción de Gram de heces será 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 desequilibrio osmolal fecal >40 , donde el desequilibrio osmolal fecal = $\text{osmoles}_{\text{séricos}} [2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+)_{\text{fecales}}]$.

■ 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 pseudomembranosa, 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, fistula o trastornos en la motilidad.

TRATAMIENTO

Diarrea

En la [figura 46-1](#) se presenta el algoritmo para el tratamiento de enfermedades diarreicas agudas. El tratamiento sintomático incluye rehidratación vigorosa (IV o con soluciones orales de glucosa y electrolitos), restitución de electrolitos, agentes para unión con los compuestos de efecto osmótico (p. ej., caolina-pectina) y opioides para disminuir la motilidad intestinal (p. ej., loperamida, difenoxilato; los opioides están contraindicados en las diarreas infecciosas o inflamatorias. En la [figura 46-2](#) se presenta una estrategia para el tratamiento de la diarrea crónica.

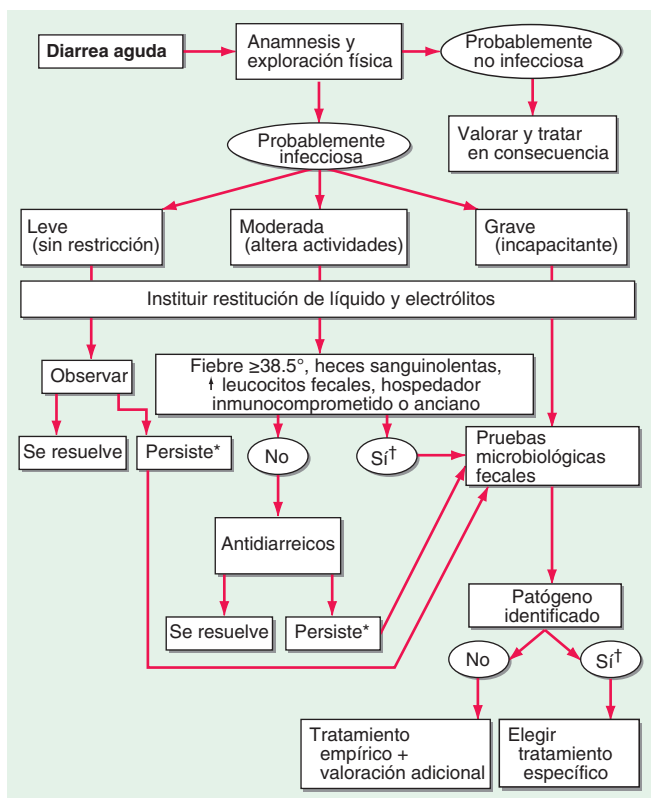


FIGURA 46-1 Algoritmo para el tratamiento de la diarrea aguda. Antes de la valoración, considere el tratamiento empírico con (*) metronidazol y con (†) quinolona.

SÍNDROMES DE MALABSORCIÓN

La malabsorción intestinal de los nutrientes ingeridos puede ocasionar diarrea osmótica, esteatorrea o deficiencias específicas (p. ej., hierro, folato, vitaminas B₁₂, A, D, E y K). El **cuadro 46-3** 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.

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.

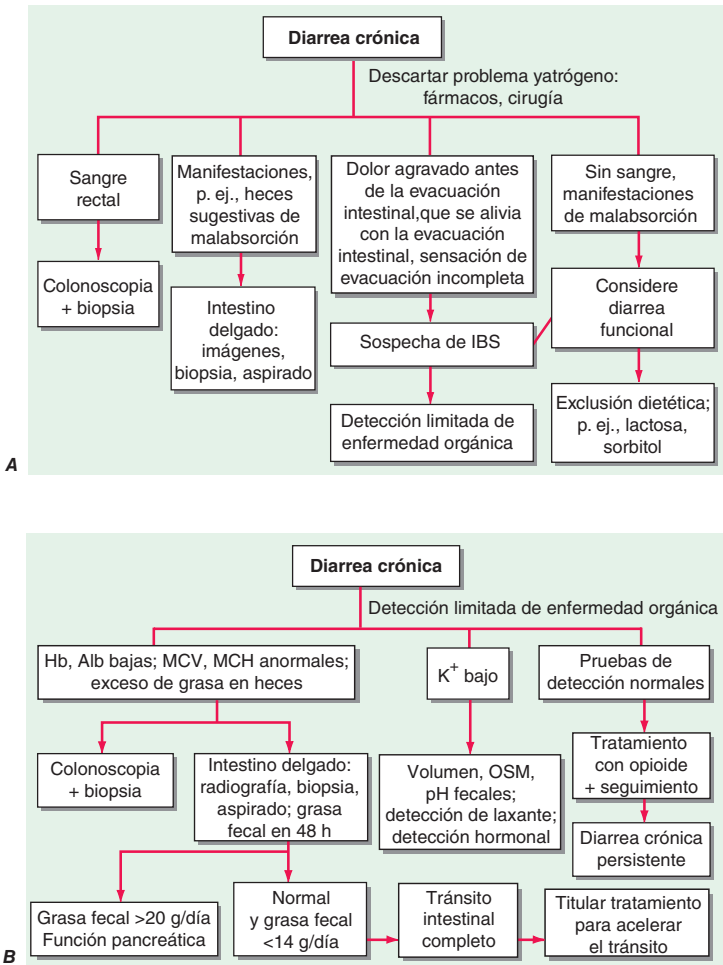


FIGURA 46-2 Algoritmo para el tratamiento de la diarrea crónica según los síntomas o manifestaciones acompañantes (A) o basado en una detección limitada de enfermedad orgánica (B). IBS, síndrome de intestino irritable; Hb, hemoglobina; Alb, albúmina; MCV, volumen corpuscular medio; MCH, hemoglobina corpuscular media; OSM, osmolalidad. (Reimpresa a partir de M Camilleri: *Clin Gastro Hepatol*, 2004;2:198.)

■ CAUSAS ESPECÍFICAS

Motilidad colónica alterada por disfunción neurológica (diabetes mellitus, lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, enfermedad de Chagas, enfermedad de Hirschsprung, pseudoobstrucción intestinal idiopática crónica, megacolon idiopático), esclerodermia, fármacos (p. ej., anticolinérgicos, opioides, antiácidos con aluminio o calcio, antagonistas

CUADRO 46-3 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, fistula gastrocólica, derivación yeyunoileal.

Obstrucción linfática: linfoma, enfermedad de Whipple, linfangiectasia intestinal.

Enfermedad vascular: pericarditis constrictiva, insuficiencia cardíaca del lado derecho, insuficiencia mesentérica arterial o venosa.

Enfermedad mucosa: infección (sobre todo *Giardia*, enfermedad de Whipple, esprue tropical), enfermedades inflamatorias (sobre todo enfermedad de Crohn), enteritis por radiación, enteritis eosinofílica, yeyunitis ulcerativa, mastocitosis, esprue tropical, trastornos infiltrativos (amiloidosis, esclerodermia, linfoma, esprue colagenoso, colitis microscópica), anormalidades bioquímicas (enteropatía sensible al gluten, deficiencia de disacaridasa, hipogammaglobulinemia, abetalipoproteinemía, deficiencias para el transporte de aminoácidos), trastornos endocrinos (diabetes mellitus, hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipertiroidismo, síndrome de Zollinger-Ellison, síndrome carcinoide).

de los conductos del calcio, complementos de hierro, sucralfato), hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hipopotasemia, hipercalcemia, deshidratación, causas mecánicas (tumores colorrectales, diverticulitis, vólvulo, hernia, intususcepción) y dolor anorrectal (por fisuras, hemorroides, abscesos o proctitis) que causan retención, estreñimiento e impactación fecal.

TRATAMIENTO Estreñimiento

En la [figura 46-3](#) se presenta un algoritmo de tratamiento. En ausencia de una causa identificable, el estreñimiento puede mejorar tranquilizando al paciente, con ejercicio, aumento de la fibra dietética, sustancias para aumento de volumen (p. ej., *psyllium*) y aumento del consumo dietético. Los tratamientos específicos incluyen eliminación de la obstrucción intestinal (fecalito, tumor), suspender agentes no esenciales que reducen la motilidad (sobre todo antiácidos con aluminio o calcio, opioides) o sustitución de antiácidos con magnesio por antiácidos de aluminio. Para el alivio sintomático, a veces se necesitan magnesio u otros catárticos. En caso de hipomotilidad o dismotilidad, o en presencia de opioides, son muy efectivos los agentes osmóticos (p. ej., lactulosa oral, soluciones para lavado intestinal que contienen polietilenglicol), los laxantes emolientes orales o rectales (p. ej., sales de docusato) y el aceite mineral.

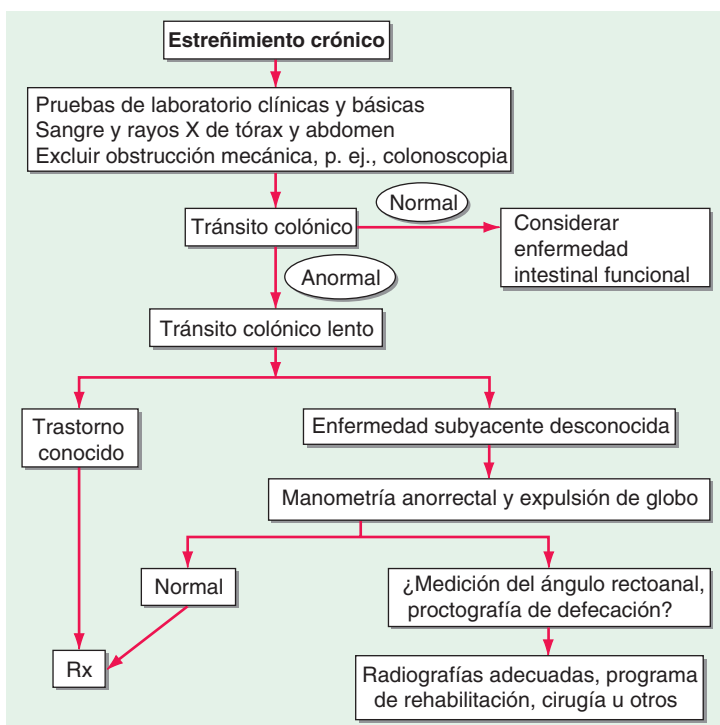


FIGURA 46-3 Algoritmo para el tratamiento del estreñimiento crónico.

Para una revisión más detallada, véase Camilleri M, Murray JA: Diarrea y estreñimiento. cap. 40, p. 308; y Binder HJ: Trastornos de la absorción, cap. 294, p. 2460, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 47

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 liga-

mento de Treitz, pero puede ser distal, hasta del colon ascendente; laseudomelena puede ser resultado de la ingestión de hierro, bismuto, orozuz, betabeles, moras, carbón.

3. *Rectorragia*: hemorragia rectal de color rojo brillante o marrón, casi siempre implica sangrado distal al ligamento de Treitz, aunque éste puede provenir de la porción alta del tubo digestivo (>1 000 ml).
4. *Prueba positiva de sangre oculta en heces con o sin deficiencia de hierro*.
5. *Síntomas de pérdida de sangre*: por ejemplo, obnubilación o disnea.

■ CAMBIOS HEMODINÁMICOS

El descenso ortostático en la presión sanguínea >10 mmHg en general indica reducción >20% del volumen sanguíneo (con o sin síncope, obnubilación, náusea, transpiración, sed).

■ CHOQUE

La presión sanguínea sistólica <100 mmHg casi siempre indica un descenso menor de 30% en el volumen sanguíneo (con o sin 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 de tubo digestivo alto.

■ SIGNOS PRONÓSTICOS ADVERSOS

Edad mayor de 60 años, enfermedades relacionadas, coagulopatía, inmunosupresión; presentación con choque, hemorragia recidivante, por varices, inicio de sangrado en el hospital, 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 (NSAID), estrés], esofagitis, desgarro de Mallory-Weiss (desgarro mucoso en la unión gastroesofágica por arqueo), varices gastroesofágicas.

Menos frecuentes

Sangre deglutida (epistaxis); neoplasia esofágica, gástrica o intestinal; tratamiento anti-coagulante y fibrinolítico; gastropatía hipertrófica (enfermedad de Ménétrier); aneurisma aórtico; fistula 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. 47-1](#)).

- Interrogatorio y examen físico: fármacos (mayor riesgo de hemorragia de tubo digestivo alto o bajo con ácido acetilsalicílico y NSAID), úlcera previa, antecedente hemorrá-

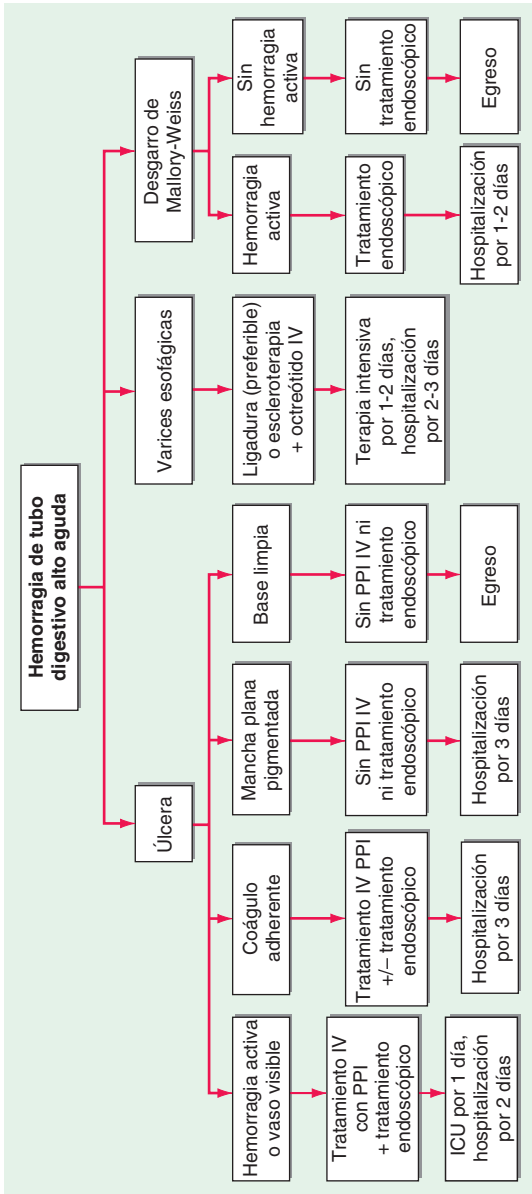


FIGURA 47-1 Algoritmo sugerido para pacientes con hemorragia de tubo digestivo alto aguda. Las recomendaciones sobre el nivel de atención y el momento para el egreso asumen que el paciente se estabilizó, ya no presenta hemorragia ni otros problemas médicos concomitantes. ICU, unidad de cuidados intensivos; PPI, inhibidor de la bomba de protones.

gico y 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 varices, 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.
- Gammagrama con radioisótopo (p. ej., eritrocitos o albúmina marcados con ^{99}Tc); se usa para detectar y 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, isquémica, radiación), pólipos y carcinoma colónicos, angiodisplasia (ectasia vascular), diverticulosis, intususcepción, úlcera solitaria, discrasias sanguíneas, vasculitis, enfermedad del tejido conjuntivo, neurofibroma, amiloidosis, anticoagulación.

■ VALORACIÓN (VÉASE MÁS ADELANTE Y LA FIG. 47-2)

- Interrogatorio y exploración física.
- En presencia de cambios hemodinámicos, realizar endoscopia superior seguida de colonoscopia. En ausencia de cambios hemodinámicos, realizar 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 >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 enteroclis de este último (radiografía cuidadosa con bario por intubación oral del intestino delgado), gammagrafía de Meckel, enteroscopia (endoscopia del intestino delgado) o laparotomía exploradora con enteroscopia transoperatoria.

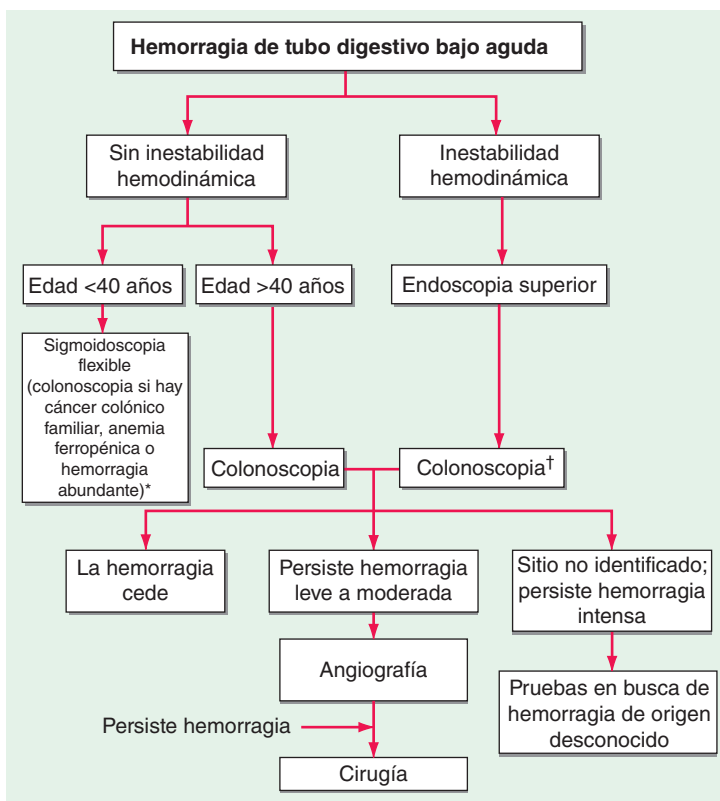


FIGURA 47-2 Algoritmo sugerido para pacientes con hemorragia de tubo digestivo bajo aguda.

*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.

TRATAMIENTO

Hemorragia de tubo digestivo alto y bajo

- Acceso venoso con un catéter IV de calibre grande (14 a18); catéter venoso central para hemorragias mayores y en pacientes con enfermedad cardíaca. 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 (6 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 a 30. Plasma fresco congelado y vitamina K (10 mg SC o IV) en cirróticos con coagulopatía.

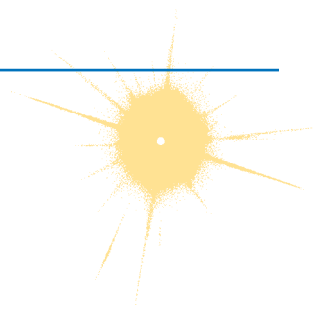
- Calcio IV (p. ej., hasta 10 a 20 ml de gluconato de calcio IV durante 10 a 15 min) si el calcio sérico disminuye (por transfusión de sangre con citrato). El tratamiento farmacológico empírico (antiácidos, antagonistas del receptor H_2 , omeprazol) no tiene beneficio comprobado.
- Medidas específicas. *Varices*: octreótido (bolo de 50 $\mu\text{g/h}$, 50 $\mu\text{g/h}$ en infusión por 2 a 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. 166). *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 una revisión más detallada, véase Laine L: Hemorragia del tubo digestivo, cap. 41, p. 320, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 48

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 $\geq 51 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 3 \text{ mg/100 ml}$); 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 (glucuronido) por acción de la transferasa de glucuronosilo, 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 lo 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) anomalías 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 48-1](#)).

CUADRO 48-1 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
- e. Infecciones parasitarias

1. Malaria

2. Babesiosis

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

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. 48-1 y 48-2, cuadros 48-2 y 48-3). 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 algún 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.

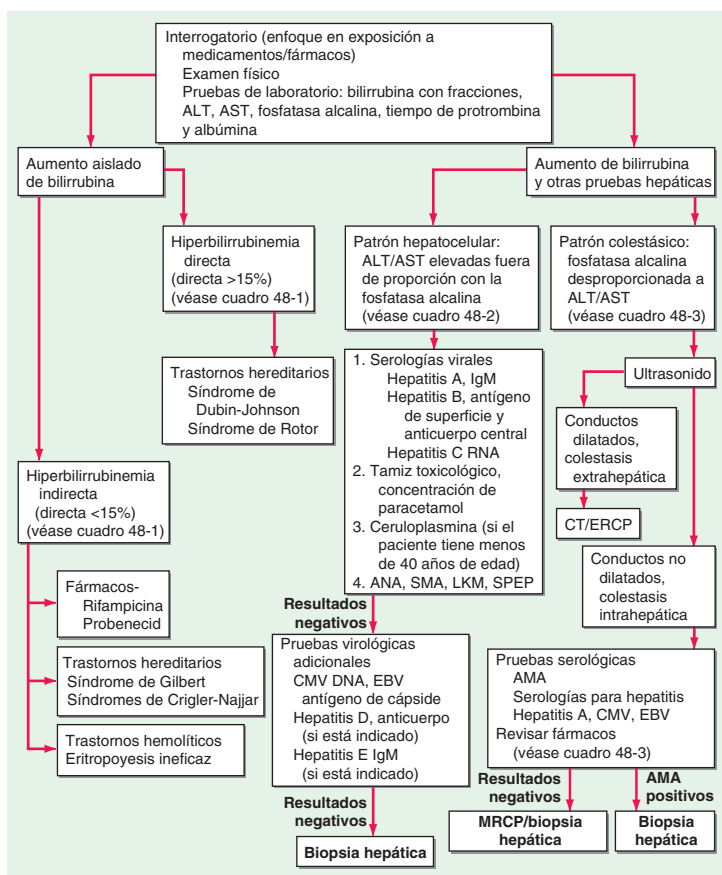


FIGURA 48-1 Valoración del paciente con ictericia. ALT, alanina aminotransferasa; AMA, anticuerpo antimitocondrial; ANA, anticuerpos antinucleares; AST, aspartato aminotransferasa; CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr; LKM, anticuerpo contra microsomas hepáticos y renales; MRCP, colangiopancreatografía por resonancia magnética; SMA, anticuerpo contra músculo liso; SPEP, electroforesis de proteínas séricas; CT, tomografía computarizada.

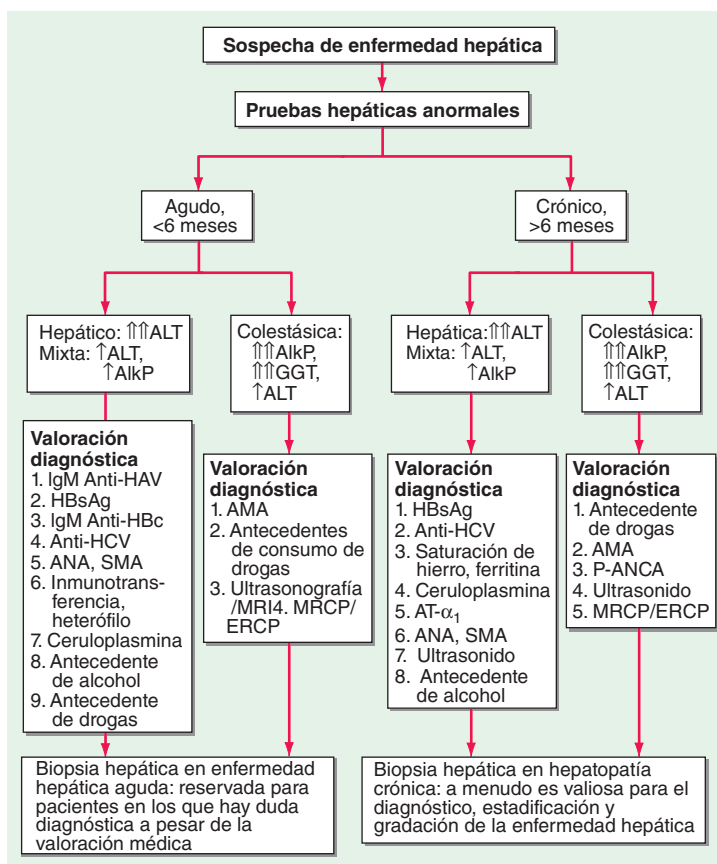


FIGURA 48-2 Algoritmo para valoración de las pruebas hepáticas anormales.

Síndrome de Gilbert

Conjugación anormal de la bilirrubina a causa de actividad disminuida de la transferasa de glucuronosilo de UDP (difosfato de uridina). El resultado es hiperbilirrubinemia no conjugada leve, casi siempre $<103 \mu\text{mol/L}$ ($<6 \text{ mg}/100 \text{ ml}$). Afecta de 3 a 7% de la población; proporción varones:mujeres, 2 a 7:1.

PRUEBAS SANGÜÍNEAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA

Se usan para detectar enfermedad hepática (fig. 48-2), diferenciar entre los diferentes tipos (cuadro 48-4), valorar el 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 48-1).

CUADRO 48-2 Trastornos hepatocelulares que podrían causar ictericia

Hepatitis viral

Hepatitis A, B, C, D y E

Virus Epstein-Barr

Citomegalovirus

Herpes simple

Alcohol

Toxicidad farmacológica

Predecible, dependiente de dosis, p. ej., paracetamol

Impredecible, idiosincrásica, p. ej., 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

Aminotransferasas (transaminasas)

La aspartato aminotransferasa (AST; SGOT) y la alanina aminotransferasa (ALT; SGPT); son indicadores sensibles de la lesión celular hepática; los incrementos más altos se ven en la necrosis hepatocelular (p. ej., hepatitis viral, lesión hepática tóxica o isquémica, obstrucción aguda de vena hepática), a veces con obstrucción biliar completa súbita (p. ej., por cálculo biliar); anomalías 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 halla en el músculo estriado y en otros órganos. La lesión hepática inducida por etanol casi siempre produce aumentos modestos con mayor aumento 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 en las 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 la eliminan de la 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

CUADRO 48-3 Trastornos colestásicos que pueden causar ictericia

I. Intrahepáticos

- A. Viral hepatitis
 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 hospederio
- 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)

aumento de la fosfatasa alcalina, sobre todo en niños, embarazadas, y en pacientes con posible enfermedad ósea concomitante.

γ-glutamyltranspeptidasa (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. 70)

Miden la actividad de factores de coagulación; su prolongación se debe a deficiencia o inactividad de estos últimos. 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

CUADRO 48-4 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 viral y farmacológica, toxinas hepáticas, insuficiencia cardíaca aguda)	Ambas fracciones pueden elevarse El pico casi siempre sigue a las aminotransferasas Bilirrubinuria	Altas, a menudo >500 UI ALT >AST
Trastornos hepatocelulares crónicos	Pueden elevarse ambas fracciones Bilirrubinuria	Altas, pero casi siempre <300 UI
Hepatitis alcohólica	Pueden elevarse ambas fracciones	AST:ALT >2 sugiere hepatitis o cirrosis alcohólica
Cirrosis	Bilirrubinuria	
Colestasis intrahepática y extrahepática	Pueden elevarse ambas fracciones	Normales o aumento moderado
(Ictericia obstructiva)	Bilirrubinuria	Rara vez >500 UI
Enfermedades infiltrativas (tumor, granulomas, obstrucción parcial del conducto biliar)	Casi siempre normal	Normales o aumento ligero

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*.

Fosfatasa alcalina	Albúmina	Tiempo de protrombina
Normal	Normal	Normal
Normal o aumento $<3 \times$ normal	Normal	Casi siempre normal. Si $>5 \times$ control y no se corrige con vitamina K parenteral, sugiere mal pronóstico
Normal o aumento $<3 \times$ normal	A menudo baja	A menudo prolongado No se corrige con vitamina K parenteral
Normal o aumento $<3 \times$ normal	A menudo baja	A menudo prolongado No se corrige con vitamina K parenteral
Alta, a menudo aumento $>4 \times$ normal	Normal, a menos que sea crónica	Normal Si es prolongado, se corrige con vitamina K parenteral
Alta, a menudo aumento $>4 \times$ normal Fraccionada o confirmar el origen hepático con 5' nucleotidasa o glutamil transpeptidasa gamma	Normal	Normal

Amoniaco

El aumento de las concentraciones sanguíneas es por deficiencia en las vías de destoxificación hepática y derivación portosistémica, como en la hepatitis fulminante, exposición a toxinas hepáticas e hipertensión portal grave (p. ej., por cirrosis). La elevación del NH_3 sanguíneo no tiene relación adecuada con la función hepática ni con la presencia o grado de encefalopatía aguda.

■ PROCEDIMIENTOS PARA OBTENER IMÁGENES HEPATOBILIARES

Ecografía (US)

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 procedimientos de 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 por la existencia de 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 del intestino.

Tomografía computadorizada (CT)

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 la presencia de gas en el intestino. 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 (MRI)

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 la ecografía no es diagnóstica. 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 subdiafrágicos del lado derecho (suprahepáticos).

Colangiografía

Es el medio más sensible para detectar cálculos en conductos biliares, tumores, 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; permite colocar un catéter para drenaje biliar y dilatación de estenosis. La vía endoscópica (ERCP) permite realizar manometría del esfínter de Oddi, practicar 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 una revisión más detallada, véase Pratt DS, Kaplan MM: Ictericia, cap. 42, p. 324; Ghany M, Hoofnagle JH; Estudio del paciente con enfermedad hepática, cap. 301, p. 2520, y Pratt DS, Kaplan MM: Estudio de la función hepática, cap. 302, p. 2527, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 49

Ascitis

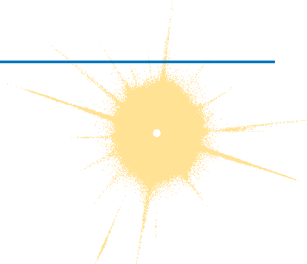
■ DEFINICIÓN

Acumulación de líquido dentro de la cavidad peritoneal. Las cantidades pequeñas pueden ser asintomáticas; las 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 cuega 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 a 100 ml). La de rutina incluye inspección, cuantificación de proteína, albúmina, glucosa, recuento celular y diferencial, tinciones de Gram y acidoresistente, cultivo, estudio de citología; en algunos casos, medir amilasa, deshidrogenasa de lactato, triglicéridos, cultivo para tuberculosis (TB). Raras veces laparoscopia, aun laparotomía exploradora. La ascitis por insuficiencia cardíaca congestiva (p. ej., constricción pericárdica) amerita valoración mediante cateterización cardíaca derecha.

Diagnóstico diferencial

Más de 90% de los casos son por cirrosis, neoplasia, insuficiencia cardíaca congestiva y TB.

Enfermedades del peritoneo. Infecciones (bacteriana, tuberculosa, micótica, parasitaria), neoplasias, enfermedad del tejido conjuntivo, diversas (enfermedad de Whipple, fiebre familiar del Mediterráneo, endometriosis, peritonitis por almidón, etc.).

Enfermedades que no afectan al peritoneo. Cirrosis, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de Budd-Chiari, hepatopatía venosa oclusiva, hipoalbuminemia (síndrome nefrótico, enteropatía perdedora de proteínas, desnutrición), diversos (mixedema, enfermedades ováricas, enfermedad pancreática, ascitis quillosa).

Clasificación fisiopatológica con base en el gradiente de albúmina entre el suero y líquido de ascitis (SAAG)

La diferencia en las concentraciones de albúmina entre el suero y el líquido de ascitis es reflejo de los desequilibrios en las presiones hidrostáticas y se pueden utilizar para identificar las causas potenciales de ascitis (fig. 49-1).

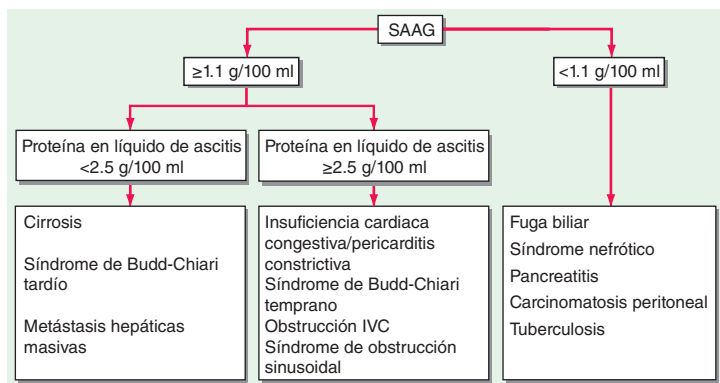


FIGURA 49-1 Algoritmo para el diagnóstico de ascitis con base en el gradiente de albúmina entre el suero y líquido de ascitis (SAAG). IVC, vena cava inferior.

■ ASCITIS CIRRÓTICA

Patogenia

Factores contribuyentes: 1) hipertensión portal, 2) hipoalbuminemia, 3) linfa hepática; 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.

TRATAMIENTO

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 a 200 mg/día VO (puede aumentarse a 400 mg/día si se confirma la dieta baja en sodio y no se moviliza el líquido); puede agregarse furosemida, 40 a 80 mg/día VO o IV, si es necesario (mayor riesgo de síndrome hepatorenal, encefalopatía), puede aumentarse a un máximo de 120 a 160 mg/día hasta alcanzar el efecto o hasta que aparezcan complicaciones.
3. Vigilar el peso, sodio y potasio urinarios, electrolitos séricos y creatinina. Si la ascitis aún está presente con las medidas previas, el cuadro se define como *resistente*. Las modalidades terapéuticas incluyen:
 - a. Paracentesis repetida de gran volumen (5 L) con infusiones IV de albúmina (10 g/L de líquido de ascitis extraído).
 - b. 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 del padecimiento. Considere trasplante hepático en los candidatos adecuados cuando la ascitis inicie (cap. 165).

■ COMPLICACIONES

Peritonitis bacteriana espontánea

Sospéchese en pacientes cirróticos con ascitis y fiebre, dolor abdominal, agravación de la ascitis, ileo, 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 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 varices; se recomienda la profilaxis contra peritonitis bacteriana espontánea cuando el individuo presenta sangrado de tubo digestivo alto.

Síndrome hepatorenal (HRS)

Insuficiencia renal funcional sin enfermedad renal, ocurre en el 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

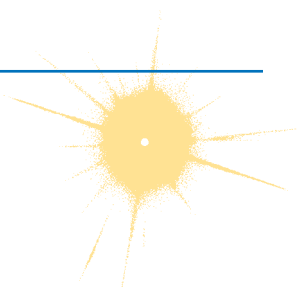
semanas después de la presentación; HRS tipo 2, se acompaña de aumento en la creatinina sérica, pero conlleva un mejor pronóstico. Se ve a menudo en pacientes con ascitis refractaria. Tratamiento: midodrina junto con octreótido y albúmina IV. Para el HRS tipo 1 o 2, el pronóstico es malo sin trasplante hepático.



Para obtener una revisión más detallada, véase Glickman RM, Rajapaksa R: Distensión abdominal y ascitis, cap. 43, p. 330, y Bacon BR: Cirrosis y sus complicaciones, cap. 308, p. 2592, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 50

Linfadenopatía y esplenomegalia



LINFADENOPATÍA

La exposición a un antígeno a través de una abertura en la piel o mucosa hace que éste 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 (Ig) de su superficie, permanece en el folículo unos cuantos días y forma un centro germinal en el que el gen de la Ig 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 Ig hacia la linfa eferente.

Cuando una célula T del ganglio encuentra un antígeno que reconoce, prolifera y se une a la linfa eferente. Esta última 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 drena 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, neoplasias malignas, enfermedades inmunitarias, por almacenamiento de lípidos y por varios trastornos de causa desconocida (p. ej., sarcoidosis, enfermedad de Castleman; [cuadro 50-1](#)). Los dos mecanismos principales 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.

CUADRO 50-1 Enfermedades relacionadas con linfadenopatía

1. Enfermedades infecciosas
 - a. Virales: 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. Clamidas; linfogranuloma venéreo, tracoma
 - e. Parasitarias: toxoplasmosis, leishmaniosis, tripanosomiosis, filariosis
 - f. Rickettsias: tifo de los matorrales, viruela por rickettsia, fiebre Q
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
 - m. Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario
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 linfomatoide
 - e. Linfadenitis necrosante histiocítica (enfermedad de Kikuchi)
 - f. Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)

CUADRO 50-1 Enfermedades relacionadas con linfadenopatía (*Continuación*)

- 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
- m. Insuficiencia cardíaca congestiva

Abreviaturas: CMV, citomegalovirus; EBV, virus Epstein-Barr.

**ESTUDIO 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 difenilhidantoína 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 no se necesitan pruebas de laboratorio en caso de adenopatía localizada. Si existiera una generalizada, se practicará una biopsia ganglionar por escisión para el diagnóstico, en lugar de realizar múltiples pruebas de laboratorio.

TRATAMIENTO**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, sensibles o de consistencia gomosa, es razonable mantener un periodo de observación de siete a 14 días. Los antibióticos empíricos no están indicados. 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 (foliculo) y amplificar las células T para antígenos específicos (vaina linfática periarteriolar o PALS). Además, tiene un sistema reticuloendotelial bastante 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 se incluyen patógenos como *Babesia* y *Plasmodium*) 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. Su matidez puede percibirse con la percusión entre la novena y onceava costillas con el paciente acostado sobre el lado derecho. La mejor forma de palparlo es con el paciente en decúbito dorsal 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 cual aumenta el requerimiento de eliminación de los eritrocitos defectuosos, o en la hiperplasia inmunitaria como respuesta a la infección sistémica o a 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 50-2](#)). 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, aumento en la destrucción. En casos de hiperesplenismo, el bazo se extirpa y la citopenia casi siempre se revierte. Sin hiperesplenismo, la mayoría de las causas de esplenomegalia 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*. Las vacunas contra estos agentes deben aplicarse antes de la esplenectomía. Esta operación compromete la respuesta inmunitaria a estos antígenos independientes de células T.

CUADRO 50-2 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)	Leishmaniosis
Esferocitosis	Tripanosomiosis
Anemia drepanocítica temprana	Ehrliquiosis
Ovalocitosis	Inmunorregulación alterada
Talasemia mayor	Artritis reumatoide (síndrome de Felty)
Hemoglobinopatías	Lupus eritematoso sistémico
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Enfermedades vasculares de la colágena
Anemias perniciosas	Enfermedad del suero
Hiperplasia inmunitaria	Anemias hemolíticas inmunitarias
Respuesta a la infección (viral, bacteriana, micótica, parasitaria)	Trombocitopenias inmunitarias
Mononucleosis infecciosa	Neutropenias inmunitarias
Sida	Reacciones farmacológicas
Hepatitis viral	Linfadenopatía angioinmunoblástica
Citomegalovirus	Sarcoidosis
Endocarditis bacteriana subaguda	Tirotoxicosis (hipertrofia linfóide benigna)
Septicemia bacteriana	Tratamiento con interleucina-2
Sífilis congénita	Hematopoyesis extramedular
Absceso esplénico	Mielofibrosis
Tuberculosis	Daño medular por toxinas, radiación, estroncio
Histoplasmosis	Infiltración medular por tumores, leucemia, enfermedad de Gaucher
Paludismo	

Crecimiento por flujo sanguíneo esplénico o portal anormal

Cirrosis	Aneurisma de la arteria esplénica
Obstrucción de vena hepática	Esquistosomiosis hepática
Obstrucción de vena porta, intrahepática o extrahepática	Insuficiencia cardíaca congestiva
Transformación cavernosa de la vena porta	Equinocosis hepática
Obstrucción de la vena esplénica	Hipertensión portal (cualquier causa, incluidas las previas): "enfermedad de Banti"

(continúa)

CUADRO 50-2 Enfermedades relacionadas con esplenomegalia agrupadas por mecanismo patógeno (*Continuación*)

Infiltración del bazo

Depósitos intracelulares o extracelulares	Enfermedad de Hodgkin
Amiloidosis	Síndromes mieloproliferativos (p. ej., policitemia vera, trombocitosis esencial)
Enfermedad de Gaucher	Angiosarcomas
Enfermedad de Niemann-Pick	Tumores metastásicos (el melanoma es el más frecuente)
Enfermedad de Tangier	Granuloma eosinófilico
Síndrome de Hurler y otras mucopolisacaridos	Histiocitosis X
Hiperlipidemias	Hamartomas
Infiltraciones celulares benignas y malignas	Hemangiomas, fibromas, linfangiomas
Leucemias (aguda, crónica, linfoide, mieloide, monocítica)	Quistes esplénicos
Linfomas	

Etiología desconocida

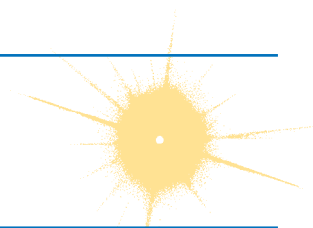
Esplenomegalia idiopática	Anemia ferropénica
Beriliosis	



Para una revisión más detallada, véase Henry PH, Londo DL: Linfadenopatía y esplenomegalia, cap. 59, p. 465, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 51

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 la misma y del tiempo de evolución en el que se desarrolle. La anemia aguda casi siempre se debe a pér-

dida 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. 51-1).

El RI es una medida de la producción de eritrocitos. La cuenta de reticulocitos se corrige según el hematócrito y la liberación temprana de los medulares a la circulación, lo cual prolonga la vida de los reticulocitos circulantes más allá de las 24 h usuales. Por tanto, $RI = (\% \text{ reticulocitos} \times Hct/45\%) \times (1/\text{factor de corrección de desviación})$. 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 a 2.5% implica producción inadecuada de eritrocitos para el nivel particular de anemia; un RI >2.5% indica destrucción excesiva o pérdida de eritrocitos.

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 deficiencia de vitamina B₁₂ y folato, y los efectos farmacológicos producen eritrocitos más grandes, con un MCV >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 realiza sobre todo 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. Estas se describen con más detalle en el [capítulo 68](#).

POLICITEMIA (ERITROCITOSIS)

Es un aumento en la cantidad de eritrocitos circulantes por arriba del límite normal. Debe considerarse que la hemoglobina es anormal 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 la pérdida de volumen plasmático (p. ej., deshidratación grave, quemaduras), no

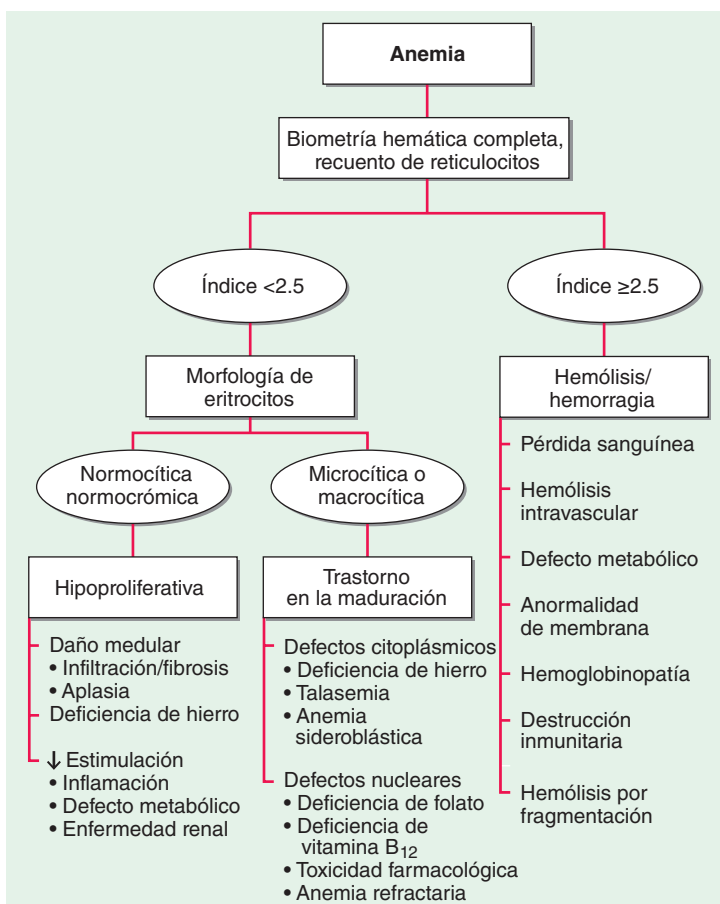


FIGURA 51-1 Clasificación fisiológica de la anemia. CBC, biometría hemática completa.

representa un aumento real en la masa de eritrocitos, mientras que la eritrocitosis absoluta sí lo es.

■ ETIOLOGÍA

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 B₁₂ y descenso en la concentración de eritropoyetina. En la [figura 51-2](#) se presenta un abordaje para la valoración de pacientes con policitemia.

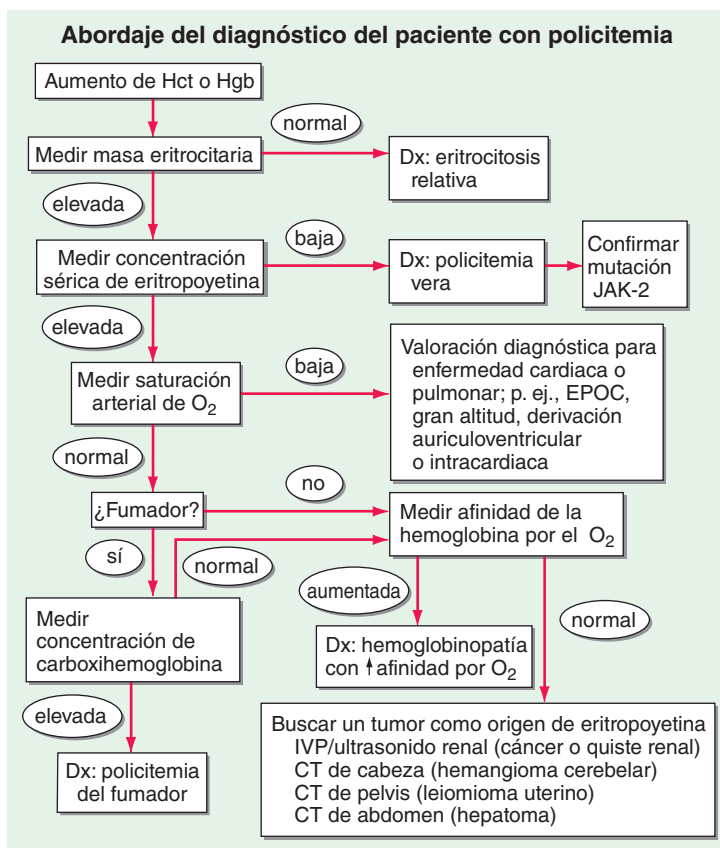


FIGURA 51-2 Un abordaje para el diagnóstico de pacientes con hemoglobina alta (posible policitemia). EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IVP, pielograma intravenoso; CT, tomografía computarizada.

■ 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).

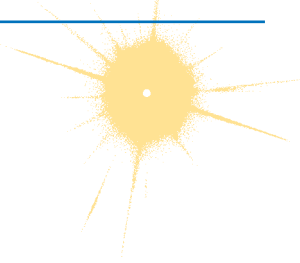
TRATAMIENTO Policitemia

Se recomienda la flebotomía para $Hct \geq 55\%$, sin importar la causa, hasta llegar al intervalo normal.

Para una revisión más detallada, véase Adamson JW, Longo DL: Anemia y policitemia, cap. 57, p. 448, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 52

Hiperazoemia y anomalías urinarias



■ ANOMALÍAS DE LA FUNCIÓN RENAL, HIPERAZOEMIA

Hiperazoemia es la retención de productos nitrogenados de la degradación excretados por los riñones. Las concentraciones elevadas de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) [>10.7 mmol/L (>30 mg/100 ml)] y creatinina [>133 μ mol/L (>1.5 mg/100 ml)] siempre son indicativas 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 siguiente ecuación:

$$\text{Depuración de creatinina (ml/min)} = (uCr \times uV) / (sCr \times 1440)$$

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 1 440 representa el número de minutos en 24 h.

La determinación de qué tan “adecuada” o “completa” es la recolección se calcula 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 a 25.0 mg/kg de peso corporal; para una mujer de la misma edad, debe ser de 16.5 a 22.4 mg/kg de peso corporal. Por ejemplo, un varón de 80 kg debe excretar entre 1 500 y 2 000 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 de la tasa 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 disfunción renal, por lo que la depuración de creatinina aportará una sobrestimación de la 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 de la GFR.

Cockcroft-Gault desarrollaron una fórmula que permite calcular la depuración de creatinina en varones, considera los descensos en la GFR relacionados con la edad, peso corporal y sexo:

$$\text{Depuración de creatinina (ml/min)} = (140 \text{ edad}) \times \text{peso corporal magro (kg)} / \text{creatinina plasmática (mg/100 ml)} \times 72$$

Este valor debe multiplicarse por 0.85 en las mujeres.

La GFR también puede estimarse con ecuaciones basadas en creatinina sérica derivadas del *Modification of Diet in Renal Disease Study*. Ahora, la mayoría de los laboratorios clínicos en Estados Unidos indica esta “eGFR” con la creatinina sérica y es la base para la clasificación de la *National Kidney Foundation* para la nefropatía crónica ([cuadro 52-1](#)).

CUADRO 52-1 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 de la GFR	60–89
3	Disminución moderada de la GFR	30–59
4	Disminución grave de la 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.

Abreviaturas: CKD, nefropatía crónica; eGFR, tasa de filtración glomerular estimada; GFR, tasa de filtración glomerular.

Las manifestaciones de función renal alterada incluyen sobrecarga de volumen, hipertensión, anomalías electrolíticas (p. ej., hiperpotasemia, hipocalcemia, 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 signos y síntomas: anorexia, disgeusia, náusea, vómito, letargo, confusión, asterixis, pleuritis, pericarditis, enteritis, prurito, trastornos del sueño y del gusto, hedor nitrogenado.

La [figura 52-1](#) muestra una estrategia 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. 148](#)). La anuria puede ser resultado de la obstrucción completa de las vías urinarias en ambos lados; de una catástrofe vascular (disecación 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 antagonistas del receptor de la angiotensina, y estado de choque hipovolémico, cardígeno o séptico. La oliguria nunca es normal, ya que 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

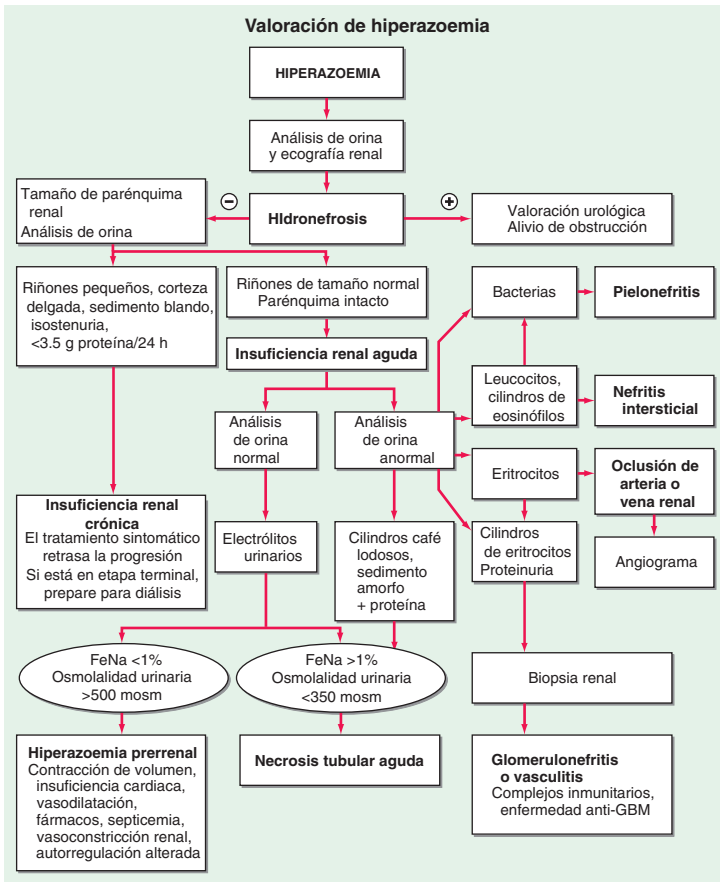


FIGURA 52-1 Abordaje del paciente con hiperazoemia. FeNa, fracción de excreción de sodio; GBM, membrana basal glomerular. (Tomada de Lin J y Denker BM en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.)

alteraciones de la vía urinaria inferior y urgencia urinaria o polaquiuria (p. ej., cistitis, prostatismo). A menudo se acompaña de hipernatremia (cap. 2). La poliuria (cuadro 52-2) puede ocurrir como respuesta a la carga de solutos (p. ej., hiperglucemia) o a alguna anomalía 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. El consumo excesivo de líquido puede causar poliuria, pero la polidipsia primaria rara vez induce cambios en la osmolalidad 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 nefrótica, 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 52-2.

CUADRO 52-2 Causas principales de poliuria

Consumo excesivo de líquidos	Diabetes insípida nefrótica
Polidipsia primaria	Exposición a litio
Yatrógena (líquidos IV)	Obstrucción de vía urinaria
Terapéutica	Necrosis papilar
Diuréticos	Nefropatía por reflujo
Diuresis osmótica	Nefritis intersticial
Hiperglucemia	Hipercalcemia
Hiperazoemia	Diabetes insípida central
Manitol	Tumor
Medios de contraste radiográfico	Posoperatoria
	Traumatismo cefálico
	Meningitis basilar
	Neurosarcoidosis

■ ANOMALÍAS EN LA COMPOSICIÓN URINARIA**Proteinuria**

Ésta es la marca distintiva de la enfermedad glomerular. Las concentraciones 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 a 1.5 g/día) después del ejercicio vigoroso, cambios en la posición corporal, fiebre o insuficiencia cardíaca 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. 152](#)). La proteinuria masiva (>10 g/día) se observa en la enfermedad de cambios mínimos,

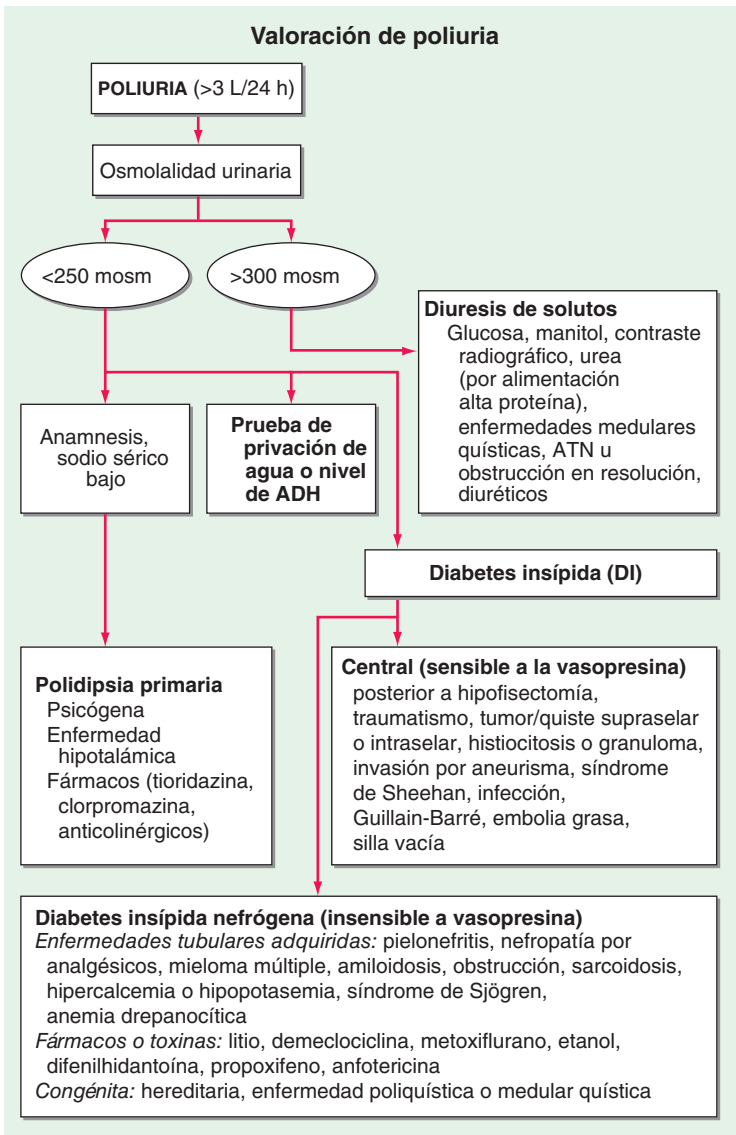


FIGURA 52-2 Abordaje del paciente con poliuria. ADH, hormona antidiurética; ATN, necrosis tubular aguda (Tomada de Lin J y Denker BM en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.)

glomeruloesclerosis segmentaria focal (FSGS) primaria, nefropatía membranosa, glomerulopatía con colapso (subtipo de FSGS primaria) y nefropatía relacionada con VIH.

Debe realizarse 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

CUADRO 52-3 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 epidermoide de la vejiga (p. ej., después de esquistosomiasis)
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

de progresión hasta la etapa terminal en la nefropatía diabética y otras glomerulopatías. El tratamiento específico de las causas del síndrome nefrótico se revisa en el [capítulo 152](#).

Hematuria

Hematuria macroscópica es la presencia de sangre evidente en la orina y es más característica de enfermedad de vías urinarias inferiores y diátesis hemorrágica que de nefropatía intrínseca ([cuadro 52-3](#)). Las excepciones son rotura de un quiste en la nefropatía poliquística y brotes de nefropatía por IgA posteriores a faringitis. Quizá la hematuria microscópica [>1 a 2 eritrocitos por campo de gran aumento] acompañada de proteinuria, hipertensión y un sedimento urinario activo (“síndrome nefrítico”) se relacione con glomerulonefritis inflamatoria, en general glomerulonefritis posestreptocócica ([cap. 152](#)).

La hemoglobina libre y la mioglobina se detectan con una tira reactiva; un resultado negativo en el sedimento urinario con resultado fracamente 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 52-3](#).

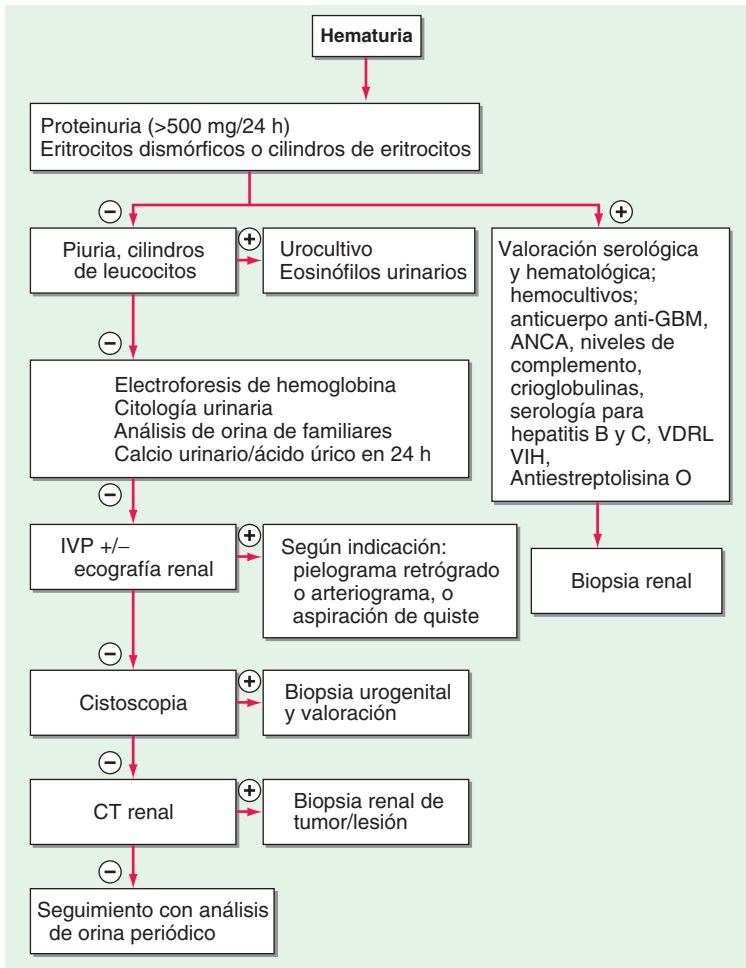


FIGURA 52-3 Valoración del paciente con hematuria. GBM, membrana basal glomerular; ANCA, anticuerpo citoplásmico antineutrófilos; VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory*; IVP, pielograma intravenoso; CT, tomografía computarizada. (Tomada de Lin J y Denker BM en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.)

Piuria

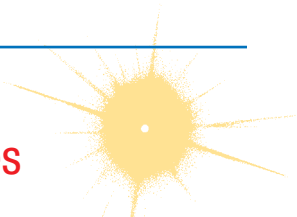
Puede acompañar a la hematuria en las enfermedades glomerulares inflamatorias. La piuria aislada se observa más a menudo en presencia de infección de las vías urinarias superiores o inferiores. La piuria también se encuentra en la nefritis intersticial alérgica (a menudo con predominio de eosinófilos), rechazo de trasplante y enfermedades tubulointersticiales no alérgicas y no infecciosas, que incluye nefropatía aterotrombótica. El hallazgo de piuria “estéril” (es decir, leucocitos en orina sin bacterias) en la situación clínica apropiada, debe llevar a sospechar tuberculosis renal.



Para más detalles, véase Lin J, Denker BM: Hiperazoemia y anomalías urinarias, cap. 44 p.334 en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 53

Dolor y edema de articulaciones



Las molestias musculoesqueléticas son muy comunes en los consultorios ambulatorios y constituyen una de las principales causas de discapacidad y ausentismo laboral. El dolor articular se debe estudiar uniforme, minuciosa y lógicamente para aumentar al máximo las posibilidades de obtener un diagnóstico preciso y planificar el seguimiento y tratamiento correspondientes. Algunas veces el dolor y el edema articular son manifestaciones de una enfermedad ubicada en el sistema musculoesquelético y otras refleja enfermedad generalizada.

■ VALORACIÓN INICIAL DE UNA MOLESTIA MUSCULOESQUELÉTICA (FIG. 53-1)

1. *Articular frente a no articular.* ¿El dolor se ubica en una articulación o en alguna estructura periarticular, como un tejido blando o músculo?
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.*

■ ANAMNESIS

- 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 a 3 articulaciones), poliarticular (>3 articulaciones); simetría.
- Otras características articulares: rigidez matutina, efecto del movimiento, características que aumentan o disminuyen los síntomas.
- Síntomas extraarticulares: fiebre, eritema, pérdida de peso, cambios visuales, disnea, diarrea, disuria, adormecimiento, debilidad.
- Acontecimientos recientes: 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

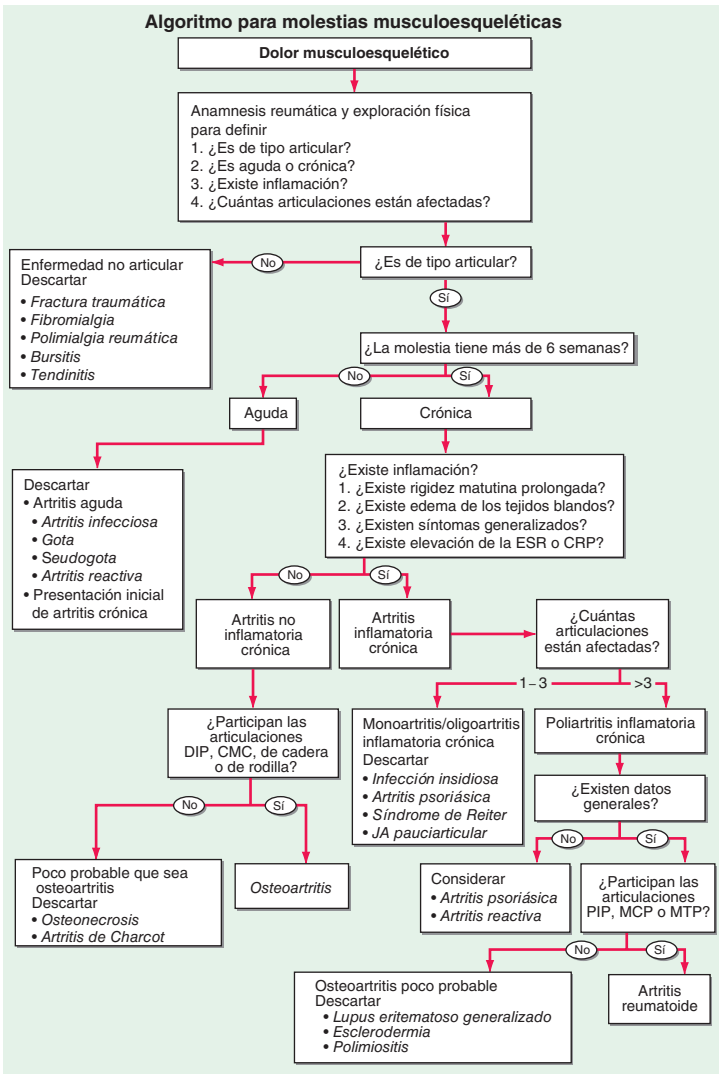


FIGURA 53-1 Algoritmo para el diagnóstico de las molestias musculoesqueléticas. Estrategia para establecer un diagnóstico diferencial (se muestra en cursivas). ESR, velocidad de sedimentación globular; CRP, proteína C reactiva; DIP, interfalángica distal; CMC, carpo metacarpiana; PIP, interfalángica proximal; MCP, metacarpofalángica; MTP, metatarsfalángica; JA, artritis juvenil.

pies o desde las extremidades hacia el esqueleto axial; en especial se debe buscar la presencia o ausencia de:

- Calor, eritema o ambos.
- Edema.

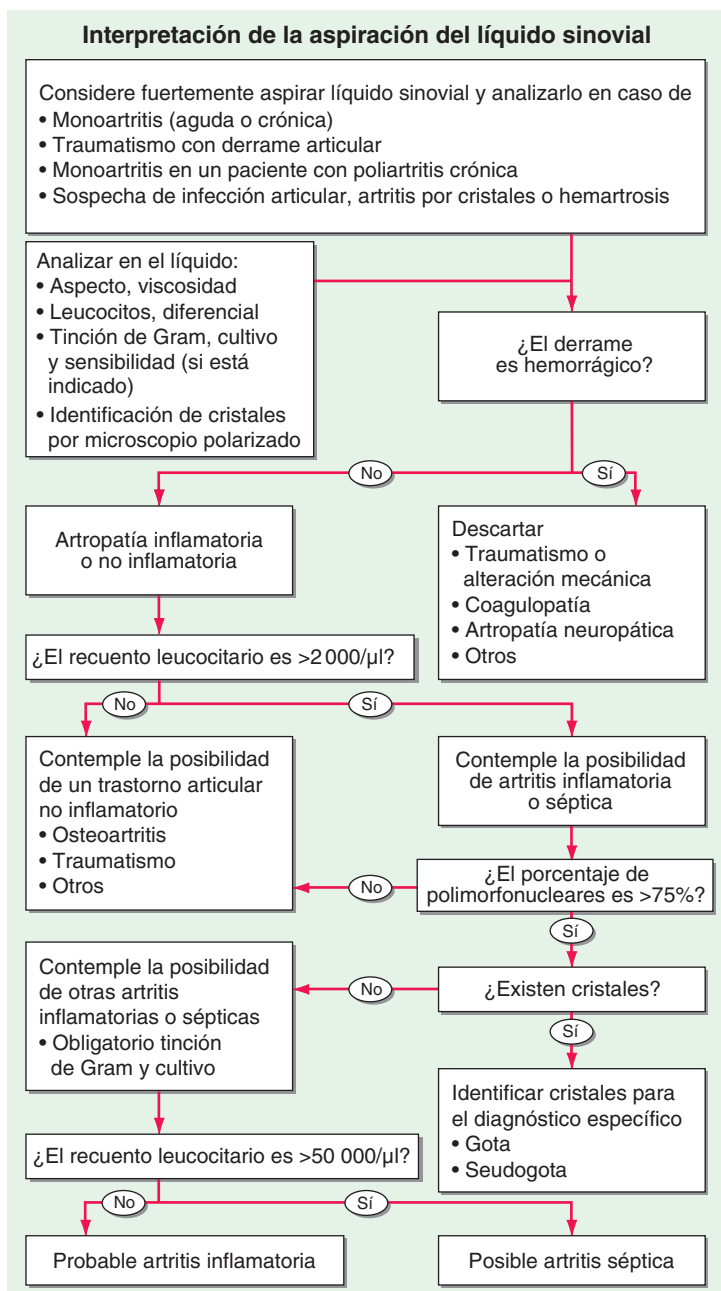


FIGURA 53-2 Algoritmo para el empleo e interpretación de la aspiración y análisis del líquido sinovial.

- 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 valoraciones se incluye BH, ESR o proteína C reactiva.
- Si existen 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 sólo 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 (se sospecha articulación séptica cuando el recuento leucocítico es $>50\,000\ \mu\text{l}$); 3) cristales utilizando microscopio polarizante; 4) tinción de Gram, cultivos (fig. 53-2).

■ IMAGENOLÓGIA DIAGNÓSTICA

La radiología convencional utilizando placas simples constituye una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico y clasificación de las enfermedades articulares (cuadro 53-1).

En determinados casos clínicos se realizan otros procedimientos imagenológicos como ecografía, gammagrafía con isótopos radiactivos, tomografía computarizada (CT) y resonancia magnética (MRI).

■ 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

CUADRO 53-1 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)

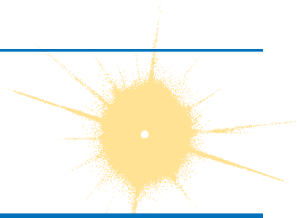
de los resultados de los exámenes en la población geriátrica son variables. Si bien casi todas las enfermedades musculoesqueléticas pueden afectar a los ancianos, determinadas enfermedades son en especial frecuentes. Al valorar a un paciente geriátrico con molestias musculoesqueléticas, es importante identificar las consecuencias reumáticas posibles de sus demás enfermedades y tratamientos.



Para una revisión más detallada, véase Cush JJ, Lipsky PE: Valoración de los trastornos articulares y musculoesqueléticos, cap. 331, p. 2818, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 54

Dolor de espalda y cuello



LUMBALGIA

En Estados Unidos, el costo de la lumbalgia es de ~100 000 millones de dólares anuales. Los síntomas de este trastorno son la causa más común de discapacidad en personas <45 años; la lumbalgia es la segunda causa más común de visitas al médico en ese país; casi el 1% de esta población presenta discapacidad a causa de la lumbalgia.

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 el dolor a la región 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 o rara vez pantorrillas o pies.
- *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 revela en ocasiones 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, se realiza con la 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. El signo de Laségue cruzado es 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 se realiza con la 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: se explora en busca de atrofia focal, debilidad, pérdida de los reflejos, sensibilidad reducida en la distribución de un dermatoma. En el [cuadro 54-1](#) se resumen las características en caso de radiculopatía.

CUADRO 54-1 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	Rodilla, porción medial de pantorrilla
L4 ^a	Cuadríceps (rodilla)	Cara medial de pantorrilla	Cuadríceps (extensión de rodilla) ^b Aducción de muslo Tibial anterior (dorsiflexión de pie)	Cara anterior del muslo, rodilla Cara anterolateral del muslo
L5 ^c	—	Superficie dorsal-pie Cara lateral de pantorrilla	Peroneal (eversión de pie) ^b Tibial anterior (dorsiflexión de pie) Glúteo medio (abducción de cadera) Abductor del dedo gordo del pie (flexores del dedo gordo) ^b	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 física". ^b Estos músculos reciben la mayor parte de su inervación de esta raíz. ^c Signo de la pierna recta elevada, véase "Exploración física".

CUADRO 54-2 Lumbalgia aguda: factores de riesgo de que se trate de una causa estructural importante

Anamnesis
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 70 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

LABORATORIO

En la lumbalgia aguda (<3 meses) rara vez está indicado realizar análisis sistemáticos y radiografías de columna lumbar, pero cuando existen factores de riesgo indicando la posibilidad de una enfermedad de fondo grave si se deben realizar ([cuadro 54-2](#)). La resonancia magnética (MRI) y la mielografía con tomografía computadorizada (CT) 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 valorar la función del sistema nervioso periférico.

ETIOLOGÍA

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 los 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. 200](#)).

Las indicaciones quirúrgicas son:

- Debilidad motora progresiva en la exploración o lesión progresiva de la raíz nerviosa demostrada por EMG.
- Síndrome de cola de caballo o compresión de la médula espinal, por lo general indicada por función intestinal o vesical anormal.

Lesión incapacitante de la raíz nerviosa pese al tratamiento conservador, por $\pm$ 6 a 8 semanas. Los estudios indican que la cirugía lleva a un alivio más rápido del dolor, pero no hace diferencia en uno a dos años en comparación con el tratamiento no quirúrgico.

Estenosis medular

Es el conducto vertebral estrecho que provoca claudicación neurógena, es decir 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 lumbar, los síntomas disminuyen al sentarse. Con frecuencia se acompaña de deficiencias neurológicas focales; rara vez se observan deficiencias neurológicas graves (parálisis, incontinencia). La stenosis es secundaria a factores adquiridos (75%), congénitos o mixtos.

- Tratamiento sintomático adecuado para casos leves.
- Está indicada la cirugía cuando el tratamiento médico no permite la realización de las actividades diarias o si hay signos neurológicos focales. La mayor parte de los pacientes sometidos a cirugía, experimenta alivio de la lumbalgia y dolor de piernas; 25% desarrolla stenosis recurrente en siete a 10 años.

Traumatismo

El término *esguince* o *distensión lumbar* se utiliza para describir a las lesiones leves y auto-limitadas 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 indicada la cirugía a la brevedad. La CT 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 metastásico.

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. 200](#)).

Osteoartritis (espondiloartritis)

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. Los osteofitos o la combinación de discos-osteofitos puede causar o contribuir a la stenosis del conducto medular central, ocasionar stenosis de los recesos laterales o estrechamiento de los agujeros intervertebrales.

Metástasis vertebrales

La lumbalgia constituye el síntoma neurológico más común en pacientes con cáncer generalizado y algunas veces es la molestia principal. El dolor no disminuye con el reposo. Los cánceres más comunes de columna son los carcinomas metastásicos, mieloma múltiple y linfomas. La MRI o la mielografía con CT exhiben las metástasis de los cuerpos vertebrales; no se extiende hasta los espacios de los discos intervertebrales.

Osteomielitis vertebral

Lumbalgia que no disminuye con el reposo; hipersensibilidad circunscrita de la columna vertebral, velocidad de sedimentación globular acelerada. Se identifica el origen primario de la infección usualmente en pulmón, vías urinarias o piel; el uso de drogas intravenosas es un factor de riesgo. A menudo 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 radicales, lesión medular o síndrome de la cola de caballo. El mejor método para establecer la extensión del absceso es la MRI.

Aracnoiditis lumbar adhesiva

Algunas veces es secundaria a la inflamación del espacio subaracnoideo; la fibrosis provoca aglomeración de las raíces nerviosas, se observa mejor con MRI; 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 halla típicamente en varones <40 años con lumbalgia nocturna y rigidez matutina, ESR elevada y presencia de HLA-B27; 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 lumbalgia que aumenta con los movimientos. Se extiende también a la parte superior de la columna.

Enfermedades viscerales (cuadro 54-3)

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 indolores. Un aneurisma aórtico abdominal roto contenido, puede producir lumbalgia aislada.

CUADRO 54-3 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 uterosacos, 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

Otras

Lumbalgia crónica sin causa evidente; trastornos psiquiátricos, algunas veces abuso de sustancias.

TRATAMIENTO

Lumbalgia

LUMBALGIA AGUDA

- Menos de tres meses de duración.
- Cuando no hay dolor de pierna, el pronóstico es excelente; la recuperación completa ocurre en 85% de los casos.
- El tratamiento es controversial; existen pocos estudios clínicos comparativos.
- En ausencia de “factores de riesgo” (cuadro 54-2), el tratamiento inicial es sintomático y no es necesario realizar estudios de diagnóstico.
- Los estudios clínicos no han demostrado que el reposo en cama mayor de dos días ofrezca algún beneficio. Puede ser beneficiosa la actividad precoz como acondicionamiento cardiovascular, nutrición de los discos y cartílagos intervertebrales, fuerza ósea y muscular, elevación de las endorfinas.
- Una opción razonable es un esquema corto de manipulación de columna lumbar o terapia física.
- No se ha comprobado la utilidad de la acupuntura, ultrasonido, diatermia, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, biorretroalimentación, imanes, tracción o estímulos eléctricos.
- La autoaplicación de hielo o calor o el uso de plantillas es opcional dado su bajo costo y riesgo.
- Las infecciones, fracturas o tumores de la columna vertebral o los déficit neurológicos rápidamente progresivos requieren valoración diagnóstica urgente.
- El tratamiento de la lumbalgia aguda incluye ensayos y paracetamol (cap. 6).
- Pueden ser de utilidad los relajantes musculares (ciclobenzaprina) pero la sedación es el efecto secundario más común.
- Los opioides no son claramente superiores a los NSAID cual paracetamol para la lumbalgia aguda.
- No existe evidencia de la utilidad de la administración de glucocorticoides por vía oral o parenteral.

LUMBALGIA CRÓNICA

- Dolor que se prolonga por 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 la radiculopatía se confirma cuando los resultados concuerdan con los hallazgos de la exploración física. El tratamiento no se debe basar sólo en las neuroimágenes: hasta 33% de los adultos jóvenes asintomáticos muestra una hernia de disco lumbar en la CT o en la MRI.
- 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.
- El tratamiento farmacológico es similar al descrito para la lumbalgia aguda.
- La evidencia apoya el uso del ejercicio terapéutico; es eficaz para ayudar a algunos pacientes a regresar al trabajo, disminuir el dolor y mejorar la distancia de marcha.

- La terapia cognitiva conductual tiene cierta aplicación; no se conocen con certeza los resultados a largo plazo.
- A menudo se intentan terapias alternativas que incluyen manipulación espinal, acupuntura y masaje; los resultados muestran datos mixtos sobre su eficacia.
- Los glucocorticoides epidurales y las inyecciones en la articulación intervertebral no son efectivos en ausencia de radiculopatía.
- La intervención quirúrgica para la LBP crónica sin radiculopatía es controversial, los estudios clínicos no apoyan su empleo.

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.

■ ETIOLOGÍA

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 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 54-4](#).

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 combinada. 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 MRI o la mielografía con CT permiten definir las anomalías 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.

CUADRO 54-4 Radiculopatía cervical, características neurológicas

Raíz nerviosa cervical	Datos de la exploración física			
	Reflejo	Sensitivos	Motores	Distribución del dolor
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 del omóplato
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.

Otras causas de dolor de cuello

Artritis reumatoide de las articulaciones apofisarias cervicales, *espondilitis anquilosante*, *herpes zoster*, *neoplasias* que envían metástasis a la columna cervical, *infecciones* (osteomielitis y absceso epidural) y *enfermedades metabólicas óseas*. A 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 en la región supraclavicular. El *síndrome neurógeno verdadero del estrecho torácico superior* no es frecuente y resulta de 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; a menudo 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 [vértice del pulmón] de Pancoast). Con frecuencia el dolor mecánico empeora por la noche, se acompaña de hipersensibilidad de hombro y aumenta con la abducción, rotación interna o extensión del brazo.

TRATAMIENTO Dolor de cuello y hombro

- Las indicaciones para cirugía discal cervical son similares a las de trastornos discales lumbares, pero en caso de compromiso cervical está indicada una técnica intensiva si existe el riesgo de lesión medular cervical.

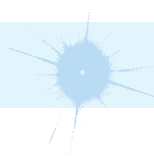
DOLOR CERVICAL SIN RADICULOPATÍA

- Se espera una mejoría espontánea en la mayoría de los casos de dolor cervical agudo.
- El tratamiento sintomático para dolor cervical incluye analgésicos.
- Si no hay un antecedente traumático, el ejercicio supervisado parece eficaz.
- No hay evidencia clínica válida que apoye la fusión cervical ni la artroplastia discal cervical.

- No hay evidencia que apoye la neurotomía por radiofrecuencia ni las inyecciones en las carillas de la articulación intervertebral.

DOLOR CERVICAL CON RADICULOPATÍA

- La historia natural es favorable, muchos mejorarán sin tratamiento específico.
- Los NSAID, con o sin relajantes musculares, son adecuados como tratamiento inicial.
- Los collarines cervicales blandos tienen poca utilidad para limitar los movimientos que exacerbaban el dolor.
- La *espondilosis cervical* con radiculopatía cervical por compresión ósea casi siempre se trata con descompresión quirúrgica para interrumpir la progresión de los signos neurológicos.
- Las opciones quirúrgicas para *discos cervicales herniados* consisten en discectomía cervical anterior sola, laminectomía con discectomía, discectomía con fusión y artroplastia de disco. El riesgo acumulativo de radiculopatía o mielopatía subsiguiente en los segmentos cervicales adyacentes a la fusión es ~3% por año. Las indicaciones para cirugía incluyen un déficit motor radicular progresivo, dolor que limita la función y no responde al tratamiento conservador, y compresión de la médula espinal.



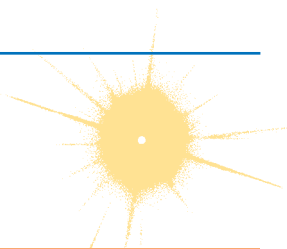
Para más detalles, véase Engstrom JW, Deyo RA: Dolor de espalda y cuello, cap. 15, p. 129, en Harrison. Principios de medicina interna, 18a ed.

CAPÍTULO 55

Cefalea

ESTUDIO 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 55-1](#)). El primer paso es distinguir las causas benignas de las afecciones graves. En el [cuadro 55-2](#) 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 lesión de ciertas estructuras locales (dolor temporal en la arteritis de células gigantes, dolor facial en la sinusitis). Tanto un aneurisma roto (inicio súbito) 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. El dolor desencadenado por algún factor ambiental sugiere etiología benigna.

CUADRO 55-1 Causas frecuentes de cefalea

Cefalea primaria		Cefalea secundaria	
Tipo	%	Tipo	%
Tensional	69	Infección generalizada	63
Migraña	16	Traumatismo craneoencefálico	4
Punzante idiopática	2	Trastornos vasculares	1
De esfuerzo	1	Hemorragia subaracnoidea	<1
Histamínica	0.1	Tumor cerebral	0.1

Fuente: A partir de J Olesen et al.: *The Headaches*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.

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] o resonancia magnética [MRI]). Cuando existe posibilidad de meningitis (rigidez cervical, fiebre) o hemorragia subaracnoidea (después de un estudio de imagen negativo) se requiere una punción lumbar (LP). 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. La causa más común es secundaria a tensión; afecta ~ 15% de las mujeres y 6% de los varones, anualmente. En el **cuadro 55-3** se enumeran los criterios para el diagnóstico de migraña. Por lo general, inicia en 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. La mayor parte de los pacientes no presenta aura visual o algún otro síntoma pre-

CUADRO 55-2 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

CUADRO 55-3 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 las características siguientes:	Mas por lo menos una de las características siguientes:
Dolor unilateral	Fotofobia y fonofobia
Dolor pulsátil	Náusea/vómito
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).

monitorio, por lo que se refiere como “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). En forma típica, una crisis dura entre 4 y 72 h y se alivia con el dormir, así como el alivio después del sueño. Las crisis pueden desencadenarse por la luz intensa o brillante, ruido, enojo, estrés, esfuerzo físico, cambios hormonales, falta de sueño, alcohol u otra estimulación química.

TRATAMIENTO**Migraña**

- Existen tres estrategias terapéuticas para la migraña: medidas no farmacológicas (como evitación de factores específicos que desencadenan la migraña; los pacientes pueden obtener información en www.achenet.org); tratamiento de las crisis agudas con fármacos ([cuadros 55-4 y 55-5](#)); y profilaxis ([cuadro 55-6](#)).
- En la mayoría de los pacientes con migraña, se debe administrar fármacos, pero en algunos basta con evitar o regular los factores ambientales desencadenantes.
- Los principios generales del tratamiento farmacológico son los siguientes:
 - Los índices de respuesta varían de 60 a 90%;
 - la elección del fármaco inicial es empírica, depende de la edad, enfermedades concomitantes y perfil de efectos colaterales;
 - es posible que se requieran varios meses para valorar la eficacia de cada tratamiento profiláctico;
 - cuando en una crisis aguda se requieren fármacos 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 (NSAID) que se venden sin prescripción médica, 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 secundarios son más frecuentes.
- Los antidepresivos tricíclicos son el tratamiento de primera elección como profilácticos para las personas jóvenes con dificultad para dormir; en ancianos, el fármaco de primera elección suele ser el verapamilo.

CUADRO 55-4 Tratamiento de la migraña aguda	
Fármaco	Dosis
Analgésicos simples	
Paracetamol, ácido acetil-salicílico, cafeína	2 tabletas o comprimidos c/6 h (máx: 8/día)
NSAID	
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 4 veces; se aplica 1 aspersión (0.5 mg) seguida 15 min después por otra
Sumatriptán	5 a 20 mg mediante 4 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 55-4 Tratamiento de la migraña aguda (*Continuación*)

Fármaco	Dosis
Parenterales	
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: 2 dosis/24 h)
Antagonistas dopaminérgicos	
Orales	
Metoclopramida	5-10 mg/día
Proclorperazina	1-25 mg/día
Parenterales	
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, <i>más</i> diclorofenazona, 100 mg, <i>más</i> isometepteno, 65 mg	2 cápsulas al inicio seguidas por 1 cápsula c/h (máx: 5 cápsulas)
Nasales	
Butorfanol	1 mg (1 aspersion en una narina); puede repetirse si es necesario en 1-2 h
Parenterales	
Narcóticos	Formulaciones y dosis múltiples; véase el cuadro 6-2

Nota: Algunas veces los antieméticos (p. ej., domperidona 10 mg u ondansetrón 4 a 8 mg) o procinéticos (p. ej., metoclopramida, 10 mg) constituyen complementos útiles.

Abreviaturas: NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; máx: máximo.

CUADRO 55-5 Clasificación clínica de los tratamientos específicos para la migraña aguda

Situación clínica	Opciones terapéuticas
Fallan NSAID/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/mejor tolerancia 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

CUADRO 55-6 Tratamientos preventivos de la migraña^a

Fármaco	Dosis	Efectos secundarios seleccionados
Pizotifén ^b	0.5-2 mg/día	Aumento de peso Somnolencia
Bloqueador β Propranolol	40-120 mg c/12 h	Reducción de energía Cansancio Síntomas posturales Contraindicado en asma
Tricíclicos Amitriptilina Dotiepina Nortriptilina ^c	10-75 mg por la noche 25-75 mg por la noche 25-75 mg por la noche	Somnolencia
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 Anomalías hematológicas o hepáticas
Gabapentina	900-3600 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

(continúa)

CUADRO 55-6 Tratamientos preventivos de la migraña^a (*Continuación*)

Fármaco	Dosis	Efectos secundarios seleccionados
No existe evidencia convincente en estudios controlados		
Verapamilo		
Los estudios con testigos demuestran que <i>carece de efecto</i>		
Nimodipina		
Clonidina		
Inhibidores de la captación de serotonina: fluoxetina		

^a Se enumeran los fármacos profilácticos más utilizados con dosis razonables y efectos secundarios. No todos los medicamentos están aprobados por la FDA; deben consultarse los reglamentos y lineamientos locales.

^b No está disponible en Estados Unidos.

^c Algunos pacientes sólo necesitan una dosis total de 10 mg, aunque por lo general se requieren 1-1.5 mg/kg.

Cefalea tensional

Es frecuente en todos los grupos de edad. El dolor suele ser bilateral de tipo opresivo. Puede persistir por horas o días. Por lo general evoluciona en forma lenta.

- Suele responder a analgésicos simples como el paracetamol, el ácido acetilsalicílico o los NSAID.
- Muchas veces se relaciona con 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 poco común de cefalea primaria; su frecuencia en la población general es de 0.1%. Se caracteriza por episodios de dolor retroorbitario recurrente, profundo, y unilateral. Puede haber lagrimeo y escurrimiento nasal y congestión conjuntival unilaterales. 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. En forma típica, ocurre diario con una o dos crisis unilaterales, de duración relativamente corta por ocho a 10 semanas en un año. El alcohol provoca 70% de los casos.

- La profilaxis se basa en verapamilo (40 a 80 mg c/12 h al inicio), litio (400 a 800 mg/día), prednisona (60 mg/día por siete días, seguida por una reducción adicional de 21 días) o ergotamina (un supositorio de 1 o 2 mg 1 a 2 h 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 resistentes responden a la estimulación cerebral profunda de la materia gris hipotalámica posterior que es el tratamiento con menos penetración corporal de la estimulación del nervio occipital.

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.

Cefalea por punción lumbar

Es típico que inicie 24 a 48 h después de una punción lumbar; 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 beneficiosa la administración oral o intravenosa de cafeína (500 mg IV transcurridas 2 h); los cuadros resistentes al tratamiento responden de inmediato a 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; más común en varones que en mujeres. En general es benigna, pero se acompaña de un tumor en la fosa posterior en algunos pacientes; por tanto se considera realizar una MRI cerebral.

Cefaleas que responden a la indometacina

Un grupo de enfermedades que responde de manera favorable a la indometacina incluye:

- *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.

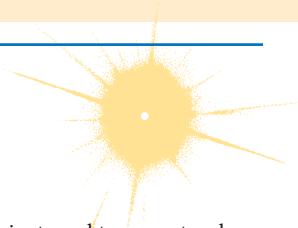
■ DOLOR FACIAL

La causa más frecuente de dolor facial es dental: se desencadena por 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 199](#).

Para una revisión más detallada, véase Goadsby PJ y Raskin NH: Cefalea, cap. 14, p. 112 en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 56

Síncope



El *síncope* es la pérdida transitoria y autolimitada del conocimiento y el tono postural por disminución del flujo sanguíneo cerebral. Puede ocurrir en forma súbita, sin advertencia, o ir precedido de síntomas presincoales como mareos o desvanecimiento, debilidad, fatiga, náuseas, visión borrosa, zumbido en los oídos o diaforesis. El paciente con síncope tiene aspecto pálido y pulso débil, rápido o irregular. La respiración puede ser casi imperceptible; pueden ocurrir movimientos mioclónicos o clónicos transitorios. El restablecimiento del estado de conciencia es inmediato si el individuo se mantiene en una posición horizontal y se restablece el flujo sanguíneo cerebral.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Síncope

La causa puede ser evidente sólo en el momento del suceso, dejando escasas claves, si acaso, cuando el paciente es atendido por el médico. Las convulsiones, isquemia vertebral, hipoxemia e hipoglucemia son trastornos que deben distinguirse del síncope (véase adelante). Primero se valoran las causas subyacentes importantes; entre ellas están la hemorragia interna masiva, el infarto al miocardio (puede ser indoloro) y las arritmias cardíacas. En los ancianos, un desmayo súbito sin causa evidente debe plantear la duda de un bloqueo cardíaco completo o una taquiarritmia. La pérdida del conocimiento en situaciones específicas, por ejemplo, durante la flebotomía o la micción, indica una anomalía benigna del tono vascular. La posición del paciente en el momento del episodio de síncope es importante; el síncope en la posición de decúbito dorsal es improbable que sea vasovagal e indica arritmia o convulsiones. Se deben tomar en cuenta los fármacos, incluidos aquellos de venta sin receta o los suplementos de los establecimientos de salud, con especial atención a los cambios recientes. Los síntomas de impotencia, dificultades intestinales y vesicales, alteraciones de la sudación o una exploración neurológica anormal indican una causa neurológica primaria. En la [figura 56-1](#) se presenta un enfoque algorítmico.

■ ETIOLOGÍA

El síncope por lo común se debe a un trastorno mediado por factores neurales, hipotensión ortostática o un trastorno cardíaco subyacente ([cuadro 56-1](#)). No es infrecuente que la causa sea multifactorial.

Síncope neurocardiogeno (vasovagal y vasodepresor)

El desmayo común que presentan las personas normales contribuye a casi la mitad de todos los episodios de síncope. A menudo es recidivante y puede ser provocado por un ambiente cálido o tumultuoso, alcohol, fatiga, dolor, hambre, posición de bipedestación prolongada o situaciones estresantes.

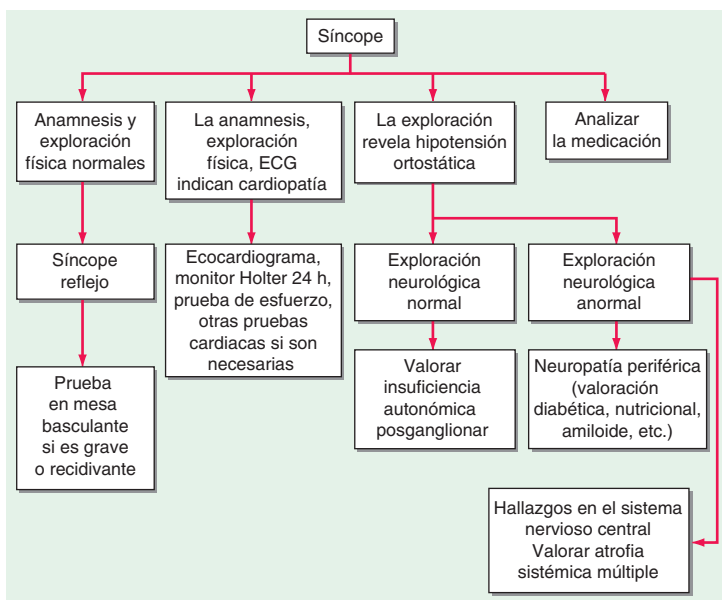


FIGURA 56-1 Estudio del paciente con síncope.

Hipotensión postural (ortostática)

El levantarse de manera súbita desde una posición de decúbito dorsal o el estar parado tranquilamente son circunstancias desencadenantes. Es la causa de síncope en 30% de los ancianos; la polifarmacia con fármacos antihipertensores o antidepresivos a menudo es factor que contribuye; la falta de condición física también puede tener alguna participación. También ocurre con los trastornos del sistema nervioso autónomo, sean periféricos (diabetes, nutricionales o polineuropatía por amiloide) o centrales (atrofia de múltiples sistemas, enfermedad de Parkinson). Algunos casos son idiopáticos.

■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Convulsiones

El diagnóstico diferencial suele ser entre el síncope y una convulsión generalizada. Es más probable el síncope si el episodio fue desencadenado por dolor agudo o ansiedad o si ocurrió de inmediato después de levantarse desde una posición horizontal o sedente; las convulsiones no suelen estar relacionadas con la postura. Los pacientes con síncope a menudo describen una transición estereotípica desde la conciencia hasta la inconsciencia que ocurre al cabo de algunos segundos. Las convulsiones se presentan en forma muy súbita sin una transición o van precedidas de síntomas premonitorios como una sensación de distensión epigástrica, percepción de olores singulares o pensamientos acelerados. Se observa palidez durante el síncope; suele observarse cianosis durante una convulsión. La duración de la inconsciencia suele ser muy breve (es decir, segundos) en el síncope y más prolongada (es decir, >5 minutos) en una convulsión. La lesión por caídas y la incontinencia son frecuentes en las convulsiones y poco comunes en el síncope. Si bien los movi-

mientos tónico-clónicos son el rasgo distintivo de una convulsión generalizada, también ocurren movimientos mioclónicos y de otra índole en 90% de los episodios sincopales y los testigos a menudo tienen dificultades para distinguir entre las dos causas.

CUADRO 56-1 Causas de síncope

A. SÍNCOPE MEDIADO POR FACTORES NEURALES

Síncope vasovagal

Temor provocado, dolor, ansiedad, emoción intensa, vista de sangre, vistas y olores desagradables, tensión ortostática

Síncope reflejo circunstancial

Pulmonar

Síncope por tos, síncope del ejecutor de instrumento de viento, síncope del levantador de pesas, "truco de enredo"^a y "alondra desfalleciente",^b síncope por estornudo, instrumentación en las vías respiratorias

Urogenital

Síncope posmiccional, instrumentación del sistema urogenital, masaje prostático

Digestivo

Síncope por deglución, neuralgia glossofaríngea, estimulación esofágica, instrumentación del tubo digestivo, exploración rectal, síndrome por defecación

Cardíacas

Síncope por deglución, neuralgia glossofaríngea, estimulación esofágica, instrumentación del tubo digestivo, tacto rectal, síncope por defecación

Seno carotídeo

Sensibilidad del seno carotídeo, masaje del seno carotídeo

Ocular

Presión ocular, exploración ocular, operación ocular

B. HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA

Insuficiencia autonómica primaria por enfermedades neurodegenerativas centrales y periféricas idiopáticas (las "sinucleinopatías")

Enfermedades por cuerpo de Lewy

Enfermedad de Parkinson

Demencia por cuerpo de Lewy

Insuficiencia autonómica pura

Atrofia sistémica múltiple (síndrome de Shy-Drager)

Insuficiencia autonómica secundaria por neuropatías periféricas autonómicas

Diabetes

Amiloidosis hereditaria (polineuropatía amiloidea familiar)

Amiloidosis primaria (amiloidosis AL; relacionada con cadena ligera de inmunoglobulina)

Neuropatías sensitivas y autonómicas hereditarias, sobre todo disautonomía familiar de tipo III

Neuropatía autonómica idiopática mediada por factores inmunitarios

(continúa)

CUADRO 56-1 Causas de síncope (Continuación)**B. HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA**

Ganglionopatía autonómica autoinmunitaria
Síndrome de Sjögren
Neuropatía autonómica paraneoplásica
Neuropatía por VIH
Hipotensión posprandial
Yatrógena (provocada por fármacos)
Hipovolemia

C. SÍNCOPE CARDIACO

Arritmias
Disfunción del nodo sinusal
Disfunción auriculoventricular
Taquicardias supraventriculares
Taquicardias ventriculares
Conductopatías hereditarias
Cardiopatías estructurales
Valvulopatías
Isquemia de miocardio
Obstructivas y otras miocardiopatías
Mixoma auricular
Derrame pericárdico y taponamiento pericárdico

^a Hiperventilación por 1 min, seguida de compresión torácica súbita.

^b Hiperventilación (20 respiraciones) en una posición de cuclillas, elevación rápida a la posición de bipedestación y luego Valsalva.

Hipoglucemia

La hipoglucemia grave suele deberse a una enfermedad importante. El hambre es una manifestación premonitoria que no es típica en el síncope. La concentración de glucosa en el momento de un desmayo es diagnóstica.

Cataplejía

Pérdida súbita parcial o completa del tono muscular desencadenada por las emociones fuertes; ocurre en 60 a 75% de los pacientes con narcolepsia. A diferencia del síncope, se conserva la conciencia durante los ataques. No hay síntomas premonitorios.

Trastornos psiquiátricos

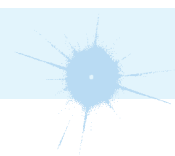
La pérdida evidente del conocimiento puede presentarse en la ansiedad generalizada, trastornos por pánico, depresión mayor y trastorno de somatización. A menudo se parece al presíncope, aunque los síntomas no se acompañan de síntomas prodrómicos y no se alivian con la posición de decúbito dorsal. Los ataques pueden reproducirse mediante la hiperventilación y se acompañan de síntomas de ataques de pánico como la sensación de muerte inminente, disnea, palpitaciones y sensación de hormigueo en los dedos y la región peribucal. Tales pacientes pocas veces se lesionan pese a múltiples caídas. Desde el punto de vista clínico, no hay cambios hemodinámicos importantes.

TRATAMIENTO Síncope

El tratamiento está determinado por la causa fundamental.

- Los pacientes con síncope mediado por factores neurales deben recibir instrucciones para evitar situaciones o estímulos que provoquen ataques.
- La farmacoterapia puede ser necesaria para el síncope por fármacos neurales resistente a tratamiento. Los antagonistas adrenérgicos β (metoprolol, 25 a 50 mg dos veces al día; atenolol, 25 a 50 mg/día; o nadolol, 10 a 20 mg dos veces al día; todos con dosis iniciales (son los fármacos que se utilizan más ampliamente; los inhibidores de la recaptación de serotonina (paroxetina, 20 a 40 mg/día o sertralina, 25 a 50 mg/día) y bupropión de liberación sostenida (150 mg/día) también son eficaces.
- Los pacientes con hipotensión ortostática deben tratarse primero con interrupción de los fármacos vasoactivos. Luego se valoran las medidas no farmacológicas (aleccionamiento del paciente con respecto a los movimientos desde la posición dorsal hasta la vertical, incremento de líquidos y sal en la alimentación) y por último métodos farmacológicos como el mineralocorticoide acetato de fludrocortisona y compuestos vasoconstrictores como la midodrina y la pseudofedrina.

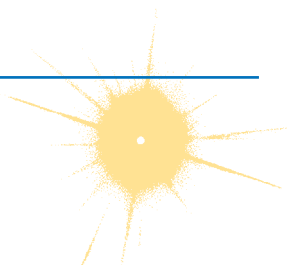
El tratamiento de la hipotensión ortostática resistente se describe en el [capítulo 198](#).



Para una revisión más detallada, véase Freeman R: Síncope, cap. 20, pág. 171, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 57

Mareo y vértigo

**ESTUDIO DEL
PACIENTE****Mareo o vértigo**

El término *mareo* se utiliza por los pacientes para describir diversas sensaciones en la cabeza o inestabilidad de la marcha. Con una anamnesis detallada, por lo general se puede distinguir entre el *desmayo* (presíncope; [cap. 56](#)) y el *vértigo* (una sensación ilusoria o alucinatoria de movimiento del cuerpo o del entorno, muy a menudo una sensación de giro).

Cuando es dudoso el significado de *mareo*, pueden ser útiles las pruebas de provocación para reproducir los síntomas. La maniobra de Valsalva, la hiperventilación o los cambios posturales que originan ortostasis pueden reproducir el desmayo. La rotación rápida en una silla giratoria es una prueba de provocación simple para reproducir el vértigo.

El vértigo postural benigno se identifica con la maniobra de Dix-Hallpike para desencadenar el vértigo y el nistagmo característico; el paciente comienza en una posición sedente con la cabeza girada 45°; sosteniendo la parte posterior de la cabeza, el médico suavemente desciende al paciente a la posición de decúbito dorsal con la cabeza extendida hacia atrás 20° y observa el nistagmo; después de 30 s se eleva al paciente a la posición sedente y tras 1 min de reposo se repite la maniobra en el otro lado.

Si se sospecha una causa central del vértigo (p. ej., no hay signos de vértigo periférico u otras anomalías neurológicas), entonces es necesaria la valoración inmediata de un trastorno central. La prueba inicial suele ser una resonancia magnética de la fosa posterior. Se puede distinguir entre las causas centrales y periféricas con las pruebas de la función vestibular, lo que comprende videonistagmografía y las exploraciones simples a la cabecera del enfermo como la *prueba del impulso de la cabeza* (rotaciones de la cabeza rápidas y de amplitud pequeña mientras se indica al paciente que fije la mirada en la cara del médico; si es periférica, se observa un movimiento sacádico de nivelación al final de la rotación) y la *agudeza visual dinámica* (mide la agudeza en reposo y con la cabeza girada de un lado a otro por el médico; una disminución de la agudeza de más de una fila en una tarjeta cercana o en el gráfico de Snellen indica disfunción vestibular).

■ DESVANECIMIENTO

El desvanecimiento suele describirse como un mareo seguido de visión borrosa y de oscilación postural junto con una sensación de calor, diaforesis y náusea. Es un síntoma de un aporte insuficiente de sangre, oxígeno o, raras veces, glucosa al cerebro. Puede ocurrir antes de un episodio de síncope por cualquier causa ([cap. 56](#)) y con hiperventilación o hipoglucemia. Los mareos raras veces se presentan durante un aura antes de una convulsión. El mareo crónico es una manifestación somática frecuente en la depresión.

■ VÉRTIGO

Por lo general se debe a una alteración del sistema vestibular; las anomalías del sistema visual o somatosensorial también contribuyen al vértigo. A menudo se acompañan de náusea, inestabilidad postural y ataxia de la marcha; pueden ser desencadenados o agravados por el movimiento de la cabeza.

El *vértigo fisiológico* se debe a un movimiento no habitual de la cabeza (mareos) o una desigualdad entre los estímulos del sistema visual-propioceptivo-vestibular (vértigo por las alturas, vértigo visual durante escenas de persecución en una cinta cinematográfica). El vértigo verdadero también ocurre como un síntoma presincopeal.

El *vértigo patológico* puede deberse a una lesión del SNC periférico (laberinto u octavo par craneal) o central. La diferenciación entre estas causas es el primer paso esencial para el diagnóstico ([cuadro 57-1](#)) ya que las lesiones centrales precisan imágenes urgentes, por lo general resonancia magnética.

Vértigo periférico

Por lo general es grave y se acompaña de náusea y vómito. Pueden ocurrir tinnitus, una sensación de llenura del oído, o hipoacusia. También es común un nistagmo de sacudida característico. El nistagmo no modifica la dirección con un cambio en la conducción de la vista; por lo general es horizontal con un componente de torsión y tiene su fase rápida en

CUADRO 57-1 Características de vértigo periférico y central

Signo o síntoma	Periférico (laberinto o nervio vestibular)	Central (tronco del encéfalo o cerebelo)
Dirección del nistagmo concomitante	Unidireccional; lesión opuesta a la fase rápida ^a	Bidireccional (cambiando la dirección) o unidireccional
Nistagmo puramente horizontal sin componente de torsión	Infrecuente	Puede presentarse
Nistagmo puramente vertical o puramente de torsión	Nunca se presenta ^b	Puede presentarse
Fijación visual	Inhibe el nistagmo	Ninguna inhibición
Tinnitus, sordera o ambos	A menudo se presentan	Por lo general no se presentan
Anomalías concomitantes del sistema nervioso central	Ninguna	En extremo frecuente (p. ej., diplopía, hipo, neuropatías craneales, disartria)
Causas frecuentes	Vértigo postural paroxístico benigno, infección (laberintitis, neuritis vestibular, enfermedad de Ménière, isquemia laberíntica, traumatismo, toxinas)	Neoplasia vascular, desmielinizante

^a En la enfermedad de Ménière, la dirección de la fase rápida es variable.

^b El nistagmo vertical-giratorio combinado indica vértigo postural paroxístico benigno.

dirección opuesta al lado de la lesión. Es inhibido por la fijación visual. El paciente percibe un movimiento de vértigo al lado opuesto de la lesión y tiende a tener dificultad para caminar, con caídas hacia el lado de la lesión, sobre todo en la oscuridad o cuando cierra los ojos. No hay otras anomalías neurológicas.

El *vértigo prolongado agudo* puede ser causado por infecciones, traumatismos o por la isquemia. A menudo no se identifica ninguna causa específica y se utiliza el término inespecífico *laberintitis aguda* (o neuritis vestibular) para describir el episodio. La *disfunción bilateral aguda del laberinto* suele deberse a fármacos (aminoglucósidos), alcohol o un trastorno neurodegenerativo. La *disfunción laberíntica recidivante* con signos y síntomas de afectación coclear suele deberse a *enfermedad de Ménière* (el vértigo recidivante se acompaña de tinnitus y sordera). El vértigo postural suele ser desencadenado por una posición horizontal de la cabeza. El *vértigo postural paroxístico benigno* (BPPV) originado en el conducto semicircular posterior es muy frecuente; el tipo de nistagmo es distintivo. El BPPV puede presentarse después de traumatismos pero suele ser idiopático; por lo general desaparece en forma espontánea después de semanas o meses. Los *schwannomas vestibulares* del octavo par craneal (neuroma acústico) suelen manifestarse como sordera y tinnitus, a veces acompañados de debilidad facial y disfunción sensitiva por lesión de los pares craneales VII y V. El *vértigo psicógeno* se sospecha en los pacientes con vértigo incapacitante crónico que también tienen agorafobia, ataques de pánico, una exploración neurológica normal y ningún nistagmo.

CUADRO 57-2 Tratamiento del vértigo

Fármaco terapéutico ^a	Dosis ^b
Antihistamínicos	
Meclizina	25 a 50 mg 3 veces al día
Dimenhidrinato	50 mg, 1 a 2 veces al día
Prometazina	25 mg, 2 a 3 veces al día (también se puede administrar por vía rectal e IM)
Benzodiazepinas	
Diazepam	2.5 mg 1 a 3 veces al día
Clonazepam	0.25 mg, 1 a 3 veces al día
Anticolinérgicos	
Escopolamina transdérmica ^c	Parche
Fisioterapia	
Maniobras de reposición^d	
Rehabilitación vestibular	
Otros	
Diuréticos, alimentación baja en sodio (1 g/día), o ambos ^e	
Fármacos antimigrañosos ^f	
Metilprednisolona ^g	100 mg al día los días 1-3; 80 mg al día los días 4-6; 60 mg al día los días 7-9; 40 mg al día los días 10-12; 20 mg diariamente los días 13-15; 10 mg al día los días 16-18, 20, 22
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina^h	

^a Todos los fármacos enumerados están aprobados por la *US Food and Drug Administration*, pero la mayor parte no están autorizados para el tratamiento del vértigo.

^b La dosis oral inicial y habitual (a menos que se señale lo contrario) en adultos; se puede alcanzar una dosis de mantenimiento más alta mediante un incremento gradual.

^c Solamente para la cinetosis.

^d Para el vértigo postural paroxístico benigno.

^e Para la enfermedad de Ménière.

^f Para la migraña vestibular.

^g Para la neuritis vestibular aguda (se comienza en los primeros tres días de inicio del problema).

^h Para el vértigo psicossomático.

Vértigo central

se identifica por los signos del tronco del encéfalo o cerebelosos concomitantes como disartria, diplopía, disfagia, hipo, anomalías de otros pares craneales, debilidad o ataxia de las extremidades; dependiendo de la causa, puede haber cefalea. El nistagmo puede adoptar casi cualquier forma (es decir, vertical o multidireccional) pero a menudo es puramente horizontal sin un componente de giro y modifica su dirección con diferentes direcciones de la mirada. El nistagmo central no se inhibe por la fijación. El vértigo central puede ser crónico, leve y por lo general no se acompaña de tinnitus o de sordera. Puede deberse a enfermedades vasculares, desmielinizantes o neoplásicas. El vértigo puede ser una manifestación de la migraña o, raras veces, de epilepsia del lóbulo temporal.

TRATAMIENTO Vértigo

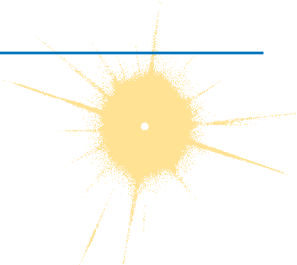
- El tratamiento del vértigo agudo consiste en fármacos supresores vestibulares para el alivio a corto plazo (**cuadro 57-2**). Pueden dificultar la compensación central, prolongando la duración de los síntomas y por tanto se deben utilizar raras veces.
- La rehabilitación vestibular favorece los procesos de adaptación central y puede habitar la sensibilidad del movimiento y otros síntomas de mareos psicósomáticos.
- El BPPV podría responder de manera espectacular a los ejercicios de cambio de posición como el procedimiento de Epley concebido para vaciar las partículas residuales del conducto semicircular posterior (www.youtube.com/watch?v=pa6t-Bpg494).
- Los fármacos antivirales no tienen ninguna ventaja demostrada en la neuritis vestibular, a menos que haya un herpes zoster ótico. Algunos datos indican que los glucocorticoides mejoran la probabilidad de restablecimiento en la neuritis vestibular.
- La enfermedad de Ménière puede responder a una alimentación con escasa sal (1 g/día) o a un diurético. Se recomienda el envío con el otorrinolaringólogo.
- Los episodios recidivantes de vértigo relacionado con la migraña se tratan con fármacos antimigrañosos (**cap. 55**).



Para una revisión más detallada, véase Walker MF, Daroff RB: Mareo y vértigo, cap. 21, pág. 178, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 58

Pérdida visual aguda y diplopía

**ESTUDIO DEL
PACIENTE****Pérdida visual aguda o diplopía**

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 pupila y la retina, es necesario dilatar la pupila con tropicamida 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 éste (**fig. 58-1**); 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 establecer el diagnóstico casi siempre bastan la anamnesis 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., apoplejía, tumor, absceso).

En cualquier paciente con hemianopsia bitemporal u homónima se recomienda realizar estudios de neuroimagen.

NERVIO ÓPTICO O RETINA

	Escotoma central	(Neuritis óptica; degeneración macular)
	Escotoma en arco	(Neuropatía óptica anterior isquémica, glaucoma, obstrucción de rama de la arteria o vena retiniana)
	Defecto de altura del campo	(Neuropatía óptica anterior isquémica; obstrucción de rama de la arteria retiniana; neuritis óptica)
	Escotoma centrocecal	(Neuritis óptica; neuropatía tóxica, nutricional o hereditaria)
	Constricción generalizada	(Papiledema, retinitis pigmentosa)

QUIASMA ÓPTICO

Izquierdo Derecho

		Hemianopsia bitemporal	(Compresión del quiasma óptico por tumor hipofisario, meningioma)

VÍA RETROQUIASMÁTICA

		Hemianopsia homónima derecha	(Lesión de vía óptica izquierda, cuerpo geniculado lateral, radiaciones ópticas o corteza visual)
		Cuadrantanopsia superior derecha	(Lesión de las radiaciones del nervio óptico izquierdo en el lóbulo temporal)
		Conservación macular	(Lesiones bilaterales en corteza visual)

FIGURA 58-1 Defectos de los campos visuales por lesiones de las vías ópticas.

■ PÉRDIDA VISUAL TRANSITORIA O REPENTINA

La *amaurosis fugaz* (*ceguera monocular transitoria*; isquemia cerebral transitoria [TIA] de la retina) suele ser secundaria a embolia retiniana o a 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 fovea color rojo cereza. Debe valorarse de inmediato a todo paciente con compromiso de la circulación retiniana, en busca de factores de riesgo de apoplejía (p. ej., ateroma carotídeo, cardiopatía, fibrilación auricular). Las *lesiones de la corteza occipital* 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 hemisferio 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 anamnesis es la única guía para realizar 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, en especial los de disfunción de circulación posterior como diplopía, vértigo, adormecimiento o debilidad.

La *hipertensión maligna sistémica* puede inducir pérdida visual por la presencia de exudados, hemorragias, manchas algodonomas (infartos focales en la capa de fibras nerviosas) y edema de la papila.

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.

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.

La presencia de fosfenos y escotomas puede indicar un *desprendimiento vítreo* reciente. La separación del humor vítreo de la retina constituye un acontecimiento involutivo frecuente en los ancianos. Es inocuo, a menos que provoque una tracción suficiente capaz de causar *desprendimiento de la retina*. En los pacientes diabéticos, algunas veces se forma una *hemorragia vítrea* por neovascularización retiniana.

El término *papiledema* se refiere al edema de papila causado por hipertensión intracraneana. Con frecuencia se acompaña de oscurecimiento visual transitorio, pero la agudeza visual no se modifica a menos que el papiledema sea pronunciado, prolongado, o se acompañe de exudados o hemorragia maculares. Son típicos el aumento de puntos ciegos y la constricción periférica. Deben obtenerse neuroimágenes para excluir un tumor intracraneal. Si son negativas, se realiza 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, así como pérdida de peso. En algunos pacientes es necesario realizar una derivación lumboperitoneal para evitar ceguera.

La *neuritis óptica* es una causa frecuente de edema unilateral de la papila y pérdida visual. Cuando la inflamación es retrobulbar, el fondo tiene un 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, típicamente la metilprednisolona (1 g/día por tres días) seguida de prednisona oral (1 mg/kg/día por 11 días), aceleran la recuperación pero no modifican la agudeza visual final (que se determina seis meses después de la crisis). Cuando la MRI muestra varias lesiones desmielinizantes hay que contemplar la posibilidad de administrar

tratamiento para esclerosis múltiple (cap. 202). La neuritis óptica que afecta ambos ojos de manera simultánea o secuencial sugiere neuromielitis óptica.

La *neuropatía óptica anterior isquémica* (AION) es un infarto de la cabeza del nervio óptico causado por 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. No hay tratamiento para esta última. En cambio, la AION arterítica se produce por *arteritis de células gigantes* (*temporal*) y requiere tratamiento glucocorticoide inmediato para evitar la ceguera; el diagnóstico se establece con biopsia de la arteria temporal. La ESR y la proteína C reactiva deben medirse en cualquier anciano con inflamación aguda de la papila óptica o síntomas sugestivos de polimialgia reumática (relacionada con AION arterítica).

■ VISIÓN DOBLE (DIPLOPÍA)

Primer paso: esclarecer si la diplopía persiste en alguno de los ojos después de cubrir el ojo opuesto; si es así, el diagnóstico es diplopía monocular, casi siempre causada por 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 tales 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 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 debe revelar falta de alineación ocular, en especial al voltear o inclinar la cabeza hasta la posición que genera los síntomas más intensos.

En el [cuadro 58-1](#) 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 ciclorsión; 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 aquellos con hipertensión o diabetes a menudo se producen parálisis aisladas de algún nervio motor ocular. Casi siempre se resuelven espontáneamente después de pocos 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 normales. 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 (en especial la variante Miller-Fisher) o síndrome de Tolosa-Hunt.

CUADRO 58-1 Causas frecuentes de diplopía

Apoplejía 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 posviral
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 de Fisher
Enfermedad de Graves
Seudotumor orbitario
Miositis orbitaria
Traumatismo
Celulitis orbitaria



Para una revisión más detallada, véase Horton JC: Trastornos de los ojos, cap. 28, p. 224 en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 59

Debilidad y parálisis

**ESTUDIO DEL
PACIENTE**
Debilidad y parálisis

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. El prefijo “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.

CUADRO 59-1 Signos que distinguen el origen de la debilidad

Signo	Neurona motora superior	Neurona motora inferior	Miopática
Atrofia	Ausentes	Pronunciadas	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

CUADRO 59-2 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), inmunitaria (esclerosis múltiple); infecciosa (leucoencefalopatía multifocal progresiva)

Tallo cerebral: isquemia, inmunitaria (esclerosis múltiple)

Médula espinal: compresión extrínseca (espondilosis cervical, cáncer metastático, absceso epidural), inmunitaria (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); inmunitaria (síndrome de Guillain-Barré); infecciosa (polirradiculopatía por sida, enfermedad de Lyme)

Nervios periféricos: metabólica (diabetes mellitus, uremia, porfiria), tóxica (etanol, metales pesados, diversos fármacos, difteria), nutricional (deficiencia de vitamina B₁₂), 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 59-3 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 sensitiva unilateral; convulsiones, hemianopsia o cuadrantanopsia homónima, afasia, apraxia, desviación preferencial de la mirada
Cápsula interna	Hemiparesia (cara, brazo y pierna por igual)	Pérdida sensitiva unilateral; hemianopsia o cuadrantanopsia homónimas
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 Hemiparesia bajo el nivel de la lesión (Brown-Séquard)	Nivel sensitivo; disfunción intestinal y vesical 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 el 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

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 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 planificar e iniciar un movimiento especializado o aprendido, algunas veces se interpreta como debilidad.

La anamnesis debe centrarse en el ritmo con que apareció la debilidad, la presencia de síntomas neurológicos sensitivos y de otro tipo, antecedentes farmacológicos, enfermedades predisponentes y antecedentes familiares.

La debilidad o parálisis de forma típica se acompañan de otras anomalías neurológicas que ayudan a precisar el sitio de la lesión causante (**cuadro 59-1**). Es importante distinguir la debilidad generada por trastornos de la neurona motora superior (es decir, neuronas motoras 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 aquella 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).

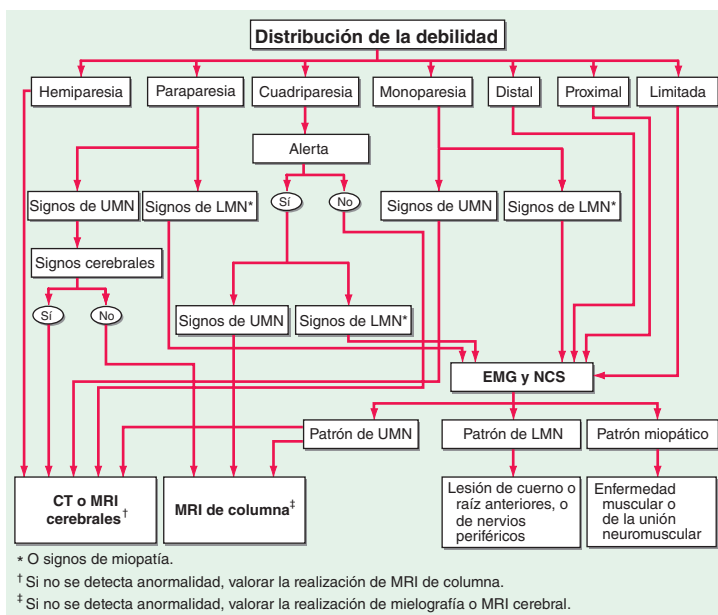


FIGURA 59-1 Algoritmo para la valoración inicial del paciente con debilidad. CT, tomografía computadorizada; EMG, electromiografía; LMN, neurona motora inferior; MRI, imágenes por resonancia magnética; NCS, estudios de conducción nerviosa; UMN, neurona motora superior.

En el **cuadro 59-2** se enumeran causas comunes de debilidad de acuerdo con el sitio primario de patología. En el **cuadro 59-3** se resumen los patrones de las lesiones que afectan diversas regiones del sistema nervioso.

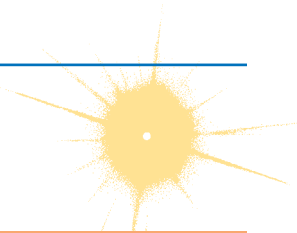
La **figura 59-1** muestra un algoritmo para el estudio inicial del paciente con debilidad.



Para una revisión más detallada, véase Aminoff M.J: Debilidad y parálisis cap. 22 p. 181 en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 60

Temblor y discinesias



ESTUDIO DEL PACIENTE

Discinesias

Se dividen en formas rígidas acinéticas, con rigidez muscular y movimientos lentos, y variedades hiperkinéticas, 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), fármacos, 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. 195**).

■ 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 IDIOPÁTICO

Es la discinesia más común. Es importante distinguir el temblor esencial del temblor que acompaña a la enfermedad de Parkinson incipiente (**cuadro 60-1**). La fisiopatología del

CUADRO 60-1 Características del examen avanzado: distinción entre el temblor esencial y el temblor de Parkinson

	Temblor esencial	Temblor de Parkinson
Velocidad	5–10 Hz	4–6 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

temblor esencial se desconoce. Casi 50% de los casos tiene antecedentes familiares positivos con herencia autosómica dominante; en algunos casos familiares de inicio temprano se ha identificado en fechas recientes LINGO I. Muchos pacientes con temblor idiopático tienen síntomas leves y no necesitan tratamiento.

- Cuando obstaculiza las actividades de la vida diaria como comer y escribir, el tratamiento con propranolol (20 a 80 mg diarios) o primidona (12.5–750 mg/día) causa mejoría en 50% de los pacientes.
- En algunos casos resistentes, es efectivo el tratamiento quirúrgico dirigido al tálamo.

DISTONÍA

Consta de contracciones musculares involuntarias repetidas que a menudo provocan torsión con una postura anormal. Las distonías son generalizadas o focales.

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 Ashkenazi; 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 trihexifenidilo), baclofeno o tetrabenacina.
- 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 aquellos 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 pacientes con hipertiroidismo, diversos trastornos autoinmunitarios, infecciones que incluyen VIH, alteraciones metabólicas y con el uso de diversos fármacos. 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 neurolepticos 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. Inicia 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 también ocurren anomalías oculomotoras. En etapas avanzadas la corea se torna menos prominente y en las manifestaciones predomina la distonía, rigidez, bradicinesia, mioclonos 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 *HTT* en el cromosoma 4 que codifica a la huntingtina.

- El tratamiento es multidisciplinario y comprende asesoramiento médico, neuropsiquiátrico, social y genético tanto de los pacientes como de sus familiares.
- Los antagonistas de la dopamina pueden controlar la corea; la tetrabenazina puede causar parkinsonismo secundario.
- La depresión y ansiedad deben tratarse con antidepresivos y ansiolíticos apropiados.
- La psicosis se corrige con neurolepticos 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 (en especial, contracciones de la cara, cuello y hombros), tics vocales (gruñidos, palabras, coprolalia, ecolalia) 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.
- Por lo común se inicia el tratamiento con clonidina a una dosis reducida o guanfacina (0.5 a 2 mg diarios). Cuando estos fármacos no son eficaces, se utilizan neurolepticos.

■ MIOCLONO

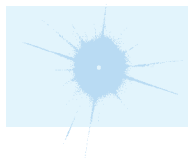
Movimientos espasmódicos, irregulares, rápidos (<100 ms), breves, como sacudidas que suelen ser multifocales. Al igual que la asterixis, a menudo indica la presencia de una encefalopatía difusa. Después de un paro cardíaco, la hipoxia cerebral difusa provoca mio-

clono multifocal. La lesión medular también puede generar mioclono. En personas sanas, el mioclono suele aparecer al despertar o al dormir.

- El tratamiento del mioclono sólo está indicado cuando dificulta la función y consiste en corregir la causa de fondo o eliminar el factor agresor.
- Algunos de los fármacos utilizados son ácido valproico (800 a 3 000 mg/día), piracetam (8 a 20 g/día), clonazepam (2 a 15 mg/día) o primidona (500 a 1 000 mg diarios). El levetiracetam puede ser en particular eficaz.

■ ASTERIXIS

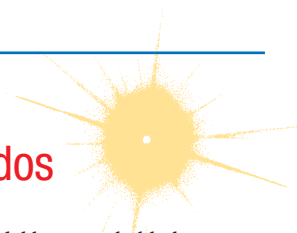
Interrupciones arrítmicas y breves de la contracción muscular voluntaria sostenida, que por lo general se observan como ausencia breve de la postura de las muñecas en dorsiflexión con los brazos extendidos; “mioclono negativo”. Esta “agitación hepática” se puede observar en cualquier encefalopatía por intoxicación medicamentosa, insuficiencia orgánica o infección del SNC. El tratamiento consiste en corregir la causa subyacente.



Para una revisión más detallada, véase Olanow CW, Schapira AHV: Enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento, cap. 372, p. 3317 en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 61

Afasia y trastornos relacionados



Las afasia 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 61-1](#) 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 menor frecuencia se trata de una hemorragia intracerebral, traumatismo craneoencefálico grave o tumor.

CUADRO 61-1 Características clínicas de las afasias y condiciones relacionadas

	Comprensión	Repetición del lenguaje hablado	Designación	Fluidez
De Wernicke	Afectada	Afectada	Afectada	Conservada o aumentada
Broca	Conservada (excepto la gramática)	Afectada	Afectada	Reducida
Global	Afectada	Afectada	Afectada	Reducida
Conducción	Conservada	Afectada	Afectada	Conservada
Transcortical no fluida (motora)	Conservada	Conservada	Afectada	Afectada
Transcortical Fluida (sensitiva)	Afectada	Conservada	Afectada	Conservada
Aislamiento	Afectada	Ecolalia	Afectada	Sin lenguaje intencional
Anómica	Conservada	Conservada	Afectada	Conservada, excepto pausas para hallar las palabras
Sordera verbal pura	Afectada sólo para el lenguaje hablado	Afectada	Conservada	Conservada
Alexia pura	Afectada únicamente para la lectura	Conservada	Conservada	Conservada

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. 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 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. A menudo 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 de Broca,

en general como resultado de obstrucción proximal de la arteria cerebral media que irriga al hemisferio dominante (pocas veces debido 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 CT y la MRI permiten identificar la ubicación y naturaleza de la lesión causal.

TRATAMIENTO

Afasia

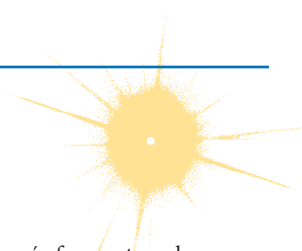
- La terapia del lenguaje es útil en el tratamiento de algunos tipos de afasia.
- Cuando la lesión es causada por una apoplejía la recuperación de la función del lenguaje casi siempre alcanza su punto máximo entre dos y seis meses, después de los cuales el avance es muy limitado.



Para una revisión más detallada, véase Mesulam M-M: Afasia, amnesia y otros trastornos cerebrales focales, cap. 26 p. 202 en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 62

Trastornos del sueño



Los trastornos del sueño se encuentran 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 norteamericanos sufren de algún trastorno crónico del sueño.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Trastornos del sueño

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 de REM, movimientos periódicos de las piernas durante el sueño, etc.], o 4) trastornos del ritmo circadiano por desajuste horario, cambio de turno o síndrome de la fase

tardía del sueño. La base para el diagnóstico es la anamnesis minuciosa de 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 eficaz. A menudo es útil que lleven un diario sobre el sueño-trabajo-fármacos cuando menos por dos semanas. Deben anotar diario 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. Es necesario un registro objetivo de laboratorio sobre el sueño para valorar trastornos específicos como apnea del sueño y narcolepsia.

■ INSOMNIO

El insomnio, sueño inadecuado, puede dividirse en la dificultad para conciliar el sueño (*insomnio de inicio del sueño*), despertares frecuentes o sostenidos (*insomnio de mantenimiento del sueño*), despertares muy temprano por la mañana (*insomnio matutino*) o somnolencia o fatiga persistente pese a una duración adecuada del sueño (*sueño no restaurador*). Un problema de insomnio de una o varias o 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 por 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 valoración detallada en busca de la causa de fondo. Con frecuencia el insomnio crónico va y viene, con exacerbaciones espontáneas o inducidas por estrés.

Todos los tipos de insomnio se pueden exacerbar y perpetuar por situaciones que no conducen a iniciar o mantener el sueño. La *higiene de sueño inadecuado* se caracteriza por un patrón conductual precedente al sueño, un medio ambiente de una habitación que no invita al sueño, o ambos. En lugar de los fármacos hipnóticos, el paciente debe evitar actividades estresantes antes de ir a dormir, tener ambientes ideales para el sueño y mantener un horario regular para levantarse.

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.

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 corregir las conductas adversas antes de acostarse. El tratamiento de elección en estos casos es el tratamiento conductual.

Drogas y fármacos

Quizá la causa farmacológica más común de insomnio es la cafeína. El alcohol y la nicotina también pueden interferir con el sueño, aunque muchos pacientes usan estas sustancias para relajarse y facilitar el sueño. Diversos fármacos que se venden con receta como los antidepresivos, simpaticomiméticos y glucocorticoides pueden producir insomnio. Además, la supresión repentina de hipnóticos, en especial, después de usar dosis altas de

benzodiazepinas de vida media corta, provoca insomnio de rebote. Es por eso que la dosis de los hipnóticos se debe reducir poco a poco y por más tiempo.

Discinesias

Los pacientes con *síndrome de piernas inquietas* (RLS) 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. La deficiencia de hierro y la insuficiencia renal causan RLS secundario. En casi 33% de los casos, varios miembros de la familia padecen el mismo problema. El tratamiento se realiza con dopaminérgicos (pramipexol, 0.25 a 0.5 mg diarios 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 grueso del pie y dorsiflexión del pie que recurren cada 20 a 40 s 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

Casi 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 de manera considerable los síntomas asmáticos durante la noche, en especial sueño. El tratamiento del asma con compuestos a base de teofilina, agonistas adrenérgicos o glucocorticoides también pueden 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 cardíaca* 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 cardíaca 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*.

TRATAMIENTO

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 vida media corta es eficaz en algunos casos. Las opciones comprenden zaleplon (5 a 20 mg), zolpidem (5 a 10 mg) o triazolam (0.125 a 0.25 mg), eszopiclona (1 a 3 mg). Su uso se limita a un máximo de dos a cuatro semanas para el insomnio agudo o uso intermitente para el insomnio crónico.

■ TRASTORNO DE 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 62-1](#) 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, de alteraciones durante el sueño nocturno, o de ambas situaciones y afecta 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*), ausencia del esfuerzo respiratorio (*apnea del sueño central*) o a una combinación de ambos (*apnea mixta del sueño*). La obstrucción se exacerba con la obesidad, decúbito dorsal, sedantes (en especial, 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. 146](#)).

Narcolepsia

Se trata de un trastorno con somnolencia diurna excesiva y participación de fenómenos ligados al sueño de 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 62-2](#)), suelen comenzar durante la segunda década de la vida, aunque la edad varía de cinco a 50 años. Su prevalencia es de uno por 4 000 y tiene una base genética. Casi todos los narcolépticos con cataplejía poseen HLA DQB1*0602. Las neuronas hipotalámicas que contienen al neuropéptido hipocretina (orexina) regulan el ciclo de sueño/vigilia y la pérdida de estas células (posiblemente causada por autoinmunidad) se han implicado en la narcolepsia. El diagnóstico se realiza con estudios del sueño con una corta latencia diurna del sueño y una transición rápida al sueño de REM.

TRATAMIENTO

Narcolepsia

- La somnolencia se corrige con modafinilo (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 (10 mg cada 12 h), en especial en los casos resistentes al tratamiento.

CUADRO 62-1 Valoración del paciente con somnolencia diurna excesiva

Hallazgos de la anamnesis 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 ORL (p. ej., uvulopalatofaringoplastia); aparatos dentales; tratamiento farmacológico (p. ej., protriptilina); pérdida de peso
Cataplejía, alucinaciones hipnagógicas, parálisis del sueño, antecedentes hereditarios	Polisomnografía con prueba de 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)

Abreviaturas: ORL, oídos, nariz, garganta; REM, movimiento ocular rápido; EMG, electromiografía.

CUADRO 62-2 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 3rd International Symposium: Selected Symposium Proceedings*, Chicago, Matrix Communications, 1989.

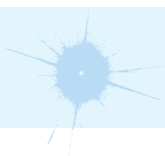
- La cataplejía, las alucinaciones hipnagógicas y la parálisis del sueño responden a los antidepresivos tricíclicos protriptilina (10 a 40 mg/día) y clomipramina (25 a 50 mg/día) y al inhibidor selectivo de la captación de serotonina, fluoxetina (10 a 20 mg/día). Otra opción es el hidroxibutirato- γ administrado al acostarse y 4 h 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 inducirlo, también pueden causar insomnio o hipersomnía. 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 modafinil (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* concilia el sueño muy tarde y despierta con una arquitectura del sueño por lo demás normal. Responde a la fototerapia con luz brillante durante la mañana o melatonina durante la tarde.

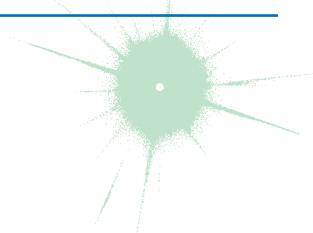
En el *síndrome de fase avanzada del sueño* el paciente se duerme temprano por la tarde y despierta temprano por la mañana. Estos pacientes mejoran con fototerapia brillante durante la tarde. Algunos casos autosómicos dominantes resultan de la mutación en el gen (*PER2*) que afecta la regulación del reloj circadiano.



Para una revisión más detallada, véase Czeisler CA, Winkelman JW, Richardson GS: Trastornos del sueño, cap. 27 p.213 en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 63

Trastornos frecuentes de la visión y la audición



TRASTORNOS DEL OJO

ESTUDIO DEL
PACIENTE

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 y alineación oculares, 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 alguien sin alteraciones ni inflamación ocular a menudo indica un trastorno ocular o neurológico grave y debe tratarse como urgencia ([cap. 58](#)). Si bien es 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 63-1](#) 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.

TRATAMIENTO

Traumatismo menor

- Las salpicaduras de sustancias químicas y los cuerpos extraños se tratan con irrigación salina copiosa.
- Un método para extraer los cuerpos extraños es con un hisopo húmedo después de aplicar una gota de anestésico tópico.
- Las abrasiones corneales a veces ameritan la aplicación de un antibiótico tópico, un fármaco midriático (ciclopentolato al 1%) y un parche ocular.

CUADRO 63-1 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 5° o 7° 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
Pingüecula
Pterigión
Proptosis (Tumoración retroorbitaria, celulitis orbitaria, oftalmopatía de Graves, pseudotumor orbitario, fístula carotídeocavernosa)

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. Las infecciones corneales (queratitis) son más graves que la blefaroconjuntivitis puesto que causan cicatrización, perforación 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 patognomónico de queratitis por herpes simple, pero sólo se observa en una minoría de los casos.

TRATAMIENTO Infección

- Aseo manual estricto y antibióticos tópicos de amplio espectro para blefarokonjuntivitis (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 antiviricos tópicos, ciclopléjicos y aciclovir oral.

Inflamación La inflamación ocular sin infección puede causar epiescleritis, 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 epiesclerales 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).

TRATAMIENTO Inflamación

- Midriáticos (para reducir el dolor y prevenir la formación de sinequias), antiinflamatorios no esteroideos y glucocorticoides tópicos. (**Nota:** el tratamiento prolongado de 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 misma 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.

TRATAMIENTO 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 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 63-2](#) presenta las causas más frecuentes.

Catarata Cristalino lo suficientemente opaco como para reducir la visibilidad, secundario principalmente al envejecimiento. El desarrollo de la catarata es más rápido en individuos con antecedente de traumatismo ocular, uveítis o diabetes mellitus. La radiación y el tra-

CUADRO 63-2 Causas de pérdida visual progresiva crónica

Catarata
Glaucoma
Degeneración macular
Retinopatía diabética
Tumor del nervio o quiasma óptico
Tumor intraocular
Retinitis pigmentosa
Membrana epirretiniana
Agujero macular

tamiento 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. 63-1) y la medición de la presión intraocular.



FIGURA 63-1 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.

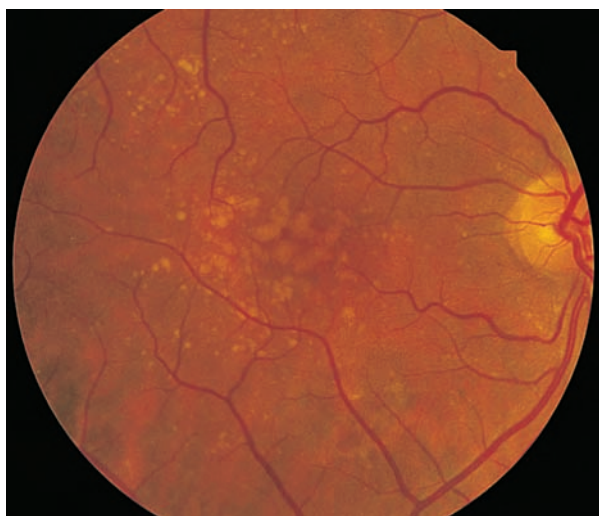


FIGURA 63-2 La degeneración macular relacionada con la edad inicia con la acumulación de *drüsen* dentro de la mácula. Se ven como depósitos amarillos dispersos.

TRATAMIENTO

Glaucoma

- En el tratamiento se usan agonistas adrenérgicos tópicos, 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.

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. 63-2**). Conforme se acumulan, la visión se pierde en forma 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.

TRATAMIENTO

Degeneración macular

- El tratamiento con vitaminas C y E, caroteno β y cinc puede retrasar la degeneración macular seca.

- La degeneración macular húmeda se trata con antagonistas del factor del crecimiento endotelial vascular que se inyectan directamente en la cavidad vítrea a intervalos mensuales.

Retinopatía diabética Es una de las principales causas de ceguera en Estados Unidos. Aparece en la mayoría de los pacientes después del inicio de la diabetes. La retinopatía diabética de fondo consiste en hemorragia intrarretiniana, exudados, infartos en la capa de fibras nerviosas (manchas algodonas) 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. 63-3).

TRATAMIENTO Retinopatía diabética

- Todos los diabéticos deben someterse en forma regular a un examen oftalmológico con un especialista para vigilancia de retinopatía diabética.
- La neovascularización se trata por medio de fotocoagulación con láser panretiniano para prevenir complicaciones.

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.

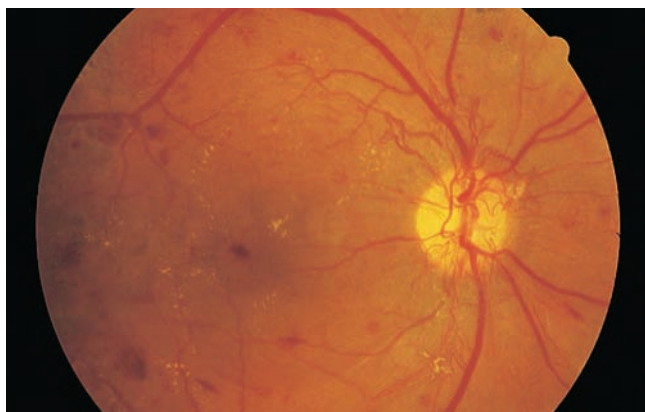


FIGURA 63-3 La retinopatía diabética produce hemorragias dispersas, exudados amarillos y neovascularización. Este paciente tiene vasos nuevos que proliferan a partir de la papila óptica y que requieren fotocoagulación urgente con láser de toda la retina.

TRATAMIENTO

Tumores

- Los grandes tumores hipofisarios que comprimen el quiasma se extirpan por vía transfenoidal.
- 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 este trastorno 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 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, y las lesiones en el oído interno o en el octavo nervio producen hipoacusia neurosensorial.*

ESTUDIO DEL
PACIENTE

Daño auditivo

El objetivo es determinar: 1) la naturaleza del daño auditivo (neurosensorial, de conducción o mixto); 2) la gravedad; 3) la anatomía, 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, 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 neurosensorial. *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 neurosensorial, la conducción aérea es más intensa que la ósea; sin embargo, en la hipoacusia de conducción, la conducción ósea es 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 neurosensorial unilateral, el tono se percibe en el oído no afectado.

■ VALORACIÓN 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 *audiome-*

tría 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 *electrocoileografía* 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 neurosensorial.

Estudios de imágenes La tomografía computarizada (*computed tomography*, CT) del hueso temporal con cortes finos de 0.3 a 0.6 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, incluido el ángulo cerebelopontino (schwannoma vestibular) y el tallo encefálico.

■ CAUSAS DE HIPOACUSIA (FIG. 63-4)

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; perforaciones de la membrana timpánica; interrupción de la cadena de huesecillos, como en la necrosis de la apófisis larga del yunque por traumatismo o infección; otosclerosis, 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 *otosclerosis* 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 permiten 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 timpánica. 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 neurosensorial

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,

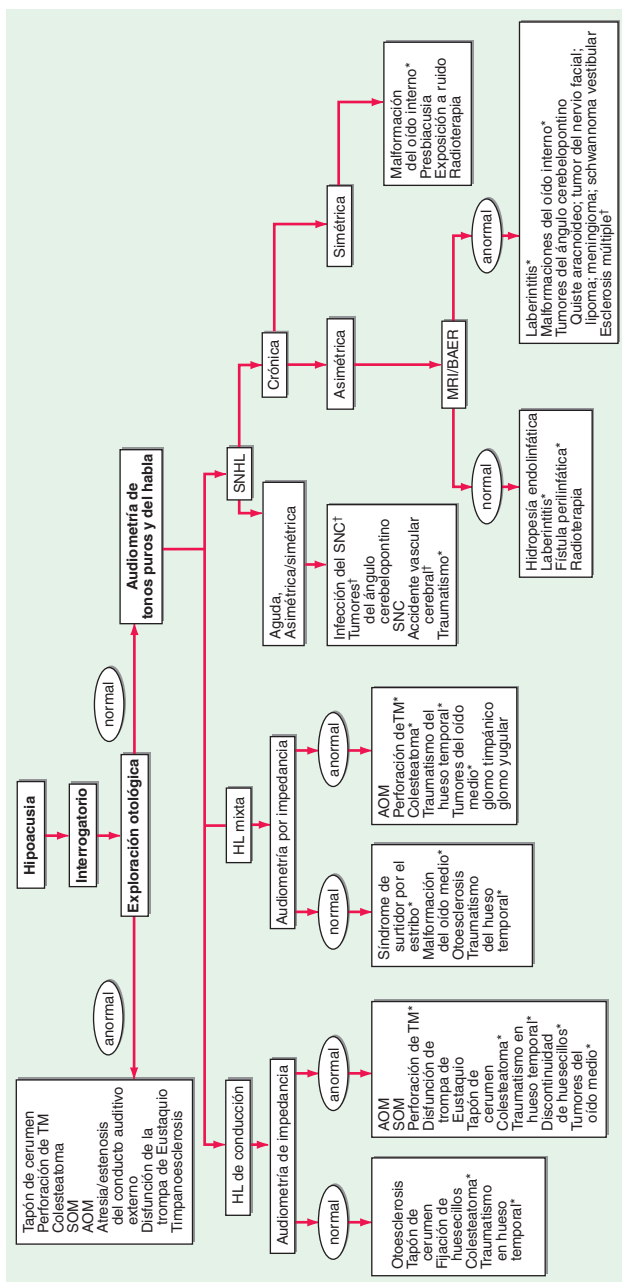


FIGURA 63-4 Un algoritmo para el abordaje de la hipoacusia. HL, hipoacusia; SNHL, hipoacusia neurosensorial; TM, membrana timpánica; SOM, otitis media serosa; AOM, otitis media aguda; *, CT del hueso temporal; †, MRI. BAER, respuestas auditivas evocadas del tallo encefálico.

como cisplatino), fracturas del hueso temporal, otosclerosis 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 hipoacusia simétrica a las frecuencias altas; conforme ésta progresa, a hipoacusia 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 (2 g/d), 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 campanileo, y puede ser pulsátil (sincrónico con el latido cardíaco). 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, fistulas arteriovenosas y lesiones arteriales estenóticas; también surgen en la otitis media serosa.

TRATAMIENTO Hipoacusia

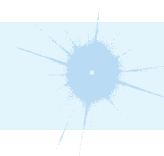
- Los auxiliares auditivos han mejorado, ahora brindan mayor fidelidad y se han miniaturizado tanto que pueden colocarse enteros dentro del conducto auditivo, lo que reduce el estigma relacionado con su uso.
- Los auxiliares auditivos digitalizados se programan individualmente, y los micrófonos múltiples 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 suprimirlos, al igual que los ocultadores, 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.

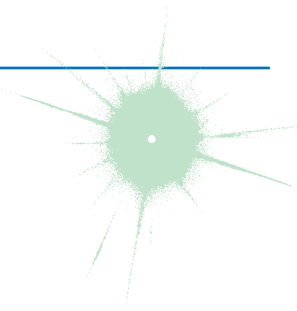
Diez millones de estadounidenses tienen hipoacusia causada por ruido, y 20 millones están expuestos a ruido peligroso en su ambiente laboral. La hipoacusia inducida por ruido puede prevenirse si se evita la exposición a sonido intenso o se usan en forma regular tapones para los oídos u orejeras llenas de líquido para atenuar el ruido intenso.



Para una revisión más detallada, ver Horton JC: Trastornos de los ojos, cap. 28, p. 224; y Lalwani AK: Trastornos de la audición, cap. 30, p. 248, en Harrison, Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 64

Sinusitis, faringitis, otitis y otras infecciones de las vías respiratorias altas



- Las infecciones de vías respiratorias superiores (URI) constituyen una de las primeras causas de ausentismo laboral o escolar.
- Es difícil distinguir a los pacientes con una URI viral primaria de los individuos con una bacteriana primaria puesto que los signos y síntomas son iguales.
- Las URI a menudo se tratan con antibióticos aunque las bacterias son la causa únicamente en 25% de los casos. La prescripción incorrecta de antibióticos para infecciones de vías respiratorias altas constituye una de las principales causas de resistencia anti-

crobiana entre los microorganismos patógenos extrahospitalarios como *Streptococcus pneumoniae*.

URI INESPECÍFICAS

- **Definición:** las URI inespecíficas (el “resfriado común”) carecen de características específicas importantes.
- **Etiología:** una gran variedad de virus (p. ej., rinovirus, coronavirus, virus de parainfluenza, de gripe (influenza), adenovirus) producen URI inespecíficas.
- **Manifestaciones clínicas:** Se trata de un síndrome catarral agudo, leve y que se resuelve espontáneamente que se caracteriza por rinorrea, congestión nasal, tos y disfagia.
 - Algunas veces se acompaña de disfonía, malestar general, estornudos y fiebre.
 - La duración promedio de los síntomas es de aproximadamente una semana (límites de 2 a 10 días).
- **Tratamiento:** por lo general sólo se requiere un tratamiento sintomático (p. ej., con descongestivos, NSAID, dextrometorfano, pastillas para la garganta).
 - Puesto que únicamente de 0.5 a 2% de los resfriados se complica con una URI bacteriana secundaria, no está indicado recetar antibióticos.
 - Las secreciones purulentas nasales y faríngeas constituyen factores predictivos deficientes de infección bacteriana.

SINUSITIS

- La rinosinusitis es una enfermedad inflamatoria que abarca principalmente los senos maxilares; le siguen, en orden de frecuencia, los etmoidales, frontales y esfenoidales.
- La sinusitis ocasiona millones de consultas en los consultorios de medicina general cada año y constituye comunmente el quinto diagnóstico por el que se recetan antibióticos.

SINUSITIS AGUDA

- **Definición:** sinusitis de menos de cuatro semanas de duración.
- **Etiología:** diversas causas tanto infecciosas como no infecciosas provocan obstrucción de los orificios de los senos con retención de moco.
 - Las causas infecciosas comprenden virus (p. ej., rinovirus, virus de parainfluenza, de influenza) y bacterias [p. ej., *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* no tipificable y (en niños) *Moraxella catarrhalis*].
 - En pacientes con inmunodepresión, algunas veces es causada por hongos (p. ej., *Rhizopus*, *Mucor* y en ocasiones *Aspergillus*).
 - Los casos hospitalarios a menudo son polimicrobianos y comprenden a *Staphylococcus aureus* y bacilos gramnegativos.
 - Las causas no infecciosas incluyen rinitis alérgica, barotrauma y contacto con irritantes químicos.
- **Manifestaciones clínicas:** las manifestaciones más frecuentes son secreción nasal, congestión, dolor o presión facial y cefalea.
 - Algunas sinusitis bacterianas se acompañan de odontalgia y halitosis.
 - El dolor se ubica en el seno enfermo y a menudo empeora cuando el paciente se inclina hacia adelante o en decúbito dorsal.

- La sinusitis frontal avanzada se manifiesta en ocasiones en forma de “tumor hinchado de Pott”: inflamación y edema con fóvea sobre el hueso frontal por un absceso subperióstico comunicante.
- Algunas de las complicaciones más peligrosas son meningitis, absceso epidural y cerebral.
- **Diagnóstico:** es difícil distinguir por medio de la clínica a la sinusitis viral de la bacteriana pero los casos víricos son mucho más numerosos que los bacterianos.
 - Sólo entre 40 y 50% de los pacientes con síntomas con duración > 10 días, secreción nasal purulenta, obstrucción nasal y dolor facial padecen sinusitis bacteriana.
 - Cuando existe la posibilidad de sinusitis micótica se deben obtener biopsias de las áreas afectadas.
 - Con excepción de los casos hospitalarios, no se recomienda realizar una CT o radiografía para la sinusitis aguda. La sinusitis hospitalaria se debe confirmar por medio de una CT de senos paranasales y el material que se obtiene por medio de aspiración se envía para cultivo y pruebas de sensibilidad (de preferencia antes de instituir el tratamiento con antimicrobianos).

TRATAMIENTO**Sinusitis aguda**

- La mayoría de los pacientes mejora sin antibióticos.
- Para los individuos con síntomas leves o moderados, el tratamiento se dirige hacia el alivio sintomático y facilitación del drenaje de senos paranasales (p. ej., descongestivos orales y tópicos, lavado nasal con solución salina).
- Los pacientes que no mejoran después de 10 días o los que padecen una sinusitis grave deben recibir antibióticos.
 - Véase el [cuadro 64-1](#) para los regímenes recomendados para adultos.
 - Hasta el 10% de los pacientes no responde a los antimicrobianos iniciales; en estos casos se recomienda consultar con un otorrinolaringólogo sobre la posibilidad de realizar una aspiración o lavado de los senos paranasales.
- La cirugía constituye una opción en los pacientes con una sinusitis grave, complicaciones intracraneales o sinusitis micótica invasora.

SINUSITIS CRÓNICA

- **Definición:** sinusitis de más de 12 semanas de duración.
- **Etiología:** por lo general es secundaria a una infección bacteriana o micótica.
- **Sinusitis bacteriana crónica:** la expulsión mucociliar deficiente provoca infecciones recurrentes, en oposición a una sola infección persistente.
 - Estos pacientes exhiben congestión nasal constante y presión en los senos paranasales con periodos de recrudescimiento.
 - La CT de senos paranasales permite definir la magnitud de la sinusitis, detectar algún defecto anatómico u obstrucción de fondo y evaluar la respuesta al tratamiento.
 - Es importante obtener muestras de tejidos por medio de endoscopia para histología y cultivo y de esta manera guiar el tratamiento.
 - Se necesitan varios regímenes de antimicrobianos, frecuentemente durante tres a cuatro semanas cada vez. Las medidas complementarias comprenden administración intranasal de glucocorticoides, irrigación de senos paranasales y evaluación quirúrgica.

CUADRO 64-1 Normas para el diagnóstico y tratamiento de ciertas infecciones respiratorias altas en adultos^a

Síndrome, criterios diagnósticos	Recomendaciones para el tratamiento
Sinusitis aguda^b Síntomas moderados (p. ej., secreción purulenta o congestión nasal o tos durante más de 10 días o Síntomas graves de cualquier duración, incluido el edema facial unilateral/focal o la odontalgia	<i>Tratamiento inicial</i> Amoxicilina, 500 mg VO cada 8 h u 875 mg VO cada 12 h <i>Alergia a la penicilina</i> TMP-SMX, 1 tableta DS VO cada 12 h durante 10 a 14 días <i>Contacto con antibióticos en los 30 días previos o prevalencia >30% de S. pneumoniae resistente a la penicilina</i> Amoxicilina/clavulanato (liberación prolongada), 2 g VO cada 12 h; o Fluoroquinolona antineumocócica (p. ej., levofloxacina, 500 mg diarios VO) <i>Fracaso terapéutico reciente</i> Amoxicilina/clavulanato (liberación prolongada), 2 g VO cada 12 h; o Amoxicilina, 1 500 mg cada 12 h, más clindamicina, 300 mg VO cada 6 h; o Fluoroquinolona antineumocócica (p. ej., levofloxacina, 500 mg diarios VO)
Otitis media aguda^c Leve o moderada Leve o moderada después de un periodo de observación	<i>Tratamiento inicial</i> Observación (los antibióticos se difieren durante 48 a 72 horas y se utiliza únicamente tratamiento sintomático) Amoxicilina, 2 g diarios VO dividida en varias dosis (cada 8-12 h); o Cefdinir, 600 mg diarios VO en una sola dosis o dividida cada 12 h; o Cefuroxima, 500 mg VO cada 12 h; o Azitromicina, 500 mg el primer día VO seguidos de 250 mg diarios VO durante 4 días <i>Contacto con antibióticos durante los 30 días previos o fracaso terapéutico reciente^{c,d}</i> Amoxicilina, 875 mg VO cada 12 h, más clavulanato, 125 mg VO cada 12 h; o Ceftriaxona, 1 g diario IV/IM durante 3 días; o Clindamicina, 300 mg VO cada 8 h
Grave Derrame en el oído medio e inicio repentino de los signos y síntomas de inflamación	<i>Tratamiento inicial</i> Amoxicilina, 875 mg VO cada 12 h, más clavulanato, 125 mg VO cada 12 h; o Ceftriaxona, 1 g diario IV/IM durante 3 días

(continúa)

CUADRO 64-1 Normas para el diagnóstico y tratamiento de ciertas infecciones respiratorias altas en adultos^a (Continuación)

del mismo, incluida temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$ u otalgia moderada a intensa	<i>Contacto con antibióticos durante los 30 días previos^c o fracaso terapéutico reciente^{c,d}</i> Ceftriaxona, 1 g diario IV/IM durante 3 días; o Clindamicina, 300 mg VO cada 8 h; o Quizá timpanocentesis con cultivo
Faringitis aguda^b Sospecha clínica de faringitis estreptocócica (p. ej., fiebre, edema amigdalino, exudado, ganglios linfáticos cervicales anteriores hipertróficos/dolorosos, ausencia de tos o coriza)^e <i>con:</i> Antecedente de fiebre reumática o Contacto domiciliario demostrado o Detección rápida de estreptococo positiva	<i>Tratamiento inicial</i> Penicilina VK, 500 mg VO cada 8 h; o Amoxicilina, 500 mg VO cada 12 h; o Eritromicina, 250 mg VO cada 6 h; o Penicilina G benzatínica, dosis única de 1.2 millones de unidades, IM

^a Para obtener información detallada sobre el diagnóstico y tratamiento en niños, véanse los cuadros 31-1, 31-2 y 31-3 en *Harrison, Principios de medicina interna*, 18ª ed.

^b A menos que se especifique lo contrario, la duración del tratamiento es de 10 días, con un seguimiento apropiado.

^c La duración del tratamiento es de 5 a 7 días (10 días para los pacientes con una sinusitis grave).

^d En ausencia de mejoría y/o cuando empeora después de 48 a 72 horas de observación o tratamiento.

^e Algunas organizaciones apoyan el tratamiento de los adultos con estos signos y síntomas sin realizar una prueba rápida de antígeno estreptocócico.

Abreviaturas: DS, doble potencia; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

Fuentes: Rosenfeld RM et al: *Otolaryngol Head and Neck Surg* 137(3 Suppl):S1, 2007; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement: *Pediatrics* 108:798, 2001; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media: *Pediatrics* 113:1451, 2004; RJ Cooper et al: *Ann Intern Med* 134:509, 2001; y B Schwartz et al: *Pediatrics* 101:171, 1998.

- **Sinusitis micótica crónica:** enfermedad no invasora en un hospedador inmunocompetente, típicamente por especies de *Aspergillus* y mohos dematiáceos. Son frecuentes las recurrencias.
 - La sinusitis leve e insidiosa por lo general se cura con una cirugía endoscópica y sin antimicóticos.
 - La sinusitis unilateral con un micetoma (bola de hongos) en el seno paranasal se corrige por medio de cirugía y –en caso de erosión ósea– antimicóticos.

- La sinusitis micótica alérgica observada en pacientes con pólipos nasales y asma, se manifiesta en forma de pansinusitis y la presencia de moco espeso con abundantes eosinófilos y consistencia de mantequilla de cacahuete.

INFECCIONES DEL OÍDO Y MASTOIDES

■ INFECCIONES DEL OÍDO EXTERNO

En ausencia de adenopatía circunscrita o regional, descarte diversas causas no infecciosas de inflamación, principalmente los traumatismos, las mordeduras de insectos y los contactos ambientales más que enfermedades autoinmunitarias (p. ej., lupus) o vasculitis [p. ej., granulomatosis con poliangiitis (de Wegener)].

- *Celulitis auricular*: hipersensibilidad, eritema, edema y calor en el oído externo, principalmente en el lóbulo, después de un traumatismo menor. Se trata con compresas tibias y antibióticos contra *S. aureus* y estreptococos (p. ej., dicloxacilina).
- *Pericondritis*: infección del pericondrio del cartílago auricular secundaria a un traumatismo menor (p. ej., perforación del pabellón auricular). Esta infección es similar a la celulitis auricular pero abarca el lóbulo con menos frecuencia.
 - El tratamiento consta de antibióticos por vía general con actividad contra los microorganismos causales más frecuentes, *Pseudomonas aeruginosa* y *S. aureus* y típicamente consiste en una penicilina antipseudomona o una resistente a la penicilinas (p. ej., nafcilina) y una quinolona antipseudomona (p. ej., ciprofloxacino). En algunos casos es necesario recurrir al drenaje quirúrgico; tarda varias semanas en resolverse.
 - Cuando la pericondritis no responde al tratamiento adecuado, es importante descartar alguna causa inflamatoria no infecciosa (p. ej., policondritis recurrente).
- *Otitis externa*: consta de un grupo de enfermedades situadas principalmente en el meato auditivo que son resultado de una combinación de calor y humedad retenida, con descamación y maceración del epitelio del conducto auditivo externo. Su origen es básicamente bacteriano; los microorganismos patógenos más frecuentes son *P. aeruginosa* y *S. aureus*.
 - *Otitis externa circunscrita aguda*: furunculosis en el tercio externo del conducto auditivo, casi siempre por *S. aureus*. El tratamiento consta de una penicilina antiestafilocócica oral (p. ej., dicloxacilina) con drenaje quirúrgico en caso de formación de un absceso.
 - *Otitis externa difusa aguda* (oído de nadador): infección en un conducto auditivo macerado e irritado causada típicamente por *P. aeruginosa* y caracterizada por dolor intenso, eritema y edema del conducto con secreción blanca grumosa. Una parte importante del tratamiento es limpiar el conducto para eliminar los restos y aplicar antibióticos tópicos (p. ej., preparaciones con neomicina y polimixina) con o sin glucocorticoides para reducir la inflamación.
 - *Otitis crónica externa*: dermatitis eritematosa, descamativa, pruriginosa e indolora casi siempre secundaria a la secreción persistente de una otitis media crónica, otras causas de irritación repetida o infecciones crónicas raras como tuberculosis o lepra. El tratamiento consiste en identificar y eliminar la causa; a menudo es difícil obtener una resolución satisfactoria.

- *Otitis externa maligna o necrosante*: infección lentamente progresiva caracterizada por otorrea purulenta, edema eritematoso del pabellón auricular y el conducto auditivo externo y otalgia intensa desproporcionada a los hallazgos de la exploración física, con tejido de granulación en la pared posteroinferior del conducto, cerca de la unión del hueso con el cartilago.
- Esta enfermedad peligrosa es más frecuente en los ancianos diabéticos o con inmunodeficiencia y abarca en ocasiones la base del cráneo, meninges, pares craneales y cerebro.
- El microorganismo causal más frecuente es *P. aeruginosa*, pero también se han publicado otros bacilos gramnegativos, *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Aspergillus*.
- Es importante obtener una muestra por biopsia del tejido de granulación (o de los tejidos más profundos) para cultivo.
- El tratamiento consta de antibióticos por vía general durante seis a ocho semanas a base de fármacos contra *Pseudomonas* (p. ej., piperacilina, ceftazidima) con algún aminoglucósido o fluoroquinolona, gotas de antibiótico activas contra *Pseudomonas* combinadas con glucocorticoides como complemento.
- Recurre hasta en 20% de los casos. En los diabéticos la regulación de la glucemia ayuda al tratamiento y prevención de las recurrencias.

■ INFECCIONES DEL OÍDO MEDIO

La disfunción de la trompa de Eustaquio, que a menudo acompaña a las URI, provoca inflamación con un trasudado estéril. Frecuentemente se acompaña de superinfección viral o bacteriana.

- **Otitis media aguda**: típicamente aparece después de una URI viral, que provoca directamente la otitis media viral o predispone a una media bacteriana.
- **Etiología**: *S. pneumoniae* se aísla hasta en 35% de los casos; otras causas de otitis media bacteriana son *H. influenzae* no tipificable y *M. catarrhalis*. Cada vez es más preocupante la presencia de casos producidos por *S. aureus* extrahospitalario resistente a la metilicina (MRSA). Se han recuperado virus (p. ej., RSV, virus de influenza, rinovirus, enterovirus) ya sea solos o con bacterias hasta en 40% de los casos.
- **Manifestaciones clínicas**: la membrana timpánica se encuentra inmóvil, eritematosa, abultada o retraída y muchas veces se perfora espontáneamente.
- Se acompaña de otalgia, otorrea, hipoacusia, fiebre e irritabilidad.
- De manera aislada, el eritema de la membrana timpánica es inespecífico puesto que se observa con frecuencia en la inflamación de la mucosa de las vías respiratorias superiores.
- **Tratamiento**: la mayor parte de los casos de otitis leve o moderada se resuelve en una semana sin tratamiento específico. Basta el tratamiento sintomático con analgésicos y NSAID.
- En el cuadro 64-1 se enumeran las indicaciones para administrar antibióticos y los regímenes terapéuticos.
- La profilaxis antimicrobiana y la cirugía ofrecen muy pocos beneficios para la otitis media aguda recurrente.
- **Otitis media serosa**: también conocida como otitis media con derrame, esta enfermedad persiste durante varias semanas (es decir, derrame agudo) o meses (es decir, des-

pués de un episodio de otitis media aguda) sin signos de infección y se acompaña de hipoacusia pronunciada del oído afectado.

- La mayor parte de los casos se resuelve espontáneamente en un lapso de tres meses sin tratamiento con antibióticos.
- Los antibióticos o la miringotomía con tubos de timpanostomía se reservan para los pacientes con derrames bilaterales que han persistido cuando menos durante tres meses y se acompañan de hipoacusia bilateral.
- **Otitis media crónica:** otorrea purulenta persistente o recurrente con perforación de la membrana timpánica, a menudo acompañada de hipoacusia conductiva.
 - Otitis inactiva, caracterizada por una perforación central de la membrana timpánica que se trata con varios regímenes de gotas tópicas de antibióticos durante los periodos de secreción.
 - La otitis activa forma un colesteatoma que crece y finalmente provoca la erosión del hueso, meningitis y la formación de un absceso cerebral; el tratamiento es quirúrgico.
- **Mastoiditis:** acumulación de exudado purulento en las celdillas mastoideas que erosionan al hueso circundante y provoca la formación de cavidades similares a abscesos.
 - Estos pacientes manifiestan dolor, eritema y edema de la apófisis mastoides que provoca desplazamiento del pabellón auricular además de los signos y síntomas de otitis media.
 - Algunas complicaciones raras son formación de un absceso subperióstico, abscesos profundos del cuello y trombosis séptica del seno lateral.
 - Una vez que se obtienen los resultados del cultivo, inicialmente se administran antibióticos empíricos de amplio espectro por vía intravenosa contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, y se aplican más específicos una vez que se obtiene el resultado del cultivo; la mastoidectomía se reserva para los casos complicados o los pacientes en quienes fracasa el tratamiento médico.

INFECCIONES DE LA FARINGE Y CAVIDAD BUCAL

- El síntoma más frecuente es el dolor de garganta y constituye una de las causas más comunes de consultas ambulatorias de adultos y niños.

■ FARINGITIS AGUDA

- **Etiología:** la causa identificable más frecuente son virus respiratorios, pero aproximadamente en 30% de los casos no es posible identificarla.
 - Virus: los rinovirus y coronavirus causan ~20 y 5% de los casos, respectivamente; los virus de influenza, de parainfluenza, coxsackie, HSV, EBV y VIH constituyen otras causas virales importantes.
 - Bacterias: el estreptococo del grupo A (GAS, *group A Streptococcus*) provoca de 5 a 15% de los casos en adultos. *Fusobacterium necrophorum* se identifica cada vez con más frecuencia como causa de faringitis en adolescentes y se aísla casi con la misma frecuencia que el GAS. Otras causas bacterianas son estreptococos de los grupos C y G, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae* y bacterias anaerobias.
- **Manifestaciones clínicas:** los signos y síntomas específicos en algunas ocasiones sugieren que una causa es más probable que otra.
 - Virus respiratorios: los síntomas no suelen ser pronunciados y se acompañan de coriza sin fiebre, linfadenopatía cervical dolorosa o exudados faringeos.

- Virus de influenza y adenovirus: se manifiestan por faringitis exudativa pronunciada con fiebre.
- HSV: se manifiesta en forma de inflamación faríngea y exudados con vesículas y úlceras en el paladar.
- Virus coxsackie (herpangina): se caracteriza por pequeñas vesículas en el paladar blando y la úvula que forman úlceras blancas poco profundas.
- EBV y CMV: generan faringitis exudativa y otros signos de mononucleosis infecciosa.
- VIH: se acompaña de fiebre, faringitis aguda, mialgias, malestar general y en ocasiones un eritema maculopapular.
- Estreptococo: el cuadro clínico varía desde una infección leve hasta odinofagia pronunciada, fiebre, calosfríos, dolor abdominal y membrana faríngea hiperémica con hipertrofia y exudados amigdalinos; no provoca coriza.
- Otras bacterias: a menudo causan faringitis exudativas sin otros datos específicos.
- **Diagnóstico:** la meta principal de las pruebas diagnósticas es identificar los casos de faringitis por GAS.
 - Las pruebas rápidas para detectar el antígeno del GAS ofrecen una especificidad satisfactoria (>90%) pero sensibilidad variable (65 a 90%); no se recomienda realizar cultivos faríngeos sistemáticos en los adultos cuando el resultado de la prueba rápida es negativo.
 - En las pruebas habituales en ocasiones se pasan por alto otras causas bacterianas cuando no se solicita el cultivo específico.
 - Cuando una posibilidad es el VIH se deben realizar pruebas en busca de RNA del VIH.
- **Tratamiento:** los antibióticos para la infección por GAS se resumen en el cuadro 64-1 y se recomiendan para prevenir la fiebre reumática.
 - Por lo general basta con un tratamiento sintomático de la faringitis viral.
 - El tratamiento antiviral específico es útil en ciertos casos de influenza e infección por el HSV.

■ INFECCIONES BUCALES

Las infecciones por virus de herpes bucolabial y la candidosis bucofaríngea se describen en los capítulos 108 y 115, respectivamente.

INFECCIONES DE LA LARINGE Y EPIGLOTIS

- **Laringitis:** la laringitis aguda es un síndrome frecuente causado por la mayor parte de los virus respiratorios principales y algunas bacterias (p. ej., GAS, *C. diphtheriae* y *M. catarrhalis*). En los países desarrollados son mucho menos frecuentes los casos crónicos de laringitis infecciosa que en los países poco industrializados y son causados por *Mycobacterium tuberculosis*, hongos endémicos (p. ej., *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*) y *Cryptococcus*.
 - Estos pacientes manifiestan disfonía, tono de la voz reducido o afonía y coriza.
 - El tratamiento de la laringitis aguda consta de humidificación, reposo de la voz y, en caso de cultivar GAS, antibióticos. El tratamiento de la laringitis crónica depende del microorganismo patógeno, que casi siempre se identifica por medio de biopsia con cultivo.

- *Epiglottitis*: celulitis aguda y rápidamente progresiva de la epiglottis y las estructuras adyacentes que provoca obstrucción completa –y en ocasiones mortal– de las vías respiratorias.
 - La epiglottitis es producida por GAS, *S. pneumoniae*, *Haemophilus parainfluenzae* y *S. aureus*; actualmente es raro encontrar casos pediátricos por *H. influenzae* tipo b gracias a las vacunas.
 - Los síntomas incluyen fiebre, faringitis pronunciada y toxicidad generalizada y los pacientes a menudo babea cuando se inclinan hacia delante. La exploración física revela dificultad respiratoria, estridor inspiratorio y retracciones de la pared torácica.
 - En la sala de exploración no se debe intentar la observación directa (es decir, con un abatelenguas) por el riesgo de obstrucción completa de las vías respiratorias. Se puede recurrir a la laringoscopia directa con fibra óptica en un ambiente controlado (p. ej., en un quirófano) para el diagnóstico, obtención de muestras para cultivo e instalación de una cánula endotraqueal.
 - La meta principal del tratamiento es proteger las vías respiratorias. Una vez que se obtienen muestras de sangre y exudado de la epiglottis para cultivo, se administran antibióticos intravenosos activos contra *H. influenzae* (p. ej., ampicilina/sulbactam o alguna cefalosporina de segunda o tercera generación) durante 7 a 10 días.

INFECCIONES DE LAS ESTRUCTURAS PROFUNDAS DEL CUELLO

Estas infecciones, que comprenden a la angina de Ludwig, el síndrome de Lemierre y el absceso retrofaríngeo, se describen en el [capítulo 101](#).



Para una revisión detallada, véase Rubin MA et al: Faringitis, sinusitis, otitis y otras infecciones de vías respiratorias superiores, cap. 31, p. 255, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 65

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 65-1](#), la distribución de las lesiones cutáneas puede aportar indicios valiosos para la identificación del trastorno: generalizada (enfermedades sistémicas); expuestas al sol (lupus eritematoso sistémico [SLE], 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 poplíteas 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 65-1](#).

■ LESIONES SECUNDARIAS

Cambios en el área de patología primaria a menudo causados por fenómenos secundarios, como rascado, infección agregada, hemorragia [cuadro 65-2](#).

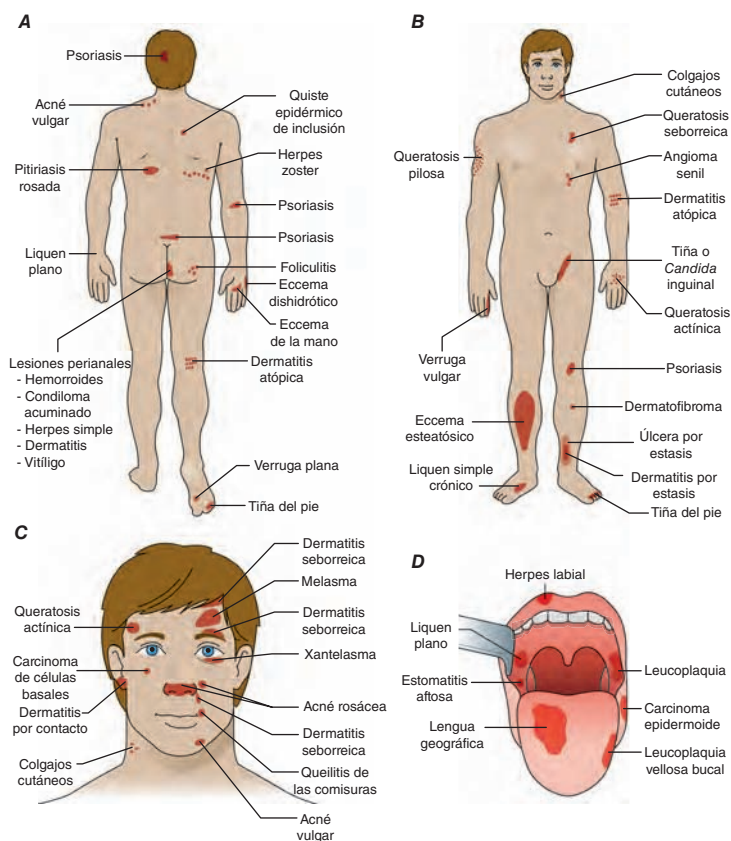


FIGURA 65-1 Distribución de algunas enfermedades y lesiones dermatológicas frecuentes.

■ 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).

ANAMNESIS

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.

CUADRO 65-1 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 el líquido es visible 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 vaso-dilatación y aumento en la permeabilidad vascular transitorias.

Telangiectasia: un vaso sanguíneo superficial dilatado.

6. Antecedente de alergias.
7. Presencia de fotosensibilidad.
8. Revisión por sistemas.
9. Antecedentes familiares.
10. Antecedentes sociales, sexuales o de viajes.

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.

CUADRO 65-2 Descripción de lesiones cutáneas secundarias

Liquenización: 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 sin pérdida relacionada de 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 secundaria 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.

■ 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 (la hoja debe mantenerse 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 o Giemsa. Una preparación positiva presenta múltiples células multinucleadas gigantes. Debe realizarse cultivo o prueba de inmunofluorescencia para identificar el virus específico.

■ DIASCOPIA

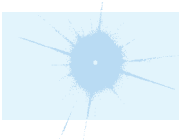
Permite valorar si una lesión se blanquea con la presión. Se presiona una lente de aumento o portaobjetos sobre la lesión y se observan los cambios en la vascularidad. Por ejemplo, los hemangiomas casi siempre se blanquean; las lesiones purpúricas, no.

■ EXAMEN CON LUZ DE WOOD

Útil en la detección de infecciones bacterianas o micóticas y para acentuar características de algunas lesiones cutáneas.

■ PRUEBAS DE PARCHÉ

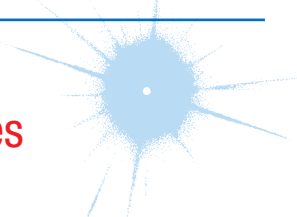
Para documentar la sensibilidad cutánea a antígenos específicos.



Para obtener un análisis más detallado, véase Lawley TJ, Yancey KB: Valoración del paciente con trastornos cutáneos, cap. 51, p. 389, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 66

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 a las 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. 172](#)) y cambios ungueales (onicólisis, hoyuelos o engrosamiento de la placa ungueal con acumulación de detritos subungueales).

TRATAMIENTO ▶ 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 gravedad, metotrexato o ciclosporina; también puede administrarse acitretina, pero es teratogénica. El alefacept (una proteína de fusión dimérica: LFA-3/Fc de IgG1 humana) o el ustekinumab (anticuerpo monoclonal humano que bloquea a la IL-12 y a la IL-23) se considerará para psoriasis en placa crónica, de moderada a grave. El etanercept (una proteína de fusión dimérica: receptor de TNF/Fc de IgG1 humana), el infliximab y el adalimumab (anticuerpos monoclonales dirigidos contra TNF) están aprobados para artritis psoriática y 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.

TRATAMIENTO ▶ 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.

TRATAMIENTO 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 eczematososa 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.

TRATAMIENTO Eccema y 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 metilicina extrahospitalarias (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 lineal de las vesículas. Los alérgenos más frecuentes son la resina de plantas del género *Toxicodendron* (hiedra venenosa, zumaque venenoso), níquel, caucho y cosméticos.

TRATAMIENTO 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 común son las manos, donde la dermatitis inicia o se agrava con la exposición crónica al agua y detergentes. Las manifestaciones son sequedad cutánea, agrietamiento, eritema, edema.

TRATAMIENTO**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.

TRATAMIENTO**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.

TRATAMIENTO**Impétigo**

Debridación suave de las costras adherentes con aplicaciones húmedas y antibióticos tópicos; antibióticos orales adecuados según el patógeno [capítulo 86](#).

■ ERISPELA

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 interrupciones de la piel.

TRATAMIENTO**Erisipela**

Antibióticos adecuados según el patógeno [capítulo 86](#).

■ HERPES SIMPLE (VÉASE TAMBIÉN CAP. 108)

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.

TRATAMIENTO Herpes simple

El tratamiento difiere según las manifestaciones y el nivel de respuesta inmunitaria ([cap. 108](#)); antibióticos adecuados para infecciones secundarias, según el patógeno.

■ HERPES ZOSTER (VÉASE TAMBIÉN [CAP. 108](#))

Erupción de vesículas agrupadas sobre una base eritematosa, casi siempre limitada a un solo 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 neuropalgia posherpética que dura meses o años, sobre todo en el anciano.

TRATAMIENTO Herpes zoster

Difiere según las manifestaciones clínicas y el nivel de respuesta inmunitaria ([cap. 108](#)).

■ 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.

TRATAMIENTO Infección por dermatofitos

Depende del sitio afectado y del tipo de infección. Los imidazoles, los triazoles y las alilaminas tópicos pueden ser eficaces. También lo son la haloprogrina, 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 son diabetes mellitus, deficiencias inmunitarias celulares y VIH ([cap. 114](#)). Los sitios frecuentes son la cavidad bucal, áreas maceradas con humedad crónica, zona periungueal y áreas intertriginosas. Se diagnostica con base en el cuadro clínico y la demostración de levaduras en la preparación con KOH o cultivo.

TRATAMIENTO**Candidosis**

(Véase también [cap. 115](#).) 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 (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. 92](#)).

TRATAMIENTO**Verrugas**

Crioterapia con nitrógeno líquido, queratolíticos (ácido salicílico). Para las 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 en forma 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.

TRATAMIENTO**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 noduloquístico grave que no responde (riesgo de efectos adversos graves, incluido efecto teratogénico 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 rinoftima y problemas oculares.

TRATAMIENTO**Acné rosácea**

Pueden ser útiles la tetraciclina oral, 250 a 1000 mg al día, el metronidazol tópico y los 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, en la 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.

TRATAMIENTO 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).

TRATAMIENTO 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.

TRATAMIENTO Urticaria

Véase **capítulo 167**.

■ 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.

TRATAMIENTO Vasculitis

Diffiere 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. 170**). 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.

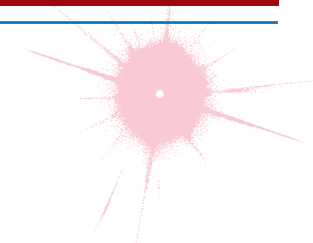
TRATAMIENTO Reacciones farmacológicas cutáneas

Suspensión del medicamento. El tratamiento se basa en la naturaleza y gravedad de las alteraciones cutáneas.



Para una revisión más detallada, véase Lawley LP, McCall CO, Lawley TJ: Eccema, psoriasis, infecciones cutáneas, acné y otros trastornos cutáneos frecuentes, cap. 52, p. 395; Shinkai K, Stern RS, Wintroub BU: Reacciones cutáneas farmacológicas, cap. 55, p. 432; y Bolognia JL, Braverman IM: Manifestaciones cutáneas de enfermedades internas, cap. 53, p. 405, en Harrison, Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 67

Examen de frotis sanguíneos
y médula ósea

FROTIS SANGUÍNEOS

■ MORFOLOGÍA DE LOS ERITROCITOS

- Normal: 7.5 μm de diámetro. Apenas el 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 de vitamina B₁₂, o por efecto farmacológico; las células pequeñas indican un defecto en la síntesis de hemoglobina causado por deficiencia de hierro o anomalía en los genes de la hemoglobina
- *Poiqilocitosis*: eritrocitos de formas anormales; son ejemplos los siguientes:
 1. *Acantocitos* (células en espuela): con espículas irregulares; presentes en la abetalipoproteinemia, hepatopatía grave, y rara vez en la anorexia nerviosa.
 2. *Equinocitos* (células espinosas): forma regular, proyecciones espinosas con distribución regular; se observan en la uremia, y en la pérdida del volumen eritrocítico.
 3. *Eliptocitos* (elípticos); eliptocitosis hereditaria.
 4. *Esquistocitos*: células fragmentadas de diversos tamaños y formas: anemia microangiopática o macroangiopática.
 5. *Drepanocitos*: células alargadas, en media luna; en la anemia drepanocítica.
 6. *Esferocitos*: pequeñas células hipocrómicas que carecen de la palidez central normal; en la esferocitosis hereditaria, hemólisis extravascular; a saber, anemia hemolítica autoinmunitaria, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).
 7. *Células en diana*: tinción del centro y el borde externo con un anillo intermedio pálido; en hepatopatías, 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 de moneda*: alineación de eritrocitos en pilas; puede ser un artefacto o resultado de paraproteinemia (mieloma múltiple, macroglobulinemia).

■ INCLUSIONES ERITROCÍTICAS

- *Cuerpos de Howell-Jolly*: inclusión citoplásmica basofílica de 1 μm de diámetro que representa un fragmento nuclear residual, casi siempre es único; se observa en pacientes asplénicos
- *Punteado basofílico*: múltiples inclusiones citoplásmicas basofílicas punteadas formadas por mitocondrias y ribosomas precipitados: intoxicación por plomo, talasemia, mielofibrosis

- *Cuerpos de Pappenheimer (hierro)*: gránulos que contienen hierro, casi siempre formados por mitocondrias y ribosomas, se parecen al punteado basofílico, pero también se tiñen con azul de Prusia; en la intoxicación por plomo, y en anemias sideroblásticas
- *Cuerpos de Heinz*: inclusiones esféricas de hemoglobina precipitada que sólo se observan con tinciones supravitales, como la violeta cristal. Se observan en la deficiencia de G6PD (después de estrés oxidante, infección o ciertos fármacos), y variantes inestables de la hemoglobina
- *Parásitos*: inclusiones citoplásmicas características; en el paludismo, y 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
- *Hipergsegmentación*: los núcleos de los neutrófilos contienen más de los dos a cuatro lóbulos habituales; por lo general, más del 5% tienen cinco lóbulos o más; o bien, una sola célula con siete lóbulos es suficiente para establecer el diagnóstico; a saber, deficiencia de folato o vitamina B₁₂, causas farmacológicas
- *Hiposegmentación*: los núcleos de los neutrófilos contienen menos lóbulos de lo normal, ya sean uno o dos; en la anomalía de Pelger-Hüet, pseudoPelger-Hüet o anomalía adquirida de Pelger-Hüet en la leucemia aguda

■ ANORMALIDADES PLAQUETARIAS

- *Aglomeración plaquetaria*: es un artefacto *in vitro*, fácil de detectar en el frotis; da lugar a un recuento plaquetario bajo falso en los contadores celulares automáticos
- Plaquetas gigantes, pueden indicar la presencia de plaquetas muy jóvenes, aumento en la producción de plaquetas, o maduración anormal del cariocito; si las plaquetas tienen un diámetro > 5 a 6 μm no serán reconocidas como tales por los contadores electrónicos.

MÉDULA ÓSEA

Con la *aspiración* puede valorarse la morfología celular. La *biopsia* permite estudiar la arquitectura medular, y el grado de celularidad. La biopsia debe preceder a la aspiración para evitar un artefacto (sobre todo hemorragia) en la muestra.

■ INDICACIONES

Aspiración

Anemia hipoproliferativa o sin alguna explicación, leucopenia o trombocitopenia; sospecha de leucemia, mieloma o defecto medular; evaluación de las reservas de hierro; y, 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 las anemias sideroblásticas).

Biopsia

Se realiza además de la aspiración en casos de pancitopenia (anemia aplásica), tumor metastásico, infección granulomatosa (micobacterias, brucelosis, histoplasmosis); mielo-

fibrosis, enfermedad por acumulación de lípido (enfermedad de Gaucher, de Niemann-Pick); cualquier causa de “punción seca” en la aspiración; valoración de la celularidad medular. Cuando se plantea realizar biopsia y aspiración, la biopsia debe hacerse primero por el riesgo de artefacto por hemorragia al realizar la biopsia en el lugar de aspiración.

Pruebas especiales

Tinción histoquímica (fosfatasa ácida para carcinoma prostático metastásico); tinción de inmunoperoxidasa (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 la mielofibrosis), tinción microbiológica (tinción acidorresistente para micobacterias).

■ INTERPRETACIÓN

Celularidad

Se define como el porcentaje de espacio ocupado por las células hemopoyéticas. El espacio que no es tejido hematopoyético, por lo general es grasa. Disminuye a partir de los 65 años, del 50 al 25 o 30%, con un aumento correspondiente de la grasa.

Índice eritroide:granulocítico (E:G)

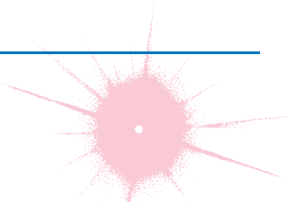
El E:G normal es de 1:2; disminuye en infecciones agudas y crónicas, reacciones leucemoides (inflamación crónica, tumor metastásico), leucemias mieloides aguda y crónica, trastornos mielodisplásicos (“preleucemia”) y aplasia eritrocítica pura. Aumenta en la agranulocitosis, en las anemias con hiperplasia 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, anemia en enfermedades crónicas. Algunos utilizan el término índice M:E (mieloide:eritroide); su valor normal es 2:1; aumenta en las enfermedades que fomentan la actividad mieloide o que inhiben la eritroide; asimismo, disminuye en las enfermedades que inhiben la actividad mieloide y fomentan la eritroide.



Para más detalles, véase Adamson JW, Longo DL: Anemia y policitemia cap. 57, p.448; Holland SM, Gallin JI: Trastornos de los granulocitos y monocitos, cap. 60, p. 472; Longo DL, cap. e17 Atlas de hematología y análisis de frotis de sangre periférica en Harrison, Principios de medicina interna, 18 ed.

CAPÍTULO 68

Trastornos de los eritrocitos



La anemia es un problema frecuente en la clínica. Un análisis fisiológico (descrito de manera breve en el [cap. 51](#)) representa la vía más eficaz para el diagnóstico y el tratamiento. Las anemias surgen por la insuficiente producción de eritrocitos, o porque la vida de los mismos (normalmente de 120 días) 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. La lesión medular, la deficiencia de hierro temprana y el descenso en la síntesis o acción de la eritropoyetina pueden ocasionar anemia de este tipo. La lesión medular puede deberse a la infiltración de la médula ósea por células tumorales o por fibrosis que rebasan a los precursores eritroides normales; o, por la ausencia de precursores eritroides (anemia aplásica) a consecuencia de la exposición a fármacos, radiación, sustancias químicas, virus (hepatitis), mecanismos autoinmunitarios o factores genéticos, hereditarios (anemia de Fanconi) o adquiridos (hemoglobinuria paroxística nocturna). La mayoría 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 secundaria a procesos extramedulares (cáncer metastásico o la mielofitosis).

	Normal	Agotamiento de reservas de hierro	Eritropoyesis deficiente en hierro	Anemia por deficiencia de hierro
Reservas de hierro				
Hierro eritroide				
Reservas medulares de hierro	1-3+	0-1+	0	0
Ferritina sérica (µg/L)	50-200	<20	<15	<15
TIBC (µg/100 ml)	300-360	>360	>380	>400
SI (µg/100 ml)	50-150	NL	<50	<30
Saturación (%)	30-50	NL	<20	<10
Sideroblastos medulares (%)	40-60	NL	<10	<10
Protoporfirina (µg/100 ml)	30-50	NL	>100	>200
Morfología de los eritrocitos	NL	NL	NL	Microcítica/hipocrómica

FIGURA 68-1 Pruebas de laboratorio en la evolución de la deficiencia de hierro. Las mediciones de las reservas de hierro medular, ferritina sérica y capacidad de almacenamiento de hierro total (TIBC) son datos sensibles en detectar el agotamiento precoz de las reservas de hierro. La eritropoyesis deficiente en hierro se reconoce por anomalías 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 estas anomalías 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.)

CUADRO 68-1 Diagnóstico de las anemias hipoproliferativas

Pruebas	Deficiencia de hierro	Inflamación	Enfermedad renal	Descenso de metabolismo
Anemia	Leve a grave	Leve	Leve a grave	Leve
MCV (fl)	60–90	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

Abreviaturas: MCV, volumen corpuscular medio; SI, hierro sérico; TIBC, capacidad total de unión con hierro.

La anemia ferropénica temprana (o eritropoyesis por 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), hierro sérico <50 µg/100 ml y saturación de hierro < 30%, y > 10% (fig. 68-1). 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 deberse a la producción insuficiente de eritropoyetina [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 (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 68-1 ayudan al diagnóstico diferencial de las anemias hipoproliferativas. La medición de hepcidina en la orina aún no tiene utilidad práctica ni está disponible en muchos centros.

TRASTORNOS EN LA MADURACIÓN

Son el resultado de la síntesis defectuosa de hemoglobina, lo que conduce a defectos en la maduración citoplásmica y la presencia de eritrocitos pequeños relativamente vacíos, o a la replicación lenta anormal de DNA, responsable de 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 idiopáticos (anemia sideroblástica). Los defectos en la síntesis del DNA casi siempre se deben a problemas nutricionales (deficiencia de vitamina B₁₂ y folato), exposición a tóxicos (metotrexato u otro antineoplásico) o defectos intrínsecos en la maduración medular (anemia refractaria, mielodisplasia).

CUADRO 68-2 Diagnóstico de anemia microcítica

Pruebas	Deficiencia de hierro	Inflamación	Talasemia	Anemia sideroblástica
Protis	Micro/hipo	Normal micro/hipo	Micro/hipo con células en diana	Variable
SI	<30	<50	Normal a alta	Normal a alta
TIBC	>360	<300	Normal	Normal
Saturación, %	<10	10–20	30–80	30–80
Ferritina, µg/L	<15	30–200	50–300	50–300
Patrón de la hemo globina en electroforesis	Normal	Normal	Anormal con β talasemia; puede ser normal con α talasemia	Normal

Abreviaturas: SI, hierro sérico; TIBC, capacidad total de unión con hierro

Las pruebas de laboratorio que ayudan al diagnóstico diferencial de las anemias microcíticas se presentan en el **cuadro 68-2**. Por lo general, el volumen corpuscular medio (MCV) es de 60 a 80 fl. El incremento de las concentraciones de lactato deshidrogenasa (LDH) y bilirrubina indirecta sugiere un aumento en la destrucción de eritrocitos y favorece una causa distinta a la deficiencia de hierro. La mejor manera de valorar el estado del hierro es mediante la medición del hierro sérico, TIBC y concentración de ferritina. El MCV macrocítico es >94 fl. La forma de valorar el estado del folato es con la medición de la concentración eritrocítica de folato. El estado de la vitamina B₁₂ se valora mejor con la medición de las concentraciones séricas de esta vitamina, homocisteína y ácido metilmalónico. Las concentraciones de homocisteína y ácido metilmalónico se incrementan en la deficiencia de vitamina B₁₂.

ANEMIA POR DESTRUCCIÓN DE ERITROCITOS O HEMORRAGIA AGUDA**■ HEMORRAGIA**

Las causas frecuentes son traumatismos y hemorragias digestivas (puede ser oculta); son menos frecuentes las de origen genitourinario (menorragia, hematuria macroscópica), hemorragia interna, como la intraperitoneal por rotura de bazo u otro órgano, retroperitoneal, hemorragia del iliopsoas (fractura de cadera). La hemorragia aguda se acompaña de hipovolemia, reticulocitosis, y macrocitosis; la hemorragia crónica se relaciona con deficiencia de hierro, y cursa con hipocromía y microcitosis.

■ HEMÓLISIS

Las causas aparecen en el **cuadro 68-3**.

1. *Anomalías eritrocíticas intracelulares:* la mayoría son defectos enzimáticos hereditarios [deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) > deficiencia de cinasa de piruvato], hemoglobinopatías, anemia drepanocítica y variantes, talasemia, y variantes de hemoglobina inestable.
2. *Deficiencia de G6PD:* ocasiona episodios de hemólisis desencadenados por la ingestión de fármacos que inducen estrés oxidativo en los eritrocitos. Éstos incluyen (cloroquina), sulfonamidas, analgésicos (fenacetina) y otros fármacos (**cuadro 68-4**).

CUADRO 68-3 Clasificación de las anemias hemolíticas^a

	Defectos intracorpúsculares	Factores extracorpúsculares
Hereditaria	Hemoglobinopatías Enzimopatías Defectos en la membrana o citoesqueleto	Síndrome hemolítico urémico familiar (atípico)
Adquirida	Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)	Destrucción mecánica (microangiopática) Agentes tóxicos Fármacos Infecciosa Autoinmunitaria

^a Las causas hereditarias se correlacionan con defectos intracorpúsculares ya que estos defectos se deben a mutaciones heredadas. La única excepción es la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) ya que el defecto se debe a una mutación somática adquirida. Igualmente, las causas adquiridas se correlacionan con factores extracorpúsculares ya que la mayoría de estos factores son exógenos. La única excepción es el síndrome hemolítico urémico familiar (SHU; por lo general referido como SHU atípico) ya que en este caso, una anomalía heredada permite una activación excesiva del complemento, con rondas de producción del complejo de ataque a la membrana capaz de destruir las células rojas normales.

3. *Anemia drepanocítica*: se caracteriza por el cambio de un solo aminoácido en la globina β (valina por ácido glutámico en el 6° residuo) que produce una molécula con menor solubilidad, sobre todo en ausencia de oxígeno. Aunque aparecen anemia y hemólisis crónica, las principales manifestaciones de la enfermedad se relacionan con la oclusión vascular por eritrocitos falciformes y deformados. Los infartos en pulmón, esqueleto, bazo, retina, cerebro y otros órganos causan síntomas y disfunción del órgano respectivo (fig. 68-2).
4. *Anomalías de la 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).
5. *Anemia inmunoheemolítica* (prueba de Coombs positiva, esferocitos). Hay dos tipos: a) *Anticuerpos calientes* (casi siempre IgG): idiopática, linfoma, leucemia linfocítica crónica, lupus eritematoso sistémico, fármacos (metildopa, penicilinas, quinina, quinidina, isoniazida, y sulfonamidas). b) *Anticuerpos fríos*: enfermedad por aglutinina en frío (IgM) por infección por *Mycoplasma*, mononucleosis infecciosa, linfoma, idiopática; hemoglobinuria paroxística en frío (IgG), por sífilis, infecciones virales.
6. *Traumatismos mecánicos* (anemias hemolíticas macroangiopáticas y microangiopáticas; esquistocitos): prótesis valvular cardíaca, vasculitis, hipertensión maligna, eclampsia, rechazo de injerto renal, hemangioma gigante, esclerodermia, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico urémico, coagulación intravascular diseminada, hemoglobinuria por marcha (corredores de maratón, intérpretes de bongó).
7. *Efecto tóxico directo*: infecciones (paludismo, toxina de *Clostridium perfringens*, toxoplasmosis).
8. *Hiperesplenismo* (puede haber pancitopenia).

CUADRO 68-4 Fármacos que conllevan riesgo de hemólisis clínica en personas con deficiencia de G6PD

	Riesgo definitivo	Riesgo posible	Riesgo dudoso
Antipalúdicos	Primaquina Dapsone/clorproguanil ^a	Cloroquina	Quinina
Sulfonamidas/ sulfonas	Sulfametoxazol Otros Dapsona	Sulfasalazina Sulfadimidina	Sulfisoxazol Sulfadiazina
Antibacterianos/ antibióticos	Cotrimoxazol Ácido nalidixico Nitrofurantoína Niridazol	Ciprofloxacina Norfloxacina	Cloranfenicol Ácido <i>p</i> -aminosalicílico
Antipiréticos/ analgésicos	Acetanilida Fenazopiridina	Dosis alta de 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

^a Comercializado como Lapdap de 2003 a 2008.

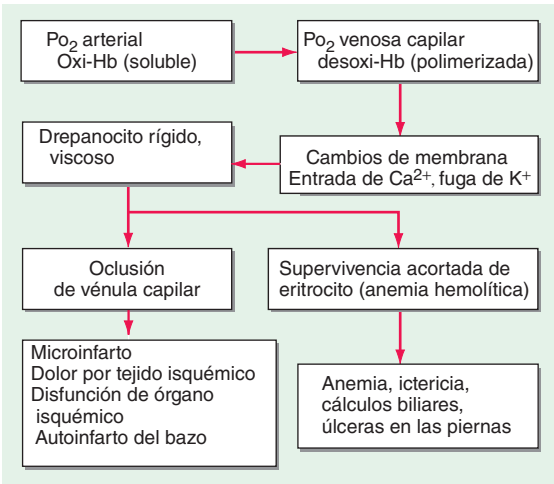


FIGURA 68-2 Fisiopatología de las crisis drepanocíticas.

■ ANOMALÍAS 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 de LDH, incremento de la hemoglobina plasmática, disminución o ausencia de haptoglobina; presencia de hemolisina 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).

TRATAMIENTO

Tratamiento de la anemia

ESTRATEGIAS GENERALES El carácter agudo y grave de la anemia determina si está indicado el tratamiento con transfusión de concentrado eritrocítico. La aparición rápida de anemia grave (tras hemorragia aguda del tubo digestivo que cause hematócrito <25%, después de reposición de volumen), o el desarrollo de angina u otros síntomas son indicaciones para la 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 (deficiencia de vitamina B₁₂), incluso cuando es grave, no precise transfusión si el paciente está compensado y se establece el tratamiento específico (vitamina B₁₂).

TRASTORNOS ESPECÍFICOS

1. *Deficiencia de hierro*: identificar y tratar la causa de la hemorragia, hierro oral (sulfato ferroso, FeSO₄, 300 mg c/8 h).
2. *Deficiencia de folato*: frecuente en pacientes 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 B₁₂*: puede tratarse con vitamina B₁₂ por vía parenteral, 100 µg IM c/día durante una semana, a continuación 100 a 1 000 µg IM cada mes o 2 mg de vitamina B₁₂ cristalina oral al día. También existe una formulación inhalable.
4. *Anemia de las enfermedades crónicas*: Hay que tratar la causa subyacente; en la uremia, 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; puede verosímilmente obtenerse 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 precoz de las infecciones; ácido fólico complementario; las crisis dolorosas se tratan con oxígeno, analgésicos (opioides), hidratación y transfusión según necesidad. El alotrasplante es una opción 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 desferroxamina (parenteral) o deferasirox (oral); considerar la esplenectomía y el alotrasplante de médula ósea.

7. *Anemia aplásica*: la globulina antitimocito y la ciclosporina producen mejoría en el 70% de los casos; y el 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.103; Benz EJ, cap. 104; Hoffbrand AV, cap. 105; Luzzato L, cap. 106; Young NS, cap. 107, págs. 844-897 en Harrison, Principios de Medicina Interna, 18ª. ed.

CAPÍTULO 69

Leucocitosis y leucopenia

LEUCOCITOSIS

ESTUDIO DEL PACIENTE

Leucocitosis

Revisar el frotis (¿hay células anormales?) y obtener el recuento diferencial. Los valores normales de leucocitos en sangre se muestran en el [cuadro 69-1](#).

■ NEUTROFILIA

Es el recuento absoluto de neutrófilos (polimorfonucleares y cayados) $>10\,000/\mu\text{l}$. La fisiopatología de la neutrofilia implica el aumento de la producción, el incremento en el paso (o movilización) desde la médula o el decremento en la marginación (adherencia a las paredes vasculares).

Causas

1) *Ejercicio, estrés*; 2) *infecciones*, sobre todo bacterianas; el frotis muestra aumento de la cantidad de neutrófilos inmaduros (“desviación a la izquierda”), granulaciones tóxicas,

CUADRO 69-1 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	3650	1830–7250	30–60%
Linfocito	2500	1500–4000	20–50%
Monocito	430	200–950	2–10%
Eosinófilo	150	0–700	0.3–5%
Basófilo	30	0–150	0.6–1.8%

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, epinefrina, litio); 7) *citocinas* [p. ej., factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)]; 8) *trastornos mieloproliferativos* ([cap. 72](#)); 9) *metabólicas* (p. ej., cetoacidosis, uremia); 10) *otras*: neoplasias malignas, hemorragia o hemólisis agudas, después de esplenectomía.

■ REACCIÓN LEUCEMOIDE

Es la elevación excesiva del recuento leucocítico ($>50\,000/\mu\text{l}$) formado por neutrófilos maduros y/o inmaduros.

Causas

1) *Infección* (grave, crónica, p. ej., 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 (CML) por la medición de la concentración de fosfatasa alcalina leucocítica (LAP), que se incrementa en las reacciones leucemoides y disminuye en la CML.

■ REACCIÓN LEUCOERITROBLÁSTICA

Es similar a la reacción leucemoide con la asociación 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 lágrima”; 2) *mielofibrosis*: la misma fisiopatología que la mieloptisis, pero la fibrosis es un trastorno primario de la médula ósea; 3) *hemorragia* o *hemólisis* (rara vez o infrecuentemente, en casos graves).

■ LINFOCITOSIS

Es el recuento absoluto de linfocitos $>5\,000/\mu\text{l}$.

Causas

1) *Infección*: mononucleosis infecciosa, hepatitis, citomegalovirus, rubéola, tos ferina, tuberculosis, brucelosis, sífilis; 2) *trastornos endocrinos*: tirotoxicosis, insuficiencia suprarrenal; 3) *neoplasias*, la leucemia linfocítica crónica (CLL), es la causa más frecuente de un recuento linfocítico $>10\,000/\mu\text{l}$.

■ MONOCITOSIS

Es el recuento absoluto de monocitos $>800/\mu\text{l}$.

Causas

1) *Infección*: endocarditis bacteriana subaguda, tuberculosis, brucelosis, enfermedades por rickettsias (p. ej., fiebre manchada de las Montañas Rocallosas), paludismo, leishmaniosis; 2) *enfermedades granulomatosas* (sarcoidosis, enfermedad de Crohn); 3) *enfermedades vasculares de la colágena* (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico ([SLE]), poliarteritis nodosa, polimiositis, arteritis de la temporal); 4) *enfermedades hematológicas* (leucemias, linfoma, síndromes mieloproliferativos y mielodisplásicos, anemia hemolítica, neutropenia idiopática crónica; 5) *neoplasias malignas*.

■ EOSINOFILIA

Es el recuento absoluto de eosinófilos $>500/\mu\text{l}$.

Causas

1) *Fármacos*, 2) *infecciones por parásitos*, 3) *enfermedades alérgicas*, 4) *enfermedades vasculares de la colágena*, 5) *neoplasias malignas*, 6) *síndromes hipereosinofílicos*.

■ BASOFILIA

Es el recuento absoluto de basófilos $>100/\mu\text{l}$.

Causas

1) *enfermedades alérgicas*, 2) *trastornos mieloproliferativos* (sobre todo CML), 3) *trastornos inflamatorios crónicos* (rara vez).

LEUCOPENIA

Es el recuento total de leucocitos $<4\ 300/\mu\text{l}$.

■ NEUTROPENIA

El recuento absoluto de neutrófilos $<2\ 000/\mu\text{l}$ (existe un mayor riesgo de infección bacteriana con $<1\ 000/\mu\text{l}$). La fisiopatología de la neutropenia implica la disminución de la producción o el aumento de la destrucción periférica.

Causas

1) *Fármacos*: los antineoplásicos son la causa más frecuente, también lo son 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 inmunodepresores. 2) *Infecciones*: virales (p. ej., gripe, hepatitis, mononucleosis, VIH), bacterianas (p. ej., fiebre tifoidea, tuberculosis miliar, sepsis fulminante), paludismo. 3) *Nutricionales*: deficiencias de vitamina B₁₂ o folato. 4) *benigna*: neutropenia étnica benigna (BEN) que se observa en hasta un 25% de población negra, no asociada 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 antineutrófilos).

TRATAMIENTO Paciente neutropénico febril

(Cap. 26.) Además de las fuentes habituales de infección, hay que considerar los senos paranasales, la cavidad oral (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 añadir un antifúngico (p. ej., anfotericina B). La duración de la neutropenia inducida por quimioterapia puede acortarse unos días con la administración de las citocinas GM-CSF o G-CSF.

■ LINFOPENIA

Es el recuento absoluto de linfocitos $<1\,000/\mu\text{L}$.

Causas

1) *Enfermedad por estrés agudo* (p. ej., infarto miocárdico, neumonía, septicemia; 2) *tratamiento con glucocorticoide*; 3) *linfoma* (sobre todo la enfermedad de Hodgkin); 4) *síndromes de inmunodeficiencia*: síndromes de ataxia-telangiectasia, de Wiscott-Aldrich y de DiGeorge; 5) *tratamiento inmunodepresor*: 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 cardíaca congestiva, uremia, lupus eritematoso sistémico, tumores malignos diseminados; 9) *insuficiencia/sustitución de médula ósea* (p. ej., anemia aplásica, tuberculosis miliar).

■ MONOCITOPENIA

Es el recuento absoluto de monocitos $<100/\mu\text{L}$.

Causas

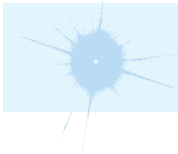
Enfermedad por estrés agudo, tratamiento con glucocorticoide, anemia aplásica, leucemia (ciertos tipos, como la de células vellosas), *antineoplásicos e inmunodepresores*.

■ EOSINOPENIA

Es el recuento absoluto de eosinófilos $<50/\mu\text{L}$.

Causas

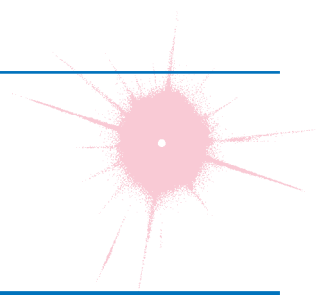
Enfermedad por estrés agudo, tratamiento con glucocorticoide.



Para obtener una revisión más detallada, véase Holland SM, Gallin JI, Trastornos de los granulocitos y monocitos cap. 60, p. 472 en Harrison, Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 70

Trastornos hemorrágicos y trombóticos



TRASTORNOS HEMORRÁGICOS

Una hemorragia puede ser el resultado de anormalidades en las plaquetas, los vasos sanguíneos o la coagulación. Los trastornos de las plaquetas producen lesiones cutáneas petequiales y purpúricas, así como hemorragia en las superficies mucosas. Una coagulación defectuosa causa equimosis, hematomas, hemorragias en mucosas y en algunos trastornos hemorragias recurrentes articulares (hemartrosis).

■ TRASTORNOS PLAQUETARIOS

Trombocitopenia

El recuento plaquetario normal es de 150 000 a 350 000/ μ l. La trombocitopenia se define como un recuento plaquetario menor de 100 000/ μ l. El tiempo de hemorragia, una medición de la función plaquetaria, se prolonga si el recuento plaquetario es $< 100\,000/\mu$ l; una lesión o una intervención quirúrgica puede causar una mayor hemorragia. La hemorragia espontánea es infrecuente con un recuento $< 20\,000/\mu$ l; una cantidad de plaquetas menor de 10 000/ μ l se asocia con hemorragia grave. El examen de la médula ósea muestra un aumento en la cantidad de megacariocitos en trastornos relacionados con la destrucción acelerada de plaquetas; y una disminución en los trastornos de la producción de plaquetas. La **figura 70-1** 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; cuyas causas incluyen:

- *Fármacos*, como antineoplásicos, tiazidas, etanol, estrógenos, sulfonamidas, quinidina, quinina, metildopa.
- *Trombocitopenia inducida por heparina*, que se observa en el 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

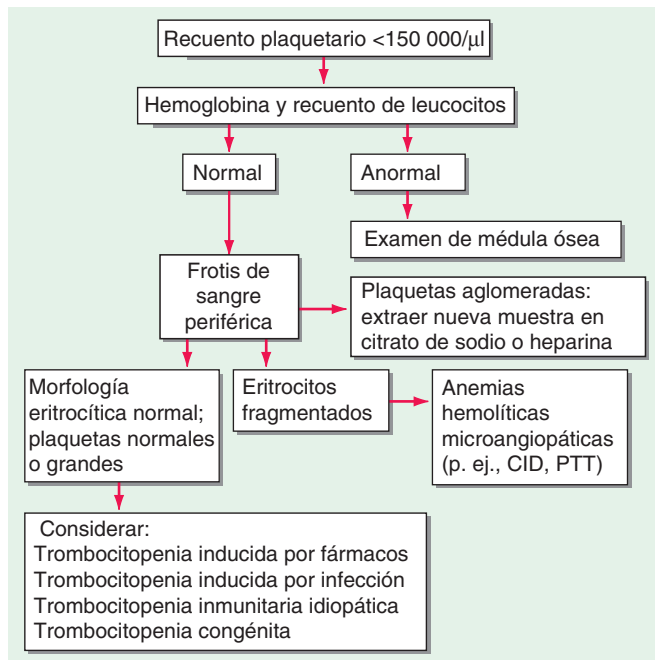


FIGURA 70-1 Algoritmo para valorar al paciente con trombocitopenia.

y ocasionalmente venosa. A pesar de la cifra baja de plaquetas, la trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es un estado de hipercoagulabilidad.

- *Destrucción autoinmunitaria* por acción de anticuerpos; puede ser idiopática o relacionada con lupus eritematoso sistémico (SLE), linfoma, VIH.
- La *púrpura trombocitopénica idiopática* (ITP) tiene dos formas: un trastorno agudo en la infancia que se resuelve espontáneamente y no requiere tratamiento específico, y un trastorno crónico en adultos (sobre todo mujeres de 20 a 40 años). La ITP crónica puede ser debida a autoanticuerpos contra complejos de glucoproteínas IIb-IIIa o Ib-IX.
- *Coagulación intravascular diseminada* (DIC). Hay consumo de plaquetas y de factores de coagulación [tiempo de protrombina (PT) prolongado, tiempo de tromboplastina parcial (PTT) y estimulación de fibrinólisis [generación de productos de la degradación de la fibrina (FSP)]. El frotis sanguíneo muestra hemólisis microangiopática (esquistocitos). Las causas incluyen infección (en especial meningocócica, neumocócica, bacteriemias gramnegativas), quemaduras extensas, traumatismo, trombosis; hemangioma gigante, feto muerto retenido, golpe de calor, reacción transfusional por incompatibilidad, carcinoma metastásico, leucemia promielocítica aguda
- *Púrpura trombocitopénica trombótica* (TTP). Es un trastorno infrecuente caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, fiebre, trombocitopenia, insuficiencia renal (hematuria o ambas) y disfunción neurológica causada por la falta de división normal del factor de von Willebrand (vWF)
- *Hemorragia con importante soporte transfusional*

Seudotrombocitopenia

Producida por la aglomeración plaquetaria secundaria a la obtención de sangre con EDTA (0.3% de los pacientes). El examen del frotis sanguíneo establece el diagnóstico.

Trombocitosis

Es el recuento plaquetario $>350\,000/\mu\text{L}$. Puede ser primaria (trombocitosis esencial, [cap. 72](#)) o secundaria (reactiva); esta última secundaria a hemorragia grave, deficiencia de hierro, intervención quirúrgica, esplenectomía (transitoria), neoplasias malignas, (sobre todo linfoma de Hodgkin, policitemia vera), enfermedades inflamatorias crónicas (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal), recuperación de una infección aguda, deficiencia de vitamina B₁₂, fármacos (p. ej., vincristina, epinefrina). La trombocitosis de rebote puede ocurrir en la recuperación medular tras agentes citotóxicos, alcohol, o reposición de vitamina B₁₂. La trombocitosis primaria se puede complicar con hemorragia y/o trombosis; muy pocas veces, la trombocitosis secundaria causa problemas hemostáticos.

Trastornos de la función plaquetaria

Se sugieren por el hallazgo de una prolongación en el tiempo de hemorragia 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 o prasugrel, heparina, penicilinas, en especial carbenicilina y ticarcilina); 2) uremia; 3) cirrosis; 4) disproteinemias; 5) trastornos mieloproliferativos y mielodisplásicos; 6) enfermedad de von Willebrand (véase más adelante); 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) sín-

drome hemolítico urémico; 6) púrpura de Henoch-Schönlein; 7) paraproteinemias; 8) telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Osler-Weber-Rendu).

■ TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN SANGÜÍNEA

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 del PTT, PT normal.
2. *Hemofilia B* (enfermedad de Christmas). Incidencia, 1:30 000, recesiva ligada al sexo, se debe a déficit 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 (1:800-1 000), casi siempre autosómico dominante; el defecto primario es la 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 una 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 PT, el PTT es normal o alto.
3. Otros trastornos. DIC, déficit fibrinógeno (hepatopatía, tratamiento con L-asparagina, mordeduras de serpiente de cascabel), deficiencias de otros factores, anticoagulantes circulantes (linfoma, SLE, idiopáticos), transfusión masiva (coagulopatía por dilución).

TRATAMIENTO Trastornos hemorrágicos

TROMBOCITOPENIA CAUSADA POR FÁRMACOS Suspender los posibles agentes causantes; se espera la recuperación en siete a 10 días. Son necesarias las transfusiones plaquetarias si la cifra es $<10\,000/\mu\text{l}$.

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/hora; objetivo PTT $1.5\text{--}2.5 \times$ inicial), o argatroban (infusión $2\text{ }\mu\text{g/kg/min}$; objetivo PTT $1.5\text{--}3 \times$ inicial) debería utilizarse para el tratamiento de las trombosis. No administrar heparina de bajo peso molecular (LMWH), ya que los anticuerpos a menudo tienen reacciones cruzadas.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA CRÓNICA Prednisona, inicialmente 1 a 2 mg/kg al día, luego disminuir de forma lenta para mantener un recuento plaquetario $>60\,000/\mu\text{l}$. La inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg en dosis divididas en dos a cinco días) puede ser útil para bloquear la destrucción fagocítica. Rituximab es eficaz en individuos resistentes a glucocorticoides. Eltrombopag (50 mg VO cada 24 h aumenta la producción de plaquetas y permite el retraso o evitar la esplenectomía.

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 (DIC) Lo más importante es el control de la enfermedad subyacente. Se administran plaquetas, plasma fresco congelado (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), posiblemente IgG intravenosa; recuperación en dos tercios de los casos. La plasmaféresis elimina los inhibidores de la enzima divisoria de vWF (ADAMTS13) y el PFC sustituye a la enzima.

TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA Eliminar o revertir la causa subyacente. La diálisis, las infusiones de crioprecipitado (10 bolsas/24 h), o ambas, 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 Remplazar el 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 (p. ej., Recombinate) para obtener un nivel del 15% (para hemorragia leve) a 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:

$$\text{Dosis factor VIII} = (\text{nivel deseado} - \text{nivel inicial}) \times \text{peso (kg)} \times 0.5 \text{ U/kg}$$

Hasta un 30% de los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-factor VIII; el factor VII activado o el agente con actividad de corrección del inhibidor del factor VIII (AIBFO) puede detener o prevenir el sangrado en estos pacientes.

HEMOFILIA B Factor IX recombinante (p. ej., Benefix), plasma fresco congelado o concentrados de factor IX. Por la vida media 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 (2 disparos de 1.5 mg/ml de líquido en c/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 DE HIPERCOAGULABILIDAD

Considerar en individuos con episodios recurrentes de trombosis venosa [o sea, trombosis venosa profunda (DVT), embolia pulmonar (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 de plaquetas, estimula la coagulación); 6) trombocitopenia inducida por heparina; 7) deficiencias de factores anticoagulantes endógenos (antitrombina III, proteína C, proteína S); 8) factor V 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 las concentraciones de protrombina, supone cerca del 6% de las trombosis; 10) otros, como hemoglobinuria paroxística nocturna, disfibrinogenemias (fibrinógeno anormal).

El enfoque diagnóstico del paciente con DVT o PE se trata en el [capítulo 142](#).

TRATAMIENTO 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 70-1).** Intensifica la actividad de la antitrombina III; es el 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 dispone de LMWH. En adultos, la dosis de heparina no fraccionada es de 25 000 a 40 000 U en infusión IV continua por 24 h tras un bolo IV inicial de 5000 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 70-1). Las dosis profilácticas de heparina no fraccionada son 5000 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) que 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 Internacional Normalizado (INR), si se usa este método. Las complicaciones incluyen hemorragia, necrosis inducida por warfarina (infrecuente, ocurre en personas con deficiencia de proteína C), efectos teratogénos. El efecto de la warfarina se revierte con la administración de vitamina K; se administra plasma fresco congelado 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 antagonísticos incluyen vitamina K, barbitúricos, rifampicina, colestiramina, anticonceptivos orales, tiazidas.

CUADRO 70-1 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 IV bolo; 1 000–1500 U/h	2–2.5	100 U/kg SC c/12 h
Profilaxis	5 000 U SC c8–12 h	<1.5	100 U/kg SC c/12 h
Infarto miocárdico agudo			
Con tratamiento trombolítico	5 000 U IV bolo; 1 000 U/h	1.5–2.5	100 U/kg SC c/12 h
Con trombo mural	8 000 U SC c/8h + warfarina	1.5–2.0	100 U/kg SC c/12 h
Angina inestable	5 000 U IV bolo; 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 $\times$ normal equivale a 0.2 a 0.4 U/ml; si el PTT es normal (27 a 35 s), iniciar con un bolo de 5 000 U en infusión de 1300 U/h con vigilancia del PTT; si en la revisión, el PTT es <50 s, repetir el bolo con 5 000 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 el 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.

Abreviaturas: PTT, tiempo de tromboplastina parcial; LMWH, heparina de bajo peso molecular; CHF, insuficiencia cardíaca 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. *Apixabán* y *rivaroxabán* son inhibidores orales del factor Xa. *Apixabán* (5 mg VO cada 12 h) es tan efectivo como la warfarina en la trombosis venosa profunda (DVT) y más efectivo en la prevención de un ictus en pacientes con fibrilación auricular (AF).
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. *Dabigatrán* (150 mg via oral cada 12 h) es un inhibidor oral de la trombina y no es inferior a la warfarina en la prevención de DVT y apoplejía en pacientes con AF.

La anticoagulación hospitalaria casi siempre se inicia con heparina durante cuatro a 10 días; y posteriormente se mantiene con warfarina después de una superposición de tres días. La duración del tratamiento depende del trastorno subyacente; la trombosis venosa profunda distal con una causa desencadenante clara, tres meses; DVT o PE proximal o idiopática, seis a 12 meses; DVT idiopática recurrente, mínimo de 12 meses enfermedad embólica con factor de riesgo vigente, por largo tiempo, indefinido. Los nuevos inhibidores orales son más fáciles de usar que la warfarina pero mucho más caros.

FIBRINOLÍTICOS Los activadores hísticos del plasminógeno median la lisis del coágulo mediante la activación de la plasmina, la cual degrada la fibrina. Se dispone actualmente de estreptocinasa, urocinasa, anistreplasa (complejo plasminógeno estreptocinasa) y tres formas un poco distintas del activador hístico del plasminógeno recombinante (tPA): alteplasa, tenecteplasa y reteplasa. Entre las indicaciones se 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 agudo de miocárdico agudo (MI), 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 UI IV durante 60 min, o 20 000 UI en bolo intracoronario (IC), seguida de 2000 UI/min IC por 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 cerebral vascular reciente (<2-3 meses); neoplasia o aneurisma intracraneal, o traumatismo cefálico reciente.

ANTIPLAQUETARIOS El ácido acetilsalicílico inhibe la función plaquetaria mediante el bloqueo de la capacidad de la ciclooxygenasa (COX-1) para sintetizar tromboxano 2. Las tienopiridinas (ticlopidina y clopidogrel) inhiben la agregación plaquetaria inducida por difosfato de adenosina (ADP) mediante el bloqueo de su receptor (P2Y₁₂). 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 tirofiban, un derivado de la tirosina que simula la fracción KGD.

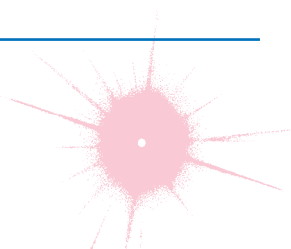
El ácido acetilsalicílico (160 a 325 mg/día) más clopidogrel (400 mg en dosis de impregnación, luego 75 mg/día) pueden ayudar a disminuir la incidencia de fenómenos trombóticos arteriales (apoplejía, infarto miocárdico) en pacientes de alto riesgo. Los antiplaquetarios son útiles para prevenir accidentes vasculares cerebrales, complicaciones de intervenciones coronarias percutáneas y progresión de la angina inestable.



Para una revisión más detallada, ver Konkle BA: Hemorragia y trombosis, cap. 58, p. 457; Konkle BA: Trastornos de las plaquetas y de la pared vascular, cap. 115, p. 965; Arruda VR, High KA: Trastornos de la coagulación, cap. 116, p. 973; Freedman JE, Loscalzo J: Trombosis arterial y venosa, cap. 117, p. 983; y Weitz JI: Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos, cap. 118, p. 988, en Harrison, Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 71

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 poros en barreras anatómicas, citocinas para facilitar la movilidad y factores angiogénicos para desarrollar una nueva línea vascular vital a fin de recibir nutrientes 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), delección 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 tetraploide 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.

DESARROLLO DE RESISTENCIA FARMACOLÓGICA

La resistencia farmacológica puede dividirse en resistencia *de novo* o adquirida. La resistencia *de novo* 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 los antineoplásicos desarrollan resistencia durante el tratamiento, casi

CUADRO 71-1 Curabilidad de cánceres con antineoplásicos**A. Cánceres avanzados curables**

Leucemias linfóide 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

B. Cánceres avanzados curables con antineoplásicos y radiación

Carcinoma epidermoide (cabeza y cuello)

Carcinoma epidermoide (ano)

Carcinoma mamario

Carcinoma del cuello uterino

Carcinoma pulmonar no microcítico [estadio (etapa) III]

Carcinoma pulmonar microcítico

C. Cánceres con cura posible mediante antineoplásicos como complemento de la cirugía

Carcinoma mamario

Carcinoma colorrectal^a

Sarcoma osteógeno

Sarcoma de tejido blando

D. Cánceres con cura posible mediante antineoplásicos en “dosis alta” y apoyo de citoblastos

Leucemias recidivantes, linfóide y mieloide

Linfomas recidivantes, Hodgkin y no Hodgkin

Leucemia mieloide crónica

Mieloma múltiple

E. Cánceres que responden al tratamiento con paliación útil, pero no curan

Carcinoma vesical

(continúa)

CUADRO 71-1 Curabilidad de cánceres con antineoplásicos (*Continuación*)

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 corticosuprarrenal
Neoplasias de células del islote
Carcinoma mamario
Carcinoma colorrectal
Carcinoma renal

F. 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
Cáncer de glándula salival

^a El recto también recibe radioterapia.

siempre porque aparecen clones resistentes en las poblaciones celulares tumorales ([cuadro 71-1](#)).

La resistencia puede ser específica a algunos 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 71-2](#) se muestra una lista parcial de efectos tóxicos, algunos se aplican sólo a ciertos miembros de un grupo de fármacos.

CUADRO 71-2 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,
Clorambucilo	leucemia aguda (infrecuente), cistitis hemorrágica,
Ciclofosfamida	fibrosis pulmonar
Ifosfamida	
Dacarbazina	
Mecloretamina	
Nitrosoureas	
Melfalán	
Bendamustina	
Antimetabolitos	
(inhiben la síntesis de DNA o RNA)	
5-Fluorouracilo	Náusea, vómito, mielosupresión,
Capecitabina	ulceración bucal, toxicidad hepática,
Fludarabina	alopecia, síntomas neurológicos
Cladibrina	
Citarabina	
Metotrexato	
Pemetrexed	
Hidroxiurea	
Pentostatina	
Azatioprina	
Tioguanina	
Venenos de la tubulina	
(bloquea la polimerización o despolimerización del túbulo)	
Vincristina	Náusea, vómito, mielosupresión, efecto vesicante,
Vinblastina	íleo, reacción de hipersensibilidad, neuropatía periférica, SIADH
Vinorelbina	
Paclitaxel	
Docetaxel	
Cabazitaxel	
Nab-paclitaxel	
Estramustina	
Ixabepilona	

(continúa)

CUADRO 71-2 Efectos tóxicos de los tratamientos para cáncer (Continuación)

Fármaco	Efectos tóxicos
Inhibidores de la topoisomerasa	
(interfieren con la abertura y reparación del DNA)	
Doxorrubicina	Náusea, vómito, mielosupresión, efecto vesicante,
Daunorrubicina	insuficiencia cardíaca, leucemia aguda (infrecuente)
Idarrubicina	
Epirubicina	
Etopósido	
Irinotecán	
Topotecán	
Mitoxantrona	
Compuestos de platino	
(forman aductos con DNA; interrumpen la reparación)	
Cisplatino	Náusea, vómito, mielosupresión, toxicidad renal,
Carboplatino	neurotoxicidad
Oxaliplatino	
Antibióticos	
(mecanismos diversos)	
Bleomicina	Náusea, vómito, mielosupresión, toxicidad cardíaca,
Dactinomicina	fibrosis pulmonar, hipocalcemia, reacción de hiper-
Mitramicina	sensibilidad
Mitomicina	
Inhibidores de la histona desacetilasa	
Vorinostat	
Romidepsina	
Fármacos dirigidos a receptores hormonales y nucleares	
Tamoxifeno	Náusea, vómito, bochornos, ginecomastia,
Raloxifeno	impotencia
Anastrozol	
Letrozol	
Exemestano	
Tretinoína	
Bexaroteno	
Flutamida	
Leuprolida	
Dietilestilbestrol	
Medroxiprogesterona	

(continúa)

CUADRO 71-2 Efectos tóxicos de los tratamientos para cáncer (*Continuación*)

Fármaco	Efectos tóxicos
Fármacos biológicos	
Interferón	Náusea, vómito, fiebre, escalofrío, fuga vascular, insuficiencia respiratoria, exantemas, edema
Interleucina-2	
Rituximab	
Trastuzumab	
Cetuximab	
Panitumomab	
Bevacizumab	
Brentuximab vedotin	
Gemtuzumab ozogamicina	
Denileukín diftitox	
Bortezomib	
Imatinib	
Dasatinib	
Nilotinib	
Gefitinib	
Erlotinib	
Sorafenib	
Sunitinib	
Everolimús	
Temsirolimús	
Radioterapia	
Rayo externo (teleterapia)	Náusea, vómito, mielosupresión, daño hístico, cánceres secundarios tardíos, cardiopatía, esterilidad
Implantes internos (braquiterapia)	
Ibritumomab tiuxetán	
Tositumomab	
Yodo-135 Tositumomab	
Samario-153 EDTMP	
Estroncio-89	

Abreviatura: SIADH, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

■ 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 importantes en los tejidos normales. Todo efecto colateral del tratamiento debe compararse con los beneficios potenciales esperados, y los pacientes siempre deben estar informados acerca de 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 a 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 antineoplásicos es mayor que la de cada modalidad sola. La teratogénesis es motivo de preocupación especial en el tratamiento de mujeres en edad reproductiva que reciben radiación o antineoplásicos. 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 (riesgo de 0.5 a 1%/año por al menos 25 años después del tratamiento; por radioterapia), aterosclerosis prematura (aumenta tres veces el riesgo de infarto miocárdico, por radioterapia que incluya al corazón), insuficiencia cardíaca (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 los antineoplásicos. Los efectos se intensifican si también se administra dexametasona, 10 a 20 mg IV. Fármacos con efecto emetógeno intenso (como cisplatino, mecloretamina, dacarbazina, estreptozocina): ondansetrón, 8 mg orales c/6 h el día previo a los antineoplásicos, e IV en el 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 aunque se ha demostrado que producen poco o ningún beneficio. Las indicaciones específicas para el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos o para el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos se muestran en el [cuadro 71-3](#).

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 tiene la capacidad de evitar la muerte de las células hipóxicas; su uso ha resultado en un control pobre del tumor y por lo general es desalentador.

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 aquellos pacientes con leucemia aguda. Los nuevos compuestos orales análogos de la trombopoyetina (p. ej., eltrombopag) son prometedores pero no han sido probados ampliamente en el contexto de la terapia antineoplásica.

CUADRO 71-3 Indicaciones para el uso clínico de G-CSF o GM-CSF**Usos preventivos**

Con el primer ciclo de antineoplásicos (llamada administración primaria de CSF)

No necesario en forma rutinaria

Se usa si la probabilidad de neutropenia febril es $\geq 20\%$

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 de 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 usarlo 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 mg/kg al día por vía subcutánea

GM-CSF: 250 mg/m² 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

(continúa)

CUADRO 71-3 Indicaciones para el uso clínico de G-CSF o GM-CSF (*Continuación*)

Continuar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea 10 000/ μ l

No usar al mismo tiempo con quimioterapia o radiación

Abreviaturas: G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

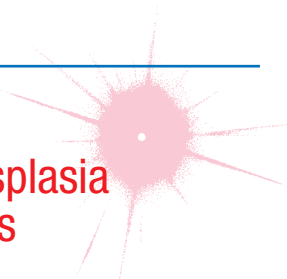
Fuente: De la *American Society of Clinical Oncology*.



Para obtener una revisión mas detallada, véase Sausville EA, Longo DL, Principios del tratamiento del cáncer, cap. 85, p. 689 en Harrison, Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 72

Leucemias mieloides, mielodisplasia y síndromes mieloproliferativos



LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

La leucemia mieoide aguda (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 72-1](#)), con manifestaciones clínicas superpuestas. Es importante señalar la propensión de los pacientes con leucemia promielocítica aguda (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. Se desconoce la causa 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) e inhibidores de la topoisomerasa II (p. ej., doxorubicina y etopósido). La leucemia mieoide crónica (CML), la mielodisplasia y los síndromes mieloproliferativos pueden evolucionar a APL. Ciertas anomalías 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

CUADRO 72-1 Sistemas de clasificación de la leucemia mieloide aguda**Clasificación de la Organización Mundial de la Salud^a****AML con anomalías genéticas recurrentes**AML con t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*^bAML con inv (16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*^bLeucemia promielocítica aguda con t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*^bAML con t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*AML con t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*AML con inv (3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*AML (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1**Entidad provisional: AML con NPM1 mutado**Entidad provisional: AML con CEBPA mutado***AML con cambios de mielodisplasia****Neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento****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**Proliferaciones mieloides vinculadas al síndrome de Down**

Mielopoyesis anormal transitoria

Leucemia mieloide del síndrome de Down

Neoplasias blástica de células dendríticas plasmacitoides**Leucemia aguda de linaje ambiguo**

Leucemia aguda indiferenciada

Leucemia aguda con fenotipo mixto con t(9;22)(q34;q11,20); *BCR-ABL11*Leucemia aguda con fenotipo mixto con t(v;11q23); redistribución de *MLL*

Leucemia aguda con fenotipo mixto, B/mieloide, NOS

Leucemia aguda con fenotipo mixto, T/mieloide, NOS

*Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico de células asesinas (NK)***Clasificación francoangloestadounidense (FAB)^c**

M0: leucemia con diferenciación mínima

M1: leucemia mieloblástica sin maduración

(continúa)

CUADRO 72-1 Sistemas de clasificación de la leucemia mieloide aguda
(Continuación)**Clasificación francoangloestadounidense (FAB)^c**

M2: leucemia mieloblástica con maduración
M3: leucemia promielocítica hipergranular
M4: leucemia mielomonocítica
M4Eo: variante, aumento en eosinófilos medulares anormales
M5: leucemia monocítica
M6: eritroleucemia (enfermedad de DiGuglielmo)
M7: leucemia megacarioblástica

^a Tomado de SH Swerdlow et al (eds): *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, IARC Press, 2008.

^b El diagnóstico es AML, sin importar el recuento de formas blásticas.

^c FJM Bennet et al.: *Ann Intern Med*, 1985;103:620.

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/ μ l. La anorexia y pérdida de peso son frecuentes, 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/ μ l y la interrupción de las barreras mucosas o cutáneas agrava la susceptibilidad. Quizá 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 hiponatremia, hipopotasemia, aumento en la deshidrogenasa láctica (LDH), hiperuricemia y (raras veces) acidosis láctica. Cuando el recuento de blastocitos en sangre periférica es muy alto, puede haber hiperpotasemia e hipoglucemia espurias (las células tumorales liberan potasio y consumen glucosa después de extraer la muestra sanguínea).

TRATAMIENTO Leucemia mieloide aguda

La masa de células leucémicas al momento de la presentación puede ser 10^{11-12} células; cuando la cifra total de células leucémicas desciende por debajo de $\sim 10^9$, ya no pueden detectarse en sangre o médula ósea y el paciente parece estar en remisión completa (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. En la [figura 72-1](#) se muestra un algoritmo de tratamiento.

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 el 60 y el 80% de los pacientes alcanza la remisión inicial cuando se tratan con citarabina, 100 a 200 mg/m²/día en infusión continua por siete días, y daunorrubicina, 45 mg/m² al día o idarrubicina, 12 a 13 mg/m²/día por tres días. La adición de etopósido mejora la duración de la remisión completa. El 50 % de los pacientes tratados entra en CR con el primer ciclo terapéutico y otro 25% requiere dos ciclos. Entre 10 y 30% de ellos logra la supervivencia sin enfermedad durante cinco años y la curación probable. Los enfermos 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 pueden considerarse 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 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 (HLA) idéntico es un tratamiento eficaz para AML. El protocolo típico consiste en quimioterapia en dosis alta $\pm$ 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 alcanzan 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 (CML)

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

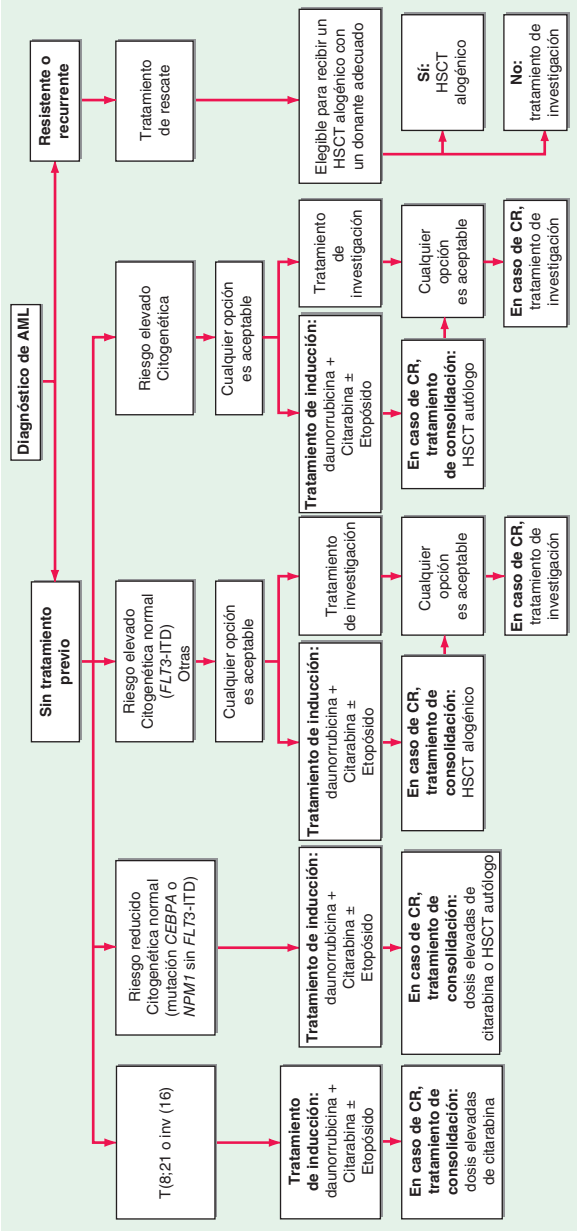


FIGURA 72-1 Diagrama de flujo del tratamiento de la leucemia mieloide aguda recién diagnosticada. Para todas las variedades de AML con excepción de la leucemia promielocítica aguda (APL), el tratamiento tradicional incluye una solución continua durante siete días a base de citarabina (100–200 mg/m²/día) y un régimen de 3 días de daunorubicina (60–90 mg/m²/día) con o sin 3 días de etopósido (sólo con daunorubicina a 60 mg/m²/día) o algún tratamiento nuevo basado en el riesgo pronosticado de recaída (es decir, tratamiento según la clasificación del riesgo). También se puede utilizar idarubicina (12–13 mg/m²/día) en lugar de daunorubicina (no se muestra). Los pacientes que logran la remisión completa se someten a un tratamiento de consolidación que comprende varios regímenes de dosis elevadas de citarabina, trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (HSCT), HSCT alogénico o algún tratamiento novedoso basado en el riesgo pronosticado de recaídas (es decir, tratamiento según la clasificación del riesgo). Los pacientes con APL (véase el texto para el tratamiento) por lo general reciben tretinoína y quimioterapia a base de antraciclina para inducir la remisión y posteriormente tróxico de arsenico seguido de tratamiento de consolidación con quimioterapia a base de antraciclina y quizás mantenimiento con tretinoína. La función de la citarabina en la inducción y consolidación de la APL es controvertida.

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 hubo cerca de 5 430 casos en 2012. 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 gradualmente: fatiga fácil, malestar, anorexia, molestia abdominal y saciedad temprana por el bazo crecido, transpiración excesiva. Unos cuantos pacientes se identifican incidentalmente por el aumento en la cifra de leucocitos, que casi siempre es $> 25\,000/\mu\text{L}$, 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 hiper celular, 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 hiperpotasemia e hipoglicemia 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 citogénicas; el recuento de los 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 linfocítica, en 10% hay eritroleucemia y el resto tiene células indiferenciadas. La supervivencia en la crisis blástica a menudo es menor de cuatro meses.

TRATAMIENTO

Leucemia mieloide crónica

Los criterios de respuesta se muestran en el [cuadro 72-2](#). 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 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 éste produzca remisiones completas cuando se usa solo. Sin embargo, el seguimiento no es suficiente para obtener conclusiones firmes.

CUADRO 72-2 Criterios de respuesta en leucemia mieloide crónica

Hematológicos	
Respuesta completa ^a	Recuento leucocítico <10 000/μl, morfología normal
	Hemoglobina y recuento plaquetario normales
Respuesta incompleta	Recuento leucocítico ≥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 <i>BCR/ABL</i> 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).

Abreviatura: RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

Los individuos que ya no responden a imatinib a veces responden 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.

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Estas anormalidades clonales de las células medulares se caracterizan por grados variables de citopenias que afectan a una o más líneas celulares. El [cuadro 72-3](#) 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*.

CUADRO 72-3 Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los síndromes/neoplasias mielodisplásicas

Nombre	Proporción de pacientes con MDS estimada por la OMS	Sangre periférica: características principales	Médula ósea: características principales
<i>Citopenias resistentes al tratamiento con displasia de un solo linaje (RCUD):</i>			
Anemia resistente (RA)	10 a 20%	Anemia con <1% de blastos	Displasia eritroide de un solo linaje (en ≥ 10 % de las células) con <5 % de blastos
Neutropenia resistente (RN)	<1%	Neutropenia con <1% de blastos	Displasia granulocítica de un solo linaje con <5% de blastos
Trombocitopenia resistente (RT)	<1%	Trombocitopenia con <1% de blastos	Displasia megacariocítica de un solo linaje con <5% de blastos
Anemia resistente con sideroblastos con forma de anillos (RARS)	3 a 11%	Anemia Sin blastos	Displasia eritroide de un solo linaje con ≥15% de precursores eritroides son sideroblastos con forma de anillo y <5% de blastos
Citopenias resistentes con displasia de linajes múltiples (RCMD)	30%	Citopenia con <1% de blastos Sin cuerpos de Auer	Displasia de un solo linaje ± sideroblastos con <5% de blastos Sin cuerpos de Auer
Anemia resistente con exceso de blastos, tipo 1 (RAEB-1)	40%	Citopenia con <5 % de blastos Sin cuerpos de Auer	Displasia de uno o múltiples linajes
Anemia rebelde con exceso de blastos, tipo 2 (RAEB-2)		Citopenia con 5 a 19% de blastos ± Cuerpos de Auer	Displasia de uno o múltiples linajes con 10 a 19% de blastos ± Cuerpos de Auer

MDS con Del(5q) aislada Del(5q)	Raro	Anemia Plaquetas normales o elevadas <1% de blastos	Delección aislada del cromosoma 5q31 Anemia; megacariocitos hipolobados <5% de blastos
MDS infantil, incluida la citopenia infantil resistente (provisional) (RCC)	<1 %	Pancitopenia	<5% de blastos medulares para RCC La médula por lo general es hipocelular
MDS no clasificable (MDS-U)	?	Citopenia ≤1% de blastos	No pertenece a otras categorías Displasia <5% de blastos En ausencia de displasia, cariotipo ligado a MDS

Nota: Si los blastos en sangre periférica son de 2 a 4%, el diagnóstico es RAEB-1 aunque los blastos medulares sean <5%. En presencia de cuerpos de Auer, la OMS considera el diagnóstico de RAEB-2 cuando la proporción de blastos es <20% (incluso <10%), AML cuando se observan <20% de blastos. Para todos los subtipos, los monocitos de sangre periférica son <1 × 10⁹/L. Algunas veces se observa bicitopenia en los subtipos de RCUD, pero la pancitopenia con displasia medular de un solo linaje se debe clasificar como MDS-U. La MDS por tratamiento (t-MDS) ya sea por alquilantes, topoisomerasa II (t-MDS/t-AML) en la clasificación de AML según la OMS y lesiones precursoras. La lista de este cuadro no incluye a las categorías que se superponen con MDS/neoplasia mieloproliferativa como leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielomonocítica juvenil y la entidad RARS provisional con trombosis.

Abreviatura: MDS, síndrome mielodisplásico.

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 anti-neoplásicos puede causar síndromes mielodisplásicos (MDS). Existen algunas anomalías cromosómicas hasta en 80% de los casos, incluidas delección 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 72-3** 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. En el **cuadro 72-4** se muestra el *International Prognostic Scoring System*.

TRATAMIENTO

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/m² al día × 7, cada cuatro semanas) puede retrasar la transformación a AML ocho a 10 meses. La decitabina (15 mg/m² 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 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 la policitemia vera, la mielofibrosis idiopática y la trombocitosis esencial. Todos son trastornos clonales de las células primordiales hematopoyéticas y todos se relacionan con una mutación en la cinasa JAK2 (V617F) que conduce a la activación de la cinasa. La mutación se halla en 90% de aquellos con policitemia vera y en ~ 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, tininitus, cefalea,

CUADRO 72-4 Sistema Pronóstico Internacional (IPSS)

Variable pronóstica	Puntuación				
	0	0.5	1	1.5	2
Blastos de médula ósea (%)	<5%	5–10%		11–20%	21–30%
Cariotipo ^a	Buena	Intermedia	Deficiente		
Citopenia ^b (linajes afectados)	0 o 1	2 o 3			
Puntuación de riesgo en el grupo	Puntuación				
Baja	0				
Intermedia-1	0.5–1				
Intermedia-2	1.5–2				
Elevada	≥2.5				

^a Bueno, normal, –Y del(5q), del(20q); malo, complejo (tres o más alteraciones) o siete anomalías cromosómicas; intermedio, todas las demás anomalías.

^b Las citopenias <100 g/100 ml, plaquetas <100 000/μl, neutrófilos <1 500/μl.

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. 51](#)). 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 hematopoyesis extramedular, por lo que el diagnóstico de mielofibrosis idiopática primaria se establece sólo cuando ya se descartaron las otras múltiples causas potenciales. Estas 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 utiliza tratamiento paliativo; se ha observado que los inhibidores nuevos de *JAK2* poseen actividad para reducir la esplenomegalia; sin embargo, en ningún estudio se ha demostrado que un determinado fármaco mejore la supervivencia.

■ 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

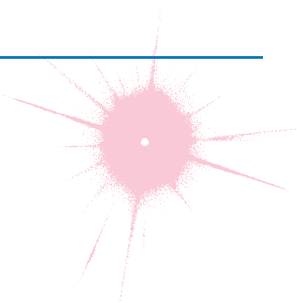
CML, deficiencia de hierro, esplenectomía, tumores malignos, infección, hemorragia, policitemia vera, mielodisplasia y recuperación de deficiencia de vitamina B₁₂. Aunque casi siempre permanecen asintomáticos, los pacientes deben recibir tratamiento si padecen cefalea migrañosa, isquemia cerebral transitoria 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 revisión más detallada, véase Young NS: Anemia aplásica, mielodisplasias y síndromes relacionados con insuficiencia de médula ósea, cap. 107, p. 887; Spivak JL: Policitemia vera y otros trastornos mieloproliferativos, cap. 108 p. 898 y Wetzler M et al, Leucemias mieloides agudas y crónicas cap. 109, p. 905, en Harrison, Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 73

Neoplasias malignas linfoides



■ DEFINICIÓN

Las neoplasias linfoides casi siempre representan la contrapartida celular maligna 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 linfóide*. Cuando la afectación principalmente ocurre en los ganglios linfáticos y en otras localizaciones extraganglionares, 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 linfóide 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

Históricamente, 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 anomalías 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 (precursora vs. madura) del tumor, características que tienen poco valor para el médico clínico. El [cuadro 73-1](#) 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.

CUADRO 73-1 Esquema clínico de neoplasias linfoides**Leucemias/linfomas linfoides crónicos**

- Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño (99% linfocitos B, 1% linfocitos T)
- Leucemia prolinfocítica (90% linfocitos B, 10% linfocitos T)
- Leucemia de linfocitos granulares grandes [80% linfocitos citolíticos naturales (NK), 20% linfocitos T]
- Leucemia de células vellosas (99 a 100% linfocitos B)

Linfoma de baja malignidad

- Linfoma de células del centro folicular, grados I y II (100% linfocitos B)
- Linfoma linfoblástico/macroglobulinemia de Waldenström (100% linfocitos B)
- Linfoma de la zona marginal (100% linfocitos B)
 - Extraganglionar [linfoma del tejido linfático relacionado con la mucosa (MALT)]
 - Ganglionar (linfoma monocitoide de linfocitos B)
- Linfoma de la zona marginal esplénica
- Linfoma cutáneo de linfocitos T (micosis fungoide) (100% linfocitos T)

Linfoma de gran malignidad

- Linfoma difuso de células grandes (85% linfocitos B, 15% linfocitos T, incluye inmunoblástico)
- Linfoma de células del centro folicular, grado III (100% linfocitos B)
- Linfoma de células del manto (100% linfocitos B)
- Linfoma mediastínico primario (tímico) de células grandes B (100% linfocitos B)
- Linfoma semejante a Burkitt (100% linfocitos B)
- Linfoma periférico de linfocitos T (100% de linfocitos T)
- Linfoma angioinmunoblástico (100% linfocitos T)
- Linfoma angiocéntrico (80% linfocitos T, 20% linfocitos NK)
- Linfoma intestinal de linfocitos T (100% linfocitos T)
- Linfoma anaplásico de células grandes (70% linfocitos T, 30% células nulas)

Leucemias linfoides/linfomas agudos

- Leucemia/linfoma de precursores linfoblásticos (80% linfocitos T, 20% linfocitos B)
- Leucemia/linfoma de Burkitt (100% linfocitos B)
- Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto (100% linfocitos T)

Trastornos de células plasmáticas (100% linfocitos 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 linfocitos B)

- Predominio linfocítico
- Esclerosis nodular
- Celularidad mixta
- Depleción linfocitaria

■ INCIDENCIA

La incidencia de los tumores linfoides va en aumento. Durante 2012 se diagnosticaron casi 116 000 casos en Estados Unidos (fig. 73-1).

■ ETIOLOGÍA

Se desconoce la causa de la gran mayoría de las neoplasias linfoides. Las células malignas son monoclonales y a menudo contienen múltiples anomalías 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 reordenamiento de los segmentos genéticos que forman los receptores.

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 linfocitos 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 iatrógenas). El EBV 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 cavidades, sobre todo en individuos con sida. El HTLV-I se relaciona con leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto. Tanto el virus como la enfermedad son endémicos del suroeste de Japón y el Caribe.

La infección gástrica por *Helicobacter pylori* se asocia al tejido linfoide relacionado con la mucosa (*mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT) y tal vez con el 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 del MALT de otras localizaciones 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 y 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 el 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. Éste 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 incluyen biopsias generosas de la médula ósea de ambas crestas ilíacas. El diagnóstico diferencial de la adenopatía se revisó en el capítulo 50.

La estadificación varía con el diagnóstico. En la leucemia aguda, el recuento de células blásticas en sangre periférica es el dato más significativo para valorar el pronóstico. En la

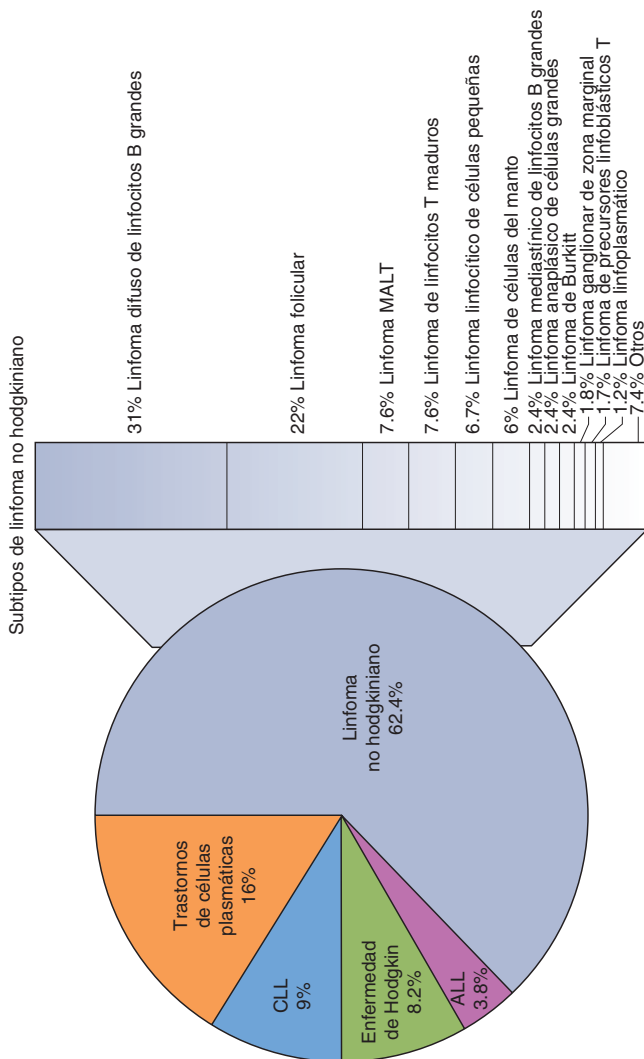


FIGURA 73-1 Frecuencia relativa de neoplasias malignas linfoides. ALL, leucemia linfóide aguda; CLL, leucemia linfóide crónica; MALT, tejido linfóide asociado a la mucosa.

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: el estadio (etapa) avanzado, concentración alta de lactato deshidrogenasa (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 funcional predicen el pronóstico. En el mieloma, la concentración sérica de paraproteína, creatinina y microglobulina β_2 predicen la supervivencia.

LEUCEMIAS/LINFOMAS LINFÓIDES CRÓNICOS

La mayor parte de estas entidades presenta una evolución natural de 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 en Estados Unidos) y la leucemia más frecuente en países occidentales.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (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 el estadio, el cual se determina esencialmente por el grado en el que las células tumorales rebasan a los elementos hematopoyéticos en la médula (cuadro 73-2). Las células infiltran ganglios y bazo, y 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 pueden ocasionar anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia o aplasia de eritrocitos. La muerte se produce por infección, insuficiencia medular o enfermedades intercurrentes. La enfermedad evoluciona a linfoma de gran malignidad (síndrome de Richter) que no responde al tratamiento, en 5% de los casos.

CUADRO 73-2 Estadificación de la leucemia linfocítica crónica de linfocitos B y relación con la supervivencia

Estadio (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

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 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 tirosinasa intracelular cuya presencia es normal en los linfocitos 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 positivo 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.

TRATAMIENTO**Leucemia linfocítica crónica**

Por lo general, se ofrece tratamiento hasta que aparece 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/m² 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/m² el día 1), fludarabina (25 mg/m² los días 2-4 del ciclo 1 y 1-3 de los ciclos subsiguientes) más ciclofosfamida (250 mg/m² 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 presentaron una infección grave. Los fármacos alquilantes también tienen actividad contra el tumor. La intención del tratamiento es paliativa en la mayor parte de los casos. Los pacientes jóvenes pueden ser elegibles para tratamiento con dosis altas y trasplante autólogo o alogénico de células hematopoyéticas; se ha descrito 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.

Véanse los capítulos 110 y e21 en Harrison, Principios de medicina interna, 18ª ed para obtener una descripción de las entidades menos frecuentes.

LINFOMAS DE BAJA MALIGNIDAD

Estas entidades tienen una evolución natural medida de 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 linfoides.

■ 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) apa-

recen 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 localizaciones extraganglionares de afectación frecuente.

El tumor tiene un patrón de crecimiento folicular o nodular, reflejo de que la célula maligna tiene su origen en el centro folicular. 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 linfocitos 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.

TRATAMIENTO Linfoma folicular

Sólo 15% de los pacientes tiene enfermedad localizada, pero casi todos estos sujetos pueden curarse con radioterapia. Aunque muchas de las opciones terapéuticas inducen regresión tumoral en pacientes con enfermedad en estadio avanzado, no está claro si algún tratamiento modifica la evolución natural de la enfermedad. Todas las opciones se consideran adecuadas: ausencia de tratamiento, agentes alquilantes individuales, análogos de nucleósidos (fludarabina, cladribina), quimioterapia combinada, radioterapia y agentes biológicos [interferón (IFN) α , anticuerpos monoclonales como el rituximab, anti-CD20]. Más del 90% de los pacientes responde al tratamiento; se observan respuestas completas en 50 a 75% de los pacientes que reciben tratamiento energético. La mediana de remisión en enfermos tratados con ciclofosfamida, doxorubicina, 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 hemopoéticos. 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 pacientes con rasgos de mal pronóstico. Parece que las remisiones son más duraderas con la quimioterapia más rituximab; algunos datos sugieren que las remisiones prolongadas mejoran la supervivencia.

Véanse los capítulos 110 y e21 en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed. 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

relacionados con la afectación de cualquier localización ganglionar o extraganglionar; la afectación mediastínica puede causar síndrome de vena cava superior o taponamiento pericárdico; los ganglios retroperitoneales a veces obstruyen los uréteres; 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 linfocitos B grandes es el diagnóstico histológico más frecuente entre los linfomas de gran malignidad y supone 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 linfocitos B maduros; 15% proviene de linfocitos T periféricos (postímicos).

ESTUDIO DEL PACIENTE

Linfoma de gran malignidad

La biopsia diagnóstica precoz es crucial. El estudio del paciente se dirige según los síntomas y patrones conocidos de enfermedad. Los pacientes 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 afectación meníngea en el sistema nervioso central.

TRATAMIENTO

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 pacientes con enfermedad más avanzada es motivo de controversia. El régimen de elección para la enfermedad en estadio avanzado es CHOP + rituximab. El resultado depende de la masa tumoral (casi siempre medida por las concentraciones de LDH, estadiificación y el número de sitios extraganglionares) y la reserva fisiológica (por lo general medida por la edad y el estado de Karnofsky) ([cuadro 73-3](#)). 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 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 se puede beneficiar con tratamiento en dosis altas y trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.

Se requieren estrategias especializadas para los linfomas en ciertos sitios (p. ej., SNC, estómago) o en circunstancias complicadas (p. ej., enfermedad concurrente, sida). Los que aparecen en individuos con inmunosupresión yatrógena a veces remiten cuando se suspenden los inmunosupresores. Y los 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.

CUADRO 73-3 Índice Pronóstico Internacional para linfoma no Hodgkin

Cinco factores clínicos de riesgo:

- Edad ≥ 60 años
- Concentración alta de deshidrogenasa de lactato sérica
- Estado de desempeño ≥ 2 (ECOG) o ≤ 70 (Karnofsky)
- Etapas 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 linfocitos 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 linfocitos 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%

Abreviaturas: ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*; R-CHOP, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona.

LEUCEMIAS/LINFOMAS LINFÓIDES AGUDOS

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA Y LINFOMA LINFOBLÁSTICO AGUDO

Estas enfermedades son más frecuentes en niños que en adultos (~6 000 casos en total por año en Estados Unidos). La mayoría de los pacientes tiene células tumorales que parecen de origen tímico; es probable que existan tumoraciones mediastínicas. Por lo general, los pacientes presentan síntomas de insuficiencia medular de inicio agudo (palidez, astenia, hemorragia, fiebre, infección). Son frecuentes la hepatoesplenomegalia y adenopatías. Es posible que los varones presenten crecimiento testicular, reflejo de la infiltración leucémica. Puede haber afectación meníngea en el momento del diagnóstico o desarrollarse más tarde. En ocasiones hay incremento de LDH, hiponatremia e hipopotasemia, además de anemia, trombocitopenia y cifras altas de blastocitos en sangre periférica. Es común 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, edad > 35 años, y 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 linfocitos T más favorable.

TRATAMIENTO 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 una 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 a dosis altas es eficaz 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.

■ 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 reordena 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.

TRATAMIENTO 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% de los casos. Aún no se ha aclarado la necesidad de un régimen terapéutico de mantenimiento. Es importante la profilaxis para el síndrome de lisis tumoral ([cap. 27](#)).

■ LEUCEMIA/LINFOMA DE LINFOCITOS T ADULTOS (ATL)

Esta enfermedad es muy rara; sólo en un pequeño porcentaje (~2%) de las personas infectadas con HTLV-1 desarrolla la enfermedad. Algunos sujetos infectados con HTLV-1 presentan 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 en forma de pezuña hendida o flor. Casi todos los pacientes presentan hipercalcemia, que se relaciona con las citocinas producidas por las células tumorales.

TRATAMIENTO Leucemia/linfoma de linfocitos T adultos

El tratamiento enérgico se asocia a toxicidad grave derivada de la inmunodeficiencia subyacente. Los glucocorticoides alivian la hipercalcemia. 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 de fragmentos de células plasmáticas anormales. La molécula intacta de inmunoglobulina, la cadena pesada o la cadena ligera producidas por el clon 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. El componente 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 22 000 casos nuevos en Estados Unidos. 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 resultan menos útiles que las radiografías. La producción de citocinas activadoras de los osteoclastos por parte de las células tumorales induce una movilización sustancial de calcio, hipercalcemia 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: hipercalcemia, 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. Aparece anemia en 80% de los casos 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 el suero o la orina. La gammapatía monoclonal de significado incierto (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 durante toda la vida es cercano al 25%.

Estadificación

El estadio de la enfermedad influye en la supervivencia (cuadro 73-4).

TRATAMIENTO 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 >50 g/L o

CUADRO 73-4 Sistemas para estadificación del mieloma**Sistema de estadificación Durie-Salmon**

Etapas	Criterio	Carga tumoral estimada, $\times 10^{12}$ células/m²
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	Etapas	Mediana de supervivencia, meses
Subclasificación basada en concentración sérica de creatinina		
A <177 μ mol/L (<2 mg/100 ml)	IA	61
B >177 μ mol/L (>2 mg/100 ml)	IIA, B	55
	IIIA	30
	IIIB	15

Sistema de Estadificación Internacional

β_2 M <3.5 , alb ≥ 3.5	I (28%)	62
β_2 M <3.5 , alb <3.5 o β_2 M = 3.5–5.5	II (39%)	44
β_2 M >5.5	III (33%)	29

Abreviaturas: β_2 M, microglobulina β_2 -sérica en mg/L, alb, albúmina sérica en g/100 ml; (#), % de pacientes que se presentan en cada etapa.

cuando existe 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 hipercalcemia 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 células madre. En el caso de pacientes 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 bortezomib con o sin quimioterapia como doxorubicina liposómica; la adición de bortezomib es aún más eficaz. En el caso de pacientes no elegibles para trasplante: melfalán, 8 mg/m² 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 el 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 células madre han logrado respuestas en cerca del 50% de los pacientes 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/m² los días 1, 4, 8 y 11 cada tres semanas, a menudo con dexametasona, vincristina y/o doxorubicina liposómica. La lenalidomida también es activa y cada vez se utiliza más como tratamiento de mantenimiento.

■ ENFERMEDAD DE HODGKIN

Cada año se diagnostican cerca de 9 000 casos nuevos en Estados Unidos. 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 linfocitos B o T. La mayor parte de los tumores provienen de linfocitos B en los que los genes para Ig sufrieron un reordenamiento, pero no se expresan. Casi todas las células en un ganglio afectado 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% esclerosis nodular; 20% celularidad mixta, y 5% los subtipos predominio linfocítico y depleción linfocitaria.

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 de esclerosis 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 sean la primera manifestación. La afectación de la médula ósea y el hígado es infrecuente.

Diagnóstico diferencial

- Infección: mononucleosis, síndromes víricos, toxoplasmosis, histoplasmosis, tuberculosis primaria
- Otras neoplasias malignas, sobre todo cánceres de cabeza y cuello
- Sarcoidosis: adenopatía mediastínica e hilar

Anomalías 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 73-5](#). La enfermedad se clasifica por estadios en base a la exploración física, la radiografía torácica, la tomografía computarizada abdominal, la biopsia de médula ósea, los exámenes con ecografía y linfografía. Debe realizarse laparotomía para estadificación, sobre todo para valorar el bazo, si el paciente está en un estadio inicial según los datos clínicos, y se contempla radioterapia. La estadificación patológica no es necesaria si el enfermo recibe quimioterapia.

CUADRO 73-5 Sistema de estadificación Ann Arbor para la enfermedad de Hodgkin

Etapas	Definición
I	Afectación de una sola región ganglionar o estructura linfóide (p. ej., bazo, timo, anillo de Waldeyer)
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (el mediastino se considera una sola región; los ganglios linfáticos hiliares deben considerarse "lateralizados" y, cuando se afectan a ambos lados, constituyen enfermedad en estadio II)
III	Afectación de regiones ganglionares o estructuras linfoides a ambos lados del diafragma III₁ Afectación subdiafragmática limitada al bazo, ganglios del hilio esplénico, ganglios celiacos o ganglios portales III₂ 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 localización 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 en el mes previo Sudoración nocturna profusa recurrente durante el mes previo
E	Afectación localizada y solitaria de tejido extralinfático, excepto hígado y médula ósea

TRATAMIENTO 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 presentan enfermedad en estadio 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 estadio III o IV reciben seis ciclos de quimioterapia combinada, casi siempre con ABVD. Los pacientes en cualquier estadio 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.) La positividad persistente en la tomografía por emisión de positrones a mitad del tratamiento puede ser un marcador 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 pueden rescatarse con tratamiento en dosis altas y trasplante autólogo de células madre. El brentuximab vedotin, conjugado farmacológico anti-CD30, posee actividad en los pacientes que recaen después de un trasplante.

Con el seguimiento de largo plazo, ha quedado claro que más enfermos mueren por los efectos tóxicos letales tardíos relacionados 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 un estadio avanzado.



Para más detalles, véase Longo DL, Neoplasias malignas de las células linfoides, cap. 110, p. 919; Munshi NC et al: Trastornos de las células plasmáticas, cap. 111, p. 936; e21 en Harrison, Principios de medicina interna, 18a ed.

CAPÍTULO 74

Cáncer de piel

■ MELANOMA MALIGNO

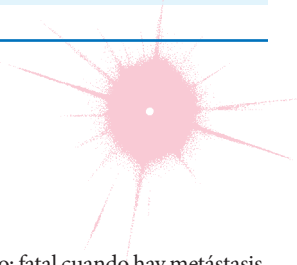
Es la neoplasia cutánea más peligrosa; alto potencial metastásico; fatal cuando hay metástasis.

Incidencia

En 2011 se diagnosticó en 76 250 personas en Estados Unidos y causó 9 180 muertes.

Factores predisponentes (cuadro 74-1)

Piel clara, exposición al sol, antecedente familiar de melanoma, síndrome de nevo displásico (trastorno autosómico dominante con múltiples nevos de aspecto característico y



CUADRO 74-1 Factores vinculados con mayor riesgo de padecer melanoma

Número total de nevos en el cuerpo (mayor número = mayor riesgo)
Antecedentes heredofamiliares o personales
Nevos displásicos
Piel/pelo/color de ojos claros
Poca capacidad para broncearse
Presencia de pecas
Exposición a rayos UV, quemaduras solares/camas de bronceado
Mutación <i>CDKN2A</i>
Variantes <i>MC1R</i>

melanoma cutáneo, puede relacionarse con delección 9p) y presencia de un nevo congénito gigante. Los individuos de raza negra tienen menor incidencia.

Prevención

Evitar la exposición solar reduce el riesgo. Los filtros solares no tienen eficacia demostrada.

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.

Aspectos biológicos

Cerca de 50 % de los melanomas conlleva una mutación somática activadora en el gen *BRAF*, a menudo una sustitución de valina por glutamato en el aminoácido 600 (V600E). Casi en 20% de los pacientes la mutación es *N-ras* y unos cuantos poseen mutaciones activadoras en *c-kit*. Estas han sido las mutaciones destinatarias para ciertos fármacos que al parecer poseen actividad antitumoral.

Apariencia clínica

Por lo general es pigmentado (rara vez amelanótico); el color de las lesiones varía, pero es frecuente 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 irregulares, 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 estadios I y II (tumor primario sin diseminación) conlleva una supervivencia de 85% a cinco años. El estadio III (ganglios regionales palpables con tumor) implica una supervi-

vencia del 50% a cinco años sólo cuando hay afectación de un ganglio; de 15 a 20% cuando se afectan cuatro o más. El estadio IV (enfermedad diseminada) tiene una supervivencia menor de 5% a los cinco años.

TRATAMIENTO 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 estadio II tengan una mayor supervivencia sin enfermedad, con la administración complementaria de interferón α , 3 millones de unidades tres veces a la semana por 12 a 18 meses; no se ha demostrado una ventaja general en la supervivencia. En un estudio, los pacientes con enfermedad en estadio 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 por 11 meses. Este resultado no se confirmó en un segundo estudio. La enfermedad metastásica puede tratarse con quimioterapia o inmunoterapia. El vemurafenib a dosis de 960 mg por VO cada 12 h, induce respuestas en 50% de los pacientes con mutaciones *BRAF*. La supervivencia promedio es de 16 meses. El anticuerpo anti-CTLA4, ipilimumab, prolonga la supervivencia casi cuatro meses. La dacarbazina (250 mg/m² IV al día $\times$ 5 cada tres semanas) más tamoxifeno (20 mg/m² VO al día) pueden inducir respuestas parciales en 25% 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 el cáncer cutáneo más común; 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 filtros 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.

TRATAMIENTO

Carcinoma de células basales

Extirpación local con electrodesecación y curetaje, escisión, criocirugía o radioterapia; las metástasis son poco comunes, pero se diseminan en forma local. Es excepcional que el carcinoma de células basales cause la muerte. Los casos más avanzados y las metástasis responden en ocasiones al vismodegib, inhibidor de la vía del erizo, que a menudo se encuentra activada en esta enfermedad.

■ CARCINOMA EPIDERMÓIDE

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*: placa eritematosa, 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; grado de malignidad bajo, pero puede confundirse con una verruga común.

Apariencia clínica

Pápula hiperqueratósica, nódulo o erosión; el nódulo puede estar ulcerado.

TRATAMIENTO

Carcinoma epidermoide

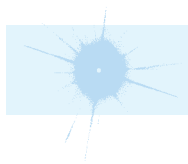
Lo más frecuente es la escisión local y la cirugía micrográfica de Mohs; radioterapia en casos seleccionados. La enfermedad metastásica puede tratarse con radiación o terapia biológica combinada; ácido 13-*cis*-retinoico, 1 mg al día oral más IFN, 3 millones de unidades al día por vía subcutánea.

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

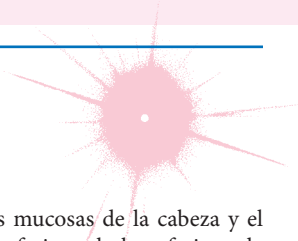
Casi todos los cánceres de piel se relacionan con la exposición solar. Hay que recomendar a los pacientes que eviten la luz solar y utilicen filtros solares.



Para obtener una descripción más detallada, véase Urba WJ et al: Cáncer de piel., cap. 87, p. 723 en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 75

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 181](#).

■ INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se diagnostican aproximadamente 52 000 casos y 12 000 personas mueren por esta enfermedad. La cavidad bucal, la bucofaringe y la laringe son los sitios más frecuentes de lesiones primarias en Estados Unidos; los tumores primarios rinofaríngeos son más frecuentes en los países del Lejano Oriente y del Mediterráneo. El abuso de alcohol y tabaco (incluido sin humo) son factores de riesgo. El virus del papiloma humano se relaciona con algunos de estos cánceres (usualmente tipos 16 y 18).

■ PATOLOGÍA

En el Lejano Oriente, el cáncer rinofaríngeo tiene rasgos histológicos característicos; es un carcinoma indiferenciado, no queratinizado 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 respiratoria y digestiva superior a estímulos carcinógenos similares.

■ ALTERACIONES GENÉTICAS

Se han observado deleciones cromosómicas y mutaciones en los cromosomas 3p, 9p, 17p y 13q; se han descrito mutaciones en p53. Es posible que haya expresión excesiva de ciclina D1; 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 que 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 estadificación 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.

TRATAMIENTO Cáncer de cabeza y cuello

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%, la mayor parte de las recurrencias surge antes de dos años. La *enfermedad avanzada local* es la forma de presentación más frecuente (>50%). El tratamiento más eficaz es la terapia combinada utilizando quimioterapia de inducción, seguida de cirugía, quimioterapia concomitante y radioterapia. El uso de tres ciclos de cisplatino (75 mg/m² IV el día 1) y docetaxel (75 mg/m² IV el día 1) más 5-fluorouracilo (5-FU) (750 mg/m² 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 5-FU o paclitaxel (200 a 250 mg/m² 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: Cáncer de cabeza y cuello, cap. 88, p. 733, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 76

Cáncer pulmonar

■ INCIDENCIA

Esta enfermedad se diagnosticó en cerca de 116 470 varones y 109 690 mujeres en Estados Unidos en 2012; 86% de los pacientes muere antes de cinco años. El cáncer pulmonar, la principal causa de muerte por cáncer, ocasiona 28% 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 (macrocítico) 9%, y de células pequeñas (microcítico 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. Casi siempre, el tipo epidermoide y 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*). La pérdida de 3p y 9p son los fenómenos más tempranos, detectables incluso en el epitelio bronquial hiperplásico; las anomalías *p53* y las mutaciones puntuales *ras* casi siempre se observan sólo en los cánceres invasores. Un subgrupo pequeño pero significativo de pacientes con adenocarcinoma posee mutaciones activadoras en el gen para el receptor de EGF o acontecimientos activadores de la fusión que abarcan al gen *alk* o *ros*.

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Sólo del 5 al 15% de los tumores puede detectarse en la 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. 83). Hay síntomas sistémicos en 30% e incluyen pérdida de peso, anorexia, fiebre. Los síndromes endocrinos aparecen en 12% de los casos e incluyen hipercalcemia (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 (CUADRO 76-1)

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 *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

CUADRO 76-1 Sistema Internacional de Estadificación de Tumores, ganglios y metástasis en el cáncer pulmonar

Comparación de la supervivencia según el estadio en la sexta y séptima ediciones del TNM

Estadio	Sexta edición del TNM	Séptima edición TNM	Porcentaje de supervivencia a 5 años
IA	T1N0M0	T1a-T1bN0M0	73
IB	T2N0M0	T2aN0M0	58
IIA	T1N1M0	T1a-T2aN1M0 o T2bN0M0	46
IIB	T2N1M0 o T3N0M0	T2bN1M0 o T3N0M0	36
IIIA	T3N1M0 o T1-3N2M0	T1a-T3N2M0 o T3N1M0 o T4N0-1M0	24
IIIB	Cualquier T N3M0 T4 cualquier N M0	T4N2M0 o T1a-T4N3M0	9
IV	Cualquier T Cualquier N M1	Cualquier T Cualquier N M1a o M1b	13
Sexta edición		Séptima edición	

Tumor (T)

T1	Tumor con un diámetro ≤ 3 cm, sin invasión más proximal que el bronquio lobar	Tumor con diámetro ≤ 3 cm, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin invasión más proximal que al bronquio lobar
T1a		Tumor con diámetro ≤ 2 cm
T1b		Tumor con diámetro > 2 cm pero ≤ 3 cm
T2	Tumor con diámetro > 3 cm o tumor de cualquier tamaño con cualesquiera de los siguientes:	Tumor con diámetro > 3 cm pero ≤ 7 cm con cualesquiera de los siguientes:
	Invasión de la pleura visceral	Abarca el bronquio principal, ≥ 2 cm distales a la carina
	Atelectasias que abarcan menos de un pulmón completo	Invade la pleura visceral
	Extensión proximal cuando menos a 2 cm de la carina	Se acompaña de atelectasias o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hiliar pero que no abarca el pulmón completo
T2a		Tumor con diámetro > 3 cm pero ≤ 5 cm
T2b		Tumor con diámetro > 5 cm pero ≤ 7 cm

(continúa)

CUADRO 76-1 Sistema internacional de estadificación de tumores, ganglios y metástasis en el cáncer pulmonar (*Continuación*)

Sexta edición		Séptima edición
Tumor (T)		
T3	Cualquier tamaño que invade cualesquiera de los siguientes: pared torácica, diafragma, pleura mediastinal, pericardio parietal	Tumor >7 cm o que invade directamente cualesquiera de los siguientes: pared torácica (incluidos tumores del surco superior, nervio frénico, pleura mediastinal, pericardio parietal)
	Tumor <2 cm distal a la carina	Tumor <2 cm distal a la carina pero sin llegar a ésta
		Tumor con atelectasias o neumonitis obstructiva del pulmón completo
		Nódulos separados del tumor en el mismo lóbulo
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade cualesquiera de los siguientes: mediastino, corazón o grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpos vertebrales, carina	Tumor de cualquier tamaño que invade cualesquiera de los siguientes: mediastino, corazón o grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpos vertebrales, carina
	Tumor con derrame maligno en la pleura o pericardio	Nódulos separados del tumor en un lóbulo ipsolateral distinto
	Nódulos separados del tumor en el mismo lóbulo	
Ganglios (N)		
N0	Sin metástasis a los ganglios linfáticos regionales	Sin metástasis a ganglios linfáticos
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos peribronquiales y/o hiliares ipsolaterales	Metástasis hacia ganglios linfáticos peribronquiales, hiliares, o ambos, ipsolaterales y ganglios intrapulmonares, incluida la extensión directa
N2	Metástasis hacia los ganglios linfáticos mediastinales, subcarinales ipsolaterales o ambos	Metástasis a ganglios linfáticos mediastinales, subcarinales ipsolaterales o ambos
N3	Metástasis hacia los ganglios linfáticos mediastinales contralaterales, hiliares contralaterales, escalenos o supraclaviculares ipsolaterales o contralaterales	Metástasis a ganglios linfáticos mediastinales e hiliares contralaterales, escalenos o supraclaviculares ipsolaterales o contralaterales

(continúa)

CUADRO 76-1 Sistema internacional de estadificación de tumores, ganglios y metástasis en el cáncer pulmonar (*Continuación*)

	Sexta edición	Séptima edición
Metástasis (M)		
M0	Sin metástasis a distancia	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia (incluye nódulos de tumor en distintos lóbulos a partir del primario)	Metástasis a distancias
M1a		Nódulos separados del tumor en un lóbulo contralateral
		Tumor con nódulos pleurales o derrame maligno pleural o pericárdico
M1b		Metástasis a distancia

*Supervivencia según la séptima edición

Fuente: La parte inferior del cuadro fue reimpressa con permiso de P Goldstraw et al: J Thorac Oncol 2:706, 2007.

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; radiografía torácica (CXR); tomografía computarizada (CT) de tórax y abdomen, y tomografía por emisión de positrones. 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.

TRATAMIENTO

Cáncer pulmonar (cuadro 76-2)

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 sucumben a la enfermedad metastásica. La quimioterapia complementaria [cisplatino, cuatro ciclos a 100 mg/m² 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 son: consumo de cigarrillos, edad ≥ 35 años, lesión un tanto grande (>2 cm), ausencia de calcificación, síntomas torácicos y crecimiento de una lesión comparado con CXR antigua, [fig. 76-1](#).
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.

CUADRO 76-2 Resumen de las estrategias terapéuticas para pacientes con cáncer pulmonar

Cáncer de células no pequeñas

Estadios IA, IB, IIA, IIB y algunos IIIA:

Resección quirúrgica para estadios IA, IB, IIA y IIB

Resección quirúrgica con disección completa de ganglios mediastínicos y consideración de CRx para enfermedad en estadio IIIA con "afectación N2 mínimo" (descubierta en toracotomía o mediastinoscopia)

Considerar RT posoperatoria para pacientes con enfermedad N2

Etapas IB: análisis de riesgos-beneficios de CRx complementaria; no siempre se aplica

Etapas II: CRx complementaria

RT curativa potencial para pacientes "inoperables"

Etapas 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 IIB 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 estadio IIB 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

Etapas IV y enfermedad IIB 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

Etapas limitadas (buen estado de desempeño): CRx combinada + RT torácica concurrente

Etapas avanzadas (buen estado de desempeño): CRx combinada

Sujetos con respuesta tumoral completa (todas las etapas): considerar RT craneal profiláctica

Pacientes con mal estado de desempeño (todas las etapas)

(continúa)

CUADRO 76-2 Resumen de las estrategias terapéuticas para pacientes con cáncer pulmonar (*Continuación*)

Cáncer pulmonar de células pequeñas
CRx combinada con dosis modificada
RT paliativa
Broncoalveolar o adenocarcinoma con mutaciones en el receptor EGF o ALK de rearreglo
Gefitinib o erlotinib, inhibidores de la actividad cinasa del receptor EGF
Crizotinib, un inhibidor del ALK
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 durante la CRx
Estímulo para suspender tabaquismo
Ingreso a estudio clínico, si es elegible

Abreviaturas: CRx, quimioterapia; EGF, factor de crecimiento epidérmico; RT, radioterapia.

4. Para cáncer de células no pequeñas imposible de extirpar, enfermedad metastásica o rechazo de la intervención quirúrgica: se considera 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 RT 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.
9. Radioterapia para metástasis cerebrales, compresión medular, tumoraciones sintomáticas, lesiones óseas.
10. Se recomienda 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 (EGF). Estos enfermos suelen responder a gefitinib o erlotinib, inhibidores del receptor EGF. Cerca de 5% de éstos posee predisposiciones activadores del gen *alk* y algunos responden al crizotinib.

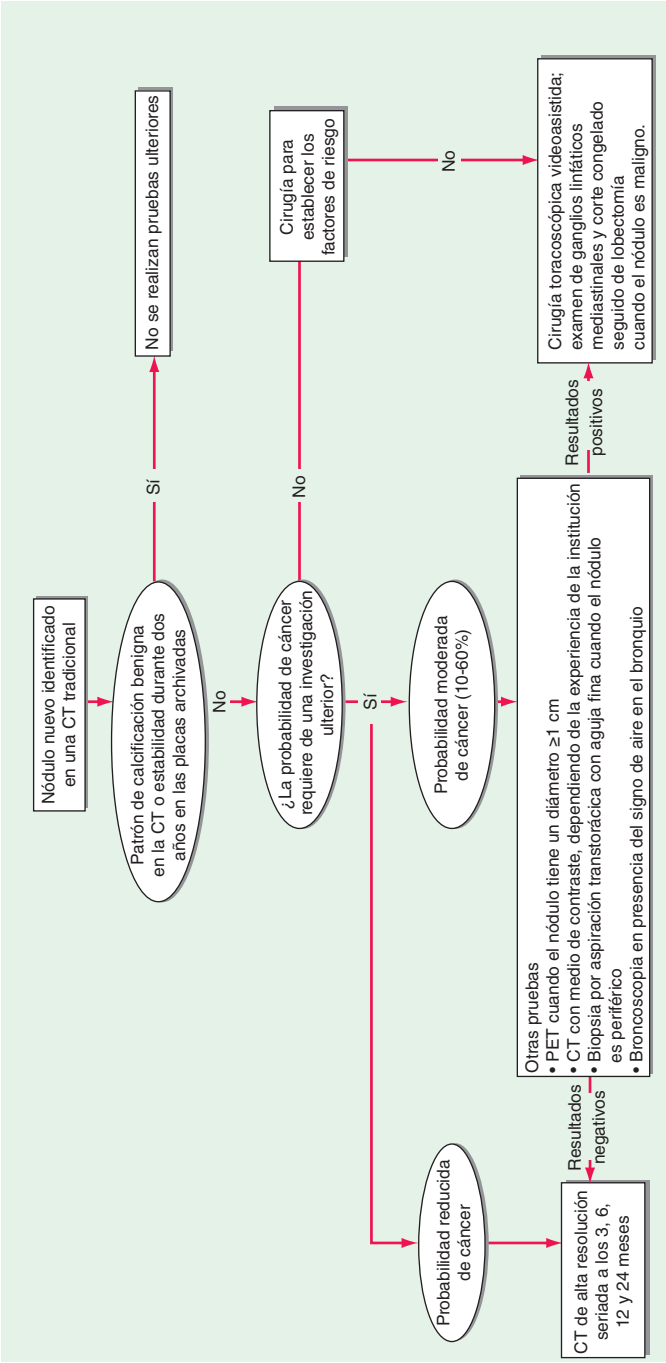


FIGURA 76-1 Estrategia ante un nódulo pulmonar solitario.

■ 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.

■ DETECCIÓN

El *National Cancer Institute* realizó un estudio de detección de cáncer de pulmón en pacientes con alto riesgo (55 a 74 años de edad con antecedente de tabaquismo de +30 paquetes de cajetillas de cigarrillos al año) con una CT helicoidal con dosis baja se redujo la mortalidad de cáncer en 20% pero tuvo sólo un efecto pequeño en la mortalidad general.

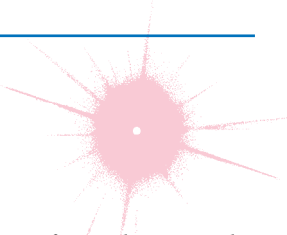


Para más detalles véase Horn L, Pao W, Johnson DH. Neoplasias del pulmón, cap.89, p. 737 en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 77

Cáncer de mama

■ INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA



Es el tumor más frecuente en mujeres. En Estados Unidos, en 2012 fueron diagnosticadas de cáncer de mama 229 060 mujeres y fallecieron por esta patología 40 000. 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 a término antes de los 18 años tienen una reducción significativa del riesgo. La mujer estadounidense promedio tiene un riesgo aproximado de uno a nueve de desarrollar cáncer mamario a lo largo de su vida. Las grasas de los alimentos son un factor de riesgo controvertido. Los anticonceptivos orales tienen poco o ningún efecto en el riesgo de cáncer de mama y se sabe que reducen el riesgo de cáncer endometrial y de ovario. La interrupción voluntaria del embarazo no aumenta el riesgo de cáncer de mama. Es probable que el tratamiento hormonal de remplazo con estrógenos incrementa sólo ligeramente el riesgo de cáncer de mama, pero, en cualquier caso, los efectos beneficiosos de los estrógenos en la calidad de vida, la densidad mineral ósea y la disminución de riesgo de cáncer colorrectal son superados por el incremento de riesgo cardiovascular y trombótico atribuible a los estrógenos. Las mujeres que reciben radioterapia antes de los 30 años tienen mayor riesgo. El riesgo de cáncer de mama se incrementa cuando una hermana y la madre tuvieron la enfermedad.

■ GENÉTICA

Entre el 8 y el 10% de los casos de cáncer de mama son probablemente familiares. Las mutaciones *BRCA-1* representan cerca del 5%. El gen *BRCA-1* se encuentra en el cromosoma 17q21; es un gen supresor de tumores que parece intervenir en la corrección de las mutaciones asociadas a la transcripción del DNA. Las mujeres judías ashquenazíes tienen una probabilidad del 1% de tener una mutación frecuente (deleción de adenina y guanina en la posición 185). El síndrome *BRCA-1* supone, en la mujer, un riesgo más elevado de cáncer de ovario, y en el hombre, un riesgo más elevado de cáncer de próstata.

La mutación del *BRCA-2* en el cromosoma 11 está presente en 2 a 3% de los casos de cáncer mamario. Esta mutación se asocia a un mayor riesgo de cáncer mamario tanto en varones como en 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 de mama familiar. Los cánceres de mama esporádicos muestran muchas alteraciones genéticas, como la sobreexpresión de *HER2/neu* en el 25% de los casos, mutaciones *p53* en el 40% y pérdida de heterocigosidad en otros loci.

■ DIAGNÓSTICO

Por lo general, el cáncer de mama se diagnostica mediante biopsia de un nódulo detectado en una mamografía o por palpación. Debe instarse a las mujeres para que se autoexploren sus mamas cada mes. En las premenopáusicas, las tumoraciones dudosas o no sospechosas (pequeñas) deben reexaminarse en un plazo de dos a cuatro semanas (fig. 77-1). 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 puede regresar a las revisiones rutinarias. 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, debe realizarse mamografía y biopsia. Está demostrado que las mamografías de rutina realizadas cada dos años a partir de los 50 años salvan vidas. Existe controversia

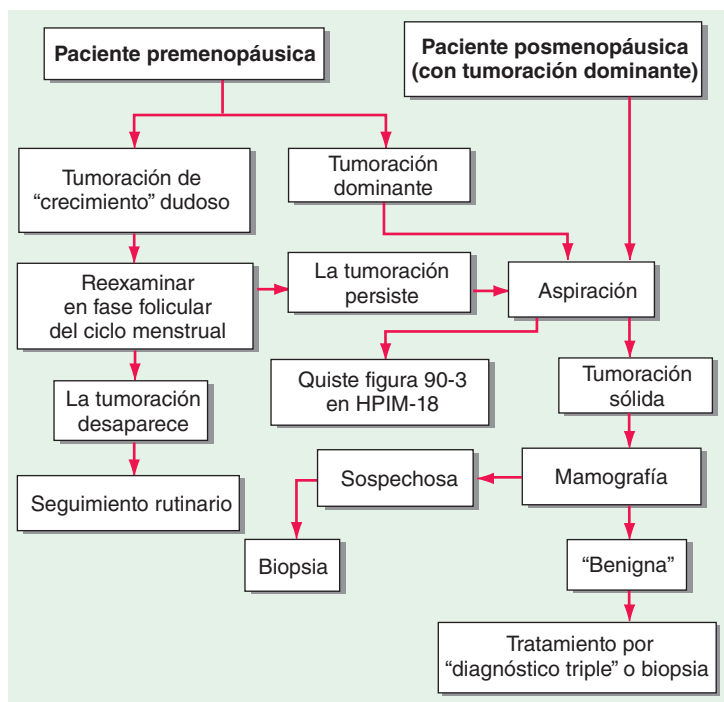


FIGURA 77-1 Algoritmo para una tumoración mamaria palpable.

sobre la posibilidad de iniciar las mamografías rutinarias a partir de los cuarenta años. Los hechos que van en contra de esta medida son los 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 anomalías mamográficas en el grupo de los 40 a 49 años de edad diagnóstica cánceres con menor frecuencia, y 3) cerca del 50% de las mujeres que se someten a detección anual durante el cuarto decenio de edad tendrá alguna anomalía que va a requerir 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 falsos negativos en las mamografías. Las imágenes por resonancia magnética (MRI) son una mejor herramienta de detección en estas mujeres.

■ ESTADIFICACIÓN

El tratamiento y el pronóstico dependen del estadio (etapa) de la enfermedad ([cuadro 77-1](#)). A menos que la tumoración mamaria sea grande o invada la pared torácica, se debe realizar la estadificación de la axila ipsilateral al momento de la tumorotomía mamaria (véase más adelante). Para pacientes en un estadio determinado, las características individuales del tumor influyen en el pronóstico: la expresión de receptores estrogénicos mejora el pronóstico, mientras que la sobreexpresión de *HER-2/neu*, la mutación en p53, la fracción de crecimiento alta y la aneuploidía agravan el pronóstico.

El cáncer de mama puede diseminarse casi a cualquier tejido, pero con mayor frecuencia lo hace a los huesos, pulmones, hígado, tejido blando y cerebro.

TRATAMIENTO

Cáncer de mama

En el [cuadro 77-2](#) se muestra el porcentaje de supervivencia a los cinco años por estadio. El tratamiento varía según el estadio de la enfermedad.

El carcinoma ductal *in situ* es un tumor no invasor presente en los conductillos mamarios. El tratamiento de elección es la escisión amplia con radioterapia mamaria. En un estudio, el tamoxifeno coadyuvante redujo más el riesgo de recidiva.

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 con tumorotomía seguida de radiación mamaria. La disección axilar puede sustituirse por biopsia del ganglio centinela para valorar la afectación ganglionar. El ganglio centinela se identifica mediante la inyección de un pigmento en el drenaje 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 tumorotomía primaria y la radiación mamaria. La quimioterapia combinada coadyuvante durante 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 de estrógenos. Los tumores que expresan receptores de estrógenos 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

CUADRO 77-1 Estadificación del cáncer de mama

Tumor primario (T)	
T0	Sin evidencia de tumor primario
TIS	Carcinoma <i>in situ</i>
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 mamaros 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 mamaros internos con daño microscópico detectado por disección de ganglio centinela, pero sin datos clínicos ^a
PN1c	Metástasis en uno a tres ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamaros internos con daño microscópico detectado por disección de ganglio centinela, pero sin datos clínicos. ^a (Si hay más de tres ganglios linfáticos axilares positivos, los ganglios mamaros internos se clasifican como pN3b para reflejar el aumento de carga tumoral)
pN2	Metástasis en cuatro a nueve ganglios linfáticos axilares o en ganglios mamaros internos con evidencia clínica en <i>ausencia</i> de metástasis a ganglios linfáticos axilares
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios mamaros internos ipsolaterales con evidencia clínica, ^a o en más de 3 ganglios axilares con metástasis microscópica sin datos clínicos en ganglios mamaros internos, o en ganglios supraclaviculares ipsolaterales
Metástasis a distancia (M)	
M0	Sin metástasis distantes
M1	Metástasis a distancia (incluye diseminación a ganglios supraclaviculares ipsolaterales)

(continúa)

CUADRO 77-1 Estadificación del cáncer de mama (*Continuación*)

Estadios por grupo			
Estadio 0	TIS	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estadio IIIB	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

^a La evidencia clínica se define como la detección en estudios de imágenes (excepto linfocentelleografía) o por exploración clínica.

Abreviaturas: IHC, inmunohistoquímica; RT-PCR, transcriptasa inversa/reacción en cadena de polimerasa.

Fuente: Utilizado con autorización del American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. La fuente original de este material es el *AJCC Cancer Staging Manual*, 7a ed. New York, Springer, 2010; www.springeronline.com.

aprobaran los inhibidores de la aromatasa deben cambiar a un inhibidor de la aromatasa una vez completados los cinco años con tamoxifeno y continuar con el inhibidor de aromatasa durante cinco años más. La quimioterapia coadyuvante se utiliza en combinación con tratamiento de bloqueo hormonal (inhibidores de aromatasa o tamoxifeno) en mujeres con tumores que expresan receptores de estrógenos y que tienen ganglios afectados, y se usa sin bloqueo hormonal en aquellas que no expresan receptores de estrógenos aunque los ganglios estén afectados, ya sean premenopáusicas o posmenopáusicas. Se han usado varios regímenes. Parece que el más eficaz es de cuatro ciclos de doxorrubicina, 60 mg/m², más ciclofosfamida, 600 mg/m², IV el día 1 de cada ciclo de tres semanas, seguido de cuatro ciclos de paclitaxel, 175 mg/m², en infusión por 3 h el día 1 de cada ciclo de tres semanas.

En las mujeres con tumores HER2+, el trastuzumab incrementa el potencial de la quimioterapia para prevenir recidivas.

La actividad de otras combinaciones está en proceso de investigación. En las premenopáusicas, el bloqueo hormonal ovárico [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.

El tratamiento complementario con tamoxifeno (20 mg/día durante cinco años) o un inhibidor de la aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestano) se administra en las premenopáusicas o posmenopáusicas con tumores que expresan receptores estrogénicos, con ganglios positivos o negativos, pero con grandes tumores o factores pro-

CUADRO 77-2 Índice de supervivencia a cinco años en cáncer mamario por estadio

Estadio	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)*.

nósticos desfavorable. El cáncer de mama recurre en casi la mitad de las pacientes con enfermedad localizada. El tratamiento complementario a dosis muy altas en combinación con factores estimulantes de colonias para evitar la aplasia medular no parece beneficiar ni siquiera a las mujeres con alto riesgo de recurrencia.

Las pacientes con cáncer mamario avanzado localmente se benefician de quimioterapia combinada neoadyuvante (p. ej., CAF: ciclofosfamida 500 mg/m², doxorrubicina 50 mg/m² y 5-fluorouracilo 500 mg/m² 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 de la presencia o ausencia de receptores estrogénicos y del criterio terapéutico. No se conoce un tratamiento que cure a las pacientes con enfermedad metastásica. Los estudios aleatorizados no muestran que la quimioterapia a dosis masiva suplementada con células madre hematopoyéticas para evitar la aplasia medular aumente la supervivencia. La mediana de supervivencia es cercana a 16 meses con el tratamiento convencional: inhibidores de la aromatasas 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 mejor que su combinación en caso de enfermedad metastásica. Los medicamentos activos en la enfermedad resistente a antraciclinas y taxanos son capecitabina, vinorelbina, gemcitabina, irinotecán y platino. Las mujeres en las que la enfermedad progresa durante el tratamiento complementario con tamoxifeno podrían beneficiarse con un inhibidor de la aromatasas, como letrozol o anastrozol. La mitad de las pacientes que han respondido a un tratamiento con bloqueo hormonal responderá a otro. Los bisfosfonatos reducen las hipercalcemia tumoral por metástasis ósea y podrían favorecer los efectos antitumorales de otros tratamientos. La radioterapia es eficaz como tratamiento paliativo.

■ PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

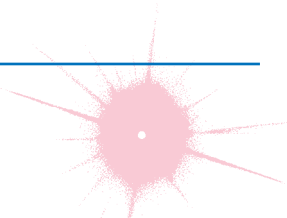
Las mujeres con cáncer de mama tienen una incidencia anual de 0.5% de desarrollar un segundo cáncer de mama. Las pacientes con mayor riesgo de cáncer de mama pueden reducirlo en 49% si toman tamoxifeno durante cinco años. Es probable que los inhibidores de la aromatasas sean al menos tan eficaces como el tamoxifeno y están en estudio. Las mujeres con mutaciones *BRCA-1* pueden disminuir el riesgo en un 90% con la mastectomía simple.



Para obtener una revisión más detallada, véase Lippman ME: Cáncer de mama, cap. 90, p. 754 en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 78

Tumores del tubo digestivo



CARCINOMA ESOFÁGICO

En 2012, en Estados Unidos se diagnosticaron 17 460 casos y 15070 muertes por este tumor; es menos frecuente en mujeres que en varones. La incidencia más alta se alcanza en determinadas regiones 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 la mayor parte de los pacientes se presentan con enfermedad avanzada.

Patología

En el 60% de los casos se trata de carcinoma epidermoide, más frecuente en los dos tercios superiores; menos del 40% es adenocarcinoma, generalmente en el tercio distal, y se origina en una región de metaplasia columnar (esófago de Barrett), tejido glandular o como extensión directa del adenocarcinoma gástrico proximal. El linfoma y melanoma son raros.

Cerca de 10% de los cánceres esofágicos se ubica en el tercio superior, 35% en el tercio medio y 55% en el tercio inferior.

Factores de riesgo

Principales factores de riesgo para el carcinoma epidermoide: alcoholismo, tabaquismo (la combinación tiene efecto sinérgico). Otros factores de riesgo: ingestión de lejía y este-nosis 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 es un factor de riesgo de adenocarcinoma.

Manifestaciones clínicas

Disfagia progresiva (inicialmente para sólidos, luego para líquidos), es frecuente la pérdida rápida de peso, dolor torácico (por diseminación mediastínica), odinofagia, aspiración pulmonar (obstrucción, fistula traqueoesofágica), ronquera (parálisis de nervio laríngeo), hipercalcemia (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 esofagograma con bario con doble contraste es útil como prueba inicial en la disfagia; la esofagogastroscoopia es la prueba más sensible y específica; se confirma con la combinación de biopsia endoscópica y examen citológico de muestra obtenida mediante cepillado

mucoso (ninguno es lo bastante sensible por sí solo); la tomografía computadorizada (CT) y la ecografía endoscópica permiten valorar la diseminación local y ganglionar.

TRATAMIENTO Carcinoma esofágico

La resección quirúrgica es factible sólo en 40% de los casos; se acompaña de un alto índice de complicaciones (fistula, absceso, aspiración). *Carcinoma epidermoide*: la resección quirúrgica después de quimioterapia [5-fluorouracilo (5-FU), 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 a 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 son necesarias la gastrostomía o yeyunostomía para apoyo nutricional. El tratamiento antineoplásico (quimioterapia) preoperatorio con radioterapia simultánea es un poco más efectiva pero con más efectos secundarios.

CARCINOMA GÁSTRICO

La mayor incidencia se observa en Japón, China, Chile, Irlanda; la incidencia va en descenso en todo el mundo, hasta una octava parte en Estados Unidos en los últimos 60 años. En 2012 hubo 21 320 casos nuevos y 10 540 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 bajos; los estudios en 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 dos últimos 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 se localizan 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 el 15% (la localización extraganglionar más frecuente en individuos inmunocompetentes), puede presentarse 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 leiomioma o tumor del estroma gastrointestinal (GIST) es raro.

Manifestaciones clínicas

Por lo general se presenta como molestia abdominal superior progresiva a menudo con pérdida de peso, anorexia, náusea, hemorragia del tubo digestivo aguda o crónica (ulce-

ración 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 (signo de Blumer), febrícula, alteraciones 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 el 80%; rara vez se acompaña de pancitopenia y anemia hemolítica microangiopática (por infiltración medular), reacción leucemoides, tromboflebitis migratoria o acantosis nigricans.

Diagnóstico

Es útil el esofagograma 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.

TRATAMIENTO

Carcinoma gástrico

Adenocarcinoma: la gastrectomía ofrece la única opción 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 el 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 78-1**). 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 (5-FU/ácido folínico) más radioterapia después de la resección primaria produce un aumento de siete meses en la mediana de supervivencia. La quimioterapia neoadyuvante con epirrubicina, cisplatino y 5-FU pueden descender el estadio 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, doxorubicina, 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%.

Leiomiomasarcoma: 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.

CUADRO 78-1 Sistema de estadificación para carcinoma gástrico

Estadio (etapa)	TNM	Características	Datos del <i>American College of Surgeons</i>	
			No. de casos, %	Supervivencia a 5 años, %
0	T _{is} N0M0	Ganglios negativos; limitado a la mucosa	1	90
IA	T1N0M0	Ganglios negativos; invasión de lámina propia o submucosa	7	59
IB	T2N0M0 T1N1M0	Ganglios negativos; invasión de muscular propia	10	44
II	T1N2M0 T2N1M0	Ganglios positivos; invasión que excede la mucosa, pero dentro de la pared	17	29
		<i>o</i>		
	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
IIIC	T4N2-3M0	>3 ganglios positivos; invasión de la serosa o las estructuras adyacentes		
	T3N3M0	7 o más ganglios positivos; penetra en la pared sin invadir la serosa ni las estructuras adyacentes		
IV	T4N2M0	Ganglios positivos; adherencia a tejido circundante	30	3
		<i>o</i>		
	T1-4N0-2-M1	Metástasis distantes		

Abreviaturas: ACS, *American Cancer Society*; TNM, tumor, ganglios, metástasis.

TUMORES GÁSTRICOS BENIGNOS

Son mucho menos frecuentes que los tumores gástricos malignos; los más comunes son los pólipos hiperplásicos; los adenomas, hamartomas y leiomiomas son raros. El 30% de los adenomas y ocasionalmente los pólipos hiperplásicos se relacionan con tumores gástricos malignos. Los síndromes de poliposis incluyen el de Peutz-Jeghers y la poliposis familiar (hamartomas y adenomas), síndrome de Gardner (adenomas) y el de Cronkhite-Canada (pólipos quísticos). Véase “Pólipos de colon”, más adelante.

Manifestaciones clínicas

Casi siempre son asintomáticos; a veces se presentan con hemorragia o molestia epigástrica vaga.

TRATAMIENTO

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 los 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 la ampolla de Vater o en sus proximidades 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; en los demás casos, el estudio radiológico con bario es la mejor prueba diagnóstica. La instilación directa de contraste en el intestino delgado (enteroclisia) a veces revela tumores que no se ven con la radiografía habitual del intestino delgado. A menudo se requieren 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).

TRATAMIENTO

Tumores del intestino delgado

Escisión quirúrgica. Parece que la quimioterapia adyuvante es útil para el linfoma focal. Al parecer, la IPSID es curable con quimioterapia combinada usada en caso de linfoma maligno más antibióticos orales (tetraciclina). No se ha demostrado la utilidad de la quimioterapia o la radioterapia en otros tumores del intestino delgado.

PÓLIPOS DE COLON

■ ADENOMAS TUBULARES

Están presentes en casi el 30% de los adultos; son pediculados o sésiles, casi siempre asintomáticos; cerca del 5% presentan sangre oculta en heces; pueden producir obstrucción; el riesgo 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 (cirugía si el pólipo es grande o inaccesible por colonoscopia), vigilancia y seguimiento con colonoscopia cada dos o tres años.

■ ADENOMAS VELLOSOSES

Por lo general son más grandes que los adenomas tubulares en el momento del diagnóstico; a menudo son sésiles; presentan alto riesgo de malignidad (hasta 30% cuando son >2 cm); son más frecuentes en el colon izquierdo; 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 78-2](#).

1. *Poliposis colónica familiar (FPC)*. Poliposis adenomatosa pancolónica difusa (hasta varios miles de pólipos); se hereda de forma autosómica dominante, relacionada con delección en el gen de poliposis adenomatosa del colon (APC) en el cromosoma 5. A 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 (NSAID) inducen regresión de pólipos e inhiben su desarrollo.
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

CUADRO 78-2 Síndromes de poliposis hereditarios (autosómicos dominantes)

Síndromes de poliposis gastrointestinal

Síndrome	Distribución de pólipos	Tipo histológico	Potencial maligno	Lesiones relacionadas
Poliposis adenomatosa familiar	Intestino grueso	Adenoma	Frecuente	Ninguna
Síndrome de Gardner	Intestino 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	Intestino 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 anomalías congénitas

cáncer de colon) 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 2012 hubo 143 460 casos nuevos y 51 690 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 en los individuos con síndromes de poliposis familiar, antecedente de colitis ulcerativa o colitis de Crohn con más de 10 años de evolución, antecedente de ureterosigmoidostomía de más de 15 años de evolución. 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 invasión en la cirugía (clasificación de Dukes) es el mejor factor predictivo individual del pronóstico (fig. 78-1). Los tumores en el recto y sigmoide pueden diseminarse temprano a los pulmones por el drenaje venoso paravertebral sistémico de esta región. Otros factores predictivos de mal pronóstico: antígeno carcinoembrionario (CEA) sérico preoperatorio >5 ng/ml (>5 μ g/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 protooncógen *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.

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 están al alcance de un sigmoidoscopia 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 sigmoidoscopia; la colonoscopia es la prueba más sensible y específica,

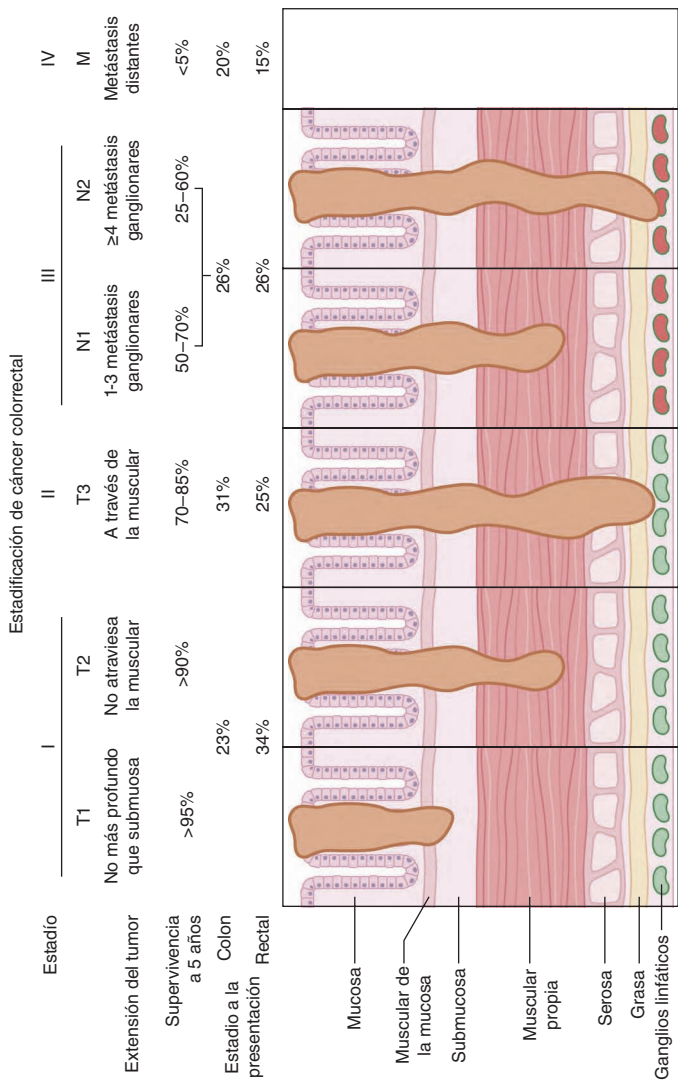


FIGURA 78-1 Estadificación y pronóstico para pacientes con cáncer colorrectal.

permite realizar la biopsia del tumor y extirpar pólipos sincrónicos (lo que previene la degeneración neoplásica), pero es más costosa. No se ha demostrado que la colonoscopia radiográfica o virtual sea un mejor método diagnóstico que la colonoscopia.

TRATAMIENTO **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 5-FU) 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 (5-FU/ácido folínico más oxaliplatino, o FOLFOX más bevacizumab, o 5-FU/ácido folínico más irinotecán, o FOLFIRI) disminuye el índice de recurrencia y mejora la supervivencia en el estadio C (III). El beneficio en la supervivencia con el tratamiento adyuvante no es tan claro en los tumores en estadio 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 (5-FU/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 pueden 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 sigmoidoscopia 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 (estadio) 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 de 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 6 230 casos y 780 muertes en 2012; se relaciona con irritación crónica, por ejemplo por condilomas acuminados, fisuras/fistulas 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 (5-FU y mitomicina) inducen una respuesta completa en 80% cuando la lesión primaria es <3 cm. La resección abdominoperineal con colostomía permanente se reserva para las lesiones grandes o si 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 puede causar colapso circulatorio. El 10% degenera 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 2012 hubo cerca de 28 720 casos en Estados Unidos, pero quizá sea el tumor más frecuente en todo el mundo con 20 550 muertes. 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 señal 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.

TRATAMIENTO

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 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 $\pm$ IFN- α es el tratamiento más eficaz para la hepatitis C crónica. También es activo el teleprevir, inhibidor de la proteasa.

CÁNCER PANCREÁTICO

En 2012, en Estados Unidos hubo cerca de 43 920 casos nuevos y 27 390 muertes. La incidencia ha disminuido un poco, pero casi todos los casos diagnosticados son letales. Por lo general, los tumores son adenocarcinomas ductales y no se detectan hasta que la enfermedad está diseminada. Cerca del 70% de los tumores se sitúan 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 coleditiasis, no. Los enfermos se presentan con dolor y pérdida de peso, el dolor a menudo se alivia al inclinarse hacia adelante. 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 (5-FU) 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 el 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, el íleon y el recto. Los tumores carcinoides del intestino delgado y bronquio tienen una evolución más maligna que los tumores 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 gammagrafía con octreótido permite identificar los sitios de tumor primario y metastásico en casi dos tercios de los casos.

TRATAMIENTO 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 (5-FU más estreptozocina o doxorubicina) 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 pacientes con síndrome carcinoide es de 2.5 años desde el primer episodio de ruboración.

■ TUMORES DE CÉLULAS DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS

Los gastrinomas, insulinosomas, VIP-omas, glucagonomas y somatostatinosomas representan la gran mayoría de los tumores de células del islote pancreático; sus características se presentan en el [cuadro 78-3](#). 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 (MEN 1) ([cap. 186](#)).

El *insulinoma* puede manifestarse con la triada 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 insulinosomas también pueden formar parte de la MEN tipo 1.

Verner y Morrison describieron un síndrome de diarrea líquida, hipopotasemia, aclorhidria e insuficiencia renal asociado a tumores del islote pancreático productores de péptido intestinal vasoactivo (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.

CUADRO 78-3 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, hipopotasemia, hipoclorhidria	~60	Péptido intestinal vasoactivo
Glucagonoma	Célula A del islote	Diabetes mellitus leve, eritema necrolítico migratorio, glositis	>75	Glucagon
Somatostatina	Célula D del islote	Diabetes mellitus, diarrea, esteatorrea, cálculos biliares	~70	Somatostatina

Abreviatura: WDHA, diarrea líquida, hipopotasemia, aclorhidria.

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.

TRATAMIENTO Tumores de células de los islotes pancreáticos

Si es posible, el tumor se extirpa. El everolímús a dosis de 10 mg diarios por VO o el sunitinib a dosis de 37.5 mg diarios por VO retrasan considerablemente (~12 meses) la enfermedad progresiva y prolongan la supervivencia en pacientes con metástasis.

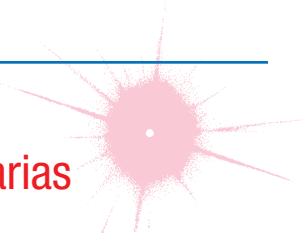
El octreótido inhibe la secreción hormonal en la mayor parte de los casos. El IFN- α reduce los síntomas. La quimioterapia con estreptozocina más doxorubicina induce respuesta en 60 a 90% de los casos. La embolización o quimioembolización de metástasis hepáticas tiene efecto paliativo.



Para obtener una revisión más detallada, véase Mayer RJ: Cáncer del aparato digestivo cap. 91, p. 764; Carr BI: Tumores de hígado y vías biliares, cap. 92, p. 777; Chong I, Cunningham D: Cáncer de páncreas, cap. 93, p. 786; y Jensen RT: Tumores endocrinos del tubo digestivo y del páncreas, cap. 350, p. 3056, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 79

Cáncer de las vías genitourinarias



CÁNCER VESICAL

■ INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual en Estados Unidos es cercana a 73 510 casos, con 14 880 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 sobreexpresión 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. Las lesiones se localizan en todos los sitios recubiertos por epitelio de transición, incluidos la pelvis renal, uréteres, vejiga y dos tercios proximales de la uretra. El 90% de los tumores está en la vejiga, 8% en pelvis renal y 2% en el uréter o uretra. El grado histológico influye en la supervivencia. La recurrencia de la lesión depende del tamaño, número de lesiones y patrón de crecimiento del tumor primario.

■ CUADRO CLÍNICO

La hematuria es el signo inicial en 80 a 90% de los casos. La cistitis es una causa más frecuente de hematuria (22% de todos los casos de hematuria) frente al cáncer vesical (15%). Inicialmente se hace la estadificación y se decide el tratamiento con base en los hallazgos endoscópicos. Los tumores superficiales se extirpan en la endoscopia, la invasión muscular necesita de una cirugía más extensa.

TRATAMIENTO

Cáncer vesical

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 estadio (etapa). La instilación intravesical de bacilo de Calmette-Guérin (*bacille Calmette-Guérin*, BCG) reduce el riesgo de recurrencia en 40 a 45%. La probabilidad de 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 son candidatos a una cirugía 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/m² los días 1 y 8; vinblastina, 4 mg/m² los días 1 y 8; cisplatino, 100 mg/m² el día 2, cada 21 días) seguida de radioterapia, 4000 cGy, al mismo tiempo que cisplatino.

La enfermedad metastásica se trata con quimioterapia (antineoplásicos) combinada. Los regímenes útiles son CMV (véase antes), M-VAC (metotrexato, 30 mg/m² los días 1, 15, 22; vinblastina, 3 mg/m² los días 2, 15, 22; doxorrubicina, 30 mg/m² el día 2; cisplatino, 70 mg/m² el día 2; cada 28 días) o cisplatino (70 mg/m² el día 2) más gemcitabina (1000 mg/m² 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 65 000 casos, con 13 500 muertes. El tabaquismo explica 20 a 30% de los casos. El riesgo aumenta en la enfermedad renal quística adquirida. Existen dos formas familiares: un síndrome autosómico dominante poco frecuente 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 delección o reordenamiento de 3p21-26. El gen de von Hippel-Lindau se ubica en esta región, que al parecer posee actividad de ubiquitina ligasa que influye en la regulación de la velocidad de la transcripción y el recambio de proteínas dañadas. No está claro si las lesiones en ese gen dan lugar al cáncer.

■ PATOLOGÍA

Se conocen cinco variantes: tumores de células claras (75%), tumores cromofílicos (15%), tumores cromóforos (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. Los tumores cromóforos y eosinofílicos presentan menos frecuentemente alteraciones cromosómicas, y tienen una evolución más indolente.

■ PRESENTACIÓN CLÍNICA

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 poliglobulia (3%), hipercalcemia (5%) y disfunción hepática no metastásica (síndrome de Stauffer) (15%). El estudio debe incluir pielografía intravenosa, ecografía renal, tomografía computarizada (*computed tomography*, CT) de abdomen y pelvis, radiografía torácica (*chest x-ray*, CXR), análisis de orina y citología urinaria. La enfermedad en estadio I se limita al riñón; el tumor en estadio II está contenido dentro de la fascia de Gerota; la enfermedad en estadio III presenta invasión local, afecta ganglios o la vena cava inferior; en estadio IV hay invasión de órganos adyacentes o metástasis. El pronóstico se relaciona con la estadificación: 66% de supervivencia a cinco años para el estadio I, 64% para el estadio II, 42% para el estadio III y 11% para el estadio IV.

TRATAMIENTO Cáncer renal

La nefrectomía radical es el tratamiento habitual para los estadios I, II y III. La intervención quirúrgica también está indicada a veces en caso de enfermedad metastásica como tratamiento de síntomas locales intratables (hemorragia, dolor). Se han observado respuestas de 40 a 48% con tres fármacos distintos aislados, sunitinib (50 mg/día durante 4 de 6 semanas), sorafenib (400 mg cada 12 h) y temsirolimús (25 mg IV semanales). 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 benefician 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 en Estados Unidos de ~8 590 casos, con 360 muertes. La edad de máxima incidencia es entre 20 y 40 años. Es cuatro o cinco veces más frecuente en varones blancos que de raza negra. La criptorquidia presenta riesgo. La orquidopexia temprana protege contra este cáncer. El riesgo también es alto en los síndromes de feminización testicular. 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 mas indolente 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 durante la resección del tumor primario mediante abordaje inguinal. La enfermedad en estadio I se limita al testículo, epidídimo o cordón espermático; el estadio II afecta los ganglios retroperitoneales; en el estadio III, la enfermedad sale del retroperitoneo. Entre los pacientes con seminoma, 70% está en estadio I, 20% en estadio II y 10% en estadio III. Entre los pacientes con tumores de células germinales no seminomatosos, 33% está en cada estadio. La hCG puede estar aumentada tanto en un tumor seminoma como no seminoma, pero la AFP sólo aumenta si el tumor es no 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%).

TRATAMIENTO

Cáncer testicular (cuadro 79-1)

Para el seminoma en estadios 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 estadios 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 estadio III se les administra quimioterapia. El tratamiento estándar es cisplatino (20 mg/m² los días 1 a 5), etopósido (100 mg/m² 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 tejidos necróticos o teratomas. El tratamiento de rescate permite salvar al 25% de los pacientes que no se curan con el tratamiento primario.

CUADRO 79-1 Estadificación y tratamiento de tumores de células germinales

Estadio (Etapa)	Extensión de la enfermedad	Tratamiento	
		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 o quimioterapia
IIA	Ganglios <2 cm	Radioterapia	Quimioterapia seguida de RPLND o RPLND ± quimioterapia complementaria
IIB	Ganglios 2-5 cm	Radioterapia o quimioterapia	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)

Abreviatura: RPLND, disección de ganglios linfáticos retroperitoneales.

Para más detalles, véase Scher HI, Motzer RJ: Carcinomas de vejiga y de células renales, cap. 94, p. 790 y Motzer RJ, Bosl GJ: Cáncer testicular, cap. 96, p. 806 en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 80

Cánceres ginecológicos

CÁNCER DE OVARIO

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Cada año, en Estados Unidos se diagnostican cerca de 22 000 casos nuevos y 15 500 mujeres mueren por cáncer ovárico. Su incidencia aumenta en la quinta década de la vida, alcanzando su máxima expresión 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 el uso de anticonceptivos orales. Cerca de 5% de los casos son familiares.

■ GENÉTICA

Las mutaciones en *BRCA-1* predisponen a las mujeres al cáncer de mama y de ovario. El análisis citogenético de los cánceres ováricos epiteliales que no son hereditarios a menudo revela anomalías complejas en el cariotipo que incluyen lesiones estructurales en los cromosomas 1 y 11, así como pérdida del carácter heterocigoto 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 sobreexpresados. A diferencia del cáncer de colon, no es evidente la existencia de un proceso de malignización “paso a paso”. Se han observado cánceres ováricos en el síndrome de Lynch, cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, por mutaciones en los genes reparadores del DNA. El subgrupo de mujeres con histología endometriode a menudo posee una mutación en *ARID1A*, componente del complejo reparador de DNA.

■ DETECCIÓN

No se ha observado beneficio alguno en la aplicación de pruebas de detección en mujeres con riesgo moderado. El cáncer de ovario hereditario representa 10% de todos los casos. En mujeres portadoras de las mutaciones *BRCA-1* o *BRCA-2* debe valorarse la salpingooforectomía bilateral a los 40 años de edad.

■ CUADRO CLÍNICO

La mayoría de las pacientes presentan dolor y distensión abdominal, 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 rutinarios como una tumoración palpable no dolorosa en los anexos. La mayoría de las tumoraciones ováricas detectadas de manera casual en mujeres en edad fértil son quistes ováricos que se resuelven en uno a tres ciclos menstruales. En las mujeres posmenopáusicas, estas tumoraciones suelen ser malignas y deben extirparse. Las concentraciones séricas de CA-125 son ≥ 35 U/ml en el 80 a 85% de las mujeres con cáncer de ovario, aunque esta elevación también puede ser ocasionada por múltiples factores

■ PATOLOGÍA

La mitad de los tumores ováricos son benignos, un tercio malignos y el resto, tumores de bajo potencial de malignidad. Estas lesiones limítrofes tienen rasgos citológicos de malignidad, pero no son invasivas. Hay cinco tipos diferentes de tumores epiteliales malignos: seroso (50%), mucinoso (25%), endometriode (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 del varón (cap. 79). 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 80-1](#). Cerca del 23% de las pacientes se encuentra en estadio (etapa) I, el 13% en etapa II, el 47% en estadio III y el 16% en estadio IV.

CUADRO 80-1 Estadificación y supervivencia en neoplasias malignas ginecológicas

Estadio/ etapa	Ovárico	Supervivencia a 5 años (%)	Endometrial	Supervivencia a 5 años (%)	Cervical	Supervivencia a 5 años (%)
0	—	—	—	—	Carcinoma <i>in situ</i>	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	Se extiende 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

TRATAMIENTO**Cáncer ovárico**

Las pacientes con enfermedad en estadio I, sin tumor residual después de la intervención quirúrgica y con diferenciación tumoral adecuada o moderada no requieren más tratamiento, alcanzando una supervivencia a los cinco años mayor del 95%. Para las pacientes en estadio II con resección total y aquellas en estadio I con grado histológico desfavorable, el tratamiento complementario con cisplatino como agente único o con cisplatino más paclitaxel produce una supervivencia del 80% a los cinco años. Las pacientes con enfermedad avanzada deben recibir paclitaxel, 175 mg/m² 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 del 55% y la mediana de supervivencia es de 38 meses.

CÁNCER ENDOMETRIAL**■ INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA**

Es el cáncer ginecológico más frecuente en Estados Unidos, donde se diagnostican anualmente 47 000 casos y causan la muerte de 8010 mujeres. 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. El uso de tamoxifeno para prevenir la recurrencia de cáncer de mama y el uso de tratamiento de reposición estrogénica aumenta ligeramente la susceptibilidad a padecerlo. La incidencia máxima se presenta en la sexta y séptima décadas de la vida.

■ CUADRO CLÍNICO

Secreción vaginal anormal (90%), hemorragia vaginal anormal (80%) y leucorrea (10%).

■ PATOLOGÍA

El 75 a 80% de los casos son adenocarcinomas. El resto incluye carcinoma mucinoso; carcinoma seroso papilar, y variedades secretora, ciliada y de células claras. El pronóstico depende del estadio, 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 80-1. Cerca de 75% de las pacientes está en estadio I, 13% en estadio II, 9% en el III y 3% en el estadio IV.

TRATAMIENTO**Cáncer endometrial**

A las mujeres con grado histológico desfavorable, invasión miometrial profunda o compromiso extenso del segmento uterino inferior o del cérvix, se les aplica radioterapia intracavitaria o externa. Si la invasión cervical es profunda, la radiación preoperatoria puede aumentar la probabilidad de extirpar el tumor. La enfermedad en estadio II se trata con cirugía y radioterapia. La enfermedad en estadio IV casi siempre

recibe tratamiento paliativo. Los agentes progestacionales, como la hidroxiprogesterona o megestrol, y el antiestrógeno tamoxifeno pueden obtener respuestas en el 20% de las pacientes. La doxorubicina, 60 mg/m² IV el día 1, y cisplatino, 50 mg/m² IV el día 1, cada tres semanas (ocho ciclos) causa un índice de respuesta del 45%.

CÁNCER CERVICOUTERINO

■ INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos se diagnostican casi 12 120 casos de cáncer cervicouterino cada año y 50 000 casos de carcinoma *in situ* mediante frotis de Papanicolaou. De las 4 220 mujeres al año que mueren por cáncer cervicouterino, en el 85% de ellas nunca se realizó 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 virus del papiloma humano (HPV) tipos 16 y 18 son los principales tipos relacionados con el cáncer cervicouterino. El virus altera el punto de control G₁ del ciclo celular; su proteína E7 se une y desactiva a la proteína Rb, y la E6 induce la degradación de p53.

■ DETECCIÓN

Se debe iniciar la detección al inicio de la actividad sexual o a los 20 años de edad. Tras dos pruebas de Papanicolaou anuales consecutivas negativas la prueba debe repetirse cada tres años. Los resultados anormales indican la necesidad de biopsia cervicouterina, casi siempre mediante colposcopia, previa tinción del cérvix con ácido acético al 3%, la cual muestra las áreas anormales como parches blancos. Si hay evidencia de carcinoma *in situ*, se practica biopsia por conización, que será 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

Hemorragia anormal, manchado después del coito, menometrorragia o hemorragia intermenstrual. También puede haber secreción vaginal, dolor lumbar y síntomas urinarios.

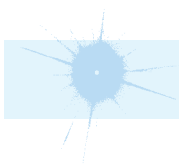
■ ESTADIFICACIÓN

La estadificación es clínica, consiste en examen pélvico bajo anestesia con cistoscopia y proctoscopia. La realización de radiografía torácica, pielograma intravenoso y tomografía computarizada abdominal descartará posibles metástasis. El sistema de estadificación y su influencia en el pronóstico se muestran en el cuadro 80-1. En el momento del diagnóstico, 47% de las pacientes se encuentra en estadio I, 28% en estadio II, 21% en el III y 4% en estadio IV.

TRATAMIENTO Cáncer cervicouterino

El carcinoma *in situ* se cura con la conización. La enfermedad en estadio I puede tratarse con histerectomía radical o con radioterapia. Los estadios II a IV casi siempre

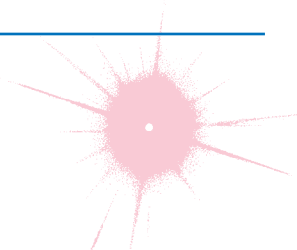
se tratan con radiación, a menudo con braquiterapia y teleterapia, o con tratamiento combinado. La evisceración pélvica se practica pocas veces para controlar la enfermedad, sobre todo en caso de recurrencia central o enfermedad persistente. Por lo general, las mujeres con diseminación local de la enfermedad (estadio IIB o IVA) reciben quimioterapia y radiación concurrentes. La quimioterapia actúa como sensibilizador a la radiación. Hidroxiurea, 5-fluorouracilo (5-FU) y cisplatino han conseguido resultados alentadores cuando se administran junto a la radioterapia. Un régimen habitual es el uso de cisplatino, 75 mg/m² IV durante 4 h el día 1, y 5-FU, 4 g administrados en infusión durante 96 horas los días 1 a 5 de la radioterapia. Los índices de recidiva se han reducido en un 30 a 50% con este tratamiento. En la enfermedad en estadio avanzado se administra tratamiento paliativo con agentes individuales (cisplatino, irinotecán, ifosfamida).



Para una revisión más detallada, véase Seiden MV: Tumores ginecológicos, cap. 97, p. 810, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 81

Hiperplasia y carcinoma prostáticos



HIPERPLASIA PROSTÁTICA

El crecimiento de la próstata es un fenómeno casi universal en ancianos. Por lo general, la hiperplasia inicia a 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 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 fármacos 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 ≤ 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.

TRATAMIENTO 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 la resección transuretral de la próstata (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 secundarios probables de cualquier intervención. Si sólo existen síntomas leves, la espera con vigilancia 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), o dutasterida (2.5 mg/d), un inhibidor de la reductasa 5 α , 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 eficacia comparable a la TURP. No se ha hecho una comparación directa entre el tratamiento médico y el quirúrgico.

CARCINOMA PROSTÁTICO

En 2012 se diagnosticó cáncer prostático a 241 740 varones en Estados Unidos, una incidencia comparable a la del cáncer mamario. Cerca de 28 170 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 en otros cánceres, la incidencia se relaciona con la edad. La enfermedad es común en sujetos de raza negra más que en caucásicos. Los síntomas 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).

A diferencia de 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 81-1](#) 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 por ecografía 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 anomalía 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 aumento 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 la escala 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%

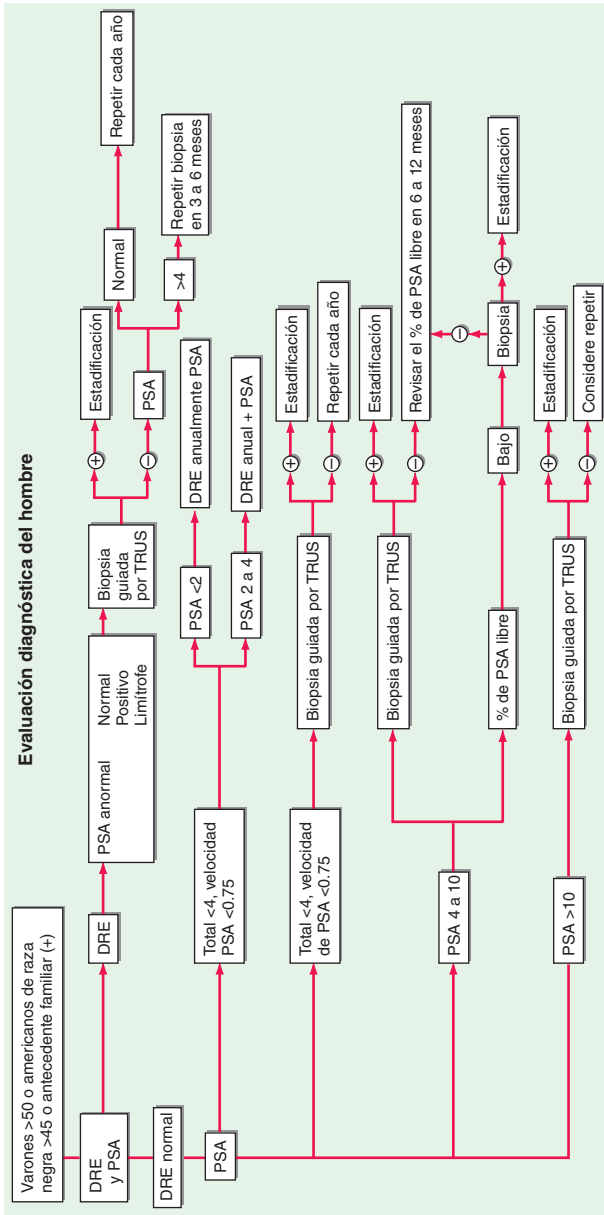


FIGURA 81-1 El examen rectal digital (DRE) y la medición de antígeno prostático específico (PSA) son guías para decidir a qué varones se les debe practicar biopsia prostática por ecografía transrectal (TRUS). Existen al menos tres escuelas de pensamiento sobre lo que debe hacerse si el DRE es negativo y el resultado de PSA es dudoso (4.1 a 10 ng/ml).

de los que tienen PSA <10 ng/ml tiene diseminación linfática. El hueso es el sitio para las 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 **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 relacionan con impotencia. Es 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. 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.

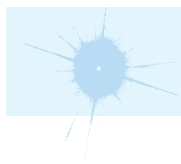
En los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico por enfermedad localizada que presentan aumento de PSA puede practicarse una gammagrafía con anticuerpo contra un antígeno de membrana específico de la próstata. Si no se observa captación, el paciente se mantiene en observación. Si existe captación 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 la mayor 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 eficaz, pero la mayoría de los pacientes prefiere usar leuprolida, 7.5 mg de depósito, en forma intramuscular cada mes (para inhibir la producción de gonadotropina hipofisaria), más flutamida, 250 mg orales tres veces al día (un bloqueador de los receptores androgénicos). 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. Las segundas manipulaciones hormonales actúan bloqueando la producción de andrógenos en el tumor; la abiraterona, inhibidor de CYP17 que bloquea la síntesis de andrógenos y el MDV3100, antiandrógeno, mejora la supervivencia global. Muchos pacientes con avance durante la hormonoterapia tienen tumores independientes de andrógenos, a menudo por cambios genéticos en el receptor androgénico y la expresión nueva de *bcl-2*, que contribuye a la resistencia a la quimioterapia. En el cáncer prostático la quimioterapia es paliativa. La mitoxantrona, el estramustine y los taxanos, principalmente el cabazitaxel, al parecer son fármacos aislados eficaces y se están probando combinaciones de los mismos. Los pacientes que reciben quimioterapia tienen más probabilidades de tener menos dolor que aquellos sólo con tratamiento paliativo. El sipuleucel-T, inmunoterapia activa específica, mejora la supervivencia

unos cuatro meses en los casos resistentes al tratamiento sin producir cambios medibles en el tumor. El dolor por las metástasis disminuye con estroncio-89 o samario-153. Los bisfosfonatos reducen la probabilidad de complicaciones óseas.

■ PREVENCIÓN DEL CÁNCER PROSTÁTICO

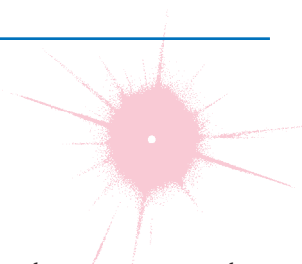
Se ha demostrado que el finasteride y el dutasteride reducen la frecuencia de cáncer prostático en 25% pero no se han observado efectos sobre la supervivencia global durante los seguimientos limitados. Además, al parecer estos cánceres adquieren un grado mayor en la escala de Gleason pero el seguimiento es muy limitado como para valorar la historia natural.



Para obtener una revisión más detallada, véase Scher HI: Enfermedades benignas y malignas de la próstata, cap. 95, p. 796, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 82

Cáncer de sitio primario desconocido



El cáncer de un sitio primario desconocido (CUPS) se define de esta manera: neoplasia maligna demostrada por biopsia; sitio primario no evidente después de la anamnesis, 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; en la actualidad representa cerca de 3% de todos los cánceres, en comparación al 10 a 15% de hace 15 años. La mayoría de los pacientes es >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.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes se presentan con fatiga, pérdida de peso, dolor, hemorragia, ascitis, tumores subcutáneos 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 exa-

CUADRO 82-1 Valoración patológica posible de muestras de biopsia de pacientes con cáncer metastásico de sitio primario de origen desconocido

Valoración/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 linfóide
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
Gonadotropina coriónica humana β	Células germinativas
Marcadores de linfocitos B, T	Neoplasia linfóide
Proteína S-100	Tumor neuroendocrino, melanoma
Proteína grande de líquido quístico	Mama, glándula sudorípara
Receptores de estrógenos y progesterona	Mama
Factor VIII	Sarcoma de Kaposi, angiosarcoma
Factor de transcripción tiroidea 1 (TTF-1)	Adenocarcinoma pulmonar, tiroides
Calretinina, mesotelina	Mesotelioma
URO-III, trombomodulina	Vejiga
Citometría de flujo	
Marcadores de linfocitos B, T	Neoplasia linfóide
Ultraestructura	
Filamentos de actina-miosina	Rabdomiosarcoma
Gránulos secretorios	Tumores neuroendocrinos
Desmosomas	Carcinoma
Premelanosomas	Melanoma

(continúa)

CUADRO 82-1 Valoración patológica posible de muestras de biopsia de pacientes con cáncer metastásico de sitio primario de origen desconocido
(Continuación)

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
Análisis de receptores	
Receptor para estrógeno/progesterona	Mama
Estudios de biología molecular	
Inmunoglobulina, <i>bcl-2</i> , reordenación genética del receptor de linfocitos T	Neoplasia linfoide

^a O cualquier otro reacomodo que implique una respuesta antígeno-receptor.

Abreviaturas: CEA, antígeno carcinoembrionario; PSA, antígeno prostático específico; AFP, fetoproteína α .

men 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 la anamnesis y exploración física (cuadro 82-1).

Histología

Cerca de 60% de los tumores CUPS es adenocarcinoma, 5% es un carcinoma de epidermoide y 30% es una neoplasia poco diferenciada sin clasificación adicional con el examen de microscopía óptica. La expresión de subtipos de citoqueratina podría estrechar el campo de posibles diagnósticos (fig. 82-1).

Pronóstico

Los pacientes con carcinoma epidermoide 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 regímenes antineoplásicos (quimioterapia) para todos los fines rara vez inducen respuestas, pero siempre tienen efectos tóxicos. Ciertas manifestaciones clínicas podrían permitir el tratamiento individualizado.

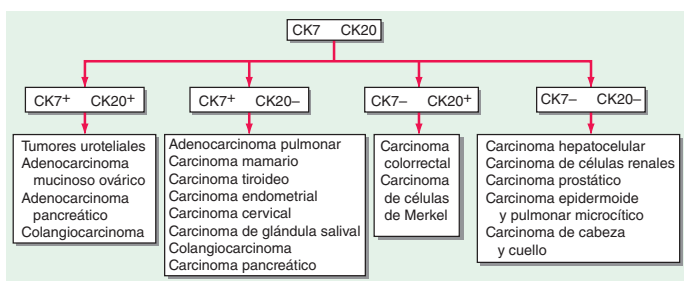


FIGURA 82-1 Estrategia referente a marcadores de citoqueratina (CK7 y CK20) empleados en el cáncer de sitio primario de origen desconocido.

■ SÍNDROME DE CÁNCER EXTRAGONADAL DE CÉLULAS GERMINALES NO IDENTIFICADO

En pacientes <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. 79](#)) 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 anomalías 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. Tales pacientes deben someterse a operación reductora del volumen del tumor, seguida de quimioterapia combinada con paclitaxel más cisplatino o carboplatino ([cap. 80](#)). Cerca de 20% de las pacientes responde y 10% sobrevive al menos dos años.

■ CARCINOMA EN UN GANGLIO LINFÁTICO AXILAR EN LAS MUJERES

Se administra tratamiento complementario para cáncer mamario que sea apropiado según su estado menopáusico, incluso en ausencia de una tumoración mamaria en la exploración física o en la mamografía y resultados indeterminados o negativos para receptores de estrógeno y progesterona en el tumor ([cap. 77](#)). A menos que se aplique radiación a la mama ipsilateral, 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 estadio (etapa) II.

■ METÁSTASIS ÓSEAS OSTEABLÁSTICAS EN VARONES

La probabilidad de cáncer prostático es alta; está indicada una prueba de tratamiento hormonal empírico (leuprolida y flutamida) ([cap. 81](#)).

■ METÁSTASIS A GANGLIOS LINFÁTICOS CERVICALES

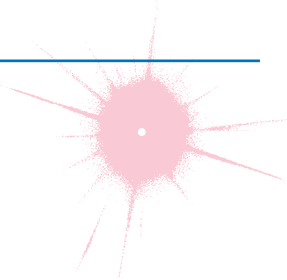
Incluso si la panendoscopia no revela un tumor primario en cabeza y cuello, la administración de quimioterapia con cisplatino y 5-fluorouracilo puede producir una respuesta en estos pacientes; algunas respuestas son prolongadas ([cap. 75](#)).



Para obtener una revisión más detallada, véase Varadhachary GR, Abbruzzese JL: Carcinoma primario de origen desconocido, cap. 99, p. 821, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 83

Síndromes paraneoplásicos endocrinos



Los tumores del tejido neuroendocrino tanto benignos como malignos pueden secretar diversas hormonas, sobre todo peptídicas, y muchos tumores producen más de una hormona (**cuadro 83-1**). 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), hipercalcemia 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 hipercalcemia 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.

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 concentraciones plasmáticas altas 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.

TRATAMIENTO

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,

CUADRO 83-1 Síndromes paraneoplásicos secundarios a la producción ectópica de hormonas

Síndrome paraneoplásico	Hormona ectópica	Tipos de tumores comunes ^a
Frecuentes		
Hipercalcemia del cáncer	Proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP)	Epidermoide (cabeza y cuello, pulmón, piel), mama, aparato genitourinario, aparato digestivo
	1,25 dihidroxivitamina D	Linfomas
	Hormona paratiroidea (PTH) (rara)	Pulmón, ovario
	Prostaglandina E2 (PGE2) (rara)	Riñón, pulmón
Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	Vasopresina	Pulmón (epidermoide, microcítico), aparato digestivo, genitourinario, ovario
Síndrome de Cushing	Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)	Pulmón (células pequeñas, carcinoide bronquial, adenocarcinoma, epidermoide), timo, islotes pancreáticos, carcinoma medular de la tiroides
	Hormona liberadora de corticotropina (CRH) (rara)	Islotes pancreáticos, carcinoide, pulmón, próstata
	Expresión ectópica de péptido inhibidor gástrico (GIP), hormona luteinizante (LH)/gonadotropina coriónica humana (hCG), otros receptores unidos a la proteína G (raros)	Hiperplasia suprarrenal macronodular
Menos frecuentes		
Hipoglucemia independiente de las células de los islotes	Factor de crecimiento similar a insulina (IGF-II)	Tumores mesenquimatosos, sarcomas, suprarrenales, hepáticos, aparato digestivo, riñón, próstata
	Insulina (raro)	Cuello uterino (carcinoma microcítico)
Feminización masculina	hCG ^b	Testículo (embrionario, seminoma), germinomas, coriocarcinoma, pulmón, hepático, islotes pancreáticos

(continúa)

CUADRO 83-1 Síndromes paraneoplásicos secundarios a la producción ectópica de hormonas (*Continuación*)

Síndrome paraneoplásico	Hormona ectópica	Tipos de tumores comunes ^a
Menos frecuentes		
Diarrea o hipermotilidad intestinal	Calcitonina ^c	Pulmón, colon, mama, carcinoma medular de la tiroides
	Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	Páncreas, feocromocitoma, esófago
Raros		
Osteomalacia oncógena	Fosfatona [factor 23 del crecimiento de fibroblastos (FGF23)]	Hemangiopericitomas, osteomas, fibromas, sarcomas, tumores de células gigantes, próstata, pulmón
Acromegalia	Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)	Islotes pancreáticos, carcinoides bronquiales y otros
	Hormona del crecimiento (GH)	Pulmón, islotes pancreáticos
Hipertiroidismo	Tirotropina (TSH)	Mola hidatiforme, tumores embrionarios, estroma ovárico
Hipertensión	Renina	Tumores yuxtaglomerulares, riñón, pulmón, páncreas, ovario

^a Solo se enumeran las variedades de tumores más frecuentes. Para la mayor parte de los síndromes por hormonas ectópicas, se ha publicado una lista extensa de tumores que producen una o más hormonas.

^b La hCG es producida de manera eutópica por los tumores trofoblásticos. Ciertos tumores producen cantidades excesivas de hCG- α o hCG- β . La concentración elevada de hCG rara vez provoca hipertiroidismo por su unión tan débil con el receptor de la TSH.

^c La calcitonina, producida eutópicamente por el carcinoma medular de la tiroides se usa como marcador tumoral.

ble, 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).

■ HIPERCALCEMIA

Es el síndrome paraneoplásico más frecuente, la hipercalcemia de la neoplasia maligna representa 40% de todos los casos de elevación del calcio sérico. De los pacientes con cáncer que tienen hipercalcemia, 80% tiene hipercalcemia humoral mediada por péptido relacionado con la hormona paratiroidea; 20% tiene hipercalcemia osteolítica local mediada por citocinas como interleucina-1 y factor de necrosis tumoral. Muchos tipos de tumores pueden ocasionar hipercalcemia (cuadro 83-1). 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 hipercalcemia es

de uno a tres meses. El tratamiento mediante hidratación con solución salina, diuresis con furosemda, y bisfosfonatos IV como pamidronato (60 a 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 también bisfosfonatos orales para el tratamiento crónico.

En el caso de un cáncer hematológico, la hipercalcemia muchas veces responde a los glucocorticoides.

HIPONATREMIA

Por lo general, la hiponatremia se descubre en sujetos asintomáticos en una medición de electrolitos 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 hiponatremia. 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 hiponatremia grave (<115 meq/L) o cuando hay cambios en el estado mental, es necesaria la infusión de solución salina hipertónica más furosemda; la velocidad de corrección debe ser menor de 1 meq/L por hora a fin de prevenir complicaciones.

SÍNDROME DE SECRECIÓN ECTÓPICA DE ACTH

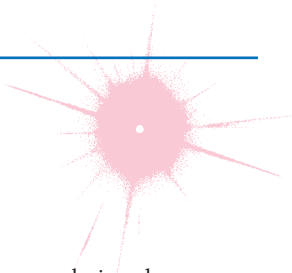
Cuando el RNA mensajero de la proopiomelanocortina del tumor se procesa en ACTH, puede haber secreción excesiva de glucocorticoides y mineralocorticoides. Los pacientes desarrollan síndrome de Cushing con alcalosis hipopotasémica, debilidad, hipertensión e hiperglucemia. Casi la mitad de los casos ocurre con carcinoma pulmonar microcítico. La producción de ACTH tiene un efecto adverso en el pronóstico. Como tratamiento, pueden usarse cetoconazol (400 a 1 200 mg/día) o metirapona (1 a 4 g/día) para inhibir la síntesis de esteroides suprarrenales.



Para obtener una revisión más detallada, véase Jameson JL, Longo, DL: Síndromes paraneoplásicos: endocrinológicos y hematológicos, cap. 100, p. 826, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 84

Síndromes paraneoplásicos neurrológicos



Los síndromes paraneoplásicos neurrológicos (PND) son síndromes relacionados con neoplasias que pueden afectar cualquier parte del sistema nervioso; su mecanismo de producción no está en relación con la invasión metastásica del cáncer u otras complicaciones como coagulopatía, apoplejía, trastornos metabólicos y nutricionales, infecciones y efectos colaterales del tratamiento para el cáncer sino con mecanismos inmunológicos.

CUADRO 84-1 Síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso

Síndromes clásicos: por lo general acompañan a un cáncer	Síndromes no clásicos: acompañan o no al cáncer
Encefalomielitis	Encefalitis del tallo cerebral
Encefalitis límbica	Síndrome de la persona rígida
Degeneración cerebelosa (adultos)	Mielopatía necrosante
Opsoclono-mioclono	Síndrome de la neurona motora
Neuropatía sensitiva subaguda	Síndrome de Guillain-Barré
Paresia o pseudobstrucción digestiva	Neuropatías sensitivas-motoras mixtas subagudas y crónicas
Dermatomiositis (adultos)	Neuropatía de las discrasias de células plasmáticas y el linfoma
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	Vasculitis de nervios
Retinopatía del cáncer o melanoma	Neuropatía autónoma pura
	Miopatía necrosante aguda
	Polimiositis
	Vasculitis del músculo
	Neuropatía óptica
	BDUMP

Abreviatura: BDUMP, proliferación melanocítica uveal bilateral difusa.

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 84-1](#)) obliga a la búsqueda de un tumor subyacente, ya que su tratamiento temprano podría mejorar la evolución del PND; muchos de estos trastornos también se presentan sin cáncer. El diagnóstico se basa en el patrón clínico, la exclusión de otras enfermedades ligadas al cáncer, los anticuerpos en suero o en LCR, o las pruebas de electrodiagnóstico. Se piensa que la patogenia de la mayor parte de los PND está mediada por respuestas inmunitarias desencadenadas por proteínas neuronales expresadas por los tumores. Los PND que se acompañan de respuestas inmunitarias frente a los antígenos intracelulares responden peor al tratamiento ([cuadro 84-2](#)), mientras que los que se acompañan de anticuerpos contra los antígenos en la superficie de las neuronas del SNC o en las sinapsis neuromusculares responden mucho mejor a la inmunoterapia ([cuadro 84-3](#)). 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 o independientes del cáncer. El rastreo corporal total mediante la combinación de la tomografía computarizada y de la tomografía por emisión de positrones a menudo descubre tumores que no se detectan mediante otras pruebas.

CUADRO 84-2 Anticuerpos contra los antígenos intracelulares, síndromes y cánceres asociados

Anticuerpo	Síndromes neurológicos asociados	Tumores
Anti-Hu	Encefalomiелitis, neuropatía sensitiva subaguda	SCLC
Anti-Yo	Degeneración cerebelosa	Ovario, mama
Anti-Ri	Degeneración cerebelosa, opsoclono	Mama, ginecológico, SCLC
Anti-Tr	Degeneración cerebelosa	Linfoma de Hodking
Anti-CV ₂ /CRMP5	Encefalomiелitis, corea, neuritis óptica, uveítis, neuropatía periférica	SCLC, timoma, otros
Proteínas Anti-Ma	Encefalitis límbica, hipotalámica, del tallo cerebral	Testicular (Ma2), otros (Ma)
Anti-anfifisina	Síndrome de la persona rígida, encefalomiелitis	Mama, SCLC
Recoverina, anticuerpos anticélulas bipolares, otros ^a	Retinopatía del cáncer (CAR)	SCLC (CAR), melanoma (MAR)
	Retinopatía del melanoma (MAR)	
Anti-GAD	Síndrome de la persona rígida, síndrome cerebeloso	Asociación rara con tumores (timoma)

^a Se ha identificado una variedad de antígenos destinatarios.

Abreviaturas: CRMP, proteína mediadora de la respuesta de colapso; SCLC, cáncer pulmonar de células pequeñas.

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 la mayoría de los PND, los hallazgos en la MRI son inespecíficos. Los hallazgos en el LCR típicamente consisten en una pleocitosis de leve a moderada (<200 células mononucleares, con predominio de linfocitos), un incremento en la concentración de proteínas, síntesis intratecal de IgG y una presencia variable de bandas oligoclonales.

- 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 anomalías 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; pocos días o semanas después pueden aparecer disartria; ataxia de las extremidades y la marcha, y disfagia variable.
- El *síndrome de opsoclono-mioclono* consiste en movimientos oculares involuntarios y caóticos en todas direcciones más mioclono; está frecuentemente asociado con ataxia.

CUADRO 84-3 Anticuerpos contra los antígenos de superficie o sinápticos, síndromes y tumores asociados

Anticuerpo	Síndrome neurológico	Tipo de tumor cuando se asocia
Anti-AChR (músculo) ^a	Miastenia gravis	Timoma
Anti-AChR (neuronal) ^a	Neuropatía autónoma	SCLC
Proteínas ^b ligadas a anti-VGKC (LG11, Caspr2)	Neuromiotonía, encefalitis límbica	Timoma, SCLC
Anti-VGCC ^c	LEMS, degeneración cerebelosa	SCLC
Anti-NMDAR ^d	Encefalitis anti-NMDAR	Teratoma
Anti-AMPA ^d	Encefalitis límbica con recaídas	SCLC, timoma, mama
Anti-GABA _B R ^d	Encefalitis límbica, convulsiones	SCLC, neuroendocrino
Receptor de glicina ^d	Encefalomiелitis con rigidez, síndrome de la persona rígida	Cáncer pulmonar

^a Se ha demostrado la función patógena directa de estos anticuerpos.

^b Las proteínas ligadas a anti-VGKC son patógenas para algunas variedades de neuromiotonía.

^c Los anticuerpos anti-VGCC son patógenos para LEMS.

^d Se sospecha fuertemente que estos anticuerpos son patógenos.

Abreviaturas: AChR, receptor de acetilcolina; AMPAR, receptor de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilsoxazol-4-propiónico; GABA_BR, receptor de ácido B gammaaminobutírico; GAD, ácido glutámico descarboxilasa; LEMS, síndrome miasténico de Lambert-Eaton; NMDAR, receptor de *N*-metil-D-aspartato; SCLC, cáncer pulmonar de células pequeñas; VGCC, canal de calcio regulado por voltaje; VGKC, canal de potasio regulado por voltaje.

- **Mielopatía necrosante aguda.** Las notificaciones de síndromes paraneoplásicos de la médula espinal han disminuido en los últimos años, no está claro si esto se debe a mejores intervenciones oncológicas o a una 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 conside-

rarse 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. En las neuropatías paraneoplásicas, los anticuerpos antineuronales que son útiles para el diagnóstico se limitan al anti-CV₂/CRMP5 y al anti-Hu.

La miastenia gravis se describe en el [capítulo 206](#) y la dermatomiositis en el [capítulo 207](#).

TRATAMIENTO ▶ Trastornos neurológicos paraneoplásicos

- El tratamiento de los PND se enfoca principalmente en la identificación y control del tumor maligno subyacente; se han notificado casos 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 plasmáferesis.
- Los PND que son producidos por anticuerpos contra la superficie celular o los antígenos sinápticos tienen una respuesta mucho más favorable al tratamiento.



Para obtener una revisión más detallada, véase Dalmau J, Rosenfeld MR: Síndromes neurológicos paraneoplásicos, cap. 101, p. 833, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 85

Diagnóstico de las enfermedades infecciosas



El diagnóstico de infección por medio de estudios de laboratorio requiere demostrar la presencia directa o indirecta de virus, bacterias, hongos o parásitos en los tejidos, los fluidos o las excretas del huésped. Los métodos tradicionales de detección como la microscopia y la definición del fenotipo son lentos y han sido sustituidos poco a poco por técnicas con sondas de ácidos nucleicos.

■ MÉTODOS MICROSCÓPICOS

- Preparaciones húmedas: constituyen el método más sencillo de valoración microscópica y son útiles para detectar algunos microorganismos grandes, móviles o que tienen ambas características. Por ejemplo, la combinación de las preparaciones húmedas con la iluminación en campo oscuro permite detectar espiroquetas en lesiones genitales o de *Borrelia* y *Leptospira* en la sangre.
 - Los hongos se pueden identificar en raspaduras de piel, en preparaciones húmedas con hidróxido de potasio (KOH) al 10%.
 - Algunas preparaciones húmedas utilizan colorantes para mejorar la detección y la identificación morfológica, como el caso de la tinta china para identificar criptococos encapsulados en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el azul de lactofenol para la identificación morfológica de hongos.
- Tinciones: Éstas permiten la identificación más clara de los microorganismos.
 - *Tinción de Gram*: por medio de ella se diferencia entre los microorganismos con gruesas paredes de peptidoglucanos (grampositivos) y los de esa pared más delgada o membranas exteriores que se disuelven con alcohol o acetona (gramnegativos).
 - Esta tinción es particularmente útil para estudiar muestras de esputo en busca de polimorfonucleares y bacterias. La presencia >10 células epiteliales por campo de poco aumento y múltiples tipos bacterianos sugiere contaminación con flora de la boca.
 - En líquidos normalmente estériles (como LCR, el líquido pleural y el sinovial), encontrar bacterias sugiere la presencia de una infección (fig. 85-1) y guarda relación con la presencia >10⁴ bacterias/ml.
 - La sensibilidad mejora si se centrifuga la muestra.
 - Tinción para microorganismos acidorresistentes: Esta tinción identifica microorganismos que retienen la carbolfucsina después de decolorar con ácidos orgánicos (como es el caso de las especies de *Mycobacterium*). La modificación de esta técnica permite identificar microorganismos débilmente acidorresistentes como *Nocardia*.
 - *Tinciones inmunofluorescentes*: la técnica en cuestión utiliza anticuerpos (marcados en forma directa con un compuesto fluorescente o detectados de modo indirecto por un anticuerpo inmunofluorescente secundario) para detectar antígenos virales (como

Microorganismos gramnegativos

	Solamente GRx	Oxidasa +	Oxidasa –	Nutrición difícil	Anaerobios	Curvos
Bacilos		<i>Pseudomonas</i> <i>Aeromonas</i> <i>Pasteurella</i> Otros	Enterobacteriaceae Otros	<i>Haemophilus</i> <i>Legionella</i> <i>Bordetella</i> <i>Francisella</i> Otros	<i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i> <i>Fusobacterium</i> Otros	<i>Vibrio</i> <i>Campylobacter</i>
Cocos	<i>Neisseria</i> <i>Branhamella</i>				<i>Veillonella</i> <i>Acidaminococcus</i> <i>Megasphaera</i>	

Microorganismos grampositivos

	Ramificados	Esporas	Acidorresistentes	Catalasa +	Catalasa –
Bacilos	<i>Nocardia</i> <i>Actinomyces</i> <i>Bifidobacterium</i>	<i>Clostridium</i> <i>Bacillus</i>	<i>Mycobacterium</i>	<i>Corynebacterium</i> <i>Listeria</i> Otros	<i>Lactobacillus</i> Otros
Cocos				<i>Staphylococcus</i> <i>Micrococcus</i> Otros	<i>Streptococcus</i>

FIGURA 85-1 Interpretación de la tinción de Gram.

los citomegalovirus, los virus del herpes simple y los virus respiratorios) dentro de células cultivadas y bacterias de difícil crecimiento (como *Legionella pneumophila*).

■ DETECCIÓN MACROSCÓPICA DE ANTÍGENOS

- Las técnicas de aglutinación con látex y enzimo-inmunoanálisis (ELISA) son procedimientos rápidos y baratos que permiten identificar bacterias, virus o toxinas bacterianas extracelulares por medio de sus proteínas o antígenos polisacáridos.
- Las técnicas se pueden realizar de manera directa en muestras clínicas o después de la proliferación de los microorganismos en el laboratorio.

■ CULTIVO

- Los buenos resultados de los intentos para cultivar un patógeno específico suelen depender del muestreo y transporte adecuados, junto con un algoritmo de preparación en el laboratorio, idóneo para la muestra. Las instrucciones para la muestra y el transporte se incluyen en el [cuadro 85-1](#).
- El aislamiento de bacterias depende del uso de medios artificiales que sustenten la proliferación bacteriana *in vitro*. Una vez aislada la bacteria se recurre a diferentes métodos para definir los microorganismos específicos (p. ej., la identificación del fenotipo basado en funciones enzimáticas y metabólicas, la cromatografía gas-líquido, métodos con ácidos nucleicos).
- El cultivo de los virus se realiza en una monocapa de células cultivadas sensibles a la infección por el virus sospechado. Después de la incubación se estudian las células en busca de los efectos citopáticos o se realizan estudios inmunofluorescentes para detectar los antígenos virales.

■ SEROLOGÍA

- La medición de un anticuerpo en suero permite contar con un marcador indirecto de la infección antigua o actual con un patógeno específico.
- Las técnicas cuantitativas detectan el aumento de los títulos de anticuerpo, muy a menudo con pares de muestras de suero obtenidas en el comienzo de la enfermedad y 10 a 14 días después (es decir, muestras de fase aguda y de convalecencia). El incremento de cuatro veces se considera como prueba de que existe una infección aguda.
- La serología también se puede usar para corroborar los niveles protectores de anticuerpos, particularmente en enfermedades contra las cuales se cuenta con vacunas (como el caso de la rubéola o de virus de varicela-zoster [VZV]).

■ SONDAS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

- Las técnicas para detectar y cuantificar secuencias de bases específicas de DNA y RNA en las muestras clínicas se han convertido en instrumentos poderosos para el diagnóstico de infecciones y son útiles en cuatro situaciones:
 1. Para detectar, cuantificar o realizar ambas funciones en patógenos específicos en muestras clínicas (como el caso de *Neisseria gonorrhoeae* o VIH).
 2. Para identificar microorganismos difíciles de cultivar o identificar por los métodos comunes (como *Tropheryma whipplei*, *Legionella*).
 3. Para confirmar si dos o más microorganismos pertenecen a la misma cepa o clona.
 4. Para predecir la sensibilidad (típicamente de virus) a agentes terapéuticos (como los que se usan contra VIH, *Mycobacterium tuberculosis*).
- La sensibilidad y especificidad de técnicas con sondas de ácidos nucleicos para la detección directa son similares a las de las técnicas tradicionales, como son ELISA y cultivos.

CUADRO 85-1 Instrucciones para la obtención y el transporte de muestras para cultivo

Nota: Es absolutamente esencial señalar al laboratorio de microbiología el sitio de origen de la muestra por cultivar y las infecciones de las que se sospecha; tal información es el elemento que servirá para seleccionar los medios de cultivo y la duración del cultivo

Tipo de cultivo (sinónimos)		Muestra	Volumen mínimo	Recipiente	Otras consideraciones
Sangre					
Sangre, ordinario (cultivo en busca de aerobios, anaerobios y levadura)	Sangre entera	10 ml en cada uno de los dos frascos para adultos y niños; 5 ml, de ser posible, en frascos para aerobios, en el caso de lactantes y una menor cantidad para recién nacidos	Véase adelante ^a	Véase adelante ^b	
Sangre para identificar hongos/especies de <i>Mycobacterium</i>	Sangre entera	10 ml en cada uno de los dos frascos como se hace en los cultivos ordinarios de sangre o un tubo Isolator solicitado por el laboratorio	Igual que en el cultivo ordinario de sangre	Especificar “conservar para incubación extendida” para que proliferen los hongos pueden requerir hasta 4 semanas para crecer	
Sangre, Isolator (lisis por centrifugación)	Sangre entera	10 ml	Tubos Isolator	Usar principalmente para aislar hongos, <i>Mycobacterium</i> y otros aerobios difíciles de cultivar y para eliminación de antibióticos de la sangre cultivada en la cual se concentran microorganismos por centrifugación	
Aparato respiratorio					
Vías nasales	Uso de aplicador en las fosas nasales	1 aplicador	Culturette estéril o un sistema similar de transporte que contenga el medio preservador	Se pueden utilizar aplicadores hechos de alginato de calcio	

Faringe	Aplicador que se usa en la retrofaringe, úlceras, o zonas de purulencia sospechosa	1 aplicador	Cultivete estéril o un sistema similar de obtención de muestras por aplicador que contenga el medio preservador	Véase adelante ^c
Esputo	Esputo fresco (no saliva)	2 ml	Recipiente comercial de colección del esputo o un recipiente estéril similar con tapa de rosca	<i>Causa del rechazo:</i> se tendrá gran cuidado al asegurar que la muestra sea de esputo y no de saliva. La valoración con tinción de Gram, es importante para valorar la muestra, detectar el número de células epiteliales y polimorfonucleares (PMN). Las muestras de esputo inducido no deben ser rechazadas Se necesitan precauciones especiales según las consideraciones diagnósticas (como en el caso de <i>Pneumocystis</i>)
Material de aspiración bronquial	Material de aspirado traqueal; muestra obtenida por broncoscopia o material de aspiración bronquial	1 ml de material aspirado o un escobillón en el medio de transporte	Tubo para material aspirado estéril o de broncoscopia; escobillón de broncoscopia en un recipiente estéril separado	
Heces				
Heces para cultivos ordinarios: para identificación de <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> y <i>Campylobacter</i>	Aplicador rectal o de preferencia en heces recién expulsadas obtenidas sin horario	1 g de heces o dos aplicadores rectales	Recipiente de cartón con revestimiento de plástico o vaso de plástico con tapa hermética. También son aceptables otros recipientes herméticos	Si se sospecha la presencia de especies de <i>Vibrio</i> , habrá que notificar al laboratorio y utilizar métodos apropiados de colección y transporte.
Heces para identificar <i>Yersinia</i> , <i>Escherichia coli</i> 0157	Heces recién expulsadas obtenidas sin horario	1 g	Recipiente de cartón revestido de plástico o vaso de plástico con tapa hermética	<i>Limitaciones:</i> El procedimiento requiere técnicas de enriquecimiento
Heces para identificar <i>Aeromonas</i> y <i>Plesiomonas</i>	Heces recién expulsadas obtenidas sin horario	1 g	Recipiente de cartón revestido de plástico o vaso de plástico con tapa hermética	<i>Limitaciones:</i> No hacer cultivos de heces para buscar los microorganismos mencionados, salvo también que en el cultivo se intente detectar otros patógenos intestinales

(continúa)

CUADRO 85-1 Instrucciones para la obtención y el transporte de muestras para cultivo (*Continuación*)

Tipo de cultivo (sinónimos)		Muestra	Volumen mínimo	Recipiente	Otras consideraciones
Aparato urogenital					
Orina		Muestra de orina previa higiene y muestra después del primer chorro o la extrai-da por sonda	0.5 ml	Recipiente hermético y estéril con tapa de rosca o un tubo especial para transferencia de orina	Véase adelante ^d
Secreciones de vías urogenitales		Secreciones de vagina o uretra, aplicadores con material del cuello uterino, líquido uterino, o prostático, etcétera.	1 aplicador 0.5 ml de líquido	Los aplicadores con material vaginal y rectal se transportan en el medio Amies o un medio preservador similar, que corresponda al <i>Streptococcus</i> del grupo B; en el caso de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> se prefiere la inoculación directa	Las muestras de aplicador con material vaginal para “cultivo ordinario” no se utilizarán en la medida de lo posible salvo que se sospeche la presencia de un patógeno particular. Para la detección de múltiples microorganismos como los <i>Streptococcus</i> del grupo B, <i>Trichomonas</i> , <i>Chlamydia</i> o <i>Candida</i> (habrá que usar un aplicador por prueba)
Fluidos corporales, material de aspiración y tejidos					
Líquido cefalorraquídeo (punción lumbar)		Líquido cefalorraquídeo	1 ml para cultivos ordinarios; ≥ 5 ml para identificar <i>Mycobacterium</i>	Tubo estéril con tapa hermética	No se refrigerará el líquido y se llevará al laboratorio lo más pronto posible
Fluidos corporales		Fluidos aspirados de manera aséptica	1 ml para cultivos ordinarios	Tubo estéril con tapa hermética. La muestra se puede guardar en la jeringa utilizada para su obtención si ésta está cubierta por su casquete antes de transporte	En el caso de algunos fluidos corporales (como muestra de lavado peritoneal) son útiles volúmenes mayores para aislar números pequeños de bacterias

Material de biopsia y aspiración	Tejido extraído durante cirugía; hueso, médula ósea anticoagulada; muestras de biopsia u otras muestras de zonas normalmente estériles	1 ml de líquido o un fragmento de 1 g del tejido	Sistema de aplicador estéril de tipo "culturette" o un medio similar de transporte que contenga medio preservador. Para muestras de tejido se usarán recipientes o frascos estériles	Es de máxima importancia la identificación exacta de la muestra y su origen. Hay que reunir suficiente tejido para estudios microbiológicos e histopatológicos
Herida	Material purulento o contenido del absceso, obtenido de la herida o del absceso sin contaminación por microflora normal	2 aplicadores o 0.5 ml del pus aspirado	Aplicador culturette o sistema de transporte similar o un tubo estéril con tapa de rosca hermética. Para cultivos simultáneos en busca de anaerobios enviar la muestra con un dispositivo para transporte de anaerobios o una jeringa cerrada	<i>Muestra:</i> en la medida de lo posible hay que coleccionar el contenido del absceso u otros líquidos, en una jeringa (y no con el aplicador) para contar con un volumen adecuado de la muestra y un entorno anaeróbico

Recomendaciones especiales

Hongo	Cabe utilizar los tipos de muestras señaladas en párrafos anteriores. Cuando se hacen cultivos de orina o esputo en busca de hongos se prefiere la primera muestra de la mañana	1 ml o la cantidad especificada en párrafos anteriores, para la lista individual de muestras. En el caso de hongos de vías urinarias pueden ser útiles volúmenes grandes	Recipiente hermético y estéril con tapa ajustada y hermética	<i>Muestra:</i> la muestra debe ser transportada al laboratorio de microbiología en término de una hora de obtenida. Es importante evitar la contaminación con la flora normal de la piel, el recto, las vías vaginales u otras superficies corporales
<i>Mycobacterium</i> (Bacilos acidorresistentes)	Esputo, tejido, orina o líquidos corporales	10 ml de líquido o un fragmento pequeño de tejido. No se utilizarán aplicadores	Recipiente estéril con tapa hermética	La detección de especies de <i>Mycobacterium</i> mejora por medio de las técnicas de concentración. Es pequeño el número de microorganismos identificados en las extensiones y cultivos de líquidos pleural, peritoneal y pericárdico y se recomienda en este caso hacer múltiples cultivos del mismo paciente. El cultivo en medios líquidos acorta el tiempo de detección

(continúa)

CUADRO 85-1 Instrucciones para la obtención y el transporte de muestras para cultivo (*Continuación*)

Tipo de cultivo (sinónimos)		Muestra	Volumen mínimo	Recipiente	Otras consideraciones
Recomendaciones especiales					
<i>Legionella</i>		Líquido pleural, biopsia de pulmón, líquido de lavado broncoalveolar, biopsia bronquial/transbronquial. Es de máxima importancia el transporte rápido al laboratorio	1 ml de líquido; muestra de tejido de cualquier tamaño aunque es importante obtener en la medida de lo posible muestras de 0.5 g	—	—
<i>Anaerobios</i>		Muestras por aspiración de abscesos o líquidos corporales	1 ml de líquido aspirado, 1 g de tejido o dos aplicadores	Se necesita un dispositivo apropiado para el transporte de anaerobios ^e	Las muestras en las que se buscan anaerobios obligados deben ser cultivadas también en busca de bacterias facultativas. En vez de los aplicadores se prefiere fluido o tejido
<i>Virus^f</i>		Secreciones de vías respiratorias, material aspirado y de lavado de las mismas vías; aplicadores de vías nasales, muestras de sangre (incluida capa de leucocitos y plaquetas), aplicadores con material vaginal y rectal, muestras de aplicadores de lesiones sospechosas de la piel, muestras de heces (en algunos casos)	1 ml de líquido, un aplicador o 1 g de heces en cada medio de transporte apropiado	Por lo regular son útiles las muestras de líquidos o heces en recipientes estériles o muestras obtenidas por aplicador en dispositivos de tipo Culturette para virus (se conserva en hielo pero no se congela). Las muestras de plasma y la capa de leucocitos y plaquetas en tubos de obtención estéril deben ser conservadas entre 4 y 8°C. Si es necesario enviar las muestras o conservarlas por largo tiempo suele ser adecuada la congelación a -80°C	Casi todas las muestras para cultivo se transportan en medios preservadores que contienen antibióticos para evitar la proliferación excesiva de bacterias, y la inactivación de virus. Muchas muestras deben ser conservadas en un medio frío pero no congelado a condición de que sean transportadas lo más pronto posible al laboratorio. Los métodos y medios de transporte varían con el agente por cultivar y la duración del transporte

^a En el caso de muestras de adultos, habrá que utilizar dos frascos (de menor tamaño si la muestra es de niños): una con dextrosa-fosfato, triptícase de soya u otro caldo adecuado y el otro con tioglicolato u otro caldo que contenga agentes reductores adecuados para el aislamiento de anaerobios obligados. En el caso de niños de los cuales se obtienen sólo escasos volúmenes de sangre, se realizarán sólo cultivos para aerobios, salvo que haya una preocupación específica por septicemia por anaerobios (como el caso de infecciones abdominales). En situaciones especiales (como la sospecha de micosis, endocarditis con negatividad de cultivos o micobacteriemia), cabe utilizar diferentes sistemas de obtención de sangre (como el Isolator; consúltese el cuadro).

^b Muestra: habrá que utilizar una técnica adecuada de desinfección, en el borde del frasco y en el paciente. Se impedirá que en los frascos con caldo para anaerobios penetren burbujas de aire. Consideraciones especiales: en microbiología no hay prueba clínica más importante que la detección de patógenos de transmisión hemática. Un factor determinante para la supervivencia de los pacientes es la identificación rápida de bacterias y hongos. Las primeras pueden estar en la sangre en forma continua (como en la endocarditis, septicemia aguda y en las etapas iniciales de la salmonelosis y la brucelosis) o de modo intermitente (como ocurre con otras infecciones bacterianas en que las bacterias pasan a la sangre de manera esporádica). Muchos de los sistemas de cultivo de sangre usan dos frascos separados que contienen el caldo que sirve de medio: uno puede ser abierto al aire en el laboratorio, para identificar la proliferación de microorganismos facultativos y aerobios y el otro se conserva en un medio anaeróbico. Si se sospechan bacteriemia/fungemia continuas habrá que obtener dos o tres muestras antes de comenzar el tratamiento, y se obtendrán muestras adicionales si se piensa que intervienen en la patogenia microorganismos de difícil cultivo o de exigencias nutricionales precisas. En el caso de bacteriemia intermitente, habrá que obtener dos o tres muestras, con una hora de diferencia, en las primeras 24 horas.

^c La microflora normal incluye estreptococos α -hemolíticos, especies de *Neisseria* saprófitas, difteroides y especies de *Staphylococcus*. El cultivo en busca de aerobios en faringe ("exudado faríngeo") incluye la búsqueda selectiva e identificación de especies de *Streptococcus* β -hemolíticos y otros posibles patógenos. Microorganismos como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, a pesar de que se consideran componentes de la microflora normal, si se solicitan serán identificados por muchos laboratorios. Si se sospecha la presencia de *Neisseria gonorrhoeae* o *Corynebacterium diphtheriae* se recomienda solicitar un cultivo especial.

^d 1) Es indispensable identificar los microorganismos en muestras de orina previa higiene, de mitad de chorro y la que se obtiene de las sondas de Foley o a permanencia y que permiten identificar 50 000 microorganismos/ml, y de las cuales no se aíslan más de tres especies. No se hará cultivo del material del extremo de la sonda a permanencia ni de la orina dentro de la bolsa de un sujeto sondado. 2) Se practicará un estudio completo (identificación y pruebas de susceptibilidad, antibiograma) en muestras de orina obtenida directamente de sonda o de punción suprapúbica, en busca de posibles microorganismos patógenos, sea cual sea la cuenta de las colonias. 3) Algunos problemas clínicos (como la disuria completa en mujeres) justifican a veces la práctica de prueba de identificación y antibiogramas (susceptibilidad) de microorganismos que están en concentraciones <50 000 gémenes/ml.

^e Las muestras obtenidas por aspiración que están dentro de jeringas con cubierta u otros dispositivos para transporte diseñados para limitar la exposición al oxígeno, son adecuadas para cultivo en busca de anaerobios obligados. Cabe recurrir a diversos sistemas de transporte que se obtienen en el comercio. Hay que evitar la contaminación de las muestras con la microflora normal de la piel, del recto, la bóveda vaginal u otro sitio corporal. Es necesario rechazar por inadecuados los recipientes de muestra para cultivos en busca de aerobios (como aplicadores secos) y muestras inapropiadas (como las refrigeradas; esputo expectorado; heces; material de aspiración estomacal y aplicadores de vagina, faringe, vías nasales y recto).

^f Los laboratorios por lo común utilizan métodos diversos para detectar virus y es necesario conocer antes de enviar la muestra, las exigencias y recomendaciones específicas para cada material y muestra.

- Las técnicas de amplificación (como el caso de la reacción en cadena de polimerasa) mejoran la sensibilidad de las técnicas de RNA o DNA, pero pueden surgir resultados falsos positivos incluso con niveles de contaminación muy bajos.

■ PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD

- Las pruebas de susceptibilidad permiten al clínico escoger los antimicrobianos óptimos e identificar posibles problemas de control de la infección (como el nivel de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, en un hospital).
- Se cuenta con medidas cualitativas (como la difusión en disco/agar y el punto límite) y medidas cuantitativas [como la dilución en caldo, epsilómetro (prueba E)].
- La medición de la susceptibilidad a antimicrobianos se ha tornado en un estudio común; sin embargo, siguen siendo técnicamente difíciles los estudios de algunas especies (como *Aspergillus*) y se realizan más bien en laboratorios especializados.

■ CONSIDERACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO DE PARASITOSIS

El elemento fundamental para diagnosticar parasitosis (al igual que ocurre con otras infecciones) es obtener datos minuciosos de la enfermedad a través del interrogatorio y de factores epidemiológicos como viajes, actividades recreativas y ocupación. El [cuadro 85-2](#) resume el diagnóstico de algunas de las parasitosis más comunes.

■ PARÁSITOS INTESTINALES

- Muchos de los helmintos y protozoos se identifican por estudio de las muestras de heces; es importante que el material no se contamine con orina ni con agua.
- Las muestras de heces deben obtenerse antes de la ingestión de medios de contraste y antes del tratamiento con antidiarreicos o antiácidos, porque dichas sustancias alteran la consistencia del excremento e interfieren en la detección microscópica de los parásitos.
- Es recomendable obtener tres muestras en días alternos porque muchos parásitos son “expulsados” cíclicamente en las heces; el estudio de una sola muestra puede tener una sensibilidad hasta 50% menor.
- El análisis de las muestras de heces incluye el estudio macroscópico en busca de vermes adultos o segmentos de tenias, y el examen microscópico que comprende preparaciones húmedas directas, técnicas de concentración y aplicación de tinciones permanentes.
- A veces se necesitan otros métodos diagnósticos como la obtención de muestras del contenido duodenal (p. ej., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* y larvas de *Strongyloides*) y el método de “cinta adhesiva de celofán” (para obtener huevos de oxiuros o *Taenia saginata* alrededor del ano).

■ PARÁSITOS EN SANGRE Y TEJIDOS

- El diagnóstico de parásitos que invaden tejidos obliga a conocer su fisiopatología (p. ej., el estudio del sedimento urinario para identificar *Schistosoma haematobium*).
- Los métodos de laboratorio para detectar parásitos en otros fluidos corporales son semejantes a los usados para el estudio de las heces.
- Los parásitos detectados más a menudo en extensiones de sangre teñidos con Giemsa son plasmidios, microfilarias y tripanosomas; pero, las preparaciones húmedas pueden ser más sensibles para identificar microfilarias y tripanosomas, debido a su movilidad.
- El momento en que se obtiene sangre es de máxima importancia; por ejemplo, para diagnosticar la infección por *Wuchereria bancrofti* es necesario extraer sangre cerca de la media noche, cuando están activas las microfilarias nocturnas.

CUADRO 85-2 Diagnóstico de algunas parasitosis comunes

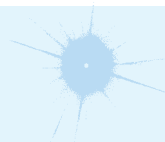
Parásito	Distribución geográfica	Fase del parásito	Diagnóstico		
			Líquido o tejidos corporales	Métodos serológicos	Otros
Esquistosomas (trematodo sanguíneo)					
<i>Schistosoma mansoni</i>	África, América Central y del Sur, Antillas	Huevos, adultos	Heces	EIA, WB	Fragmentos de la mucosa rectal, biopsia hepática
<i>S. haematobium</i>	África	Huevos, adultos	Orina	WB	Tejido hepático, vesical u orina
<i>S. japonicum</i>	Lejano Oriente	Huevos, adultos	Heces	WB	biopsia hepática
Vermes redondos intestinales					
<i>Strongyloides stercoralis</i> (estrongiloidosis)	Trópicos y subtropicos húmedos	Larvas	Heces, esputo, líquido duodenal	EIA	Diseminación en casos de inmunodeficiencia
Protozoarios intestinales					
<i>Entamoeba histolytica</i> (amebiosis)	Nivel mundial, especialmente trópicos	Trofozoíto, quiste	Heces, hígado	EIA, detección de antígenos	Ecografía, CT e hígado, PCR
<i>Giardia lamblia</i> (giardiosis)	Nivel mundial	Trofozoíto, quiste	Heces	Detección de antígeno	Prueba de la cuerda, DFA, PCR
<i>Isospora belli</i>	Nivel mundial	Ovoquiste	Heces	—	Tinción para acidorresistentes ^a
<i>Cryptosporidium</i>	Nivel mundial	Ovoquiste	Heces	Detección de antígeno	Tinción para acidorresistentes ^a , DFA, biopsia, PCR
Protozoos de sangre y tejidos					
Especies de <i>Plasmodium</i> (paludismo)	Subtrópicos y trópicos	Asexual	Sangre	Uso limitado	PCR
<i>Babesia microti</i> (babesiosis)	Estados Unidos, en particular Nueva Inglaterra	Asexual	Sangre	IIF	Especies animales en caso de asplenia, PCR
<i>Toxoplasma gondii</i> (toxoplasmosis)	Nivel mundial	Quiste, trofozoíto.	SNC, ojo, músculos y otros tejidos	EIA, IIF	PCR

^a El carácter acidorresistente se demuestra mejor por medio de fluorescencia con auramina o tinción modificada para acidorresistentes.

Abreviaturas: DFA, anticuerpos fluorescentes directos; IIF, inmunofluorescencia indirecta; WB, inmunotransferencia; EIA, enzaimunoenálisis.

Con autorización de Reed SL, Davis CE: cap. e25, HPMI-18.

Para una revisión más detallada, véase McAdam AJ, Onderdonk AB: Diagnóstico de laboratorio de enfermedades infecciosas, cap. e22 y Reed SL, Davis CE: Diagnóstico de laboratorio de infecciones parasitarias cap. e25, en *Harrison, Principios de medicina interna*, 18ª ed.



Para una revisión más detallada, véase McAdam AJ, Onderdonk AB: Diagnóstico de laboratorio de enfermedades infecciosas, cap. e22 y Reed SL, Davis CE; Diagnóstico de laboratorio de infecciones parasitarias, cap. e25 en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 86

Tratamiento antibacteriano

Los antibacterianos se encuentran entre los fármacos más comunes descritos alrededor del mundo y cuando se utilizan en forma apropiada pueden salvar vidas. Sin embargo, su uso indiscriminado (calculado en alrededor de 50% de todo el uso de antibióticos) eleva el costo de la atención de la salud, conduce a diversos efectos secundarios e interacciones con otros fármacos, y favorece la aparición de resistencia bacteriana, lo que convierte a los antibióticos previamente valiosos en inservibles.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

Los antibacterianos actúan sobre objetivos bacterianos únicos que no se encuentran en las células de mamíferos. Los antibióticos bactericidas matan bacterias dentro de su espectro de acción; los antibióticos bacteriostáticos inhiben el crecimiento bacteriano. El [cuadro 86-1](#) resume los mecanismos de acción de los antibacterianos más utilizados.

- **Inhibición de la síntesis de la pared celular:** los antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular casi siempre son bactericidas. La pared celular es degradada por autolisinas bacterianas (enzimas remodeladoras de la pared celular) durante el crecimiento normal, y esta clase de fármacos antibacterianos evitan la síntesis de una pared celular reparada. Algunos ejemplos incluyen los antibióticos β lactámicos (p. ej., penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos), glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina), y lipoglucopeptidos (telavancina).
- **Inhibición de la síntesis de proteínas:** de forma característica, la inhibición se lleva a cabo por interacción con los ribosomas bacterianos, que difieren en su composición de los ribosomas de mamíferos. Estos fármacos son bacteriostáticos, con excepción de los aminoglucósidos. Algunos ejemplos incluyen aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, estreptomycin), macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina), cetólidos (telitromicina), lincosamidas (clindamicina), estreptograminas (quinupristina/dalfopristina), cloranfenicol, oxazolidinona (linezolida), tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina, minociclina) y glicilciclinas (tigeciclina).
- **Inhibición del metabolismo bacteriano:** los antimetabolitos interfieren con la producción bacteriana de ácido fólico, evitando así la síntesis de timidina, todas las purinas y varios aminoácidos. Estos antibióticos, por lo general son bacteriostáticos, aunque en algunos casos pueden ser bactericidas. Ejemplos de éstos son las sulfonamidas y el trimetoprim.
- **Inhibición de la síntesis o actividad de ácidos nucleicos:** varios antibacterianos producen efectos diferentes en los ácidos nucleicos. Las fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina), rifampicina, nitrofurantoína y metronidazol son ejemplos de ellos.

CUADRO 86-1 Mecanismos de acción y de resistencia a los principales antibacterianos

Antibacteriano ^a	Principal objetivo bacteriano	Mecanismo de acción	Principal mecanismo de resistencia
β lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas)	Pared celular	Inhibición de la formación de enlaces cruzados en la pared celular	1. Inactivación del fármaco (lactamasa β) 2. Insensibilidad del sitio de acción farmacológica (alteración de las proteínas a las que se une la penicilina) 3. Disminución en la permeabilidad (alteración de las porinas de la membrana externa de las bacterias gramnegativas) 4. Expulsión activa
Vancomicina	Pared celular	Interferencia en la adición de nuevas subunidades a la pared celular (muramyl-pentapéptidos)	Alteración del sitio de acción farmacológica (sustitución del aminoácido terminal de la subunidad del péptido glucano)
Bacitracina	Pared celular	Evita la adición de subunidades de la pared celular por inhibición del reciclaje del transportador lipídico de membrana	No definido
Macrólidos (eritromicina)	Síntesis de proteínas	Unión a la subunidad ribosomal 50S	1. Alteración del objetivo (metilación y mutación del RNA 23S ribosomal) 2. Salida activa
Lincosamidas (clindamicina)	Síntesis de proteínas	Unión a la subunidad ribosomal 50S Bloqueo del alargamiento de la cadena peptídica	1. Alteración del objetivo (metilación ribosomal) 2. Salida activa
Cloranfenicol	Síntesis de proteínas	Unión a la subunidad ribosomal 50S Bloquea la unión del aminoacil-tRNA	1. Inactivación de la cloranfenicol acetiltransferasa) 2. Salida activa
Tetraciclina	Síntesis de proteínas	Unión reversible a la subunidad ribosomal 30S Bloquea la unión del aminoacil-tRNA	1. Disminución de la acumulación intracelular del antibiótico (salida activa) 2. Insensibilidad del objetivo

(continúa)

CUADRO 86-1 Mecanismos de acción y de resistencia hacia los principales antibacterianos (*Continuación*)

Antibacteriano ^a	Principal objetivo bacteriano	Mecanismo de acción	Principal mecanismo de resistencia
Aminoglucósidos (gentamicina)	Síntesis de proteínas	Unión irreversible a la subunidad ribosomal 30S Inhibición de la translocación del peptidilRNA	1. Inactivación del fármaco (enzima modificadora de aminoglucósidos) 2. Disminución en la permeabilidad de la membrana externa de bacterias gramnegativas 3. Salida activa 4. Metilación ribosomal
Mupirocina	Síntesis de proteínas	Inhibición de la tRNA sintetasa de isoleucina	Mutación del gen de la proteína objetivo del antibiótico o adquisición de un nuevo gen para un objetivo insensible al antibiótico
Streptograminas [quinupristina/dalfopristina]	Síntesis de proteínas	Unión a la subunidad ribosomal 50S Bloqueo del alargamiento de la cadena peptídica	1. Alteración del blanco (metilación ribosomal: dalfopristina) 2. Salida activa (quinupristina) 3. Inactivación del fármaco (quinupristina y dalfopristina)
Linezolida	Síntesis de proteínas	Unión a la subunidad ribosomal 50S Inhibición de la iniciación de la síntesis de proteínas	Alteración del objetivo (mutación del rRNA 23S)
Sulfonamidas y trimetoprim	Metabolismo celular	Inhibición competitiva de enzimas involucradas en dos etapas de la biosíntesis del ácido fólico	Producción de elementos bacterianos insensibles [sintetasa de dihidropteroato (sulfonamidas) y reductasa de hidrofolato (trimetoprim)] que evita el bloqueo metabólico
Rifampina	Síntesis de ácidos nucleicos	Inhibición de la polimerasa de RNA dependiente de DNA	Insensibilidad del objetivo bacteriano (mutación del gen de la polimerasa)

(continúa)

CUADRO 86-1 Mecanismos de acción y de resistencia hacia los principales antibacterianos (*Continuación*)

Antibacteriano ^a	Principal objetivo bacteriano	Mecanismo de acción	Principal mecanismo de resistencia
Metronidazol	Síntesis de ácidos nucleicos	Intracelularmente genera intermediarios de vida media corta que dañan al DNA por el sistema de transferencia de electrones	No definido
Quinolonas (ciprofloxacina)	Síntesis de DNA	Inhibición de la actividad de la DNA girasa (subunidad A) y de la topoisomerasa IV	1. Insensibilidad del objetivo bacteriano (mutación de genes de girasa) 2. Disminución de acumulación intracelular del antibiótico (salida activa)
Novobiocina	Síntesis de DNA	Inhibición de actividad de la girasa de DNA (subunidad B)	No definido
Polimixinas (polimixina B)	Membrana celular	Alteración de la permeabilidad de membrana por alteración de la carga	No definido
Gramicidina	Membrana celular	Formación de poros	No definido
Daptomicina	Membrana celular	Formación de canales que alteran el potencial de membrana	Alteración de la carga de la membrana

^a Los antibióticos entre paréntesis son los principales representantes para esa clase.

- *Alteración de la permeabilidad de la membrana celular.* Los antibióticos de este tipo interaccionan con las membranas bacterianas y por lo general son bactericidas. Las polimixinas (polimixina B, colistina) y daptomicina son ejemplos de éstos.

MECANISMOS DE RESISTENCIA ANTIBACTERIANA

- Las bacterias pueden ser intrínsecamente resistentes a un antibiótico (p. ej., las bacterias anaerobias obligadas son resistentes a los aminoglucósidos) o adquirir resistencia a través de mutaciones de genes residentes o por la adquisición de nuevos genes. Los principales mecanismos de resistencia utilizados por las bacterias son la inactivación de antibióticos, alteración o sobreproducción de un objetivo del antibacteriano, la adquisición de un nuevo gen que codifica para resistencia al antibiótico, disminución en la permeabilidad para el antibacteriano, incapacidad para convertir un profármaco inactivo en sus derivados activos y la expulsión activa del antibiótico.

- En el cuadro 86-1 se resumen los mecanismos específicos de la resistencia bacteriana contra los antibacterianos utilizados con mayor frecuencia.

FARMACOCINÉTICA DE LOS ANTIBIÓTICOS

El *perfil farmacocinético* se refiere a las concentraciones del antibiótico en suero y en los tejidos en función del tiempo y refleja el proceso de absorción, distribución, metabolismo y eliminación.

- **Absorción:** la biodisponibilidad sistémica después de administrar el antibiótico por vía oral (VO), intramuscular (IM), o intravenosa (IV)
 - Las vías IM e IV ofrecen una biodisponibilidad del 100%.
 - La biodisponibilidad después de la administración por VO ofrece rangos que van de 10% (p. ej., penicilina G) a casi 100% (p. ej., amoxicilina, clindamicina, metronidazol, fluoroquinolonas).
- **Distribución:** la concentración de un antibiótico debe exceder la concentración inhibidora mínima (MIC) en el sitio de infección, para ser eficaz contra un patógeno.
- **Metabolismo y eliminación:** los antibióticos se eliminan por el hígado (metabolismo o eliminación biliar), por excreción renal de metabolitos o sin cambio, o una combinación de ambos. Es importante entender la forma de eliminación de un antibiótico para ajustar la dosis, en caso de que la eliminación sea deficiente.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO ANTIBACTERIANO

- Siempre que sea posible, obtener muestras para identificar el agente etiológico (por examen microscópico y cultivo) antes del tratamiento.
- Las pruebas estándar de susceptibilidad *in vitro* sólo valoran la bacteriostasis y son necesarias para elaborar un régimen antibacteriano. Se utilizan los patrones de susceptibilidad locales para ayudar a dirigir el tratamiento empírico.
- El perfil farmacocinético-farmacodinámico (PK-PD), de un antibiótico se refiere a la relación cuantitativa entre: 1) curso temporal de las concentraciones séricas e hísticas del antibiótico, 2) MIC y 3) respuesta microbiana (inhibición del crecimiento o tasa de muerte). Los perfiles se categorizan como concentración o tiempo-dependientes.
 - **Antibióticos dependientes de la concentración** (p. ej., fluoroquinolonas, aminoglucósidos): el aumento de la razón de la concentración sérica máxima con la MIC (la razón del área bajo la concentración plasmática contra la curva de tiempo para la MIC) lleva a una tasa más rápida de muerte bacteriana. La administración de dosis mayores (dentro de los límites de la toxicidad) con intervalos más largos entre dosis, es la aplicación práctica de estas relaciones.
 - **Antibióticos dependientes del tiempo** (p. ej., antibióticos lactámicos β): La reducción en la densidad bacteriana es proporcional a la cantidad de tiempo que la concentración del antibiótico excede la MIC. Mientras que la estrategia de dosificación óptima es la infusión continua, se pueden usar intervalos de dosificación más convenientes, manteniendo la concentración sérica del antibiótico por arriba de la MIC de 30 a 50% del intervalo de las dosis.
- Una vez que se conocen la bacteria y la susceptibilidad, el régimen terapéutico debe cambiarse a uno con espectro de eficacia más estrecho y en igualdad de condiciones el menos costoso. La elección del antibacteriano apropiado se realiza con base en la con-

CUADRO 86-2 Efectos secundarios clínicamente relevantes hacia fármacos antibacterianos comunes

Fármaco	Evento adverso	Comentarios
β -lactámicos	Alergias en 1-4% de ciclos de tratamiento	Cefalosporinas causan alergias en 2-4% de pacientes alérgicos a penicilina Aztreonam es seguro en pacientes alérgicos a lactámicos β
	Reacciones de piel no alérgicas	Erupciones por ampicilina son comunes en pacientes infectados con virus de Epstein-Barr (VEB)
	Diarrea, incluyendo colitis por <i>Clostridium difficile</i>	—
Vancomicina	Reacción anafilactoide (“síndrome del hombre rojo”)	Administrar en infusión de 1-2 h
	Nefrotoxicidad, ototoxicidad, alergia, neutropenia	Es raro, pero aparentemente se incrementa cuando se utilizan dosis mayores
Telavancina	Alteración del sabor, orina espumosa, malestar gastrointestinal	Nuevo antibiótico; el espectro completo de efectos secundarios no está claro
Aminoglucósidos	Nefrotoxicidad (generalmente reversible)	Mucho mayor en tratamientos prolongados en adultos mayores o con insuficiencia renal preexistente. Es necesario vigilar las concentraciones de creatinina sérica cada 2-3 días
	Ototoxicidad (a menudo irreversible)	Factores de riesgo similares a los de nefrotoxicidad; toxicidad vestibular y auditiva
Macrólidos/ cetólidos	Malestar gastrointestinal	Más común con eritromicina.
	Ototoxicidad	Altas dosis de eritromicina IV
	Toxicidad cardíaca	Prolongación del intervalo QT _c y de taquicardia ventricular en entorchado, especialmente cuando se administran simultáneamente inhibidores del metabolismo
	Toxicidad hepática (telitromicina)	Advertencia añadida a la información de la prescripción (julio, 2006)
	Falla respiratoria en pacientes con miastenia gravis (telitromicina)	Advertencia añadida a la información de la prescripción (julio, 2006)
Clindamicina	Diarrea, incluyendo colitis por <i>C. difficile</i>	—
Sulfonamidas	Reacciones alérgicas	Erupciones (más comunes entre pacientes infectados con VIH); reacciones dérmicas graves, incluyendo eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica

(continúa)

CUADRO 86-2 Efectos secundarios clínicamente relevantes hacia fármacos antibacterianos comunes (*Continuación*)

Fármaco	Evento adverso	Comentarios
Fluoroquinolonas	Reacciones hematológicas	No frecuentes; incluye agranulocitosis y granulocitopenia (más frecuente en pacientes infectados con VIH), anemia hemolítica y megaloblástica, trombocitopenia
	Insuficiencia renal	Cristaluria con tratamiento de sulfadiazina
	Diarrea, incluyendo colitis por <i>C. difficile</i>	—
	Contraindicadas para uso general en pacientes <18 años y mujeres embarazadas	Parecen ser seguras en el tratamiento de infecciones pulmonares en niños con fibrosis quística
	Efectos adversos en el sistema nervioso central (SNC) (p. ej., insomnio)	—
Rifampina	Misceláneos: alergias, rotura de tendón, disglucemias, prolongación del intervalo QT _c	Raros, aunque se han añadido advertencias sobre la rotura de tendón en la información de la prescripción
	Hepatotoxicidad	Rara
	Coloración naranja de orina y fluidos corporales	Común
	Misceláneos: síntomas tipo gripe, hemólisis, insuficiencia renal	Infrecuentes, generalmente relacionados con administración intermitente
Metronidazol	Sabor metálico	Común
Tetraciclinas/ gliciliclinas	Malestar gastrointestinal	Hasta un 20% con tigeciclina
	Ulceración esofágica	Doxiciclina (tomar A.M. con líquidos)
Linezolida	Mielosupresión	Consecuencia de tratamiento a largo plazo
	Neuritis ocular y periférica	Consecuencia de tratamiento a largo plazo
Daptomicina	Dolor o debilidad muscular distal	Realizar mediciones semanales de creatinina fosfocinasa, especialmente en pacientes que también reciben estatinas

dición del paciente (p. ej., embarazo, inmunodepresión, funciones hepática y renal, otros medicamentos requeridos), el sitio de la infección (p. ej., infección del sistema nervioso central o endocarditis), y el perfil de reacciones adversas (incluyendo contraindicaciones).

CUADRO 86-3 Interacciones de fármacos antibacterianos con otros fármacos

Antibiótico	Interacciona con	Consecuencia potencial (significado clínico ^a)
Eritromicina/ claritromicina/ telitromicina	Teofilina	Toxicidad por teofilina (1)
	Carbamazepina	Depresión del SNC (1)
	Digoxina	Toxicidad por digoxina (2)
	Triazolam/midazolam	Depresión del SNC (2)
	Ergotamina	Ergotismo (1)
	Warfarina	Sangrado (2)
	Ciclosporina/tacrolímus	Nefrotoxicidad (1)
	Cisaprida	Arritmias cardíacas (1)
	Estatinas ^b	Rabdomiólisis (2)
	Valproato	Toxicidad por valproato (2)
	Vincristina/vinblastina	En exceso, neurotoxicidad (2)
Quinupristina/ dalfoprostina	Similar a eritromicina ^c	—
Fluoroquinolonas	Teofilina	Toxicidad por teofilina (2) ^d
	Antiácidos/sucralfato/ hierro	Niveles subterapéuticos del antibiótico (1)
Tetraciclina	Antiácidos/sucralfato/ hierro	Niveles subterapéuticos del antibiótico (1)
Trimetoprim- sulfametoxazol	Difenilhidantoína	Toxicidad por difenilhidantoína (2)
	Hipoglucémicos orales	Hipoglucemia (2)
	Warfarina	Sangrado (1)
	Digoxina	Toxicidad por digoxina (2)
Metronidazol	Etanol	Reacciones tipo disulfiram (2)
	Fluorouracilo	Supresión de médula ósea (1)
	Warfarina	Sangrado (2)
Rifampina	Warfarina	Formación de coágulos (1)
	Anticonceptivos orales	Embarazo (1)
	Ciclosporina/tacrolímus	Rechazo (1)
	Inhibidores de proteasas de VIH	Incremento en carga viral, resistencia (1)
	Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa	Incremento en carga viral, resistencia (1)
	Glucocorticoides	Pérdida del efecto de esteroide (1)

(continúa)

CUADRO 86-3 Interacciones de fármacos antibacterianos con otros fármacos (*Continuación*)

Antibiótico	Interacciona con	Consecuencia Potencial (Significado clínico ^a)
	Metadona	Síntomas de abstinencia a narcóticos (1)
	Digoxina	Niveles subterapéuticos de digoxina (1)
	Itraconazol	Niveles subterapéuticos de itraconazol (1)
	Difenilhidantoína	Pérdida del control de las convulsiones (1)
	Estatinas	Hipercolesterolemia (1)
	Diltiazem	Niveles subterapéuticos de diltiazem (1)
	Verapamil	Niveles subterapéuticos de verapamil (1)

^a (1) interacción bien documentada con consecuencias clínicamente importantes; (2) interacción de frecuencia incierta pero con importancia clínica potencial.
^b Lovastatina y simvastatina son los más afectados; pravastatina y atorvastatina con menor probabilidad de presentar efectos clínicamente importantes.
^c Los antibióticos macrólidos y quinupristina/dalfopristina inhiben la misma enzima metabólica humana (CYP3A4), por lo que se anticipan interacciones similares.
^d Sólo ciprofloxacina. Levofloxacina y moxifloxacina no inhiben el metabolismo de teofilina.
Nota: Nuevas interacciones son comúnmente reportadas después de la comercialización. Consulte las actualizaciones de la información de prescripción más reciente.

- Aunque no se recomienda la antibioticoterapia combinada, en ocasiones es útil para prevenir la aparición de resistencia (p. ej., añadir rifampicina para estafilococos), lograr un efecto aditivo o sinérgico (p. ej., combinaciones de β lactámicos y aminoglucósidos contra enterococos), y como tratamiento dirigido contra múltiples patógenos potenciales (abscesos intraabdominales o cerebrales). Algunos tratamientos combinados (p. ej., penicilina más tetraciclina contra neumococos) tienen efectos antagónicos; es decir, la combinación resulta peor que utilizar cualquiera de los fármacos solo.

ELECCIÓN DE FÁRMACOS ANTIBACTERIANOS

Para información actualizada y práctica respecto a fármacos antimicrobianos y regímenes de tratamiento para indicaciones específicas, se deben consultar los capítulos relevantes en *Harrison, Principios de medicina interna*, ed. 18. Además, están disponibles referencias en línea, como la guía Johns Hopkins de antibióticos (www.Hopkins-abxguide.org). Las guías para la práctica basada en evidencia para el tratamiento de muchas infecciones están disponibles en la *Infectious Diseases Society of America* (www.idsociety.org).

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios se clasifican como los relacionados con la dosis (p. ej., nefrotoxicidad inducida por aminoglucósidos) o impredecibles. Los efectos impredecibles son

idiosincráticos o alérgicos. En el **cuadro 86-2** se resumen los efectos secundarios más relevantes desde el punto de vista clínico de los antibióticos más comunes.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

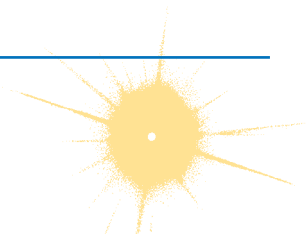
Los antimicrobianos son una causa común de interacciones fármaco-fármaco, a menudo por los efectos en el sistema de citocromo P450 hepático, que es responsable de metabolizar muchos fármacos. En el **cuadro 86-3** se enlistan las interacciones más comunes y mejor documentadas de antimicrobianos con otros fármacos y muestra la relevancia clínica de tales interacciones. Esta información se presenta sólo para aumentar la atención sobre las posibles interacciones. A fin de asegurar que no ocurran interacciones farmacológicas, se deben consultar fuentes adecuadas antes de prescribir cualquier antibiótico.



Para una revisión detallada, ver Archer GL, Polk RE: Tratamiento y profilaxis de las infecciones bacterianas, cap. 133, p. 1133, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed. Para una revisión sobre tratamiento antimicótico, ver caps. 115 y 116 en este manual; para el tratamiento antimicobacteriano, ver cap. 103; para tratamiento antiviral, ver caps. 108 a 114, y para tratamiento antiparasitario, ver caps. 117 y 118.

CAPÍTULO 87

Infecciones nosocomiales



Las infecciones adquiridas en el hospital o *nosocomiales* (que se definen como las que no existían ni se estaban incubando en el momento del ingreso al hospital) y otras infecciones relacionadas con la atención hospitalaria aquejan a cerca 1.7 millones de pacientes, tienen un costo de 28 000 a 33 000 millones de dólares y causan 99 000 muertes en los hospitales estadounidenses cada año. Si bien los esfuerzos para reducir los riesgos infecciosos han sido rivalizados por el número creciente de pacientes inmunodeprimidos, las bacterias resistentes a los antibióticos, las superinfecciones micóticas y víricas y las técnicas y dispositivos penetrantes, el punto de vista de “cero tolerancia” de los defensores del consumidor sostiene que casi todas las infecciones transmitidas por el personal sanitario se deben poder prevenir. Por lo tanto, actualmente existen leyes federales para evitar que los hospitales estadounidenses aumenten la suma que deben pagar los seguros médicos cuando menos para 10 acontecimientos hospitalarios.

■ PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES HOSPITALARIAS

Los microorganismos patógenos hospitalarios tienen reservorios, son transmitidos casi siempre por vías predecibles y necesitan de un hospedador predispuesto, características que permiten la implementación de una serie de estrategias de supervisión y prevención.

- **Supervisión:** consiste en revisar los resultados de los análisis microbiológicos, supervisar el pabellón de enfermería y utilizar otros mecanismos para vigilar las infecciones que se adquieren después del ingreso hospitalario. En la mayor parte de los hospitales

la supervisión está dirigida hacia las infecciones que generan una mayor morbilidad o costo. Los resultados de la vigilancia se expresan en forma de tasas e incluyen un denominador que indica el número de pacientes expuestos a determinado riesgo (p. ej., pacientes que utilizan un ventilador) o el número de días que duró la intervención (p. ej., 1 000 pacientes-días conectados al ventilador).

- **Medidas de prevención y contención:** la medida aislada más importante para prevenir las infecciones cruzadas es lavarse las manos.
 - En los médicos y enfermeras, el lavado de manos tiene una tasa muy reducida, menor de 50%.
 - Otras medidas comprenden identificar y erradicar reservorios de infección y utilizar al mínimo técnicas cruentas y catéteres.
- **Técnicas de aislamiento:** el aislamiento de los pacientes contagiosos constituye un componente tradicional de los programas para contener infecciones.
 - **Precauciones habituales:** lavado de manos y guantes cuando existe la posibilidad de tener contacto con sangre, otros líquidos corporales, piel no íntegra o mucosas al atender a un paciente. En ciertos casos también se utiliza cubrebocas, protección ocular y ropa especial.
 - **Normas basadas en la transmisión:** precauciones contra la transmisión por vía aérea, por gotas de secreción o contacto, donde el personal que maneja los respiradores N95 utilizan cubrebocas quirúrgicos o ropa y guantes especiales, respectivamente, para evitar transmitir la enfermedad de los pacientes con un síndrome contagioso. Es posible utilizar varias precauciones ante una enfermedad que se transmite por varias vías (p. ej., contacto y vía aérea para varicela).

■ INFECCIONES HOSPITALARIAS Y RELACIONADAS CON DISPOSITIVOS

Las infecciones hospitalarias son secundarias al efecto combinado de la flora del propio paciente y la presencia de dispositivos implantados en 25 a 50% de los casos. La educación intensiva, los paquetes de intervenciones basadas en evidencias y el uso de listas de verificación para facilitar el cumplimiento ayudan a reducir la frecuencia de estas infecciones. En el **cuadro 87-1** se resumen las intervenciones más efectivas para reducir la frecuencia de las infecciones hospitalarias más comunes.

- **Infecciones de las vías urinarias (UTI)** Aproximadamente 34% de las infecciones hospitalarias se ubica en el aparato urinario y contribuyen 15% a prolongar la estancia en el hospital con un costo atribuible de 1 300 dólares.
 - La mayor parte de las UTI hospitalarias se relaciona con una instrumentación previa o una sonda vesical a permanencia. El riesgo de 3 a 10% de infección por cada día que una sonda permanece en su lugar se debe al ascenso de las bacterias desde la región periuretral o por contaminación intraluminal de la sonda.
 - En los varones, la sonda-condón reduce el riesgo de infecciones urinarias.
 - Los microorganismos patógenos más frecuentes son *Escherichia coli*, bacilos gram-negativos hospitalarios, enterococos y (principalmente para pacientes en la UCI) *Candida*.
 - Cuando se sospecha de una infección en un paciente con una sonda a permanencia, ésta se debe sustituir y obtener una muestra de orina fresca para cultivo y de esta manera confirmar la presencia de una infección frente a una simple colonización de la sonda.

CUADRO 87-1 Ejemplos de “paquetes de intervenciones” destinadas a evitar infecciones nosocomiales y otros acontecimientos adversos

Prevención de las infecciones del catéter venoso central

- Entrenar al personal para introducir y cuidar los catéteres.
- Aplicar clorhexidina para preparar el punto de inserción.
- Utilizar las precauciones máximas de barrera durante la inserción del catéter.
- Asegurar el equipo para la inserción (p. ej., en un bulto o carro especial).
- Utilizar una lista de verificación para facilitar el cumplimiento de las instrucciones.
- Otorgar a las enfermeras la autoridad para suspender la inserción cuando se altera la asepsia.
- Limpiar diariamente a los pacientes con clorhexidina.
- Pregúntese diariamente: ¿Es necesaria la sonda? Extráigala si no se necesita o utiliza.

Prevención de la neumonía relacionada con el ventilador y sus complicaciones

- Eleve la cabecera a 30-45°.
- Descontamine la orofaringe regularmente con clorhexidina.
- De “vacaciones de sedación” y evalúe diariamente si el paciente está listo para ser extubado.
- Administre profilaxis contra las úlceras pépticas.
- Administre profilaxis contra trombosis venosa profunda (a menos que esté contraindicada).

Prevención de las infecciones del sitio quirúrgico

- Administre antibióticos profilácticos una hora antes de la cirugía; suspenda en las primeras 24 horas.
- Limite la eliminación de vello y hágalo inmediatamente antes de la cirugía; use tijera o no elimine el vello.
- Prepare el sitio quirúrgico con clorhexidina-alcohol.
- Mantenga la glucemia perioperatoria en cifras normales (pacientes sometidos a cirugía cardíaca).^a
- Mantenga la normotermia perioperatoria (pacientes sometidos a cirugía colorrectal).^a

Prevención de las infecciones de las vías urinarias

- Introduzca una sonda vesical únicamente cuando sea necesario (p. ej., para aliviar una obstrucción), no sólo para la conveniencia del médico.
- Utilice la técnica aséptica para insertar la sonda y para las instrumentaciones de vías urinarias.
- Reduzca al mínimo la manipulación o la abertura de los sistemas de drenaje.

^a Estos componentes de la atención se basan en estudios clínicos y evidencia experimental en las poblaciones especificadas; también son muy útiles para otros pacientes quirúrgicos.

Fuente: Adaptado de la información que aparece en el sitio de la red: www.cdc.gov/HAI/InfectionTypes.html

- Al igual que en cualquier infección hospitalaria, vale la pena repetir el cultivo para confirmar la persistencia de la misma al momento de instituir el tratamiento.
- **Neumonía.** Corresponde a casi 13% de las infecciones nosocomiales y prolonga 10 días la duración de la estancia hospitalaria; su costo adicional es de 23 000 dólares y está vinculada con más muertes que cualquier otra infección en el cuerpo.
- La neumonía hospitalaria bacteriana es secundaria a la aspiración de flora bucofaringea hospitalaria o endógena.

- Algunos factores de riesgo incluyen sucesos que incrementan la colonización con microorganismos potencialmente patógenos, como el uso previo de antibióticos, el equipo contaminado del respirador o una menor acidez gástrica; situaciones que aumentan el riesgo de aspiración como una sonda nasogástrica, la intubación endotraqueal o un estado de vigilia apagado y las situaciones que reducen los mecanismos de defensa del hospedador en el pulmón, tales como neumopatía obstructiva crónica, extremos de la edad o cirugía de la parte superior del abdomen.
- Los microorganismos causales comprenden a los patógenos extrahospitalarios (p. ej., *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), al principio de la hospitalización y *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, especies de *Enterobacter* y de *Acinetobacter* más adelante durante la estancia hospitalaria.
- El diagnóstico en ocasiones es difícil puesto que los criterios clínicos (p. ej., fiebre, leucocitosis, secreción purulenta e infiltrados pulmonares nuevos o cambiantes en la radiografía de tórax) tienen una sensibilidad elevada pero una especificidad reducida.
 - Es importante buscar la causa examinando muestras de la porción inferior del aparato respiratorio evitando al mismo tiempo la contaminación proveniente de la parte superior; los cultivos cuantitativos tienen una sensibilidad diagnóstica aproximada de 80%.
 - También es importante descartar la posibilidad de sinusitis u otitis media en los pacientes febriles con una sonda nasogástrica o nasotraqueal.
- **Infecciones de las heridas quirúrgicas** Representan hasta 17% de las infecciones hospitalarias y prolongan la estancia hospitalaria entre siete y 10 días y el costo entre 3 000 y 29 000 dólares.
 - Estas infecciones a menudo se manifiestan una vez que el paciente abandona el hospital, por lo que es difícil evaluar su frecuencia verdadera.
 - Los factores de riesgo comprenden las enfermedades de fondo (p. ej., diabetes mellitus u obesidad) y la edad, la administración de profilaxis antimicrobiana en el momento inadecuado, la presencia de drenes, la estancia hospitalaria preoperatoria prolongada, el hecho de rasurar el sitio quirúrgico el día previo a la operación (en lugar de justo antes del procedimiento), la cirugía prolongada y la infección en otros sitios lejanos.
 - Estas infecciones son típicamente producidas por flora endógena u hospitalaria. Los microorganismos patógenos más frecuentes son *S. aureus*, estafilococo coagulasa negativo y bacterias intestinales y anaerobias.
 - Los microorganismos patógenos más frecuentes son *S. aureus*, estafilococo coagulasa negativo y bacterias intestinales y anaerobias.
 - En las infecciones posoperatorias que avanzan con rapidez (y se manifiestan dentro de las primeras 24 a 48 horas después de un procedimiento) es importante considerar la posibilidad de estreptococo del grupo A o *Clostridium*.
 - Muchas veces la evaluación clínica del sitio quirúrgico revela una celulitis evidente o la formación de un absceso; para diagnosticar una infección más profunda es necesario tener un alto índice de sospecha y obtener imágenes radiográficas.
 - Para el tratamiento de las infecciones posoperatorias de las heridas quirúrgicas, es necesario contener el origen (drenar o extirpar el material infectado o necrótico) y administrar antibióticos dirigidos a los microorganismos patógenos más probables o confirmados por medio de laboratorio.

- **Infecciones de los dispositivos intravasculares** Las infecciones relacionadas con los dispositivos intravasculares corresponden aproximadamente a 14% de las infecciones nosocomiales, prolongan 12 días la estancia en el hospital, agregan entre 3 700 y 29 000 dólares al costo hospitalario y tienen una mortalidad atribuible de 12 a 25%.
 - La colocación de un catéter en los vasos femorales tiene mayor riesgo de infección en los adultos.
 - Estas infecciones son en gran parte causadas por la flora de la piel en el sitio donde se introduce el catéter y los microorganismos emigran por vía extraluminal hasta la punta del catéter.
 - Es raro que se contamine el líquido que se administra.
 - Los microorganismos patógenos que con mayor frecuencia causan estas bacteriemias son estafilococo coagulasa negativo, *S. aureus* ($\geq 50\%$ de las cepas resistentes a la metilicina), enterococo, bacilos gramnegativos hospitalarios y *Candida*.
 - La infección se sospecha con base en el aspecto del sitio donde se coloca el catéter, la presencia de fiebre o ambos, o bacteriemia sin otro origen evidente. El diagnóstico se confirma aislando la misma bacteria del hemocultivo de sangre periférica y el cultivo semicuantitativo o cuantitativo de muestras obtenidas de la punta del catéter vascular.
 - Además de instituir el tratamiento antimicrobiano adecuado, es importante tomar en consideración el riesgo de endocarditis (que es relativamente elevado en los pacientes con bacteriemia por *S. aureus*) y decidir si es necesario extraer el catéter, que a menudo se requiere para curar la infección.
 - Cuando se intenta “salvar” el catéter, se utiliza la técnica de “trabar el antibiótico” (permitiendo que una solución con antibiótico concentrado permanezca dentro de la luz del catéter además de administrar antibióticos por vía general).
 - Cuando el catéter se cambia sobre un alambre guía y los cultivos de la punta del mismo son positivos, éste se coloca en otro sitio.

■ PROBLEMAS EPIDEMIOLÓGICOS Y NUEVOS

A pesar de que los brotes y microorganismos patógenos nuevos a menudo reciben gran atención por parte de la prensa, solo corresponden a menos del 5% de las infecciones hospitalarias.

- **Gripe (influenza):** los componentes principales para contener la infección, vacunas del público en general y el personal sanitario, administración precoz de antivíricos para contener los brotes y cumplimiento de la supervisión y las precauciones para evitar el contacto con las secreciones de los pacientes sintomáticos, han sido efectivos para contener la influenza, incluida la pandemia del 2009 por H1N1.
- **Diarrea hospitalaria:** en los últimos años se ha incrementado la frecuencia de diarrea relacionada con la atención sanitaria.
 - La frecuencia de las infecciones por *Clostridium difficile*, sobre todo la cepa más virulenta BI/NAP1/027, está aumentando, esencial sobre todo entre los ancianos. Algunos componentes importantes para contener la infección son el uso sensato de antibióticos; el mayor índice de sospecha en pacientes con cuadros atípicos; el diagnóstico y tratamiento oportunos con implementación de precauciones en los contactos.
 - En los síndromes de diarrea con cultivo negativo se debe sospechar la posibilidad de un brote de infección por norovirus cuando predominan las náuseas y vómitos. En estos casos se refuerzan las precauciones de los contactos por medio de una mayor

limpieza ambiental y la exclusión activa del personal y las visitas enfermas, que muchas veces representan los casos índice.

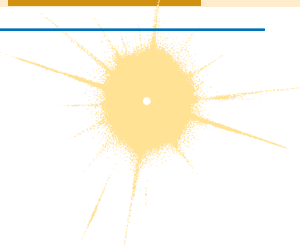
- **Varicela:** la diseminación hospitalaria de esta enfermedad se ha reducido gracias a la vacunación sistemática de los niños y los empleados con predisposición a padecer VZV.
 - En caso de contacto con el VZV, los pacientes con inmunodepresión o las embarazadas que tienen contacto con ellos deben recibir profilaxis con inmunoglobulina anti-varicela zoster (VZIg).
 - Otra opción para las personas con predisposición es la vacuna contra varicela o la administración preventiva de aciclovir.
 - Los empleados con predisposición reciben un permiso para ausentarse durante 8 a 21 días (o 28 días cuando se administra VZIg).
- **Tuberculosis:** es necesario diagnosticar de inmediato y aislar los casos, utilizar habitaciones privadas con presión negativa y un desalojamiento de 100% y cuando menos 6 a 12 cambios de aire por hora, además de un respirador N95 aprobado y pruebas cutáneas de seguimiento en el personal predispuesto y expuesto.
- **Infecciones por estreptococo del grupo A:** la presencia de un solo caso en el hospital, casi siempre con una infección de la herida quirúrgica y en presencia de un portador asintomático en el quirófano, obliga a realizar una investigación. Es importante prohibir a los profesionales sanitarios que transmiten al estreptococo del grupo A que vuelvan al entorno donde se atienden pacientes hasta comprobar la erradicación del microorganismo con antimicrobianos.
- **Micosis:** las renovaciones de los hospitales y el hecho de remover las superficies polvosas, provocan que las esporas micóticas se transporten por vía aérea. La vigilancia sistemática de los pacientes neutropénicos en busca de infecciones por hongos filamentosos (p. ej., *Aspergillus*, *Fusarium*) ayuda a establecer si existen peligros ambientales extensos.
- **Legionelosis:** cuando se detectan casos hospitalarios se deben cultivar muestras del ambiente (p. ej., del agua corriente); si la tipificación de las cepas aisladas tanto clínicas como ambientales revela una correlación se llevan a cabo las medidas de erradicación.
- **Infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos:** las piedras angulares de las medidas para contener la resistencia son vigilar de manera estrecha el laboratorio, llevar a cabo medidas estrictas para contener las infecciones y políticas agresivas para regular los antibióticos.
 - La tipificación molecular ayuda a distinguir al brote de una sola cepa aislada (donde se debe hacer hincapié en la higiene de las manos y una evaluación de las fuentes con las que se tiene contacto) de un brote policlonal (para el que se subraya la prudencia en el uso de antibióticos y los paquetes de intervenciones para dispositivos).
 - Los microorganismos preocupantes son *S. aureus* resistente a la meticilina, microorganismos gramnegativos que producen carbapenemasas, lactamasas β de amplio espectro, o ambas, cepas panresistentes de *Acinetobacter* y enterococo resistente a la vancomicina.
- **Disposición ante el bioterrorismo:** las principales características son la educación, los sistemas efectivos para la comunicación tanto interna como externa y la capacidad para valorar el riesgo.



Para una revisión detallada, ver Weinstein RA: Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, cap. 131, p. 1112, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 88

Infecciones en el hospedador inmunodeprimido



El paciente inmunodeprimido tiene mayor riesgo de padecer infecciones por microorganismos patógenos tanto frecuentes como oportunistas.

INFECCIONES EN PACIENTES CON CÁNCER

En el **cuadro 88-1** se enumeran las barreras normales contra las infecciones, cuya alteración permite la contaminación en los pacientes inmunodeprimidos y este fenómeno adquiere especial importancia en los pacientes con cáncer. La mortalidad por infecciones entre los pacientes con cáncer ha disminuido gracias a la estrategia creciente de utilizar antibióticos empíricos de amplio espectro, de manera precoz; los antimicóticos empíricos en los pacientes neutropénicos quienes, después de cuatro a seis días de tratamiento antimicrobiano, permanecen febriles sin un cultivo positivo; y la administración de antibióticos en pacientes neutropénicos afebriles como profilaxis de amplio espectro contra las infecciones.

■ SÍNDROMES ESPECÍFICOS POR APARATOS Y SISTEMAS

- **Infecciones cutánea** Los pacientes con cáncer a menudo exhiben lesiones cutáneas de tipos que veces constituyen el primer signo de septicemia bacteriana o micótica, en aquellos con neutropenia (individuos con <500 neutrófilos funcionales/ml).
 - *Celulitis*: casi siempre causada por *Streptococcus* del grupo A y *Staphylococcus aureus*. En los pacientes con neutropenia algunas veces es causada por microorganismos poco frecuentes (p. ej., *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, hongos).
 - *Máculas o pápulas*: secundarias a bacterias (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa* que provoca ectima gangrenoso) u hongos (p. ej., *Candida*).
 - *Síndrome de Sweet o dermatosis neutrofílica febril*: por lo general se observa en pacientes con leucemia con neutropenia y se manifiesta en forma de pápulas o nódulos de color rojizo o azulado que forman placas de bordes definidos; fiebre elevada; y velocidad de sedimentación globular elevada. Las lesiones cutáneas aparecen principalmente en la cara, cuello y brazos.
 - *Eritema multiforme con lesiones de la mucosa*: secundaria a una infección por el HSV y difiere del síndrome de Stevens-Johnson, producido por fármacos y con distribución más amplia; ambas enfermedades son frecuentes en los pacientes con cáncer.
 - *Eritemas por fármacos*: los eritemas secundarios al uso de fármacos, principalmente las citocinas utilizadas en el tratamiento contra el cáncer, complican el diagnóstico diferencial de los eritemas en los pacientes con cáncer.
- **Infecciones relacionadas con el catéter** Las más frecuentes son las infecciones en el punto de salida, a menudo con eritema en el sitio de inserción.
 - Las infecciones producidas por el estafilococo coagulasa negativo a menudo se corrigen con tratamiento médico sin necesidad de extraer el catéter.
 - En las infecciones causadas por otros microorganismos, como *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Candida*, *Stenotrophomonas* o *Bacillus* casi siempre es necesario extraer el catéter.

CUADRO 88-1 Desorganización de las barreras normales que predispone a padecer infecciones en el paciente con cáncer

Tipo de defensa	Lesión específica	Células que participan	Microorganismos	Cáncer vinculado	Enfermedad
Barrera física	Solución de continuidad en la piel	Células epiteliales de la piel	Estafilococos, estreptococos	Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello	Celulitis, infección cutánea extensa
Vaciamiento de un depósito de líquido	Obstrucción de orificio: uréteres, conductos biliares, colon	Células epiteliales de la luz	Bacilos gramnegativos	Cáncer renal, ovárico, del árbol biliar y muchos cánceres metastásicos	Bacteriemia rápida y abrumadora; infecciones de vías urinarias
Función linfática	Disecación de ganglios	Ganglios linfáticos	Estafilococos, estreptococos	Cirugía del cáncer mamario	Celulitis
Eliminación esplénica de microorganismos	Esplenectomía	Células reticuloendoteliales esplénicas	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Babesia</i> , <i>Capnocytophaga canimorsus</i>	Enfermedad de Hodgkin, leucemia, púrpura trombocitopénica idiopática	Septicemia rápida y abrumadora
Fagocitosis	Falta de granulocitos	Granulocitos (neutrófilos)	Estafilococos, estreptococos, microorganismos intestinales, hongos	Leucemia de células vellosas, leucemias mielocítica y linfocítica agudas	Bacteriemia
Inmunidad humoral	Falta de anticuerpos	Células B	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple	Infecciones por microorganismos encapsulados, sinusitis, neumonía
Inmunidad celular	Falta de linfocitos T	Linfocitos T y macrófagos	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Listeria</i> , virus de herpes, hongos, parásitos intracelulares	Enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma de linfocitos T	Infecciones por bacterias intracelulares, hongos, parásitos

- Si se forma un estría roja sobre la porción SC de un catéter “tunelizado”, se debe extraer el dispositivo para evitar celulitis extensa con necrosis del tejido.
- **Infecciones de la porción superior del aparato digestivo** Es frecuente la fragmentación de las mucosas por la quimioterapia e infecciones.
 - La mucositis bucal es producida por estreptococo *viridans* y HSV.
 - También es frecuente la candidosis bucal (moniliasis).
 - La esofagitis es producida por *Candida albicans* y HSV.
- **Infecciones de la porción inferior del aparato digestivo** El desplazamiento de la flora intestinal a través del epitelio genera enfermedades graves.
 - *Candidosis diseminada crónica*: es resultado de la siembra de los órganos (p. ej., hígado, bazo, riñones) durante la neutropenia en los pacientes con cánceres hematológicos y por lo general se manifiesta cuando la neutropenia desaparece. Estos pacientes exhiben fiebre que no responde a los antibióticos, dolor abdominal y fosfatasa alcalina elevada. Las biopsias revelan granulomas, levaduras o pseudohifas, pero el diagnóstico por lo general se establece con base en estudios radiográficos (CT o MRI). El tratamiento se dirige contra el microorganismo causal; casi siempre es producida por *C. albicans* pero algunas veces participan *C. tropicalis* u otras especies de *Candida*.
 - *Tiflitis (colitis necrosante)*: más frecuente en niños que en adultos y entre pacientes con leucemia mielocítica aguda o leucemia linfocítica aguda que en pacientes con otras variedades de cáncer. Estos individuos padecen fiebre, hipersensibilidad en el cuadrante inferior derecho y diarrea que con frecuencia es hemática. El diagnóstico se confirma demostrando la presencia de una pared cecal engrosada por medio de estudios imagenológicos. El tratamiento comprende antibióticos dirigidos contra la flora intestinal y cirugía (en caso de perforación).
- **Infecciones del sistema nervioso central** La predisposición de los pacientes a padecer infecciones específicas depende de la presencia de neutropenia prolongada, defectos de la inmunidad celular (p. ej., tratamiento con dosis elevadas de glucocorticoides, quimioterapia con citotóxicos) o defectos de la inmunidad humoral [p. ej., pacientes con leucemia linfocítica crónica, posoperados de esplenectomía o trasplante de médula ósea (BMT)].
 - *Meningitis*: contemple la posibilidad de *Cryptococcus* o *Listeria*, principalmente en pacientes con defectos de la inmunidad celular. También los pacientes con defectos de la inmunidad humoral tienden a padecer infecciones por bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*.
 - *Encefalitis*: los pacientes con defectos de la inmunidad celular son en especial propensos a padecer infecciones por el VZV, virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva), CMV, *Listeria*, HSV y herpes virus humano tipo 6.
 - *Tumores cerebrales*: por lo general se manifiestan en forma de cefalea con o sin fiebre o anomalías neurológicas. Los pacientes con neutropenia prolongada tienen mayor riesgo de padecer un absceso cerebral por *Aspergillus*, *Nocardia* o *Cryptococcus*. Los pacientes con defectos de la inmunidad celular tienen mayor riesgo de padecer infecciones por *Toxoplasma* y EBV (enfermedad linfoproliferativa). Para el diagnóstico definitivo muchas veces se necesita una biopsia.
- **Infecciones pulmonares** La neumonía es difícil de diagnosticar en los pacientes con inmunodepresión puesto que muchos de los hallazgos convencionales (como esputo purulento, datos físicos sugestivos de consolidación en el tórax) dependen de la presen-

cia de neutrófilos. Los patrones radiográficos de infiltración ayudan a reducir el diagnóstico diferencial.

- *Infiltrado circunscrito*: considerar la posibilidad de neumonía bacteriana (incluida *Legionella* y micobacterias), hemorragia o embolia circunscrita y tumor.
- *Infiltrado nodular*: considerar la posibilidad de micosis (p. ej., *Aspergillus*, *Mucor*), infección por *Nocardia* y tumor recurrente. En pacientes con infección por *Aspergillus*, la hemoptisis constituye un signo siniestro. Para el diagnóstico definitivo muchas veces se necesita una biopsia con observación directa.
- *Infiltrados difusos*: contemplar la posibilidad de virus (en especial CMV), *Chlamydia*, *Pneumocystis*, *Toxoplasma* o micobacterias. Los virus que producen infecciones respiratorias altas en los hospedadores sanos (como virus de la gripe, virus sincicial respiratorio) provocan neumonitis letal en sujetos con inmunodepresión. Las causas no infecciosas comprenden neumonitis por radioterapia, insuficiencia cardíaca congestiva, hemorragia alveolar difusa (después de un trasplante de médula ósea) y lesión pulmonar farmacológica (p. ej., por bleomicina, alquilantes).
- **Infecciones renales y ureterales** Casi siempre acompañan a un tumor que provoca obstrucción.
 - *Candida* muestra predilección por los riñones, donde llega a través de vía hematogénea o diseminación retrógrada desde la vejiga.
 - La micosis persistente obliga a buscar una infección en el riñón (p. ej., bola fúngica).
 - Tanto el virus BK como el adenovirus pueden causar cistitis hemorrágica.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Neutropenia febril

Estrategia diagnóstico-terapéutica de pacientes con neutropenia febril

La [figura 88-1](#) presenta un algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes.

- El régimen inicial se establece con base en la información del cultivo.
- No se agregan antibióticos al régimen inicial a menos que exista una razón clínica o microbiológica. La adición de aminoglucósidos al tratamiento con lactámicos β no aumenta la eficacia (pero sí los efectos secundarios) incluso en infecciones por *P. aeruginosa*).
- En el tratamiento antimicótico empírico, la anfotericina B se está sustituyendo por presentaciones liposomales de anfotericina B, azoles nuevos (voriconazol o posaconazol) y equinocandinas (caspofungina). Las equinocandinas son útiles contra las infecciones por *Candida* resistente a azoles. En relación con los antivirales, la experiencia clínica es más extensa con aciclovir contra las infecciones por HSV y VZV. Los fármacos más nuevos (como cidofovir, foscarnet) con un espectro más amplio han resaltado la importancia del tratamiento de las infecciones virales.
 - Los antibióticos profilácticos (como fluoroquinolonas) en pacientes en quienes se espera neutropenia prolongada o antimicóticos (p. ej., fluconazol) en pacientes con un trasplante de células madre hematopoyéticas ayuda a prevenir las infecciones. La profilaxis contra *Pneumocystis* es fundamental en sujetos con leucemia linfocítica aguda y en los que reciben un régimen que contiene glucocorticoides.

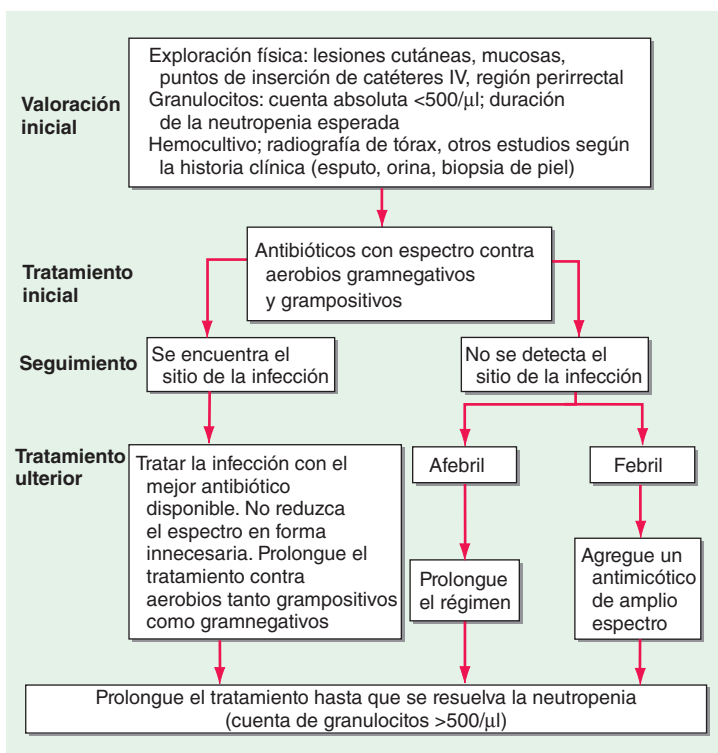


FIGURA 88-1 Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con neutropenia febril. Para el tratamiento inicial de estos pacientes existen varias normas generales que son útiles: 1) los fármacos utilizados deben reflejar tanto la epidemiología como el patrón de resistencia antimicrobiana del hospital; 2) una sola cefalosporina de tercera generación constituye un régimen inicial adecuado en muchos hospitales (cuando el patrón de resistencia justifica su aplicación); 3) la mayor parte de los regímenes está diseñado para pacientes que no han recibido antibióticos profilácticos previamente. La aparición de fiebre en un paciente que recibe antibióticos repercute en la elección del tratamiento ulterior (que debe abarcar tanto microorganismos resistentes como microorganismos conocidos como causa de infección en los pacientes que reciben los antibióticos que ya se han administrado); 4) los estudios clínicos con asignación al azar indican que es seguro utilizar regímenes a base de antibióticos orales para el tratamiento de los pacientes con “riesgo reducido” con fiebre y neutropenia. En el paciente ambulatorio que seguramente permanecerá neutropénico por al menos 10 días y que no tiene otros problemas médicos simultáneos (como hipotensión, insuficiencia pulmonar o dolor abdominal) se clasifican dentro del grupo de bajo riesgo y reciben un régimen oral de antibióticos de amplio espectro.

INFECCIONES EN LOS RECEPTORES DE TRASPLANTES

Durante la valoración de una infección en un receptor de un trasplante es importante considerar diversos microorganismos infecciosos que alberga el órgano del donante y el régimen de fármacos inmunodepresores en el receptor, que incrementan su predisposición a padecer infecciones latentes (entre otras).

- La valoración del donante antes del trasplante comprende una evaluación serológica detallada en busca de virus patógenos (HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV, VIH y virus de hepatitis A, B y C) y micobacterias; el resto de la valoración depende de la anamnesis del donante, incluida su alimentación, contactos y viajes.
- La valoración del receptor antes del trasplante por lo general es más completa que la del donante y abarca la búsqueda de virus respiratorios y microorganismos patógenos en el aparato digestivo. En vista de los efectos que tiene la enfermedad crónica de fondo y la quimioterapia, los resultados serológicos del receptor no siempre son confiables.

■ TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS (HSCT)

- **Patogenia** El fenómeno de mieloablación que comprende el HSCT tiene como resultado la ausencia completa de células inmunitarias tanto naturales como de adaptación. Este estado transitorio de insuficiencia inmunológica completa y la reconstitución que le sigue, facilitan excesivamente las infecciones en el hospedador.
- **Etiología** La mayor parte de las infecciones aparece durante un marco de tiempo predecible después del HSCT (**cuadro 88-2**).
 - **Infecciones bacterianas:** las complicaciones infecciosas de la neutropenia predominan durante el primer mes. En algunos hospitales se administran antibióticos profilácticos (p. ej., quinolonas) que reducen el riesgo de padecer bacteriemia por gram-negativos, pero aumenta el riesgo de colitis por *Clostridium difficile*.
 - En los primeros días, después de HSCT, la causa de la mayor parte de las infecciones es la flora de la piel y el intestino (p. ej., *S. aureus*, estafilococo coagulasa negativa, *E. coli*) y luego predominan los microorganismos patógenos hospitalarios y las bacterias filamentosas (p. ej., enterococo resistente a la vancomicina, *Acinetobacter* y especies de *Nocardia*).
 - **Micosis:** las micosis son cada vez más frecuentes después de la primera semana del HSCT, principalmente entre los pacientes que reciben antibióticos de amplio espectro. Son más frecuentes las infecciones por especies de *Candida* pero los hongos resistentes (p. ej., *Aspergillus*, *Fusarium*) han ido en aumento por el uso cada vez mayor de fluconazol profiláctico.
 - El tratamiento prolongado con glucocorticoides u otros inmunodepresores aumenta el riesgo de infección por *Candida* o *Aspergillus* y de reactivación de hongos endémicos incluso una vez que se corrige la neutropenia.
 - Se recomienda administrar profilaxis de mantenimiento con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX; 160/800 mg/día iniciando un mes después del injerto y prolongándolo cuando menos durante un año) para evitar neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.
 - **Parasitosis:** la profilaxis con TMP-SMX también protege contra la toxoplasmosis y las infecciones tardías producidas por ciertas bacterias como *Nocardia*, *Listeria monocytogenes*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.
 - En pacientes que reciben un HSCT cada vez se observan más reactivaciones de parasitosis que suelen observarse en determinados ambientes (p. ej., por *Strongyloides*, *Leishmania*, *Giardia*, *Cryptosporidium*) gracias a los viajes internacionales crecientes.

CUADRO 88-2 Infecciones frecuentes después del trasplante de células germinativas hematopoyéticas

Sitio de la infección	Periodo después del trasplante		
	Temprano (<1 mes)	Intermedio (1-4 meses)	Tardío (>6 meses)
Diseminada	Bacterias aerobias (gramnegativas, grampositivas)	<i>Nocardia</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , EBV	Bacterias encapsuladas (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>)
Piel y mucosas	HSV	HHV-6	VZV
Pulmones	Bacterias aerobias (gramnegativas, grampositivas), <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , otras levaduras, HSV	CMV, virus respiratorios estacionales, <i>Pneumocystis</i> , <i>Toxoplasma</i>	<i>Pneumocystis</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Aparato digestivo	<i>Clostridium difficile</i>	CMV, adenovirus	EBV, CMV
Riñón		Virus BK, adenovirus	
Cerebro	HHV-6 ^a	HHV-6, <i>Toxoplasma</i>	<i>Toxoplasma</i> , virus JC (raro)
Médula ósea	HHV-6		

^a HHV-6, virus de herpes humano tipo 6.

- *Infecciones virales*: el aciclovir o valaciclovir profiláctico en los pacientes seropositivos para el HSV reduce la frecuencia de mucositis y previene la neumonía y otras manifestaciones del HSV.
 - El herpes zoster casi siempre se manifiesta varios meses después del HSCT y se trata fácilmente con aciclovir.
 - El herpesvirus humano tipo 6 retrasa la adición de monocitos y plaquetas y se vincula con encefalitis o neumonitis; no se ha estudiado bien la eficacia del tratamiento antiviral.
 - La infección por el CMV (p. ej., neumonía intersticial, supresión de médula ósea, colitis y fracaso del injerto) casi siempre se manifiesta 30 a 90 días después del HSCT. La variedad más grave predomina entre los receptores de trasplante alogénico y suele acompañarse de injerto contra hospedador, donde la neumonía constituye la causa principal de la muerte. El tratamiento preventivo (institución de antivirales únicamente después de detectarse CMV en sangre) ha sustituido al tratamiento profiláctico (tratamiento de todos los receptores de trasplantes cuando se obtiene un resultado seropositivo en el receptor o el donante) por los efectos secundarios del ganciclovir.

- También es posible observar enfermedad linfoproliferativa por el EBV e infecciones por virus respiratorios (p. ej., virus sincicial respiratorio, virus de parainfluenza, metaneumovirus, virus de gripe, adenovirus). Asimismo se ha observado el virus BK (poliomavirus) en la orina de los pacientes luego de un HSCT y algunas veces causa cistitis hemorrágica).

■ TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS

- **Patogenia** Después del trasplante de un órgano sólido, los pacientes no sufren una fase de neutropenia como la que se observa después de un HSCT. Por tanto, las infecciones en ambos grupos difieren. Sin embargo, los receptores de un trasplante de un órgano sólido siguen inmunodeprimidos por periodos más prolongados por las sustancias que deterioran de manera crónica la inmunidad que confieren los linfocitos T. Además, el desequilibrio HLA persistente entre las células inmunitarias del receptor (p. ej., linfocitos T efectores) y el órgano del donante (aloinjerto) aumenta en forma constante el riesgo infeccioso del órgano.
- **Etiología** Al igual que en el HSCT, el riesgo infeccioso depende del intervalo transcurrido a partir del trasplante.
 - *Infecciones tempranas (<1 mes)*: tales infecciones casi siempre son causadas por microorganismos extracelulares, que se originan en la herida quirúrgica o en los sitios de anastomosis.
 - *Infecciones intermedias (1 a 6 meses)*: se manifiestan las consecuencias de la inmunidad celular suprimida y las infecciones surgen como resultado de la adquisición (o reactivación) de virus, micobacterias, hongos endémicos y parásitos.
 - El CMV provoca una infección generalizada o circunscrita al órgano trasplantado; este último caso aumenta el riesgo de rechazo del órgano, por lo que requiere inmunodepresión inmediata que, a su vez, incrementa la multiplicación del CMV.
 - Para interrumpir este ciclo es fundamental el diagnóstico, tratamiento y profilaxis contra la infección por CMV.
 - *Infecciones tardías (>6 meses)*: estas infecciones son similares a las de pacientes con una inmunidad deficiente crónica de linfocitos T (p. ej., *Listeria*, *Nocardia*, *Rhodococcus*, micobacterias, diversos hongos y otros microorganismos intracelulares).
 - La enfermedad linfoproliferativa por el EBV es más común en pacientes que reciben un trasplante de corazón o pulmón (al igual que los regímenes inmunosupresores más intensos); en estos casos se debe reducir o suspender la inmunosupresión, siempre y cuando sea posible, contemplando la posibilidad de administrar tratamiento con anticuerpos anti-linfocitos B.
 - Por lo general se recomienda administrar profilaxis contra neumonía por *Pneumocystis* en todos los receptores de trasplantes de órganos sólidos.
 - La frecuencia de tuberculosis en los primeros 12 meses luego del trasplante de un órgano sólido es mayor que después de un trasplante de células germinativas hematopoyéticas y refleja la frecuencia de tuberculosis en la población local.
- **Cuestiones específicas** Si bien la información anterior por lo general es válida para todos los trasplantes de órganos, existen algunas consideraciones que son específicas para ciertos órganos.
 - *Trasplante de riñón*: la profilaxis con TMP-SMX los primeros 4 a 6 meses reduce la frecuencia de infecciones tempranas e intermedias, principalmente de infecciones urinarias por alteraciones anatómicas generadas en la cirugía. El microorganismo

CUADRO 88-3 Vacunación de los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia^a

Vacuna	Aplicación en pacientes indicados		
	Quimioterapia intensiva	Enfermedad de Hodgkin	HSCT
Difteria-tétanos ^b	Serie primarias y refuerzos conforme sea necesario	Sin recomendaciones especiales	3 dosis a intervalos de 6-12 meses después del trasplante
Poliomielitis ^c	Serie primaria completa y refuerzos	Sin recomendaciones especiales	3 dosis a intervalos de 6-12 meses después del trasplante
Conjugado contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Serie primaria y refuerzos para niños	Vacunar antes del tratamiento y refuerzo 3 meses después	3 dosis a intervalos de 6-12 meses después del trasplante
Virus del papiloma humano	3 dosis en niñas y mujeres hasta los 26 años de edad	Tres dosis para niñas y mujeres hasta los 26 años de edad	3 dosis para niñas y mujeres hasta los 26 años de edad
Hepatitis A	Igual que en las personas sanas según su ocupación y estilo de vida	Igual que en personas sanas según su ocupación y estilo de vida	Igual que en personas sanas según su ocupación y estilo de vida
Hepatitis B	Igual que para las personas sanas	Igual que en personas sanas según su ocupación y estilo de vida	3 dosis a intervalos de 6-12 meses después del trasplante
Polisacárido neumocócico 23 valente ^d	Cada 5 años	Vacunas antes del tratamiento y refuerzo 3 meses después	1 o 2 dosis a intervalos de 6-12 meses después del trasplante
Anti-meningocócica 4 valente ^e	Se administra en pacientes con esplenectomía y en aquellos que habitan en áreas endémicas, incluidos los estudiantes universitarios que viven en dormitorios	Se debe administrar en pacientes con esplenectomía y pacientes que habitan en áreas endémicas, incluidos los estudiantes universitarios que viven en dormitorios	Se debe administrar en pacientes con esplenectomía y pacientes que habitan en áreas endémicas, incluidos los estudiantes universitarios que viven en dormitorios
Gripe (influenza)	Vacunación estacional	Vacuna estacional	Vacuna estacional

(continúa)

CUADRO 88-3 Vacunación de los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia^a (Continuación)

Vacuna	Aplicación en pacientes indicados		
	Quimioterapia intensiva	Enfermedad de Hodgkin	HSCT
Sarampión/ parotiditis/rubéola	Contraindicada	Contraindicada durante la quimioterapia	Después de 24 meses en pacientes sin enfermedad de injerto contra hospedador
Virus de varicela zoster ^f	Contraindicada ^g	Contraindicada	Contraindicada

^a Las últimas recomendaciones del *Advisory Committee on Immunization Practices* y las normas de los CDC se encuentran en www.cdc.gov/vaccines

^b La combinación Td (tétanos difteria) se recomendó para adultos. La vacuna contra tos ferina no se recomendaba para personas >6 años de edad. Sin embargo, la información más reciente indica que el producto Tdap (tétanos-difteria-tos ferina acelular) es seguro y eficaz en adultos. Ahora se recomienda administrar un solo refuerzo de Tdap para los adultos.

^c La vacuna de virus vivos está contraindicada, se debe utilizar vacuna de virus inactivados.

^d Actualmente se recomienda la vacuna conjugada neumocócica 13 valente para niños.

^e La vacuna conjugada meningocócica (MCV4) se recomienda para adultos ≤55 años de edad y la vacuna de polisacárido meningocócico (MPSV4) para los ≥56 años de edad.

^f Incluye tanto la vacuna contra varicela para niños como la vacuna contra zoster para adultos.

^g Comuníquese con el fabricante para obtener más información sobre su aplicación en niños y personas con leucemia linfocítica aguda.

Abreviaturas: HSCT, trasplante de células germinativas hematopoyéticas.

patógeno que predomina durante el periodo intermedio es el CMV; la infección se manifiesta en 50% de los receptores de un trasplante de riñón y se manifiesta con fiebre uno a cuatro meses después del trasplante, por lo que en muchos hospitales se administra profilaxis con valaciclovir en pacientes de alto riesgo. La viruria y viremia por virus BK se acompaña de estenosis ureterales, nefropatía, vasculopatía que obliga a reducir la inmunodepresión para disminuir el índice de fracaso del injerto.

- **Trasplante de corazón:** la mediastinitis, por lo general causada por flora cutánea típica y rara vez producida por *Mycoplasma hominis*, constituye una complicación temprana del trasplante de corazón. La frecuencia global de toxoplasmosis (infección intermedia) es tan elevada en pacientes que reciben un trasplante de corazón que es necesario realizar una detección serológica y administrar cierta profilaxis (p. ej., TMP-SMX).
- **Trasplante de pulmón:** los pacientes que reciben trasplante de pulmón tienen mayor predisposición a padecer neumonía y mediastinitis durante el periodo temprano. La frecuencia elevada de infección por el CMV (75 a 100 % cuando el donante o el receptor son seropositivos) indica la importancia de la profilaxis antiviral; cuando se suspende la profilaxis se puede observar infección tardía pero por lo general el paciente la puede manejar mejor puesto que se encuentra menos inmunodeprimido.
- **Trasplante de hígado:** dos complicaciones tempranas frecuentes son los abscesos bacterianos y la peritonitis y a menudo son secundarios a una filtración biliar. Los pacientes que reciben un trasplante de hígado tienen mayor frecuencia de micosis correlacionada por la administración preoperatoria de glucocorticoides, el uso pro-

longado de antimicrobianos y el grado elevado de inmunosupresión. Las hepatitis B y C son un problema; si bien la inmunoglobulina anti-hepatitis B y la profilaxis con antivirales son activos contra el virus de hepatitis B, son eficaces para prevenir la reinfección por este virus, todos los pacientes con hepatitis C sufren reinfección.

VACUNAS EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

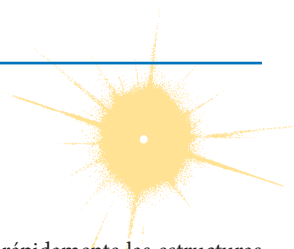
Las recomendaciones sobre las vacunas para los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, sujetos con enfermedad de Hodgkin y receptores de trasplantes de células germinativas hematopoyéticas se muestran en el [cuadro 88-3](#). En los receptores de trasplantes de órganos sólidos es importante administrar las vacunas y refuerzos habituales antes de la inmunodepresión. Los pacientes con inmunodepresión prolongada deben recibir la vacuna antineumocócica cada cinco años pero ninguna vacuna a base de virus vivos.



Para obtener una descripción más detallada, véase Finberg R: Infecciones en los pacientes con cáncer, cap. 86, p. 712; Madoff LC, Kasper DL: Introducción a las enfermedades infecciosas: interacciones entre agente patógeno y hospedador, cap. 119, p. 1007; y Finberg R, Fingerh J: Infecciones en receptores de trasplante, cap. 132, p. 1120, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 89

Endocarditis infecciosa



La endocarditis *aguda* es una enfermedad febril que lesiona rápidamente las estructuras cardíacas, se extiende hasta otros puntos extracardíacos por vía hematógena y es letal en unas cuantas semanas. La endocarditis *subaguda* evoluciona en forma insidiosa, rara vez se disemina y avanza de manera gradual a menos que se complique con un acontecimiento embólico o un aneurisma micótico roto.

- **Epidemiología** En países desarrollados, la frecuencia de endocarditis varía de 2.6 a 7.0 casos por 100 000 habitantes por año y la frecuencia es mayor entre ancianos.
 - Algunos factores predisponentes son las cardiopatías congénitas, consumo de drogas ilícitas por vía IV, valvulopatía degenerativa y dispositivos intracardíacos.
 - En los países subdesarrollados, la cardiopatía reumática crónica constituye un factor de riesgo.
 - De los casos de endocarditis, entre 16 y 30% se ubica en prótesis valvulares y el riesgo es mayor en los primeros seis a 12 meses después de la sustitución valvular.
- **Etiología** En vista de sus distintas vías de entrada, los microorganismos causales varían entre los diversos tipos clínicos de endocarditis.
 - En la endocarditis de válvulas naturales (NVE), el estreptococo *viridans*, estafilococo, microorganismos HACEK [*Haemophilus* sp, *Aggregatibacter* (antiguamente *Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*] penetran en el torrente sanguíneo desde la boca, piel y vías respira-

torias superiores. *Streptococcus gallolyticus* (antiguamente *S. bovis*) se origina a partir del intestino y acompaña a los pólipos o cáncer de colon. El enterococo proviene del aparato genitourinario.

- La NVE nosocomial, a menudo es causada por *Staphylococcus aureus*, estafilococo coagulasa negativa (CoNS) y enterococos y su inicio puede ser tanto hospitalario (55%) como extrahospitalario (45%) en pacientes que han tenido contacto extenso con hospitales en los 90 días previos.
- La endocarditis de las prótesis valvulares (PVE) que se manifiesta en los primeros dos meses después de una cirugía, es secundaria a contaminación transoperatoria o una complicación posoperatoria por bacterias y típicamente es producida por CoNS, *S. aureus*, bacilos gramnegativos facultativos, difteroides u hongos. Los casos que empiezan más de un año después de la cirugía valvular son producidos por los mismos microorganismos que causan la NVE extrahospitalaria. La PVE por CoNS que se manifiesta dos a 12 meses después de la cirugía a menudo constituye una infección hospitalaria de inicio tardío.
- La endocarditis en los toxicómanos que utilizan drogas intravenosas, principalmente la de la válvula tricúspide, por lo general es producida por *S. aureus* (a menudo una cepa resistente a la meticilina). Las infecciones de las válvulas del lado izquierdo entre los toxicómanos que utilizan drogas IV, son causadas por *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida*, *Bacillus*, *Lactobacillus* y *Corynebacterium* sp, además de las causas habituales de endocarditis.
- Entre 5 y 15% de los casos de endocarditis tiene un resultado negativo en el cultivo y entre 33 y 50% de estos casos son secundarios al contacto previo con antibióticos. Los demás casos con cultivo negativo representan una infección por microorganismos de crecimiento lento como las bacterias con variantes nutricionales *Granulicatella* y *Abiotrophia*, microorganismos HACEK, *Bartonella* spp, *Coxiella burnettii*, *Bruceella* sp., y *Tropheryma whipplei*.
- **Patogenia** La lesión endotelial permite la infección directa por microorganismos patógenos más virulentos (*S. aureus*) o la formación de un trombo de plaquetas-fibrina no infectado [llamado *endocarditis trombótica no bacteriana* (NBTE)] que muchas veces se infecta durante la bacteriemia transitoria. La NBTE se origina cuando existen problemas cardíacos (como insuficiencia mitral, estenosis aórtica, insuficiencia aórtica), un estado hipercoagulable y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Después de entrar en el torrente sanguíneo, los microorganismos se adhieren al endotelio o los puntos de NBTE a través de moléculas de adhesina. Las manifestaciones clínicas de la endocarditis son secundarias a la producción de citocinas, la lesión de las estructuras intracardiacas, la embolización de fragmentos de vegetaciones, la infección hematógena de ciertos puntos durante la bacteriemia y el daño hístico por el depósito de complejos inmunitarios.
- **Manifestaciones clínicas** El síndrome clínico es variable y abarca una gama de datos clínicos entre el cuadro agudo y el subagudo. La evolución de la enfermedad depende en gran parte del microorganismo causal: *S. aureus*, estreptococo β hemolítico, neumococo y *Staphylococcus lugdunensis* por lo general se manifiestan en forma repentina, mientras que el *Streptococcus viridans*, enterococo, CoNS (distintos de *S. lugdunensis*) y los microorganismos del grupo HACEK se manifiestan de manera subaguda.
- **Síntomas generales:** casi siempre son inespecíficos y comprenden fiebre, escalofríos, pérdida de peso, mialgias o artralgias.

- *Manifestaciones cardíacas*: soplos cardíacos, en especial soplos por insuficiencia valvular nuevos o más acentuados que se escuchan en 85% de los pacientes con NVE aguda.
 - En 30 a 40% de los pacientes aparece insuficiencia cardíaca congestiva, por lo general secundaria a disfunción valvular.
 - La extensión de la infección provoca la formación de abscesos perivalvulares, que a su vez causan fistulas intracardiacas. Algunos abscesos erosionan desde la raíz de la aorta hasta el tabique interventricular e interrumpen el sistema de la conducción o bien excavan a través del epicardio y provocan pericarditis.
- *Manifestaciones no cardíacas*: en 50% de los pacientes se detectan embolias arteriales y la extensión hematógena focal de la infección se manifiesta principalmente en la piel, bazo, riñones, huesos y meninges.
 - El riesgo de embolización aumenta con endocarditis por *S. aureus*, presencia de vegetaciones con diámetro mayor de 10 mm y en infección de válvula mitral.
 - Entre 15 y 35% de los casos se complica con embolias cerebrovasculares que se manifiestan en forma de apoplejía o encefalopatía y 50% de estos casos preceden el diagnóstico de endocarditis.
 - La frecuencia de apoplejía disminuye de manera espectacular con el uso de antibióticos y no se correlaciona con los cambios en el tamaño de la vegetación.
 - Otras complicaciones neurológicas son meningitis aséptica o purulenta, hemorragia intracraneal por la rotura de un aneurisma micótico (dilataciones focales de las arterias en los puntos de la pared arterial que han sido debilitados por la infección o donde se han alojado émbolos sépticos) o infartos hemorrágicos, convulsiones y microabscesos (principalmente con *S. aureus*).
 - El depósito de complejos inmunitarios en la membrana basal glomerular provoca glomerulonefritis y disfunción renal.
 - Las manifestaciones periféricas no supurativas de la endocarditis subaguda (p. ej., lesiones de Janeway, manchas de Roth) se deben a la duración de la infección y en la actualidad son raras gracias al diagnóstico y tratamiento oportunos.
- *Manifestaciones de los factores predisponentes específicos*: ciertos factores de fondo modifican los signos y síntomas con que se manifiesta la enfermedad.
 - *Usuarios de drogas intravenosas*: casi 50% de los casos de endocarditis en los usuarios de drogas intravenosas se limitan a la válvula tricúspide y se manifiestan en forma de fiebre, soplo leve o ausente y hallazgos pulmonares prominentes como tos, dolor pleurítico, infiltrados pulmonares nodulares y ocasionalmente piodonotórax. Los pacientes con una infección en el lado izquierdo del corazón exhiben las características clínicas típicas de endocarditis.
 - *Endocarditis nosocomial*: las manifestaciones son típicas en ausencia de un dispositivo intracardiaco. La endocarditis por un marcapasos transvenoso o un desfibrilador implantado muchas veces se acompañan de infección en el sitio del generador y tiene como resultado fiebre, un soplo mínimo y síntomas pulmonares por embolias sépticas.
 - *PVE*: en casos de endocarditis que aparece en los 60 días después de una cirugía valvular, muchas veces los síntomas típicos son enmascarados por las enfermedades que acompañan a la cirugía reciente. La infección paravalvular es frecuente en la PVE y tiene como resultado dehiscencia valvular parcial, soplos por insuficien-

cia valvular, insuficiencia cardiaca congestiva o interrupción del sistema de la conducción.

- **Diagnóstico.** El diagnóstico de endocarditis infecciosa se establece en forma definitiva sólo durante el examen histológico y microbiológico de las vegetaciones.
 - Los criterios de Duke ([cuadro 89-1](#)) constituyen un esquema de diagnóstico altamente sensible y específico que subraya la participación de la bacteriemia y los hallazgos ecocardiográficos.
 - Para el diagnóstico clínico de endocarditis definitiva es necesario contar con dos criterios mayores, un mayor con tres menores o cinco menores.
 - Para el diagnóstico de posible endocarditis es necesario contar con un criterio mayor y uno menor o tres criterios menores.
 - Para los pacientes que no han recibido antibióticos es necesario obtener dos grupos de tres frascos para hemocultivo (a intervalos mínimos de 1 h) de distintos puntos durante las primeras 24 h. Cuando el resultado del cultivo es negativo luego de 48 a 72 h, se obtienen dos o tres cultivos más.
 - La serología es útil para demostrar la presencia de *Brucella*, *Bartonella*, *Legionella* o *C. burnettii* en la endocarditis. También es útil el examen histológico, por cultivo, por técnicas de anticuerpos fluorescentes directos, PCR de la vegetación para identificar al microorganismo causal en ausencia de un hemocultivo positivo o ambos métodos.
 - Para confirmar el diagnóstico, se verifica el tamaño de las vegetaciones, detectan complicaciones intracardíacas y se valora la función cardíaca; es necesario realizar ecocardiografía.
 - La ecocardiografía transtorácica (TTE) no detecta vegetaciones menores de 2 mm y no es adecuada para valorar prótesis valvulares o detectar complicaciones intracardíacas; sin embargo, se utiliza cuando la probabilidad de endocarditis es reducida (<5%), antes de empezar las pruebas.
 - La TEE permite detectar vegetaciones en más de 90% de los casos de endocarditis definitiva y es el mejor método para valorar las prótesis valvulares y detectar abscesos, perforación valvular o fístulas intracardíacas.
 - Cuando es probable la posibilidad de endocarditis, la TEE negativa no excluye el diagnóstico pero se debe repetir 7 a 10 días después.

TRATAMIENTO Endocarditis

ANTIMICROBIANOS

- El tratamiento antimicrobiano debe ser bactericida y prolongado. Véase el [cuadro 89-2](#) para los regímenes específicos para cada microorganismo. La mayoría de los pacientes mejora en cinco a siete días.
 - Los hemocultivos se repiten hasta que son estériles y los resultados se verifican cuando la fiebre recrudece y entre cuatro y seis semanas después del tratamiento para comprobar la curación.
 - Si el paciente permanece febril por siete días no obstante los antimicrobianos, se debe valorar en busca de absceso paravalvular o extracardiaco.

CUADRO 89-1 Criterios de Duke para el diagnóstico clínico de endocarditis infecciosa^a**Criterios mayores****1. Hemocultivo positivo**

Microorganismo típico de endocarditis infecciosa en dos hemocultivos separados

Estreptococo *viridans*, *Streptococcus gallolyticus*, grupo HACEK, *Staphylococcus aureus* o

Enterococo extrahospitalario en ausencia de un foco primario o

Hemocultivo persistente, que se define como la obtención de un microorganismo que concuerda con endocarditis infecciosa a partir de:

Hemocultivos obtenidos con diferencia mayor de 12 h; o

Los tres cultivos o la mayor parte de cuatro o más hemocultivos obteniendo el primero y el último cuando menos con 1 h de diferencia

Hemocultivo aislado positivo para *Coxiella burnetii* o concentración de anticuerpos IgG de la fase I > 1:800

2. Evidencia de daño miocárdico

Ecocardiografía positiva^b

Tumor intracardiaco oscilante en una válvula o en las estructuras de soporte o en el trayecto de los chorros de regurgitación o en el material implantado, en ausencia de otra explicación anatómica, o

Absceso, o

Dehiscencia parcial nueva o prótesis valvular, o

Insuficiencia valvular de nueva aparición (no basta el aumento o el cambio del soplo preexistente)

Criterios menores

1. Predisposición: lesión cardíaca predisponente o uso de drogas intravenosas.

2. Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

3. Fenómenos vasculares: embolias arteriales mayores, infartos pulmonares sépticos, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway.

4. Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide.

5. Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo que no satisface ninguno de los criterios mayores antes mencionados^c ni evidencia serológica de infección activa por el microorganismo que concuerda con endocarditis infecciosa.

^a Véase el texto para mayores detalles.

^b Se recomienda realizar una ecocardiografía transesofágica para valorar la posible endocarditis de una prótesis valvular o una endocarditis complicada.

^c Exclusión de un solo hemocultivo positivo para estafilococo coagulasa negativo y difteroides, que contaminan con frecuencia los cultivos y microorganismos que no causan endocarditis con frecuencia, como bacilos gramnegativos.

Abreviaturas: HACEK, *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*.

Fuente: Adaptado de JS Li et al: Clin Infect Dis 30:633, 2000 con autorización de la University of Chicago Press.

CUADRO 89-2 Tratamiento antimicrobiano para la endocarditis infecciosa causada por los microorganismos frecuentes^a

Microorganismo	Fármaco (dosis, duración)	Comentarios
Streptococo		
Streptococo sensible a la penicilina, ^b <i>Streptococcus gallolyticus</i>	• Penicilina G (2-3 millones de U IV cada 4 h por 4 semanas) • Ceftriaxona (2 g/día IV en dosis única por 4 semanas) • Vancomicina^c (15 mg/kg IV cada 12 h por 4 semanas) • Penicilina G (2-3 millones de U IV cada 4 h) o ceftriaxona (2 g IV/día) por 2 semanas <i>más</i> gentamicina^d 3 mg/kg/día IV o IM, en dosis única^e o dividida en dosis iguales cada 8 h por 2 semanas)	— En los pacientes con alergia no inmediata a la penicilina se puede utilizar ceftriaxona En los pacientes con alergia grave o inmediata a los lactámicos β se utiliza vancomicina Evite el régimen de dos semanas cuando existe más riesgo de padecer efectos adversos de aminoglucósidos y en la endocarditis de prótesis valvulares o complicada
Streptococo relativamente resistente ^f a la penicilina	• Penicilina G (4 millones de U IV cada 4 h) o ceftriaxona (2 g IV/día) por 4 semanas <i>más</i> gentamicina^d (3 mg/kg/día IV o IM en una sola dosis^e o dividida en dosis iguales cada 8 h por 2 semanas) • Vancomicina^c como ya se describió por 4 semanas	Se prefiere utilizar penicilina aislada a esta dosis por seis semanas o combinada con gentamicina por las primeras 2 semanas para la endocarditis de las prótesis valvulares por estreptococo con MIC de la penicilina ≤ 0.1 $\mu\text{g/ml}$ —
Streptococo moderadamente resistente ^g a la penicilina, microorganismos con variantes nutricionales o <i>Gemella morbillorum</i>	• Penicilina G (4-5 millones de U IV cada 4 h) o ceftriaxona (2 g IV/día) por 6 semanas <i>más</i> gentamicina^d 3 mg/kg/día IV o IM, en una sola dosis^e o dividida en dosis iguales cada 8 h por 6 semanas) • Vancomicina^c como ya se describió por 4 semanas	Es la que se prefiere para la endocarditis de las prótesis valvulares por estreptococo con MIC de penicilina > 0.1 $\mu\text{g/ml}$ —
Enterococos^h		
	• Penicilina G (4-5 mU IV cada 4 h) <i>Más</i> Gentamicina^d (1 mg/kg IV cada 8 h), ambos por 4-6 semanas	Cuando la resistencia a la estreptomycin no es elevada se puede utilizar (7.5 mg/kg cada 12 h) en lugar de gentamicina

(continúa)

CUADRO 89-2 Tratamiento antimicrobiano para la endocarditis infecciosa causada por los microorganismos frecuentes^a (Continuación)

Microorganismo	Fármaco (dosis, duración)	Comentarios
Enterococo^b (continuación)		
	- Ampicilina (2 g IV cada 4 h) más gentamicina^d (1 mg/kg IV cada 8 h), ambos por 4-6 semanas - Vancomicina^c (15 mg/kg IV cada 12 h) <i>más</i> gentamicina^d (1 mg/kg IV cada 8 h), ambos por 4-6 semanas	— Para los pacientes alérgicos a la penicilina utilice vancomicina con gentamicina o desensibilice para utilizar penicilina
Estafilococo		
Sensible a la metilcilina, infección de las válvulas naturales (sin dispositivos)	- Nafcilina u oxacilina (2 g IV cada 4 h por 4-6 semanas) - Cefazolina (2 g IV cada 8 h por 4-6 semanas) - Vancomicina^c (15 mg/kg IV cada 12 h por 4-6 semanas)	Puede utilizar penicilina (4 millones de U cada 4 h) cuando la cepa aislada es sensible a la penicilina (no produce lactamasa β) En los pacientes con alergia a la penicilina que no es inmediata se puede utilizar cefazolina En los pacientes con alergia inmediata (urticaria) o grave a la penicilina se utiliza vancomicina
Resistente a la metilcilina, infección de las válvulas naturales (sin dispositivos)	Vancomicina^c (15 mg/kg IV cada 8-12 h por 4-6 semanas)	No se utiliza rifampicina en forma sistemática
Sensible a la metilcilina, infección de las prótesis valvulares	Nafcilina u oxacilina (2 g IV cada 4-6 h por 6-8 semanas) <i>más</i> gentamicina^d (1 mg/kg IM o IV cada 8 h por 2 semanas) <i>más</i> rifampicina (300 mg VO cada 8 h por 6-8 semanas)	Administrar gentamicina las primeras 2 semanas; establecer la sensibilidad a la gentamicina antes de instituir la rifampicina; si el paciente es muy alérgico a la penicilina, utilizar el régimen para estafilococo resistente a la metilcilina; si la alergia a los lactámicos β es de tipo menor y no inmediata, puede sustituir la cefazolina por oxacilina/nafcilina

(continúa)

CUADRO 89-2 Tratamiento antimicrobiano para la endocarditis infecciosa causada por los microorganismos frecuentes^a (Continuación)

Microorganismo	Fármaco (dosis, duración)	Comentario
Estafilococo (continuación)		
Resisten a la metilcilina, infección de prótesis valvulares	Vancomicina^c (15 mg/kg IV cada 12 h por 6-8 semanas) <i>más</i> gentamicina^d (1 mg/kg IM o IV cada 8 h por 2 semanas) <i>más</i> rifampicinaⁱ (300 mg VO cada 8 h por 6-8 semanas)	Utilice gentamicina por las primeras 2 semanas; establezca la sensibilidad a la gentamicina antes de instituir la rifampicina
Microorganismos HACEK		
	- Ceftriaxona (2 g/día IV en dosis única por 4 semanas) - Ampicilina/sulbactam (3 g IV cada 6 h por 4 semanas)	Se puede utilizar otra cefalosporina de tercera generación a una dosis equivalente —

^a Las dosis son para adultos con función renal normal. Es necesario ajustar la dosis de gentamicina, estreptomicina y vancomicina en caso de hipofunción renal. Para calcular la dosis de gentamicina y estreptomicina por kilogramo, se utiliza el peso corporal ideal (varones = 50 kg + 2.3 kg por cada 2.5 cm por arriba de 152 cm; mujeres = 45.5 kg + 2.3 kg por cada 2.5 cm por arriba de 152 cm).

^b MIC, ≤ 0.1 $\mu\text{g/ml}$.

^c La dosis de vancomicina se basa en el peso corporal actual. Ajuste para una concentración mínima de 10 a 15 $\mu\text{g/ml}$ para las infecciones por estreptococo y enterococo y de 15 a 20 $\mu\text{g/ml}$ para las infecciones por estafilococo.

^d En la endocarditis por enterococo no se deben administrar aminoglucósidos en una sola dosis diaria pero sí deben formar parte del tratamiento inicial. Las concentraciones séricas máxima y mínima de gentamicina divididas en varias dosis 1 h después de la solución administrada por 20 a 30 min o la inyección IM son de ~ 3.5 $\mu\text{g/ml}$ y ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente; las concentraciones mínima y máxima de estreptomicina (administradas de la misma manera que la gentamicina) son de 20 a 35 $\mu\text{g/ml}$ y < 10 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.

^e Se puede utilizar netilmicina (4 mg/kg/día, en dosis única) en lugar de gentamicina.

^f MIC, > 0.1 $\mu\text{g/ml}$ y < 0.5 $\mu\text{g/ml}$.

^g MIC, ≥ 0.5 $\mu\text{g/ml}$ y < 8 $\mu\text{g/ml}$.

^h Es necesario valorar la sensibilidad a los antimicrobianos.

ⁱ La rifampicina aumenta la cantidad necesaria de warfarina y dicumarol para lograr la anticoagulación.

- Los pacientes con endocarditis aguda necesitan tratamiento antimicrobiano tan pronto como se obtienen las tres muestras para hemocultivo, pero en pacientes con endocarditis subaguda que se encuentran estables desde el punto de vista clínico los antibióticos se diferan hasta establecer el diagnóstico.
- En sujetos que reciben vancomicina o un aminoglucósido es necesario vigilar la concentración sérica de los fármacos. También se realizan pruebas para detectar efectos adversos renales, hepáticos y hematológicos en forma periódica.

TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS CONTRA CIERTOS MICROORGANISMOS

- La endocarditis por estreptococo de los grupos B, C o G se trata con el régimen recomendado para el estreptococo relativamente resistente a la penicilina (cuadro 89-2).

- El enterococo necesita la actividad sinérgica de un antibiótico con actividad en la pared celular y un aminoglucósido para aniquilarlo. Es necesario comprobar si el enterococo es altamente resistente a la estreptomina y gentamicina. En este caso, la adición de un aminoglucósido no produce un efecto sinérgico; el antibiótico activo en la pared celular se administra solo durante periodos de ocho a 12 semanas (para *Enterococcus faecalis*) o se utiliza una dosis elevada de ampicilina con ceftriaxona. Cuando el tratamiento fracasa o la cepa aislada es resistente a los fármacos utilizados habitualmente, se aconseja el tratamiento quirúrgico (véase más adelante y el [cuadro 89-3](#)). En pacientes que responden satisfactoriamente al tratamiento, el aminoglucósido se suspende en caso de observar efectos secundarios después de dos a tres semanas de tratamiento.
- Para la endocarditis estafilocócica, la adición de gentamicina por tres a cinco días al lactámico β , no mejora la supervivencia y tampoco se recomienda.
- Se recomienda utilizar daptomicina [6 mg/kg (o, como prefieren algunos expertos, 8 a 10 mg/kg) IV diarios] para la endocarditis por *S. aureus* con una MIC de vancomicina ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$, si bien este régimen no ha sido aprobado por la *U.S. Food and Drug Administration*. Es importante hacer pruebas a estas cepas para demostrar su sensibilidad a la daptomicina.

CUADRO 89-3 Indicaciones quirúrgicas para pacientes con endocarditis

Cirugía necesaria para obtener un resultado óptimo

Insuficiencia cardíaca congestiva moderada o pronunciada por disfunción valvular

Prótesis valvular inestable y con dehiscencia parcial

Bacteriemia persistente no obstante el tratamiento óptimo con antimicrobianos

Falta de tratamiento microbicida eficaz (p. ej., endocarditis micótica o por *Brucella*)

PVE por *Staphylococcus aureus* con una complicación intracardiaca

Recaída de la PVE después del tratamiento óptimo con antimicrobianos

La cirugía constituye una opción importante para mejorar el resultado^a

Extensión perivalvular de la infección

Endocarditis por *S. aureus* de la válvula aórtica o mitral que no responde lo suficientemente bien

Vegetaciones hipermóviles grandes (>10 mm de diámetro) con mayor riesgo de embolia

Fiebre inexplicable y persistente (≥ 10 días) en una NVE con cultivo negativo

Endocarditis recurrente o que no responde bien causada por enterococo altamente resistente a los antibióticos o por bacilos gramnegativos

^a La cirugía constituye una opción importante; los hallazgos a menudo se combinan con otras indicaciones para acelerar la cirugía.

Abreviaturas: NVE, endocarditis de válvulas naturales; PVE, endocarditis de prótesis valvulares.

- La PVE estafilocócica se trata durante seis a ocho semanas con un régimen de varios fármacos. La rifampicina es importante puesto que mata microorganismos que se adhieren al material extraño. La adición de otros dos fármacos a la rifampicina ayuda a prevenir el surgimiento de gérmenes resistentes a la rifampicina *in vivo*. Es importante realizar pruebas de sensibilidad a la gentamicina antes de administrar rifampicina; si la cepa es resistente se debe elegir otro aminoglucósido, una fluoroquinolona o algún otro fármaco activo.
- El tratamiento empírico (ya sea antes de conocer el resultado del cultivo o cuando este es negativo) depende de los datos epidemiológicos (p. ej., la endocarditis en un usuario de drogas intravenosas, endocarditis transmitida por el personal sanitario).
 - Cuando el paciente no ha recibido antibióticos previamente y el hemocultivo es negativo, es poco probable que se trate de *S. aureus*, CoNS o enterococo; en este caso el tratamiento empírico se dirige hacia los microorganismos con variantes nutricionales, el grupo HACEK y *Bartonella*.
 - Cuando los cultivos negativos son confusos por los antimicrobianos previos, está indicado administrar un antimicrobiano empírico con un espectro más amplio que abarque microorganismos patógenos inhibidos por el tratamiento anterior.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

- La cirugía constituye una posibilidad al principio de la endocarditis en pacientes con las indicaciones numeradas en el cuadro 89-3; la mayor parte no es absoluta y las recomendaciones se derivan de diversos estudios de observación y opiniones de expertos. La principal indicación para el tratamiento quirúrgico de la endocarditis es la insuficiencia cardíaca congestiva moderada o grave y resistente al tratamiento.
 - Los pacientes que padecen insuficiencia aórtica aguda con cierre precoz de la válvula mitral, rotura de un absceso del seno de Valsalva en el lado derecho del corazón o rotura en el saco pericárdico necesitan una cirugía de urgencia (el mismo día).
 - La cirugía cardíaca se difiere durante dos o tres semanas siempre que sea posible cuando el paciente ha padecido una embolia no hemorrágica y durante cuatro semanas si se trata de una embolia hemorrágica. Los aneurismas micóticos rotos se corrigen antes de la cirugía cardíaca.
 - La duración del tratamiento con antimicrobianos después de la cirugía cardíaca depende de la indicación quirúrgica.
 - Para los casos de NVE no complicada por microorganismos sensibles con cultivo valvular negativo en la cirugía, la duración del tratamiento preoperatorio y posoperatorio debe ser igual a la duración del tratamiento recomendado, con unas dos semanas de tratamiento en el posoperatorio.
 - Para la endocarditis con absceso paravalvular y con tratamiento parcial, la PVE tratada parcialmente o válvulas con cultivos positivos, los pacientes deben recibir un régimen completo en el posoperatorio.
-
- **Desenlace** La muerte y los malos resultados son consecuencia de las interacciones entre las enfermedades asociadas y las complicaciones propias de la endocarditis en los órganos terminales, y no al fracaso del tratamiento con antimicrobianos.
 - El índice de supervivencia es de 85 a 90% para la NVE por *Streptococcus viridans*, microorganismos HACEK o enterococos, frente a 55 a 70% para NVE por *S. aureus* en pacientes que no utilizan drogas por vía intravenosa.

CUADRO 89-4 Lesiones cardíacas de alto riesgo para las que se aconseja administrar profilaxis contra endocarditis antes de cualquier procedimiento dental

Prótesis valvulares cardíacas

Endocarditis previa

Cardiopatía congénita cianógena no reparada, incluidas derivaciones o conductos paliativos

Cardiopatías congénitas reparadas por los primeros seis meses después de la cirugía

Cardiopatías congénitas reparadas en forma incompleta con defectos residuales adyacentes al material protésico

Valvulopatía después de un trasplante cardíaco

Fuente: W Wilson et al: *Circulation*, publicado en línea el 9 abril de 2007.

- La PVE que empieza en los primeros dos meses después de una sustitución valvular tiene un índice de mortalidad de 40 a 50%, mientras que éste es de sólo 10 a 20% en los casos que inician en forma más tardía.
- **Prevención** La *American Heart Association* modificó sus recomendaciones y limitó de manera espectacular las recomendaciones para la profilaxis con antimicrobianos. Actualmente recomiendan profilaxis sólo para pacientes con mayor riesgo de padecer morbilidad importante y la muerte por endocarditis.
 - La profilaxis se recomienda sólo para procedimientos dentales en los que se manipula el tejido gingival o la región periapical de los dientes o cuando se perfora la mucosa bucal (incluida la cirugía del aparato respiratorio).

CUADRO 89-5 Regímenes antimicrobianos para la profilaxis de la endocarditis en adultos con lesiones cardíacas de alto riesgo^{a,b}**A. Régimen oral tradicional**

1. Amoxicilina: 2 g VO 1 h antes del procedimiento

B. Incapacidad para ingerir medicamentos por vía oral

1. Ampicilina: 2 g IV o IM 1 h antes del procedimiento

C. Alergia a la penicilina

1. Claritromicina o azitromicina: 500 mg VO 1 h antes del procedimiento
2. Cefalexina:^c 2 g VO 1 h antes del procedimiento
3. Clindamicina: 600 mg VO 1 h antes del procedimiento

D. Alergia a la penicilina, incapacidad para ingerir fármacos por vía oral

1. Cefazolina^c o ceftriaxona:^c 1 g IV o IM 30 min antes del procedimiento
2. Clindamicina: 600 mg IV o IM 1 h antes del procedimiento

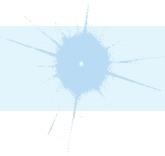
^a Dosis para niños: para amoxicilina, ampicilina, cefalexina o cefadroxilo, 50 mg/kg VO; cefazolina, 25 mg/kg IV; clindamicina, 20 mg/kg VO, 25 mg/kg IV; claritromicina, 15 mg/kg VO; y vancomicina, 20 mg/kg IV.

^b Para lesiones de alto riesgo, véase el cuadro 89-4. No se aconseja administrar profilaxis para otras lesiones.

^c No administrar cefalosporinas en pacientes con hipersensibilidad inmediata (urticaria, angioedema, anafilaxia) a la penicilina.

Fuente: W Wilson et al: *Circulation*, publicado en línea el 19 de abril de 2007.

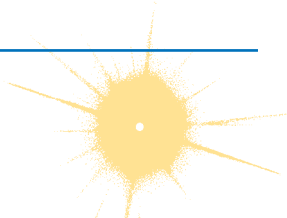
- Tampoco se aconseja administrar profilaxis para pacientes sometidos a procedimientos del aparato digestivo o genitourinario.
- En el **cuadro 89-4** se numeran las lesiones cardíacas de alto riesgo para las que se aconseja administrar profilaxis y en el **cuadro 89-5** se numeran los regímenes antimicrobianos recomendados para este fin.



Para una revisión más detallada véase Karchmer AW: Endocarditis infecciosa. cap. 124, p. 1052, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 90

Infecciones intraabdominales



Las infecciones intraabdominales son resultado de la desorganización de las barreras anatómicas normales. Los microorganismos contenidos en el intestino o un órgano abdominal penetran en la cavidad peritoneal estéril, provocando peritonitis, o la formación de un absceso si la infección se deja sin tratamiento y el paciente sobrevive.

PERITONITIS

La peritonitis es una enfermedad grave que a menudo se acompaña de bacteriemia y septicemia. La peritonitis primaria carece de una causa aparente, mientras que la secundaria se debe al derramamiento de una víscera abdominal; los microorganismos causales y el cuadro clínico de ambos padecimientos son distintos.

■ PERITONITIS BACTERIANA PRIMARIA (ESPONTÁNEA)

- **Epidemiología** La peritonitis bacteriana primaria (PBP) es más frecuente en los pacientes con cirrosis (casi siempre por alcoholismo) y ascitis preexistentes, pero sólo ≤10% de ellos la padece. Este tipo de peritonitis también se describe en otras circunstancias (p. ej., cáncer, hepatitis).
- **Patogenia** La causa de la PBP es la diseminación hematógena de los microorganismos hacia el líquido de ascitis en los pacientes con una enfermedad hepática y circulación portal anormal, que alteran la función de filtración del hígado.
- **Microbiología** Los microorganismos causales más frecuentes son bacilos gramnegativos como *Escherichia coli* o grampositivos como estreptococo, enterococo y neumococo.
 - Por lo general se aísla un solo microorganismo.
 - Cuando se identifica una infección polimicrobiana es necesario reconsiderar el diagnóstico de PBP y buscar la causa de la peritonitis secundaria.
- **Manifestaciones clínicas** Algunos pacientes sufren dolor abdominal agudo o signos de irritación peritoneal, pero otros sólo refieren síntomas inespecíficos no circunscritos (p. ej., malestar general, fatiga, encefalopatía). Es frecuente encontrar fiebre (~80% de los pacientes).

- **Diagnóstico** La PBP se diagnostica cuando la muestra de líquido peritoneal contiene >250 PMN/ μ l.
 - La productividad del cultivo mejora si se coloca un volumen de 10 ml de líquido peritoneal directamente en los frascos para hemocultivo.
 - Es necesario realizar hemocultivos porque la bacteriemia es frecuente.

TRATAMIENTO**Peritonitis bacteriana primaria (espontánea)**

- La administración de una cefalosporina de tercera generación (p. ej., ceftriaxona, 2 g IV c/24 h; o cefotaxima, 2 g IV c/8 h) o piperacilina/tazobactam (3.375 g diarios IV) constituye el tratamiento empírico adecuado.
 - El espectro del régimen se reduce una vez que se identifica la causa.
 - El tratamiento se prolonga cuando menos por 5 días, pero en ciertos casos es necesario extenderse más (hasta por 2 semanas) cuando coexiste con bacteriemia o cuando la mejoría es lenta.
- **Prevención** Hasta 70% de los pacientes padece una recurrencia de PBP durante el primer año. La profilaxis con fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacina, 750 mg/sem) o trimetoprim-sulfametoxazol (una tableta diaria de doble potencia) reduce esta frecuencia a 20% pero aumenta el riesgo de una infección grave por estafilococo con el tiempo.

■ PERITONITIS SECUNDARIA

- **Patogenia** La peritonitis secundaria es resultado de la contaminación bacteriana del peritoneo a consecuencia del derramamiento de una viscera intraabdominal.
- **Microbiología** La infección casi siempre comprende una flora mixta en la que predominan bacilos gramnegativos y anaerobios, principalmente cuando el origen de la contaminación es el colon. Los microorganismos específicos dependen de la flora existente en la infección inicial.
- **Manifestaciones clínicas** Los primeros síntomas son circunscritos o vagos y dependen del órgano afectado. Una vez que la infección se extiende a la cavidad peritoneal el dolor aumenta; el paciente yace inmóvil, a menudo con las rodillas dobladas para evitar extender las fibras nerviosas de la cavidad peritoneal. La tos y los estornudos provocan dolor agudo e intenso. Se detecta rigidez voluntaria e involuntaria de los músculos abdominales anteriores, hipersensibilidad (a menudo con rebote) y fiebre.
- **Diagnóstico** Si bien es más fácil obtener microorganismos del líquido peritoneal en la peritonitis secundaria que en la primaria, se recomienda realizar desde el principio estudios radiográficos para encontrar la fuente de la contaminación peritoneal o bien operar de inmediato. Las muestras de líquido abdominal que se obtienen por punción sólo sirven para descartar hemoperitoneo en los casos traumáticos.
- **Tratamiento** Desde el principio se administran antibióticos dirigidos contra la flora causal (p. ej., una combinación de penicilina/inhibidor de lactamasa β o de una fluoroquinolona o cefalosporina de tercera generación con metronidazol.
 - Para los pacientes graves en la ICU se utiliza imipenem (500 mg IV c/6 h) o combinaciones del tipo de la ampicilina con metronidazol y ciprofloxacina.
 - A menudo se requiere cirugía.

■ PERITONITIS EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A DIÁLISIS PERITONEAL AMBULATORIA CONTINUA (CAPD)

- **Patogenia** En un fenómeno similar al que se observa en las infecciones de los dispositivos intravasculares, los microorganismos emigran a lo largo del catéter, que es un cuerpo extraño que sirve como punto de entrada.
- **Microbiología** En alrededor de 45% de los casos, la peritonitis por CAPD casi siempre comprende microorganismos de la piel y *Staphylococcus* sp., como estafilococo coagulasa negativo y *Staphylococcus aureus*; ocasionalmente se identifican bacilos gramnegativos y hongos (p. ej., *Candida*).
- **Manifestaciones clínicas** La peritonitis en pacientes con CAPD se manifiesta de manera similar a la peritonitis secundaria en el sentido de que con frecuencia se observa dolor difuso y signos peritoneales.
- **Diagnóstico** Varios cientos de mililitros de líquido de diálisis se centrifugan y envían para cultivo.
 - El uso de frascos para hemocultivo mejora el rendimiento diagnóstico.
 - El dializado por lo general es turbio y contiene más de 100 leucocitos/ μ l, con más de 50% de neutrófilos.
- **Tratamiento** El tratamiento empírico se dirige hacia las especies de estafilococo y los bacilos gramnegativos (p. ej., cefazolina más una fluoroquinolona o una cefalosporina de tercera generación como ceftazidima). Es importante utilizar vancomicina en lugar de cefazolina cuando existe resistencia a la metilicina o si el paciente tiene una infección manifiesta en el sitio de salida o cuando su aspecto es tóxico.
 - Se administran antibióticos por vía intraperitoneal ya sea en forma continua (es decir, con cada intercambio) o intermitente (una vez al día, permitiendo que el medicamento permanezca en la cavidad peritoneal durante 6 h). Los pacientes graves reciben el mismo régimen por la vía intravenosa.
 - En los pacientes que no mejoran en las primeras 48 h, se debe contemplar la posibilidad de extraer la sonda o el catéter.

ABSCESOS INTRAABDOMINALES

Por lo general los abscesos intraabdominales se diagnostican por medio de estudios radiográficos, y el más útil es la tomografía computadorizada (CT) abdominal.

■ ABSCESOS INTRAPERITONEALES

- **Epidemiología** De los abscesos intraabdominales, 74% es intraperitoneal o retroperitoneal, no visceral.
- **Patogenia** La mayor parte de los abscesos se origina a partir del colon. El absceso se forma en una peritonitis sin tratamiento como extensión del proceso patológico y representa una actividad de defensa del hospedador cuya finalidad es contener la infección.
- **Microbiología** Sólo 0.5% de la flora normal del colon corresponde a *Bacteroides fragilis*, pero es el anaerobio que más se aísla con mayor frecuencia en los abscesos intraabdominales y en la sangre.
- **Tratamiento** Además de drenaje, corrección quirúrgica o ambos, de cualquier lesión o proceso de fondo, se administran antibióticos.
 - Los abscesos de divertículos por lo general se aíslan en forma circunscrita y no suele ser necesario operar.
 - Está indicado administrar antibióticos con actividad contra bacilos gramnegativos y microorganismos anaerobios (véase antes “Peritonitis secundaria”).

■ ABSCESOS VISCERALES

Absceso hepático

- **Epidemiología y microbiología** Los abscesos hepáticos corresponden a casi 50% de los abscesos intraabdominales viscerales y son producidos casi siempre por enfermedades de las vías biliares (por bacilos aerobios gramnegativos o enterococos) y con menor frecuencia por diseminación local o de otras fuentes pélvicas o intraperitoneales (cuya causa es la flora mixta, que comprende especies de aerobios y anaerobios, de las que la más frecuente es *B. fragilis*) o diseminación hematógena (infección por una sola especie, casi siempre *S. aureus* o estreptococo como *S. milleri*).
 - Los abscesos hepáticos amebianos son bastante comunes.
 - La serología amebiana ofrece resultados positivos en más de 95% de los pacientes.
- **Manifestaciones clínicas** Estos pacientes presentan fiebre, anorexia, pérdida de peso, náusea y vómito, pero sólo alrededor de 50% exhibe signos circunscritos en el cuadrante superior derecho como dolor, hipersensibilidad, hepatomegalia e ictericia. La concentración sérica de fosfatasa alcalina se eleva en casi 70% de los pacientes y es frecuente observar leucocitosis. Treinta y tres a 50% de los pacientes muestra bacteriemia.
- **Tratamiento** La piedra angular del tratamiento es el drenaje pero también se obtienen resultados satisfactorios con tratamiento médico y regímenes prolongados de antibióticos.
 - El tratamiento empírico es el mismo que para la septicemia intraabdominal y la peritonitis bacteriana espontánea.
 - En los pacientes con varios abscesos grandes el drenaje percutáneo tiende a fracasar; lo mismo sucede en los abscesos con contenido viscoso que tapan el catéter; también cuando existen otras enfermedades, por ejemplo, de las vías biliares; o cuando no hay respuesta en un lapso de cuatro a siete días.

Absceso esplénico

- **Epidemiología** Los abscesos esplénicos son mucho menos frecuentes que los hepáticos y casi siempre se forman por diseminación hematógena de la infección (p. ej., endocarditis). El diagnóstico a menudo se establece una vez que el paciente muere; esta enfermedad suele ser letal sin tratamiento.
- **Microbiología** Los abscesos esplénicos casi siempre son causados por estreptococos; la siguiente causa más frecuente es *S. aureus*. Los bacilos gramnegativos también generan abscesos esplénicos en los pacientes con infecciones urinarias, bacteriemia o infección en algún otro sitio intraabdominal; también se aíslan con relativa frecuencia salmonellas, principalmente en pacientes con drenpanocitosis.
- **Manifestaciones clínicas** En casi 50% de los casos se acompaña de dolor abdominal o esplenomegalia y en ~alrededor de 25% el dolor se circunscribe al cuadrante superior izquierdo. A menudo se acompaña de fiebre y leucocitosis.
- **Tratamiento** Los pacientes con abscesos múltiples o multiloculados y complejos se someten a esplenectomía, reciben antibióticos complementarios y se vacunan contra microorganismos encapsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*). El drenaje percutáneo ha sido satisfactorio sólo para abscesos únicos y pequeños (<3 cm) pero también quizá es útil en los pacientes con un riesgo quirúrgico elevado.

Abscesos perinefricos y renales

- **Epidemiología** Los abscesos perinefricos y renales son poco comunes. Más de 75% de estos abscesos es secundario a una infección ascendente y es precedido por pielonefri-

tis. El factor de riesgo principal es la presencia de cálculos renales que provocan obstrucción local del flujo urinario.

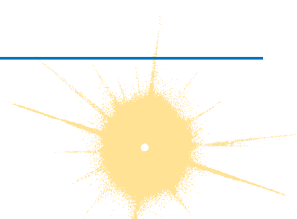
- **Microbiología** Los microorganismos causales más frecuentes son *E. coli*, especies de *Proteus* (vinculado con cálculos de estruvita) y de *Klebsiella*; algunas veces se identifican especies de *Candida*.
- **Manifestaciones clínicas** Los signos clínicos son inespecíficos y comprenden dolor de flanco, dolor abdominal y fiebre. El diagnóstico se contempla en los pacientes con pielonefritis y fiebre persistente después de cuatro o cinco días de tratamiento, cuando el urocultivo tiene como resultado flora polimicrobiana en pacientes con nefrolitiasis conocida o cuando existe fiebre y piuria combinada con un urocultivo estéril.
- **Tratamiento** Son indispensables el drenaje y la administración de antibióticos activos contra los microorganismos cultivados. El drenaje percutáneo casi siempre es exitoso en los abscesos perinefricos.



Para una revisión más detallada, véase Baron MJ, Kasper DL: Infecciones y abscesos intraabdominales, cap. 127, p. 1077, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 91

Diarreas infecciosas



La diarrea aguda, con una frecuencia de ~4 600 millones de casos en el mundo por año, constituye la segunda causa infecciosa más frecuente de muerte (después de las infecciones del aparato respiratorio bajo). La gran variedad de manifestaciones clínicas es comparable a la gran variedad de microorganismos causales ([cuadro 91-1](#)). En la [figura 91-1](#) se muestra una estrategia ante el paciente con diarrea infecciosa.

DIARREA NO INFLAMATORIA

■ DIARREA DEL VIAJERO

Véase el [capítulo 214](#) para mayores detalles.

■ INTOXICACIÓN BACTERIANA POR ALIMENTOS

Ante la evidencia de un brote con un origen común, el interrogatorio investigando el consumo de ciertos alimentos y la cronología de la diarrea después de la comida ofrecen información sobre la causa bacteriana de la enfermedad.

- *Staphylococcus aureus*: el microorganismo produce enterotoxinas en los alimentos que se dejan a temperatura ambiente (p. ej., durante un día de campo).
 - El periodo de incubación es de 1 a 6 h. La enfermedad dura <12 h y consta de diarrea, náusea, vómito y cólicos abdominales, por lo general sin fiebre.
 - Casi todos los casos es secundaria a la contaminación por portadores humanos infectados.

CUADRO 91-1 Microorganismos patógenos del aparato digestivo que causan diarrea aguda

Mecanismo	Ubicación	Enfermedad	Heces fecales	Ejemplos de microorganismos causales
No inflamatoria (enterotoxina)	Porción proximal del intestino delgado	Diarrea líquida	Sin leucocitos fecales; aumento leve o nulo de lactoferrina fecal	<i>Vibrio cholerae</i> , <i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica LT y/o ST), <i>E. coli</i> , enteroagregante, <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>Plesiomonas shigelloides</i> , rotavirus, norovirus, adenovirus intestinales, <i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium</i> sp, <i>Cyclospora</i> sp, microsporidia
Inflamatoria (invasión o citotoxina)	Colon o porción distal del intestino delgado	Disentería o diarrea inflamatoria	Leucocitos polimorfonucleares fecales; aumento considerable de la lactoferrina fecal	<i>Shigella</i> sp., <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>E. coli</i> enterohemorrágica, <i>E. coli</i> enteroinvasora, <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Vibrio parahaemolyticus</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>A. hydrophila</i> , <i>P. shigelloides</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>
Penetrante	Porción distal del intestino delgado	Fiebre intestinal	Leucocitos mononucleares fecales	<i>Salmonella typhi</i> , <i>Y. enterocolitica</i>

Abreviaturas: LT, enterotoxina termolábil; ST, enterotoxina termoestable.

Fuente: Tomado de Steiner TS, Guerrant RL: Principles and syndromes of enteric infection, en *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7ª ed, GL Mandel et al (eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, pp 1335-1351.

- *Bacillus cereus*: se manifiesta por intoxicación emética o diarreica.
 - La variedad emética se manifiesta en forma similar a la intoxicación por alimentos contaminados con *S. aureus*, es secundaria a un tipo estafilocócico de enterotoxina, tiene un periodo de incubación de 1 a 6 h y está ligada al consumo de arroz frito contaminado.
 - La variedad diarreica tiene un periodo de incubación de 8 a 16 h, es producida por una enterotoxina similar a la toxina termolábil (LT) de *Escherichia coli* y se manifiesta por diarrea y cólicos abdominales sin vómito.

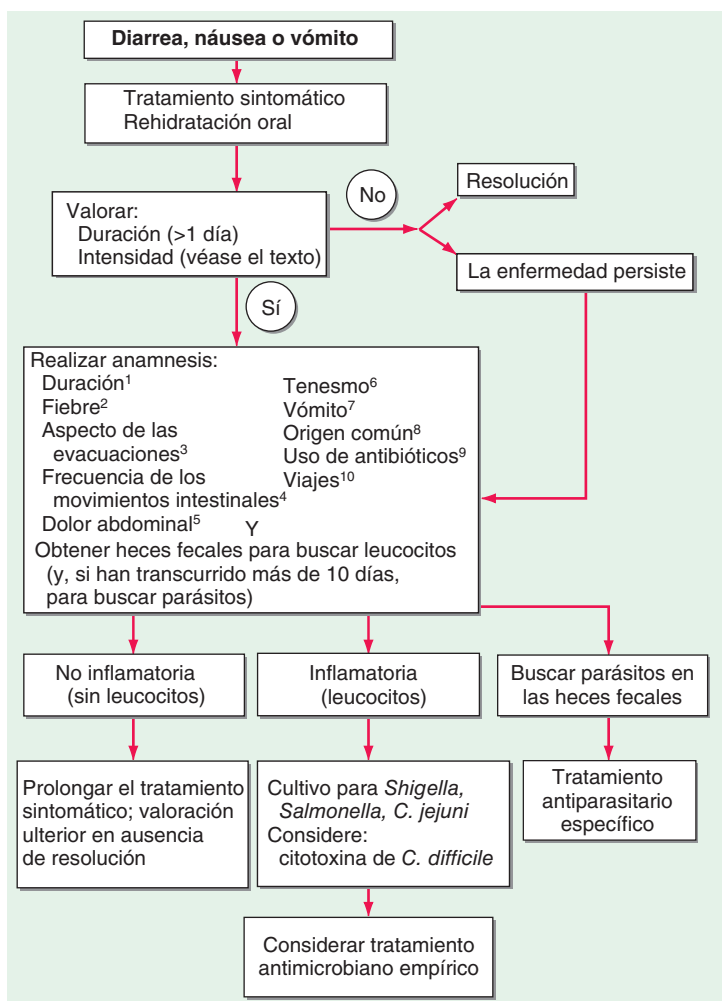


FIGURA 91-1 Algoritmo clínico para la estrategia diagnóstica terapéutica de los pacientes con diarrea infecciosa extrahospitalaria o intoxicación bacteriana por alimentos. Explicación de los índices superiores: **1.** La diarrea que se prolonga más de dos semanas por lo general se define como crónica; en estos casos muchas de las causas de la diarrea aguda son menos probables y es necesario considerar un espectro nuevo de causas. **2.** La fiebre a menudo significa que el problema es invasor, pero también la fiebre y diarrea pueden ser resultado de una infección fuera del aparato digestivo, como paludismo. **3.** Las heces fecales que contienen sangre o moco indican la presencia de una úlcera en el colon. Las heces fecales con sangre pero sin leucocitos despiertan la posibilidad de infección por *Escherichia coli* enterohemorrágica productora de toxina Shiga. Las heces fecales voluminosas de color blanquecino sugieren un problema de intestino delgado que provoca malabsorción. Las heces fecales abundantes como “agua de arroz” sugieren cólera o una enfermedad toxigénica similar. **4.** Las evacuaciones frecuentes ofrecen la primera indicación de una deshidratación inminente. **5.** El dolor abdominal es más intenso en trastornos inflamatorios como los causados por *Shigella*, *Campylobacter* y toxinas necrosan-

- *Clostridium perfringens*: el consumo de esporas termorresistentes en carne de res, pollo o leguminosas crudas provoca la producción de toxinas en el intestino. El periodo de incubación es de 8 a 14 h, después del cual el paciente manifiesta diarrea y cólicos abdominales sin vómito ni fiebre durante ≤ 24 h.

■ CÓLERA

Microbiología

El cólera es causado por los serogrupos O1 de *Vibrio cholerae* (biotipos clásico y El Tor) y O139, bacilos gramnegativos curvos muy móviles y anaerobios facultativos. El ecosistema natural de *V. cholerae* es el agua salada de las costas y los estuarios salobres. La producción de toxinas provoca el cuadro clínico de la enfermedad.

Epidemiología

Hoy >90% de los casos notificados a la Organización Mundial de la Salud (OMS) proviene de África, pero la mayoría no se notifica o no se identifica la causa bacteriana específica.

- Se calcula que cada año acaecen más de 3 millones de casos y más de 100 000 muertes.
- Se disemina por la contaminación del agua y los alimentos con heces fecales. Para la infección es necesario consumir una cantidad relativamente grande (frente a la que se necesita para otros microorganismos) de $>10^5$ microorganismos.

Manifestaciones clínicas

Después de un periodo de incubación de 24 a 48 h, los pacientes manifiestan diarrea líquida indolora y vómito que provocan deshidratación profunda y rápidamente progresiva y la muerte sobreviene en cuestión de horas.

- La pérdida de volumen puede ser >250 ml/kg el primer día.
- Las evacuaciones adquieren un aspecto característico de “agua de arroz”: líquido grisáceo y opaco con manchas de moco; sin sangre; y un olor inofensivo a pescado.

tes. Los calambres dolorosos de los músculos abdominales, secundarios a la pérdida de electrolitos, aparecen en los casos más graves de cólera. La giardiasis a menudo se acompaña de flatulencia. La presencia de un síndrome similar a apendicitis obliga a realizar un cultivo en busca de *Yersinia enterocolitica* con enriquecimiento en frío. **6.** En los casos que se acompañan de proctitis, como la shigellosis o amebiasis, a menudo se observa tenesmo (espasmos rectales dolorosos con urgencia para defecar pero con evacuaciones escasas). **7.** El vómito significa que se trata de una infección aguda (p. ej., por una toxina o intoxicación por alimentos) pero también es prominente en diversas enfermedades generalizadas (p. ej., paludismo) y en la obstrucción intestinal. **8.** Un método más eficaz para identificar el origen común es preguntar a los pacientes si alguien más que conoce ha enfermado, en lugar de elaborar una lista de los alimentos recién consumidos. Cuando es probable que se trate de un origen común, se pueden investigar ciertos alimentos. Para mayores detalles sobre la intoxicación bacteriana por alimentos véase el texto. **9.** El tratamiento antimicrobiano actual o el antecedente reciente de tratamiento sugiere diarrea por *Clostridium difficile*. Suspender los antimicrobianos siempre que sea posible y contemple la posibilidad de realizar pruebas para toxinas de *C. difficile*. Los antibióticos pueden aumentar el riesgo de otras infecciones, como salmonelosis. **10.** Para mayores detalles sobre la diarrea del viajero véase el capítulo 214. [Tomado de Steiner TS, Guerrant RL: Principles and syndromes of enteric infection, en Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7ª ed, GL Mandell et al (eds): Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, pp 1335-1351; RL Guerrant, DA Bobak: N Engl J Med 325:327, 1991; con autorización.]

Diagnóstico

Las evacuaciones que se cultivan en un medio selectivo [p. ej., agar de tiosulfato, citratos, sales biliares, sacarosa (TCBS)] permiten aislar al microorganismo. También existe una prueba rápida para detectar antígenos en el campo.

TRATAMIENTO

Cólera

Es fundamental restituir rápido los líquidos, de preferencia con la solución para rehidratación oral (ORS) de osmolaridad reducida de la OMS, que contiene (por litro de agua) Na^+ , 75 mmol; K^+ , 20 mmol; Cl^- , 65 mmol, citrato, 10 mmol, y glucosa, 75 mmol.

- Cuando es posible utilizarla, la ORS a base de arroz se considera mejor que la ORS tradicional para el cólera.
- En caso de no disponer de una ORS, se puede agregar media cucharadita de sal de mesa (NaCl ; 3.5 g) y cuatro cucharadas de azúcar de mesa (glucosa, 40 g) a 1 L del agua para tomar.
- Los pacientes muy deshidratados, al inicio deben recibir hidratación por vía IV (de preferencia con lactato de Ringer) y la deficiencia total de líquidos se debe restituir en las primeras 3 a 6 h (la mitad en la primera hora).
- Una sola dosis del antibiótico eficaz reduce tanto la duración como el volumen de las evacuaciones: se utiliza doxiciclina (300 mg), ciprofloxacina (30 mg/kg, sin exceder de 1 g) o azitromicina (1 g).

VIBRIO PARAHAEMOLYTICUS Y V. CHOLERAE no-01

Estas infecciones están vinculadas con el consumo de agua de mar contaminada o mariscos crudos. Después de un periodo de incubación de 4 h a cuatro días, el paciente manifiesta diarrea líquida, cólicos abdominales, náusea, vómito y en ocasiones fiebre y escalofríos. Este cuadro tiene una duración <7 días. Con menos frecuencia se manifiesta en forma de disentería. Los pacientes con otras enfermedades concomitantes (p. ej., hepatopatía) algunas veces padecen infecciones extraintestinales que requieren antibióticos.

■ NOROVIRUS Y CALICIVIRUS HUMANOS RELACIONADOS

Microbiología y epidemiología

Estos virus de RNA de una cadena constituyen causas frecuentes de la diarrea del viajero y de la gastroenteritis viral en los pacientes de cualquier edad además de epidemias mundiales y su mayor prevalencia se observa durante los meses fríos. En Estados Unidos, más de 90% de los brotes de gastroenteritis no bacteriana son producidos por norovirus. Se necesita un inóculo muy pequeño para producir la infección. Por lo tanto, si bien la vía fecal-oral es la principal ruta de transmisión, también las gotitas de aerosol, el contacto con fómites y el de persona a persona pueden generar infección.

Manifestaciones clínicas

Después de 24 h de incubación (límite de 12 a 72 h), el paciente manifiesta en forma repentina náusea, vómito, diarrea y/o cólicos abdominales con síntomas generales (p. ej., fiebre, cefalea, escalofríos). Las evacuaciones son esponjosas, líquidas pero sin sangre, moco o leucocitos. Tienen una duración de 12 a 60 h.

Diagnóstico

Existen análisis de PCR y enzimoimmunoanálisis (EIA) para detectar estos virus en las evacuaciones y otros líquidos corporales, pero tales técnicas aún están relegadas en gran parte de la investigación y a los brotes.

TRATAMIENTO

Infecciones por norovirus y calicivirus humanos relacionados

Sólo se requiere de un tratamiento paliativo.

■ ROTAVIRUS

Microbiología y epidemiología

El rotavirus es un RNAvirus de doble cadena segmentado que infecta a casi todos los niños en el mundo entre los tres y cinco años de edad; si los adultos tienen contacto también se pueden infectar.

- Las reinfecciones son cada vez menos graves.
- Durante la primera semana de la infección se elimina un gran número de virus en las evacuaciones y el contagio ocurre por vía fecal-oral y de persona a persona.
- Esta enfermedad es más frecuente durante los meses fríos del otoño e invierno.

Manifestaciones clínicas

Después de un periodo de incubación de uno a tres días, la infección se manifiesta en forma repentina. Casi siempre el vómito precede a la diarrea (evacuaciones esponjosas y líquidas sin sangre ni leucocitos) y cerca de 33% de los pacientes manifiesta fiebre $>39^{\circ}\text{C}$. Los síntomas desaparecen en un lapso de tres a siete días.

Diagnóstico

Existen EIA y técnicas para detectar RNA, como PCR, que permiten identificar al rotavirus en las muestras de heces fecales.

TRATAMIENTO

Infecciones por rotavirus

Sólo se necesita un tratamiento paliativo. En algunos casos la deshidratación es pronunciada y en pacientes con vómito frecuente a menudo se debe recurrir a la hidratación por vía intravenosa. Se deben evitar los antibióticos y antiperistálticos.

Prevención

Las vacunas anti-rotavirus, dos de las cuales ya existen, están incluidas en el esquema sistemático de vacunación para lactantes estadounidenses. Si bien estas vacunas son menos eficaces (50 a 70%) en los contextos con menos recursos, la OMS recomienda aplicarlas en todos los países.

■ GIARDIASIS

Microbiología y epidemiología

Giardia lamblia (también conocida como *G. intestinalis* o *G. duodenalis*) es un protozooario que habita en el intestino delgado del ser humano y otros mamíferos.

- El hombre consume los quistes a partir del ambiente y éstos emergen en el intestino delgado liberando trofozoítos flagelados que permanecen en la porción proximal del duodeno. Algunos de estos trofozoítos forman quistes que se excretan en las heces fecales.

- La transmisión se realiza por vía fecal-oral, ingestión de agua y alimentos contaminados o de persona a persona cuando la higiene es deficiente (p. ej., en guarderías, asilos). La infección se produce con 10 quistes.
- Los quistes viables se erradican del agua al hervirla o filtrarla. Las técnicas tradicionales de cloración utilizadas para contener bacterias no destruyen a los quistes.
- Los pacientes jóvenes, aquellos que sufren el primer contacto y los pacientes con hipogammaglobulinemia son los que tienen mayor riesgo (este patrón sugiere que la inmunidad humoral participa en la resistencia).

Manifestaciones clínicas

Después de un periodo de incubación de cinco días a tres semanas, el paciente se convierte en portador asintomático (que es lo más frecuente) o manifiesta diarrea fulminante y malabsorción.

- Los primeros síntomas comprenden diarrea, dolor abdominal, distensión, eructos, flatulencia, náusea y vómito y casi siempre duran más de una semana. Rara vez se acompaña de fiebre y sangre o moco en las evacuaciones.
- La giardiasis crónica puede ser continua o episódica; la diarrea no siempre es el síntoma principal, pero muchas veces se acompaña de flatulencia, eructos azufrados y adelgazamiento.
- En algunos casos constituye una enfermedad grave con malabsorción, retraso del crecimiento, deshidratación o manifestaciones extraintestinales (p. ej., uveítis anterior, artritis).

Diagnóstico

La giardiasis se diagnostica al detectar el antígeno del parásito en las heces fecales, identificar los quistes (ovalados, con cuatro núcleos) o trofozoítos (parásitos aplanados con forma de pera, dos núcleos y cuatro pares de flagelos) en las muestras de heces fecales. En vista de las variaciones en la excreción de quistes, muchas veces es necesario examinar varias muestras.

TRATAMIENTO Giardiasis

- El índice de curación con metronidazol (250 mg cada 8 h por 5 días) es mayor de 90%. El tinidazol (2 g en una sola ocasión por vía oral) es más eficaz. Otra opción es la nitazoxanida (500 mg cada 12 h por 3 días).
- Cuando los síntomas persisten es necesario demostrar que la infección se mantiene antes de administrar otro tratamiento buscando las fuentes posibles de reinfección. El tratamiento prolongado con metronidazol (750 mg cada 8 h por 21 días) ha sido satisfactorio.

■ CRIPTOSPORIDIOSIS

Microbiología y epidemiología

Estas infecciones son producidas por *Cryptosporidium hominis* y *C. parvum*.

- Los ovoquistes son ingeridos y luego emergen, penetran en las células intestinales y generan ovoquistes que son excretados en las heces fecales. El 50% de la dosis infecciosa para las personas inmunocompetentes es de casi 132 ovoquistes.

- Algunas veces en los contactos cercanos y en las guarderías, los ovoquistes se transmiten de persona a persona. La transmisión por agua también es frecuente. Los ovoquistes no se eliminan por medio de la cloración sistemática.

Manifestaciones clínicas

Después de un periodo de incubación de casi una semana, los pacientes permanecen asintomáticos o bien manifiestan diarrea líquida no sanguinolenta que ocasionalmente se acompaña de dolor abdominal, náusea, anorexia, fiebre, o pérdida de peso con duración de una a dos semanas. En el hospedador inmunodeprimido (principalmente con recuentos de CD4+ <100/μl, la diarrea es abundante y crónica, provocando deshidratación pronunciada, pérdida de peso y desgaste; algunas veces participa el árbol biliar.

Diagnóstico

Es necesario examinar muestras fecales durante varios días en busca de ovoquistes (que miden de 4 a 5 μm, más pequeños que la mayor parte de los parásitos). El diagnóstico se facilita con las técnicas de inmunofluorescencia directa, la tinción ácido-resistente modificada y los EIA.

TRATAMIENTO

Criptosporidiosis

- La nitazoxanida (500 mg cada 12 h por 3 días) es eficaz para pacientes inmunocompetentes pero no para los pacientes con VIH; si la inmunidad mejora con los antiretrovirales, los síntomas son más leves en estos últimos pacientes.
- Además de antiprotozoarios, las medidas paliativas comprenden restitución de líquidos y electrolitos y administración de antidiarreicos.

CISTOISOSPORIASIS

Cystoisospora belli (antiguamente *Isospora belli*) se adquiere al ingerir ovoquistes y predomina en los países tropicales y subtropicales. La infección aguda empieza en forma repentina con fiebre, dolor abdominal y diarrea líquida sin sangre, con duración de algunas semanas o meses. Algunas veces se acompaña de eosinofilia. En los pacientes con inmunodepresión (infección por VIH) la infección es crónica y simula una criptosporidiosis. La detección de ovoquistes grandes (~25 μm) en las heces fecales por medio de tinción ácido-resistente modificada confirma el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Cistoisosporiasis

- El trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX; 160/800 mg cada 12 h por 10 días) es eficaz en pacientes inmunodeprimidos.
 - Los pacientes con VIH reciben un tratamiento prolongado con TMP-SMX (160/800 mg cada 6 h por 10 días, seguidos de 160/800 mg cada 12, 8 o 6 h por tres a cuatro semanas, dependiendo de la respuesta clínica).
 - En quienes no toleran el TMP-SMX se utiliza pirimetamina (50 a 75 mg/día).
 - Algunos pacientes con sida necesitan tratamiento supresor de mantenimiento (TMP-SMX, 160/800 mg 3 veces por semana) para evitar las recaídas.

CICLOSPORIASIS

Cyclospora cayetanensis se transmite por agua o alimentos (p. ej., albahaca, frambuesas). Los síntomas comprenden diarrea, molestias gripales, flatulencia y eructos. Esta infección

se resuelve de manera espontánea o persiste por más de un mes. El diagnóstico se establece detectando quistes (esféricos, de 8 a 10 μm) en las heces fecales; es necesario solicitar estudios diagnósticos dirigidos.

TRATAMIENTO Ciclosporiasis

El TMP-SMX (160/800 mg cada 12 h durante una semana) es eficaz. Algunos pacientes con sida necesitan tratamiento supresor de mantenimiento para evitar las recaídas.

DIARREA INFLAMATORIA

SALMONELOSIS

Microbiología y patogenia

La salmonela es un bacilo gramnegativo, anaerobio y facultativo que provoca infección cuando se ingieren 10^3 a 10^6 microorganismos.

- Las situaciones que reducen la acidez gástrica o la integridad intestinal aumentan la predisposición a padecer esta infección.
- Los microorganismos penetran en la capa mucosa del intestino delgado y atraviesan el epitelio intestinal a través de las células M que cubren las placas de Peyer.
 - *S. typhi* y *S. paratyphi* sobreviven dentro de los macrófagos, luego se diseminan por el organismo a través de los linfáticos y finalmente colonizan los tejidos reticuloendoteliales.
 - La salmonela no-*typhi*, provoca gastroenteritis, invade la mucosa del intestino delgado y colon; genera infiltración masiva de polimorfonucleares (frente a la infiltración de mononucleares que se observa en la fiebre tifoidea).

Epidemiología y manifestaciones clínicas

Según la especie específica, la salmonelosis genera fiebre tifoidea o gastroenteritis.

- **Fiebre tifoidea (intestinal):** la fiebre tifoidea es una enfermedad generalizada que se caracteriza por fiebre y dolor abdominal y es causada por la diseminación de *S. typhi* o *S. paratyphi*, para quienes el único hospedador es el ser humano.
 - Esta enfermedad es secundaria a la ingestión de alimentos o agua contaminada por portadores crónicos y es rara en los países desarrollados. En el mundo, existen alrededor de 22 millones de casos, con 200 000 muertes anuales.
 - Después de un periodo de incubación de tres a 21 días, el paciente manifiesta fiebre prolongada (>75% de los casos), cefalea (80%), escalofríos (35 a 45%), anorexia (55%) y dolor abdominal (30 a 40%). Otros síntomas comprenden diaforesis, tos, malestar general, artralgias, náusea, vómito y diarrea, o con menos frecuencia, estreñimiento.
 - Los signos incluyen *manchas rosadas* (que corresponden a un exantema maculopapular tenue, de color salmón, que desaparece con la presión), hepatoesplenomegalia, epistaxis y bradicardia relativa.
 - Durante la tercera o cuarta semana de la infección, algunas veces se perfora el intestino o el paciente padece hemorragia digestiva; ocurren síntomas neurológicos (meningitis, síndrome de Guillain-Barré) en 2 a 40% de los pacientes.
 - Entre 1 y 4% de los pacientes permanece como portador de *Salmonella* por un tiempo prolongado (p. ej., durante más de un año) en orina o heces fecales.

- *Salmonellosis no typhimurium* (NTS): por lo general es causada por *S. typhimurium* o *S. enteritidis* y casi siempre se manifiesta en forma de gastroenteritis (náusea, vómito, diarrea sin sangre, cólicos abdominales y fiebre) dentro de las primeras 6 a 48 h después del contacto, con duración de tres a siete días.
 - En el año 2009 hubo alrededor de 14 millones de casos de NTS en Estados Unidos.
 - Esta enfermedad se adquiere a partir de diversos reservorios animales. El modo principal de transmisión es a través de productos alimenticios contaminados como huevos (*S. enteritidis*), pollo, carne cruda, productos lácteos, productos transformados o tratados y frutos y vegetales frescos. También se adquiere por el contacto con mascotas, principalmente reptiles.
 - El coprocultivo permanece positivo durante cuatro a cinco semanas y en algunos casos raros los portadores crónicos hasta más de un año.
 - Cerca de 8% de los pacientes padece bacteriemia, casi siempre por *S. choleraesuis* y *S. dublin*; de estos pacientes, 5 a 10% padece una infección circunscrita (absceso hepatoesplénico, meningitis, neumonía, osteomielitis).
 - Después de una gastroenteritis por *Salmonella*, algunas veces surge artritis reactiva, principalmente en los individuos con antígeno de histocompatibilidad HLA-B27.

Diagnóstico

Es necesario obtener un hemocultivo, coprocultivo o algún otro cultivo positivo.

TRATAMIENTO

Salmonellosis

- *Fiebre tifoidea*: Las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacina, 500 mg VO cada 12 h) son las más eficaces contra los microorganismos sensibles.
 - Los pacientes que tienen cepas resistentes al ácido nalidíxico (cuya sensibilidad a la ciprofloxacina es menor) deben recibir ceftriaxona (2 a 3 g diarios IV por siete a 14 días), azitromicina (1 g diario VO durante 5 días) o dosis elevadas de ciprofloxacina (750 mg VO cada 12 h o 400 mg IV cada 8 h por 10 a 14 días).
 - En los casos más graves es útil la dexametasona.
- *NTS*: el tratamiento antimicrobiano no está indicado en la mayor parte de los casos y no acorta la duración de los síntomas, además de que aumenta la frecuencia de las recaídas, los portadores prolongados y las reacciones farmacológicas adversas.
 - El tratamiento antimicrobiano es necesario para los lactantes ≤ 3 meses de edad; los pacientes >50 años de edad con sospecha de aterosclerosis; los pacientes con inmunodepresión; los pacientes con anomalías cardíacas valvulares o endovasculares, y para aquellos con problemas articulares pronunciados.
 - Se administran fluoroquinolonas o cefalosporinas de tercera generación durante dos a tres días hasta que se atenúan los síntomas (cuando el paciente es inmuno-competente) o durante una o dos semanas (en el paciente con inmunodepresión).
 - Los pacientes con el VIH tienen mayor riesgo de padecer bacteriemia por salmonela y deben recibir tratamiento con alguna fluoroquinolona oral por cuatro semanas luego de una o dos semanas de tratamiento intravenoso. En caso de recaer se puede intentar la supresión a largo plazo con una fluoroquinolona o TMP-SMX.
 - Los pacientes con infecciones endovasculares o endocarditis deben recibir seis semanas de tratamiento con una cefalosporina de tercera generación.

■ CAMPILOBACTERIOSIS

Microbiología

Los *Campylobacter* son bacilos gramnegativos, curvos y móviles que constituyen una causa bacteriana frecuente de gastroenteritis en Estados Unidos. La mayor parte de los casos es producido por *C. jejuni*.

Epidemiología

Los *Campylobacter* son comensales usuales del aparato digestivo en muchos animales que se utilizan como alimentos y mascotas caseras. En Estados Unidos, entre 30 y 70% de los casos es secundario al consumo de pollo contaminado. El hombre lo contrae por el contacto o ingestión de productos alimenticios crudos o poco cocinados o por el contacto directo con animales infectados.

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación es de dos a cuatro días (límite de uno a siete días) y es seguido por un periodo prodrómico de fiebre, cefalea, mialgias y malestar general. En las siguientes 12 a 48 h, el paciente manifiesta diarrea (con evacuaciones con sangre, moco y leucocitos), cólicos 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 algunas veces se confunde con enfermedad inflamatoria intestinal.
- Otras especies distintas a *C. jejuni* (p. ej., *C. fetus*) provocan una enfermedad similar o una enfermedad generalizada recurrente y prolongada sin un foco primario en pacientes inmunodeprimidos.
 - Algunas veces la evolución es fulminante y las bacterias se extienden hasta varios órganos, principalmente a los sitios vascularizados.
 - En la mujer embarazada el feto puede morir por la infección.
- Se han observado tres patrones de infección extraintestinal: 1) bacteriemia transitoria en un hospedador sano con enteritis (evolución benigna, no se necesita un tratamiento específico; 2) bacteriemia sostenida o infección circunscrita en un hospedador sano, y 3) bacteriemia sostenida o infección circunscrita en un hospedador con inmunodeficiencia.
- Algunas complicaciones son artritis reactiva (principalmente en personas con el fenotipo HLA-B27) y síndrome de Guillain-Barré (donde los *Campylobacter* están vinculados con 20 a 40% de los casos).

Diagnóstico

El diagnóstico se confirma por medio de coprocultivo, hemocultivo y otros cultivos de muestras, en medios especiales o con técnicas selectivas.

TRATAMIENTO Campilobacteriosis

- El punto principal del tratamiento es la restitución de los líquidos y electrolitos.
- No se recomienda usar antiperistálticos porque se relacionan con megacolon tóxico.
- El tratamiento antimicrobiano (eritromicina, 250 mg VO cada 6 h por cinco a siete días) se reserva para los pacientes con fiebre elevada, diarrea abundante o con sangre, persistencia durante más de una semana y síntomas crecientes. Otras opciones son la azitromicina y las fluoroquinolonas pero la resistencia a estos fármacos está aumentando.

■ SHIGELOSIS E INFECCIÓN POR *E. COLI* ENTEROHEMORRÁGICA PRODUCTORA DE TOXINA SHIGA (STEC/EHEC)

Microbiología y epidemiología

Las shigelas son bacilos inmóviles, pequeños y gramnegativos muy similares a *E. coli*. Los cuatro serotipos más frecuentes de *Shigella* son *S. dysenteriae* tipo 1, *S. flexneri*, *S. boydii* y *S. sonnei* (que abunda más en los países industrializados). Carecen de otros reservorios animales fuera de los primates de orden superior.

- Estas bacterias se transmiten de persona a persona por la vía fecal-oral y ocasionalmente a través de vectores intermediarios como alimento o agua.
- Desde 100 microorganismos generan una infección, lo que ayuda a explicar el alto índice de transmisión secundaria en las familias.
- Dos factores importantes en la magnitud de la enfermedad son las toxinas Shiga y similar a Shiga producidas por algunas cepas de *E. coli* (incluida la O157:H7). El objetivo de estas toxinas son las células endoteliales e intervienen en las complicaciones microangiopáticas de las infecciones por *Shigella* y *E. coli*, como el síndrome hemolítico urémico (HUS) y la púrpura trombocitopénica trombótica.
- En un análisis de los casos ocurridos entre 1966-1997, se observó una frecuencia de 165 millones de casos (69% fueron niños <5 años de edad) con 0.5 a 1.1 millones de muertes anuales; es probable que estas cifras hayan disminuido desde entonces, pero han surgido cepas multirresistentes.

Manifestaciones clínicas

Después de un periodo de incubación de uno a cuatro días, la shigelosis pasa por tres fases: diarrea líquida, disentería (evacuaciones con sangre, moco y pus) y fase posinfecciosa.

- La mayor parte de los episodios se resuelve de manera espontánea en una semana, pero con el tratamiento adecuado el paciente se recupera en unos cuantos días sin secuelas.
- Las complicaciones son básicamente intestinales (p. ej., megacolon tóxico, perforación intestinal, prolapso rectal) o metabólicas (p. ej., hipoglucemia, hiponatremia). La toxina Shiga producida por *S. dysenteriae* tipo 1 está ligada al HUS (anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa; trombocitopenia, e insuficiencia renal aguda) en países subdesarrollados, pero es rara en los países industrializados, donde predomina *E. coli* O157:H7.

Diagnóstico

La shigelosis se diagnostica directamente por medio de un hemocultivo. La infección por STEC/EHEC se diagnostica con la presencia de cepas de *E. coli* que no fermentan sorbitol en coprocultivos y luego con la serotipificación para O157. Las pruebas para detectar las toxinas Shiga o los genes de las toxinas son sensibles, específicas y rápidas; este método permite detectar a las cepas no O157 STEC/EHEC y cepas fermentadoras de sorbitol de O157:H7.

TRATAMIENTO

Shigelosis e infección por STEC/EHEC

- En Estados Unidos se recomienda administrar antibióticos por la transmisión tan rápida de *Shigella*. Las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacina, 500 mg cada 12 h) son eficaces al igual que la ceftriaxona, azitromicina y pivmecillinam.

- El tratamiento contra la infección por *S. dysenteriae* se prolonga durante cinco días y contra *Shigella no-dysenteriae* durante tres días.
- En los individuos con inmunodepresión el tratamiento se prolonga durante siete a 10 días.
- Es importante evitar los antimicrobianos en las infecciones por STEC/EHEC, puesto que aumentan la frecuencia de HUS.
- No suele ser necesario rehidratar al paciente; la shigelosis rara vez provoca deshidratación pronunciada. En caso necesario, la rehidratación se lleva a cabo por vía oral y los alimentos se instituyen en cuanto sea posible. Los antiperistálticos prolongan la fiebre y aumentan el riesgo de HUS y megacolon tóxico.

■ YERSINIOSIS

Microbiología y manifestaciones clínicas

Y. enterocolitica y *Y. pseudotuberculosis* son bacilos inmóviles gramnegativos que provocan enteritis o enterocolitis con diarrea que se resuelve en forma espontánea y dura en promedio dos semanas, además de adenitis mesentérica (principalmente con *Y. pseudotuberculosis*) e ileítis terminal (principalmente con *Y. enterocolitica*) que simula una apendicitis aguda. En los pacientes con hepatopatía crónica, cáncer, diabetes mellitus y otras enfermedades de fondo, puede haber septicemia. Esta infección se ha vinculado con artritis reactiva en los pacientes con HLA-B27.

Diagnóstico

Es importante solicitar de manera específica un coprocultivo para *Yersinia*, puesto que necesita un medio especial.

TRATAMIENTO Yersiniosis

No está indicado administrar antibióticos para la diarrea por *Yersinia*; bastan las medidas paliativas.

■ AMEBIASIS

Microbiología y epidemiología

La amebiasis es causada por *Entamoeba histolytica* y es muy frecuente en los países subdesarrollados y entre los viajeros, inmigrantes recientes, varones que tienen relaciones sexuales con otros varones y reclusos en los países subdesarrollados. La infección se manifiesta después de ingerir quistes en alimentos o agua contaminados. En el intestino delgado se liberan los trofozoitos móviles de los quistes que lo infectan. Los trofozoitos son eliminados en las heces fecales (durante la disentería activa) o bien se enquistan. Los quistes excretados sobreviven durante varias semanas en un ambiente húmedo.

Manifestaciones clínicas

La mayor parte de los pacientes con especies de *Entamoeba* permanece asintomático, pero algunos manifiestan colitis inflamatoria dos a seis semanas después de haber ingerido los quistes amebianos.

- Algunas veces padecen disentería, con 10 a 12 evacuaciones pequeñas diarias que contienen moco y sangre. Menos de 40% de los pacientes presenta fiebre.

- Entre los niños, embarazadas y pacientes que reciben glucocorticoides, con frecuencia se observa una colitis amebiana fulminante que se caracteriza por diarrea más abundante, dolor abdominal intenso con signos peritoneales y fiebre.
- La infección extraintestinal más frecuente es el absceso hepático, que surge varios meses o años después del contacto con *E. histolytica*. Estos pacientes manifiestan dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre, derrame pleural derecho e hipersensibilidad hepática sin colitis activa. Algunas veces el absceso se rompe a través del diafragma y se disemina hacia otros sitios (p. ej., pulmón, cerebro).

Diagnóstico

El método tradicional para el diagnóstico es el examen microscópico de tres muestras coprológicas, a menudo combinado con pruebas serológicas.

- La demostración radiográfica de cuando menos una lesión ocupativa en el hígado, combinada con serología positiva confirma el diagnóstico de absceso hepático amebiano. En este caso, la sensibilidad de la serología es >94% y su especificidad >95%.

TRATAMIENTO

Amebiasis

- Se recomienda administrar tinidazol (2 g/día VO durante 3 días) o metronidazol (750 mg VO o IV cada 8 h por cinco a 10 días) para la colitis amebiana y el absceso hepático amebiano.
 - Más de 90% de los pacientes responde en los primeros tres días de tratamiento
 - Rara vez es necesario drenar los abscesos hepáticos. Algunas indicaciones para aspirarlos son: la necesidad de descartar un absceso piógeno, la falta de respuesta al tratamiento después de cuatro días, el peligro inminente de rotura del absceso hepático o la necesidad de evitar la rotura de un absceso en el lóbulo izquierdo hacia el pericardio.
- Los pacientes con colitis o un absceso hepático también deben recibir algún fármaco que actúe dentro de la luz intestinal para asegurar la erradicación de la infección. El más utilizado es la paromomicina (10 mg/kg VO cada 8 h por cinco a 10 días); otra opción es el yodoquinol (650 mg VO cada 8 h por 20 días).

■ INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (CDI)

Microbiología y epidemiología

C. difficile es un bacilo anaerobio estricto, grampositivo y productor de esporas que provoca diarrea y se adquiere principalmente en el hospital. Esta enfermedad por lo común está exclusivamente vinculada al tratamiento con antimicrobianos y casi todos los antibióticos conllevan el riesgo de una CDI.

- Una vez que *C. difficile* coloniza el intestino, sus esporas vegetan, se multiplican y secretan toxina A (enterotoxina) y toxina B (citotoxina), provocando diarrea y colitis pseudomembranosa. La frecuencia de colonización fecal es a menudo mayor o igual a 20% entre los adultos hospitalizados por más de una semana; por el contrario, este índice es de 1 a 3% entre los habitantes de la comunidad.
- Las esporas persisten en las superficies ambientales del hospital durante varios meses y en las manos del personal del hospital que no lleva a cabo una higiene adecuada.

- La frecuencia y magnitud de la infección por *Clostridium difficile* en Estados Unidos, Canadá y Europa, se han incrementado de manera considerable en el último decenio. Gran parte de este fenómeno se debe a una cepa epidémica que se caracteriza por una producción entre 16 y 23 veces mayor de toxina A y toxina B en las cepas testigo, por la presencia de una tercera toxina (toxina binaria) y por la gran resistencia a las fluoroquinolonas.

Manifestaciones clínicas

Por lo general los pacientes manifiestan diarrea sin sangre macroscópica y con heces fecales blandas o líquidas con un olor característico. Algunos pacientes llegan a tener hasta 20 evacuaciones por día. A menudo se acompaña de fiebre, dolor abdominal y leucocitosis.

- A veces se acompaña de estreñimiento por íleo adinámico. En este caso, la leucocitosis inexplicable ($\geq 15\,000$ leucocitos/ μL) obliga a buscar esta infección. En tales casos el riesgo de padecer complicaciones como megacolon tóxico y septicemia es elevado.
- La diarrea por *C. difficile* recurre después del tratamiento ~15 a 30% de los casos.

Diagnóstico

El diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* se establece en el paciente con diarrea (≥ 3 evacuaciones diarreicas en 24 h durante ≥ 2 días) en el que se detecta el microorganismo, la toxina A o la toxina B en las heces fecales y se identifican pseudomembranas en el colon.

- La mayor parte de los análisis para buscar toxina carecen de sensibilidad y no se recomienda repetir las pruebas.
- Tampoco se recomienda realizar análisis en pacientes asintomáticos (incluida una prueba de curación para los que han concluido su tratamiento).

TRATAMIENTO Infección por *C. difficile*

- **Infección primaria:** siempre que sea posible, una medida curativa efectiva en 15 a 23% de los casos es suspender el tratamiento antimicrobiano. Se recomienda instituir de inmediato las medidas específicas.
 - Para la infección leve o moderada se recomienda administrar metronidazol, 500 mg cada 8 horas durante 10 días, y extender el tratamiento cuando la respuesta clínica es lenta.
 - Para los casos más graves (p. ej., $>15\,000$ leucocitos/ μL , creatinina sérica ≥ 1.5 veces la basal) el fármaco de elección es la vancomicina (125 mg VO cada 6 h por 10 a 14 días).
- **Infección recurrente:** la primera recurrencia se trata igual que el episodio inicial.
 - En la segunda recurrencia se administra un régimen gradual de vancomicina (125 mg cada 6 h por 10 a 14 días, luego cada 12 h por una semana, después diariamente durante una semana y por último cada dos a tres días por dos a ocho semanas).
 - No existe un régimen terapéutico tradicional para las recurrencias múltiples. Se puede repetir el régimen gradual de vancomicina administrando este fármaco (500 mg cada 6 h por 10 días) con *Saccharomyces boulardii* (500 mg cada 12 h por

28 días), tratamiento secuencial con vancomicina (125 mg cada 6 h durante 10 a 14 días) seguida de rifamixina (400 mg cada 12h por dos semanas), tratamiento con nitazoxamida (500 mg cada 12 h por diez días) o tratamiento con inmunoglobulina IV (400 mg/Kg).

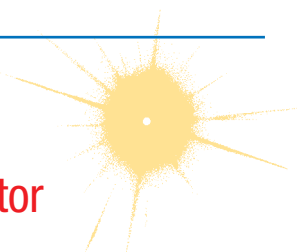
- **CDI fulminante:** El tratamiento médico se complica por la ineficacia de la absorción de antibióticos orales en caso de íleo. La vancomicina (administrada por sonda nasogástrica o por enema de retención) combinada con metronidazol IV, se ha utilizado con éxito, al igual que la trigeclina IV. La colectomía quirúrgica puede salvar la vida del paciente.



Para una descripción más detallada, véase LaRocque RC, Ryan ET, Calderwood SB: 1. Diarreas infecciosas agudas e intoxicación alimentaria por bacterias, cap. 128, p. 1084; Gerding DN, Johnson S: 2. Infección por *Clostridium difficile*, incluida colitis pseudomembranosa, cap. 129, p. 1091; Russo TA, Johnson JR: 3. Enfermedades causadas por bacilos entéricos gramnegativos, cap. 149, p. 1246; Pegues DA, Miller SI: Salmonelosis, cap. 153, p. 1274; Sansonetti P, Bergounioux J: Shigelosis, cap. 154, p. 1281; Blaser MJ: 4. Infecciones por *Campylobacter* y microorganismos relacionados, cap. 155, p. 1286; Waldor MK, Ryan ET: Cólera y otras vibriosis, cap. 156, p. 1289; Prentice MB: Peste y otras *yersiniosis*, cap. 159, p. 1305; Parashar UD, Glass RI: Gastroenteritis viral, cap. 190, p. 1588; Stanley SL Jr: Amebosis e infección con amebas de vida libre, cap. 209, p. 1683; y Weller PF: Infecciones intestinales por protozoarios y tricomono-sis, cap. 215, p. 1729, Harrison, Principios de medicina interna, 18ª. ed.

CAPÍTULO 92

Infecciones de transmisión sexual y del aparato reproductor



PRINCIPIOS GENERALES

- A nivel mundial, la mayor parte de adultos se contagian cuando menos una vez en su vida, de alguna infección de transmisión sexual (STI).
- Hay tres factores que determinan la rapidez inicial de propagación de cualquier STI dentro de una población: la frecuencia de exposición sexual de personas susceptibles a ser infectadas; la eficiencia de la transmisión por cada exposición y la duración de la infectividad de las personas contagiadas.
- La atención y tratamiento de STI inician con la valoración de riesgos, luego, métodos diagnósticos o de detección inicial, tratamiento basado en el síndrome para abarcar las causas más probables y prevención y control. Los cuatro elementos del control son la identificación del contacto, el aseguramiento de que el paciente cumple estrictamente con el tratamiento, y el consejo sobre disminución de riesgos que incluye la recomendación de usar condón y el suministro de este último.

SÍNDROMES ESPECÍFICOS

■ URETRITIS EN VARONES

Aspectos microbiológicos y epidemiología

Casi todos los casos son causados por *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*. Otros microorganismos causales son *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis* y el virus del herpes simple (HSV). *Chlamydia* causa 30 a 40% de los casos de uretritis no gonocócica (NGU). *M. genitalium* es la causa probable de muchos casos de NGU en que no participa *Chlamydia*.

Manifestaciones clínicas

La uretritis en los varones se manifiesta por secreción por la uretra, disuria o ambos síntomas, por lo regular sin polaquíuria.

Diagnóstico

El cuadro inicial incluye una secreción mucopurulenta por la uretra, que puede “exprimirse” de tal conducto; como otra posibilidad, la extensión de exudado uretral teñida por método de Gram, que contiene ≥ 5 polimorfonucleares/campo de $1\,000\times$ confirma el diagnóstico.

- Puede realizarse sedimentación por centrifugado, de los primeros 20 a 30 ml de orina expulsada en lugar de la tinción de Gram.
- *N. gonorrhoeae* se puede identificar provisionalmente si se identifican diplococos intracelulares gramnegativos en las muestras teñidas con método de Gram.
- La primera orina expulsada por la mañana debe utilizarse en pruebas de amplificación de ácido nucleico “múltiple” (NAAT) en busca de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*.

TRATAMIENTO Uretritis en varones

- Tratar lo más pronto la uretritis mientras llegan los resultados de laboratorio.
 - Salvo que se hayan descartado las otras enfermedades de este tipo, la gonorrea se trata con una sola dosis de ceftriaxona (250 mg IM); cefpodoxima (400 mg VO) o cefixima (400 mg VO) y la infección se trata por *Chlamydia* con azitromicina (1 g VO dosis única) o doxiciclina (100 mg cada 12 h por siete días); la azitromicina puede ser más eficaz contra *M. genitalium*.
 - Los cónyuges o compañeros sexuales del caso índice deben someterse al mismo tratamiento.
- En el caso de síntomas repetitivos: si hay una nueva exposición se trata otra vez al paciente y a su compañero sexual. Si no hubo nueva exposición se considera que ha ocurrido infección por *T. vaginalis* (se realiza cultivo o NAAT del exudado uretral obtenido por aplicador y de la primera orina de la mañana) o infección por *M. genitalium* o *Ureaplasma* resistentes a doxiciclina. En esta situación se considera la posibilidad de utilizar metronidazol, azitromicina (1 g VO una vez al día) o ambos.

■ EPIDIDIMITIS

Aspectos microbiológicos

En varones sexualmente activos <35 años de edad la epididimitis es causada por *C. trachomatis* y con menor frecuencia por *N. gonorrhoeae*.

- En adultos mayores o después de introducción de instrumentos en las vías urinarias, los más comunes son los patógenos de dichas vías.
- En los varones que practican el coito rectal activo las Enterobacteriaceae pueden ser los microorganismos patógenos.

Manifestaciones clínicas

La epididimitis aguda (casi siempre unilateral) causa dolor espontáneo y a la palpación del epidídimo, e hinchazón, con síntomas o signos de uretritis o sin ellos. Es importante diferenciar la epididimitis, de otras entidades como torsión, tumor o traumatismo testicular. Si los síntomas persisten luego del tratamiento, se sospecha un tumor de dichas glándulas o enfermedad granulomatosa crónica (p. ej., tuberculosis).

TRATAMIENTO

Epididimitis

- La ceftriaxona (250 mg IM una vez) seguida de doxiciclina (100 mg VO cada 12 h por 10 días), son eficaces contra la epididimitis causada por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*.
- No se recomiendan ya las fluoroquinolonas, por la resistencia cada vez mayor que ha surgido de *N. gonorrhoeae*.

■ URETRITIS O SÍNDROME URETRAL EN MUJERES

Aspectos microbiológicos y manifestaciones clínicas

C. trachomatis, *N. gonorrhoeae* y en ocasiones HSV causan uretritis sintomática, conocida como *síndrome uretral* en mujeres, que se caracteriza por disuria “interna” (por lo común sin urgencia para la micción ni polaquiuria), piuria, y ausencia de *Escherichia coli* y otros patógenos del aparato urinario, recuento $\geq 10^2$ /ml en la orina.

Diagnóstico

Es necesario identificar infecciones por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* con métodos específicos (como NAAT en los primeros 10 ml de la orina matinal expulsada).

TRATAMIENTO

Uretritis (síndrome uretral) en mujeres

Consúltese “Uretritis en varones” en párrafos anteriores.

■ INFECCIONES VULVOVAGINALES

Aspectos microbiológicos

Las infecciones vulvovaginales son causadas por microorganismos diversos que incluyen *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* (en particular cuando causan cervicitis), *T. vaginalis*, *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis* y HSV.

Manifestaciones clínicas

Las infecciones vulvovaginales abarcan cuadros específicos muy diversos y al inicio cada uno tiene diferentes manifestaciones.

- El hecho de que la propia mujer señale de modo espontáneo la expulsión de exudado vaginal anormal sugiere tricomonosis o vaginosis bacteriana (BV).
 - La *tricomonosis* se caracteriza por irritación vulvar y secreción vaginal homogénea, blanquecina o amarillenta profusa, con pH que corresponde típicamente a ≥ 5 .
 - La *vaginosis bacteriana* se caracteriza por olor desagradable de la vagina e incremento leve o moderado de una secreción vaginal homogénea, blanquecina o grisácea, que cubre de manera uniforme las paredes vaginales y que tiene de manera típica pH >4.5 .

- La tricomonosis vaginal y la vaginitis bacteriana al inicio del embarazo, se vinculan con parto prematuro.
- Entidades patológicas de la vulva como herpes genital o candidosis vulvovaginal causan prurito en esos órganos, ardor, irritación o lesiones, así como disuria externa (conforme la orina pasa por la vulva inflamada o áreas de lesión epitelial) o dispareunia vulvar.

Diagnóstico

La valoración de las manifestaciones vulvovaginales incluye exploración pélvica (examen con espéculo) y estudios diagnósticos rápidos y sencillos.

- El examen de la secreción vaginal anormal incluye la medición de su pH, percepción de un olor “a pescado” después de mezclar el material con hidróxido de potasio al 10% (vaginosis bacteriana); en la revisión microscópica, identificación de tricomonas móviles, células “características de la vaginosis” (células del epitelio vaginal recubiertas de microorganismos cocobacilares), cuando se mezclan con solución salina, o en el estudio microscópico, hifas o pseudohifas cuando se agrega hidróxido de potasio al 10% (candidosis vaginal).
- Por medio de una sonda de DNA (el método Affirm) es posible detectar *T. vaginalis*, *C. albicans* y números cada vez mayores de *G. vaginalis*.

TRATAMIENTO Infecciones vulvovaginales

- *Candidosis vulvoanal*: son eficaces: miconazol (un solo óvulo vaginal de 1 200 mg); clotrimazol (2 comprimidos vaginales de 100 mg cada día por tres días), o fluconazol (150 mg VO una vez al día).
- *Tricomonosis*: son eficaces el metronidazol (2 g VO una vez) o el tinidazol. La norma asistencial es tratar a los compañeros sexuales con el mismo régimen.
- *Vaginosis bacteriana*: son eficaces metronidazol (500 mg VO cada 12 h por siete días) o crema de clindamicina al 2% (un aplicador completo en el interior de la vagina todas las noches por siete días); con los dos productos es frecuente la recidiva.

■ CERVICITIS MUCOPURULENTE

Aspectos microbiológicos

Los agentes causales primarios son *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* y *N. genitalium*. Como aspecto interesante, prácticamente en la mitad de los casos son negativos los NAAT de tales patógenos, de HZV y de *T. vaginalis*.

Manifestaciones clínicas

La cervicitis mucopurulenta constituye el “equivalente silencioso o asintomático” de la uretritis en varones y en consecuencia de la inflamación del epitelio cilíndrico y el subepitelio del conducto endocervical.

Diagnóstico

La endocervicitis o inflamación del conducto endocervical se manifiesta por secreción mucopurulenta amarilla en el orificio cervical, y en ella hay ≥ 20 polimorfonucleares/campo de 1 000X, en la tinción de Gram del moco cervical. La presencia de diplococos gram-negativos intracelulares identificados con la tinción de Gram del moco cervical es un signo específico, pero su sensibilidad es $< 50\%$ en cuanto a gonorrea; por tal razón, siempre está indicada la práctica de NAAT correspondientes a *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*.

TRATAMIENTO**Cervicitis mucopurulenta**

Véase “Uretritis en varones” en párrafos anteriores.

■ ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA (PID)**Aspectos microbiológicos**

Los agentes más implicados en PID aguda (infección que asciende desde el cuello uterino o la vagina hasta el endometrio, las trompas de Falopio o ambos órganos) incluye las causas primarias de la endocervicitis (como *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*); otros microorganismos (como *N. genitalium*, *Prevotella sp.*, peptoestreptococos, *E. coli*, *Haemophilus influenzae* y estreptococos del grupo B) causan 25 a 33% de los casos.

Epidemiología

En 2008 hubo 104 000 consultas médicas, causadas por PID, en Estados Unidos; cada año hay alrededor de 70 000 a 100 000 hospitalizaciones por esa causa.

- Entre los factores de riesgo de que surja PID están cervicitis, vaginosis bacteriana, antecedente de salpingitis o “duchas” vaginales recientes, menstruación y la colocación reciente de un dispositivo anticonceptivo intrauterino (IUD)
- El consumo de anticonceptivos orales disminuye el riesgo.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas iniciales dependen de la magnitud de propagación de la infección.

- *Endometritis*: desde el comienzo hay dolor en la línea media del abdomen y expulsión anormal de sangre por la vagina. El movimiento del cuadrante inferior, los anexos o el cuello uterino, o el dolor abdominal por rebote, son menos intensos en mujeres con endometritis sola que en aquellas que tienen también salpingitis.
- *Salpingitis*: las manifestaciones evolucionan desde la cervicitis mucopurulenta hasta la endometritis, para después causar dolor pélvico y abdominal en ambos cuadrantes inferiores causado por la salpingitis. En caso de surgir peritonitis aparecen náusea, vómito y se intensifica el dolor abdominal a la palpación.
- *Perihepatitis* (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis): se sabe que 3 a 10% de las mujeres muestran inicialmente dolor espontáneo y a la palpación de tipo pleurítico en la mitad superior del vientre, sensibilidad en el cuadrante superior derecho, por inflamación perihepática. Muchos casos son causados por salpingitis por clamidias.
- *Periapendicitis*: en promedio, 5% de las mujeres tienen serositis apendicular sin afectación de la mucosa intestinal, a consecuencia de salpingitis por gonococos o clamidias.

Diagnóstico

En la revisión con espéculo se advierten signos de cervicitis mucopurulenta en la mayoría de las mujeres con PID de origen gonocócico o por clamidias; por lo regular se identifican también, con la palpación y el movimiento, dolor del cuello uterino, del fondo del útero, dolor anormal en anexos o los tres tipos de molestias. Es importante estudiar por medio de NAAT todas las muestras endocervicales obtenidas con aplicador, en busca de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*.

TRATAMIENTO Enfermedad inflamatoria pélvica

- El tratamiento empírico de la PID debe emprenderse en mujeres jóvenes con actividad sexual o en otras que están en peligro de mostrar dicha entidad y que muestran dolor pélvico o de la zona baja del vientre sin otra explicación, y también dolor con el movimiento del cuello uterino, la matriz o anexos.
- Se considera la posibilidad de hospitalización cuando: 1) no hay certeza del diagnóstico ni se pueden descartar urgencias quirúrgicas; 2) la mujer está embarazada; 3) se sospecha la presencia de abscesos en el aparato genital de la mujer; 4) la enfermedad grave impide el tratamiento extrahospitalario; 5) la mujer tiene infección por VIH; 6) la persona no puede cumplir ni tolera el régimen extrahospitalario, o 7) la paciente no mejora con el tratamiento ambulatorio.
- *Régimen extrahospitalario o ambulatorio*: son eficaces la ceftriaxona (200 mg IM una vez) y además doxiciclina (100 mg VO cada 12 h por 14 días), y además metronidazol (500 mg VO cada 12 h por 14 días). Las mujeres tratadas en el esquema extrahospitalario deben ser revaloradas clínicamente en término de 72 h.
- *Regímenes parenterales*: el tratamiento parenteral con los regímenes que se muestran debe realizarse ≥ 48 h después de la mejoría clínica. Habrá que completar un ciclo de 14 días con doxiciclina (100 mg VO cada 12 h); si se utiliza el régimen con clindamicina la dosis es 450 mg VO cada 6 h.
 - Cefotetán (2 g IV cada 12 h), o cefoxitina (2 g IV cada 6 h), y además doxiciclina (100 mg por vías IV/VO cada 12 h).
 - Clindamicina (900 mg IV cada 8 h), y además gentamicina (dosis inicial de 2.0 mg/kg por vías IV/IM seguidas de 1.5 mg/kg cada 8 h).
- Es importante valorar a los varones cónyuges o compañeros, y tratarlos en forma empírica contra las infecciones por gonococos y clamidias.

Pronóstico

Las secuelas tardías incluyen infecundidad (11% después de un solo episodio de PID; 23% después de dos episodios, y 54% después de tres episodios o más); embarazo ectópico (incremento de siete veces en el riesgo); dolor pélvico crónico y salpingitis repetitiva.

■ LESIONES ULCEROSAS EN GENITALES

En Estados Unidos, las causas más frecuentes son herpes, sífilis y chancroide genitales. Véase el [cuadro 92-1](#) y las secciones sobre patógenos individuales, respecto a manifestaciones clínicas específicas. Las mujeres que tienen úlceras persistentes en genitales, que no muestran resolución con tratamiento antimicrobiano dirigido contra un síndrome particular, deben someterse a valoración serológica de VIH, si no se había realizado tal estudio. El tratamiento inmediato (antes de que se disponga de los resultados de las pruebas) suele ser apropiado para mejorar la respuesta, disminuir la posibilidad de transmisión y proteger a las mujeres que no volverán a las visitas de vigilancia.

■ PROCTITIS, PROCTOCOLITIS, ENTEROCOLITIS Y ENTERITIS**Aspectos microbiológicos y epidemiología**

La transmisión de HSV, *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* [que incluyen las cepas de linfogranuloma venéreo (LGV) de *C. trachomatis*] durante el coito anorrectal pasivo causa muchos casos de proctitis infecciosas en mujeres y varones que tienen relaciones sexuales

CUADRO 92-1 Características clínicas de las úlceras en genitales

Característica	Sífilis	Herpes	Chancroide	Linfogranuloma venéreo	Donovanosis
Período de incubación	9-90 días	2-7 días	1-14 días	3 días-6 semanas	1-4 semanas (incluso 6 meses)
Lesiones primarias tempranas	Pápula	Vesícula	Pústula	Pápula, pústula o vesícula	Pápula
Número de lesiones	Por lo común una	Múltiples	Por lo común múltiples, pero pueden coalescer	Por lo común una; a menudo no se le detecta a pesar de la linfadenopatía	Variable
Díámetro	5-15 mm	1-2 mm	Variable	2-10 mm	Variable
Bordes	Demarcados netamente, elevados, redondos u ovales	Eritematoso	"Socavados", irregulares y en "desgarradura"	Elevados, redondos u ovales	Elevados, irregulares
Profundidad	Superficiales o profundas	Superficial	Excavada	Superficial o profunda	Elevadas
Base	Lisa, no purulenta, relativamente avascular	Serosa, eritematosa no vascular	Purulenta, sangra fácilmente	Variable, no vascular	Roja y aterciopelada y sangra fácilmente
Induración	Firme	Ninguna	Blanda	Ocasionalmente firme	Firme
Dolor	Poco común	Duele frecuentemente al tacto	Por lo común duele mucho al tacto	Variable	Poco común
Linfadenopatía	Firme, no dolorosa al tacto, bilateral	Firme, dolorosa al tacto a menudo bilateral con el episodio inicial	Dolor al tacto, puede supurar, ser loculada y por lo común unilateral	Dolor al tacto, puede supurar, loculada y por lo común unilateral	Ninguna; pseudobubas

Con autorización de RM Ballard, en KK Holmes et al (eds): *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2008.

con otros varones (MSM). La proctocolitis de transmisión sexual suele provenir de la afectación por especies de *Campylobacter* o *Shigella*. En varones sin infección por VIH la enteritis suele ser atribuible a la infección por *Giardia lamblia*.

Manifestaciones clínicas

El dolor anorrectal y la expulsión de exudado mucopurulento y sanguinolento por esa vía sugiere proctitis o proctocolitis. Hay mayor posibilidad de que la proctitis ocasione tenesmo y estreñimiento, pero la proctocolitis y la enteritis más a menudo ocasionan diarrea.

- La proctitis por HSV y la proctocolitis por LGV causan dolor y fiebre intensos y manifestaciones de orden general.
- La radiculopatía de raíces sacras con retención de orina o disfunción del esfínter anal se acompañan de infección primaria por HSV.

Diagnóstico

Es importante practicar anoscopia para explorar la mucosa rectal y la presencia de exudado, y obtener muestras de este último, para el diagnóstico.

TRATAMIENTO Proctitis, proctocolitis, enterocolitis y enteritis

- Mientras se esperan los resultados, los pacientes deben recibir tratamiento empírico contra gonorrea y clamidiosis con ceftriaxona (125 mg IM una vez), seguida de doxiciclina (100 mg cada 12 h por siete días); se inicia el tratamiento contra sífilis o herpes, según esté indicado.

PATÓGENOS INDIVIDUALES

■ GONORREA

Aspectos microbiológicos

N. gonorrhoeae, el agente causal de la gonorrea; es un microorganismo no esporulado, no móvil, gramnegativo, que prolifera en forma aislada o en pares (como diplococo).

Epidemiología

Los 299 000 casos notificados en Estados Unidos en 2008 probablemente representan la mitad de la cifra real de enfermos (subnotificación), por el autotratamiento y el tratamiento inespecífico sin un diagnóstico basado en datos de laboratorio.

- En Estados Unidos, 40% de los casos notificados son de mujeres de 15 a 19 años y varones de 20 a 24 años.
- La gonorrea se transmite de varones a mujeres con mayor eficacia que la situación contraria, y 40 a 60% de la mujeres que se contagian de la enfermedad lo hacen durante un solo encuentro sexual sin protección, con un varón infectado. En promedio, 66% de todos los varones infectados no presentan síntomas.
- Las cepas farmacorresistentes muestran distribución amplia. La penicilina, ampicilina y tetraciclina ya no son fármacos fiables y tampoco se recomienda el uso sistemático de las fluoroquinolonas.

Manifestaciones clínicas

Salvo en el caso de la enfermedad diseminada, los sitios de infección reflejan característicamente zonas que intervienen en el contacto sexual.

- La *uretritis* y la *cervicitis* tienen un periodo de incubación de dos a siete días y 10 días, respectivamente. Véase antes para detalles.
- La *gonorrea anorrectal* causa proctitis aguda en mujeres (por el desplazamiento del exudado cervicouterino al recto) y también en MSM.
- La *gonorrea faríngea* suele ser poco intensa y asintomática y es consecuencia del sexo oral-genital (felación). Esta infección en general coexiste con la infección de genitales, muestra resolución espontánea y rara vez se transmite a los contactos sexuales.
- La *gonorrea oftálmica* por lo común es causada por autoinoculación y el cuadro inicial es con párpados muy inflamados, hiperemia, quemosis y secreción purulenta profusa.
- La *gonorrea en el embarazo* puede tener graves consecuencias para la gestante y el producto.
 - La salpingitis y la PID, acompañan a la pérdida fetal.
 - La enfermedad en el tercer trimestre puede ocasionar rotura duradera de membranas, parto prematuro, corioamnionitis, inflamación del cordón umbilical, y septicemia del neonato.
 - La *oftalmía del neonato* es la forma más común de gonorrea en recién nacidos; es evitable por medio de pomadas oftálmicas aplicadas en forma profiláctica (como las que contienen eritromicina o tetraciclina), pero el tratamiento obliga a usar antibióticos con acción sistémica.
- La *artritis gonocócica* es consecuencia de diseminación de los microorganismos por bacteriemia gonocócica. El cuadro inicial abarca la fase bacteriémica (relativamente rara) o aparece artritis supurada que afecta una o dos articulaciones (muy a menudo rodillas, muñecas, tobillos y codos) con tenosinovitis y lesiones cutáneas. Entre los factores de riesgo de que aparezca la enfermedad diseminada están la menstruación y las deficiencias de complemento del complejo de ataque de membrana (C5-C9).

Diagnóstico

Para el diagnóstico de la gonorrea se utiliza NAAT, cultivos y estudio microscópico (en busca de diplococos intracelulares) de muestras urogenitales. Un solo cultivo de la secreción endocervical posee sensibilidad de 80 a 90%.

TRATAMIENTO

Gonorrea

Consúltese el [cuadro 92-2](#).

■ INFECCIONES POR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Aspectos microbiológicos

C. trachomatis son bacterias intracelulares obligadas que se dividen en dos biovariedades: del tracoma y del linfogranuloma venéreo (LGV). La biovariedad del tracoma causa tracoma de ojos e infecciones urogenitales, en tanto que la del LGV origina linfogranuloma venéreo.

Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud estima que a nivel mundial cada año se producen >89 millones de casos de infecciones por *C. trachomatis*. Los 2 a 3 millones de casos anuales estimados que se producen en Estados Unidos hacen de esta infección la más notificada en ese país.

CUADRO 92-2 Tratamiento recomendado en infecciones gonocócicas: guías de los *Centers for Disease Control and prevention*, 2010

Entidad diagnóstica	Tratamiento más indicado ^a
Infección gonocócica no complicada del cuello uterino, la uretra, la faringe ^b o el recto	
Regímenes de primera línea	Ceftriaxona (250 mg IM en una dosis) <i>o</i> Cefixima (400 mg VO, en una dosis) y además Tratamiento contra <i>Chlamydia</i> si no se descarta la clamidiosis: Azitromicina (1 g VO, una dosis) <i>o</i>
Otros regímenes	Doxiciclina (100 mg VO cada 12 h por 7 días) Ceftizoxima (500 mg por vía IM, una dosis) <i>o</i> Cefotaxima (500 mg IM, una dosis) <i>o</i> Espectinomicina (2 g por vía IM, una dosis)^{c,d} <i>o</i> Cefotetán (1 g por vía IM, dosis única) y además probenecid (1 g VO, dosis única)^c <i>o</i> Cefoxitina (2 g IM, dosis única) y además probenecid (1 g VO, dosis única)^c
Epididimitis	Consúltese el texto y el cap. 130 , HPMI-18
PID	Consúltese el texto y el cap. 130 , HPMI-18
Conjuntivitis gonocócica en el adulto	Ceftriaxona (1 g por vía IM, dosis única) ^e
Oftalmía del neonato ^f	Ceftriaxona (25-50 mg/kg por vía IV, en dosis única que no exceda de 125 mg)
Infección gonocócica diseminada ^g	
Tratamiento inicial ^h	
Paciente que tolera los fármacos lactámicos β	Ceftriaxona (1 g IM o IV cada 24 h; recomendable) <i>o</i> Cefotaxima (1 g IV cada 8 h) <i>o</i> Ceftizoxima (1 g IV cada 8 h)

(continúa)

CUADRO 92-2 Tratamiento recomendado en infecciones gonocócicas: guías de los *Centers for Disease Control and prevention*, 2010
(Continuación)

Entidad diagnóstica	Tratamiento más indicado ^a
Pacientes alérgicos a los fármacos lactámicos β	Espectinomina (2 g por vía IM cada 12 h) ^d
Tratamiento de continuación	Cefixima (400 mg VO cada 12 h)
Meningitis o endocarditis	Ceftriaxona (1-2 g y por vía IV cada 12 h) ⁱ

^a Rara vez hay ineficacia real del tratamiento con el régimen recomendado, y tal situación obliga a emprender valoración en busca de reinfección o pensar en otra entidad diagnóstica.

^b La ceftriaxona es el único fármaco recomendable para tratar la infección faríngea.

^c En la actualidad no se dispone o son muy escasas en Estados Unidos las dotaciones de espectinomina, cefotetán y cefoxitina, que son fármacos alternativos.

^d La espectinomina puede ser ineficaz para tratar la gonorrea faríngea.

^e Además del lavado del ojo infectado, con solución salina (una vez).

^f Los regímenes profilácticos se exponen en el texto.

^g La hospitalización está indicada si no hay certeza del diagnóstico, si la persona muestra artritis franca con derrame, o si es imposible confiar en ella para que cumpla con el tratamiento.

^h Todos los regímenes iniciales deben continuarse 24 a 48 h después de que comience la mejoría clínica, y para esa fecha se puede cambiar a algunos de los regímenes de continuación para completar toda la semana de tratamiento antimicrobiano. Se inicia tratamiento contra la clamidiosis (como se señala en párrafos anteriores) si no se ha podido descartar dicha infección. Las fluoroquinolonas pueden constituir una opción si se ha corroborado por el cultivo del microorganismo causal, su susceptibilidad a antimicrobianos.

ⁱ La hospitalización está indicada para descartar meningitis o endocarditis sospechada. El tratamiento inicia en el hospital. Dura de 10-14 días en caso de meningitis y como mínimo cuatro semanas en caso de endocarditis.

Abreviaturas: VO, vía oral; IM, vía intramuscular; IV, vía intravenosa.

Manifestaciones clínicas

Se ha observado que 80 a 90% de las mujeres y >50% de los varones con infecciones de genitales por *C. trachomatis* no muestran síntomas, en tanto que otros tienen manifestaciones otológicas muy leves.

- Manifestaciones como uretritis, epididimitis, cervicitis, salpingitis, PID y proctitis se revisan en párrafos anteriores.
- La artritis reactiva (conjuntivitis, uretritis y cervicitis, artritis y lesiones mucocutáneas) se observan en 1 a 2% de los casos de NGU, de los cuales muchos son causados por *C. trachomatis*. Más de 80% de los pacientes tienen el fenotipo HLA-B27.
- El LGV es una enfermedad de transmisión sexual sistémica e invasora que en sujetos heterosexuales asume la forma inicial de linfadenopatía inguinal dolorosa e inicia dos a seis semanas después de una supuesta exposición. La periadenitis progresiva hace que surjan ganglios supurados y fluctuantes, y se produzcan múltiples fistulas húmedas. La resolución espontánea se produce después de varios meses. Véase cuadro 92-1 para más detalles clínicos.

Diagnóstico

Los métodos diagnósticos más indicados son los NAAT de orina o de material urogenital obtenido por aplicadores. Los estudios serológicos pueden ser útiles en el diagnóstico de LGV y neumonía neonatal causada por *C. trachomatis*, pero no son útiles para diagnosticar infecciones sin complicaciones en el aparato urogenital.

TRATAMIENTO Infecciones por *Chlamydia trachomatis*

- Consúltase “Síndromes específicos” en párrafos anteriores.
- La linfogranulomatosis venérea se trata con doxiciclina (100 mg VO cada 12 h) o eritromicina base (500 mg VO cada 6 h) por al menos tres semanas.

■ INFECCIONES POR MICOPLASMAS**Aspectos microbiológicos y epidemiología**

Los micoplasmas son los microorganismos vivos de menor tamaño conocidos, que no poseen una pared propia. *M. hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma parvum* y *U. urealyticum* ocasionan enfermedad del aparato urogenital. Tales microorganismos suelen estar presentes en la vagina de mujeres asintomáticas.

Manifestaciones clínicas

Los ureaplasmas son causa frecuente de NGU sin participación de *Chlamydia*. *M. hominis* y *M. genitalium* causan a veces PID; se ha dicho que *M. hominis* interviene en 5 a 10% de los casos de fiebre puerperal o después de aborto.

Diagnóstico

El método más usado para detectar micoplasmas urogenitales es la reacción en cadena de polimerasa (PCR); es posible realizar cultivos, pero se realizan más bien en laboratorios especializados. Los estudios serológicos no son útiles.

TRATAMIENTO Infecciones por micoplasmas

Las recomendaciones para tratar NGU y PID señaladas en párrafos anteriores también son válidas contra los micoplasmas de genitales.

■ SÍFILIS**Aspectos microbiológicos y epidemiología**

Treponema pallidum subespecie *pallidum* (el microorganismo causal de la sífilis), es una espiroqueta fina con cuerpo rodeado por una membrana citoplásmica trilaminar. Los humanos constituyen el hospedador natural único y es imposible cultivar *in vitro* dicha espiroqueta.

- La enfermedad se contagia por contacto sexual con lesiones infectantes (chancro, placas en mucosa, erupción cutánea, condiloma plano); es menos frecuente el contagio extrasexual, por medio de contacto personal muy cercano, infección en útero, transfusión de sangre y trasplante de órganos.
- Cada año se producen casi 12 millones de infecciones nuevas en el mundo.
 - En Estados Unidos, en el año 2000 se notificaron 31 575 casos.
 - Los casos notificados de sífilis primaria y secundaria en combinación (que denotan mejor la actividad de la enfermedad) aumentaron desde <6 000 en 2000 a 13 500 en 2008, y el trastorno afectó más bien a varones homosexuales, de los cuales muchos también tenían infección por VIH.
- Se sabe que 33 a 50% de los contactos sexuales de personas con sífilis infectante se infectan (cifra importante para tratar a todos los contactos sexuales de exposición reciente).

Patogenia

T. pallidum penetra las membranas mucosas intactas o con excoriaciones microscópicas, y en término de horas llega a los vasos linfáticos y la sangre hasta producir una infección de orden general y focos metastásicos. La lesión primaria (chancro) surge en el sitio de la inoculación en término de cuatro a seis semanas y cura en forma espontánea. Las manifestaciones generalizadas de parénquimas, de orden general y mucocutáneas de la sífilis secundaria surgen seis a ocho semanas después, pese a los altos títulos de anticuerpos, para ceder en cuestión de dos a seis semanas. Luego de un periodo de latencia, 33% de personas sin tratamiento terminan por mostrar la enfermedad terciaria (gomas sífilíticas, enfermedad cardiovascular o neurológica).

Manifestaciones clínicas

La sífilis evoluciona en tres fases con cuadros clínicos diferentes.

- **Sífilis primaria:** el signo característico es el chancro en el sitio de la inoculación (pene, recto, conducto anal, boca, cuello uterino o labios mayores), pero suele pasar inadvertido. Consúltase el cuadro 92-1 para detalles clínicos. La adenopatía regional puede persistir mucho después de que desapareció el chancro.
- **Sífilis secundaria:** las manifestaciones proteiformes de la fase secundaria incluyen lesiones mucocutáneas y linfadenopatía generalizada no dolorosa.
 - Las lesiones en la piel suelen ser sutiles, pero a menudo surgen máculas no pruriginosas de color rojo pálido o rosa, distribuidas ampliamente en el tronco y extremidades, incluidas las palmas y las plantas.
 - En las zonas intertriginosas o húmedas las pápulas se agrandan y muestran erosión hasta ocasionar lesiones amplias muy infectantes llamadas *condilomas planos*.
 - A veces hay erosiones superficiales de mucosas (*placas mucosas*) y síntomas de orden general (faringitis, fiebre, malestar general).
 - Entre los hallazgos menos frecuentes están hepatitis, nefropatía, artritis y manifestaciones oculares (como neuritis óptica, uveítis anterior, o iritis).
- **Sífilis latente:** las personas sin manifestaciones clínicas pero positividad en los estudios serológicos de sífilis tienen enfermedad latente. La sífilis *latente temprana* se limita al primer año después de la infección, en tanto que la forma *latente tardía* se define como la que dura ≥ 1 año (o se desconoce la duración).
- **Sífilis terciaria:** las formas clásicas de la sífilis terciaria comprenden alteraciones neurosífilíticas, sífilis cardiovascular y gomas.
 - La *neurosífilis* constituye un continuo: en fase temprana después de la infección la enfermedad es asintomática pero evoluciona poco a poco hasta llegar a la paresia general y la tabes dorsal. La enfermedad sintomática tiene tres cuadros iniciales principales, que en la actualidad son raros (excepto en personas con infección avanzada por VIH). Al inicio, la sífilis *meníngea* se presenta con cefalea, náusea, vómito, rigidez del cuello, afectación de algún par craneal, convulsiones y cambios en el estado psíquico en término de un año de la infección. La sífilis *meningovascular* puede surgir incluso 10 años después de la infección, en forma de un pródromo encefalítico subagudo al que sigue un síndrome vascular progresivo gradual. La afectación *parenquimatosa* aparece alrededor de los 20 años en el caso de la paresia general y 25 a 30 años, en el de la tabes dorsal. Un recurso general para identificar la paresia es: personalidad, afectos, reflejos (hiperactivo), ojo (pupilas de Argyll Robertson que reaccionan a la acomodación pero no a la luz), nivel sensitivo (impresión sensitiva falsa, ideas delirantes, alucinaciones); intelecto (deterioro de la memoria reciente y orien-

tación, juicio crítico, cálculos y compenetración interior) y el habla. La tabes dorsal es la desmielinización de las columnas posteriores de la médula, las raíces dorsales y los ganglios de dichas raíces, con una marcha atáxica de base amplia y golpeteo del pie contra el piso; parestesias, perturbaciones vesicales; impotencia, arreflexia y pérdida de la posición con dolor profundo y sensaciones de calor.

- La *sífilis cardiovascular* aparece en casi 10% de las personas no tratadas, 10 a 40 años después de la infección. La endarteritis obliterante de los *vasa vasorum* que nutren con sangre a los grandes vasos causa aortitis, reflujo aórtico, aneurisma sacciforme y estenosis de orificios coronarios.
- Los *gomas* suelen ser lesiones solitarias que presentan inflamación granulomatosa con necrosis central. Los sitios frecuentes en que aparecen son la piel y el sistema osteomuscular; sin embargo pueden afectar cualquier órgano (incluido el cerebro).
- *Sífilis congénita*: La sífilis se transmite durante todo el embarazo, pero la enfermedad del feto se manifiesta sólo después del cuarto mes de gestación. En toda embarazada se practican pruebas en busca de sífilis desde el inicio de la gestación.

Diagnóstico

Los elementos fundamentales del diagnóstico son las pruebas serológicas (treponémicas y no treponémicas); los cambios en los títulos de anticuerpos también pueden utilizarse para vigilar en forma seriada la respuesta al tratamiento.

- Los métodos serológicos no treponémicos que miden anticuerpos IgG e IgM contra el complejo antigénico de cardioplipina-lecitina-colesterol [p. ej., reagina plasmática rápida (RPR), del *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL)] son recomendables para la detección temprana o cuantificación de anticuerpos séricos. Después del tratamiento de la sífilis temprana se considera como respuesta adecuada, la disminución persistente del título ≥ 4 tantos.
- Se utilizan las pruebas treponémicas, incluida la técnica de aglutinación (como la prueba Serodia TP-PA) y la prueba fluorescente de absorción de anticuerpos antitreponémicos (FTA-ABS) para confirmar los resultados de estudios no treponémicos. Los resultados siguen siendo positivos incluso después del tratamiento fructífero.
- La punción lumbar (LP) es recomendable en pacientes con sífilis y signos y síntomas neurológicos; RPR o título de VDRL $\geq 1:32$ o sospecha de ineficacia terapéutica o en el caso de pacientes infectados de VIH, con recuento de linfocitos T CDR+ < 350 células/ μ l.
 - El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) señala pleocitosis (> 5 leucocitos/ μ l) y mayores concentraciones proteínicas (> 45 mg/100 ml). La positividad del VDRL en el LCR es específica pero no sensible; FTA no absorbida es sensible pero no específica. FTA no absorbida negativa descarta neurosífilis.
- En personas con sífilis se realizan valoraciones en busca de enfermedad por VIH.

TRATAMIENTO Sífilis

- Véase el **cuadro 92-3** respecto a recomendaciones terapéuticas.
- La reacción de Jarisch-Herxheimer es un fenómeno impresionante contra el tratamiento y es más frecuente cuando éste inicia en el caso de la sífilis primaria (en promedio, 50% de los pacientes) o secundaria (casi 90%). La reacción se acompaña de fiebre, escalofríos, mialgias, taquicardia, cefalea, taquipnea y vasodilatación. Las manifestaciones ceden en término de 12 a 24 h sin tratamiento.

CUADRO 92-3 Recomendaciones para el tratamiento de la sífilis^a

Etapa de la sífilis	Pacientes no alérgicos a la penicilina	Pacientes con alergia confirmada a la penicilina ^b
Primaria, secundaria o latente temprana	<i>LCR normal o no examinado:</i> penicilina G benzatínica [1 dosis por vía IM de 2.4 millones de unidades (mU)]. <i>LCR anormal:</i> tratar igual que en la neurosífilis.	<i>LCR normal o no examinado:</i> clorhidrato de tetraciclina (500 mg VO c/6 h) o doxiciclina (100 mg VO c/12 h) durante 2 semanas. LCR anormal: tratar de igual manera que la neurosífilis.
Latente tardía (o latente de duración incierta), forma cardiovascular o terciaria benigna	<i>LCR normal o no examinado:</i> penicilina G benzatínica [2.4 millones de unidades (mU) por vía IM cada semana durante 3 semanas]. <i>LCR anormal:</i> tratar igual que la neurosífilis.	<i>LCR normal y pacientes sin infección por VIH:</i> clorhidrato de tetraciclina (500 mg VO c/6 h) o doxiciclina (100 mg VO c/12 h) por 4 semanas. <i>LCR normal y paciente infectado por VIH:</i> desensibilización y tratamiento con penicilina si no hay seguridad de que el paciente cumpla las órdenes médicas. LCR anormal: tratar igual que la neurosífilis.
Neurosífilis (asintomática o sintomática)	Penicilina G cristalina acuosa (18-24 mU/día IV, aplicada en dosis de 3-4 mU c/4 h o goteo continuo) por 10-14 días. <i>o</i> Penicilina G procaínica acuosa (2.4 mU/día IM) y además, probenecid VO (500 mg c/6 h), ambos por 10-14 días.	Desensibilización y tratamiento con penicilina. ^c
Sífilis en el embarazo	Según la etapa.	Desensibilización y tratamiento con penicilina.

^a Consúltense el cuadro 169-1 en HPML-18 y el texto respecto a indicaciones para el examen del LCR.

^b Se debe a la resistencia corroborada a macrólidos por parte de muchas cepas de *T. pallidum* en Estados Unidos, Europa y China; por esa razón habrá que utilizar azitromicina con cautela, sólo cuando es imposible el tratamiento con penicilina o doxiciclina. La azitromicina no debe utilizarse en varones homosexuales o en embarazadas.

^c Datos escasos sugieren que puede utilizarse ceftriaxona (2 g/día IM o IV durante 10-14 días); sin embargo, es posible la reactividad cruzada entre la penicilina y la ceftriaxona.

Abreviaturas: mU, millón de unidades; VO, vía oral; IM o IV, vías intramuscular o intravenosa.

Fuente: autorización de 2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention.

- La respuesta al tratamiento se vigila por medio de cuantificación de los títulos de RPR o VDRL a los 6 y 12 meses en la sífilis primaria y en la secundaria; y a los 6, 12 y 24 meses en la enfermedad terciaria o en la forma latente.
 - Los pacientes infectados por VIH deben someterse a nuevos estudios serológicos a los 3, 6, 9, 12 y 24 meses, sea cual sea la etapa de la sífilis.
 - Se considera repetir el tratamiento si las repuestas serológicas no son adecuadas (disminución persistente ≥ 4 tantos), o si persisten los signos clínicos o reaparecen. En los pacientes con tales características se examina el LCR, y si es anormal, se inicia el tratamiento correspondiente a neurosífilis, y el tratamiento de la forma latente tardía si dicho líquido es normal.
 - En la neurosífilis tratada se cuantifica cada seis meses el número de células en el LCR, hasta que sea normal. En pacientes sin infección por VIH tratados adecuadamente, la pleocitosis o incremento del número de células en el LCR, disminuye a lo normal en cuestión de 3 a 12 meses.

■ INFECCIONES POR VIRUS DEL HERPES SIMPLE

Aspectos microbiológicos y epidemiología

El virus del herpes simple es una partícula lineal de DNA de doble cadena con dos subtipos (HSV-1 y HSV-2).

- La exposición a HSV en superficies mucosas o zonas excoriadas de la piel permite la penetración del virus a las células de la epidermis y la dermis, su réplica, la penetración en las neuronas y la propagación en las neuronas y la distribución “centrífuga” por todo el cuerpo.
- Más de 90% de los adultos norteamericanos tiene anticuerpos contra HSV-1, el cumplir 40 años; 15 a 20% de la población tiene anticuerpos contra HSV-2.
- El estado de portador no identificado de HSV-2 y la reactivación asintomática frecuente del virus del aparato genital inducen la propagación ininterrumpida de la enfermedad por HSV.
- Las lesiones en genitales causadas por HSV-1 tienen índices de recidiva menores en el primer año (en promedio, 55%) de las causadas por HSV-2 (casi 90%).

Manifestaciones clínicas

Consúltese el cuadro 92-1 en busca de detalles clínicos. Los episodios iniciales del herpes genital por HSV-1 y HSV-2 son similares en sus manifestaciones y pueden acompañarse de fiebre, cefalea, malestar general y mialgias. Más de 80% de las mujeres con herpes genital primario muestran afectación del cuello uterino o de la uretra. Los síntomas locales comprenden dolor, disuria, secreción vaginal y uretral y dolor de ganglios linfáticos inguinales a la palpación.

Diagnóstico

El método diagnóstico más preciso es aislar HSV en cultivo hístico o demostrar sus antígenos o su DNA en material de raspado de lesiones. Se ha utilizado cada vez más la PCR para detectar DNA de HSV y es más sensible que el cultivo de material obtenido de mucosas. Se ha descrito en detalle la tinción de material de raspado de la base de la lesión con tinciones de Wright, Giemsa (preparación de Tzanck) o Papanicolaou para detectar células gigantes o inclusiones intranucleares, pero muchos clínicos no tienen experiencia ni capacidad para realizarlas, y aún más, ellas no diferencian entre HSV y VZV.

TRATAMIENTO**Infecciones en genitales por HSV**

- *Primeros episodios*: por vía oral son eficaces el aciclovir (400 mg cada 8 h); el valaciclovir (1 g cada 12 h) o el famciclovir (250 mg cada 12 h) por siete a 14 días.
- *Episodios recurrentes sintomáticos*: son eficaces el aciclovir VO (800 mg cada 8 h por dos días); el valaciclovir (500 mg cada 12 h por tres días), o el famciclovir (750 o 1 000 mg cada 12 h por 1 día; 1 500 mg una vez o 500 mg inmediatamente, seguidos de 250 mg cada 12 h por tres días) para acortar eficazmente la duración de la lesión.
- *Supresión de episodios recurrentes*: por vía oral se administran aciclovir (400-800 mg cada 12 h) o valaciclovir (500 mg diariamente). Las personas que tengan >9 episodios por año deben ingerir valaciclovir (1 g diariamente o 500 mg cada 12 h) o famciclovir (250-500 mg cada 12 h). El valaciclovir diariamente al parecer es más eficaz para disminuir la dispersión subclínica de virus, que el famciclovir diario.

■ CHANCROIDE (INFECCIÓN POR *HAEMOPHILUS DUCREYI*)

H. ducreyi es el agente etiológico del chancroide, infección de transmisión sexual que se caracteriza por úlceras en genitales y adenitis inguinal; constituye un grave problema de salud en países en desarrollo, por sus complicaciones directas y su intervención para incrementar la eficiencia de la transmisión y el grado de susceptibilidad a la infección por VIH. Consúltese el cuadro 92-1 en busca de detalles clínicos. La identificación de *H. ducreyi* en cultivo del material de lesiones confirma el diagnóstico; comienza a popularizarse la PCR.

TRATAMIENTO**Chancroide (infección por *Haemophilus ducreyi*)**

- En Estados Unidos los regímenes recomendados por los CDC incluyen azitromicina VO (1 g una vez), ciprofloxacino (500 mg cada 12 h por tres días), la administración IM de ceftriaxona (250 mg una vez) y la eritromicina base (500 mg VO tres veces al día durante una semana).
- Identificar y tratar a los compañeros sexuales con quienes hubo relación en los 10 días anteriores al comienzo de los síntomas, independientemente de los síntomas.

■ DONOVANOSIS (INFECCIÓN POR *KLEBSIELLA GRANULOMATIS*)**Aspectos microbiológicos y epidemiología**

La donovanosis, conocida también como *granuloma inguinal* es causado por *Klebsiella granulomatis*. La infección es endémica de Papúa-Nueva Guinea, parte del sur de África, India, la Guyana Francesa, Brasil y comunidades de aborígenes en Australia; en Estados Unidos se han notificado pocos casos.

Manifestaciones clínicas

Consúltese el cuadro 92-1 para detalles clínicos. Se han descrito cuatro tipos de lesiones: 1) la clásica lesión ulcerogranulomatosa que sangra fácilmente cuando se le toca; 2) una úlcera hipertrófica o verrugosa con bordes elevados irregulares; 3) una úlcera necrótica fétida que causa destrucción hística, y 4) una lesión esclerótica o cicatrizal con tejido fibroso y cicatrizal. En 90% de los pacientes hay afectación de genitales, y de la región inguinal en 10%.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se basa en la identificación de los típicos cuerpos de Donovan (quistes intracitoplásmicos gramnegativos llenos de cuerpos que se tiñen fuertemente y que pue-

den tener una imagen de “alfiler de seguridad”) dentro de grandes mononucleares en extensiones de material de las lesiones o muestras de biopsia. También se realiza PCR. Es importante tratar a los pacientes con azitromicina (1 g el primer día para seguir con 500 mg diariamente por siete días o 1 g cada semana por cuatro semanas); otro esquema consiste en un ciclo de 14 días con doxiciclina (100 mg cada 12 h); trimetoprim-sulfametoxazol (960 mg cada 12 h); eritromicina (500 mg cada 6 h) o tetraciclina (500 mg cada 6 h). Si se selecciona alguno de los regímenes de 14 días de tratamiento habrá que vigilar a los pacientes hasta que hayan curado del todo las lesiones.

■ INFECCIONES POR EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (HPV)

Aspectos microbiológicos

Los virus de papiloma son virus sin cubierta con un genoma de DNA circular de doble cadena. Se han identificado más de 100 tipos de HPV y los tipos individuales se acompañan de manifestaciones clínicas específicas. Por ejemplo, HPV de tipos 16, 18, 31, 33 y 45 son los que guardan un vínculo más importante y neto con el cáncer cervicouterino y los tipos 6 y 11 de HPV causan verrugas anogenitales (*condilomas acuminados*). Casi todas las infecciones, incluidas las de los tipos oncogénos, ceden por sí solas.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la infección por HPV dependen del sitio de las lesiones y del tipo del virus patógeno. El periodo de incubación suele ser de tres a cuatro meses, pero puede durar incluso dos años.

- Las verrugas (incluidas las plantares) tienen el aspecto de lesiones exofíticas de color pardo o de color de la carne, con pápulas hiperqueratóticas.
- Las verrugas anogenitales suelen aparecer en el cuerpo del pene (en varones circuncidados), en el meato uretral y en la región perianal (en personas que practican el coito anal pasivo) y pueden abarcar la vagina y el cuello uterino.

Diagnóstico

Las verrugas visibles se diagnostican exactamente por datos de la anamnesis y la exploración física solos. La colposcopia es muy útil para valorar las lesiones vaginales y cervicouterinas y el diagnóstico se facilita aplicando solución de ácido acético al 3 a 5%.

- En las extensiones de Papanicolaou de material cervical o anal obtenido por raspadura se identifican signos citológicos de infección por HPV.
- La detección de ácido nucleico de HPV (por PCR o una técnica de captura-híbrida) es el método de detección más específico y sensible.

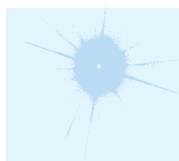
TRATAMIENTO Infecciones por virus de papiloma humano

- Muchas lesiones muestran resolución espontánea. El tratamiento actual no es totalmente eficaz y algunos fármacos causan efectos secundarios.
 - El tratamiento administrado por el personal asistencial incluye crioterapia, resina de podofilina (10 a 25%) aplicada cada semana por un total de cuatro semanas; aplicación semanal de ácido tricloroacético o bicloroacético (80 a 90%); ablación quirúrgica; interferón intralesional o cirugía con láser.
 - El tratamiento por el propio paciente incluye la aplicación de podofilox (solución al 0.5% o gel dos veces al día por tres días; el tratamiento anterior se repite incluso cuatro veces, con un lapso de cuatro días entre uno y otro tratamientos) o imiquimod (crema al 5% aplicada tres veces/semana incluso por 16 semanas).

Prevención

Se cuenta en el comercio con una vacuna cuadrivalente (Gardasil, Merck) que contiene los tipos 6, 11, 16 y 18 de HPV, y otra vacuna bivalente que contiene los tipos 16 y 18. Se recomienda el uso de cualquiera de las dos para mujeres de nueve a 26 años de edad y pueden utilizarse en varones de 9 a 26 años de edad.

- HPV de tipos 6 y 11 causa 90% de las verrugas anogenitales y HPV de tipo 16 o 18 produce 70% de los cánceres cervicouterinos.
- Dado que 30% de los cánceres cervicouterinos son causados por tipos de HPV no incluidos en ninguna de las dos vacunas, en la actualidad no se recomienda cambio alguno en los programas de detección clínica de cáncer.



Para una revisión más detallada, véase Marrazzo JM, Holmes KK: Infecciones de transmisión sexual: resumen y estudio clínico, cap. 130, p. 1095; Ram S, Rice PA: Infecciones gonocócicas, cap. 144, p. 1220; Murphy TF: Infecciones por *Haemophilus* y *Moraxella*, cap. 145, p. 1228; O'Farrell N: Donovanosis, cap. 161, p. 1320; Lukehart SA: Sífilis, cap. 169, p. 1380; Hardy RD: Infecciones por micoplasmas, cap. 175, p. 1417; Gaydos CA, Quinn TC: Infecciones por clamidias, cap. 176, p. 1421; Corey L: Infecciones por virus del herpes simple, cap. 179, p. 1453; y Reichman RC: Infecciones por virus del papiloma humano, cap. 185, p. 1481, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 93

Infecciones de la piel, partes blandas, articulaciones y huesos



INFECCIONES DE PIEL Y PARTES BLANDAS

Las infecciones de las partes blandas se diagnostican más bien por los datos de la anamnesis cuidadosa (p. ej., evolución cronológica, viajes, exposición a animales, mordeduras, traumatismos, entidades médicas primarias) y la exploración física detenida (aspecto de las lesiones y su distribución). El tratamiento de las infecciones comunes de la piel (dermatosis) se resume en el [cuadro 93-1](#); el tratamiento parenteral por lo regular se continúa hasta que hayan mejorado los signos y síntomas de orden general. Los tipos de lesiones cutáneas incluyen las siguientes:

1. **Vesículas:** surgen por proliferación de los microorganismos, por lo común los virus, dentro de la epidermis (como el caso de VZV, HSV, virus coxsackie, poxvirus y *Rickettsia akari*).
2. **Ampolla o flictena:** causada por microorganismos toxígenos. Entidades diferentes afectan niveles cutáneos distintos; por ejemplo, el síndrome de epidermólisis estafilocócica aguda o de “piel escaldada” y la necrólisis epidérmica tóxica hacen que se desprendan el estrato córneo y el estrato germinativo, respectivamente. Las ampollas también aparecen en la fascitis necrosante, la gangrena gaseosa e infecciones por *Vibrio vulnificus*.

CUADRO 93-1 Tratamiento de las infecciones más comunes de la piel

Diagnóstico/ Entidad patológica	Tratamiento primario	Tratamiento alternativo	Consúltese también capítulos de HPMI-18
Mordedura de animal (profilaxis o infección temprana) ^a	Amoxicilina/clavulato, 875/125 mg PO c/12 h	Doxiciclina, 100 mg PO c/12 h	e24
Mordedura de animal ^a (infección establecida)	Ampicilina/sulbactam, 1.5-3 g IV c/6 h	Clindamicina, 600-900 mg IV c/8 h, <i>y además</i> Ciprofloxacino, 400 mg IV c/12 h <i>o</i> Cefoxitina, 2 g IV c/6 h	e24
Angiomatosis bacilar	Eritromicina, 500 mg PO c/6 h	Doxiciclina, 100 mg PO c/12 h	160
Herpes simple (genital primario)	Aciclovir, 400 mg PO c/8 h durante 10 días	Famciclovir, 250 mg PO c/8 h por 5-10 días <i>o</i> Valaciclovir, 1 000 mg PO c/12 h por 10 días	179
Herpes zoster (hospedador inmunocompetente >50 años de vida)	Aciclovir, 800 mg PO cinco veces al día por 7-10 días	Famciclovir, 500 mg PO c/8 h por 7-10 días <i>o</i> Valaciclovir, 1 000 mg PO c/8 h por 7 días	180
Celulitis (estafilocócica o estreptocócica ^{b,c})	Nafcilina u oxacilina, 2 g por vía IV c/4-6 h	Cefazolina, 1-2 g IV c/8 h <i>o</i> Ampicilina/sulbactama, 1.5-3 g IV c/6 h, <i>o</i> Eritromicina, 0.5-1 g IV c/6 h, <i>o</i> Clindamicina, 600-900 mg IV c/8 h	135, 136
Infección cutánea por MRSA ^d	Vancomicina, 1 g IV c/12 h	Linezolida, 600 mg IV c/12 h	135

(continúa)

CUADRO 93-1 Tratamiento de las infecciones más comunes de la piel
(Continuación)

Diagnóstico/ Entidad patológica	Tratamiento primario	Tratamiento alternativo	Consúltese también capítulos de HPML-18
Fascitis necrosante (estreptococo del grupo A ^b)	Clindamicina, 600- 900 mg IV c/6-8 h <i>y además</i> Penicilina G, 4 millo- nes de unidades IV q 4 h	Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h, <i>y además</i> Cefalosporina (primera o segun- da generación)	136
Fascitis necrosante (aerobios y anaero- bios en combina- ción)	Ampicilina, 2 g IV c/4 h, <i>y además</i> Clindamicina, 600- 900 mg IV c/6-8 h <i>y además</i> Ciprofloxacino, 400 mg IV c/6-8 h	Vancomicina, 1 g IV c/6 h <i>y además</i> Metronidazol, 500 mg IV c/6 h <i>y además</i> Ciprofloxacino, 400 mg IV c/6-8h	164
Gangrena gaseosa	Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8h <i>y además</i> Penicilina G, 4 millones de unidades IV c/4-6 h	Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h <i>y además</i> Cefoxitina, 2 g IV c/6 h	142

Nota: Por lo común se recurre al tratamiento parenteral hasta que se logra mejoría de los signos y síntomas de orden general.

^a *Pasteurella multocida*, especie que por lo común está presente en las mordeduras de perros y gatos, es resistente a cefalexina, ciclosporina, clindamicina y eritromicina. *Eikenella corrodens*, bacteria que suele estar presente en las mordeduras de humanos, es resistente a clindamicina, penicilinas resistentes a penicilinasas, y metronidazol, pero es sensible a trimetoprim-sulfametoxazol y a las fluoroquinolonas.

^b La frecuencia de resistencia del *Streptococcus* del grupo A a la eritromicina suele ser de 5%, en promedio, en Estados Unidos, pero en otros países ha alcanzado niveles de 70-100%. Muchos (no todos) de los estreptococos del grupo A resistentes a eritromicina son susceptibles a la clindamicina. Se sabe que 90-95% de las cepas de *Staphylococcus aureus* son sensibles a la clindamicina.

^c Las infecciones nosocomiales graves por *S. aureus* o las de origen comunitario con el mismo microorganismo que no mejoran con los antibióticos β -lactámicos recomendados en este cuadro, pueden ser causadas por cepas resistentes a la meticilina, lo cual obliga a cambiar a vancomicina o linezolid.

^d Algunas cepas de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) conservan su sensibilidad a la tetraciclina y al trimetoprim-sulfametoxazol. Tratamientos alternativos contra MRSA son daptomicina (4 mg/kg IV c/24 h) o tigeciclina (dosis inicial de 100 mg seguidas de 50 mg por vía IV c/12 h).

Abreviaturas: PO, vía oral; IV, vía intravenosa; IM, vía intramuscular.

3. **Costras:** el impétigo causado por *Streptococcus pyogenes* (impétigo contagioso) o por *Staphylococcus aureus* (impétigo ampollar) suele comenzar por una fase ampollosa antes de que aparezca la costra pardo-dorada. Las costras también aparecen en algunas micosis sistémicas, infecciones dermatofíticas y micobacteriosis cutánea. Es importante identificar el impétigo contagioso, por su relación con la glomerulonefritis postestreptocócica.
4. **Foliculitis:** infección localizada de los folículos pilosos que suele ser causada por *S. aureus*. La “foliculitis por agua caliente” es un cuadro difuso causado por *Pseudomonas aeruginosa*. Los esquistosomas aviarios de agua dulce originan una reacción alérgica después de penetrar en los folículos capilares que ocasiona la llamada “sarna de los nadadores”.
5. **Pápulas y nódulos:** lesiones elevadas de la piel que aparecen en formas diferentes y pueden ser causadas por *Bartonella* (linforreticulosis benigna y angiomatosis bacilar); *Treponema pallidum*, virus de papiloma humano, micobacterias y helmintos.
6. **Úlceras, con escaras o sin ellas:** pueden ser causadas por carbunco cutáneo, tularemia ulceroganglionar, peste y micobacteriosis. Las lesiones ulceradas en los genitales pueden ser causadas por chancroide (dolorosas) o sífilis (indoloras).
7. **Erisipelas:** hinchazón rojiza intensa de la cara o las extremidades de inicio súbito con bordes indurados y definidos, dolor intenso y evolución rápida. La causa es *S. pyogenes*.

■ CELULITIS

- **Patogenia** Las bacterias penetran en la epidermis por medio de “fisuras” en la piel, en forma accidental (como cortes, excoriaciones, quemaduras) o yatrógenas (como incisiones quirúrgicas, introducción de catéteres IV). El área en expansión del eritema puede ser causada por las toxinas extracelulares, la respuesta inmunitaria del hospedador o ambos factores, y no el número cada vez mayor de bacterias.
- **Aspectos microbiológicos** Los agentes causales incluyen la flora comensal (como *S. aureus*, *S. pyogenes*) o una gran variedad de flora exógena; con esta última, los datos detallados de la anamnesis y los epidemiológicos permiten identificar la causa.
 - Ejemplos de bacterias exógenas que causan celulitis son los siguientes: *Pasteurella multocida* después de mordedura de un gato o un perro; *Capnocytophaga canimorsus* después de mordedura de un perro; *Eikenella corrodens* después de mordedura de humano; *P. aeruginosa*, junto con el ectima gangrenoso en individuos neutropénicos, una lesión penetrante (pinchazo de un clavo) o foliculitis por agua caliente; *Aeromonas hydrophila* después de un desgarró dentro de agua dulce o *Erysipelothrix rhusiopathiae* después de estar en contacto con cerdos y peces domésticos.
- **Manifestaciones clínicas** Este trastorno inflamatorio agudo de la piel se caracteriza por dolor localizado, eritema, hinchazón y calor.
 - La celulitis causada por *S. aureus* suele propagarse desde un punto central de la infección localizada, como un absceso o un cuerpo extraño infectado.
 - *S. pyogenes* causa un proceso difuso de propagación rápida, a menudo con fiebre y linfangitis.
- **Diagnóstico** Por medio de tinción de Gram y cultivo se puede identificar el microorganismo causal si existen drenaje, una herida abierta o una “puerta” neta de penetración. La aspiración o el material de biopsia del borde principal del tejido celulítico confirma el diagnóstico sólo en 20% de los casos.

- **Tratamiento** Consúltense el cuadro 93-1.

■ FASCITIS NECROSANTE

- **Patogenia** La infección, manifiesta o inadvertida es consecuencia de la pérdida de la integridad de la piel o de las barreras mucosas y a veces surge en casos de cáncer, un divertículo, hemorroides o una grieta anal.
 - En el caso de infecciones sin una puerta neta de entrada, según se piensa, la bacteriemia transitoria “siembra” sitios en que han ocurrido traumatismos no penetrantes (como contusiones, distensión muscular).
 - La infección se propaga hasta la aponeurosis profunda y por planos aponeuróticos a través de conductos venosos y linfáticos.
- **Aspectos microbiológicos** La fascitis necrosante es causada por *S. pyogenes* bacterias anaeróbicas y aeróbicas combinadas o *Clostridium perfringens*; las cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA) que generan la leucocidina de Panton-Valentine, según reportes, constituyen una causa ocasional.
- **Manifestaciones clínicas** La evolución cronológica de las manifestaciones cutáneas (p. ej., ampollas violáceas; piel necrótica y friable; induración; edema pardo) depende de que la infección haya iniciado en plano superficial (inicio rápido) o en estructuras más profundas (inicio más lento).
 - Al principio de la evolución de la enfermedad, los únicos signos pueden ser dolor intenso y fiebre inexplicable.
 - La trombosis de los vasos sanguíneos en las papilas dérmicas origina isquemia de nervios periféricos y anestesia de la zona afectada.
 - En etapas posteriores el aspecto del enfermo es de un cuadro tóxico y a menudo aparecen choque e insuficiencia de múltiples órganos.
- **Diagnóstico** El diagnóstico se basa en el cuadro clínico inicial; otros hallazgos pueden incluir el gas detectado en tejidos profundos por estudios imagenológicos (en particular por especies de clostridios, pero rara vez por *S. pyogenes*) y concentraciones muy altas de creatina fosfocinasa en suero (en el caso de que también aparezca miositis).
- **Tratamiento** Es esencial la exploración quirúrgica de urgencia hasta la aponeurosis profunda y los músculos, con eliminación del tejido necrótico. En el cuadro 93-1 se plantean recomendaciones para la antibioticoterapia coadyuvante.

■ MIOSITIS/MIONECRISIS

- **Manifestaciones clínicas y aspectos microbiológicos** Las infecciones que afectan los músculos tienen manifestaciones diversas según su origen.
 - *Miositis*: puede ser causada por bacterias (clostridios, estreptococos); virus (virus de influenza, de dengue o coxsackie), o parásitos (*Trichinella*, *Taenia solium*, *Toxoplasma*). El cuadro suele manifestarse por mialgias pero el dolor puede ser intenso en la afectación por virus coxsackie, *Trichinella* e infecciones bacterianas.
 - *Piomiositis*: infección muscular localizada causada a menudo por *S. aureus*, frecuente en zonas tropicales, y sin que se detecte en forma típica algún sitio de entrada.
 - *Mionecrosis*: puede ser causada por especies de clostridios (*C. perfringens*, *C. septicum*, *C. histolyticum*, *C. sordellii*) o combinaciones de bacterias aeróbicas y anaeróbicas. La mionecrosis suele provenir de traumatismo; sin embargo, a veces en individuos con neutropenia, cánceres de tubo digestivo o diverticulosis surge gangrena espontánea

(por lo común causada por *C. septicum*). La mionecrosis del útero, causada en forma característica por *C. sordellii*, se observa en mujeres después de aborto espontáneo o inducido médicamente y en puerperas sanas; la infección casi siempre es letal a corto plazo porque no se manifiestan signos clínicos de localización o éstos son escasos.

- **Diagnóstico y tratamiento** Conlleva fin diagnóstico y terapéutico la intervención quirúrgica de urgencia para visualizar estructuras profundas, obtener materiales para cultivo y antibiogramas, extirpar tejido necrótico y aminorar la tensión del compartimiento mioaponeurótico.
 - La antibioticoterapia sobre bases empíricas debe orientarse contra posibles causas, por ejemplo, vancomicina (1 g por vía IV cada 12 h) contra la piomiositis, y ampicilina/sulbactam (2-3 g IV cada 6 h) en infecciones mixtas por aerobios-anaerobios.
 - Para el tratamiento de la mionecrosis por clostridios (gangrena gaseosa), consúltese el cuadro 93-1.

ARTRITIS INFECCIOSA

- **Patogenia** Las articulaciones se infectan por microorganismos provenientes de la sangre (siembra hematógena, la vía más común), por propagación desde un sitio vecino de infección, o por inoculación directa (como ocurre durante traumatismos o por cirugía). La infección bacteriana aguda destruye rápidamente el cartílago articular como consecuencia de mayor tensión en el interior de la articulación y la respuesta inmunitaria inducida en el hospedador.
- **Aspectos microbiológicos** Los agentes etiológicos predominantes difieren con la edad de los pacientes; en adultos de cualquier edad el microorganismo no gonocócico más común es *S. aureus*.
 - En niños <5 años de edad, *S. aureus*, *S. pyogenes* y *Kingella kingae* predominan.
 - En adultos jóvenes, el factor causal más frecuente es *Neisseria gonorrhoeae*.
 - En los adultos, predomina *S. aureus*, pero en 33% de los casos en adultos mayores y en los ancianos predominan bacilos gramnegativos, neumococos y estreptococos hemolíticos β .
 - Otras causas de artritis séptica comprenden *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), tuberculosis y otras micobacteriosis, micosis (como coccidioidomicosis, histoplasmosis) e infecciones por virus (infección por virus de rubéola, parotiditis, hepatitis B o parvovirus).
- **Epidemiología y manifestaciones clínicas** Los factores de riesgo y el cuadro inicial difieren en cuanto a que la causa sea *N. gonorrhoeae*.
 - **Artritis bacteriana no gonocócica:** el riesgo aumenta en sujetos con artritis reumatoide, diabetes mellitus, en los que se someten a corticoterapia o a hemodiálisis, con cánceres y con el uso de drogas IV.
 - En 90% de los pacientes el ataque se limita a una articulación, muy a menudo la rodilla, y le siguen en frecuencia la cadera, el hombro, la muñeca y el codo; los usuarios de drogas IV tienen también a menudo afectación de articulaciones espinales, sacroilíacas o esternoclaviculares.
 - Los enfermos tienen dolor moderado o intenso, derrames, disminución del arco de movimiento y fiebre.
 - **Artritis gonocócica:** Las mujeres tienen una posibilidad dos a tres veces mayor que los varones de presentar infección gonocócica diseminada (DGI) y artritis, en particular durante la menstruación y el embarazo (cap. 92).

- La infección gonocócica diseminada (DGI) se manifiesta inicialmente por fiebre, escalofríos, erupciones y síntomas articulares (*arthritis migratoria*). Las manifestaciones cutáneas y articulares son consecuencia de la reacción inmunitaria a gonococos circulantes y del depósito de complejos inmunitarios, de tal forma que los cultivos de líquido sinovial siempre son negativos.
- En la artritis gonocócica verdadera (que casi siempre surge después de DGI) por lo común hay afectación de una sola articulación (cadera, rodilla, tarso o carpo).
- *Infecciones de prótesis articulares*: complican 1 a 4% del replazo articular y por lo común se adquieren durante la operación o en fase perioperatoria.
- El cuadro inicial agudo se observa en el caso de infecciones por *S. aureus*, estreptococos piógenos y bacilos entéricos.
- El cuadro inicial indolente se identifica en infecciones causadas por estafilococos coagulasa-negativos y por difteroides.
- *Artritis reactiva*: Ocurre en alrededor de 1 y 2%, después de casos de uretritis no gonocócica y de infecciones entéricas (*Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri*, *Campylobacter jejuni*, especies de *Salmonella*), respectivamente. Sólo un corto número de pacientes tiene los demás signos clásicos propios de la artritis reactiva que incluyen uretritis, conjuntivitis, uveítis, úlceras de la boca y erupciones.
- **Diagnóstico** Si hay dudas y preocupación por la infección articular, es esencial estudiar el líquido sinovial de la articulación afectada. Se advierte “traslape” considerable en el recuento celular, y ello se debe a las causas diferentes, pero son menos las entidades diagnósticas si se practica el cultivo de líquido sinovial y se estudia en busca de cristales (para descartar gota y pseudogota).
- El líquido sinovial *normal* contiene <180 células/μl (predominantemente mononucleares). La *infección bacteriana aguda* de las articulaciones hace que el recuento de células en líquido sinovial sea, en promedio, de 100 000 células/μl (límites, 25 000 a 250 000/μl), y de ellas, >90% son polimorfonucleares. En la *artritis gonocócica* el líquido sinovial contiene >50 000 células/μl, pero los resultados de la tinción de Gram suelen ser negativos y los cultivos de líquido sinovial son positivos en <40% de los casos. Es importante cultivar material de otros sitios de la mucosa para diagnosticar gonorrea. Los individuos con artritis séptica causada por *micobacterias* u *hongos* pueden tener 10 000 a 30 000 células/μl en el líquido sinovial, de las cuales 50 a 70% son polimorfonucleares. El recuento celular en el líquido sinovial en caso de *artritis inflamatorias no infecciosas* típicamente es de 30 000 a 50 000 células/μl.
- Es importante realizar la tinción de Gram de líquido sinovial, y la inyección directa en los recipientes para cultivo de sangre mejorará el índice de confirmación diagnóstica de los cultivos de este líquido.
- Los cultivos de sangre muestran positividad en 50 a 70% de los casos causados por *S. aureus* pero la frecuencia de positividad es menor en el caso de otros microorganismos.
- En las radiografías simples se identifican hinchazón de partes blandas, ensanchamiento del espacio interarticular y desplazamiento de planos hísticos por la cápsula distendida. El angostamiento del espacio intraarticular y las erosiones óseas sugieren enfermedad avanzada.

TRATAMIENTO**Artritis infecciosa**

- Se necesita drenar el pus y los restos necróticos para curar la infección y evitar la destrucción del cartilago, la aparición de artritis degenerativa posinfecciosa y deformidades o inestabilidad articular.

- Con una cefalosporina de la tercera generación (cefotaxima, 1 g por vía IV cada 8 h) o ceftriaxona (1 a 2 g por vía IV cada 24 h) se obtiene protección empírica adecuada contra muchas de las infecciones de origen comunitario en adultos, si en las extensiones no se identifica microorganismos. Habrá que utilizar vancomicina (1 g por vía IV cada 12 h) para cubrir la posibilidad de afectación por MRSA si en la extensión se detectan cocos grampositivos.
 - En los usuarios de drogas IV y otros sujetos susceptibles se considera el tratamiento contra microorganismos gramnegativos como *P. aeruginosa*.
 - Si se identifica el patógeno por el cultivo, el tratamiento se ajusta con arreglo a la bacteria específica y los datos del antibiograma (susceptibilidad a antibióticos).
- El tratamiento de *S. aureus* debe realizarse durante cuatro semanas; el de bacilos gramnegativos entéricos, dura tres a cuatro semanas y el de neumococos o estreptococos, dos semanas. El tratamiento de la artritis gonocócica se inicia con ceftriaxona (1 g/día) hasta la mejoría; el ciclo de siete días se completa con una fluoroquinolona VO (como ciprofloxacino, 500 mg dos veces al día). Si no es prevalente la resistencia a la fluoroquinolona se administrará este tipo de antibiótico todo el ciclo.
- Las infecciones de prótesis articulares se tratan con cirugía y antibióticos en altas dosis por vía IV por cuatro a seis semanas. A menudo se extrae la prótesis; para evitar esta decisión se deben administrar antibióticos a fin de suprimir la infección. El ciclo de tres a seis meses con ciprofloxacino y rifampicina ha producido buenos resultados en infecciones de prótesis articulares por *S. aureus*, relativamente breves, aunque aún se necesitan estudios prospectivos que confirmen la eficacia del régimen.

OSTEOMIELITIS

- **Patogenia** La osteomielitis típicamente es causada por la propagación directa de un foco contiguo de infección o por difusión hematógena. Las áreas de hueso o tejido contiguo que tienen viabilidad, riego sanguíneo, sensación o edema anormales están expuestas a un mayor riesgo de infección bacteriana. Las bacterias colonizan y se perpetúan en tales áreas, en parte por la disminución de la inmunovigilancia que es consecuencia de la reducción del flujo sanguíneo, y en el caso de algunos microorganismos como *S. aureus*, por elaboración de adhesinas y toxinas bacterianas.
- **Epidemiología** En Estados Unidos, la osteomielitis aguda afecta a 0.1 a 1.8% de los adultos por lo demás sanos; 30 a 40% de los adultos diabéticos terminan por mostrar osteomielitis después de un pinchazo del pie. Entre los factores de riesgo para que surja dicha enfermedad están la cirugía ortopédica (en particular con implantes de prótesis), obesidad, diabetes, traumatismo, bacteriemia, deficiencia circulatoria y ancianidad.
- **Aspectos microbiológicos** El [cuadro 93-2](#) incluye microorganismos que causan osteomielitis.
 - *S. aureus* es el germen que con mayor frecuencia causa la enfermedad.
 - Las circulaciones “con elementos comunes” de las vías urinarias y la columna pueden ser el punto de partida de la osteomielitis vertebral causada por patógenos del aparato urinario como *Escherichia coli* y *Klebsiella*.

CUADRO 93-2 Microorganismos que causan osteomielitis

Microorganismo	Comentario
Bacterias identificadas frecuentemente	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Patógeno bacteriano más probable “Ataque” excesivo, invasor A menudo focos metastásicos, con bacteriemia Pensar desde fecha temprana en la posibilidad de intervención quirúrgica
Estafilococos diferentes de <i>S. aureus</i> (coagulasa-negativo)	Por lo común proviene de material extraño o implante Producción de biocapa
Estreptococos	Pueden propagarse rápidamente por partes blandas
Enterobacteriaceae (<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> y otros)	Variación considerable en la susceptibilidad a antibióticos El abuso genera una frecuencia cada vez mayor de resistencia a antibióticos Puede tornarse resistente a los antibióticos por el tratamiento
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cada vez más resistente a antibióticos Sucesor frecuente de otras bacterias cuando es ineficaz el tratamiento inicial Puede provenir de contaminación
Microorganismos poco comunes	
Bacterias anaeróbicas	Por lo común combinadas con bacterias aeróbicas Pueden tener acción sinérgica La supervivencia depende del tejido desvitalizado
<i>Bartonella henselae</i>	Su contagio proviene de rasguños de gato y probablemente picaduras de pulgas
Especies de <i>Brucella</i>	Cuadro importante en países en desarrollo en particular con el consumo de leche no pasteurizada
Hongos	<i>Candida</i> es el género que afecta con mayor frecuencia Variación considerable en la susceptibilidad, lo que depende de la especie La cirugía a veces es útil si la infección es invasora
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Puede atacar cualquier hueso La osteomielitis vertebral es frecuente en algunos países
Micobacterias diferentes de <i>M. tuberculosis</i>	Necesita medios de cultivo especiales para la recuperación
Virus	Algunas infecciones virales coexistentes que incluyen varicela y viruela

CUADRO 93-3 Antibióticos para el tratamiento de la osteomielitis

Microorganismo	Agente antimicrobiano	Dosis	Comentarios
<i>Staphylococcus aureus</i> susceptible a meticilina	Oxacilina o nafcilina	2 g IV c/6 h	Pueden ser más activos que las cefalosporinas; es más difícil de administrar por largo tiempo en comparación con las cefalosporinas
	Cefalosporinas	Cefazolina: 2 g IV c/8 h; Ceftriaxona: 1-2 g IV c/ 24 h	La ceftriaxona brinda ventajas en caso de OPAT
	Clindamicina ^a	600-900 mg IV c/8 h	No se le ha estudiado adecuadamente contra la osteomielitis Es posible el uso de la presentación ingerible (300-600 mg c/8 h) Es intensa la resistencia y va en aumento Las reacciones tóxicas son diferentes de las que muestran los antibióticos lactámicos β
<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	Vancomicina	15 mg/kg IV c/12 h	Es posible que no reaccionen de manera satisfactoria las cepas con MIC ≥ 2 μ g/ml
	Daptomicina ^a	4-6 mg/kg IV c/ 24 h	Fármaco promisorio, pero hay dudas en cuanto a los efectos adversos con su administración duradera
	Linezolid ^a	600 mg IV o PO c/12 h	No hay certeza de su eficacia ni de sus reacciones adversas con la administración duradera Bacteriostática
Estreptococos	Penicilina	5 mU IV c/6 h o 20 mU/día por goteo continuo	No todos los estreptococos son susceptibles Entre las alternativas están la ceftriaxona (1 g/día IV o IM) y la ampicilina (12 g/día IV)
Enterococos	Penicilina y además Gentamicina	Igual que el fármaco anterior, 5 mg/kg al día por vía IV	Si la cepa es susceptible
	Vancomicina	Igual que el fármaco anterior	Si la cepa es susceptible

(continúa)

CUADRO 93-3 Antibióticos para el tratamiento de la osteomielitis (*Continuación*)

Microorganismo	Agente antimicrobiano	Dosis	Comentarios
Enterobacteriaceae (<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> y otros gérmenes)	Ceftriaxona u otra cefalosporina	Igual que el fármaco anterior	Si la cepa es susceptible
	Ciprofloxacino	400 mg IV c/8-12 h	Es posible contar con la presentación ingerible (500-750 mg c/8-12 h)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ciprofloxacino	Igual que el fármaco anterior	Por el tratamiento puede aparecer resistencia; si la cepa es resistente entre los fármacos por considerar están la cefepima y la ceftazidima

^a En Estados Unidos la *Food and Drug Administration* no ha aprobado su empleo contra osteomielitis.

Abreviaturas: MIC, concentración inhibitoria mínima; OPAT, tratamiento antimicrobiano parenteral ambulatorio. PO, vía oral; IV, vía intravenosa; IM, vía intramuscular

- **Manifestaciones clínicas** Los pacientes, en términos generales, tienen una enfermedad febril con dolor espontáneo localizado y a la palpación. El antecedente de cirugía o traumatismo en la región afectada (incluso en épocas remotas) debe despertar la sospecha.
- **Diagnóstico** Pueden ser necesarios estudios radiográficos y a veces la obtención de muestras de lesiones con técnica penetrante, para confirmar el diagnóstico.
 - Las radiografías de la región afectada pueden demostrar la presencia de osteopenia (pérdida ósea), secuestros, elevación perióstica o hinchazón, pero muchos de los signos anteriores se manifiestan sólo después de que la infección ha persistido por varias semanas.
 - La CT y en particular la MRI de rastreo brindan mayor sensibilidad para detectar la osteomielitis.
 - La aspiración con aguja o la obtención de material de biopsia de las lesiones permite la confirmación histológica del trastorno y también la identificación del agente causal.
- **Tratamiento** El **cuadro 93-3** incluye los antibióticos para tratar la osteomielitis causada por patógenos comunes. El tratamiento con antibióticos sobre bases empíricas debe dirigirse contra estafilococos e incluye a menudo cefazolina o una penicilina antiestafilocócica (oxacilina o nafcilina).
 - No hay consenso en cuanto a la vía óptima y la duración del tratamiento, pero el mínimo recomendado es un ciclo de tratamiento IV por cuatro a seis semanas; los estudios en niños han aportado pruebas cada vez mayores de que a veces son adecuados ciclos más breves y fármacos por VO.
 - La medición seriada de marcadores de inflamación (como la velocidad de eritrosedimentación y la concentración de proteína C reactiva) puede constituir un marcador indirecto (subrogado) de la respuesta al tratamiento en algunas infecciones (en particular en casos causados por *S. aureus*).

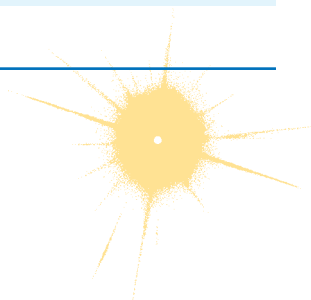
- Ante el tratamiento duradero necesario, se utiliza con frecuencia cada vez mayor la antibioticoterapia parenteral extrahospitalaria como un método seguro y eficaz.



Para más detalles, véanse Stevens DL: Infecciones de la piel, músculo y tejidos blandos, cap. 125, p. 1064; Tice AD: Osteomielitis, cap. 126, p. 1071; Wang F: Molusco contagioso, viruela de los simios y otras infecciones por poxvirus, cap. 183, p. 1476; y Madoff LC: Artritis infecciosa, cap. 334, p. 2842, en HPML-18.

CAPÍTULO 94

Infecciones por neumococo



MICROBIOLOGÍA

- *Streptococcus pneumoniae* (el neumococo) es un coco grampositivo que crece en cadenas, causa α -hemólisis en agar sangre, es soluble en bilis y es sensible a la optoquina.
- Casi cada aislado clínico tiene una cápsula de polisacáridos que protege a la bacteria de la fagocitosis en ausencia de anticuerpos tipo-específicos; se han identificado hasta 92 cápsulas distintas.

EPIDEMIOLOGÍA

- En países industrializados, los niños son los principales transmisores del neumococo: 20 a 50% de niños <5 años tienen colonización nasofaríngea asintomática con *S. pneumoniae* (comparado con 5 a 15% de jóvenes y adultos de edad mediana). Las tasas de colonización para todos los grupos de edad son aun mayores en los países de bajos ingresos.
- La tasa de enfermedad por neumococo varía con la estación (mayor en invierno), género (mayor para varones), y la enfermedad subyacente (p. ej., disfunción esplénica; enfermedad respiratoria crónica, cardíaca, hepática y del riñón; inmunodepresión).
- La introducción y el uso generalizado (en países industrializados) de vacunas de neumococo conjugadas ha producido un cambio espectacular en la epidemiología de la enfermedad invasiva por neumococo; las tasas han caído más de 75% entre niños en Estados Unidos.

PATOGÉNESIS

- La colonización nasofaríngea puede persistir durante varios meses, lo que causa el desarrollo de IgG sérica tipo-específica que conduce finalmente a la erradicación del neumococo de la nasofaringe. En consecuencia, la enfermedad por neumococo suele asociarse con adquisición reciente de un nuevo serotipo colonizador.
- Una vez que la nasofaringe se coloniza, la bacteria se disemina a través del torrente sanguíneo a sitios distantes (p. ej., cerebro, articulaciones, huesos) o localmente a áreas contiguas (p. ej., oído medio, pulmones).

- La producción local de citocinas, en especial después de infecciones virales recurrentes, facilita la adherencia del neumococo; los factores bacterianos tales como peptidoglucano y ácido teicoico inducen inflamación, lo que resulta en una patología característica, que permite la invasión bacteriana.

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad por neumococo dependen del sitio de la infección y la duración de la enfermedad.

Neumonía

La neumonía por neumococo (el síndrome por neumococo grave más común) es difícil de distinguir de la neumonía de otras causas sobre la base de los hallazgos clínicos.

- Los pacientes por lo general presentan fiebre, aparición abrupta de disnea y tos, y producción de esputo.
 - Los pacientes también presentan dolor torácico pleurítico, escalofríos o mialgias.
 - Entre los ancianos, los síntomas son menos específicos, con confusión y malestar general, pero sin fiebre o tos.
- En la exploración física, los adultos pueden mostrar taquipnea (>30 resp/min) y taquicardia, crepitaciones en la auscultación torácica, y matidez a la percusión del tórax en las áreas de consolidación.
 - En algunos casos puede haber hipotensión, respiración bronquial, frote pleural o cianosis.
 - Si la pleura diafragmática está afectada puede ocurrir dolor abdominal superior.
- La neumonía por neumococo por lo general se diagnostica con tinción de Gram y cultivo de esputo.
 - Mientras se obtienen los resultados del cultivo, la radiografía de tórax (que por lo común muestra consolidación lobular o segmentada) puede proporcionar alguna evidencia adicional, aunque podría resultar normal al inicio del curso de la enfermedad o con deshidratación.
 - Los cultivos de sangre son positivos para neumococo en $<30\%$ de casos.
 - Es común la leucocitosis ($>15\,000/\mu\text{l}$); se documenta leucopenia en $<10\%$ de casos y se asocia con un mal pronóstico.
 - El estudio de antígeno de neumococo en orina positivo tiene un alto valor predictivo entre adultos, en quienes la prevalencia de la colonización nasofaríngea es baja.
- Ocurre empiema en $<5\%$ de los casos y se debe considerar cuando un derrame pleural se acompaña de fiebre y leucocitosis luego de cuatro a cinco días de tratamiento adecuado con antibióticos. El líquido pleural con pus franco, bacterias o $\text{pH} \leq 7.1$ indica empiema y requiere drenado energético.

Meningitis

S. pneumoniae es una de las causas más comunes de meningitis en adultos y niños. La meningitis por neumococo se puede presentar como un síndrome primario o como una complicación de otras enfermedades por neumococo (p. ej., otitis media, fractura de cráneo infectada, bacteriemia). La meningitis por neumococo no se distingue de otras causas de meningitis piogénica.

- Los pacientes presentan fiebre, dolor de cabeza, rigidez de cuello, fotofobia y en ocasiones, convulsiones y confusión.
- En la exploración física, los pacientes tienen apariencia tóxica, alteración del estado de conciencia, bradicardia e hipertensión (indicativa de incremento en la presión intracraneal). En una minoría de pacientes adultos se pueden presentar signos de Kernig o de Brudzinski o parálisis de pares craneales (en especial de los pares craneales III y VI).
- El diagnóstico de la meningitis por neumococo se basa en el examen del factor estimulante de colonias (CSF), que muestra proteínas y recuento leucocítico elevados, aumento y una concentración reducida de glucosa; el agente etiológico puede identificarse por cultivo, pruebas de antígeno o por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Un cultivo de sangre positivo para *S. pneumoniae* junto con manifestaciones clínicas de meningitis también se considera confirmatorio.

Otros síndromes invasivos

S. pneumoniae puede afectar virtualmente cualquier sitio del cuerpo y causar síndromes invasivos, incluyendo bacteriemia, osteomielitis, artritis séptica, endocarditis, pericarditis y peritonitis. La aproximación diagnóstica esencial consiste en obtener el fluido del sitio de infección mediante técnicas estériles y examinar por tinción de Gram, por cultivo, y cuando sea relevante, por ensayo de antígeno capsular o por PCR.

Síndromes no invasivos

La sinusitis y la otitis media son dos de los síndromes no invasivos más comunes causados por *S. pneumoniae*; el último es el síndrome por neumococo más común y en la mayoría de los casos afecta a niños pequeños. Ver [capítulo 64](#) para más detalles.

TRATAMIENTO

Infecciones por neumococo

- La penicilina continúa siendo la base del tratamiento para enfermedades causadas por aislados sensibles de neumococo, con dosis diarias en un rango de 50 000 U/kg para infecciones menores, y 300 000 U/kg para meningitis. Los macrólidos y las cefalosporinas constituyen alternativas para los pacientes alérgicos, pero más allá de eso, no ofrecen ventajas sobre la penicilina.
- La frecuencia de cepas resistentes a lactámicos β está aumentando, y por lo general, las recomendaciones de antibióticos se basan en la concentración inhibidora mínima contra el aislado, en particular en casos de enfermedad invasiva.

NEUMONÍA

- *Tratamiento para pacientes ambulatorios:* amoxicilina (1 g VO cada 8 h) es eficaz para casi todos los casos de neumonía por neumococo. Las fluoroquinolonas (p. ej., levofloxacina, 500 a 750 mg/d; o moxifloxacina, 400 mg/d) también son eficaces en Estados Unidos, aunque son mucho más costosas que la amoxicilina. La clindamicina y azitromicina tienen eficacia en 90 y 80% de casos, respectivamente.
- *Tratamiento para paciente hospitalizado:* para pacientes con enfermedades no críticas, se recomiendan los lactámicos β como penicilina (3 a 4 mU IV cada 4 h), ampicilina (1 a 2 g IV cada 6 h), o ceftriaxona (1 g cada 12 a 24 h). Para pacientes con enfermedad crítica, se puede agregar vancomicina, revisando su uso una vez que los datos de susceptibilidad estén disponibles.

- **Duración del tratamiento:** la duración óptima de tratamiento es incierta, pero el uso continuo de los antibióticos por al menos cinco días después de que el paciente no presente fiebre, parece prudente.

MENINGITIS

- A causa del incremento en la prevalencia de neumococos resistentes, el tratamiento de primera elección debe incluir vancomicina (1 g IV cada 12 h) más una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona, 2 g IV cada 12 h; o cefotaxima, 2 g IV cada 4 h). En pacientes hipersensibles a los lactámicos β se puede sustituir la rifampicina (600 mg/d) por una cefalosporina de tercera generación.
- El régimen de antibióticos debe ajustarse en forma apropiada una vez que estén disponibles los datos de susceptibilidad. Si el aislado es resistente a penicilina y cefalosporina, se debe continuar con vancomicina y cefalosporina.
- Se debe considerar la repetición de la punción lumbar (LP) después de 48 h, si el organismo no es sensible a penicilina y no se cuenta con la información de susceptibilidad a cefalosporinas, si la condición clínica del paciente no mejora o se deteriora, o si éste ha recibido dexametasona que pueda comprometer la valoración clínica.
- En adultos con meningitis adquirida en la comunidad, se debe administrar dexametasona antes o en conjunto con la primera dosis de antibióticos, ya que se ha demostrado que los glucocorticoides reducen en forma significativa las tasas de mortalidad, la pérdida intensa de audición y secuelas neurológicas; los datos no son claros en cuanto a si dicha práctica también es beneficiosa en niños.

PREVENCIÓN

- Todas las personas ≥ 65 años y aquellas entre 2 a 64 años, que se encuentran en alto riesgo de enfermedad por neumococo deben recibir la vacuna 23-valente de polisacáridos de neumococo (PPV23), que contiene el polisacárido capsular de los 23 serotipos de *S. pneumoniae* más prevalentes.
 - Las personas >2 años con un riesgo alto continuo deben ser revacunadas cada cinco años.
 - Las personas cuya única indicación para vacunación es la edad ≥ 65 años no necesitan ser revacunadas.
- La eficacia de la PPV23 es controvertida: parece ser efectiva contra la enfermedad invasiva por neumococo pero menos efectiva o inefectiva contra neumonía por neumococo no bacteriémica.
- La duración de la protección conferida por la PPV23 es alrededor de 5 años.
- La respuesta escasa en lactantes y niños pequeños a vacunas de polisacáridos de neumococo propició el desarrollo de vacunas de neumococo conjugadas. En Estados Unidos, la recomendación vigente es que los lactantes sean vacunados de manera sistemática con la vacuna conjugada PCV13, que contiene los 13 serotipos más asociados con la enfermedad.
 - Las vacunas conjugadas de neumococo son muy eficaces para proporcionar protección contra la enfermedad invasiva por neumococo ocasionada por el serotipo vacunal, otitis media, colonización nasofaríngea, y todas las causantes de mortalidad.

- En Estados Unidos, ha habido reducción >90% de enfermedad invasiva por neumococo ocasionada por el serotipo vacunal entre la población total, incluyendo protección indirecta hacia adultos no vacunados.



Para más detalles, véase Goldblatt D, O'Brien KL: Infecciones neumocócicas, cap. 134, p. 1151 en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 95

Infecciones estafilocócicas

MICROBIOLOGÍA

Los estafilococos son cocos grampositivos que se agrupan en formas parecidas a racimos en la tinción de Gram; son bacterias catalasa-positivas (a diferencia de los estreptococos), no móviles, aeróbicos y anaeróbicos facultativos. *Staphylococcus aureus* se distingue de otros estafilococos por su producción de coagulasa y es la especie más virulenta.

INFECCIONES POR *S. AUREUS*

Epidemiología

S. aureus es causa importante de infecciones adquiridas en la comunidad y es la principal causa de infecciones intrahospitalarias.

- Es un componente de la flora humana normal, con mucha frecuencia coloniza las narinas, pero también la piel (sobre todo la dañada), vagina, axilas, perineo y bucofaringe. Estos sitios de colonización son reservorios para infección futura.
- De las personas sanas, es probable que 25 a 50% esté colonizado de manera persistente o transitoria con *S. aureus*, y la tasa es más alta entre los diabéticos dependientes de insulina, personas infectadas con VIH, consumidores de drogas inyectadas, pacientes con hemodiálisis y en aquellos con lesiones cutáneas.
- *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA, *methicillin-resistant S. aureus*) es frecuente en hospitales y su prevalencia va en rápido aumento en la comunidad entre personas sin exposición médica previa.
 - En Estados Unidos, la cepa USA300 (definida por electroforesis en gel con campos pulsátiles) causa la mayoría de las infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina adquiridas en la comunidad (CA-MRSA, *community-acquired MRSA*) y puede producir una enfermedad grave en pacientes inmunosuprimidos.
 - Los brotes de infección por CA-MRSA se producen entre diversos grupos, incluidos prisioneros, atletas y consumidores de drogas.

Patogenia

S. aureus es una bacteria piógena conocida por su capacidad para inducir la formación de abscesos.

- **Enfermedad invasiva** Para que se genere la infección invasiva por *S. aureus*, se requieren algunos o todos los pasos siguientes.
 - **Colonización/inoculación.** Las bacterias colonizan las superficies tisulares o se inoculan de manera directa dentro del tejido; por ejemplo, como resultado de abrasiones menores o por catéteres de acceso intravenoso.

- *Invasión*. Las bacterias se replican en el sitio de infección y producen enzimas que facilitan su supervivencia y diseminación local. Los aislados de CA-MRSA productores de la toxina leucocidina Pantón-Valentine se vinculan con las infecciones más graves.
- *Evasión de los mecanismos de defensa*. *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. Pueden sobrevivir en estado latente en varios tejidos y luego causar infecciones recurrentes cuando las condiciones son propicias.
- *Diseminación metastásica*. *S. aureus* puede sobrevivir en los polimorfonucleares (PMN) y usar a estas células para diseminarse y establecerse en otros tejidos.
- **Enfermedad mediada por toxinas** *S. aureus* produce tres tipos de toxinas: citotoxinas, toxinas pirógenas superantigénicas y toxinas exfoliativas.
 - Los anticuerpos contra la toxina protegen contra la enfermedad estafilocócica mediada por toxinas.
 - Las enterotoxinas y la toxina del síndrome de 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 una enfermedad multisistémica que incluye fiebre, exantema e hipotensión.

Diagnóstico

Las infecciones por *S. aureus* son fáciles de diagnosticar con tinción de Gram y examen microscópico del tejido infectado.

- Los cultivos habituales del material infectado casi siempre tienen resultados positivos, a veces los hemocultivos son positivos, incluso si las infecciones se localizan en sitios extravasculares.
- Se han desarrollado pruebas de reacción en cadena de la polimerasa para la detección rápida y cada vez son más utilizadas.

Síndromes clínicos

Infecciones de la piel y tejidos blandos *S. aureus* causa diversas infecciones cutáneas caracterizadas por vesículas llenas de pus, muchas de las cuales también pueden ser resultado de la infección por estreptococo del grupo A y otras especies de estreptococos. Los factores predisponentes incluyen enfermedad cutánea (p. ej., eccema), daño de la piel (p. ej., traumatismo menor), inyecciones e higiene personal deficiente.

- Las infecciones pueden ser superficiales (p. ej., foliculitis, celulitis, impétigo) o profundas y dolorosas (p. ej., furúnculos, ántrax o carbunco, hidradenitis supurativa).
- El ántrax o carbunco (a menudo situado en la parte inferior del cuello) es más grave y doloroso que los furúnculos (abscesos que se extienden desde los folículos pilosos) y se debe a la confluencia de lesiones que se extienden al tejido subcutáneo más profundo.
- La mastitis en las mujeres lactantes varía desde celulitis superficial hasta un absceso.

Infecciones musculoesqueléticas Véase el [capítulo 93](#) para obtener más detalles.

- *S. aureus* es la causa más frecuente de osteomielitis causada por la diseminación hematógena o por la extensión contigua de la infección en un tejido blando (p. ej., úlceras diabéticas o vasculares).
- La osteomielitis hematógena en adultos a menudo es vertebral y se desarrolla en pacientes con endocarditis, los que se someten a hemodiálisis, consumidores de dro-

gas inyectables o diabéticos. Causa intenso dolor en la espalda y fiebre, aunque también es posible que la infección sea asintomática.

- El *absceso epidural* es una complicación grave que se manifiesta por dificultad para evacuar o caminar, o como dolor radicular además de síntomas de osteomielitis; es posible que haya compromiso neurológico si no se inicia el tratamiento oportuno, que a menudo requiere intervención quirúrgica.
- La osteomielitis derivada de infecciones en el tejido blando contiguo se sospecha por la exposición del hueso, una fístula con drenaje, falta de cicatrización o drenaje continuo.
- *S. aureus* es la causa más frecuente de *artritis séptica* en articulaciones de niños y adultos. En los adultos, la artritis séptica por esta bacteria puede ser resultado de un traumatismo, intervención quirúrgica o diseminación hematógena.
 - Las articulaciones afectadas con mayor frecuencia son las rodillas, hombros, caderas y falanges.
 - El análisis del líquido sinovial revela $>50\,000$ PMN/ μ l y racimos de cocos grampositivos en la tinción de Gram.
- La *piomiositis*, la infección de los músculos esqueléticos que se ve en climas tropicales y en los pacientes graves (incluidos los infectados por VIH), causa fiebre, inflamación y dolor sobre el músculo afectado; casi siempre se debe a *S. aureus*.

Infecciones respiratorias

- Los recién nacidos y lactantes pueden desarrollar infecciones graves caracterizadas por fiebre, disnea e insuficiencia respiratoria; las complicaciones conocidas incluyen neumatoceles (cavidades afelpadas de paredes delgadas), neumotórax y empiema.
- La neumonía adquirida en la comunidad casi siempre sigue a infecciones virales (p. ej., después de influenza) y se manifiesta por fiebre, esputo sanguinolento y neumatoceles en la parte intermedia del campo pulmonar o múltiples infiltrados pulmonares en parche.
- La neumonía hospitalaria es frecuente en pacientes intubados.
 - El cuadro clínico se parece al de la neumonía causada por otras bacterias.
 - Los pacientes producen una gran cantidad de esputo purulento; hay fiebre, infiltrados pulmonares nuevos y dificultad respiratoria.

Bacteriemia y septicemia Se calcula que la incidencia de la diseminación metastásica durante la bacteriemia llega hasta 31%.

- Los sitios infectados con mayor frecuencia son huesos, articulaciones, riñones y pulmones.
- A menudo, la diabetes, infección por VIH o insuficiencia renal se relacionan con bacteriemia por *S. aureus* y elevan el riesgo de complicaciones.

Endocarditis infecciosa (véase también el [cap. 89](#)).

S. aureus es la principal causa de endocarditis en todo el mundo, causa entre 25 a 35% de los casos.

- La incidencia va en aumento a causa del consumo de drogas inyectadas, hemodiálisis, dispositivos intravasculares protéticos e inmunosupresión.
- Las tasas de mortalidad varían entre 20 y 40%, a pesar de la disponibilidad de antibióticos efectivos.
- Las cuatro situaciones clínicas en las que se encuentra la endocarditis por *S. aureus* son 1) endocarditis derecha vinculada con el consumo de drogas inyectadas, 2) endocardi-

tis izquierda de una válvula, 3) endocarditis de prótesis valvular y 4) endocarditis intrahospitalaria.

Infecciones de vías urinarias Las infecciones urinarias por *S. aureus* son infrecuentes y sugieren diseminación hematógena.

Infecciones relacionadas con dispositivos prostéticos En comparación con los estafilococos coagulasa-negativos, *S. aureus* causa una enfermedad más aguda, con manifestaciones localizadas y sistémicas que tienden a avanzar en poco tiempo. El tratamiento exitoso casi siempre incluye el retiro del dispositivo prostético.

Infecciones por CA-MRSA Aunque la piel y los tejidos blandos son los sitios más frecuentes de infección por CA-MRSA, 5 a 10% de estas enfermedades es invasivo y pone en peligro la vida (p. ej., fascitis necrosante, neumonía necrótica, septicemia, púrpura fulminante).

Enfermedad mediada por toxina Cada clase de toxina producida por *S. aureus* causa un síndrome característico.

- **Intoxicación alimentaria.** Se debe a la contaminación de alimentos con *S. aureus* productor de toxina a partir de sujetos colonizados que manejan alimentos, con la subsecuente producción de toxina en dichos alimentos, que favorecen el crecimiento (p. ej., natillas, ensalada de papa, carne procesada).
 - La toxina termoestable no se destruye, ni siquiera si el calentamiento mata a las bacterias.
 - Como la enfermedad se produce por las toxinas ya sintetizadas, su inicio es rápido y explosivo, inicia 1 a 6 h después de la ingestión de alimento contaminado.
 - Los principales signos y síntomas son náusea y vómito, aunque puede haber diarrea, hipotensión y deshidratación. No causa fiebre.
 - Los síntomas se resuelven en 8 a 10 h; el tratamiento sólo es de sostén.
- **Síndrome de choque tóxico (TSS).** Se debe a la elaboración de una enterotoxina (muchos casos de TSS no menstrual) o TSST-1 (algunos casos no menstruales y >90% de los menstruales).
 - Aunque la toxina específica difiere, el cuadro clínico es similar en los casos menstruales y los no menstruales.
 - El diagnóstico se basa en un conjunto de síntomas clínicos. El cuadro 95-1 resume la definición del caso en el TSS estafilocócico.
 - Los casos menstruales inician dos o tres días después del inicio de la menstruación.
 - La enfermedad sólo ocurre en personas que carecen del anticuerpo contra la toxina.
- **Síndrome estafilocócico de piel escaldada (SSSS, staphylococcal scalded-skin syndrome).** Afecta más a menudo a recién nacidos y niños. La fragilidad de la piel, con ampollas sensibles, de paredes gruesas y llenas de líquido, puede derivar en exfoliación de la mayor parte de la superficie cutánea. El signo de Nikolsky es positivo cuando la presión suave sobre las ampollas rompe las lesiones y deja la piel subyacente desnuda.

Prevención

El aseo de las manos y la atención cuidadosa a los procedimientos de aislamiento apropiados previenen la diseminación de la infección por *S. aureus*. La eliminación de la portación nasal de la bacteria (p. ej., con mupirocina) ha disminuido la incidencia de infección posoperatoria y las tasas de infección entre los pacientes con hemodiálisis y diálisis peritoneal.

CUADRO 95-1 Definición de caso del síndrome de choque tóxico por *S. aureus*

1. Fiebre: temperatura $\geq 38.9^{\circ}\text{C}$ ($\geq 102^{\circ}\text{F}$).
2. Hipotensión: presión sanguínea sistólica ≤ 90 mmHg o hipotensión ortostática (caída ortostática en la presión diastólica ≥ 15 mmHg, síncope ortostático o mareo ortostático).
3. Exantema macular difuso con descamación 1-2 sem después del inicio (aun palmas y plantas).
4. Compromiso de múltiples sistemas (≥ 3 de los siguientes).
 - a. Hepático: concentración de bilirrubina o aminotransferasa ≥ 2 veces lo normal.
 - b. Hematológico: recuento plaquetario $\leq 100\,000/\mu\text{L}$.
 - c. Renal: nitrógeno ureico en sangre o creatinina sérica ≥ 2 veces el límite superior normal.
 - d. Mucosas: hiperemia vaginal, bucofaringea o conjuntival.
 - e. Gastrointestinal: vómito o diarrea al principio de la enfermedad.
 - f. Muscular: mialgias intensas o concentración sérica de fosfoquinasa de creatina ≥ 2 veces el límite superior normal.
 - g. Sistema nervioso central: desorientación o alteración de la conciencia sin signos neurológicos focales y en ausencia de fiebre e hipotensión.
5. Pruebas serológicas o de otro tipo negativas para sarampión, leptospirosis y fiebre exantemática de las Montañas Rocallosas, además de cultivos de sangre y líquido cefalorraquídeo negativos para microorganismos distintos a *S. aureus*.

Fuente: M. Wharton et al: Case definitions for public health surveillance. MMWR 39:1, 1990, con autorización

■ INFECCIONES CAUSADAS POR ESTAFILOCOCOS COAGULASA-NEGATIVOS (CoNS)**Microbiología**

Por lo general, los CoNS son menos virulentos que *S. aureus*, pero son causa frecuente e importante de infecciones en prótesis.

- De las especies de CoNS, *S. epidermidis* es la causa más frecuente de enfermedad. Este microorganismo es un elemento normal de la flora cutánea, bucofaringea y vaginal.
- *S. saprophyticus* es causa de infecciones urinarias.
- *S. lugdunensis* y *S. schleiferi* son más virulentos que otras especies de CoNS y causan infecciones graves, quizá porque parecen compartir determinantes de mayor virulencia con *S. aureus* que otras especies de CoNS.

Patogenia

Las bacterias CoNS tienen una adaptación única para causar infecciones en dispositivos prostéticos porque producen un polisacárido extracelular (glucocaliz o limo) que forma una biopelícula sobre la superficie de la prótesis, lo que protege a las bacterias de las defensas del hospedador, así como del tratamiento antibiótico, al tiempo que permite la supervivencia de las bacterias.

Síndromes clínicos

Los CoNS causan diversas infecciones relacionadas con prótesis. Los signos de infección localizada casi siempre son sutiles, el avance de la enfermedad es lento y hay pocos hallazgos sistémicos. Es posible documentar fiebre y leucocitosis leve. Las infecciones no relacionadas con prótesis son infrecuentes, pero en algunas series hasta 5% de los casos de endocarditis en válvulas naturales se producen por CoNS.

Diagnóstico

Los CoNS se detectan con facilidad con los métodos estándar, pero a menudo es difícil distinguir entre la colonización y la infección porque estas bacterias son contaminantes frecuentes de cultivos de sangre u otros sitios. Sólo 10 a 25% de los hemocultivos positivos para CoNS reflejan bacteriemia verdadera.

TRATAMIENTO Infecciones estafilocócicas

- Los abscesos deben drenarse por métodos quirúrgicos. El surgimiento de CA-MRSA ha aumentado la importancia del cultivo del material de todas las colecciones a fin de identificar el patógeno y determinar su susceptibilidad antimicrobiana.
- En la mayoría de los casos de infección de una prótesis, ésta debe retirarse, aunque algunas infecciones por CoNS pueden tratarse con fármacos.
- El tratamiento antibiótico para la infección por *S. aureus* casi siempre es prolongado (o sea, 4-8 semanas), sobre todo si los hemocultivos se mantienen positivos 48 a 96 h después de iniciar el tratamiento, si la infección se adquirió en la comunidad, si no se retira un foco infeccioso o si existen manifestaciones cutáneas o embólicas de la infección. Para pacientes inmunocompetentes en los que se planifica un tratamiento más corto, está indicado el ecocardiograma transesofágico para descartar endocarditis.
- El **cuadro 95-2** resume el tratamiento antibiótico para las infecciones estafilocócicas graves.
 - Los lactámicos β resistentes a la penicilinas, como la nafcilina, oxacilina y cefalosporinas, son muy efectivos contra las cepas resistentes a la penicilina.
 - La incidencia de MRSA es alta en los hospitales, también se han descrito cepas con resistencia relativa o total a la vancomicina. En general, la vancomicina es menos bactericida que los lactámicos β y sólo debe usarse cuando hay una indicación absoluta.
 - Entre los nuevos fármacos antiestafilocócicos, la daptomicina es bactericida, pero no es efectiva en las infecciones pulmonares; la quinupristina/dalfopristina casi siempre tiene efecto bactericida, pero sólo es bacteriostática contra cepas resistentes a la eritromicina o clindamicina; la linezolida es bacteriostática y tiene biodisponibilidad semejante después de la administración oral y parenteral; y la telavancina, derivado de la vancomicina, tiene actividad contra cepas con baja susceptibilidad a la vancomicina. La tigeciclina, un análogo de la minociclina de amplio espectro, tiene acción bacteriostática contra MRSA.
 - Otras alternativas incluyen las quinolonas, pero la resistencia a estos antibióticos va en aumento, sobre todo entre cepas de MRSA.
 - El trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) y la minociclina se han usado con éxito en el tratamiento de infecciones por MRSA en casos de toxicidad o intolerancia a la vancomicina.
 - Aunque algunos fármacos se han usado combinados (p. ej., rifampicina, aminoglicósidos, ácido fusídico), los estudios clínicos no demuestran un beneficio terapéutico.

Las consideraciones especiales para el tratamiento incluyen:

- *Infecciones no complicadas de piel y tejido subcutáneo*: casi siempre son suficientes los fármacos orales.

CUADRO 95-2 Tratamiento antimicrobiano para infecciones estafilocócicas^a

Sensibilidad/resistencia del aislado	Antibiótico de elección	Alternativa(s)	Comentarios
Tratamiento parenteral para infecciones graves			
Sensible a penicilina	Penicilina G (4 mU c/4 h)	Nafcilina u oxacilina (2 g c/4 h), cefazolina (2 g c/8 h), vancomicina 1 g c/12 h ^b	Menos del 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 (15-20 mg/kg c/8-12 h ^b)	Los pacientes alérgicos a la penicilina pueden tratarse con una cefalosporina si no hay antecedente de reacción anafiláctica o acelerada; la desensibilización a los β lactámicos está indicada en algunos casos de infección grave cuando se requiere la máxima actividad bactericida (p. ej., endocarditis de válvula protésica ^c). La β lactamasa tipo A hidroliza la cefazolina en poco tiempo y reduce su eficacia en la endocarditis. La vancomicina es una opción menos efectiva.
Resistente a meticilina	Vancomicina 15-20 mg/kg c/8-12 h ^b	Daptomicina (6 mg/kg c/24 h ^{b,c}) para bacteriemia, endocarditis e infecciones cutáneas complicadas; linezolid (600 mg c/12 h, pero 400 mg c/12 h para infecciones cutáneas no complicadas); quinupristina/dalfopristina (7.5 mg/kg c/8 h)	Se requiere prueba de sensibilidad antes de usar un fármaco alternativo. Los fármacos adjuntos (los que sólo deben usarse combinados con otros antibióticos) incluyen gentamicina (1 mg/kg c/8 h ^b), rifampicina (300 mg PO c/8 h) y ácido fusídico (500 mg c/8 h, no muy accesible en EUA). Para algunas infecciones se han usado dosis más altas de daptomicina. Quinupristina/dalfopristina tiene efecto bactericida contra aislados resistentes a la meticilina, a menos que la cepa sea resistente a eritromicina o clindamicina. La eficacia del tratamiento adjunto no está bien establecida en muchas situaciones. Tanto linezolid como quinupristina/dalfopristina han tenido actividad <i>in vitro</i> contra la mayoría de las cepas VISA y VRSA. Véase la nota al pie con respecto al tratamiento de la endocarditis con prótesis valvular. ^d
Resistente a meticilina con resistencia parcial o completa a vancomicina ^e	Incierto	Igual que para cepas resistentes a meticilina; revisar susceptibilidad antibiótica	Igual que para las cepas resistentes a meticilina; revisar susceptibilidad a antibióticos.

Aún no se conoce (o sea, tratamiento empírico)	Vancomicina (15-20 mg/kg c/8-12 h ^a)	—	El tratamiento empírico se usa cuando se desconoce la susceptibilidad del aislado. Se recomienda vancomicina con o sin aminoglucósido si se sospecha infección por <i>S. aureus</i> adquirido en la comunidad o en el hospital por la frecuencia más alta de cepas resistentes a la metilina en la comunidad.

Tratamiento oral para infecciones cutáneas y de tejidos blandos

Sensible a meticilina	Dicloxacilina (500 mg c/6 h), cefalexina (500 mg c/6 h)	Minociclina o doxiciclina (100 mg c/12 h ^b), TMP-SMX (1 o 2 tabs ds c/12 h), clindamicina (300-450 mg/kg c/8 h)	Es importante conocer la susceptibilidad antibiótica de los aislados en la región geográfica específica. Toda secreción debe cultivarse.
Resistente a meticilina	Clindamicina (300-450 mg/kg c/8 h), TMP-SMX (1 o 2 tabs ds c/12 h), minociclina o doxiciclina (100 mg c/12 h ^b), linezolid (400-600 mg c/12 h)		Es importante conocer la susceptibilidad antibiótica de los aislados en la región geográfica específica. Toda secreción debe cultivarse.

^a Las dosis recomendadas son para adultos con función renal y hepática normales.

^b La dosis debe ajustarse para pacientes con depuración disminuida de creatinina.

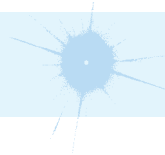
^c La daptomicina no puede usarse para neumonía.

^d Para el tratamiento de la endocarditis con prótesis valvular se recomienda la adición de gentamicina (1 mg/kg c/8 h) y rifampicina (300 mg PO c/8 h), con ajuste de la dosis de gentamicina si la tasa de depuración de creatinina está disminuida.

^e Hay informes de aislados de *S. aureus* resistentes a la vancomicina.

Abreviaturas: TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; ds, doble potencia; VISA, *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina; VRSA, *S. aureus* resistente a vancomicina. **Fuente:** Modificado con autorización a partir de FD Lowy: N Engl J Med 339:520, 1998 © 1998 Massachusetts Medical Society. Derechos reservados), y de DL Stevens et al.: Clin Infect Dis 41:1373, 2006, y Med Lett 48:13, 2006.

- *Endocarditis de las válvulas*: se recomienda un β lactámico para *S. aureus* sensible a meticilina y vancomicina (1 g c/12 h) para MRSA. El tratamiento debe continuarse por cuatro a seis semanas.
- *Endocarditis de prótesis valvular*: a menudo se requiere cirugía además de los antibióticos. Está indicado un β lactámico (o vancomicina si se trata de MRSA) con gentamicina y rifampicina.
- *Osteomielitis hematógena o artritis séptica*: un plan terapéutico de cuatro semanas es adecuado para los niños, pero los adultos requieren tratamiento más prolongado. Las infecciones articulares ameritan aspiración repetida o artroscopia para prevenir el daño causado por las células inflamatorias.
- *Osteomielitis crónica*: en la mayoría de los casos es preciso el desbridamiento quirúrgico, además del tratamiento antibiótico.
- *Infecciones de prótesis articulares*: la ciprofloxacina y la rifampicina han tenido éxito cuando se usan combinadas, sobre todo si no es posible extirpar la prótesis.
- *Síndrome de choque tóxico*: lo más importante es el tratamiento de apoyo y el retiro de tampones u otro material oclusivo, o el desbridamiento del sitio infectado. La utilidad de los antibióticos no está muy clara, pero se recomienda la combinación de clindamicina y una penicilina semisintética.
 - Se recomienda clindamicina porque es inhibidor de la síntesis de proteínas y está demostrado que reduce la síntesis de toxina *in vitro*; su eficacia *in vivo* es menos definitiva.
 - La inmunoglobulina IV puede ser de utilidad.



Para obtener una revisión más detallada, véase Lowy, FD: Infecciones estafilocócicas, cap. 135, p. 1160, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 96

Infecciones por estreptococo/enterococo, difteria y otras infecciones causadas por corinebacteria y especies relacionadas



INFECCIONES POR ESTREPTOCOCOS/ENTEROCOCOS

MICROBIOLOGÍA

Los estreptococos y los enterococos son cocos grampositivos que forman cadenas cuando crecen en medio líquido.

- El cultivo en agar sangre revela tres patrones hemolíticos:
 - La hemólisis α resulta en hemólisis parcial que imparte una apariencia verdosa al agar. Este patrón es visto con *S. pneumoniae* y estreptococos *viridans*.

- La hemólisis β resulta en hemólisis completa alrededor de la colonia. Este patrón es visto con estreptococos de los grupos Lancefield A, B, C y G. El agrupamiento Lancefield se basa en los antígenos carbohidrato en la pared celular.
- La hemólisis γ describe la ausencia de capacidad hemolítica. Este patrón es típico de enterococos, estreptococos del grupo D no-enterococos, y estreptococos anaerobios.
- Los estreptococos y los enterococos colonizan las vías respiratorias, tubo digestivo, y tracto genitourinario como parte de la flora normal. Varias de estas especies también son causa importante de enfermedades en seres humanos.

■ ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A (GAS, GROUP A *STREPTOCOCCUS*)

Epidemiología y patogénesis

Los GAS (*S. pyogenes*) ocasionan infecciones supurativas y se asocian con síndromes posinfecciosos como fiebre reumática (ARF, *acute rheumatic fever*) y glomerulonefritis posstreptocócica (PSGN, *post-streptococcal glomerulonephritis*).

- Hasta 20% de la población puede tener colonización faríngea asintomática con GAS.
 - La faringitis por GAS es de las infecciones bacterianas más comunes en la infancia.
 - Los GAS son causantes de 20 a 40% de todos los casos de faringitis exudativa en niños >3 años de edad.
- La incidencia de todas las infecciones por GAS es ~10 veces mayor en países de ingresos bajos que en países de ingresos altos. Mundialmente, los GAS contribuyen con ~ 500 000 muertes por año.
- La principal proteína de superficie (proteína M) y la cápsula polisacárida de ácido hialurónico protege a los GAS de la ingestión y destrucción por fagocitos.
- Los GAS producen un gran número de productos extracelulares que pueden contribuir a la toxicidad local y sistémica; éstos incluyen estreptolisinas S y O, estreptoquinasa, DNasas, y las exotoxinas pirógenas que causan el exantema de la fiebre escarlatina y contribuyen a la patogénesis del síndrome de choque tóxico y a la fascitis necrosante.
- Las gotas respiratorias proporcionan la ruta habitual de transmisión, aunque se han descrito otros mecanismos.

Manifestaciones clínicas

Faringitis Después de un periodo de incubación de uno a cuatro días, los pacientes desarrollan inflamación faríngea, fiebre, escalofríos, malestar general y manifestaciones gastrointestinales.

- La exploración física puede mostrar una mucosa faríngea eritematosa e inflamada, exudados purulentos en la parte posterior de la faringe y en las columnas de las amígdalas, y adenopatía cervical anterior dolorosa a la palpación.
- La faringitis viral es el diagnóstico más probable cuando los pacientes presentan rinitis, ronquera, conjuntivitis y úlceras mucosales.
- El cultivo de exudado faríngeo es la base para el diagnóstico.
 - Las pruebas de aglutinación de látex o enzimoimmunoanálisis son altamente específicos (>95%) y son confiables para establecer un diagnóstico rápido y definitivo.
 - Dada la sensibilidad variable de 55 a 90%, debe confirmarse con un cultivo de exudado faríngeo un resultado negativo en un ensayo rápido.

CUADRO 96-1 Tratamiento para infecciones por estreptococos del grupo A

Infección	Tratamiento ^a
Faringitis	Penicilina benzatínica G, 1.2 mU IM; o penicilina V, 250 mg tres dosis diarias o 500 mg dos dosis diarias VO × 10 días (Niños <27 kg: Penicilina benzatínica G, 600 000 unidades IM; o penicilina V, 250 mg dos o tres dosis diarias VO × 10 días)
Impétigo	Igual que la faringitis
Erisipelas/celulitis	Grave: Penicilina G, 1-2 mU IV c/4 h Leve a moderada: penicilina G, 1.2 mU dos dosis diarias IM
Fascitis necrosante/miositis	Desbridamiento quirúrgico; además penicilina G, 2-4 mU IV c/4 h; además clindamicina, ^b 600-900 mg c/8 h
Neumonía/empiema	Penicilina G, 2-4 mU IV c/4 h; además drenado del empiema
Síndrome de choque tóxico por estreptococo	Penicilina G, 2-4 mU IV c/4 h; además clindamicina, ^b 600-900 mg c/8 h; además IV inmunoglobulina, ^b 2 g/kg como dosis única

^a Alergia a penicilina: una cefalosporina de primera generación, como cefalexina o cefadroxil, pueden sustituir a la penicilina en casos de alergia a la misma si la naturaleza de la alergia no es una reacción de hipersensibilidad inmediata (anafilaxia o urticaria) u otra manifestación potencialmente letal (p. ej., exantema grave y fiebre). Los fármacos alternativos para tratamiento oral son la eritromicina (10 mg/kg VO cada 6 h, hasta un máximo de 250 mg por dosis) y azitromicina (con un curso de tratamiento de 5 días a una dosis de 12 mg/kg una vez al día, hasta un máximo de 500 mg/d). Vancomicina es una alternativa para tratamiento parenteral.

^b Eficacia no probada, pero recomendada por varios expertos.

TRATAMIENTO Faringitis por GAS

- Ver **cuadro 96-1** para los tratamientos recomendados.
 - El objetivo primario del tratamiento es evitar las complicaciones supurativas (p. ej., linfadenitis, abscesos, sinusitis, bacteriemia, neumonía) y la fiebre reumática; el tratamiento no parece reducir la duración de los síntomas o evitar la glomerulonefritis posestreptocócica.
 - Los cultivos de seguimiento al término del tratamiento no se recomiendan en forma sistemática.
- La portación faríngea asintomática de GAS por lo general no se trata; sin embargo, cuando el paciente es una fuente potencial de infección en otros (p. ej., trabajadores sanitarios), se utiliza penicilina V (500 mg VO cada 6 h por 10 días) con rifampina (600 mg VO cada 12 h en los últimos cuatro días).

Fiebre escarlatina La fiebre escarlatina es la designación para la infección por GAS (generalmente faringitis) asociada con un exantema característico. Hoy en día es mucho menos común que en el pasado.

- El exantema típico aparece en los primeros dos días de enfermedad en el tronco superior y se extiende hacia las extremidades pero no a las palmas y las plantas. La piel tiene una sensación de papel de lija.
- Otros hallazgos incluyen lengua de fresa (papilas agrandadas en el revestimiento de la lengua y líneas de Pastia (acentuación del exantema en los pliegues de la piel).
- El exantema mejora en seis a nueve días, con descamación de palmas y plantas.

Infecciones de la piel y de tejidos blandos Véase [capítulo 93](#) para una mayor revisión de las manifestaciones clínicas y tratamiento.

- **Impétigo:** infección superficial de la piel, se observa con mayor frecuencia en adolescentes en los meses o climas cálidos y en condiciones higiénicas deficientes.
 - Lesiones papulares rojas que se convierten en pústulas que finalmente forman las costras en forma de panal características, por lo general afectando las zonas faciales alrededor de la nariz y boca y piernas. Los pacientes en general no presentan fiebre.
 - El impétigo por GAS se asocia con glomerulonefritis posestreptocócica.
 - Para tratamiento, ver cuadro 96-1. Dado el incremento en la incidencia de impétigo por *Staphylococcus aureus*, el tratamiento provisional debe cubrir GAS y *S. aureus*.
 - Así, se utiliza dicloxacilina o cefalexina (250 mg VO cada 6 h por 10 días).
 - La pomada de mupirocina tópica también resulta eficaz.
- **Celulitis:** la celulitis por GAS se desarrolla en sitios anatómicos donde se encuentra alterado el drenado linfático normal (p. ej., por cirugía o por celulitis previa). Cuando se rompe la integridad de la piel, los organismos pueden penetrar en sitios distantes de la zona de la celulitis.
 - Los GAS pueden ocasionar infecciones de heridas posoperatorias de rápido desarrollo con un exudado escaso.
 - **Erisipela** es una forma de celulitis que se caracteriza por dolor, fiebre y la aparición aguda de inflamación de color rojo brillante que se delimita de la piel normal.
 - Generalmente involucra la zona facial malar o las extremidades inferiores y es causada casi exclusivamente por GAS.
 - La piel presenta una textura de piel de naranja y se pueden formar ampollas o vesículas después de dos o tres días.
 - Para el tratamiento de la erisipela o celulitis que se sabe se debe a GAS, véase el cuadro 96-1; el tratamiento provisional debe dirigirse contra GAS y *S. aureus*.
- **Fascitis necrosante:** véase [capítulo 93](#) para detalles. Los GAS ocasionan ~60% de los casos de fascitis necrosante. Para tratamiento, véase cuadro 96-1.

Neumonía y empiema Los GAS son causa ocasional de neumonía en pacientes previamente sanos.

- Los pacientes presentan dolor torácico, fiebre, escalofríos y disnea; ~50% presenta derrame pleural, que a diferencia de los derrames paraneumónicos estériles de la neumonía por neumococo, casi siempre están infectados y deben drenarse rápidamente para evitar loculación.
- Para tratamiento, véase cuadro 96-1.

CUADRO 96-2 Propuesta para definir casos de síndrome de choque tóxico estreptocócico^a

- I. Aislamiento de estreptococos del grupo A (*S. pyogenes*)
 - A. De un sitio regularmente estéril
 - B. De un sitio no estéril
- II. Signos clínicos de gravedad
 - A. Hipotensión y
 - B. ≥ 2 de los siguientes síntomas
 1. Insuficiencia renal
 2. Coagulopatía
 3. Insuficiencia hepática
 4. Síndrome de dificultad respiratoria del adulto
 5. Exantema macular eritematoso generalizado que puede descamar
 6. Necrosis de tejidos blandos, incluyendo fascitis necrosante o miositis; o gangrena

^a Una enfermedad que cumpla con los criterios IA, IIA, y IIB se define como *caso concreto*. Una enfermedad que cumpla los criterios IB, IIA y IIB se define como *caso probable* si no se identifica otra etiología para esa enfermedad.

Fuente: Modificado del Working Group on Severe Streptococcal Infections, JAMA 269:390, 1993

Bacteriemia En algunos casos de bacteriemia por GAS, la fuente se identifica fácilmente. La bacteriemia ocurre a veces con celulitis y a menudo con fascitis necrosante.

- Si la fuente no es evidente de manera inmediata, se debe considerar el diagnóstico de endocarditis, absceso oculto u osteomielitis.

Síndrome de choque tóxico (TSS, *Toxic shock syndrome*) A diferencia de aquellos con TSS debido a *S. aureus*, los pacientes con TSS estreptocócico no presentan erupción cutánea pero sí bacteriemia e infección en tejidos blandos (celulitis, fascitis necrosante o miositis).

- En el **cuadro 96-2** se presenta una propuesta para definir casos de TSS estreptocócico.
- La tasa de mortalidad para el TSS es ~30%, donde la mayoría de las muertes son causadas por insuficiencia respiratoria.
- Para tratamiento, véase el cuadro 96-1.

Prevención

Aunque los contactos familiares de las personas con infección invasiva por GAS se encuentran en alto riesgo de infección, la tasa de casos es suficientemente baja como para que el uso de antibióticos no se recomiende en forma profiláctica.

■ ESTREPTOCOCOS DE LOS GRUPOS C Y G

- Los estreptococos de los grupos C y G causan infecciones similares a las ocasionadas por GAS, lo que incluye celulitis, bacteriemia (en particular en ancianos y en pacientes crónicamente enfermos), neumonía e infecciones en tejido blando.
- Las cepas que forman colonias pequeñas (<0.5 mm) en agar sangre pertenecen generalmente al grupo de *S. milleri* (*S. intermedius*, *S. anginosus*); los grupos de estreptococos C y G de colonias grandes se consideran ahora como una sola especie (*S. dysgalactiae* subesp. *equisimilis*).

- El tratamiento es el mismo que el aplicado a los síndromes por GAS.
 - Aunque no se demuestra que sea superior, algunos expertos recomiendan añadir gentamicina (1 mg/kg IV/8 h) para endocarditis o artritis séptica causada por estreptococos de los grupos C o G debido a una respuesta clínica mala a la penicilina sola.
 - Las infecciones de las articulaciones pueden requerir aspiraciones repetidas o drenado abierto para curar.

■ ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO B (GBS)

- El GBS es una de las causas principales de meningitis y de septicemia en recién nacidos y una causa común de fiebre periparto en mujeres.
 - Alrededor de la mitad de los infantes nacidos por vía vaginal de madres colonizadas con GBS (5 a 40% de mujeres) se colonizan, pero sólo 1 a 2% desarrollan infección.
 - Con colonización materna, el riesgo de infección neonatal con GBS es alto si el parto es pretérmino o si la madre presenta una rotura prematura de membranas (>24 h antes del parto), trabajo de parto prolongado, fiebre o corioamnionitis.
- La detección sistemática prenatal generalizada para GBS ha reducido la incidencia de la infección neonatal a 0.8 casos por cada 1 000 nacidos vivos; ahora, los adultos representan una mayor proporción de las infecciones invasivas por GBS que los recién nacidos.

Infecciones neonatales

- *Las infecciones de aparición temprana* se presentan en la primera semana de vida (edad promedio, 20 h). La infección se adquiere dentro del tracto genital materno durante el nacimiento.
 - Los recién nacidos presentan dificultad respiratoria, letargo e hipotensión.
 - La bacteriemia se detecta en ~100% de los casos, neumonía en 33 a 50% y meningitis en 33%.
- *Las infecciones de aparición tardía* se desarrollan en infantes >1 semana de edad y por lo general ≤3 meses de edad (edad promedio, 3 a 4 semanas). El organismo se adquiere durante el nacimiento o durante contactos posteriores con una fuente.
 - La meningitis es la manifestación más común.
 - Los recién nacidos presentan letargo, fiebre, irritabilidad, lactancia deficiente y en ocasiones convulsiones.

TRATAMIENTO

Infecciones en recién nacidos por GBS

- La penicilina es el fármaco de elección para todas las infecciones por GBS.
 - El tratamiento provisional en casos de sospecha de septicemia bacteriana consiste en ampicilina y gentamicina mientras se llevan a cabo los cultivos.
 - Muchos médicos continúan con el tratamiento con gentamicina hasta que el paciente mejora clínicamente.

Prevención

La identificación de madres de alto riesgo y la administración profiláctica de ampicilina o penicilina durante el nacimiento reducen el riesgo de infecciones neonatales.

- Actualmente se recomienda la detección sistemática generalizada de colonización anogenital con GBS durante las semanas 35 a 37 de embarazo.

- Las mujeres que hayan parido a un recién nacido con enfermedad por GBS, que presenten antecedente de bacteriuria por GBS durante el embarazo, o que no tienen un resultado de cultivo, pero presentan factores de riesgo como los mencionados antes deben recibir profilaxis durante el trabajo de parto (generalmente 5 mU de penicilina G seguido de 2.5 mU cada 4 h hasta el nacimiento).
 - La cefazolina puede utilizarse para pacientes con alergia a la penicilina y que presentan un riesgo bajo para anafilaxia.
 - Si la madre se halla en riesgo de anafilaxia y se sabe que el aislado de GBS es susceptible, puede administrarse clindamicina o eritromicina; si no, está indicada la vancomicina.

Infecciones en adultos

La mayoría de las infecciones por GBS en adultos está relacionada con el embarazo y el parto. Otras infecciones por GBS se presentan en los adultos mayores, en especial en pacientes con condiciones tales como diabetes mellitus o cáncer.

- La celulitis e infección de tejidos blandos, infección de vías urinarias (UTI, *urinary tissue infection*), neumonía, endocarditis y artritis séptica son comunes.
- 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 pacientes alérgicos a la penicilina.
- En casi 4% de los casos puede haber infecciones invasivas recurrentes o recaídas.

■ ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO D NO ENTEROCÓCICOS

Los principales estreptococos del grupo D no enterocócos que causan infecciones en seres humanos son *S. gallolyticus*, *S. pasteurianus*, *S. infantarius* y *S. lutetiensis* (antes clasificados juntos como *S. bovis*).

- Estos microorganismos han sido asociados con lesiones preneoplásicas del tubo digestivo y otras lesiones del intestino, las cuales se presentan en $\geq 60\%$ de pacientes con endocarditis estreptocócica del grupo D.
- A diferencia de la endocarditis enterocócica, la endocarditis estreptocócica del grupo D puede tratarse adecuadamente sólo con penicilina.

■ ESTREPTOCOCOS *VIRIDANS*

- Muchas especies de estreptococos *viridans* son parte de la flora oral normal, y residen en asociación estrecha con los dientes y la encía. Los traumatismos menores como el uso de hilo dental o cepillarse los dientes, pueden causar una bacteriemia transitoria.
- Los estreptococos *viridans* presentan predilección para causar endocarditis. Además, a menudo forman parte de la flora mixta en infecciones de senos paranasales y en abscesos de cerebro e hígado.
- La bacteriemia es común en pacientes neutropénicos, quienes pueden desarrollar un síndrome séptico con fiebre alta y choque. Los factores de riesgo en estos pacientes incluyen quimioterapias con dosis altas de arabinósido de citosina, tratamiento previo con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) o una fluoroquinolona, mucositis, o tratamiento con antiácidos o antagonistas de histamina.
- El grupo *S. milleri* (incluyendo *S. intermedius*, *S. anginosus* y *S. constellatus*) difiere de otros estreptococos *viridans* en los patrones hemolíticos (p. ej., pueden ser α , β , o γ hemolíticos) y en los síndromes clínicos. Tales organismos por lo general causan infecciones supurantes, en especial abscesos de cerebro y viscera, así como infecciones de las vías respiratorias tales como neumonía, empiema y absceso pulmonar.

- Los pacientes neutropénicos deben recibir vancomicina mientras se determina la susceptibilidad; otros pacientes pueden ser tratados con penicilina.

■ ESPECIES *ABIOTROPHIA* Y *GRANULICATELLA* (VARIANTES NUTRICIONALES DE ESTREPTOCOCOS)

- Los microorganismos previamente conocidos como variantes nutricionales de estreptococos se clasifican ahora como *Abiotrophia defectiva* y tres especies dentro del género *Granulicatella*. Estos agentes exigentes requieren medios enriquecidos (p. ej., con vitamina B₆) para su crecimiento.
- Tales microorganismos se asocian con mayor frecuencia con fallas en el tratamiento y recaídas en casos de endocarditis que los estreptococos *viridans*. Por lo que se añade gentamicina (1 mg/kg cada 8 h) al régimen de penicilina.

■ INFECCIONES ENTEROCÓCICAS

Microbiología

Los enterococos son cocos grampositivos que se observan como células únicas, diplococos o cadenas cortas.

- Los enterococos comparten muchas características morfológicas y fenotípicas con el estreptococo y por ello previamente se clasificaron como tales.
- Son generalmente no hemolíticos cuando se cultivan en placas de agar-sangre.
- Los enterococos son inherentemente resistentes a una variedad de antibióticos utilizados en forma común. *E. faecium* es la especie más resistente, con >80% de los aislados de Estados Unidos resistentes a vancomicina (VRE) y >90% resistentes a ampicilina. Por el contrario, sólo casi 7% de los aislados de *E. faecalis* son resistentes a vancomicina y alrededor de 4% a ampicilina.

Epidemiología

Aunque se han aislado 18 especies de enterococos de infecciones en humanos, *E. faecalis* y *E. faecium* ocasionan la gran mayoría de las infecciones enterocócicas.

- Los enterococos son la segunda causa más frecuente de infecciones nosocomiales (después de estafilococos), con casi el mismo número de casos causados por *E. faecalis* y *E. faecium*.
- La colonización con VRE (contrario a cepas antibiótico-susceptibles) predispone a infecciones enterocócicas. Los factores de riesgo para colonización por VRE incluyen hospitalización prolongada; cursos largos de antibióticos; hospitalización en unidades de cuidado de largo plazo, unidades de cirugía, UCI, o ambas; trasplante de órganos; insuficiencia renal; puntuación alta de APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*); y proximidad física con pacientes colonizados con VRE.

Manifestaciones clínicas

Los enterococos causan UTI, en especial en pacientes que han sido objeto de instrumentación; prostatitis crónica; bacteriemia relacionada a catéteres intravasculares: endocarditis bacteriana de válvulas nativas o protésicas (por lo general con presentación subaguda); meningitis, en particular en pacientes sometidos a neurocirugía; infecciones de tejidos blandos, en especial en heridas quirúrgicas; e infecciones neonatales. Estos microorganismos también pueden ser un componente de infecciones intraabdominales mixtas.

TRATAMIENTO Infecciones enterocócicas

- Dadas las bajas tasas de curación con la monoterapia con lactámicos β , se recomienda el tratamiento combinado con un lactámico β más gentamicina o estreptomicina para infecciones enterocócicas graves. Los altos niveles de resistencia a aminoglucósidos (p. ej., concentraciones mínimas inhibitorias >500 y $>2\,000$ $\mu\text{g/ml}$ para gentamicina y estreptomicina, respectivamente) eliminan el sinergismo que de otra manera se obtiene por la adición de un aminoglucósido a un fármaco activo de pared celular. Este fenotipo se debe probar en aislados de infecciones graves.
- Para aislados de *E. faecium* resistentes a ampicilina:
 - Daptomicina, quinupristina/dalfopristina, o linezolid más otro fármaco activo (doxiciclina con rifampicina, tigeciclina, o fluoroquinolona) se pueden utilizar.
 - Si se administra daptomicina y se observan altos niveles de resistencia, se añade un aminoglucósido al régimen.
- Si se presenta resistencia de alto nivel al aminoglucósido, se deben administrar otros dos fármacos activos.

CORINEBACTERIAS E INFECCIONES RELACIONADAS**■ CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE****Microbiología**

C. diphtheriae, el agente causal de las infecciones nasofaríngeas y de piel conocidas como difteria, es un bastón en forma de basidiomiceto, grampositivo, no encapsulado, no móvil y no esporulante.

- Con frecuencia la bacteria forma agregados de arreglos paralelos (empalizadas) en cultivo, conocidos como *caracteres chinos*.
- Algunas cepas producen toxina diftérica, que puede causar miocarditis, polineuropatía y otras toxicidades sistémicas y se asocia con la formación de pseudomembranas en la faringe durante la infección respiratoria.

Epidemiología y patogénesis

En Estados Unidos, como resultado de las inmunizaciones sistemáticas, se diagnostican menos de cinco casos de difteria, por año.

- Los países con bajo-ingreso en África y Asia continúan con brotes epidémicos importantes; en el mundo, hubo casi 7 000 casos de difteria en 2008 y alrededor de 5 000 muertes relacionadas con este trastorno en 2004.
- *C. diphtheriae* es transmitido vía aerosol, principalmente durante contactos cercanos.
- La toxina diftérica (el factor de virulencia primario) inhibe en forma irreversible la síntesis de proteínas, por lo que ocasiona la muerte de la célula.

Manifestaciones clínicas

- *Difteria respiratoria*: La enfermedad de las vías respiratorias superiores causada por lo general por *C. diphtheriae* presenta un periodo de incubación de 2 a 5 días y se diagnostica con base en una constelación de faringe inflamada; fiebre de baja intensidad, y la presencia de pseudomembrana amigdalina, faríngea o nasal.

- A diferencia de la faringitis por GAS, la pseudomembrana de la difteria es muy adherente; el desprendimiento de la membrana por lo general ocasiona sangrado.
- Puede ocurrir inflamación masiva de las amígdalas y la difteria con “cuello de toro” resultante de edema submandibular y paratraqueal. Esta enfermedad se caracteriza además por halitosis, voz grave y respiración estridente.
- La obstrucción de las vías respiratorias por la inflamación y desprendimiento de la membrana puede ser letal.
- En las primeras dos semanas de enfermedad pueden aparecer manifestaciones neurológicas, que inician con disfagia y disartria nasal y avanzan con afectación del par craneal (p. ej., debilidad de la lengua, entumecimiento facial, visión borrosa por parálisis ciliar).
 - Varias semanas después puede ocurrir polineuropatía sensitivomotora generalizada con disfunción autonómica notable (incluyendo hipotensión).
 - Los pacientes que sobreviven a la fase aguda, mejoran gradualmente.
- *Difteria cutánea*: esta dermatosis variable se caracteriza generalmente, por lesiones en sacabocado, ulcerosas con descamación necrótica o formación de pseudomembranas. Los pacientes por lo general solicitan la atención médica debido a úlceras en crecimiento o que no curan; las lesiones rara vez exceden 5 cm en diámetro.

Diagnóstico

Un diagnóstico definitivo se basa en hallazgos clínicos compatibles y en la detección de *C. diphtheriae* o *C. ulcerans* toxigénico (por aislamiento o identificación histológica) en lesiones locales.

- Se debe informar al laboratorio de sospecha de difteria, para que se utilice el medio selectivo apropiado.
- En Estados Unidos, la difteria respiratoria es una enfermedad de notificación obligatoria; la difteria cutánea no lo es.

TRATAMIENTO

Difteria

- La antitoxina diftérica es el componente más importante de tratamiento y debe administrarse a la brevedad posible. Para obtener antitoxina, se debe contactar al Emergency Operation Center (770-488-7100). Ver www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/diphtheria/dat/dat-main.htm para mayor información.
- El tratamiento con antibióticos es administrado por 14 días para prevenir la transmisión a familiares. Las opciones recomendadas son: 1) penicilina procaína G (600 000 U IM cada 12 h en adultos; 12 500 a 25 000 U/kg IM cada 12 h en niños) hasta que el paciente pueda tomar penicilina VO (125 a 250 mg cada 6 h); o 2) eritromicina (500 mg IV cada 6 h en adultos; 40 a 50 mg/kg por día IV divididos en 2 a 4 dosis en niños) hasta que el paciente pueda tomar eritromicina oral (500 mg cada 6 h).
 - Rifampicina y clindamicina son otras opciones para pacientes que no pueden tolerar la penicilina o la eritromicina.
 - Los cultivos deben documentar la erradicación del organismo, uno y 14 días después de completar la antibioticoterapia. Si el organismo no se erradica después de

dos semanas de tratamiento, se recomienda un curso adicional de 10 días seguido de la repetición de los cultivos.

- Se deben implementar el aislamiento respiratorio y un estrecho monitoreo cardíaco y de funciones respiratorias.

Pronóstico

Los factores de riesgo de muerte incluyen periodos largos entre el desarrollo de la enfermedad local y la administración de la antitoxina; difteria con “cuello de toro”; miocarditis con taquicardia ventricular; fibrilación auricular; bloqueo completo del corazón; edad >60 años o <6 meses; alcoholismo; alargamiento extenso de la pseudomembrana; y afectación laríngea, traqueal o bronquial.

Prevención

Se recomienda la DTaP (vacuna adsorbida de difteria, toxoide tetánico y pertusis acelular) para la inmunización primaria de niños, hasta los siete años de edad; Tdap (toxoides tetánico, toxoide diftérico reducido y pertusis acelular) es recomendada como vacuna de refuerzo para niños de 11-12 años y es la vacuna de actualización para niños de siete a 10 y de 13-18 años de edad.

- Td (toxoides tetánico y diftérico) se recomienda como refuerzo sistemático en adultos, en intervalos de 10 años o en caso de heridas propensas a infecciones por tétanos. Cuando han transcurrido >10 años desde la última dosis de Td, los adultos de 19 a 64 años deben recibir una dosis única de Tdap.
- Los familiares de pacientes con difteria respiratoria se harán cultivos para *C. diphtheriae*; deben recibir tratamiento por siete a 10 días de eritromicina oral o una dosis de penicilina benzatínica (1.2 mU para personas ≥6 años de edad; 600 000 U para niños <6 años de edad), y ser vacunados si se desconoce su estado de inmunización.

■ INFECCIONES CON OTRAS CORINEBACTERIAS Y ORGANISMOS RELACIONADOS

Las *Corynebacterium* sp. no diftéricas y organismos relacionados son componentes frecuentes de la flora humana normal. Aunque a menudo se consideran como contaminantes, estas bacterias se encuentran asociadas con enfermedad invasiva en hospedadores inmunocomprometidos.

- La infección por *C. ulcerans* es una zoonosis que ocasiona una enfermedad tipo difteria y requiere tratamiento similar.
- *C. jeikeium* infecta a pacientes con cáncer o inmunodeficiencia grave y puede ocasionar septicemia grave, endocarditis, infecciones relacionadas con prótesis, neumonía e infecciones de tejido blando. El tratamiento consiste en la eliminación de la fuente de la infección y administración de vancomicina.
- *C. urealyticum* es una causa de septicemia y de UTI nosocomiales, incluyendo *cistitis alcalina-incrustada* (una infección de vejiga con inflamación crónica que se asocia con deposición de fosfato de amonio-magnesio sobre la superficie y las paredes de lesiones ulcerosas en la vejiga). La vancomicina es un fármaco efectivo.
- *Rhodococcus* sp. son bacilos con apariencia de bastones esféricos largos, curvados, en forma de clava, grampositivos y que a menudo son ácido-alcohol resistentes. La presentación más frecuente, neumonía cavitaria nodular del lóbulo superior (parecida a tuberculosis y nocardiosis) en un hospedador inmunocomprometido, a menudo ocurre en conjunto con infecciones por VIH. La vancomicina es el fármaco de elección,

pero también se han utilizado macrólidos, clindamicina, rifampina, y TMP-SMX para tratar tales infecciones.

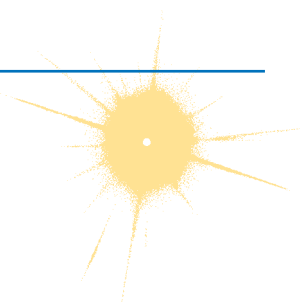
- *Arcanobacterium haemolyticum* puede ocasionar faringitis y úlceras crónicas en piel en asociación con exantema escarlatiniforme similar al ocasionado por GAS. El organismo es susceptible a fármacos lactámicos β , macrólidos, fluoroquinolonas, clindamicina, vancomicina y deoxiciclina. Se ha reportado resistencia a la penicilina.



Para una revisión más detallada, véase Wessels MR: Infecciones estreptocócicas, cap. 136, p. 1171; Arias CA, Murray BE: Infecciones enterocócicas, cap. 137, p. 1180; y Bishai WR, Murphy JR: Difteria y otras infecciones causadas por corinebacterias y especies relacionadas, cap. 138, p. 1188, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 97

Infecciones meningocócicas y listeriosis



INFECCIONES MENINGOCÓCICAS

- **Etiología y microbiología** *Neisseria meningitidis* es un diplococo aeróbico, gramnegativo, catalasa y oxidasa positivo y con una cápsula de polisacárido, que sólo coloniza a seres humanos.
 - De los 13 serogrupos identificados, sólo 5: A, B, C, Y y W135 son causantes de la mayor parte de los casos de enfermedad invasiva.
 - Los serogrupos A y W135 causan epidemias recurrentes en África sub-sahariana. El serogrupo B puede ocasionar enfermedad hiperendémica, y los serogrupos C y Y causan enfermedad esporádica y pequeños brotes epidémicos.
- **Epidemiología** Cada año ocurren en el mundo hasta 500 000 casos de enfermedad meningocócica, con una tasa de mortalidad de casi 10%.
 - A menudo, los meningococos colonizan la nasofaringe, sin producir síntomas; en 25% de adolescentes y adultos sanos se detecta un estado de portador asintomático en la faringe.
 - Los patrones de enfermedad meningocócica incluyen epidemias, brotes (p. ej., en escuelas, campos de refugiados), enfermedad hiperendémica y casos esporádicos o endémicos.
 - Aunque en la mayoría de los países predominan los casos esporádicos (0.3 a 5 casos por 100 000 habitantes), las epidemias en África sub-sahariana pueden tener tasas tan altas como 1 000 casos por 100 000 habitantes.
 - Las tasas de enfermedad meningocócica son más altas entre los infantes, con un segundo pico en adolescentes y adultos jóvenes (15 a 25 años de edad).

- Otros factores de riesgo para la enfermedad meningocócica incluyen deficiencias del complemento (C5-C9), contacto cercano con individuos asintomáticos portadores, exposición al humo del tabaco, y una URI reciente por un virus o una especie de *Mycoplasma*.
- **Patogénesis** Sólo en muy pocos casos los meningococos que colonizan las vías respiratorias superiores invaden el torrente sanguíneo a través de la mucosa, por lo general a los pocos días después de que se ha adquirido una cepa invasiva.
 - La cápsula constituye un factor de virulencia importante, que proporciona resistencia a la fagocitosis y ayuda a prevenir la desecación durante la transmisión entre hospedadores.
 - La gravedad de la enfermedad está relacionada con el grado de endotoxemia y la magnitud de la respuesta inflamatoria.
 - El daño endotelial conduce a un incremento en la permeabilidad vascular e hipovolemia, que resulta en vasoconstricción y finalmente en disminución del gasto cardíaco.
 - La trombosis intravascular causada por la activación de vías procoagulantes y por disminución de vías anticoagulantes resulta en púrpura fulminante característica, que se observa con mayor frecuencia en la meningococemia.
- **Manifestaciones clínicas** Los síndromes clínicos más comunes son la meningitis y la septicemia meningocócica, en los que la enfermedad se desarrolla dentro de los siguientes cuatro días de adquisición del microorganismo.
 - Se desarrolla exantema no blanquecino (petequeal o purpúrico) en >80% de casos; al inicio de la enfermedad, el exantema está ausente o no se distingue de los exantemas virales.
 - La meningitis meningocócica sola (sin septicemia) es causa de 30 a 50% de los casos.
 - Esta meningitis no se distingue de otras formas de meningitis bacterianas a menos que se presente con exantema petequeal o purpúrico.
 - Los síntomas clásicos de la meningitis (p. ej., cefalea, rigidez del cuello, fotofobia) por lo general están ausentes o resultan difíciles de discernir en lactantes o en niños pequeños.
 - La septicemia meningocócica representa casi 20% de los casos y al inicio se puede presentar como una gripe (influenza) con fiebre, dolor de cabeza, mialgias, vómito, dolor abdominal.
 - Puede avanzar hacia estado de choque (p. ej., taquicardia, perfusión periférica escasa, oliguria), disminución en el estado de conciencia por disminución en la perfusión cerebral, hemorragia espontánea (pulmonar, gástrica o cerebral), y finalmente falla orgánica múltiple y muerte.
 - Los factores para un mal pronóstico incluyen la ausencia de meningismo, hipotensión, temperatura relativamente baja (<38°C), leucopenia y trombocitopenia.
 - La meningococemia crónica se manifiesta como episodios repetitivos de exantema petequeal asociados a fiebre, dolor articular, manifestaciones artríticas y esplenomegalia que pueden progresar a septicemia meningocócica aguda si no se administra tratamiento.
 - La meningococemia crónica rara vez se diagnostica.
 - En ocasiones, dicho trastorno se asocia con deficiencias del complemento o con un tratamiento inadecuado con sulfonamidas.
 - La enfermedad reactiva posmeningocócica es una enfermedad mediada por complejos inmunitarios que ocurre cuatro a diez días después del pico de manifestación de la enfermedad meningocócica.

- Las manifestaciones pueden incluir un exantema maculopapular o vasculítico (2% de los casos), artritis ($\leq 8\%$ de los casos), iritis (1% de los casos) o serositis. Tales manifestaciones se curan en forma espontánea sin dejar secuelas.
- Las manifestaciones clínicas menos comunes incluyen neumonía, artritis piogénica, osteomielitis, pericarditis purulenta, endoftalmitis, conjuntivitis o peritonitis primaria.
- **Diagnóstico** Aunque las infecciones meningocócicas por lo general se diagnostican con base en la clínica, para confirmar el diagnóstico y para facilitar las investigaciones de salud pública se deben realizar cultivos de agar sangre que resultan positivos en casi 75% de los casos.
 - Los casos de fiebre y exantema petequial con elevación del recuento leucocítico (WBC) y de los niveles de marcadores de inflamación sugieren enfermedad meningocócica.
 - Los cultivos de agar sangre resultan por lo general negativos cuando hay pretratamiento con antibióticos; por el contrario, el análisis por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de muestras de sangre completa resultan positivos incluso por varios días después del inicio del tratamiento con antibióticos, e incrementan la eficiencia del diagnóstico en $>40\%$.
 - Se realiza punción lumbar (LP), en caso de sospecha de meningitis meningocócica.
 - La tinción de Gram del LCR muestra una sensibilidad de 80%, y el cultivo de LCR de 90%. La prueba de aglutinación de látex del LCR no es sensible y debe evitarse.
 - La LP se evita en pacientes con septicemia meningocócica, ya que la posición para el procedimiento puede afectar en forma adversa la condición circulatoria.

TRATAMIENTO**Infecciones meningocócicas**

- El tratamiento inicial se debe enfocar en aspectos de urgencia clínica (p. ej., estado de choque hipovolémico, aumento en la presión intracraneal, permeabilidad de vías respiratorias) y en la administración de antibioticoterapia.
- El tratamiento provisional por sospecha de enfermedad meningocócica consiste en una cefalosporina de tercera generación como ceftriaxona [75 a 100 mg/kg/día (máximo, 4 g/día) administrados cada 24 h o cada 12 h por vía IV] o cefotaxima [200 mg/kg/día (máximo, 8 g/día) administrados cada 6 h por vía IV] para proporcionar cobertura tanto para meningococo como para otros microorganismos potencialmente resistentes a la penicilina que pueden producir un síndrome clínico similar.
- La meningitis meningocócica y la septicemia meningocócica se tratan por lo general por siete días.
 - En entornos de bajos recursos, se ha utilizado con éxito una dosis única de ceftriaxona.
 - El tratamiento de la enfermedad meningocócica en otros focos (p. ej., neumonía, artritis) suele continuar hasta que las evidencias clínicas y de laboratorio se hayan resuelto.
- Hay muy poca evidencia de la necesidad de administrar tratamientos auxiliares (p. ej., anticuerpo contra lipopolisacárido, proteínas recombinantes bactericidas que incrementan la actividad bacteriana, proteína C activada) cuenta con poca evidencia; a la fecha, tales tratamientos no se recomiendan.

- **Pronóstico** A pesar de la disponibilidad de antibióticos y de otras intervenciones médicas intensivas, casi 10% de los pacientes fallece.
 - La necrosis de lesiones purpúricas conduce a cicatrización y a la necesidad potencial de injerto de piel en aproximadamente 10% de los casos.
 - Se requiere amputación en alrededor de 2% de los casos.
- **Prevención** Existen vacunas basadas en polisacáridos o conjugadas para la prevención primaria; los casos secundarios pueden evitarse con profilaxia de antibióticos.
 - Actualmente las vacunas de polisacárido meningocócico están formuladas como bivalentes (serogrupos A y C) o cuádrivalentes (serogrupos A, C, Y y W135) y proporcionan inmunidad por dos a 10 años de duración a los adultos. Debido a que el polisacárido B es igual a un polisacárido presente en el feto, y por lo tanto es reconocido como propio, las cepas del serogrupo B no se han atacado con vacunas de polisacáridos.
 - Se han desarrollado diversas vacunas meningocócicas conjugadas para su administración a niños. En Estados Unidos la más común es una fórmula cuádrivalente (serogrupos A, C, Y y W135).
 - Los contactos cercanos (p. ej., familiares, sujetos que recibieron besos) de pacientes con enfermedad meningocócica deben recibir profilaxia con ciprofloxacina, ofloxacina o ceftriaxona para erradicar la colonización nasofaríngea por *N. meningitidis*.
 - La rifampina no es capaz de erradicar al organismo en los portadores en 15 a 20% de los casos, y se ha reportado la aparición de resistencia.
 - A los pacientes con enfermedad meningocócica que reciben tratamiento con antibióticos y que no logran eliminar la colonización (p. ej., penicilina), se les debe proporcionar tratamiento profiláctico al final del mismo.

LISTERIOSIS

- **Etiología y microbiología** *Listeria monocytogenes* es un patógeno, transmitido por los alimentos, que puede causar infecciones graves principalmente en mujeres embarazadas e individuos inmunodeprimidos.
 - El microorganismo es un bacilo anaerobio facultativo, no esporulante, grampositivo que muestra movilidad cuando se cultiva a bajas temperaturas.
 - *Listeria* se encuentra con frecuencia en alimentos procesados o no procesados tales como quesos, carnes frías, hot dogs, leche y ensaladas frías.
 - Después de la ingestión de alimentos que contienen una alta carga bacteriana, los factores de virulencia expresados por *Listeria* permiten su internalización a las células, su crecimiento intracelular y su propagación célula-célula.
- **Epidemiología**
 - Las incidencias anuales recientes en Estados Unidos muestran un rango de dos a nueve casos por 1 millón de personas.
 - No hay transmisión de humano a humano (además de la transmisión vertical madre-feto) o por infección del agua.
- **Manifestaciones clínicas** *Listeria* provoca varios síndromes clínicos, de los cuales la meningitis y la septicemia son los más comunes.

- *Gastroenteritis*: Se puede desarrollar dentro de las 48 h después de la ingestión de alimentos contaminados con una carga bacteriana considerable.
 - La listeriosis se debe considerar en brotes de gastroenteritis cuando los cultivos de otros patógenos resulten negativos.
 - Los casos esporádicos no son comunes.
- *Bacteriemia*: los pacientes presentan fiebre, escalofríos, mialgias y artralgias. La endocarditis no es común y se asocia con tasas de mortalidad de 35 a 50%.
- *Meningitis*: *Listeria* ocasiona aproximadamente 5 a 10% de los casos de meningitis adquirida en la comunidad en adultos, en Estados Unidos, con tasas de mortalidad de 15 a 26%.
 - La meningitis por *Listeria* difiere de la meningitis por otras etiologías bacterianas en que su presentación por lo general es subaguda y el perfil del LCR casi siempre revela $<1\,000$ WBC/ μ l con una predominancia de neutrófilos menos acentuada.
 - En casi 30 a 40% de los casos se detectan concentraciones bajas de glucosa y tinción de Gram positiva.
- *Meningoencefalitis e infección focal del SNC*: *Listeria* puede invadir directamente el parénquima cerebral y causar encefalitis o abscesos focales.
 - De las infecciones del SNC, casi 10% son abscesos macroscópicos, los cuales en ocasiones se diagnostican en forma errónea como tumores.
 - La invasión del tronco cerebral puede causar romboencefalitis grave, defectos craneales asimétricos, signos cerebelosos y defectos como hemiparálisis y pérdida parcial del umbral sensitivo.
- *Infección en mujeres embarazadas y en recién nacidos*: la listeriosis es una infección grave durante el embarazo.
 - Las mujeres embarazadas por lo general tienen bacteriemia y se presentan con enfermedad febril no específica que incluye mialgias/artralgias, dolor de espalda, cefalea; la afectación del SNC es poco común. Las mujeres infectadas por lo general mejoran después del parto.
 - La infección se desarrolla en 70 a 90% de los fetos de madres infectadas; casi 50% de éstos muere. Dicho riesgo puede reducirse con tratamiento antes del parto.
 - La infección fetal abrumadora por *Listeria* —*granulomatosis infantiséptica*— se caracteriza por microabscesos y granulomas miliares, más a menudo en la piel, el hígado y el bazo.
 - La enfermedad neonatal tardía se desarrolla casi 10 a 30 días después del nacimiento de madres con infecciones asintomáticas.
- **Diagnóstico** El diagnóstico oportuno requiere que la enfermedad se considere por grupos de riesgo: mujeres embarazadas, pacientes ancianos, recién nacidos, pacientes inmunodeprimidos y sujetos con enfermedades crónicas subyacentes (p. ej., alcoholismo, diabetes).
 - La listeriosis se diagnostica cuando el microorganismo se cultiva a partir de una muestra generalmente estéril, como es la sangre, LCR o fluido amniótico.
 - La *Listeria* puede confundirse con “difterioides” o neumococos en tinciones de Gram de LCR, o puede tener una respuesta variable a la tinción de Gram, y confundirse con *Haemophilus* sp.
 - Las pruebas serológicas y los análisis de LCR no son de utilidad clínica en la actualidad.

TRATAMIENTO Listeriosis

- La ampicilina (2 g IV cada 4 h) es el fármaco de elección para el tratamiento de infecciones por *Listeria*; la penicilina también es muy efectiva.
 - La mayoría de los expertos recomienda gentamicina (1 a 1.7 mg/kg IV cada 8 h) para lograr un efecto sinérgico.
 - A los pacientes alérgicos a la penicilina, se les debe administrar trimetoprim-sulfametoxazol (15 a 20 mg de TMP/kg IV diariamente divididos en dosis cada 6 a 8 h). Las cefalosporinas no son eficaces.
 - Los recién nacidos deben recibir ampicilina y gentamicina, dosificada por peso.
- La duración del tratamiento depende del síndrome: dos semanas para bacteriemia, tres semanas para meningitis, seis a ocho semanas para absceso cerebral/encefalitis y cuatro a seis semanas para endocarditis. La enfermedad temprana en el recién nacido puede ser grave y requiere tratamiento por más de dos semanas.
- **Pronóstico** Con tratamiento oportuno, muchos pacientes se recuperan totalmente.
 - Sin embargo, con frecuencia en pacientes con absceso cerebral o romboencefalitis se presentan secuelas neurológicas permanentes.
 - En una serie de recién nacidos vivos tratados, 60% mostró recuperación completa, 24% falleció y 13% presentó complicaciones neurológicas o de otro tipo.
- **Prevención** Las mujeres embarazadas y otras personas en riesgo de adquirir la listeriosis deben evitar el consumo de quesos suaves y evitar, o en su caso recalentar, alimentos listos para consumir o tipo *delicatesen* (embutidos), a pesar de que el riesgo absoluto por el consumo de este tipo de alimentos es relativamente bajo.



Para una revisión más detallada, véase Pollard AJ: Infecciones por meningococos, cap. 143, p.1211; y Hohmann EL, Portnoy DA: Infecciones causadas por *Listeria monocytogenes*, cap. 139, p. 1194, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 98

Infecciones causadas por *Haemophilus*, *Bordetella*, *Moraxella* y microorganismos del grupo HACEK



HAEMOPHILUS INFLUENZAE

MICROBIOLOGÍA

H. influenzae es un cocobacilo pequeño, gramnegativo y pleomórfico que prolifera en medios aerobios y anaerobios.

- Se han identificado seis serotipos mayores (designados con la *a* a la *f*) con base en sus cápsulas de polisacáridos antígenicamente propias y peculiares.
- Se conocen como cepas no encapsuladas a las no tipificables (NTHi)

■ EPIDEMIOLOGÍA

H. influenzae, patógeno exclusivamente de seres humanos, se disemina por gotitas de transmisión aérea o por contacto directo con secreciones u objetos inanimados (fómites).

- Las cepas de tipo b (Hib) son las más importantes en humanos y causan enfermedad invasora sistémica, en particular en lactantes y niños <6 años de edad.
- El uso generalizado de la vacuna de conjugado de Hib en países industrializados ha hecho que disminuyan de manera impresionante los índices de colonización por Hib y de enfermedad invasora, pero la mayor parte de los niños del planeta no están vacunados.
- Las cepas tipificables y no tipificables pueden colonizar en forma asintomática la nasofaringe.

■ PATOGENIA

Las cepas de Hib ocasionan enfermedad sistémica por invasión y propagación general desde las vías respiratorias a sitios distantes (como meninges, huesos o articulaciones). A diferencia de ello, las cepas NTHi causan enfermedad al propagarse desde la nasofaringe a sitios contiguos (como el oído medio o vías respiratorias inferiores).

- La cápsula de polisacáridos de cepas encapsuladas es indispensable para que el microorganismo evite la opsonización.
- Las cantidades de anticuerpos provenientes de la madre contra el polisacárido capsular disminuyen desde el nacimiento del producto hasta casi los seis meses de edad, y en caso de no ser vacunado, permanecen en nivel bajo hasta los dos a tres años de vida.

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- **Infección por Hib** Las infecciones por Hib más graves, culminan en meningitis o epiglottitis.
 - *Meningitis*: afecta en especial a niños <2 años de edad y su cuadro inicial es semejante al de la meningitis causada por otros patógenos bacterianos.
 - Los índices de mortalidad se acercan a 5%.
 - Los índices de morbilidad son grandes: 6% de los pacientes presenta hipoacusia neurosensorial; 25% presenta alguna incapacidad grave y 50%, algunas secuelas neurológicas.
 - *Epiglottitis*: afecta a niños de dos a siete años y a veces a adultos. Se manifiesta por celulitis de la epiglotis y de tejidos supraglóticos, que inicia con faringitis y fiebre y evoluciona rápidamente hasta llegar a la disfagia, babeo y obstrucción ventilatoria.
 - *Otras infecciones*: incluyen celulitis, neumonitis, osteomielitis, artritis séptica y bacteriemia sin causa probada.
- **Infección por NTHi** NTHi es causa frecuente de enfermedad de las vías respiratorias inferiores en adultos, en particular en aquellos aquejados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
 - *Exacerbaciones de EPOC*: se caracterizan por tos más intensa, producción de esputo y disnea.
 - *Neumonía*: el cuadro inicial es similar al de otras neumonías bacterianas, incluida la neumocócica.
 - *Otras infecciones*: NTHi constituye una de las tres causas más frecuentes de otitis media de niños y es origen importante de sinusitis (en adultos y en niños) y de bacteriemia de recién nacidos. Es una causa menos frecuente de infecciones invasoras en adultos.

■ DIAGNÓSTICO

La identificación del microorganismo en cultivos constituye el método más fiable.

- La presencia de cocobacilos gramnegativos en líquido cefalorraquídeo teñido con técnica de Gram constituye una prueba de gran peso de la existencia de meningitis causada por *H. influenzae*.
- La detección del fosfato de polirribitol ribosa (PRP; *poliribitol ribose phosphate*) (polímeros que forman la cápsula de tipo b) en LCR permite el diagnóstico rápido de meningitis por Hib antes de contar con los resultados del cultivo.

TRATAMIENTO Infecciones por *H. influenzae*

- El tratamiento inicial contra la meningitis por Hib consiste en una cefalosporina de tercera generación: ceftriaxona (2 g cada 12 h), o cefotaxima (2 g cada 4 a 6 h) para adultos, y ceftriaxona (75 a 100 mg/kg cada 12 h), o cefotaxima (50 mg/kg cada 6 h) para niños.
 - Los niños >2 meses de edad deben recibir como complemento dexametasona (0.15 mg/kg por vía IV cada 6 h por dos días) para disminuir la incidencia de secuelas neurológicas.
 - La antibioticoterapia debe continuarse por siete a 14 días.
- La antibioticoterapia contra infecciones invasoras diferentes de la meningitis (como epiglotitis) incluye el mismo antibiótico, pero con dosis diferentes de las usadas contra la inflamación meníngea (p. ej., ceftriaxona [2 g cada 24 h] en adultos).
 - La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica.
 - Por lo común se considera apropiado un ciclo que dura una a dos semanas.
- Casi todas las infecciones por NTHi pueden tratarse con antibióticos orales como amoxicilina/clavulanato, cefalosporinas de espectro extendido, macrólidos nuevos (azitromicina o claritromicina) y fluoroquinolonas (en adultas no embarazadas y adultos).
 - En promedio, 20 a 35 de las cepas de NTHi producen lactamasa β .
 - La incidencia de cepas con propiedades alteradas de unión a la penicilina, que confiere resistencia a la ampicilina, ha aumentado en Europa y en Japón.

■ PREVENCIÓN

Es recomendable aplicar la vacuna Hib a todos los niños a nivel mundial y la serie de vacunaciones debe iniciar a los dos meses de vida, en promedio.

- Los índices de ataque secundario son grandes en contactos dentro del núcleo familiar de pacientes con enfermedad por Hib. Todos los niños y los adultos (excepto las embarazadas) en núcleos familiares en que surgió un caso de enfermedad por Hib y que cuando menos incluyen un contacto inmunizado de manera incompleta <4 años de vida, deben someterse a profilaxia con rifampicina oral.
- No se dispone de vacunas contra la enfermedad por NTHi.

TOS FERINA

■ MICROBIOLOGÍA Y PATOGENIA

Bordetella pertussis, el agente etiológico de la tos ferina es un bacilo aeróbico pleomórfico gramnegativo trofoespecífico (difícil de cultivar) que se une a las células epiteliales ciliadas de la nasofaringe, se multiplica de manera local y genera toxinas de muy diverso tipo y productos biológicamente activos.

- *B. parapertussis* causa una enfermedad semejante aunque más benigna típicamente.
- La toxina más importante producida por *B. pertussis* es aquella que le pertenece y que le confiere actividad de ribosilación de ADP. El hecho de que *B. parapertussis* no tenga dicha toxina pudiera explicar su carácter menos patógeno.

■ EPIDEMIOLOGÍA

La tos ferina es una enfermedad muy transmisible. En núcleos familiares los índices de ataque son de 80% en contactos no vacunados y de 20% entre los vacunados.

- La tos ferina es causa importante de morbilidad y muerte de lactantes en países en desarrollo, y en 2004 mundialmente se produjeron cerca de 250 000 muertes de niños.
- En Estados Unidos, a pesar de que ha disminuido >95% la incidencia de la tos ferina por la vacunación global de niños, en 2007 se notificaron 10 454 casos y ha aumentado la cifra en adolescentes y adultos.
- La tos persistente que dura más de dos semanas en un adulto pudiera ser causada por *B. pertussis* en 12 a 30% de los casos.
- La morbilidad y la mortalidad graves se limitan a lactantes <6 meses de edad.

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Después de un periodo de incubación de siete a 10 días, inicia un cuadro de tos duradera. Los síntomas suelen ser más intensos en lactantes y niños de corta edad.

- Los síntomas iniciales (la fase *catarral*) son similares a los de un resfriado común (como coriza, epifora, tos poco intensa, febrícula, malestar general) y duran una a dos semanas.
- La fase *paroxística* es la siguiente y dura de dos a cuatro semanas; se caracteriza por una tos peculiar que surge en “espasmos” de 5-toses cada uno. Luego de un acceso de tos puede haber vómito o un “estridor” o “gallo”. Durante los espasmos a veces surgen apnea y cianosis y gran parte de las complicaciones se manifiestan en esta fase.
- En la fase ulterior de *convalecencia* hay resolución gradual de los accesos de tos, en un lapso de una a tres semanas. En un periodo de seis a 12 meses, las infecciones por virus pueden inducir una recidiva de la tos paroxística.
- Las manifestaciones clínicas suelen ser atípicas en adolescentes y adultos y son menos frecuentes la tos paroxística y los “gallos”. El vómito luego de la tos es el elemento que mejor anticipa la persistencia de la tos ferina como causa de tos duradera en adultos.
- La linfocitosis (recuento absoluto de linfocitos $>10^5/\mu\text{l}$) sugiere la presencia de tos ferina en niños de corta edad, pero no es frecuente en adolescentes y adultos afectados.

■ DIAGNÓSTICO

- Los cultivos de secreciones nasofaríngeas (los métodos normativos para el diagnóstico) siguen siendo positivos en casos no tratados de tos ferina durante una media de tres semanas de haber comenzado la enfermedad. Dada la situación en que a menudo no se piensa en la existencia de tos ferina hasta que el paciente está en la fase paroxística, existe una ventana pequeña para la oportunidad de hacer un diagnóstico corroborado por cultivo.
 - Las secreciones deben ser inoculadas inmediatamente en medios selectivos.
 - Los resultados se tornan positivos para el quinto día.
- A diferencia de los cultivos, son más sensibles los métodos de reacción en cadena de polimerasa de muestras nasofaríngeas, y genera resultados positivos por un tiempo más largo en pacientes tratados y sin tratar.
 - El señalamiento de pseudobrotos de tos ferina basado en resultados positivos falsos de PCR denota la necesidad de una mayor estandarización.

- Los estudios serológicos son útiles en individuos con síntomas que duran >4 semanas, pero la interpretación de sus resultados se complica por la tardanza con que pueden ser aplicados a la asistencia médica y la vacunación previa.

TRATAMIENTO Tos ferina

- La antibioticoterapia no modifica sustancialmente la evolución clínica, salvo que se emprenda en fase temprana catarral pero es eficaz para erradicar el microorganismo de la nasofaringe.
 - Los fármacos más indicados son los macrólidos (eritromicina, 1 a 2 g/día por una a dos semanas; claritromicina, 250 mg cada 12 h durante una semana, o azitromicina, con una dosis inicial de 500 mg en el primer día, para seguir con 250 mg/día durante cuatro días).
 - Se recomiendan en sujetos que no toleran los macrólidos, el uso de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX; un comprimido de doble dosis por VO dos veces al día por dos semanas).
- Los antitusígenos son ineficaces y no son útiles para tratar la tos ferina.
- En sujetos hospitalizados se necesita el aislamiento de tipo respiratorio hasta administrar antibióticos durante cinco días.

■ PREVENCIÓN

- Se recomienda la profilaxia con macrólidos en los contactos del círculo familiar de los pacientes, en particular familiares cercanos expuestos al gran riesgo de enfermedad grave (como niños <1 año, y embarazadas); pero, no hay pruebas que demuestren que dicho régimen permita disminuir la incidencia de enfermedad clínica.
- Además del calendario corriente de vacunación de niños, se debe aplicar a adolescentes y adultos un refuerzo con vacuna acelular.

MORAXELLA CATARRHALIS

■ MICROBIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

M. catarrhalis, es un diplococo gramnegativo no encapsulado. Es parte de la flora normal de las vías respiratorias inferiores y coloniza 33 a 100% de los lactantes; la prevalencia de colonización disminuye de manera uniforme con la edad.

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- *M. catarrhalis* causa 15 a 20% de los casos de otitis media aguda en niños. Esta infección causada por *M. catarrhalis* o NTHi es menos grave en su cuadro clínico que la causada por *S. pneumoniae*, y hay una menor frecuencia de fiebre y de eritema y abombamiento de la membrana del tímpano.
- *M. catarrhalis* origina casi 20%, de los casos de sinusitis bacteriana aguda en niños y de una proporción menor en adultos.
- En adultos, *M. catarrhalis* es causa frecuente de exacerbaciones de EPOC, explica ~10% de los casos.
- *M. catarrhalis* es causa poco frecuente de neumonía y al parecer suele afectar a ancianos que tienen como problema primario una enfermedad cardiopulmonar.

■ DIAGNÓSTICO

Se necesitan métodos penetrantes para identificar de manera precisa el elemento causal de la otitis media o la sinusitis y por lo común no se les realiza. El aislamiento de *M. catarr-*

halis de muestras de esputo de sujetos con EPOC es un dato sugerente, pero no confirma el diagnóstico de que la causa sea *M. catarrhalis*.

TRATAMIENTO Infecciones por *M. catarrhalis*

- En términos generales, la otitis media en niños y las exacerbaciones de EPOC en adultos se tratan sobre bases empíricas con antibióticos que muestren actividad contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *M. catarrhalis*.
- Casi todas las cepas de *M. catarrhalis* son susceptibles a la acción de amoxicilina/clavulanato, cefalosporinas de espectro extendido, nuevos macrólidos (como azitromicina y claritromicina), TMP-SMX y fluoroquinolonas.
- Más de 90% de las cepas de *M. catarrhalis* producen una lactamasa β y son resistentes a la ampicilina.

GRUPO HACEK

MICROBIOLOGÍA

El grupo HACEK está compuesto de bacterias gramnegativas de proliferación lenta y difíciles de cultivar (trofoespecíficas) para cuya proliferación se necesita bióxido de carbono. Los integrantes del grupo son algunas especies de *Haemophilus*, *Aggregatibacter* (antes *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*, *Aggregatibacter* (antes *Haemophilus*) *aphrophilus*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*.¹ Las bacterias del grupo HACEK que son residentes normales de la flora de la boca pueden ocasionar infecciones locales en tal órgano y enfermedad sistémica grave, en particular endocarditis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Incluso 3% de los casos de endocarditis infecciosa son causados por microorganismos del grupo HACEK y muchos de ellos dependen del ataque de especies de *Aggregatibacter*, *Haemophilus* o *C. hominis*.
- De manera típica, la infección afecta a pacientes con alguna valvulopatía primaria, que fueron sometidos a alguna técnica odontológica reciente, tuvieron infección nasofaríngea, y perforación o raspado de lengua.
- Las válvulas aórtica y mitral son las afectadas más a menudo.
- La embolización es frecuente y afecta a 28 a 71% de los pacientes.
- Se necesita que transcurran unos 30 días para que en los cultivos de sangre se identifiquen los microorganismos (se tornen positivos), si bien casi todos los cultivos en que al final se identifican bacterias del grupo HACEK se tornan positivos en la primera semana, en particular con nuevos sistemas de detección como BACTEC.
- *A. aphrophilus* y *H. parainfluenzae* ocasionan más de 50% de los casos de endocarditis por el grupo HACEK. Los pacientes acuden al médico al final de los primeros 60 días de la enfermedad y 19 a 50% de ellos terminan por mostrar insuficiencia cardíaca congestiva.
- *A. actinomycetemcomitans* se aísla en infecciones de partes blandas, junto con *Actinomyces israelii*. Se vincula con enfermedad periodontal destructiva y grave que es más evidente en individuos con endocarditis.

¹ En la actualidad se considera a *H. paraphrophilus* dentro de *A. aphrophilus* y no constituye una especie separada.

CUADRO 98-1 Tratamiento de la endocarditis y otras infecciones graves causadas por microorganismos del grupo HACEK^a

Microorganismo	Tratamiento inicial	Fármacos alternativos	Comentarios
<i>Haemophilus</i> o <i>Aggregatibacter</i> sp.	Ceftriaxona (2 g/d)	Ampicilina/sulbactam (3 g de ampicilina cada 6 h) o fluoroquinolonas ^b	Cabe utilizar ampicilina ± un amino-glucósido si el microorganismo no produce lactamasa β ^c
<i>Cardiobacterium hominis</i>	Ceftriaxona (2 g/d)	Ampicilina/sulbactam (3 g de ampicilina cada 6 h)	Se utiliza penicilina (16-18 mU cada 4 h) o ampicilina (2 g cada 4 h) si el microorganismo es susceptible
<i>Eikenella corrodens</i>	Ampicilina (2 g cada 4 h)	Ceftriaxona (2 g/d) o fluoroquinolonas ^b	El microorganismo típicamente es resistente a clindamicina, metronidazol y aminoglucósidos
<i>Kingella kingae</i>	Ceftriaxona (2 g/d) o ampicilina/sulbactam (3 g de ampicilina cada 6 h)	Fluoroquinolonas ^b	Es cada vez mayor la prevalencia de cepas productoras de lactamasa β. La eficacia contra infecciones invasoras se demuestra mejor en los tratamientos de primera línea

^a Se deben hacer pruebas de susceptibilidad (antibioticogramas) en todos los casos, para orientar el tratamiento.

^b No se recomienda utilizar fluoroquinolonas para tratar niños <18 años de vida.

^c Las guías europeas en la endocarditis recomiendan la adición de gentamicina (3 mg/kg al día en tres fracciones por 2-4 semanas).

- *C. hominis* afecta muy a menudo a la válvula aórtica. Antes de identificar el cuadro por lo regular hay una infección de vieja fecha. Se ha descrito una segunda especie, *C. valvarum*, en casos de endocarditis.
- *E. corrodens* suele ser componente de infecciones mixtas y es común en mordeduras de humanos, en infecciones de partes blandas de cabeza y cuello, en endocarditis e infecciones en usuarios de drogas IV.
- *K. kingae* es causa frecuente de infecciones de esqueleto en niños <3 años de edad. La inoculación de muestras clínicas (como líquido sinovial) en recipientes para cultivo de sangre en busca de aerobios mejora la identificación del microorganismo. La endocarditis infecciosa por *K. kingae* afecta niños de mayor edad y a adultos.

TRATAMIENTO Infecciones por miembros del grupo HACEK

- El **cuadro 98-1** incluye regímenes de antibióticos utilizados para tratar la endocarditis y otras infecciones graves causadas por microorganismos del grupo HACEK.
- La endocarditis de válvulas originales debe ser tratada durante cuatro semanas y la de prótesis valvulares por seis semanas.
- A diferencia de la endocarditis de prótesis valvulares causada por otros gramnegativos, la ocasionada por bacterias del grupo HACEK suele curar sólo con los antibióticos (p. ej., sin cirugía).



Para una revisión más detallada, véase Murphy TF: Infecciones por *Haemophilus* y *Moraxella*, cap. 145, p. 1228; Barlam TF, Kasper DL: Infecciones por el grupo HACEK y diversas bacterias gramnegativas, cap. 146, p. 1233; y Halperin SA: Tos ferina y otras infecciones por *Bordetella* cap. 148, p. 1241, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 99

Enfermedades causadas por bacterias entéricas gramnegativas, *Pseudomonas* y *Legionella*



INFECCIONES CAUSADAS POR BACTERIAS ENTÉRICAS GRAMNEGATIVAS

■ GENERALIDADES

Los bacilos gramnegativos (GNB) son componentes normales de la flora del colon humano, de diversos hábitat ambientales o de ambos sitios, y colonizan mucosas y superficies cutáneas, en especial en sujetos que se encuentran en instituciones de cuidado a largo plazo y entornos hospitalarios. Los GNB causan infecciones de diversa índole que afectan sitios anatómicos distintos en hospedadores sanos y en los que tienen deficiencia inmunitaria; infecciones extraintestinales por *Escherichia coli*, y en menor magnitud, las más comunes son las producidas por especies de *Klebsiella* y *Proteus*. La detección por aislamiento de GNB en cualquier sitio estéril casi siempre denota infección, en tanto que identificar un microorganismo de ese tipo en sitios no estériles exige establecer una correlación clínica. La administración temprana de antimicrobianos apropiados mejora los resultados. Dado el incremento a nivel mundial de GNB resistentes a múltiples fármacos (p. ej., por lactamasas β de espectro extendido y lactamasas β AmpC), en pacientes en estado crítico puede ser apropiado iniciar el tratamiento antimicrobiano empírico combinado mientras se esperan los resultados de las pruebas de susceptibilidad.

■ INFECCIONES CAUSADAS POR *E. COLI* PATÓGENA EXTRAINTestinal (ExPEC)

A diferencia de *E. coli* patógena intestinal, las cepas de ExPEC suelen identificarse en la flora intestinal de personas sanas, pero ocasionan enfermedad sólo cuando se introducen en un sitio extraintestinal normalmente estéril (como el aparato urinario, la cavidad peritoneal o los pulmones). Muchas de las cepas de ese tipo tienen perfiles de factores de virulencia diferentes de los que poseen otras cepas comensales y de las de cepas patógenas que originan infecciones intestinales.

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico inicial depende sobre todo del sitio del organismo infectado por ExPEC.

- *Infección de vías urinarias (UTI)*: éste es el sitio que con mayor frecuencia infecta ExPEC; consúltese el [cap. 154](#) para más detalles. *E. coli* causa 85 a 95% de los 6 a 8 millones de episodios de UTI agudas no complicadas, en premenopáusicas.

- **Infección abdominal y pélvica:** el abdomen y el aparato reproductor de la mujer (pelvis) representan en frecuencia el segundo sitio de infecciones por parte de ExPEC, y se les puede identificar por aislamiento en el marco de una infección polimicrobiana; consúltese el [capítulo 90](#) para mayores detalles. Los síndromes incluyen peritonitis, abscesos intraabdominales y colangitis.
- **Neumonía:** en términos generales ExPEC ocupa el tercer o cuarto lugar entre los GNB aislados con mayor frecuencia en la neumonía de origen nosocomial, y pueden ser una causa común de ese cuadro en pacientes que viven en residencias para ancianos, por largo tiempo; consúltese el [capítulo 141](#) en busca de mayores detalles.
- **Meningitis:** *E. coli* constituye una de las dos causas principales de meningitis neonatal (la otra es *Streptococcus* de grupo B). Por lo común intervienen cepas con un serotipo capsular K1.
- **Celulitis/infección de componentes del aparato locomotor:** *E. coli* suele contribuir a la infección de las úlceras de decúbito y las de extremidades inferiores en diabéticos; a la de celulitis y a las de quemaduras y sitios operados. Las osteomielitis de origen hematógeno, en particular la vertebral, suelen ser causadas más bien por *E. coli*, que lo que se advierte por lo regular. Consúltese el [capítulo 93](#) en busca de mayores detalles.
- **Bacteriemia:** *E. coli* es uno de los dos microorganismos que se aíslan con más frecuencia en la sangre y que tienen significancia clínica. La bacteriemia por *E. coli* surge de alguna infección primaria de cualquier sitio, pero lo hace más a menudo del aparato urinario (50 a 67% de los episodios), y ocupa el siguiente lugar en frecuencia después de la del abdomen (25% de los episodios). Típicamente, la bacteriemia por *E. coli* se acompaña de septicemia. Las infecciones endovasculares son poco comunes, pero se han descrito.

Diagnóstico

ExPEC prolifera con facilidad en los medios corrientes, en entornos aeróbicos o anaeróbicos. Más de 90% de las cepas fermentan lactosa y son indol-positivas.

TRATAMIENTO Infecciones extraintestinales causadas por *E. coli*

- Las cifras de resistencia a la ampicilina, a las cefalosporinas de primera generación, al trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) y a las fluoroquinolonas van en aumento, y en el caso de *E. coli*, son cada vez más comunes las ESBL.
- Los carbapenémicos y la amikacina son los fármacos en que cabe anticipar actividad, en forma global, pero son cada vez más frecuentes las cepas productoras de carbapenemasa.
- Es importante utilizar el fármaco más adecuado con el espectro más limitado y preciso, en la medida de lo posible, y no tratar a pacientes colonizados pero no infectados, y con ello frenar el incremento de casos de resistencia a antibióticos.

■ INFECCIONES CAUSADAS POR *E. COLI* PATÓGENOS INTESTINALES

Microbiología y manifestaciones clínicas

Existen al menos cinco tipos patológicos diferentes de *E. coli* patógenos intestinales; consúltese el [capítulo 91](#) para obtener más detalles. Como se mencionó en párrafos anteriores, tales cepas rara vez constituyen parte de la flora comensal en personas sanas.

- *E. coli* productora de toxina de Shiga (STEC)/*E. coli* enterohemorrágica (EHEC): además de la diarrea, la infección por STEC/EHEC causa el síndrome hemolítico-urémico en 2 a 8% de los pacientes, en particular en los de muy corta o muy larga edad.

- La colonización por STEC/EHEC depende del consumo de alimentos contaminados (como sería carne molida de res mal cocida u otros alimentos frescos, y agua; una vía importante para la diseminación secundaria es la transmisión de una persona a otra (como la que ocurre en centros de atención diurna o guarderías).
- La enfermedad puede ser causada por $<10^2$ unidades formadoras de colonias (CFU) de STEC/EHEC.
- A diferencia de otros tipos patológicos, STEC/EHEC (incluida *E. coli* O157:H7) causa infección con mayor frecuencia en países industrializados, que en los que están en desarrollo.
- *E. coli enterotoxigénica* (ETEC): las cepas de esta categoría constituyen causa importante de diarrea endémica en niños que viven en países tropicales y de bajos ingresos, y es el agente que con mayor frecuencia origina la diarrea de los viajeros; se necesitan 10^6 a 10^{10} CFU para producir enfermedad.
- *E. coli enteropatógena* (EPEC): es causa importante de diarrea en lactantes en países en desarrollo.
- *E. coli enteroinvasora* (EIEC): es causa poco común de diarrea, ocasiona colitis inflamatoria (las heces contienen moco, sangre y células de inflamación), en un cuadro similar al causado por *Shigella* y afecta predominantemente niños y viajeros en países en desarrollo; se necesitan 10^8 a 10^{10} de CFU para causar enfermedad.
- *E. coli enteroagregada y con adherencia difusa* (EAEC): se le describió inicialmente en niños de corta edad en países en desarrollo, pero estudios recientes indican que EAEC puede ser una causa frecuente de diarrea acuosa duradera en todos los grupos de edad en países industrializados.

Diagnóstico

Por lo regular no se necesita el diagnóstico específico, salvo cuando se sospecha el ataque por STEC/EHEC. Para detectar estos últimos microorganismos, los métodos para identificar toxinas de Shiga o genes de toxina son más sensibles, específicos y rápidos que las técnicas de cribado para identificar cepas de *E. coli* que no fermentan el sorbitol, seguidas de serotipificación de O157.

TRATAMIENTO

Infecciones intestinales causadas por *E. coli*

- Consúltase el [capítulo 91](#), en busca de más detalles. Se indica la reposición de agua y electrolitos y evitar el uso de antibióticos en infecciones por STEC/EHEC (la antibióticoterapia puede aumentar la incidencia del síndrome hemolítico-urémico).

■ INFECCIONES POR *KLEBSIELLA*

Epidemiología

K. pneumoniae coloniza el colon de 5 a 35% de personas sanas, y desde el punto de vista médico constituye la especie de *Klebsiella* más importante. *K. oxytoca* causa preferentemente infecciones en asilos para ancianos e instituciones hospitalarias para atención a largo plazo. *K. pneumoniae* subespecie *rhinoscleromatis* causa rinoescleroma y *K. pneumoniae* subespecie *ozenae*, que ocasiona rinitis atrófica crónica, infectan a pacientes en climas tropicales.

Manifestaciones clínicas

Al igual que se observa en infecciones por otros GNB, el cuadro clínico inicial depende del sitio anatómico infectado.

- **Neumonía:** *Klebsiella* es una causa poco frecuente de neumonía de origen comunitario y afecta más bien a individuos con enfermedades primarias o de fondo (como alcoholismo, diabetes, neumopatía obstructiva crónica) y a personas que viven en asilos de ancianos por largo tiempo, y sujetos hospitalizados.
 - El cuadro inicial es similar al de la neumonía causada por otros GNB entéricos, y hay producción de esputo purulento y en las radiografías, infiltrados pulmonares.
 - La infección evoluciona a veces hasta llegar a la necrosis pulmonar, el derrame pleural y el empiema.
- **UTI:** *K. pneumoniae* ocasiona 1 a 2% de casos de cistitis no complicada y 5 a 17% de casos de UTI complicadas.
- **Infecciones abdominales:** *Klebsiella* origina toda una variedad de enfermedades semejantes a las que causa *E. coli*, pero con una menor frecuencia. En el último decenio se observó un aumento en la frecuencia de variantes hipervirulentas que contienen los serotipos capsulares K1 o K2.
- **Bacteriemia:** la bacteriemia puede aparecer por una infección primaria en cualquier sitio; las infecciones del aparato urinario y del respiratorio y el abdomen (en particular el absceso hepático) causan cada una 15 a 30% de los episodios.
- **Otras infecciones:** la celulitis por *Klebsiella* o infecciones de partes blandas muy a menudo afectan tejido desvitalizado y a hospedadores inmunodeficientes. *Klebsiella* también ocasiona endoftalmítis, sinusitis nosocomial y osteomielitis.

Diagnóstico

Las klebsiellas por lo común fermentan la lactosa, aunque no lo hacen las subespecies *rhinoscleromatis* y *ozaenae* y son indol-negativas.

TRATAMIENTO Infecciones por *Klebsiella*

- Las klebsiellas son resistentes a la ampicilina y la ticarcilina.
 - Va en aumento la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación y también la frecuencia de microorganismos que contienen ESBL.
 - Cada vez se observa mayor resistencia a fluoroquinolonas, en particular en cepas que contienen ESBL.
- Es prudente emprender el tratamiento empírico de infecciones graves o de origen asistencial por *Klebsiella*, con amikacina o carbapenémicos; sin embargo, también se observa una frecuencia cada vez mayor de cepas productoras de carbapenemasa. No hay certidumbre en cuanto al tratamiento óptimo de las cepas que generan carbapenemasa, pero a menudo se utilizan tigeciclina, polimixina B y colistina, con base en perfiles de susceptibilidad *in vitro* (antibioticograma).

■ INFECCIONES POR *PROTEUS*

Epidemiología

P. mirabilis es parte de la flora normal en la mitad de personas sanas y ocasiona 90% de infecciones por *Proteus*. *P. vulgaris* y *P. penneri* se identifican principalmente en sujetos hospitalizados y en los atendidos en residencias para ancianos.

Manifestaciones clínicas

La mayor parte de las infecciones por *Proteus* provienen del aparato urinario. Las especies de este microorganismo causan 1 a 2% de UTI sin complicaciones; 5% de las UTI nosocomiales y 10 a 15% de las UTI complicadas (en particular las que aparecen con el uso de sondas vesicales).

- *Proteus* producen grandes cantidades de ureasa que alcalinizan la orina y al final forman cálculos de estruvita y carbonato-apatita.
- Otros tipos de infección poco comunes incluyen neumonía, infecciones abdominales y de partes blandas y bacteriemia.

Diagnóstico

En forma típica, las cepas de *Proteus* son lactosa-negativas, producen H₂S y presentan una motilidad muy activa en las placas de agar. *P. mirabilis* es indol-negativo, en tanto que *P. vulgaris* y *P. penneri* son indol-positivos.

TRATAMIENTO

Infecciones por *Proteus*

- *P. mirabilis* es susceptible a casi todos los fármacos excepto tetraciclinas, nitrofurantoína, polimixina B y tigeciclina. Es cada vez más frecuente la resistencia a ampicilina, cefalosporinas de la primera generación y fluoroquinolonas.
- *P. vulgaris* y *P. penneri* son más resistentes; en promedio, 30% de *P. vulgaris* aislados tienen una lactamasa β AmpC inducible. Muestran excelente actividad los imipenémicos, las cefalosporinas de cuarta generación, la amikacina y TMP-SMX: 90 a 100% de *Proteus* aislados son susceptibles.

■ INFECCIONES CAUSADAS POR OTROS PATÓGENOS ENTÉRICOS GRAMNEGATIVOS

- *Enterobacter* (como *E. cloacae*, *E. aerogenes*), *Acinetobacter* (como *A. baumannii*), *Serratia* (como *S. marcescens*) y *Citrobacter* (como *C. freundii*, *C. koseri*) por lo común ocasionan infecciones de tipo nosocomial. Los factores de riesgo son la inmunodepresión, otras entidades coexistentes, antibioticoterapia previa y estancia en la ICU.
- Las infecciones causadas por *Morganella* (como *M. morganii*) y *Providencia* (como *P. stuartii*, *P. rettgeri*) se asemejan a las causadas por *Proteus* en términos epidemiológicos, de patogenia y manifestaciones clínicas, pero afectan casi exclusivamente a personas que residen en instituciones de atención a largo plazo o residencia de ancianos y en menor medida a sujetos hospitalizados.

Manifestaciones clínicas

Los microorganismos de estas categorías por lo común causan una diversidad de cuadros patológicos semejantes a los que originan otros GNB, incluidos neumonía (en particular la vinculada con el uso de ventilador); UTI (en especial la relacionada con sondas); la infección por algún dispositivo intravascular, la que acaece en el sitio operado y las infecciones abdominales.

- Las infecciones por *Citrobacter*, *Morganella* y *Providencia* por lo común surgen con UTI.
- *Acinetobacter* ha ocasionado infecciones de partes blandas y huesos en soldados con lesiones bélicas y es un patógeno identificado a menudo en unidades de quemados.

TRATAMIENTO Infecciones causadas por otros patógenos entéricos gramnegativos

- La enorme resistencia a antibióticos que ofrecen los microorganismos de esta categoría dificulta en alto grado el tratamiento.
 - Muchos de tales microorganismos (como *Serratia*, *Providencia*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter* y *Morganella*) tienen una lactamasa β AmpC desreprimible que origina resistencia a cefalosporinas de tercera generación, monobactámicos y en muchos casos combinaciones de inhibidores de lactama β /lactamasa β .
- Los carbapenémicos y la amikacina son los que tienen actividad más corroborable, y las cefalosporinas de cuarta generación muestran actividad a condición de que el microorganismo no exprese un ESBL. Los métodos para valorar susceptibilidad (antibiotograma) son esenciales. Algunas cepas pueden conservar la susceptibilidad solamente a la colistina y la polimixina B.

■ INFECCIONES POR AEROMONAS

A. hydrophila ocasiona >85% de las infecciones por *Aeromonas*. Este tipo de microorganismos prolifera en el agua potable y la dulce, y la tierra, y al parecer causa gastroenteritis. *Aeromonas* causa bacteriemia y septicemia en lactantes y hospedadores inmunodeficientes, en particular los que tienen cáncer, enfermedad hepatobiliar, traumatismos o quemaduras. Pueden producir lesiones en la piel semejantes al ectima gangrenoso causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. *Aeromonas* ocasiona infecciones nosocomiales vinculadas con sondas y catéteres, incisiones operatorias y uso de sanguijuelas.

TRATAMIENTO Infecciones por *Aeromonas*

- *Aeromonas* suele ser susceptible a las fluoroquinolonas (como ciprofloxacino en dosis de 500 mg VO cada 12 h o 400 mg por vía IV cada 12 h); cefalosporinas de tercera generación, carbapenémicos y aminoglucósidos.
- La práctica de antibiogramas es de máxima importancia para orientar en el tratamiento, porque *Aeromonas* puede producir diversas lactamasas β , incluidas carba-penemasas.

**INFECCIONES POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA
Y MICROORGANISMOS SIMILARES**

Las pseudomonas constituyen un grupo de microorganismos gramnegativos que no fermentan la lactosa. Este grupo incluye tres géneros importantes en clínica: *Pseudomonas*, *Burkholderia* y *Stenotrophomonas* que típicamente causan la enfermedad por oportunistas.

■ INFECCIONES POR P. AERUGINOSA**Microbiología**

P. aeruginosa es un bacilo gramnegativo móvil que suele generar un pigmento verde o azulado y puede mostrar un aspecto mucoso (en particular común en microorganismos aislados de individuos con fibrosis quística). *P. aeruginosa* difiere de GNB entéricos en que muestra una reacción positiva a la prueba de oxidasa y no fermenta la lactosa.

Epidemiología

P. aeruginosa prolifera en innumerables entornos húmedos (como en la tierra, el agua de la llave y en mesas de hospitales), razón por la cual las personas se encuentran sistemáticamente en contacto con ésta. Entre los factores que predisponen a la infección por *P. aeruginosa* están transgresión de las barreras cutáneas o mucosas (como las causadas por quemaduras o traumatismos); inmunodepresión (como la originada en neutropenia, sida o diabetes), o perturbación de la flora bacteriana normal (como la que depende del uso de antibióticos de amplio espectro).

- *P. aeruginosa* dejó de ser una causa importante de bacteriemia letal en personas con neutropenia o quemaduras.
- La bacteriemia por *P. aeruginosa* es frecuente más bien en pacientes atendidos en ICU.

Manifestaciones clínicas

P. aeruginosa infecta prácticamente cualquier sitio del organismo, pero muestra una predilección neta por los pulmones.

- **Neumonía:** se considera que *P. aeruginosa* es causa de neumonía por el uso de ventilador, aunque puede ser difícil diferenciar entre la colonización y la infección verdadera.
 - Desde el punto de vista clínico, muchos pacientes tienen un infiltrado de evolución lenta, aunque en algunos casos puede ser rápida. Los infiltrados pueden presentar necrosis.
 - No se sabe si alguna técnica penetrante (como el lavado broncoalveolar, o la obtención de muestras de la zona distal de vías respiratorias con un escobillón protegido), es mejor que la aspiración traqueal, para obtener material para cultivo.
 - La infección crónica de vías respiratorias por *P. aeruginosa* se vincula con cuadros ocultos o predisponentes (como fibrosis quística o bronquiectasias).
- **Bacteriemia:** en términos generales el cuadro inicial de la bacteriemia por *P. aeruginosa* se asemeja al de cualquier infección.
 - Las lesiones cutáneas patognomónicas (*ectima gangrenoso*) que en el comienzo son maculopápulas rojizas y dolorosas, más tarde se tornan negras y necróticas y pueden surgir en individuos con neutropenia extraordinaria o con infección por VIH.
 - Las infecciones endovasculares afectan más bien a usuarios de drogas IV y personas con prótesis valvulares.
- **Infecciones de huesos y articulaciones:** *P. aeruginosa* es una causa poco común de infecciones de huesos y articulaciones.
 - Entre los factores de riesgo de que surjan tales infecciones están el uso de fármacos inyectables (como en el caso de las infecciones de la articulación esternoclavicular y la osteomielitis vertebral) y de UTI en el anciano (relacionadas con osteomielitis vertebral).
 - La osteomielitis por *Pseudomonas* de los pies muy a menudo es consecuencia de pinchazos a través de la suela de sandalias o calzado de suela blanda, y afecta muy a menudo a los niños.
- **Infecciones del SNC:** las causadas por *P. aeruginosa* son relativamente raras y casi siempre surgen después de algún método operatorio o traumatismo craneoencefálico.
- **Infecciones oculares:** se observan a veces queratitis y úlceras corneales que por lo común son resultado de traumatismo o lesión superficial por lentes de contacto. Dichas infecciones son entidades de evolución rápida que exigen la intervención terapéutica inmediata. La endoftalmitis por *P. aeruginosa* que es consecuencia de bacteriemia es una enfermedad fulminante que se caracteriza por dolor intenso, quemosis, disminución de la agudeza visual, uveítis anterior, afectación del vítreo y panofalmitis.

- **Infecciones del oído:** además de las formas leves de la otitis externa aguda, las infecciones óticas por *Pseudomonas* pueden ocasionar otitis externa maligna, infección letal cuyo cuadro inicial es de otalgia intensa e hipoacusia.
 - Las personas pueden mostrar parálisis de pares craneales y trombosis del seno cavernoso venoso.
 - Casi todas las infecciones del oído causadas por *P. aeruginosa* aparecen en ancianos diabéticos.
- **Infecciones de vías urinarias (UTI):** tales infecciones causadas por *P. aeruginosa* suelen ser consecuencia de algún cuerpo extraño presente en las vías mencionadas, obstrucción del aparato genitourinario, instrumentación o cirugía de tal aparato.
- **Infecciones de piel y partes blandas:** *P. aeruginosa* causa diversas dermatitis que incluyen piodermia gangrenosa en sujetos neutropénicos, foliculitis, y otras lesiones papulares o vesiculosas. Los brotes múltiples se han vinculado con el uso de remolinos, estaciones termales y albercas.
- **Infecciones en personas con fiebre y neutropenia:** *P. aeruginosa* siempre es el microorganismo por erradicar en el tratamiento empírico de estos pacientes, ante el hecho de que en lo pasado hubo cifras grandes de infección y en la actualidad hay cifras altas de mortalidad por dicho patógeno.
- **Infecciones en pacientes con sida:** las infecciones por *P. aeruginosa* en personas con sida pueden ser letales pese a que el cuadro inicial no sea en particular grave.
 - La neumonía es el tipo más común de infección y generalmente es de tipo cavitado.
 - Desde el uso de antirretrovirales, la incidencia de la infección por *P. aeruginosa* ha disminuido entre los pacientes con sida, pero aún ocurre.

TRATAMIENTO**Infecciones por *P. aeruginosa***

- Consúltase el **cuadro 99-1** para conocer opciones y dosis de antibióticos.
- Algunos estudios observacionales señalan que tiene la misma eficacia un solo fármaco lactámico β “moderno” contra pseudomonas, al cual éstas sean sensibles, que una combinación de fármacos. Sin embargo, si en el entorno local la susceptibilidad a fármacos de primera línea es <80%, se inicia el tratamiento empírico combinado, hasta que se cuente con datos de susceptibilidad específicos de los microorganismos.

■ INFECCIONES CAUSADAS POR BACTERIAS AFINES A *PSEUDOMONAS SP.****Stenotrophomonas maltophilia***

S. maltophilia es un patógeno oportunista. Muchas de las infecciones surgen en el marco de la administración previa de antimicrobianos de amplio espectro que erradicó la flora normal en pacientes con deficiencia inmunitaria.

- *S. maltophilia* causa neumonía, en particular la que depende del uso de ventiladores, con bacteriemia o sin ella.
- Se ha descrito infección de un catéter en vena central (muy a menudo en cancerosos) y ectima gangrenoso en sujetos neutropénicos.

Burkholderia cepacia

Este microorganismo coloniza las vías respiratorias durante la administración de antimicrobianos de amplio espectro y es causa de neumonía por uso de ventilador, infección por sondas o catéteres e infección de heridas.

- *B. cepacia* se ha identificado como un patógeno nosocomial resistente a antibióticos en personas atendidas en la ICU.
- *B. cepacia* puede ocasionar un síndrome de dificultad respiratoria y septicemia de evolución rápida y letal (el “síndrome por cepacia”) en sujetos con fibrosis quística.

TRATAMIENTO**Infecciones por *B. maltophilia* y *B. cepacia***

La resistencia intrínseca a muchos antibióticos es un elemento que obstaculiza el tratamiento. Consúltese el cuadro 99-1 para conocer algunos regímenes con antibióticos recomendados.

Microorganismos diversos

La melioidosis es endémica en el sureste asiático y es causada por *B. pseudomallei*. El muermo se produce por el contacto muy cercano con caballos y otros equinos y es causado por *B. mallei*. Tales enfermedades al inicio se manifiestan por cuadros pulmonares o extrapulmonares supurados, agudos o crónicos o en la forma de septicemia aguda.

INFECCIONES POR *LEGIONELLA***Microbiología**

Legionellaceae son bacilos gramnegativos aeróbicos intracelulares que proliferan en agar con extracto de levadura y carbón vegetal amortiguado (BCYE). *L. pneumophila* causa 80 a 90% de los casos de enfermedad por *Legionella* en seres humanos e incluye 16 grupos serológicos; los más comunes son los serogrupos 1, 4 y 6.

Epidemiología

- *Legionella* se identifica en agua dulce y en fuentes hídricas artificiales. Se ha identificado el origen de los brotes en los sistemas de agua potable y rara vez en torres de enfriamiento.
- Los microorganismos son transmitidos a las personas más bien por aspiración, aunque también pueden hacerlo por aerosolización e instilación directa en los pulmones durante manipulaciones de las vías respiratorias.
- *Legionella* ocupa el cuarto lugar como causa de neumonía de origen comunitario, y explica 2 a 9% de los casos. Ocasiona 10 a 50% de los casos de neumonía nosocomial si el sistema de distribución hídrica está colonizado por el microorganismo.
- Los pacientes con neumopatía crónica, los fumadores, los ancianos o los que tienen ambas características, los inmunodeprimidos, o los dados recientemente de alta de un hospital están expuestos a un riesgo en particular grande de presentar enfermedad.

Manifestaciones clínicas

La legionelosis se manifiesta en la forma de enfermedad aguda, febril autorremittente (fiebre de Pontiac) o por neumonía (enfermedad de los legionarios).

- La fiebre de Pontiac es un cuadro similar a la gripe, con un periodo de incubación de 24 a 48 h. En 97% de los casos aparecen malestar general, fatiga y mialgias. También son muy frecuentes la fiebre y las cefaleas, pero no aparece neumonía. La enfermedad cede por sí sola y no necesita tratamiento antimicrobiano. En cuestión de días el sujeto se recupera.

CUADRO 99-1 Antibioticoterapia contra infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* y especies similares

Infección	Antibióticos y dosis	Otras consideraciones
Bacteriemia		
Hospedador no neutropénico	Monoterapia: Ceftazidima (2 g cada 8 h por vía IV), o cefepima (2 g cada 12 h por vía IV) Combinaciones: Piperacilina/tazobactam (3.375 g cada 4 h por vía IV) o imipenem (500 mg cada 6 h por vía IV) o meropenem (1 g cada 8 h por vía IV) o doripenem (500 mg cada 8 h por vía IV) y además Amikacina (7.5 mg/kg cada 12 h o 15 mg/kg cada 24 h por vía IV)	Agregar un aminoglucósido para pacientes en estado de choque o que están en regiones u hospitales en que son altos los índices de resistencia a los lactámicos β primarios. En vez de la amikacina se puede utilizar tobramicina (si lo permite la susceptibilidad). El tratamiento dura como mínimo dos semanas.
Hospedador neutropénico	Cefepima (2 g cada 8 h por vía IV) o cualesquiera de los fármacos incluidos en el párrafo anterior (excepto doripenem), en las dosis antes señaladas	
Endocarditis	Regímenes de antibióticos iguales a los que se utilizan con la bacteriemia por seis a ocho semanas	Es frecuente la resistencia durante el tratamiento. En caso de recidiva se necesitará cirugía.
Neumonía	Los fármacos y las dosis son los mismos que se usan en la bacteriemia, excepto que los carbapenémicos disponibles no deben ser los únicos fármacos primarios, ante los altos índices de resistencia durante el tratamiento	Las guías de IDSA recomiendan añadir un aminoglucósido o ciprofloxacino. La duración del tratamiento es de 10-14 días.
Infección de huesos, otitis externa maligna	La cefepima o la ceftazidima se usan en las mismas dosis que se utilizan en la bacteriemia; los aminoglucósidos no constituyen un componente necesario del tratamiento; cabe administrar ciprofloxacino (500 a 750 mg cada 12 h VO)	La duración del tratamiento varía con el fármaco usado (p. ej., 6 semanas en el caso de un lactámico β ; como mínimo 90 días de tratamiento con fármacos orales, excepto en osteomielitis después de punciones, situación en la cual el tratamiento debe durar 2-4 semanas).
Infección del SNC	Ceftazidima o cefepima (2 g cada 8 h por vía IV) o meropenem (1 g cada 8 h por vía IV)	Los abscesos u otras infecciones en espacios cerrados necesitan a veces de drenaje. El tratamiento dura ≥ 2 semanas.

(continúa)

CUADRO 99-1 Antibioticoterapia contra infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* y especies similares (*Continuación*)

Infección	Antibióticos y dosis	Otras consideraciones
Infecciones oculares		
Queratitis/úlceras	Tratamiento tópico con gotas oftálmicas de tobramicina/ciprofloxacino/levofloxacino	Utilizar fármacos con potencia máxima o productos compuestos preparados en la farmacia.
Endoftalmitis	Ceftazidima o cefepima como se usan en infección del SNC <i>y además</i> Tratamiento tópico	
Infección de vías urinarias	Ciprofloxacino (500 mg cada 12 h VO) o levofloxacino (750 mg cada 24 h) o cualquier aminoglucósido (la dosis total diaria se administra una vez al día)	Pueden surgir recidivas en caso de haber obstrucción o un cuerpo extraño.
Infección por <i>P. aeruginosa</i> resistente a múltiples fármacos	Colistina (100 mg cada 12 h por vía IV) por el lapso más breve posible para obtener una respuesta clínica	Las dosis usadas han variado. Se necesita ajustarlas en caso de insuficiencia renal. Si hay neumonía se puede agregar colistina inhalada (100 mg cada 12 h).
Infección por <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	TMP-SMX (1600/320 mg cada 12 h por vía IV por 14 días) Ticarcilina/clavulanato (3.1 g cada 4 h por vía IV por 14 días)	Cada vez es más frecuente la resistencia a todos los fármacos. En vez de los fármacos mencionados se puede utilizar levofloxacino, pero es escasa la experiencia clínica publicada.
Infección por <i>Burkholderia cepacia</i>	Meropenem (1 g cada 8 h por vía IV durante 14 días) TMP-SMX (1 600/320 mg cada 12 h por vía IV durante 14 días)	Cada vez es más frecuente la resistencia a los dos fármacos. Es importante no utilizarlos en combinación, ante su posible antagonismo.
Melioidosis, muermo	Ceftazidima (2 g cada 6 h durante 2 semanas), o meropenem (1 g cada 8 h durante 2 semanas) o imipenem (500 mg cada 6 h durante 2 semanas) <i>seguidos de</i> TMP-SMX (1 600/320 mg cada 12 h VO durante 3 meses)	

Abreviaturas: IDSA, *Infectious Diseases Society of America*; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; SNC, sistema nervioso central.

- La enfermedad de los legionarios es más grave que otras neumonías atípicas y suele culminar en internamiento en la ICU.
 - Después del periodo usual de incubación de dos a 10 días, surgen manifestaciones inespecíficas (como malestar general, fatiga, cefalea, anorexia), para aparecer después tos que suele ser leve y apenas productiva. El dolor torácico (retroesternal) puede ser intenso.

- Los signos radiográficos son inespecíficos, pero 28 a 63% de los pacientes que se hospitalizan, presenta derrames pleurales.
- La enfermedad de los legionarios no se puede diferenciar fácilmente de la de neumonía de otras causas, con base en las manifestaciones clínicas; aunque se han corroborado con más frecuencia en ésta, que en otras neumonías, manifestaciones como diarrea, confusión, temperatura $>39^{\circ}\text{C}$, hiponatremia, concentraciones altas de aminotransferasas, hematuria, hipofosfatemia y nivel mayor de creatina fosfoquinasa.
- La infección extrapulmonar es consecuencia de la diseminación hematogénica y muy a menudo afecta el corazón (p. ej., causa miocarditis o pericarditis).

Diagnóstico

En toda personas con neumonía de origen comunitario se recomienda utilizar métodos para detectar *Legionella*, en particular el antígeno de la misma en orina.

- Las muestras de esputo u obtenidas por broncoscopia se pueden preparar con tinción de anticuerpos fluorescentes directos (DFA) y ser cultivadas.
 - La prueba de DFA es rápida y específica, pero menos sensible que el cultivo.
 - Los cultivos en medio BCYE (con antibióticos para suprimir la flora competitiva) necesitan tres a cinco días para mostrar resultados positivos.
- Para la confirmación serológica se necesita comparación de muestras de sueros en fase aguda y en fase de convalecencia. Para detectar el incremento cuádruple necesario en los títulos a menudo se necesita el paso de 12 semanas.
- Los métodos para detectar antígeno en orina son rápidos, baratos, de realización fácil, y en cuanto a sensibilidad son menos precisos que los cultivos, pero muy específicos. Son útiles sólo en caso de infección por *L. pneumophila* serogrupo 1, que ocasiona 80% de los casos de la enfermedad.
 - El antígeno en orina se detecta tres días después del comienzo de la enfermedad y por lo regular desaparece en un plazo de 60 días, aunque la presencia del antígeno puede prolongarse en personas que reciben glucocorticoides.
 - La prueba no es alterada por la administración de antibióticos.

TRATAMIENTO

Infecciones por *Legionella*

- Los fármacos más eficaces son los macrólidos nuevos (como azitromicina en dosis de 500 mg/día VO, y pensar en duplicar la primera dosis, o administrar claritromicina en dosis de 500 mg cada 12 h por vía IV u oral), o fluoroquinolonas (como levofloxacino en dosis de 750 mg/día por vía IV o 500 mg/día VO o moxifloxacino a razón de 400 mg/día VO).
 - En casos graves se recomienda usar rifampicina (100 a 600 mg cada 12 h) en combinación con una u otra clase de fármacos.
 - Otros fármacos por utilizar son las tetraciclinas (doxiciclina a razón de 100 mg cada 12 h por vía IV u oral)
- Los hospedadores con buena función inmunitaria deben recibir tratamiento por 10 a 14 días, pero los que tienen deficiencia de dicha función y aquellos con enfermedad avanzada deben someterse a un ciclo de tres semanas de tratamiento.
 - Es adecuado un ciclo de cinco a 10 días con azitromicina, por su larga semivida.
 - En un plazo de tres a cinco días después del inicio de la administración parenteral, por lo regular se observa respuesta clínica y en ese punto se puede emprender el tratamiento con el fármaco VO.

Pronóstico

Los índices de mortalidad se acercan a 80% en personas con deficiencia inmunitaria que no reciben tratamiento oportuno. En los hospedadores con buena función inmunitaria la mortalidad se acerca a 31% sin tratamiento, pero varía de 0 a 11% si éste es apropiado y oportuno. Las manifestaciones como fatiga, debilidad y signos neurológicos pueden persistir >1 año.



Para una mayor revisión, véase Barlam TF, Kasper DL. Infecciones por el grupo HACEK y diversas bacterias gramnegativas, cap. 146, p. 1233; Sabria M, Yu VL: Infección por *Legionella*, cap. 147, p. 1236; Russo TA, Johnson JR: Enfermedades causadas por bacilos entéricos gramnegativos, cap. 149, p. 1246; Paterson DL, Peleg AY: Infecciones por *Acinetobacter*, cap. 150, p. 1258; y Ramphal R: Infecciones por *Pseudomonas* y microorganismos relacionados, cap. 152, p. 1266, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 100

Infecciones causadas por diversos bacilos gramnegativos



BRUCELOSIS

Microbiología

Las brucelas son bacilos no móviles, no esporulados ni encapsulados, gramnegativos y pequeños, o cocobacilos, que persisten dentro de las células. El género *Brucella* incluye cuatro especies mayores de importancia clínica: *B. melitensis* (los humanos se contagian de ellos, de cabras, corderos y camellos); *B. suis* (de cerdos), *B. abortus* (de ganado bovino o búfalos) y *B. canis* (de perros).

Epidemiología

La brucelosis se transmite por consumo, inhalación o exposición de mucosas o vía percutánea; la enfermedad de los humanos por lo común proviene de exposición a animales infectados o sus productos en un entorno ocupacional (como trabajar en rastros o labores agrícolas), o domésticos (como el consumo de alimentos contaminados y en particular lácteos). Se desconoce la prevalencia global de la brucelosis, y ello se debe a dificultades en el diagnóstico e inadecuación de los sistemas de notificación.

Manifestaciones clínicas

Sea cual sea la especie infectante específica, el cuadro clínico de la brucelosis aparece inicialmente con tres perfiles: una enfermedad febril similar a la fiebre tifoidea, pero menos

CUADRO 100-1 Diferenciación entre brucelosis y tuberculosis con base en las imágenes radiológicas de la columna

	Brucelosis	Tuberculosis
Sitio	Zona lumbar y otras	Zona dorsolumbar
Vértebras	Múltiple o contigua	Contigua
Discitis	Aparición tardía	Aparición temprana
Cuerpo	Intacto hasta fecha ulterior	Desde fase temprana pierde su morfología
Compresión de conductos	Rara	Común
Epifisitis	Anterosuperior (signo de Pom)	General: regiones superior e inferior del disco, central y subperióstica
Osteofitos	Anterolaterales (pico de loro)	Poco común
Deformidad	Pocas veces hay compresión cuneiforme	Compresión cuneiforme anterior, giba
Recuperación	Esclerosis, todo el cuerpo	Variable
Absceso paravertebral	Pequeños y localizados	Pérdida común y circunscrita, apófisis transversas
Absceso del psoas	Raro	Más probable

intensa; fiebre y monoartritis aguda típicamente en las articulaciones de la cadera o rodillas en un niño de corta edad (artritis séptica); o fiebre duradera, malestar profundo o dorsalgia o lumbalgia en varones ancianos (osteomielitis vertebral).

- Después del periodo de incubación de una semana o varios meses surgen fiebre ondulante; diaforesis; apatía; fatiga y anorexia cada vez más intensas, así como manifestaciones inespecíficas como cefalea, mialgias y escalofríos.
- La infección por *Brucella* causa linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, epididimoorquitis, afectación neurológica y abscesos focales.
- Ante la persistencia de la fiebre y la semejanza de los síntomas, la entidad más importante en el diagnóstico diferencial es la tuberculosis (cuadro 100-1).

Diagnóstico

Es importante alertar al personal del laboratorio sobre la posibilidad de que exista tal entidad patológica, para asegurar que se cumplen precauciones que eviten la exposición ocupacional.

- El microorganismo se identifica en 50-70% de los casos en cultivo. Los cultivos que utilizan los sistemas BACTEC por lo común adquieren positividad en cuestión de siete a 10 días y se les califica de negativos a las tres semanas.
- El análisis por PCR de muestras de sangre o tejido es más sensible, rápido y seguro que el cultivo.
- Las mediciones de los títulos de aglutinación respecto a IgM son positivos desde los comienzos de la infección. Títulos únicos $\geq 1:160$ y $\geq 1:320$ confirman el diagnóstico en áreas no endémicas y endémicas, respectivamente.

TRATAMIENTO

Brucelosis

- El régimen recomendado incluye estreptomicina en dosis de 0.75-1 g/d (o gentamicina en dosis de 5-6 mg/kg diariamente) por 14 a 21 días, para seguir con doxiciclina a razón de 100 mg cada 12 h durante seis semanas.
 - Otro régimen comprende rifampicina (600 a 900 mg/día) con la adición de doxiciclina (100 mg cada 12 h) por seis semanas (constituye la recomendación actual de la Organización Mundial de la Salud [OMS]).
 - En caso de enfermedad neurológica intensa se necesitan tres a seis meses de tratamiento, como mínimo, con el régimen estándar, al que se agrega ceftriaxona.
 - En el caso de endocarditis se necesitan cuatro fármacos (un aminoglucósido, rifampicina, una tetraciclina y ceftriaxona o una fluoroquinolona) por al menos seis semanas.
 - Las cifras de recidiva varían de 5 a >20% y dependen del régimen con antibiótico específico utilizado y es importante vigilar a los pacientes durante dos años, como mínimo.

TULAREMIA

Microbiología y epidemiología

La tularemia es la única enfermedad causada por *Francisella tularensis*, un bacilo aeróbico gramnegativo pequeño y que puede ser un agente que se use para actos de bioterrorismo (cap. 33).

- La infección en humanos se produce al interactuar con insectos picadores o hematófagos (en particular garrapatas y tábanos en la primavera y el verano); con animales salvajes y domésticos (conejos y ardillas salvajes) o con el entorno.
 - El microorganismo penetra en la piel o las mucosas a través de mordeduras o exco-riaciones insignificantes y se adquiere por inhalación o consumo.
 - Bastan 10 microorganismos para causar infección si se inyectan en la piel o se inhalan.
- Más de la mitad de los casos en Estados Unidos aparecen en los estados de Arkansas, Oklahoma, Dakota del Sur y Missouri.

Manifestaciones clínicas

Después de un periodo de incubación de dos a 10 días la tularemia suele comenzar en forma aguda con fiebre, escalofríos, cefalea y mialgias. Las formas *ulceroganglionar/ganglionar* de la tularemia afectan a 75 a 85% de los pacientes, pero también pueden surgir otros síndromes que incluyan manifestaciones sistémicas.

- Tularemia ulceroganglionar/ganglionar. El signo característico de la tularemia ulceroganglionar es una úlcera que no cicatriza, eritematosa e indurada que dura una a tres semanas, inicia en la forma de una lesión pruriginosa o muy sensible, se ulcera, genera bordes perfectamente demarcados con salida de un exudado amarillento, y que termina por mostrar una base oscura.
 - En adultos la forma más común es la linfadenopatía inguinal/femoral; los ganglios se tornan fluctuantes y drenan de manera espontánea.
 - En la tularemia ganglionar (5 a 10% de los casos) no se identifica lesión cutánea primaria.

- *Tularemia oculoganglionar*: en 1% de los pacientes la infección de la conjuntiva (comúnmente por contacto con dedos contaminados) causa conjuntivitis purulenta con linfadenopatía regional y dolor debilitante. La tularemia se diferencia de otras enfermedades por presentar linfadenopatía preauricular dolorosa.
- *Tularemia orofaríngea y de tubo digestivo*: infección que se adquiere por inoculación por la boca (por medio de alimentos o dedos contaminados) asume inicialmente la forma de faringitis y adenopatía cervical, úlceras intestinales, linfadenopatía mesentérica, diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal.
- *Tularemia pulmonar*: la infección se adquiere por inhalación o por propagación hematógena a partir de la tularemia ulceroganglionar o tifoídica. El cuadro inicial incluye signos y síntomas similares a los de la neumonía de otras causas (como tos no productiva, disnea, dolor pleurítico, y en las radiografías, infiltrados irregulares o lobares en ambos pulmones o lesiones cavitadas).
- *Tularemia tifoídica*: la enfermedad depende de la inoculación faríngea o del tubo digestivo, o de enfermedad bacteriémica, y consiste en fiebre y signos de septicemia por lo común sin lesiones cutáneas ni linfadenopatía. La forma que se expone es el resultado de la acción de un gran inóculo o de un trastorno preexistente de gran actividad patológica.

Diagnóstico

El diagnóstico de tularemia suele ser confirmado por estudios serológicos, a pesar de que 30% de las personas infectadas tiene resultados negativos, durante tres semanas en tales medios de investigación.

- Los cultivos adquieren positividad sólo en 10% de los casos y los microorganismos de tales cultivos imponen un grave riesgo al personal del laboratorio.
- Se ha utilizado la reacción en cadena de polimerasa para detectar el DNA de *F. tularensis* en muestras clínicas más bien en la enfermedad ulceroganglionar.

TRATAMIENTO Tularemia

- Se considera que la gentamicina (2.5 mg/kg por vía IV cada 12 h por siete a 10 días) es el fármaco más indicado; las personas que muestran declinación de la fiebre en las primeras 48 a 72 h de tratamiento pueden seguir un ciclo de cinco a siete días.
 - La estreptomycin (1 g por vía IM cada 12 h por 10 días), también es eficaz, pero no lo es la tobramicina.
 - Otro fármaco útil es la doxiciclina, pero es necesario administrarlo por al menos 14 días, porque sólo tiene acción bacteriostática contra *F. tularensis*.
 - La cicatrización de las lesiones cutáneas y ganglios linfáticos puede tardar una a dos semanas. A veces hay supuración tardía de los ganglios, con expulsión de tejido necrótico estéril

PESTE

Epidemiología

Yersinia pestis causa la peste, una zoonosis sistémica que afecta predominantemente roedores pequeños en áreas rurales de África (continente en que se manifiestan 80% de todos los casos a nivel mundial), Asia y el continente americano. Conforme la población de roedores muere por la enfermedad, las pulgas (el artrópodo vector) buscan un nuevo hospedador y transmiten la bacteria a los humanos.

- Además de las picaduras de pulgas, las infecciones en humanos pueden provenir de contacto directo con tejidos infectados o gotitas que cursan por el aire. Ante esta última posibilidad, *Y. pestis* se ha transformado en un posible agente que se use en actos de bioterrorismo (cap. 33).
- En Estados Unidos surge una mediana de siete casos al año y la mayor parte de ellos cerca de las “cuatro esquinas” (la zona de unión de Nuevo México, Arizona, Colorado y Utah) y más al oeste en California, la zona sur de Oregón y occidente de Nevada.

Manifestaciones clínicas

A nivel mundial la peste bubónica explica 80 a 95% de todos los casos de la enfermedad, en tanto que la peste septicémica primaria abarca 10 a 20% de los casos, y la peste pulmonar primaria sólo un corto número de ellos.

- *Peste bubónica*: después de un periodo de incubación de dos a seis días, la peste bubónica comienza en forma repentina y se caracteriza por fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), malestar general, mialgias, mareos y dolor cada vez más intenso, por la linfadenitis progresiva en ganglios regionales cerca de la picadura de la pulga u otro sitio de inoculación.
 - Los ganglios linfáticos dolorosos al tacto e hinchados (bubas) tienen una consistencia fluctuante, con un centro duro cuando se les palpa.
 - Con el tratamiento la fiebre muestra resolución en término de dos a cinco días y sin él la infección se disemina y ocasiona trastornos graves (peste neumónica secundaria, meningitis).
- *Peste septicémica primaria*: el cuadro inicial incluye la septicemia por gramnegativos que no es antecedida de linfadenopatía. Las personas >40 años de edad están expuestas a mayor riesgo, aunque esta forma de la enfermedad puede afectar a cualquier grupo de edad.
- *Peste neumónica*: después de un lapso breve de incubación de unas horas a tres días, surgen en forma repentina fiebre, signos y síntomas inespecíficos (como cefalea, mialgias, vómito) y manifestaciones de vías respiratorias (como tos, dolor torácico). Al inicio, la neumonitis es segmentaria y evoluciona hasta la forma de neumonía lobar, y al final afecta ambos pulmones.
 - El índice de mortalidad se acerca a 100% si no se trata y sigue siendo $>50\%$ con el tratamiento eficaz.

Diagnóstico

La OMS recomienda que se establezca un diagnóstico provisional inicial seguido de confirmación en un laboratorio especializado.

- Las muestras adecuadas para diagnosticar las formas bubónica, neumónica y septicémica de la peste son el material de aspiración de una buba (después de inyectar 1 ml de solución salina normal), líquido de lavado broncoalveolar o esputo, y sangre, respectivamente. Por medio de las técnicas de Gram, Wayson o Wright-Giemsa de tinción de tales muestras se pueden identificar los bacilos gramnegativos bipolares.
- Ante el peligro potencial que enfrentan trabajadores de laboratorio, el cultivo en busca de *Y. pestis* se realiza sólo en laboratorios especializados que usan inmunofluorescencia directa, PCR y lisis específica por bacteriófagos o estas dos últimas técnicas juntas, como método confirmatorio para identificación. La temperatura óptima para la proliferación es de 25 a 29°C .
- En caso de que otros métodos diagnósticos no arrojen resultados positivos se emprenderá el diagnóstico serológico.

TRATAMIENTO Peste

- Los fármacos más indicados son estreptomicina (1 g por vía IM cada 12 h) o gentamicina (5 mg/kg por vía IV cada 24 h). Otros fármacos por utilizar son doxiciclina (200 mg/día por vías oral/IV en una o dos dosis) y cloranfenicol (12.5 mg/kg por vías oral/IV cada 6 h).
- Para los pacientes hospitalizados por peste neumónica o en quienes se sospecha la enfermedad, se instituyen las precauciones de tipo respiratorio respecto a gotitas que viajan en el aire, hasta que se haya realizado el tratamiento por al menos 48 h.
- Se recomienda la profilaxia antimicrobiana después de exposición, por alrededor de siete días, ocurrido el contacto dentro del núcleo familiar, en un hospital u otro sitio cercano (<2 m) con personas con peste neumónica no tratada. Los fármacos eficaces contra la profilaxia son doxiciclina (200 mg/día por vías oral/IV en una o dos dosis), ciprofloxacino (1 g VO cada 12 h) o TMP-SMX (320 mg del componente de trimetoprim VO cada 12 h).

INFECCIONES POR *BARTONELLA*

- Las especies de *Bartonella* son bacterias gramnegativas intracelulares facultativas con especificidad nutricional que originan muy diversos síndromes infecciosos en humanos.
- Casi todas las especies de este género se han adaptado de forma satisfactoria para sobrevivir en animales domésticos o salvajes específicos y crear así un reservorio para infectar humanos. Las excepciones son *B. bacilliformis* y *B. quintana*, que no son zoonóticos.
- El cuadro inicial suele depender de la especie infectante de *Bartonella* y del estado inmunitario de la persona infectada.
- El tratamiento de síndromes causados por *Bartonella* se resume en el [cuadro 100-2](#).

■ LINFORRETICULOSIS BENIGNA (ENFERMEDAD POR ARAÑAZO DE GATO, CSD)**Microbiología y epidemiología**

B. henselae es el principal agente etiológico de la linforreticulosis, llamada también enfermedad por arañazo de gato (CSD), aunque también pudieran participar otras especies de *Bartonella*. De manera congruente con el nombre común, la fuente primaria de infección es el contacto (por arañazo, mordedura o lamedura) con gatos aparentemente sanos, y en particular gatos pequeños. Los adultos son infectados casi con la misma frecuencia que los niños. En Estados Unidos, la incidencia calculada es de unos 10 casos por 100 000 personas.

Manifestaciones clínicas

De las personas con CSD, 85 a 90% presenta la enfermedad típica que consiste en una lesión localizada (pápula, vesícula o nódulo) en el sitio de inoculación, y ≥ 1 -3 semanas después del contacto con el gato, linfadenopatía regional dolorosa.

- Los ganglios axilares y epitrocleares son los afectados con mayor frecuencia y supuran en 10 a 15% de los casos.
- En casi la mitad de los pacientes aparecen febrícula, malestar general y anorexia.
- La enfermedad atípica comprende manifestaciones extraganglionares (como fiebre de origen desconocido, manifestaciones oftalmológicas, afectación neurológica y osteomielitis).
- En pacientes con buena función inmunitaria la enfermedad muestra resolución espontánea sin tratamiento, aunque para tal fin se necesitan semanas o meses.

CUADRO 100-2 Tratamiento antimicrobiano contra enfermedades causadas por especies de *Bartonella* en adultos

Enfermedad	Tratamiento antimicrobiano
Linforeticulosis benigna típica (CSD)	No se indica de forma sistemática; en personas con linfadenopatía extensa considerar el uso de azitromicina (500 mg VO en el día 1 y seguir con 250 VO/día/4 días)
Retinitis por CSD	Doxiciclina (100 mg VO cada 12 h) y además rifampicina (300 mg VO cada 12 h) por 4-6 semanas
Otras manifestaciones atípicas de CSD ^a	Igual que en la retinitis y se individualiza la duración del tratamiento
Fiebre quintana o bacteriemia crónica por <i>B. quintana</i>	Gentamicina (3 mg/kg IV diario por 14 días) a la que se agrega doxiciclina (200 mg VO diario o 100 mg VO cada 12 h por 6 semanas)
Endocarditis sospechada por <i>Bartonella</i>	Gentamicina ^b (1 mg/kg por vía IV cada 8 h durante 15 días o menos) y además doxiciclina (100 mg VO/IV cada 12 h durante seis semanas ^c) y además ceftriaxona (2 g por vía IV diariamente por 6 semanas)
Endocarditis confirmada por <i>Bartonella</i>	Igual que el tratamiento en la sospecha de endocarditis por <i>Bartonella</i> , menos la ceftriaxona
Angiomatosis bacilar	Eritromicina ^d (500 mg VO cada 6 h durante tres meses) o Doxiciclina (100 mg VO cada 12 h durante tres meses)
Peliosis bacilar	Eritromicina ^d (500 mg VO cada 6 h durante cuatro meses) o Doxiciclina (100 mg VO cada 12 h durante cuatro meses)
Bartonelosis (enfermedad de Carrión)	
Fiebre de Oroya	Cloranfenicol (500 mg VO/IV cada 6 h durante 14 días) al que se agrega otro antibiótico (se prefiere un lactámico β) o Ciprofloxacino (500 mg VO cada 12 h durante 10 días)
Verruga peruana	Rifampicina (10 mg/kg VO diariamente hasta un máximo de 600 mg/día durante 14 días) o Estreptomina (15-20 mg/kg por vía IM diariamente durante 10 días)

^a No se cuenta con datos de la eficacia terapéutica contra encefalitis y CSD hepatoesplénico. Es razonable usar el tratamiento semejante al que se hace contra la retinitis.

^b Algunos expertos recomiendan la gentamicina en dosis de 3 mg/kg, IV, diariamente; si está contraindicada, cabe agregar rifampicina (300 mg VO cada 12 h) a la doxiciclina en caso de endocarditis corroborada por *Bartonella*.

^c Algunos expertos recomiendan el tratamiento extendido con doxiciclina oral por 3-6 meses.

^d Es probable que otros macrólidos sean eficaces y pueda sustituirse por ellos a la eritromicina o la doxiciclina. VO, vía oral; IV, vía intravenosa

Fuente: Las recomendaciones se modificaron a partir de las de Rolain JM et al: Recommendations for treatment of human infections caused by *Bartonella* species. Antimicrob Agents Chemother 48:1921, 2004

Diagnóstico

A menudo se utilizan métodos serológicos, pero su sensibilidad y especificidad son variables. Hay que destacar que en cuestión de semanas se produce seroconversión. Las especies de *Bartonella* son difíciles de cultivar, pero el análisis por medio de PCR de tejido de ganglio linfático, pus o la lesión de inoculación primaria, es muy sensible y específico.

■ ANGIOMATOSIS BACILAR Y PELIOSIS

La angiomatosis bacilar es causada por *B. henselae* y *B. quintana* en tanto que la peliosis es causada solamente por la primera especie. Las dos enfermedades aparecen más a menudo en personas infectadas con VIH con un número de linfocitos T CD4+ <100/μl.

- Las personas con angiomatosis bacilar tienen como cuadro inicial una o más lesiones cutáneas indoloras, que pueden ser de color bronceado, rojo o violeta. También aparecen masas subcutáneas o nódulos, placas ulceradas y verrugas. *B. quintana* se acompaña también de lesiones líticas en huesos, predominantemente huesos largos.
- La peliosis es un trastorno angioproliferativo que se caracteriza por estructuras quísticas llenas de sangre que aparecen de manera predominante en el hígado, pero también en el bazo y en ganglios linfáticos. En estudios imagenológicos por lo común se identifican áreas hipodensas en dicha víscera.
- Las dos enfermedades se diagnostican por medios histológicos. Los cultivos de sangre pueden ser positivos.

■ FIEBRE QUINTANA

- La fiebre quintana es causada por *B. quintana* propagada por los piojos del cuerpo humano, en su único reservorio animal que son los humanos.
- La enfermedad, cuya frecuencia es mucho menor de la que tenía en las trincheras de la Primera Guerra Mundial, afecta más bien a personas sin hogar.
- Después de un periodo usual de incubación de 15-25 días, el cuadro clínico varía clásicamente desde una fiebre poco intensa hasta una enfermedad recurrente o prolongada y debilitante. La fiebre suele ser periódica, separada por episodios de cuatro a cinco días y periodos afebriles de casi cinco días.
- Para el diagnóstico se necesita identificación de *B. quintana* en cultivos de sangre.
- Sin tratamiento la enfermedad dura cuatro a seis semanas y rara vez causa la muerte.

■ ENDOCARDITIS POR *BARTONELLA*

Las especies de *Bartonella* (de manera típica *B. quintana* o *B. henselae*) son causa importante de endocarditis con negatividad en cultivo. Las manifestaciones de la enfermedad son similares a las de la endocarditis subaguda de cualquier causa (cap. 89). Incluso si se incuba por periodos duraderos (hasta seis semanas), sólo en 25% de los casos, en promedio, hay positividad de los cultivos de sangre. Los estudios serológicos o PCR en busca de *Bartonella* en tejido de válvulas cardiacas permiten corroborar el diagnóstico en personas cuyos cultivos de sangre fueron negativos.

■ BARTONELOSIS (ENFERMEDAD DE CARRIÓN)

La bartonelosis es una enfermedad bifásica causada por *B. bacilliformis* transmitida por un flebótomo vector que vive en los valles andinos de Perú, Ecuador y Colombia.

- La *fiebre de Oroya* es la forma sistémica, bacteriémica inicial y la llamada *verruga peruana* es el cuadro eruptivo de comienzo tardío.

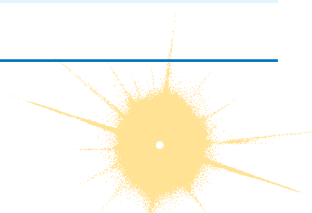
- La fiebre de Oroya puede manifestarse inicialmente por un cuadro febril bacteriémico inespecífico sin anemia o en la forma de una anemia hemolítica aguda y grave con hepatomegalia e ictericia de inicio rápido.
 - En la verruga peruana, aparecen lesiones vasculares cutáneas similares a hemangiomas de diversos tamaños, semanas o meses después de la enfermedad sistémica, o sin el antecedente sugerente previo. Las lesiones persisten incluso meses o un año.
- En la enfermedad sistémica en las extensiones de sangre teñidas con colorante Giemsa se identifican los bacilos típicos intraeritrocíticos, y los cultivos de sangre y médula ósea son positivos. Pueden ser útiles los estudios serológicos. Se necesita a veces biopsia para confirmar el diagnóstico de verruga peruana.



Para una revisión más detallada, véase, Corbel MJ, Beeching NJ: Brucelosis, cap. 157, p. 1296; Jacobs RF, Schutze GE: Tularemia, cap. 158, p. 1301; Prentice MB: Peste y otras yersiniosis, cap. 159, p. 1305; y Giladi M, Ephros M: Bartonelosis, incluida la enfermedad por arañazo de gato, cap. 160, p. 1314, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 101

Infecciones por anaerobios



DEFINICIONES

- *Bacterias anaerobias*: necesitan una menor tensión de oxígeno para proliferar; no crecen en la superficie de medios sólidos con 10% de CO₂ en el aire.
- *Bacterias microaerófilas*: proliferan en una atmósfera que tenga 10% de CO₂ en el aire o en un medio anaerobio o aerobio, pero lo hacen mejor si existe sólo una pequeña cantidad de oxígeno atmosférico.
- *Bacterias facultativas*: proliferan en presencia o ausencia de oxígeno.

TÉTANOS

Microbiología, epidemiología y patogenia

El tétanos se caracteriza por intensificación del tono muscular y por espasmos causados por tetanoespasmina ("toxina tetánica"), producida por *Clostridium tetani*.

- *C. tetani* es un bacilo grampositivo anaerobio, formador de esporas, distribuido muy extensamente en la tierra y cuyas esporas son resistentes en grado sumo.
- A nivel mundial, el tétanos es una enfermedad común porque la vacunación se hace con poca frecuencia. En 2006, fallecieron alrededor de 290 000 personas, muchas de ellas en el sudeste asiático y en África; las infecciones de madre y recién nacido explicaron una fracción cercana al 60% de tales muertes. A diferencia de ello, en Estados Unidos se notificaron sólo 28 casos en 2007.
- Después de que las esporas contaminan las heridas (en forma típica las causadas por punción o pinchazo o en el caso de recién nacidos, el muñón umbilical) y llegan a un entorno anaerobio idóneo (como el tejido desvitalizado), los microorganismos proliferan y liberan la toxina.

- La toxina bloquea la liberación de neurotransmisores inhibidores (glicina y ácido aminobutírico γ) en las terminaciones presinápticas, y surge así rigidez al aumentar la velocidad de desencadenamiento de impulsos (en reposo) de las motoneuronas α .
- La toxina en dosis inclusive de 2.5 mg/kg puede ser letal.

Manifestaciones clínicas

C. tetani por lo común causa una enfermedad local leve circunscrita a los músculos cercanos a la herida u otra más generalizada y grave (como la enfermedad neonatal).

- Si hay afectación de pares craneales en el caso del tétanos cefálico localizado, la persona puede mostrar broncoaspiración o presentar obstrucción de las vías respiratorias por espasmo de músculos de la faringe o la laringe; dicha situación conlleva mal pronóstico.
- Los primeros síntomas del tétanos generalizado suelen incluir trismo, dolor y rigidez musculares, dorsalgia y dificultad para la deglución. Al evolucionar la enfermedad surgen espasmos musculares dolorosos que a veces tienen la intensidad suficiente para ocasionar fracturas por aplastamiento.
 - Sin apoyo ventilatorio, la insuficiencia respiratoria es la causa más común de fallecimiento en enfermos de tétanos.
 - Las alteraciones del sistema autónomo (como labilidad de la presión arterial; estasis del tubo digestivo; incremento de las secreciones traqueales; insuficiencia renal aguda de “gasto alto”) alcanza su máximo en la segunda semana del tétanos grave y el riesgo principal lo constituye la muerte por problemas cardiovasculares agudos.

Diagnóstico

El diagnóstico se hace sobre bases clínicas. El cultivo de *C. tetani* del material de la herida aporta datos de apoyo.

TRATAMIENTO Tétanos

- Los elementos básicos del tratamiento temprano son eliminar la producción constante de la toxina y neutralizar la toxina circulante.
 - Es necesario identificar, limpiar y desbridar por eliminación del material necrótico la herida de “entrada” para erradicar focos anaerobios de infección y evitar así mayor producción de toxina.
 - El antibiótico preferido es el metronidazol (400 mg por vía rectal o 500 mg por vía IV cada 6 h durante siete días). Otro fármaco por usar es la penicilina (100 000 a 200 000 UI/kg de peso diariamente), pero en teoría puede intensificar los espasmos.
 - Es necesario administrar antitoxina lo más tempranamente posible.
 - El tratamiento corriente consiste en una sola dosis IM de concentrado inmunoglobulínico antitetánico (TIG; 3 000 a 6 000 UI) o antitoxina equina (10 000 a 20 000 UI). Sin embargo, hay datos de que el TIG intratecal (50 a 1 500 UI) inhibe la evolución de la enfermedad y con éste se obtienen mejores resultados que el TIG administrado por vía IV.
- El TIG es el producto preferido, porque la posibilidad de ocasionar una reacción anafiláctica es menor.
- Aspectos importantes de la atención son la vigilancia y las medidas de apoyo en un entorno tranquilo y quieto, porque la luz y los ruidos pueden desencadenar espasmos.
 - Los espasmos se controlan con sedación profunda a base de benzodiazepinas, cloropromazina, fenobarbital o ambos fármacos; cabe utilizar como miorrelajan-

te el sulfato de magnesio. Las dosis necesarias para inhibir los espasmos pueden ocasionar depresión respiratoria; en consecuencia, resulta difícil controlar los espasmos adecuadamente si no se cuenta con ventilación mecánica.

- Es extraordinariamente difícil tratar la inestabilidad cardiovascular en el tétanos grave; se necesita a veces intensificar la sedación (p. ej., con sulfato de magnesio o morfina) y administrar fármacos de acción breve que actúen específicamente en el aparato cardiovascular (como esmolol, antagonistas de calcio, inotrópicos).
- La recuperación del tétanos puede tardar cuatro a seis semanas. La enfermedad natural no induce inmunidad y por ello hay que vacunar a los pacientes en fase de recuperación.

Profilaxis

La vacunación evita eficazmente la enfermedad.

- Los calendarios de “recuperación” de la vacunación recomiendan un ciclo primario de tres dosis, al que siguen dos dosis más en adolescentes no vacunados. En las personas que han recibido un ciclo primario completo en su niñez pero sin refuerzos ulteriores, se recomienda aplicar dos dosis con una diferencia mínima de cuatro semanas.
- Las personas que muestran heridas “proclives” al tétanos deben ser vacunadas si su estado de inmunización es incompleto o desconocido o si han transcurrido más de 10 años desde la última dosis de refuerzo. Los pacientes que sufren heridas no clasificadas como limpias o menores, también deben someterse a inmunización pasiva con TIG.

Pronóstico

El periodo de incubación más breve (lapso desde la herida hasta el primer síntoma), o el de comienzo (el que media desde el primer síntoma hasta el primer espasmo generalizado) se acompaña de un pronóstico peor.

BOTULISMO

Microbiología, epidemiología y patogenicia

El botulismo es una enfermedad paralítica causada por las neurotoxinas elaboradas por *Clostridium botulinum*, una bacteria grampositiva esporógena anaerobia y también unas cuantas especies de *Clostridium* toxígenas más.

- El botulismo surge cuando la toxina inhibe la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular por un mecanismo enzimático.
 - Las toxinas de tipos A, B, E y en raras ocasiones F de *C. botulinum* causan enfermedad en el ser humano y el síndrome más grave lo origina la toxina de tipo A.
 - La toxina tipo E proviene de alimentos de origen acuático.
- La transmisión en general ocurre al consumir alimentos contaminados con la toxina, pero también la contaminación de las heridas con esporas puede culminar en enfermedad.
 - Casi todos los casos de botulismo provenientes de alimentos en Estados Unidos, dependieron de sustancias envasadas en casa.
 - El botulismo de lactantes es la forma más frecuente de la enfermedad en Estados Unidos y cada año se notifican de 80 a 100 casos.
- La toxina es termolábil (inactivada cuando se calienta durante 10 minutos a 100°C) y las esporas resisten al calor (quedan inactivadas entre 116° y 121°C o con esterilizadores de vapor u ollas a presión); las propiedades anteriores destacan la importancia de cocinar de manera adecuada los alimentos.

- La toxina botulínica es la sustancia más tóxica que se conoce y por ello surge la gran preocupación de que pudiera servir de arma en ataques bioterroristas ([cap. 33](#)).

Manifestaciones clínicas

El botulismo ocurre de manera natural en forma de cuatro síndromes: 1) enfermedad de origen alimentario; 2) infección de heridas; 3) botulismo de lactantes, y 4) toxemia intestinal del adulto que es similar al botulismo de lactantes. El cuadro inicial es de parálisis simétrica de pares craneales (diplopía, disartria, disfonía, ptosis, disfagia o ambas), seguida de parálisis flácida descendente simétrica que evoluciona al paro respiratorio y la muerte.

- El *botulismo de origen alimentario* aparece 18 a 36 h después de ingerir alimento contaminado con la toxina y su intensidad va de mínima a letal (en término de 24 h). Antes de la parálisis pueden aparecer náusea, vómito y dolor abdominal o surgir después de ésta; casi siempre hay estreñimiento por íleo paralítico. Por lo regular no hay fiebre.
- El *botulismo de heridas* surge cuando las esporas contaminan las heridas (como en el caso de usuarios de heroína mezclada con alquitrán). El síndrome clínico es idéntico al del botulismo de origen alimentario, salvo que por lo común no se manifiestan los síntomas de tubo digestivo.
- En el *botulismo de lactantes* y la *toxemia intestinal del adulto* las esporas germinan en el intestino y generan toxina, que se absorbe y causa enfermedad. La forma anterior en lactantes se ha vinculado con miel contaminada, razón por la cual no hay que administrar dicho alimento a niños <12 meses de vida. De manera típica, los pacientes adultos tienen alguna anomalía anatómica o funcional del intestino o el uso reciente de antibióticos afectó su flora intestinal.

Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas sugieren el diagnóstico. El método definitivo incluye demostrar la toxina en muestras clínicas (suero, heces, material de aspiración gástrico, o material de heridas), con la biocuantificación en ratones (es decir parálisis en un ratón después de inyectarle una muestra clínica).

- Es posible que no se obtengan los resultados antes de 48 h, así que en el lapso intermedio hay que hacer alguna decisión clínica (como administrar antitoxina botulínica).
- La prueba puede producir un resultado negativo incluso si la persona tiene botulismo, por tal razón es necesario practicar más pruebas para descartar otros problemas.

TRATAMIENTO Botulismo

- Los elementos básicos del tratamiento son las medidas meticulosas de apoyo y la administración inmediata de antitoxina botulínica que constituye el único tratamiento específico.
 - Los adultos reciben una dosis de antitoxina equina que se puede obtener en Estados Unidos a través de los CDC (770-488-7100); el botulismo de lactantes se trata con antitoxina de origen humano (que se distribuye con el nombre de BabyBIG®) distribuida por el Departamento de Salud Pública de California (510-231-7600).
 - En el botulismo de heridas, se debe limpiar, desbridar y drenar adecuadamente toda herida sospechosa y abscesos, y el tratamiento antimicrobiano (como penicilina) debe ser orientado por el criterio clínico, porque no se ha definido su eficacia en humanos.

Pronóstico

La unión con la toxina es irreversible, pero las terminaciones nerviosas se regeneran. En Estados Unidos se recuperan plenamente 95% de los pacientes, pero tal situación necesita a veces el transcurso de muchos meses.

OTRAS INFECCIONES POR CLOSTRIDIOS

Microbiología y patogenia

Los clostridios son microorganismos esporulados grampositivos pleomórficos. Casi todas las especies son anaerobios obligados; algunos (como *C. septicum*, *C. tertium*) pueden proliferar (pero no formar esporas) en el aire.

- En los seres humanos los clostridios viven en el tubo digestivo y el aparato genital de la mujer, y en la mucosa de la boca.
- Algunas especies de clostridios producen más toxinas proteínicas que cualquier otro género bacteriano; la toxina épsilon de *C. perfringens* es una de las más letales y se considera como un posible agente para usar en ataques bioterroristas (cap. 33).

Epidemiología y manifestaciones clínicas

Las infecciones letales por clostridios varían desde intoxicaciones (como intoxicación alimentaria o tétanos) hasta la enteritis/colitis necrosante, bacteriemia, mionecrosis y síndrome de choque tóxico (TSS).

- *Contaminación de heridas por clostridios*: de las heridas traumáticas abiertas 30 a 80% están contaminadas por especies de clostridios. El diagnóstico y tratamiento de la infección por tal microorganismo debe basarse en signos y síntomas clínicos, ante el hecho de que se identifican clostridios en cultivos con igual frecuencia en heridas supuradas y en las que cicatrizan satisfactoriamente.
- *Infecciones polimicrobianas con intervención de clostridios*: las especies de clostridios pueden participar en infecciones en cualquier sitio del cuerpo; 66% de infecciones intraabdominales que dependen de transgresión de la integridad de la mucosa son causadas por clostridios (más a menudo *C. ramosum*, *C. perfringens* y *C. bifermentans*).
- *Infecciones entéricas por clostridios*: los cuadros patológicos varían desde trastornos de origen alimentario y colitis por antibioticoterapia (cap. 91), hasta la necrosis extensa del intestino (p. ej., *enteritis necrótica* y *enterocolitis necrosante*, que son causadas por los tipos C y A de *C. perfringens* toxígenas, respectivamente).
- *Bacteriemia por clostridios*: *C. perfringens* causa 79% de las bacteriemias por clostridios; cuando dicha bacteriemia ocasiona mionecrosis conlleva un mal pronóstico.
 - *C. septicum* también se ha vinculado con bacteriemia (<5% de los casos). Más de 50% de los pacientes de bacteriemia por *C. septicum* tienen una anomalía del tubo digestivo o un cáncer primario. La neutropenia (de cualquier origen) también se acompaña de infección hematógena por clostridios.
 - Las personas con bacteriemia por clostridios y en particular la causada por *C. septicum* necesitan tratamiento inmediato porque los microorganismos se distribuyen en forma metastásica y ocasionan mionecrosis espontánea.
- *Infecciones de la piel y partes blandas por clostridios*: las infecciones necrosantes de partes blandas por clostridios tienen evolución rápida y se caracterizan por destrucción hística extraordinaria, gas en los tejidos y estado de choque. Casi todos los pacientes presentan dolor intenso, crepitaciones, induración intensa y pardusca con evolución rápida hasta el esfacelo de la piel, ampollas violáceas y taquicardia extraordinaria.

- La *mionecrosis* por *C. perfringens* (*gangrena gaseosa*) se acompaña de bacteriemia, hipotensión e insuficiencia de múltiples órganos, y sin tratamiento es letal.
 - Si proviene de un traumatismo, la gangrena gaseosa tiene un periodo de incubación de 6 h a <4 días. El cuadro inicial incluye dolor muy intenso en el sitio afectado y la aparición de una herida fétida que contiene una secreción serosanguinolenta acuosa con burbujas de gas.
 - La gangrena gaseosa espontánea es consecuencia de la siembra hematógena de músculo normal con clostridios toxígenos de origen gastrointestinal. Hay que pensar decididamente en su existencia en casos de confusión, dolor extremo sin que exista traumatismo y fiebre.
- *Síndrome de choque tóxico*: la infección del endometrio por clostridios (en particular por *C. sordellii*) por lo común depende del embarazo y evoluciona rápidamente hasta llegar a TSS y muerte.
 - Después de las manifestaciones de orden general como edema, derrames, leucocitosis profunda (50 000 a 200 000 células/ μ l) y hemoconcentración (valor hematocrito de 75 a 80%), comienzan en forma rápida hipotensión e insuficiencia de múltiples órganos.
 - Por lo regular no hay fiebre.
- Otras infecciones cutáneas y de partes blandas por clostridios incluyen celulitis crepitante (que afecta tejidos subcutáneos o retroperitoneales en diabéticos); celulitis y formación de abscesos por *C. histolyticum* y endoftalmitis por *C. sordellii* o *C. perfringens*.

Diagnóstico

El aislamiento de clostridios de sitios clínicos por sí mismo no denota que existe una enfermedad grave. Es importante tomar en consideración las manifestaciones clínicas y el cuadro inicial.

TRATAMIENTO Otras infecciones por clostridios

El **cuadro 101-1** incluye los regímenes terapéuticos contra infecciones por clostridios.

INFECCIONES MIXTAS POR ANAEROBIOS

Microbiología, epidemiología y patogenia

Las bacterias anaerobias no esporuladas son componentes importantes de la flora normal de las superficies mucosas de la boca, la zona inferior del tubo digestivo, la piel y el aparato genital de la mujer, y contribuyen a las funciones fisiológicas, metabólicas e inmunitarias del hospedador.

- Muchos de los anaerobios de importancia clínica son relativamente aerotolerantes y sobreviven incluso 72 h en un medio con poco oxígeno.
- Entre los anaerobios de importancia clínica están los cocos grampositivos (como especies de *Peptostreptococcus*); los bacilos grampositivos (como clostridios esporógenos y *Propionibacterium acnes*), y bacilos gramnegativos (como el grupo de *B. fragilis* en la flora intestinal normal, especies de *Fusobacterium* en la cavidad bucal y el tubo digestivo, especies de *Prevotella* en la cavidad bucal y el aparato genital de la mujer y especies de *Porphyromonas* en la flora de la boca).

CUADRO 101-1 Tratamiento de las infecciones por clostridios

Cuadro patológico	Tratamiento con antibióticos	Fármacos para usar en casos de alergia a la penicilina	Tratamiento complementario/notas
Contaminación de heridas	Ninguno	—	—
Infecciones polimicrobianas con anaerobios, en que participan clostridios (como las de la pared abdominal o aparato reproductor de la mujer)	Ampicilina (2 g, IV cada 4 h) <i>y además</i> clindamicina (600-900 mg, IV cada 6-8 h) <i>y además</i> ciprofloxacino (400 mg por vía IV cada 6-8 h)	Vancomicina (1 g por vía IV cada 12 h) <i>y además</i> metronidazol (500 mg por vía IV cada 6 h) <i>y además</i> ciprofloxacino (400 mg por vía IV cada 6-8 h)	Hay que emprender el tratamiento empírico. Las medidas terapéuticas deben basarse en los resultados de la tinción de Gram y del cultivo y datos de antibiogramas (sensibilidad) cuando se cuente con ellos. Si así conviene se agregan fármacos que actúen contra gramnegativos
Septicemia por clostridios	Penicilina (3-4 mU por vía IV cada 4-6 h) <i>y además</i> clindamicina (600-900 mg por vía IV cada 6-8 h)	Clindamicina sola <i>o</i> metronidazol <i>o</i> vancomicina Igual como se hace en el caso de infecciones polimicrobianas por anaerobios (véanse párrafos anteriores)	La bacteriemia transitoria sin signos de toxicidad sistémica puede carecer de importancia clínica
Gangrena gaseosa	Penicilina G (4 mU por vía IV cada 4-6 h) <i>y además</i> clindamicina (600-900 mg, IV cada 6-8 h)	Cefoxitina (2 g por vía IV cada 6 h) <i>y además</i> clindamicina (600-900 mg por vía IV cada 6-8 h)	La exploración quirúrgica y el desbridamiento minucioso de urgencia son de máxima importancia. A veces se considera el uso de oxígeno hiperbárico después de la cirugía y cuando se inicia la antibioticoterapia

- De manera típica, las infecciones causadas por anaerobios son polimicrobianas (en que intervienen como mínimo un microorganismo anaerobio y a veces bacterias microaerófilas y facultativas), y aparecen cuando los microorganismos penetran en un sitio que era estéril y que tiene un menor potencial de oxidorreducción (como el caso de tejidos isquémicos, traumatismos, cirugía, perforación de víscera hueca, choque o aspiración). Entre los factores que intervienen en la patogenia de las infecciones por anaerobios están la sinergia bacteriana, factores de virulencia propios de las bacterias y mecanismos de la formación de abscesos.

- Los anaerobios causan 0.5 a 12% de todos los casos de bacteriemia, y en 35 a 80% de éstos se aísla *B. fragilis*.

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico inicial de las infecciones por anaerobios depende en parte del sitio anatómico afectado.

- **Infecciones de la boca, cabeza y cuello:** son frecuentes las infecciones odontógenas (como caries dental, enfermedad periodontal y gingivitis), se diseminan en forma local, y a veces son letales.
 - La gingivitis ulceronecrosante aguda (boca de trinchera o estomatitis de Vincent) se acompaña de encías sangrantes y dolorosas, fetidez y úlceras con exudados de color gris; suele afectar a niños desnutridos, sujetos con leucemia y otros con cuadros debilitantes. Puede haber destrucción amplia de huesos y partes blandas. Las lesiones curan, pero dejan defectos antiestéticos.
 - La infección necrosante aguda de la faringe se acompaña de gingivitis ulcerada. Aparece faringitis, fetidez, fiebre, sensación de ahogo e hinchazón, rubor, y úlceras de los pilares amigdalinos, cubiertos con una membrana grisácea. La broncoaspiración del material infectado a veces culmina en la aparición de abscesos pulmonares.
 - Las infecciones perifaríngeas incluyen el absceso periamigdalino (causado por flora mixta que incluye anaerobios y estreptococos del grupo A), y la infección del espacio submandibular (*angina de Ludwig*), que nace del segundo y el tercer molares en 80% de los casos y se acompaña de hinchazón (que a veces ocasiona obstrucción de vías respiratorias), dolor, trismo y desplazamiento de la lengua.
 - La sinusitis y otitis crónica ([cap. 64](#)) a menudo son causadas por anaerobios.
 - Las complicaciones de infecciones de la boca, la cabeza y el cuello por anaerobios incluyen el síndrome de Lemierre, osteomielitis, infecciones del sistema nervioso central (como absceso cerebral o epidural, empiema subdural), mediastinitis, infecciones pleuropulmonares y diseminación hematógena.
 - El síndrome de Lemierre, que en forma típica es causado por *Fusobacterium necrophorum* es una infección orofaríngea aguda, con tromboflebitis séptica secundaria de la vena yugular interna y metástasis frecuentes muy a menudo al pulmón.
 - Las infecciones pleuropulmonares incluyen neumonía por broncoaspiración (difícil de diferenciar de la neumonitis de origen químico por aspiración de jugos estomacales); la neumonitis necrosante, el absceso pulmonar y el empiema. La neumonía por aspiración de bacterias se acompaña de disminución del reflejo nauseoso, dificultad para deglución y alteraciones del estado mental; los abscesos pulmonares por anaerobios por lo común tienen un origen odontógeno.
- **Infecciones intraabdominales:** consúltase el [capítulo 90](#).
- **Infecciones pélvicas de la mujer:** consúltase el [capítulo 92](#) en busca de detalles. En muchas de las mujeres con infecciones del aparato genital se identifican anaerobios, típicamente en combinación con coliformes (como el absceso de glándulas de Bartholin, salpingitis, absceso tuboovárico y endometritis), que no son causadas por un patógeno de transmisión sexual. Los principales patógenos anaerobios son *Bacteroides fragilis*, especies de *Prevotella* (*bivia*, *disiens*, *melaninogenica*), cocos anaerobios y especies de *Clostridium*.
- **Infecciones de piel y partes blandas:** consúltase el [capítulo 93](#) para obtener mayores detalles. Tales infecciones muy a menudo afectan sitios que fácilmente se contaminan con heces o con secreciones de las vías respiratorias altas.

CUADRO 101-2 Tratamiento de infecciones graves por bacilos anaerobios gramnegativos más comunes

Tratamiento de primera línea	Dosis	Dosis ^a
Metronidazol ^b	500 mg	cada 6 h
Ticarcilina/ácido clavulánico	3.1 g	cada 4 h
Piperacilina/tazobactam	3.375 g	cada 6 h
Imipenem	0.5 g	cada 6 h
Meropenem	1.0 g	cada 8 h

^a Consúltense los capítulos con datos de enfermedades específicas en HPML-18 para conocer las recomendaciones en cuanto a la duración del tratamiento.

^b Es necesario utilizarlo junto con fármacos que muestren actividad contra microorganismos aerobios o facultativos.

Nota: Todos los fármacos se administran por la vía intravenosa.

- **Infecciones de huesos y articulaciones:** las infecciones de huesos y articulaciones por anaerobios por lo común aparecen junto a infecciones de partes blandas. La actinomicosis es la causa principal de infecciones óseas por anaerobios a nivel mundial; *Fusobacterium* sp. con frecuencia son la causa de artritis séptica por anaerobios.

Diagnóstico

Los tres elementos indispensables para obtener buenos resultados en el cultivo de bacterias anaerobias, de muestras clínicas son: 1) obtención apropiada de la muestra y evitar su contaminación con flora normal; 2) transporte rápido de la muestra al laboratorio de microbiología en medios de transporte adecuados para anaerobios, y 3) manipulación apropiada de la muestra. La fetidez suele denotar que se trata de una infección por anaerobios (signo que es casi patognomónico).

TRATAMIENTO

Infecciones mixtas por anaerobios

- Para el tratamiento adecuado se necesita administración de antibióticos (**cuadro 101-2**), ablación quirúrgica o desbridamiento de tejidos desvitalizados y drenaje.
 - Ante el hecho de que muchas de las infecciones en que participan anaerobios también incluyen gérmenes aerobios, los regímenes terapéuticos deben incluir fármacos con cobertura contra las dos clases de microorganismos.
 - Las infecciones supradiafragmáticas por lo común reflejan un origen de la flora bucodental que incluye muchos microorganismos que producen β lactamasa. Por tal razón, los regímenes recomendables incluyen clindamicina, la combinación de un lactámico β /inhibidor de lactamasa β o metronidazol, junto con un fármaco que tenga actividad contra estreptococos microaerófilos y aerobios.
 - Las infecciones infradiafragmáticas deben tratarse con fármacos con cobertura activa contra *Bacteroides* sp. como metronidazol, combinaciones de un lactámico β /inhibidor de lactamasa β o carbapenémico. El tratamiento debe abarcar la flora gramnegativa aeróbica que incluya enterococos (utilizar ampicilina o vancomicina), cuando así convenga.
- Las personas con infecciones por anaerobios que no mejoran con el tratamiento o que muestran recidiva, deben ser valoradas de nuevo y se presta consideración al drenaje o al desbridamiento quirúrgico adicional. También se considera la infección sobreañadida con facultativos gramnegativos o bacterias aeróbicas.



Para una revisión más detallada, véase Thwaites CL, Yen LM: Tétanos, cap. 140, p. 1197; Sobel J, Maslanka S: Botulismo, cap. 141, p. 1200; Bryant AE, Stevens DL: Gangrena gaseosa y otras infecciones por clostridios, cap. 142, p. 1204; and Kasper DL, Cohen-Paradosu R: Infecciones por microorganismos anaerobios mixtos, cap. 164, p. 1331, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 102

Nocardiosis y actinomicosis

NOCARDIOSIS

Microbiología

Las nocardias son filamentos grampositivos con cuentas y ramificados que por lo común dan resultados positivos con las tinciones modificadas para acidorresistentes. Estos actinomicetos aeróbicos saprófitos son frecuentes en la tierra.

- Se sabe que nueve especies o complejos de las mismas se vinculan con enfermedad de seres humanos.
- La definición de especie de nocardias es imposible en muchos laboratorios clínicos, porque no se cuenta con técnicas filogenéticas moleculares.
- *Nocardia brasiliensis* muy a menudo origina lesiones cutáneas localizadas.

Epidemiología

La nocardiosis tiene distribución mundial y una incidencia de casi 0.375 casos por 100 000 personas en países del hemisferio occidental. El riesgo de la enfermedad es mayor que el usual en personas que muestran deficiencia de la inmunidad mediada por células, por ejemplo, los individuos con linfoma, los que han recibido trasplantes, corticoterapia o tienen infección por VIH, con <250 linfocitos T CD4+/μl.

Patogenia

La neumonía y la enfermedad diseminada surgen después de inhalación de los micelios bacterianos fragmentados.

- La nocardiosis origina abscesos con infiltración de neutrófilos y necrosis.
- Los microorganismos poseen múltiples mecanismos para sobrevivir en los fagocitos.

Manifestaciones clínicas

- **Enfermedad del aparato respiratorio:** la neumonía por lo común es subaguda e inicia en un lapso de días o semanas, pero puede ser aguda en personas con deficiencia inmunitaria.
 - A menudo surge tos intensa que genera cantidades pequeñas de esputo purulento y espeso; también hay fiebre, anorexia, adelgazamiento y malestar general; son menos frecuentes disnea, hemoptisis y dolor pleurítico.
 - En la radiografía se pueden identificar infiltrados nodulares únicos o múltiples de tamaño variable, que tienden a mostrar cavitación. En 25% de los enfermos hay empiema.
 - La enfermedad extrapulmonar se corrobora en >50% de los casos.

- **Enfermedad extrapulmonar:** en 20% de los casos de enfermedad diseminada no hay afectación de pulmones.
 - La diseminación de nocardias se manifiesta en forma de abscesos subagudos en el cerebro (muy común), piel, riñones, huesos, músculos o los dos últimos órganos.
 - Los abscesos cerebrales por lo regular son supratentoriales, pero frecuentemente son multiloculados, únicos o múltiples y tienden a “penetrar” al interior de los ventrículos o extenderse en el espacio subaracnoideo.
 - La meningitis es poco común y es difícil identificar nocardias en el LCR.
- **Enfermedad después de inoculación transcutánea:** por lo común asume inicialmente la forma de celulitis, trastorno linfocutáneo o actinomicetoma
 - La *celulitis* aparece una a tres semanas después de la solución de continuidad de la piel (a menudo junto con contaminación con tierra)
 - Las lesiones firmes, dolorosas, eritematosas, calientes y no fluctuantes pueden abarcar estructuras subyacentes, pero la diseminación es rara.
 - En la celulitis, se identifican *N. brasiliensis* y especies del complejo *N. otitidiscaviarum*, con mayor frecuencia.
 - La enfermedad *linfocutánea* se asemeja a la esporotricosis e inicialmente asume la forma de un nódulo piodermatoso en el sitio de la inoculación, con una úlcera central y secreción purulenta o del color de la miel.
 - A menudo surgen nódulos subcutáneos en el trayecto de linfáticos que drenan material de la lesión primaria.
 - El *actinomicetoma* evoluciona desde una zona de hinchazón nodular en el sitio de traumatismo local (típicamente en pies o manos), aunque puede afectar otros sitios, hasta que se forma una fístula; la diseminación es rara.
 - La secreción es serosa o purulenta y contiene gránulos compuestos de masas de micelios.
 - Las lesiones que se propagan poco a poco en planos aponeuróticos hasta abarcar piel vecina, tejido subcutáneo y huesos originan extensas deformidades después de meses o años.
- **Oftalmopatías:** la endoftalmitis puede aparecer después de operaciones oftalmológicas o durante la enfermedad diseminada.

Diagnóstico

- Es importante analizar con microscopio o por cultivo el esputo o el pus en busca de nocardias. En individuos con neumonías por nocardias, éstas no se identifican en las extensiones de esputo (extensiones negativas) y a veces se necesita la broncoscopia para obtener muestras adecuadas.
 - Es necesario que transcurran dos a cuatro semanas de los cultivos para identificar el microorganismo. Para llevar al máximo la posibilidad de aislarlo, el personal de laboratorio debe recibir la notificación de que considere entre las posibilidades, la nocardiosis.
 - Hay que suponer que la positividad de cultivos de esputo en cuanto a nocardias (identificación de las mismas) refleja enfermedad en hospedadores inmunodeficientes, pero puede representar colonización en individuos con buena función inmunitaria.
- Es importante estudiar y buscar gránulos en la secreción de lesiones de las que se sospecha la presencia de un actinomicetoma, y su aspecto es útil para diferenciar tal entidad patológica, del eumicetoma (casos en que participan hongos) y la botriomicosis (casos en que intervienen cocos o bacilos).
 - Los gránulos de actinomicetomas consisten en filamentos finos (0.5-1 μm de ancho) que irradian desde un centro.

- A diferencia de ello, los gránulos de eumicetoma tienen filamentos más gruesos (2 a 5 μm de ancho) dentro de una matriz, y los de la botriomicosis son masas laxas de bacterias.
- Se debe considerar la práctica de estudios imagenológicos de cerebro en pacientes de enfermedad pulmonar o diseminada.

TRATAMIENTO Nocardiosis

- Las sulfonamidas son los fármacos empíricos más indicados, y el trimetoprim sulfametoxazol (TMP-SMX; 10-20 mg/TMP/kg diariamente y 50-100 mg de SMX/kg diariamente al inicio para disminuir adelante a 5 a 25 mg/kg diariamente, de modo respectivo) puede ser más eficaz que las sulfonamidas solas.
 - La valoración de la susceptibilidad, en particular en casos graves o que no mejoran con el tratamiento debe orientar hacia tratamientos alternativos y debe realizarse en laboratorios especializados.
 - Otros fármacos orales que suelen ser eficaces son minociclina, linezolid (cuyo empleo por largo tiempo se complica por sus reacciones adversas), amoxicilina/ácido clavulánico y fluoroquinolonas.
 - Entre los fármacos parenterales eficaces están amikacina, ceftriaxona, cefotaxima e imipenem.
- Las personas con enfermedad grave son tratadas inicialmente con una combinación de TMP-SMX, amikacina y ceftriaxona o imipenem. Después de mejoría clínica neta por lo común se simplifica el régimen para administrar un solo fármaco oral.
- El tratamiento quirúrgico de infecciones por nocardias es similar al que se hace con otras enfermedades por bacterias.
 - Los abscesos cerebrales grandes y que no mejoran con antibióticos deben ser aspirados.
 - El tratamiento médico por lo común basta en el caso de los actinomicetomas.
- La recidiva es frecuente.
 - Se necesitan ciclos largos de tratamiento ([cuadro 102-1](#)).
 - Es importante vigilar a los pacientes por seis meses, como mínimo, después de haber completado el tratamiento.

ACTINOMICOSIS

Microbiología

La actinomicosis es causada por bacterias anaerobias o microaerófilas, más bien del género *Actinomyces* (como *A. israelii*, *A. naeslundii*, *A. odontolyticus*) que colonizan la boca, el colon y la vagina. Muchas de las infecciones son polimicrobianas, pero no hay certidumbre de la intervención de otras especies en la patogenia de la enfermedad.

Epidemiología

La actinomicosis surge en casos de desaseo dental, uso duradero de dispositivos intrauterinos anticonceptivos y tratamientos con bisfosfonatos.

CUADRO 102-1 Duración del tratamiento para nocardiosis

Enfermedad	Duración
Pulmonar o sistémica	
Hospedador con defensas intactas	6–12 meses
Hospedador con defensas deficientes	12 meses ^a
Enfermedad del SNC	12 meses ^b
Celulitis, síndrome linfocutáneo	2 meses
Osteomielitis, artritis, laringitis, sinusitis	4 meses
Actinomicetoma	6-12 meses después de la cura clínica
Queratitis	Tópica: hasta la curación manifiesta Sistémica: 2-4 meses después de la cura manifiesta

^a En algunas personas con sida el recuento de linfocitos T CD4+ <200 células/ μ l o por la enfermedad granulomatosa crónica hay que continuar indefinidamente el tratamiento de la enfermedad pulmonar o la sistémica.

^b Si se extirpó todo el tejido del SNC al parecer enfermo, la duración del tratamiento puede disminuir a 6 meses

Abreviatura: SNC, sistema nervioso central

Patogenia

Una vez que se ha transgredido la barrera mucosa los *Actinomyces* residentes infectan en forma local, se propagan en zonas contiguas de manera progresiva y lenta, y afectan por igual todos los planos histicos. El signo característico de la actinomicosis es la aparición de lesiones induradas únicas o múltiples con paredes fibróticas calificadas a menudo como “leñosas”. Uno de los signos que prácticamente confirma el diagnóstico es la necrosis central de las lesiones, con neutrófilos y gránulos de azufre.

Manifestaciones clínicas

- **Enfermedad oral-cervicofacial:** la infección inicia en la forma de hinchazón de partes blandas, abscesos o masas, a menudo en el ángulo del maxilar inferior, con extensión contigua ocasional al cerebro, a la columna cervical o el tórax. El dolor, la fiebre y la leucocitosis son variables. La radioterapia y en particular el tratamiento con bisfosfonatos se vinculan con la actinomicosis del maxilar superior e inferior.
- **Enfermedad torácica:** por lo regular hay afectación del parénquima pulmonar, del espacio pleural o de ambas estructuras. A menudo surge dolor torácico, fiebre y pérdida de peso.
 - Por medio de estudios radiográficos se demuestra una masa patológica o neumonía. Se observan a veces enfermedad cavitada o adenopatía hiliar y más de la mitad de los enfermos tiene engrosamiento pleural, derrame o empiema.
 - Las lesiones se desplazan a través de cisuras o la pleura y pueden afectar el mediastino, huesos vecinos o la pared del tórax. En caso de no aparecer los signos anteriores, la enfermedad suele ser tomada erróneamente por una neoplasia o por neumonía.
- **Enfermedad abdominal:** el diagnóstico es difícil de plantear porque a veces no se manifiesta clínicamente sino después de meses o años del hecho inicial (como apendicitis, diverticulitis o cirugía intestinal) y de que puede afectar cualquier órgano o región del abdomen.

- El cuadro inicial suele incluir un absceso, una masa o una lesión fija a tejido subyacente y se diagnostica en forma errónea como cáncer.
- Pueden aparecer fistulas en la pared abdominal, región perianal y otros órganos y remedar enteropatía inflamatoria. La enfermedad recidivante o una herida o fistula que no cura deben sugerir actinomicosis.
- **Enfermedad del aparato reproductor de la mujer (pélvica):** La actinomicosis pélvica suele vincularse con el uso de dispositivos intrauterinos que han estado colocados por >1 año. Las manifestaciones iniciales son indolentes y a veces surgen después de extraer el dispositivo.
 - Las mujeres presentan fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal, y expulsión anormal de sangre o secreción vaginal. La endometritis evoluciona hasta la forma de masas pélvicas o absceso tuboovárico.
 - Si no hay manifestaciones, y no se identifican microorganismos similares a *Actinomyces* en las muestras teñidas con colorantes de Papanicolaou, debe vigilarse a la paciente con gran detenimiento pero no se le extrae el dispositivo intrauterino.
- **Sitios diversos:** la actinomicosis puede afectar tejido musculoesquelético, partes blandas o en contadas ocasiones el SNC. Se produce a veces diseminación hematógena, muy a menudo a los pulmones y al hígado.

Diagnóstico

Hay que considerar actinomicosis ante un proceso progresivo crónico que presenta material similar a una masa patológica que cruza límites hísticos, en que aparece una fistula, y el paciente muestra evidencias de infección resistente o recidivante a pesar de ciclos breves de antibióticos, o que tiene en conjunto dos o tres de tales manifestaciones.

- Se necesita a veces aspiración, biopsia o extirpación quirúrgica para obtener material para el diagnóstico.
- El diagnóstico se corrobora por la identificación microscópica de los gránulos de azufre (una matriz *in vivo* de bacterias, fosfato de calcio y material del hospedador) en el pus o los tejidos.
- Se necesita el transcurso de cinco a siete días para que los cultivos se tornen positivos, pero a veces se requiere el transcurso de dos a siete semanas; incluso una sola dosis de antibiótico altera la identificación de microorganismos en los cultivos.

TRATAMIENTO Actinomicosis

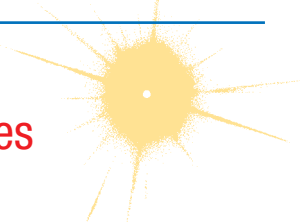
- En casos de infección grave y enfermedad voluminosa, se sugiere el tratamiento IV por dos a seis semanas (por lo común con 18 a 24 millones de unidades de penicilina por vía IV al día), seguidos de administración oral por seis a doce meses (p. ej., con penicilina o ampicilina).
 - La enfermedad menos extensa y en particular la que afecta la región oral-cervicofacial se puede curar con un ciclo más breve.
 - Si el tratamiento va más allá del punto de resolución de la enfermedad medible (tal como se cuantifica por CT o MRI) se lleva al mínimo la posibilidad de recidiva.
- Otros fármacos idóneos incluyen las tetraciclinas (como doxiciclina o miociclina, a razón de 100 mg por VO/IV cada 12 h) o clindamicina (900 mg por vía IV cada 8 h o 300-450 mg VO cada 6 h).



Para más detalles véase Filice GA: Nocardiosis cap. 162, p. 1322; y Russo TA: Actinomicosis, cap. 163, p. 1326 en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 103

Tuberculosis y otras infecciones por micobacterias



TUBERCULOSIS

MICROBIOLOGÍA

La tuberculosis (TB) es causada por microorganismos del complejo *Mycobacterium tuberculosis* que incluye a *M. tuberculosis*, el agente más común e importante de las micobacteriosis de humanos, y por *M. bovis*, que (a semejanza de otras especies de micobacterias) llega al organismo que infecta con la ingestión de leche no pasteurizada. *M. tuberculosis* es un bacilo aeróbico delgado, con características neutras en la tinción de Gram, pero una vez teñido resiste a la acción de ácidos, es decir, no puede ser decolorado por el alcohol-ácido, por el gran contenido de ácidos micólicos y otros lípidos en sus paredes.

EPIDEMIOLOGÍA

En 2009 a nivel mundial se manifestaron alrededor de 9.4 millones de nuevos casos de tuberculosis, y en 2008 por esa enfermedad, hubo en promedio 1.7 millones de muertes predominantemente en países de bajos ingresos.

En forma global los índices de tuberculosis son estables o en fase de disminución.

- En Estados Unidos la tuberculosis afecta de forma principal a adultos infectados por VIH, migrantes, ancianos y poblaciones indigentes/marginales.
- Se ha observado un incremento en la frecuencia de cepas de *M. tuberculosis* resistente a múltiples fármacos (MDR; resistente [cuando menos] a isoniacida y rifampicina), y resistente extenso a fármacos (XDR; resistente a isoniacida, rifampicina, fluoroquinolonas y amikacina, kanamicina o capreomicina, respectivamente); en 2008 se identificaron alrededor de 440 000 casos de MDR-TB, de los cuales en promedio, 10% probablemente eran resistentes extensos a fármacos.
- La enfermedad de un sujeto con tuberculosis pulmonar se propaga por núcleos secos de gotitas que viajan por el aire, dispersas en aerosol, estornudo o el habla.
 - Las gotitas <5 a $10\ \mu\text{m}$ de diámetro pueden estar suspendidas en el aire varias horas.
 - La transmisión depende de la cercanía y duración del contacto con el tuberculoso, el grado de infecciosidad del mismo y el entorno compartido.
 - Los pacientes con la forma cavitada o laringea de la enfermedad son los más infectantes, porque tienen incluso 10^5 - 10^7 bacilos acidorresistentes (AFB)/ml de esputo.
- Los factores de riesgo para que surja enfermedad activa después de la infección por *M. tuberculosis* incluyen contagio reciente (en término de los 12 meses anteriores), otras enfermedades coexistentes (como infección por VIH, diabetes, silicosis, inmunodepresión, gastrectomía), desnutrición, tabaquismo y presencia de lesiones fibróticas.

PATOGENIA

Los AFB que llegan a los alvéolos son fagocitados por los macrófagos. Los bacilos bloquean la maduración del fagosoma, se multiplican, destruyen por lisis los macrófagos y se propagan a ganglios linfáticos regionales, a partir de los cuales se diseminan por todo el cuerpo. Las etapas iniciales anteriores de la infección suelen ser asintomáticas e inducen inmunidad de tipos celular y humoral.

- Casi dos a cuatro semanas después de la infección, la hipersensibilidad de tipo tardío [factor en que se funda la prueba cutánea con tuberculina (TST)] induce una respuesta nociva para los tejidos y destruye los macrófagos no activados que contienen bacilos en fase de multiplicación, y una respuesta activadora de macrófagos que estimula a las células que son capaces de destruir los AFB. En el sitio de la lesión primaria y en los de diseminación se forma un granuloma. A partir de ese momento las lesiones cicatrizan por fibrosis o continúan su evolución. A pesar de la “curación” pueden permanecer inactivos durante años bacilos viables dentro de los macrófagos o en el material necrótico.
- La inmunidad mediada por células confiere protección parcial contra la tuberculosis. Las citocinas secretadas por los macrófagos alveolares contribuyen a que aparezcan las manifestaciones de la enfermedad, a la formación de granulomas y a la destrucción de micobacterias.

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La TB se clasifica en formas pulmonar, extrapulmonar o ambas.

TB pulmonar

La TB se circunscribe a los pulmones en >80% de personas VIH-negativas. La enfermedad primaria a veces ocasiona síntomas leves o no los causa (fiebre y en ocasiones dolor pleurítico), a diferencia de la evolución duradera que es frecuente en la enfermedad posprimaria o del adulto.

- La enfermedad primaria suele localizarse en los lóbulos medios e inferiores. La lesión primaria por lo común cura en forma espontánea y persiste un nódulo calcificado (lesión de Ghon).
 - Es frecuente que en forma transitoria surja linfadenopatía hiliar y paratraqueal.
 - En personas inmunodeprimidas y en niños la enfermedad primaria evoluciona a veces de manera rápida hasta alcanzar el grado de enfermedad clínicamente importante con cavidades, derrames pleurales y diseminación hematógena (enfermedad miliar).
- El cuadro inicial en el adulto incluye manifestaciones inespecíficas e insidiosas, como fiebre diurna, diaforesis nocturna, pérdida de peso, anorexia, malestar y debilidad.
 - Conforme evoluciona la enfermedad aparecen tos y se genera esputo purulento a menudo con rasgos de sangre. Se pueden formar cavidades extensas y a veces hay hemoptisis masiva cuando algún vaso de la pared de la cavidad muestra erosión.
 - La enfermedad por lo común se localiza en los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores y en los segmentos superiores de los lóbulos inferiores.

TB extrapulmonar

Esta forma de tuberculosis puede afectar cualquier parte del cuerpo, pero los sitios en que lo hace más a menudo son, en orden de frecuencia, los ganglios linfáticos, las pleuras, el aparato genitourinario, huesos y articulaciones, meninges, peritoneo y pericardio. Se sabe que incluso 66% de personas infectadas por VIH y tuberculosis tienen la forma extrapulmonar.

- Surge *linfadenitis* en 35% de los casos extrapulmonares, en particular en los pacientes infectados por VIH. En esta situación es típica la hinchazón indolora de ganglios cervicales y supraclaviculares (escrófula).
 - La afectación ganglionar es circunscrita en sus comienzos, pero puede transformarse en una masa no dolorosa concluyente, con un trayecto fistuloso.
 - Para el diagnóstico se necesita material obtenido por aspiración con aguja fina o biopsia por extirpación quirúrgica del ganglio. Los cultivos muestran positividad en 70 a 80% de los casos.

- Es frecuente la *afectación pleural* y es consecuencia de la respuesta de hipersensibilidad a antígenos micobacterianos o la propagación vecina de la inflamación del parénquima.
 - El líquido es de color ámbar y de tipo exudativo, y las concentraciones de proteína >50% de las del suero; concentraciones normales o bajas de glucosa; pH usual de ~7.3 (a veces <7.2), y pleocitosis (500 a 6 000 células/ μ l). Si es baja la concentración pleural de adenosina desaminasa, prácticamente descarta la presencia de tuberculosis.
 - A menudo se necesita un fragmento de pleura para biopsia, y el diagnóstico de incluso 80% de los cultivos de ese material es positivo. Las extensiones y los cultivos directos de líquido pleural son menos sensibles.
 - El empiema es una complicación poco común de TB pulmonar y es consecuencia de la rotura de una cavidad, con innumerables bacilos, y su paso al espacio pleural. En esos casos, se identifican los bacilos en extensiones directas y cultivos, y suele ser necesario el drenaje operatorio además de la farmacoterapia.
- En la *enfermedad del aparato genitourinario* predominan los síntomas locales (como polaquiuria, disuria, hematuria, dolor abdominal o del costado), e incluso en 75% de los pacientes se obtienen imágenes radiográficas en que se detecta alguna neumopatía previa o coexistente. La enfermedad se identifica ocasionalmente sólo después de que han surgido graves lesiones destructivas de los riñones.
 - En >90% de los casos en el examen general de orina se identifican piuria y hematuria y los cultivos son negativos para bacterias.
 - La identificación de micobacterias en cultivo en tres muestras de orina obtenidas por la mañana confiere certidumbre diagnóstica en 90% de los casos.
- Los sitios en que con mayor frecuencia aparece *afectación del esqueleto* son las articulaciones que soportan peso (columna, caderas y rodilla).
 - La tuberculosis de la columna vertebral (enfermedad de Pott) suele afectar dos o más cuerpos vertebrales vecinos; en los adultos, suele localizarse en las vértebras torácicas inferiores/lumbares superiores. La enfermedad se propaga a cuerpos vertebrales vecinos para afectar más adelante el disco intervertebral y ocasionar colapso del cuerpo vertebral, en la enfermedad avanzada (cifosis, giba). Se forman a veces abscesos paravertebrales “fríos”.
- La *meningitis* afecta de manera predominante a niños de corta edad y sujetos VIH-seropositivos. De forma típica, el trastorno evoluciona en un lapso de una a dos semanas y suele incluir paresias de pares craneales (en particular en nervios oculares). La evolución definitiva se orienta al coma, hidrocefalia e hipertensión intracraneal.
 - El líquido cefalorraquídeo (LCR) puede tener un gran número de linfocitos, mayor nivel de proteínas y una concentración pequeña de glucosa. Los cultivos muestran positividad en 80% de los casos. La reacción en cadena de polimerasa tiene una sensibilidad de ~80%, pero genera resultados positivos falsos en 10% de las veces.
 - Las secuelas neurológicas se identifican en casi 25% de los pacientes tratados; la corticoterapia complementaria prolonga la supervivencia en personas >14 años de vida, pero no aminora las secuelas neurológicas.
- La *enfermedad del tubo digestivo* puede afectar cualquier zona de dicho órgano (más a menudo afecta el ileon terminal y el ciego) y ocasiona dolor abdominal, obstrucción, hematoquezia y una masa palpable frecuente. Puede surgir peritonitis tuberculosa después de que el microorganismo se propague de ganglios linfáticos rotos, y de órganos intraabdominales; para el diagnóstico se requiere por lo común la obtención de un fragmento de peritoneo para biopsia.

- La *pericarditis* se caracteriza por fiebre, dolor retroesternal sordo y a veces un frote, todos de inicio agudo o subagudo. Es frecuente el derrame. La pericarditis constrictiva crónica es una complicación que puede ser letal incluso en pacientes tratados. La utilidad de la corticoterapia complementaria sigue siendo un tema controvertido, pero ningún dato concluyente indica beneficio.
- La *enfermedad miliar* proviene de la propagación hematógena de *M. tuberculosis* en todo el cuerpo. Las manifestaciones son inespecíficas y pueden aparecer granulomas (de 1 a 2 mm) en muchos órganos pequeños. También puede surgir hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía y tubérculos coroides del ojo.

TB relacionada con infección por VIH

Las manifestaciones de la tuberculosis varían con la etapa de la infección por VIH. Si hay deficiencia parcial de la inmunidad mediada por células, la tuberculosis pulmonar asume la forma inicial de la enfermedad típica cavitada en un lóbulo superior. En la infección tardía por VIH se advierte un perfil similar a la TB primaria, con infiltrados intersticiales difusos o miliares, cavitación escasa o nula y linfadenopatía intratorácica.

- La enfermedad extrapulmonar aparece a menudo; entre sus formas comunes están linfadenitis, meningitis, pleuritis, pericarditis, micobacteriemia y enfermedad diseminada.
- El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS) que puede surgir uno a tres meses después de comenzar el tratamiento antirretroviral, puede exacerbar los signos y los síntomas de la tuberculosis.

■ DIAGNÓSTICO

La clave para esto está en que el personal sanitario tenga alta sospecha de presencia de TB.

- El diagnóstico provisional se puede entrever con la identificación microscópica de AFB en muestras diagnósticas (estudio microscópico corriente de las muestras teñidas con colorantes de fucsina básica de Ziehl-Neelsen o microscopia fluorescente de muestras teñidas con auramina-rodamina). Si se sospecha TB pulmonar habrá que estudiar dos o tres muestras de esputo.
- Para el diagnóstico definitivo se necesita que proliferen *M. tuberculosis* en cultivo o que se identifique el DNA de dicha micobacteria en muestras clínicas.
 - Gracias a los medios líquidos y métodos moleculares por especies se ha podido acortar el tiempo necesario para la confirmación diagnóstica, de cuatro a ocho semanas, a dos a tres semanas.
 - La amplificación de ácido nucleico es útil no sólo para la confirmación rápida de la tuberculosis en muestras AFB-positivas, sino también para el diagnóstico de TB pulmonar y extrapulmonar AFB-negativa.
- La susceptibilidad a fármacos se valora por el estudio indirecto en medios sólidos (para lo cual se necesitan ≥ 8 semanas); pruebas directas en medios líquidos (que duran en promedio tres semanas), o reacción en cadena de la polimerasa (con la cual se pueden obtener resultados en término de horas).
- La cutirreacción tuberculínica tiene escasa utilidad en caso de enfermedad activa, porque su sensibilidad y especificidad son pequeñas, pero es el método de detección más utilizado para identificar infección TB latente.
- Las técnicas de análisis con liberación de IFN- γ (IGRA) miden la liberación de interferón γ por parte de linfocitos T después de estimularlos con antígenos TB-específicos y son más específicos para identificar *M. tuberculosis* que la cutirreacción tuberculínica.
 - En entornos con incidencia pequeña, IGRA puede ser más sensible que TST.
 - En entornos con una frecuencia grande de TB, gran número de casos de VIH o con ambos factores, ha variado enormemente la realización de IGRA.

TRATAMIENTO

Tuberculosis

FÁRMACOS

Fármacos de primera línea

- *Rifampicina*: la rifampicina es el antituberculoso más importante y potente y su dosis estándar en adultos es de 600 mg/día.
 - El fármaco se distribuye de manera satisfactoria en todos los tejidos corporales, que incluyen las meninges inflamadas. Confiere a los líquidos del cuerpo como orina, saliva o lágrimas, un color rojo naranja y se excreta por la bilis y la circulación enterohepática.
 - La rifampicina suele ser bien tolerada, y sus reacciones adversas son poco frecuentes y por lo regular de escasa gravedad.
 - Como aspecto importante, la rifampicina es un inductor potente del sistema del citocromo P450 del hígado y disminuye la semivida de otros fármacos.
- *Isoniacida*: es un fármaco de utilidad decisiva contra la tuberculosis activa y latente. La dosis usual del adulto es de 300 mg/día o 900 mg dos veces por semana.
 - La isoniácida se distribuye ampliamente en todo el cuerpo y en los tejidos infectados, incluidos LCR y granulomas caseosos.
 - Los principales efectos tóxicos de este fármaco son hepatotoxicidad y neuropatía periférica.
 - La hepatitis por uso de isoniácida es idiosincrásica y se agrava con la edad y el consumo de bebidas alcohólicas y también en el puerperio.
 - La neuropatía periférica es consecuencia de la interferencia en el metabolismo de piridoxina, razón por la cual habrá que administrar esta última sustancia (25 a 50 mg/día) a personas con otros factores de riesgo de que surja tal complicación como diabetes, abuso de alcohol o desnutrición.
- *Etambutol*: entre los fármacos de primera línea es el menos potente, pero muestra sinergia con los demás fármacos del régimen corriente de este tipo. El etambutol por lo común se administra en dosis de 15 a 30 mg/kg al día.
 - El fármaco se distribuye ampliamente en casi todo el cuerpo, pero en el LCR sólo alcanza concentraciones pequeñas.
 - El etambutol puede ocasionar neuritis óptica que depende de su dosis, y con ello causar escotoma central y deficiencia de la agudeza visual y de la capacidad de captar el color verde.
- *Pirazinamida*: La dosis usual es de 15 a 30 mg/kg al día (máxima 2 g/día). El fármaco se distribuye ampliamente en todo el cuerpo, incluido el LCR.
- Es frecuente la hiperuricemia, que puede ser tratada con medidas conservadoras.
- La gota clínica es rara.

Otros fármacos eficaces

- *Estreptomina*: la dosis usual en el adulto es 0.5 a 1.0 g por vía IM diario o cinco veces a la semana. Causa ototoxicidad (de forma predominante vestibulotoxicidad), pero es menos nefrotóxica que otros aminoglucósidos.
- *Rifabutina*: produce menos interacciones medicamentosas que la rifampicina y es activa *in vitro* contra algunas cepas de *M. tuberculosis* resistentes a rifampicina. La rifabutina alcanza concentraciones plásmicas cinco a 10 veces mayores que las que privan en el plasma, y su semivida es mucho más larga que la de la rifampicina. Es un fármaco bien tolerado y sus efectos secundarios dependen de las dosis.

- *Rifapentina*: la rifapentina es semejante a la rifampicina, pero se administra una o dos veces a la semana. En Estados Unidos no se ha aprobado su uso para tratar a los pacientes infectados por VIH, por los índices grandes de recidiva.

Fármacos de segunda línea

- *Fluoroquinolonas*: el levofloxacin, el gatifloxacin (ya no se distribuye en Estados Unidos por sus fuertes efectos tóxicos), y el moxifloxacin poseen actividad antimicobacteriana amplia y sólida. Ya no se recomienda el uso de ciprofloxacino para tratar la tuberculosis, porque es poco eficaz.
- Otros fármacos se utilizan en contadas ocasiones, pero a veces son necesarios en la enfermedad causada por cepas resistentes de *M. tuberculosis*.

REGÍMENES

Consúltense el [cuadro 103-1](#).

- En la fase inicial, quedan destruidos la mayor parte de los bacilos tuberculosos, los síntomas muestran resolución y por lo regular el paciente se torna no infectante. Se necesita la fase de continuación para eliminar las micobacterias persistentes y evitar recidivas.
- El impedimento mayor para la curación es la falta de cumplimiento del régimen antituberculoso. Habrá que recurrir, en la medida de lo posible, al tratamiento bajo observación directa (en particular en los primeros dos meses) y a combinaciones farmacológicas fijas.
- La valoración bacteriológica es la técnica preferida para vigilar la respuesta al tratamiento.
 - Prácticamente todos los pacientes deben mostrar cultivos negativos de esputo después de tres meses de tratamiento; si los cultivos son positivos, habrá que sospechar ineficacia terapéutica y resistencia al fármaco.
 - En el caso de la tuberculosis extrapulmonar tal vez no sea factible la vigilancia bacteriológica y en tales situaciones habrá que valorar sobre bases clínicas y radiográficas la respuesta al tratamiento.
- La resistencia a fármacos puede ser primaria (presente en la cepa antes del tratamiento) o adquirida (surgió durante el tratamiento porque el régimen fue inadecuado o el enfermo no cumplió las órdenes terapéuticas).
- Es importante durante el tratamiento la vigilancia minuciosa en busca de efectos tóxicos de los fármacos y en ellos se incluyen pruebas de función hepática, método basal y cada mes interrogar sobre la posibilidad de síntomas de hepatitis. Es necesario medir en forma seriada la función hepática durante el tratamiento en todo paciente de alto riesgo (como los ancianos o los que diario consumen bebidas alcohólicas).

En el caso de personas con hepatitis sintomática y los que tienen incrementos notables (cinco a seis veces) de las concentraciones séricas de aspartato aminotransferasa, se debe interrumpir el tratamiento y reiniciar el uso de los fármacos, uno cada vez, después de que se haya normalizado la función hepática.

- Tres consideraciones importantes asumen relevancia en el tratamiento antituberculoso en pacientes infectados de VIH: una frecuencia cada vez mayor de reacciones paradójicas; interacciones entre los fármacos antirretrovirales y las rifamicinas y aparición de menor resistencia a la rifampicina, con tratamientos intermitentes muy espaciados.

CUADRO 103-1 Regímenes recomendados para tratar la tuberculosis

Indicación	Fase inicial		Fase de continuación	
	Duración en meses	Fármacos	Duración en meses	Fármacos
Casos con cultivos o extensiones positivos recientes	2	HRZE ^{a,b}	4	HR ^{a,c,d}
Casos con cultivos negativos recientes	2	HRZE ^a	4	HR ^a
Embarazo	2	HRE ^e	7	HR
Recidivas e ineficacia terapéutica (mientras se obtienen los resultados de los antibiogramas)	3	HRZES ^f	5	HRE
Ineficacia ^g	—	—	—	—
Resistencia (o intolerancia) a H	Todo el lapso (6)	RZE ^h		
Resistencia (o intolerancia) a R	Todo el lapso (12-18)	HZEQ ⁱ		
Resistencia a H + R	Todo el lapso (como mínimo 20 meses)	ZEQ + S (u otro fármaco inyectable ^j)		
Resistencia a todos los fármacos de primera línea	Todo el lapso (como mínimo 20 meses)	1 fármaco inyectable ^j + 3 de estos 4: etionamida, cicloserina, Q, PAS		
Intolerancia a Z	2	HRE	7	HR

^a Todos los fármacos se pueden administrar cada día o de manera intermitente (3 veces por semana en todo el lapso). En ocasiones se utiliza un régimen en que se administran 2 veces por semana los fármacos después de 2-8 semanas de tratamiento diario durante la fase inicial, aunque la OMS no lo recomienda.

^b Se puede utilizar estreptomycinina en vez del etambutol pero ATS/IDSA/CDC ya no lo consideran fármaco de primera línea.

^c La fase de continuación debe extenderse a 7 meses en el caso de pacientes con tuberculosis pulmonar cavitada, en que después de la fase inicial del tratamiento persiste cultivo de esputo positivo.

^d Los individuos VIH-negativos con TB pulmonar no cavitada que no tienen micobacterias AFB en extensiones del esputo después de la fase inicial del tratamiento, pueden recibir durante la fase de continuación una vez por semana rifapentina/isoniazida.

^e Es probable que el régimen de 6 meses con pirazinamida se pueda utilizar inocuamente durante el embarazo, y lo recomiendan la OMS y la *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*. Si no se incluyó la pirazinamida en el régimen inicial, la duración mínima del tratamiento es de 9 meses.

^f Se debe interrumpir la estreptomycinina después de 2 meses. Los resultados del antibiograma son los que rigen la mejor opción terapéutica.

^g Si el régimen se adapta con arreglo a los resultados de los antibiogramas. El hecho de contar con métodos moleculares rápidos para identificar la resistencia a fármacos permite iniciar un régimen apropiado desde el inicio del tratamiento.

^h Una fluoroquinolona puede reforzar el régimen en sujetos con enfermedad extensa.

ⁱ La estreptomina en los 2 meses iniciales puede reforzar el régimen en pacientes con enfermedad extensa.

^j Amikacina, kanamicina o capreomicina. Los fármacos mencionados deben utilizarse durante 6 meses, como mínimo, y durante 4 meses después de la conversión de los cultivos. Si se confirma la susceptibilidad puede utilizarse la estreptomina como fármaco inyectable.

Abreviaturas: E, etambutol; H, isoniácida; PAS, ácido para-aminosalicílico; Q, una quinolona antibiótica;

R, rifampicina; S, estreptomina; Z, pirazinamida.

■ PREVENCIÓN

- **Vacunación:** el llamado bacilo de Calmette-Guérin (BCG), que es una cepa atenuada de *M. bovis*, protege a lactantes y niños de corta edad de las formas graves de TB (como meningitis y enfermedad miliar), y es recomendable para uso sistemático en países con una elevada prevalencia de TB.
- **Tratamiento de infección latente:** las personas elegibles para farmacoprofilaxia se identifican por medio de TST o IGRA. La positividad de las cutirreacciones se valoran por el tamaño de la reacción y el grupo de riesgo ([cuadro 103-2](#)). Se debe considerar el uso de farmacoterapia en personas con manifestaciones de infección latente ([cuadro 103-3](#)). No se administra isoniácida a individuos con hepatopatía activa.

LEPRA

■ MICROBIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La lepra es una infección crónica no letal causada por *M. leprae*, bacteria intracelular obligada, que es casi idéntica en su aspecto microscópico a otras micobacterias. El microorganismo es privativo de humanos, armadillos (en algunos sitios) y musgo espadal.

- No se ha podido cultivar *M. leprae in vitro*. El microorganismo tiene un tiempo de duplicación de dos semanas en ratones (en comparación de 20 min en el caso de *Escherichia coli* y un día, en el caso de *M. tuberculosis*).
- La lepra, que surge en zonas pobres y rurales, es una enfermedad de países en desarrollo; es difícil valorar su prevalencia global y, según algunas estimaciones, va de 0.6 a 8 millones de personas.
 - Más de 80% de los casos a nivel mundial aparecen en unos cuantos países: India, China, Myanmar, Indonesia, Nepal, Brasil, Nigeria y Madagascar.
 - En Estados Unidos casi 4 000 personas tienen lepra y cada año se notifica la aparición de 100 a 200 casos nuevos.
- No hay certeza de la vía de transmisión, pero puede ser a través de gotitas nasales que viajan por el aire, contacto con tierra infectada o insectos vectores.

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro que va desde la enfermedad tuberculoide polar (TT) hasta la lepromatosa polar (LL), se acompaña de evolución que va desde máculas y pápulas localizadas y asimétricas hasta manifestaciones cutáneas generalizadas, simétricas, nodulares e induradas; un número cada vez mayor de bacterias y la desaparición de la inmunidad de tipo celular específica contra *M. leprae*. El pronóstico, las complicaciones y la intensidad del tratamiento antimicrobiano dependen del sitio que ocupe el paciente dentro del espectro clínico. El periodo de incubación varía de dos a 40 años, pero por lo común es de cinco a siete años.

CUADRO 103-2 Diámetro de la reacción tuberculínica y tratamiento de la infección latente por TB

Grupo de riesgo	Diámetro de la reacción tuberculínica en mm
Pacientes infectados de VIH o que reciben tratamiento inmunodepresor	≥5
Contactos muy cercanos de pacientes de TB	≥5 ^a
Pacientes con lesiones fibróticas en radiografías	≥5
Pacientes infectados recientemente (≤2 años)	≥10
Pacientes con enfermedades médicas de alto riesgo ^b	≥10
Personas de bajo riesgo ^c	≥15

^a Los contactos negativos a la tuberculina y en particular los niños, deben ser sometidos a medidas profilácticas durante 2 a 3 meses después de que terminó la fase de contacto, y después se repetirán TST. Si los resultados siguen siendo negativos se interrumpe la profilaxia. Los contactos infectados por VIH deben recibir un ciclo completo de tratamiento, independientemente de los resultados de TST.

^b Se incluye diabetes mellitus, algunas enfermedades hematológicas y reticuloendoteliales, uso de drogas inyectables (con seronegatividad de VIH); nefropatía terminal y situaciones clínicas que se acompañan de pérdida de peso rápida.

^c Salvo con finalidades laborales (empleo) en que se prevé que se hará detección longitudinal con TST, no está indicado TST en estas personas de bajo riesgo. La decisión de emprender tratamiento de basa en consideraciones individuales de riesgo/beneficio.

Lepra tuberculoide (TL)

En el extremo menos grave del espectro de la enfermedad, la lepra tuberculoide ocasiona síntomas circunscritos a la piel y a los nervios periféricos.

- Se observan una o varias máculas o placas hipopigmentadas con bordes nítidos, hiposésicas y en las que han desaparecido las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos. Son escasos o ausentes los AFB.
- Surge agrandamiento asimétrico de uno o varios nervios periféricos, más a menudo el cubital, la rama auriculomastoidea del plexo cervical, el ciático poplíteo y externo y el tibial posterior, que se acompañan de hipestesia y miopatía.

Lepra lepromatosa (LL)

En esta variante se observan con distribución simétrica, nódulos cutáneos, placas prominentes e infiltración dérmica difusa que ocasionan la facies leonina, alopecia de pestañas y cejas, orejas péndulas y exfoliación seca.

- En la piel, los nervios y todos los órganos, salvo en pulmones y SNC se identifican innumerables bacilos (incluso 10⁹/g).
- El engrosamiento y el daño de los nervios por lo común es simétrico y son causados por la invasión de los bacilos.

■ COMPLICACIONES

- *Estados reactivos*: son estados inflamatorios frecuentes, mediados por mecanismos inmunitarios que ocasionan complicaciones considerables. El llamado eritema necrosante o fenómeno de Lucio (*erythema nodosum leprosum*) que se caracteriza por la aparición de pápulas eritematosas dolorosas que muestran resolución espontánea en término de casi una semana, se observa en alrededor de la mitad de los pacientes, cerca del polo LL del espectro de la enfermedad, en término de dos años de haber iniciado el tratamiento.

CUADRO 103-3 Regímenes farmacológicos revisados para tratar infección tuberculosa latente (LTBI) en adultos

Fármaco	Intervalo y duración	Comentarios ^a	Clasificación ^b (pruebas ^c)	
			VIIH-negativo	VIIH-infectado
Isoniazida	Diario durante 9 meses ^{d,e}	En pacientes infectados de VIH puede administrarse la isoniazida junto con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa; inhibidores de proteasa o NNRTI	A (II)	A (II)
	Dos veces a la semana por 9 meses ^{d,e}	Se utiliza DOT, en dosis dos veces por semana	B (II)	B (II)
	Diario por 6 meses ^e	El régimen no está indicado en pacientes infectados de VIH, en quienes tienen lesiones fibróticas detectadas en radiografías o en niños	B (I)	C (I)
Rifampicina ^f	Dos veces a la semana por 6 meses ^e	Se utiliza DOT, en dosis dos veces por semana	B (II)	C (I)
	Diario por 4 meses	El régimen se utiliza en contactos de pacientes con TB susceptible a la rifampicina pero resistente a la isoniazida. En personas infectadas por VIH se administran junto con la rifampicina muchos de los inhibidores de proteasa y la delavirdina. Se puede utilizar rifabutin, con ajustes adecuados de dosis junto con inhibidores de proteasa (se debe agregar saquinavir a ritonavir) y NNRTI (excepto delavirdina). Los clínicos deben consultar datos actuales en páginas Web idóneas para conocer las recomendaciones científicas actuales	B (II)	B (II)

Rifampicina y además pirazinamida	Diario por 2 meses	Por lo regular no se plantea este régimen para tratamiento de LBTT1 en sujetos infectados o no infectados de VIH	D (II)
	Dos veces por semana por 2-3 meses		D (III)

^a La información sobre interacciones con fármacos vinculados con VIH se actualiza a menudo y se puede obtener en www.aidsinfo.nih.gov/guidelines

^b Niveles de potencia de la recomendación: A. Pruebas de peso de eficacia y beneficio clínico sustancial refuerzan la recomendación para usar. Se plantea siempre tal recomendación.

B. Pruebas de peso mediano en cuanto a eficacia o pruebas de peso respecto a ella pero sólo beneficio clínico limitado, son las que refuerzan la recomendación de uso. En términos generales hay que plantearlas al enfermo. C. Pruebas de eficacia que no bastan para apoyar una recomendación a favor o en contra o pruebas de eficacia que no superan las consecuencias adversas (p. ej., efectos tóxicos de fármacos o interacciones de los mismos) o el costo del tratamiento de otros tratamientos. Opcional. D. Pruebas de grado moderado en cuanto a ineficacia o resultados adversos sustentan la recomendación para no usarlas. En términos generales será mejor no plantear su uso. E. Pruebas de peso de la ineficacia o de resultados adversos refuerzan la recomendación para no usarla. Nunca se plantea tal posibilidad.

^c La calidad de las pruebas apoya la recomendación: I. Pruebas obtenidas de un estudio comparativo con asignación al azar realizado adecuadamente (cuando menos).

II. Pruebas obtenidas de un estudio clínico diseñado satisfactoriamente (como mínimo) sin asignación al azar, de una cohorte o de estudios analíticos con comparación de casos (de preferencia) de varios centros hospitalarios), de múltiples estudios en series cronológicas o resultados impresionantes en experimentos no comparativos. III. Pruebas obtenidas de opiniones de autoridades respetadas; con base en la experiencia clínica, estudios descriptivos o notificaciones del comité de expertos.

^d Régimen recomendado para personas <18 años.

^e Régimen recomendado para la embarazada.

^f La sustitución de rifampicina por rifapentina no es recomendable porque no se ha confirmado la inocuidad y eficacia de esta última en personas con LTBI.

Abreviaturas: DOT, tratamiento bajo observación directa; NNRTI, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.

Fuente: Adaptado con autorización de CDC: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR Recomm Rep 49:RR-6, 2000.

- **Extremidades:** la neuropatía ocasiona insensibilidad y afecta los receptores del tacto fino, el dolor y el calor. La mutilación del extremo distal de los dedos en la lepra es consecuencia de insensibilidad, traumatismos, infección secundaria y en la forma lepromatosa, un proceso osteolítico casi desconocido y a veces profundo.
- **Ojos:** ante la aparición de parálisis de pares craneales, la lepra puede complicarse con lagofthalmos e insensibilidad de la córnea, lo que ocasiona traumatismos, infecciones secundarias y en caso de no iniciar tratamiento, úlceras y opacidades de la córnea. En países de bajos ingresos la lepra es una causa importante de ceguera.
- **Abscesos en nervios:** los leprosos pueden presentar abscesos de nervios (muy a menudo el cubital) y obligan a la descompresión quirúrgica urgente para evitar secuelas irreversibles.

■ DIAGNÓSTICO

En la lepra tuberculoide hay que obtener un fragmento del borde de la lesión cutánea, cada vez más amplia. En la lepra lepromatosa, el estudio histopatológico de la piel inclusive de aspecto normal, genera resultados positivos. Las pruebas serológicas, las cutirreacciones y la reacción en cadena de polimerasa de la piel son poco útiles en el diagnóstico.

TRATAMIENTO Lepra

FÁRMACOS

- La rifampicina (600 mg al día o mensualmente) es el único bactericida contra *M. leprae*. Véase la sección anterior sobre *M. tuberculosis* para mayores detalles en cuanto al uso de la rifampicina.
- La monoterapia con dapsona (50 a 100 mg/día) causa sólo un índice de recidiva por resistencia de 2.5%.
 - Uno de los efectos adversos frecuentes con la dapsona es la disminución de las concentraciones de hemoglobina de casi 1 g/ml; en contadas ocasiones aparece el síndrome por sulfona (fiebre alta, anemia, dermatitis exfoliativa y un cuadro hemático similar al de la mononucleosis).
 - Es importante descartar la deficiencia de G6PD antes de usar dapsona, para evitar la anemia hemolítica.
- La clofazimina (50 a 100 mg/d, a razón de 100 mg, tres veces por semana o 300 mg al mes) es una anilina aminoquinona fenacínica apenas activa contra *M. leprae*. Entre sus efectos secundarios ocurre coloración rojo negruzca de la piel.

REGÍMENES

Ante la poca certidumbre de las extensiones de la piel y el hecho de no poder acceder a estudios histopatológicos en muchos países en que la lepra es endémica, los regímenes terapéuticos se basan en el número de lesiones presentes.

- La *enfermedad oligobacilar* en adultos (<6 lesiones cutáneas) se trata con dapsona (100 mg/d) y rifampicina (600 mg mensualmente, bajo supervisión) por seis meses o dapsona (100 mg/d) por cinco años. En el caso de una sola lesión, se recomienda la dosis única de rifampicina (600 mg), ofloxacino (400 mg) y minociclina (100 mg).
- La *enfermedad multibacilar* en adultos (≥6 lesiones cutáneas) se trata con dapsona (100 mg/d) a la que se agrega clofazimina (50 mg/d) (sin supervisión), además de la rifampicina (600 mg mensualmente), a la que se agrega clofazimina (300 mg mensualmente) (bajo supervisión) por uno a dos años.

- Algunos expertos prefieren la rifampicina (600 mg/d) durante tres años y la dapsona (100 mg/d) permanentemente.
- Años después pueden surgir recidivas y por ello se necesita vigilancia duradera.
- *Estados reactivos*
 - Las lesiones que tienen riesgo de ulcerarse o en zonas de importancia estética se pueden tratar con glucocorticoides (40 a 60 mg/d por 3 meses, como mínimo).
 - En caso de aparecer el eritema nudoso necrosante, y si persiste a pesar de dos ciclos breves de corticoesteroides (40 a 60 mg/d por una a dos semanas) se administra talidomida (100 a 300 mg por la noche). Ante la capacidad teratogénica de la talidomida su uso está estrictamente regulado.

INFECCIONES POR MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS (NTM)

Se conocen como micobacterias *no tuberculosas* o *atípicas* a aquellas diferentes del complejo de *M. tuberculosis* y *M. leprae* y están ampliamente distribuidas en la tierra y el agua.

■ MICROBIOLOGÍA

Las NTM, en general se diferencian, en formas de proliferación rápida o lenta (<7 días y ≥7 días, respectivamente). Ejemplos de proliferadores rápidos son *M. abscessus*, *M. fortuitum* y *M. chelonae*; entre el segundo grupo de proliferadores lentos están especies como *M. avium* y *M. intracellulare* (el complejo de *M. avium* o MAC), *M. kansasii*, *M. ulcerans*, y *M. marinum*.

■ EPIDEMIOLOGÍA

Muchas de las NTM sólo en contadas ocasiones causan enfermedad en humanos, salvo que haya deficiencia de algún aspecto de las defensas del hospedador (como en el caso de la bronquiectasia) o tales defensas se transgredan (como sería por inoculación durante técnicas como liposucción o traumatismos). La mayor parte de los trastornos micobacterianos no tuberculosos en Estados Unidos son causados por *M. kansasii*, MAC y *M. abscessus*.

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se han identificado muchas especies de NTM, pero el cuadro inicial que ocasionan se puede subdividir, en términos generales, con base en el órgano u órganos afectados.

- La *enfermedad diseminada* es muy rara; incluso las personas con infección por VIH avanzada a menudo no presentan la infección por NTM diseminada, porque ha mejorado el tratamiento de la infección por VIH y se realiza profilaxis antimicobacteriana eficaz.
 - De forma típica, los microorganismos se propagan desde el intestino a la médula ósea y la corriente sanguínea, pero la enfermedad es indolente y se necesita que transcurran semanas o meses para que el paciente acuda al médico por un cuadro de malestar general, fiebre, pérdida de peso, organomegalia y linfadenopatía.
 - Es importante buscar defectos en la vía del interferón γ/interleucina 12 en los niños con afectación ≥2 órganos o sistemas y ninguna causa yatrogénica.
- Las *neumopatías* constituyen las infecciones por NTM más comunes en países industrializados. En Estados Unidos los microorganismos MAC son los patógenos que afectan con mayor frecuencia. Las personas acuden al médico después de tener meses o años con intentos de “aclarar” la garganta (carraspear), tener tos fastidiosa y fatiga cada

vez más intensa. *M. kansasii* causa un síndrome similar al de la tuberculosis, hemoptisis, dolor torácico y neumopatía cavitada.

- La *linfadenopatía cervical aislada* es la infección más frecuente por NTM en niños de corta edad en Estados Unidos y suele ser causada por microorganismos MAC. De manera típica los ganglios son firmes e indolores y se agrandan incluso sin que existan síntomas de orden general.
- La *enfermedad de piel y partes blandas* por lo común necesita de una solución de continuidad en la piel para que se introduzca el microorganismo. Especies diferentes de NTM, se vinculan con exposiciones específicas.
 - *M. fortuitum* está relacionado con infecciones propias de los baños de pies (pedicuros), en particular si antes de las manipulaciones hubo alguna abrasión cutánea (p. ej., en la fase de afeitar la pierna).
 - Las NTM de proliferación rápida intervienen en brotes de infección adquirida por contaminación de la piel por instrumentos quirúrgicos (en particular en cirugía estética), inyecciones u otras técnicas. De manera típica, las infecciones de esa índole se acompañan de nódulos subcutáneos dolorosos, eritematosos y que drenan secreción, por lo común sin fiebre ni síntomas generales acompañantes.
 - *M. marinum* se puede contagiar en piletas para criar peces, albercas, percebes y escamas de pescado. Por lo regular surgen pápulas o úlceras (“granuloma de piletas para criar peces”) que evolucionan hasta llegar a la tendinitis y nódulos dolorosos en el brazo, con un cuadro similar al causado por *Sporothrix schenckii*. Las lesiones aparecen días o semanas después del contagio con el microorganismo.
 - *M. ulcerans* es un microorganismo acuático que aparece más bien en áreas tropicales y en particular en África. Por lo regular las lesiones cutáneas son úlceras “limpias” indolores que se esfacelan y que ocasionan osteomielitis.

■ DIAGNÓSTICO

Igual que ocurre con *M. tuberculosis*, es posible detectar NTM en extensiones teñidas con fluorocromo o reactivos acidorresistentes de muestras clínicas, y se pueden cultivar en medios para micobacterias. La identificación de NTM de una muestra clínica puede reflejar colonización y obliga a valorar la importancia clínica del microorganismo.

- El aislamiento de NTM de muestras de sangre es prueba neta de enfermedad; muchas especies de NTM necesitan medios especiales si no proliferan en el medio corriente de sangre para cultivo.
- En Estados Unidos la *American Thoracic Society* publicó guías para el diagnóstico de enfermedad pulmonar por NTM, en que se exige la presencia y proliferación de NTM en dos a tres muestras de esputo; positividad en la muestra de lavado broncoalveolar y una muestra para biopsia del parénquima pulmonar con inflamación granulomatosa o la detección de micobacterias en cortes y NTM en cultivo. Tales guías son específicas de NTM, pero también son válidas para *M. abscessus* y *M. kansasii* y otras micobacterias de esta categoría.
- El único antibiograma indicado es el que valora la susceptibilidad de los miembros de MAC a la claritromicina y de *M. kansasii*, su susceptibilidad a la rifampicina.

TRATAMIENTO Infecciones por NTM

Las enfermedades por NTM tienen una evolución larga y por ello rara vez se necesita iniciar el tratamiento de urgencia antes de detectar la especie infectante.

- La infección por MAC obliga a usar varios fármacos que incluyen un macrólido (claritromicina o acitromicina), etambutol y una rifamicina (rifampicina o rifabuti-na). El tratamiento es duradero y por lo regular continúa dos meses después de la conversión de cultivos; casi siempre el ciclo completo dura como mínimo 18 meses.
- La neumopatía por *M. kansasii* es similar a la tuberculosis en varias formas y se le trata eficazmente con isoniacida (300 mg/d); rifampicina (600 mg/día) y etambutol (15 mg/kg al día).
- La enfermedad extrapulmonar causada por NTM de proliferación rápida suele ser tratada con buenos resultados con un macrólido y otro fármaco (el medicamento escogido se basa en la susceptibilidad *in vitro*). La neumopatía causada por *M. abscessus* es difícil de curar y obliga a menudo a emprender ciclos repetidos que incluyen un macrólido, junto con un fármaco por vía IV como la amikacina, un carbapenémico, cefoxitina o tigeciclina.
- La infección por *M. marinum* se trata eficazmente por cualquier combinación de un macrólido, etambutol y una rifamicina por uno a dos meses después de la resolución clínica de enfermedad aislada de partes blandas; en caso de afectación de tendones y huesos se necesitan ciclos más largos, a la luz de la evolución clínica.
- El tratamiento de infecciones causadas por otros NTM no se ha definido con tanta precisión, pero los macrólidos y los aminoglucósidos suelen ser eficaces, a los que se agregan otros fármacos, según convenga.



Para una revisión más detallada, véase Raviglione MC, O'Brien RJ: Tuberculosis, cap. 165, p. 1340; Gelber RH: Lepra, cap. 166, p. 1359; Holland SM: Infecciones por micobacterias no tuberculosas, cap. 167, p. 1367; O'Donnell MR, Saukkonen JJ: Antimicobacterianos, cap. 168, p. 1371, en Harrison, Principios de medicina interna, 18a ed.

CAPÍTULO 104

Enfermedad de Lyme y otras infecciones no sifilíticas por espiroquetas



BORRELIOSIS DE LYME

Microbiología y epidemiología

Borrelia burgdorferi, agente causal de la enfermedad de Lyme, es una espiroqueta microaerófila trofoespecífica de difícil cultivo. La infección humana, o borreliosis de Lyme, es causada más bien por tres genoespecies patógenas: *B. burgdorferi sensu stricto* (en lo sucesivo referida como *B. burgdorferi*); *Borrelia garinii* y *Borrelia afzelii*.

- *B. burgdorferi* es el agente único de la borreliosis de Lyme en Estados Unidos; las tres genoespecies se identifican en Europa y las últimas dos, en Asia.

- La enfermedad de Lyme es el trastorno más común transmitido por vectores en Estados Unidos y cada año causa >25 000 casos.
 - Las garrapatas *Ixodes* transmiten la enfermedad.
 - *I. scapularis*, que también transmite la babesiosis y la anaplasmosis, está distribuida en estados del noreste y zona media occidental de ese país; *I. pacificus* se localiza en el estado del occidente norteamericano.
- El ratón de patas blancas es el hospedador preferido para las garrapatas en fases de larva y ninfa. Las garrapatas adultas prefieren al venado de cola blanca como hospedador.
- Las ninfas de garrapatas transmiten la enfermedad a humanos en los primeros meses del verano después de succionar sangre durante ≥ 24 horas.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad de Lyme inicia con la fase de *eritema migratorio* (EM; etapa 1, infección localizada) antes de diseminarse (etapa 2), u originar infección persistente (etapa 3).

- *Etapa 1 (infección localizada)*: después de un periodo de incubación de tres a 32 días, aparece el eritema migratorio en el sitio de la picadura de la garrapata (por lo común en el muslo, la ingle o la axila) en 80% de los pacientes.
 - El cuadro clásico inicial incluye una mácula roja que se amplía poco a poco hasta formar una lesión anular con un borde externo rojo vivo y un centro más claro. También pueden observarse eritema central, induración, necrosis, cambios vesiculares y muchos anillos rojos sin la franja externa.
 - Muchos pacientes no recuerdan haber sido picados por una garrapata.
- *Etapa 2 (infección diseminada)*: ante el hecho de que algunos pacientes no perciben el eritema migratorio, muchos acuden a la atención clínica en término de días o semanas después de la infección, con las lesiones cutáneas anulares secundarias, manifestaciones sistémicas inespecíficas, déficit neurológicos o manifestaciones cardíacas por diseminación hematógena.
 - Las manifestaciones inespecíficas incluyen cefalea intensa, rigidez mediana del cuello, fiebre, escalofríos, dolor musculoesquelético migratorio, artralgias, malestar y fatiga, manifestaciones que ceden en cuestión de unas semanas, incluso en personas sin tratamiento.
 - Los déficit neurológicos aparecen en casi 15% de los pacientes y pueden incluir meningitis; encefalitis; inflamación de pares craneales (neuritis) que incluye parálisis de ambos lados de la cara; radiculoneuropatía motora o sensitiva; mononeuritis múltiple; ataxia o mielitis. En el LCR se identifica pleocitosis linfocítica (en promedio 100 leucocitos/ μ l) junto con mayores concentraciones de proteínas y concentraciones normales o un poco menores de glucosa.
 - En casi 8% de los pacientes hay afectación del corazón. El cuadro más común es el bloqueo auriculoventricular (AV) fluctuante, pero es posible la miopericarditis aguda. Esta afectación suele durar unas cuantas semanas, pero puede reaparecer.
- *Etapa 3 (infección persistente)*: en Estados Unidos, casi 60% de personas no tratadas terminan por mostrar artritis manifiesta que suele consistir en ataques intermitentes de artritis oligoarticular en grandes articulaciones (en particular en las rodillas) que duran semanas o meses.
 - El recuento celular en líquido sinovial varía de 500 a 110 000 leucocitos/ μ l (promedio, 25 000 células/ μ l) y la mayor parte de ellos son neutrófilos.
 - La artritis persiste a pesar de que se hayan erradicado las espiroquetas.

- Es menos frecuente la afectación crónica del sistema nervioso (como alguna encefalopatía sutil que afecta la memoria, el ánimo o el sueño; una neuropatía periférica). En Europa, se observa encefalomiелitis intensa en la infección por *B. garinii*.
- En Europa y Asia se observa acrodermatitis crónica atrófica que es una manifestación cutánea tardía, y que depende de la infección por *B. afzelii*.
- **Enfermedad crónica de Lyme:** meses o años después del cuadro mencionado un porcentaje pequeño de personas presenta dolor, manifestaciones neurocognitivas o síntomas de fatiga, cuadro prácticamente idéntico al síndrome de fatiga crónica. No existen pruebas de que los síntomas mencionados son causados por la infección activa.

Diagnóstico

Las bases usuales para el diagnóstico son los datos de estudios serológicos combinados con un cuadro clínico compatible.

- Sólo 20 a 30% de los pacientes muestra resultados positivos de estudios serológicos hechos en muestras de fase aguda, en tanto que 70 a 80% muestra resultados positivos en las muestras de convalecencia obtenidas dos a cuatro semanas después. Como aspecto destacable, por medio de los estudios serológicos no se puede diferenciar entre la enfermedad activa y la antigua inactiva.
 - Se recomienda practicar análisis serológicos que consisten en una estrategia bifásica (detección con ELISA con confirmación de inmunotransferencia en casos con resultados positivos o equívocos) sólo en pacientes que tienen como mínimo, la posibilidad intermedia antes de la prueba, de tener enfermedad de Lyme.
 - Se cuantificarán IgM e IgG en los primeros dos meses de la enfermedad, lapso después del cual basta la identificación y cuantificación de IgG.
 - Los criterios adoptados de los CDC en Estados Unidos dictan que la inmunotransferencia de IgM debe incluir como mínimo dos de tres bandas definidas y que la inmunotransferencia de IgG debe mostrar como mínimo cinco de las 10 bandas definidas, para que se considere la prueba como positiva.
- La reacción en cadena de polimerasa es muy útil en el líquido sinovial y es menos sensible en el LCR y es escasa o nula su utilidad en plasma u orina.
- A pesar de que es posible cultivar el microorganismo, tal método se reserva más bien para fines de investigación.

TRATAMIENTO

Borreliosis de Lyme

- La doxiciclina (100 mg cada 12 h), es el fármaco más indicado para varones y mujeres no embarazadas, que tienen infección localizada o diseminada y también es eficaz contra la anaplasmosis ([cap. 105](#)).
 - Otros fármacos por usar son la amoxicilina (500 mg cada 8 h); cefuroxima (500 mg cada 12 h), eritromicina (250 mg cada 6 h), y macrólidos nuevos (de preferencia administrarlos en ese orden).
 - Salvo en casos de enfermedad neurológica y bloqueo AV de tercer grado, los fármacos por lo común se administran por vía oral.
 - Más de 90% de quienes alcanzan buenos resultados con un ciclo de 14 días de tratamiento contra la infección localizada u otro de 21 días contra la diseminada.
- En el caso de enfermos con anomalías neurológicas objetivas (con la posible excepción de la parálisis facial aislada), se puede emprender el tratamiento con ceftriaxona por vía IV por 14 a 28 días. Otros fármacos por utilizar son cefotaxima o penicilina.

- Los pacientes con bloqueo AV de alto grado (intervalo PR, >0.3 s) deben recibir tratamiento IV cuando menos parte del ciclo, y se recomienda el monitoreo cardiaco.
- Los pacientes de artritis de Lyme deben recibir doxiciclina o amoxicilina por vía oral por 30 días.
 - En el caso de personas que no mejoran con los fármacos orales, conviene repetir el tratamiento con ceftriaxona por vía IV durante 28 días.
 - Si después del tratamiento persiste la inflamación articular pero se obtienen resultados negativos en estudio de PCR en busca de DNA de *B. burgdorferi* en líquido sinovial, se pueden obtener buenos resultados con antiinflamatorios o con sinoviectomía.
- En el caso de personas diagnosticadas con la forma crónica de la enfermedad de Lyme, no hay datos que demuestren que es útil la antibioticoterapia adicional.

Profilaxia

El riesgo de infección por *B. burgdorferi* después de una picadura comprobada de garrapata es tan pequeño que no está indicada sistemáticamente la profilaxia con antibióticos. Sin embargo, si se identifica una ninfa de *I. scapularis* adherida e ingurgitada o es difícil la vigilancia, se puede evitar eficazmente la enfermedad con una sola dosis de 200 mg de doxiciclina, en un plazo de 72 h de la picadura.

Pronóstico

El tratamiento temprano genera un pronóstico excelente y casi todos los pacientes se recuperan con déficit residuales mínimos o sin ellos.

TREPONEMATOSIS ENDÉMICAS

Microbiología y epidemiología

Las treponematosis endémicas (frambesia) (*Treponema pallidum* subespecie *pertenue*), sífilis endémica (*T. pallidum* subespecie *endemicum*) y pinta o mal del pinto (*T. carateum*), son enfermedades crónicas no venéreas que se adquieren en la niñez y son causadas por microorganismos muy similares al agente de la sífilis, *T. pallidum* subespecie *pallidum*.

- La enfermedad es transmitida por contacto directo.
- La estimación más reciente de la OMS (1997), sugirió que aparecen 460 000 casos nuevos por año a nivel mundial y hay una prevalencia de 2.5 millones de personas infectadas.
- La enfermedad se limita a personas en áreas rurales de naciones en desarrollo y emigrados recientes de tales regiones.

Manifestaciones clínicas

Las diferencias clínicas principales entre la sífilis venérea y las treponematosis no venéreas son que en estas últimas al parecer no existe transmisión congénita ni afectación del SNC. Sin embargo, las diferencias tal vez no sean del todo exactas.

- La *frambesia* se caracteriza por una o más lesiones primarias (“frambesia de origen”) seguida de múltiples lesiones cutáneas diseminadas.
 - Se observa que tres a cuatro semanas después del contagio con el microorganismo el paciente presenta una pápula que se agranda, y se acompaña de linfadenopatía regional, para curar en forma espontánea en término de seis meses.

- Las gomas tardías de la piel y huesos largos afectan a 10% de personas no tratadas y guardan semejanza con las lesiones destructivas de la lepra y la leishmaniosis.
- La *sífilis endémica* se localiza en sus comienzos en superficies mucocutáneas y mucosas. Surge en primer lugar una pápula en el interior de la boca, para después aparecer placas mucosas en la misma cavidad bucal y lesiones mucocutáneas que se asemejan a los condilomas planos de la sífilis secundaria. En la sífilis endémica son más frecuentes las gomas destructoras, osteítis y la llamada gangosa (destrucción de la nariz, el maxilar superior, el paladar duro y la faringe) que en la fase tardía de la frambesia.
- El *mal del pinto* o *pinta* es la más benigna de las infecciones treponemáticas porque no origina lesiones destructivas ni afecta tejidos, salvo la piel. Pasa por tres fases que se caracterizan por cambios intensos en el color de la piel.

Diagnóstico

Se basará en el cuadro clínico inicial, estudio con microscopio de campo oscuro, con material de raspado de lesiones y pruebas serológicas (al igual que para la sífilis venérea).

TRATAMIENTO

Treponematosis endémicas

El fármaco más indicado es la penicilina benzatínica (1.2 millones de unidades para adultos; 600 000 unidades para niños <10 años de edad). Otro fármaco eficaz al que se puede recurrir probablemente sea la doxiciclina.

LEPTOSPIROSIS

Microbiología y epidemiología

Las leptospiras son espiroquetas que causan una zoonosis importante con manifestaciones clínicas muy amplias y diversas.

- Los microorganismos son lo suficientemente pequeños como pasar por los filtros que se utilizan para esterilizar los medios de cultivo.
- Las fuentes más importantes de transmisión para los humanos son las ratas, los perros, el ganado bovino y el porcino. La transmisión se produce durante el contacto con la orina y otras excretas (como placenta o productos del parto) de animales infectados o durante la exposición a entornos contaminados.
- En Estados Unidos se notifican de manera pasiva cada año a los CDC sólo 50 a 100 casos, pero estas cifras posiblemente son menores de las reales, porque la leptospirosis no es una enfermedad de notificación obligatoria.

Manifestaciones clínicas

Después de un periodo promedio de incubación de cinco a 14 días la infección por *Leptospira* origina un cuadro subclínico, una enfermedad febril indiferenciada o la enfermedad de Weil (la forma más grave).

- La leptospirosis es una enfermedad bifásica. La fase *leptospirémica* inicial dura tres a 10 días y se caracteriza por fiebre. Luego de tres a 10 días más (fase *inmunitaria*) en algunos pacientes reaparece la fiebre, la cefalea y otras manifestaciones sistémicas, y ello depende de la eliminación de las leptospiras desde la sangre.
 - Sólo la fase inicial mejora con antibioticoterapia.
 - Entre los signos físicos inespecíficos pueden estar hiperemia conjuntival, eritema faríngeo no exudativo, mialgias a la palpación, crepitantes en la auscultación pulmonar, ictericia, meningismo e hiporreflexia o arreflexia (en particular en las piernas).

- La *enfermedad de Weil* se caracteriza por combinaciones variables de ictericia, lesión renal aguda, hipotensión y hemorragia, y los órganos afectados con mayor frecuencia son los pulmones. También son comunes la afectación del corazón (p. ej., miocarditis), mialgias intensas (que en ocasiones remedan un cuadro abdominal agudo), erupciones y signos neurológicos (como meningitis aséptica).

Diagnóstico

Es de importancia fundamental que el médico o el personal sospechen fuertemente la presencia de la enfermedad y con ello interroguen con gran detalle al paciente en busca de datos de exposición, situación que orienta la selección de estudios confirmatorios.

- El recurso diagnóstico fundamental para detectar leptospirosis son los estudios serológicos. El método de aglutinación microscópica es el estudio “normativo” y se realiza típicamente sólo en laboratorios especializados como los de los CDC en Estados Unidos. Otros métodos serológicos utilizan una leptospira saprófita como antígeno y generan resultados inespecíficos.
- El diagnóstico definitivo depende de demostrar el microorganismo aislándolo en cultivo (para lo cual se necesita el transcurso de semanas); detectar ácidos nucleicos o el antígeno en líquidos corporales (método circunscrito típicamente a laboratorios de investigación) o la visualización inmunohistoquímica en tejidos.
 - Las leptospiras de la sangre y el LCR en los primeros siete a 10 días de la enfermedad.
 - Los cultivos de orina son positivos en la segunda semana de la enfermedad, la positividad que puede persistir durante meses o años a pesar de la antibioticoterapia.

TRATAMIENTO Leptospirosis

- El inicio rápido de la antibioticoterapia probablemente acorta la evolución de la leptospirosis grave y evita la evolución de la enfermedad poco intensa.
- En la enfermedad poco intensa el fármaco más indicado es la doxiciclina por vía oral. También puede ser eficaz la azitromicina.
- En el caso de enfermedad grave se inicia el tratamiento parenteral con penicilina, ceftriaxona o cefotaxima. Desde un punto de vista pragmático, en la leptospirosis grave se inicia el tratamiento parenteral empírico con fármacos de amplio espectro antes de confirmar el diagnóstico.

FIEBRE RECURRENTE

Microbiología

Borrelia recurrentis causa una fiebre recurrente transmitida por piojos corporales. En la enfermedad se introducen las espiroquetas al aplastar la persona el piojo (p. ej., por rasca-do) y la hemolinfa infectante del insecto contamina la piel. La fiebre recurrente por garrapatas (TBRF), zoonosis transmitida comúnmente por la picadura de varias garrapatas *Ornithodoros*, es causada por múltiples especies de *Borrelia*.

Epidemiología

La TBRF es endémica en la zona occidental de Estados Unidos, zona meridional de la Columbia Británica, los altiplanos de México, América del Centro y del Sur y países mediterráneos, Asia central y gran parte de África. En Estados Unidos sólo 13 condados han

aportado incluso la mitad de todos los casos en ese país. Son pocos los conocimientos de la epidemiología de la LBRE, pero se ha descrito en detalle en África oriental.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas son similares aunque no idénticos en los dos tipos de fiebre recurrente.

- Además de fiebre, aparecen cefalea, mialgias, escalofríos, náuseas/vómitos y artralgias.
 - Surgen con mayor frecuencia en la LBRE ictericia, afectación del SNC, Petequias en el tronco, extremidades y membranas mucosas; epistaxis y esputo hemoptoico.
 - En 10 a 30% de los casos aparecen a veces signos neurológicos (p. ej., de meningitis, déficit focales, parálisis, alteraciones de la conciencia) y son más comunes en la LBRE.
- En el caso de TBRE y LBRE, la media del periodo de incubación es de siete y ocho días, de manera respectiva; la duración promedio del primer episodio es de tres y de 5.5 días, respectivamente; y el lapso promedio entre el primer episodio y el primer ataque recurrente son siete y nueve días, respectivamente. Los episodios de la fiebre recurrente son más breves que el primer episodio.

Diagnóstico

La presencia de la fiebre recurrente se confirma con arreglo a datos de estudios de laboratorio por detección o aislamiento de espiroquetas de sangre durante el episodio febril. Se practica comúnmente el estudio microscópico de extensiones gruesas o finas de sangre teñidas con métodos de Wright o Giemsa o el análisis de la capa de leucocitos.

- Las técnicas de PCR son mucho más sensibles, pero su práctica se circunscribe a entornos experimentales.
- Es posible la confirmación serológica de TBRE, pero es obstaculizada por la falta de estandarización. Se puede realizar ELISA o alguna técnica de anticuerpos por fluorescencia indirecta y en caso de ser positiva, los resultados de las pruebas anteriores se confirmarán con una inmunotransferencia.

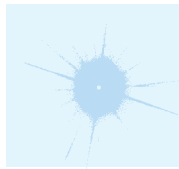
TRATAMIENTO

Fiebre recurrente

- En el caso de LBRE es eficaz una dosis de doxiciclina (100 mg) o de eritromicina (500 mg); en el caso de TBRE se recomienda un ciclo de siete a 10 días con cualquiera de los dos antibióticos. Se recomienda vigilar en forma seriada al paciente en busca de una reacción de Jarisch-Herxheimer (exacerbación aguda de los síntomas que incluyen hipotensión, taquicardia e incremento extraordinario de la temperatura corporal) en las primeras 12 h después de administrar la primera dosis de antibiótico.
- Si se detecta pleocitosis en el LCR en el marco de meningitis o encefalitis habrá que tratar al paciente con antibióticos parenterales.

Pronóstico

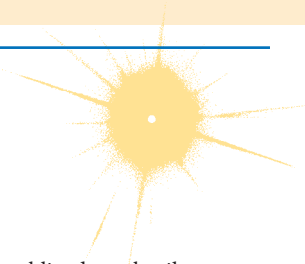
La LBRE tiene un índice de mortalidad de 5% en pacientes tratados, cifra mucho menor que en el caso de enfermos de TBRE.



Para una revisión más detallada, véase Lukehart SA: Treponematoses endémicas, cap. 170, p. 1389; Vinetz JM: Leptospirosis, cap. 171, p. 1392; Dworkin MS: Fiebre recurrente, cap. 172, p. 1397; y Steere AC: Borreliosis de Lyme, cap. 173, p. 1401, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed. Para una revisión más detallada de sífilis véase el cap. 92 en este manual.

CAPÍTULO 105

Rickettsiosis



Microbiología

Las rickettsias son cocobacilos gramnegativos intracelulares obligados y bacilos cortos, transmitidos por lo común por garrapatas, ácaros, pulgas o piojos vectores. Salvo en el caso del tífus transmitido por piojos, los humanos son hospedadores accidentales.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas iniciales de todas las rickettsiosis agudas son similares en los primeros cinco días e incluyen síntomas inespecíficos: fiebre, cefalea y mialgias con náuseas o sin ellas, vómito y tos. Al evolucionar la enfermedad, varían de una entidad a otra las manifestaciones (incluida la aparición de máculas, maculopápulas o vesículas; escaras; neumonitis y meningoencefalitis) (véase el [cuadro 105-1](#) y más detalles, adelante).

FIEBRES EXANTEMÁTICAS TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS Y ÁCAROS

■ FIEBRE EXANTEMÁTICA DE LAS MONTAÑAS ROCALLOSAS (RMSF)

Epidemiología

La RMSF, causada por *R. rickettsii*, ocasiona la tasa más alta de mortalidad entre todas las rickettsiosis.

- En Estados Unidos la prevalencia alcanza su máximo en los estados de la zona centro/sur y sureste, y muchos de los casos se manifiestan entre mayo y septiembre.
- Surge un cuadro raro inicial de RMSF fulminante, con frecuencia en varones negros con deficiencia de G6PD.
- La RMSF se transmite por diferentes garrapatas en áreas geográficas diversas, por ejemplo, la garrapata del perro norteamericano (*Dermacentor variabilis*) transmite RMSF en los dos tercios orientales de Estados Unidos y en California, y la garrapata de la madera, de las Montañas Rocallosas (*D. andersoni*) transmite RMSF en la zona occidental de Estados Unidos.

Patogenia

Las rickettsias son inoculadas por la garrapata después de ≥ 6 h de succionar sangre, se propagan por un mecanismo linfohematógeno e infectan innumerables focos de células endoteliales vecinas. La mayor permeabilidad vascular, con edema, hipovolemia e isquemia ocasiona daño de tejidos y órganos.

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación es de una semana (varía de dos a 14 días). Después de tres días de síntomas inespecíficos en la mitad de los enfermos surge un exantema caracterizado por máculas, en las muñecas y tobillos, que se propaga al resto de las extremidades y al tronco.

CUADRO 105-1 Manifestaciones de algunas infecciones por rickettsias

Enfermedad	Microorganismo	Transmisión	Áreas geográficas	Periodo de incubación en días	Duración en días	Exantema, %	Escara, %	Linfadenopatía ^a
Rickettsiosis exantemática	<i>Rickettsia rickettsii</i>	Picadura de garrapata: <i>Dermacentor andersoni</i> , <i>D. variabilis</i> <i>Amblyoma cajennense</i> , <i>A. aureolatum</i> <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Estados Unidos América del Centro/Sur México, Brasil, Estados Unidos	2–14	10–20	90	<1	+
Rickettsiosis exantemática de Conor	<i>R. conorii</i>	Picadura de garrapata: <i>R. sanguineus</i> , <i>R. pumilio</i>	Sur de Europa, África, Cercano Oriente, Asia central	5–7	7–14	97	50	+
Enfermedad exantemática	<i>R. parkeri</i>	<i>A. maculatum</i>	Estados Unidos, América del Sur	2–10	?	88	94	++
Fiebre por garrapata africana	<i>R. africae</i>	Picadura de garrapata: <i>A. hebraeum</i> , <i>A. variegatum</i>	África subsahariana, países de la cuenca del Caribe	4–10	?	50	90	++++
Rickettsiosis exantemática	<i>R. akari</i>	Picadura de ácaro: <i>Liponyssoides sanguineus</i>	Estados Unidos, Ucrania, Turquía, México, Croacia	10–17	3–11	100	90	+++
Linfadenopatía transmitida por garrapatas	<i>R. slovaca</i>	Picadura de garrapata: <i>Dermacentor marginatus</i> , <i>D. reticularis</i>	Europa	7–9	17–180	5	100	++++
Fiebre exantemática transmitida por pulgas	<i>R. felis</i>	Pulgas (mecanismo no precisado): <i>Ctenocephalides felis</i>	Nivel mundial	8–16	8–16	80	15	—

(continúa)

CUADRO 105-1 Manifestaciones de algunas infecciones por rickettsias (Continuación)

Enfermedad	Microorganismo	Transmisión	Áreas geográficas	Periodo de incubación en días	Duración en días	Exantema, %	Escara, %	Linfadenopatía ^a
Tifus epidémico	<i>R. prowazekii</i>	Heces de piojos: <i>Pediculus humanus corporis</i> ; pulgas y piojos de ardillas voladoras o recrudescencia	Nivel mundial	7–14	10–18	80	Ninguna	—
Tifus murino	<i>R. typhi</i>	Heces de pulga: <i>Xenopsylla cheopis</i> , <i>C. felis</i> , otros	Nivel mundial	8–16	9–18	80	Ninguna	—
Ehrlichiosis monocitotrópica humana	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Picadura de garrapata: <i>Amblyomma americanum</i> , <i>D. variabilis</i>	Estados Unidos	1–21	3–21	26	Ninguna	++
Ehrlichiosis ewingii	<i>E. ewingii</i>	Picadura de garrapata: <i>A. americanum</i>	Estados Unidos				Ninguna	
Anaplasmosis granulocitotrópica humana	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Picadura de garrapata: <i>Ixodes scapularis</i> , <i>I. ricinus</i> , <i>I. pacificus</i> , <i>I. persulcatus</i>	Estados Unidos, Europa y Asia	4–8	3–14	Rara	Ninguna	—
Tifus tsutsugamushi	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Picadura de ácaros: <i>Leptotrombidium delense</i> , otros	Asia, Australia, Nueva Guinea, islas del Pacífico	9–18	6–21	50	35	+++
Fiebre Q	<i>Coxiella burnetii</i>	Inhalación de aerosoles de material obstétrico infectado (ovejas, perras, y otras); ingestión de leche o productos lácteos infectados	Nivel mundial	3–30	5–57	<1	Ninguna	—

^a +++++, intensa; +++, notable; ++, moderada; +, presente en una pequeña proporción de casos; —, no constituye un signo sobresaliente.

- Al final las lesiones se transforman en petequias en 41 a 59% de los pacientes, en el sexto día de la enfermedad o después de esa fecha en casi 74% de todos los casos que incluyen exantema. Después del quinto día las petequias se manifiestan en palmas y plantas en 43% de los pacientes, pero no se observa dicha afectación en 18 a 64% de los enfermos.
- Los pacientes pueden presentar hipovolemia, hiperazoemia prerrenal, hipotensión, edema pulmonar no cardíogeno, insuficiencia renal, daño hepático y afectación del corazón, con arritmias. La hemorragia es poco común, pero puede ser una consecuencia letal del daño vascular profundo.
- La afectación del SNC que se manifiesta en las formas de encefalitis, déficit neurológicos focales o meningoencefalitis es un factor determinante del pronóstico. En la meningoencefalitis, en el LCR surge como dato importante la pleocitosis con predominio de mononucleares o neutrófilos, mayores concentraciones de proteína y concentraciones normales de glucosa.
- Los datos de estudios de laboratorio pueden incluir mayores concentraciones plasmáticas de los reactivos de fase aguda como la proteína C reactiva, hipoalbuminemia, hiponatremia y mayores niveles de creatinina cinasa.

Pronóstico

Sin tratamiento el paciente en general fallece en ~8 a 15 días; la RMSF fulminante puede causar la muerte en término de cinco días. El índice de mortalidad es de 3-5% a pesar de contar con antibióticos eficaces, y ello se debe más bien al retraso en el diagnóstico. Quienes sobreviven un ataque de RMSF por lo común recobran el estado de salud que tenían.

Diagnóstico

En término de los primeros tres días es difícil el diagnóstico porque sólo 3% de los enfermos muestran la tríada clásica de fiebre, exantema y el antecedente confirmado de exposición a garrapatas. Al aparecer el exantema habrá que considerar la posibilidad de que se trate de una rickettsiosis.

- El estudio inmunohistológico de una muestra cutánea de biopsia obtenida de un exantema es el único método diagnóstico útil durante la fase aguda de la enfermedad; su sensibilidad es de 70% y su especificidad de 100%.
- Los estudios serológicos que más a menudo se practican, como la inmunofluorescencia indirecta (IFA) se tornan positivos siete a 10 días después del comienzo de la enfermedad, y suele corroborarse el título diagnóstico $\geq 1:64$.

TRATAMIENTO

Fiebre exantemática de las Montañas Rocallosas

- La doxiciclina (100 mg cada 12 h por vía oral o IV) es el tratamiento más indicado para niños y adultos, pero no para embarazadas y personas alérgicas a dicho fármaco, quienes deben recibir cloranfenicol.
- El tratamiento se continúa hasta que el paciente no tiene fiebre y ha mejorado durante dos o tres días.

■ OTRAS FIEBRES EXANTEMÁTICAS TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS

- *R. conorii* causa rickettsiosis en la zona meridional de Europa, en África y en Asia. El nombre de la infección por dicho microorganismo varía con cada región (fiebre exantemática del Mediterráneo o Kenia por garrapatas).
 - La enfermedad se caracteriza por fiebre alta, exantema y en algunas situaciones una escara de la inoculación (*mancha negra*) en el sitio de picadura de la garrapata.

- En personas con diabetes, alcoholismo o insuficiencia cardíaca se observa una forma grave de la enfermedad con una tasa de mortalidad cercana a 50%.
- *R. africae* ocasiona fiebre por picadura de garrapata africana, que se localiza en la zona subsahariana de África y países de la cuenca del Caribe, y es la rickettsiosis “importada” más a menudo a Europa y Estados Unidos.
- La fiebre exantemática transmitida por garrapatas se diagnostica con base en el cuadro clínico y epidemiológico; el diagnóstico se confirma por estudios serológicos o la detección de las rickettsias.
- Son eficaces para el tratamiento doxiciclina (100 mg VO cada 12 h por uno a cinco días); ciprofloxacino (750 mg cada 12 h VO por cinco días) o cloranfenicol (500 mg cuatro veces al día VO por siete a 10 días).

■ RICKETTSIOSIS EXANTEMÁTICA

Epidemiología

La rickettsiosis exantemática es causada por *R. akari*, y perpetuada por ratones y sus ácaros. Identificada de manera predominante en la ciudad de Nueva York, se ha notificado su presencia en otras zonas urbanas y rurales en Estados Unidos, Ucrania, Croacia, México y Turquía.

Manifestaciones clínicas

En el sitio de la picadura del ácaro se forma una pápula, y en la siguiente fase de su evolución se transforma en una vesícula central, para cambiar a una escara negra encostrada e indolora, rodeada de una franja eritematosa, acompañada de agrandamiento (linfadenomegalia) de los ganglios que reciben linfa de la zona de la escara.

- Después de un periodo de incubación de 10 a 17 días, el comienzo de la enfermedad se caracteriza por malestar general, escalofríos, fiebre, cefalea y mialgias.
- Entre el segundo y el sexto días de la enfermedad aparecen máculas, que evolucionan y se transforman sucesivamente en pápulas, vesículas y costras, que sanan sin dejar cicatrices.
- Sin tratamiento, la fiebre dura seis a 10 días.

TRATAMIENTO Rickettsiosis exantemática

La doxiciclina es el fármaco más indicado para el tratamiento.

RICKETTSIOSIS DEL GRUPO DE TIFUS POR PULGAS Y PIOJOS

■ TIFUS MURINO ENDÉMICO (TRANSMITIDO POR PULGAS)

Etiología y epidemiología

El tifus murino endémico, causado por *R. typhi*, tiene a la rata como reservorio y es transmitido por pulgas.

- Los humanos se infectan cuando en una lesión pruriginosa por la picadura se rascan y extienden heces de pulga llenas de *Rickettsia*; con menor frecuencia la propia picadura de pulga transmite a los microorganismos o se inhalan rickettsias en aerosol, de las heces secas de pulga.
- En Estados Unidos el tifus endémico aparece más bien en las zonas meridionales de Texas y de California; se le observa en áreas cálidas (a menudo costeras) en todos los trópicos y zonas subtropicales.
- A menudo el paciente no recuerda que alguna pulga le haya picado, pero en 40% de los casos, existió exposición a animales como gatos, zarigüeyas, mapaches, mofetas y ratas.

- Entre los factores de riesgo de que surja enfermedad grave están senectud, cuadros primarios subyacentes y tratamiento con una sulfonamida.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas prodrómicos que surgen uno a tres días antes del comienzo repentino de escalofríos y fiebre, incluyen cefalea, mialgias y artralgias; las náuseas y el malestar general casi indefectiblemente aparecen en los comienzos de la enfermedad.

- El exantema se manifiesta desde el inicio (por lo común, en promedio, unos cuatro días después de que comenzaron los síntomas) en 13% de los pacientes; dos días después, la mitad de los demás pacientes muestra maculopápulas que abarcan el tronco en mayor grado que las extremidades, pocas veces son de tipo petequeal, y en raras ocasiones afectan la cara, las palmas o las plantas.
- La afectación de pulmones es frecuente y origina una tos pertinaz no productiva en 35% de los pacientes. Prácticamente 25% de los enfermos a quienes se practican radiografías tiene densidades en los campos pulmonares causados por neumonía intersticial, edema pulmonar y derrames pleurales.
- Entre las anomalías en estudios de laboratorio están anemia, leucopenias en los comienzos de la evolución, leucocitosis a finales de la misma, trombocitopenia, hiponatremia, hipalbuminemia, incremento leve de las concentraciones de aminotransferasas en hígado e hiperazoemia prerrenal.
- Entre las complicaciones pueden estar insuficiencia respiratoria, hematemesis, hemorragia cerebral y hemólisis.
- Sin tratamiento, la duración de la enfermedad es de unos 12 días, en promedio (límites, nueve a 18 días).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en datos del cultivo, reacción en cadena de polimerasa, estudios serológicos con adsorción cruzada en sueros de la fase aguda y de la convalecencia o técnicas inmunohistológicas. Pero muchos de los pacientes reciben tratamiento empírico.

TRATAMIENTO

Tifus murino endémico (transmitido por pulgas)

La doxiciclina (100 mg cada 12 h por siete a 15 días) es eficaz. Si está contraindicado dicho antibiótico cabe recurrir al ciprofloxacino.

■ TIFUS EPIDÉMICO (TRANSMITIDO POR PIOJOS)

Etiología y epidemiología

El tifus epidémico es causado por *R. prowazekii* y es transmitido por el piojo corporal del hombre. Las ardillas voladoras de la zona oriental y sus pulgas y piojos perpetúan a *R. prowazekii* dentro del ciclo zoonótico.

- Los piojos permanecen en las ropas en casos de desaseo, en particular en climas más fríos, o clásicamente en épocas de guerras o desastres naturales.
- Los piojos se alimentan de sangre en personas con tifus epidémico para después defecar y expulsar el microorganismo en el sitio de la picadura en su siguiente ingestión de sangre. El paciente se autoinocula el microorganismo durante el rascado de la lesión.
- La *enfermedad de Brill-Zinsser* es una forma recidivante y leve de tifus epidémico, cuya aparición años después del cuadro agudo sugiere que *R. prowazekii* permanece inactiva en el hospedador y que se reactiva cuando se deteriora la inmunidad.

Manifestaciones clínicas

El tifus epidémico se manifiesta en forma repentina, a base de fiebres altas, postración, cefalea intensa, tos y mialgias graves. Es también frecuente que surja fotofobia con hiperemia conjuntival y dolor de los ojos.

- En la mitad superior del tronco, por el quinto día de la enfermedad aparece un exantema que se propaga para abarcar toda la superficie corporal excepto la cara, las palmas y las plantas de los pies.
- En casos graves hay confusión y coma, necrosis cutánea y gangrena de la yema de los dedos.
- Sin tratamiento, la enfermedad culmina en la muerte en 7 a 40% de los casos. Los pacientes terminan por mostrar insuficiencia renal, afectación de múltiples órganos y manifestaciones neurológicas sobresalientes.

Diagnóstico

El tifus endémico a veces es diagnosticado en forma errónea y se le etiqueta como fiebre tifoidea. El diagnóstico se basa en estudios serológicos, inmunohistoquímicos o detección del microorganismo en un piojo que se recupere en un paciente. IFA por adsorción cruzada permite diferenciar entre *R. prowazekii* y *R. typhi*.

TRATAMIENTO Tifus epidémico (transmitido por piojos)

La doxiciclina (100 mg cada 12 h) se administra dos o tres días después de que la fiebre mostró defervescencia, aunque una sola dosis de 200 mg ha resultado eficaz en situaciones epidémicas.

■ TSUTSUGAMUSHI

- *Orientia tsutsugamushi*, el agente del tsutsugamushi, es transmitido por larvas de ácaros o niguas en entornos en que prolifera la vegetación de matorrales.
- La enfermedad surge durante la estación húmeda. Tiene carácter endémico en la zona oriental y sur de Asia, norte de Australia e islas del Pacífico.
- La clásica descripción de un caso comprende la escara en el sitio en que se alimentó la nigua, linfadenopatía regional y maculopápulas, signos que rara vez aparecen en personas indígenas de tales regiones; los pacientes provenientes de países del hemisferio occidental por lo común no presentan los tres signos anteriores. Los casos graves incluyen encefalitis y neumonía intersticial.
- El tsutsugamushi se diagnostica por técnicas serológicas (IFA, inmunoperoxidasa indirecta y enzimoimmunoensayo); análisis de las escaras y la sangre por medio de PCR.
- Se logra eficacia con un ciclo de siete a 15 días a base de doxiciclina (100 mg cada 12 h) o cloranfenicol (500 mg cuatro veces al día) o un ciclo de tres días de azitromicina (500 mg diariamente)

EHRlichiosis y ANAPlasmosis

Las picaduras de garrapatas transmiten a los humanos dos especies diferentes de *Ehrlichia* y otra especie de *Anaplasma* (todos microorganismos intracelulares obligados) y causan infecciones que pueden ser graves y prevalentes.

■ EHRlichiosis MONOCITOTRÓPICA HUMANA (HME)

Etiología y epidemiología

HME (*human monocytotropic ehrlichiosis*) es causada por *Ehrlichia chaffeensis* y en Estados Unidos por lo común aparece en los estados de la zona sureste, centro/sur y mitad de la costa Atlántica. La incidencia puede llegar a 414 casos por 100 000 personas.

- *E. chaffeensis* es transmitida por la garrapata tejana (*A. americanum*) y el principal reservorio es el venado de cola blanca.
- Muchos de los pacientes son de género masculino y la mediana de edad es de 53 años.
- *E. ewingii* ocasiona una enfermedad semejante a la causada por *E. chaffeensis*, pero de menor intensidad.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas e incluyen fiebre (96%), cefalea (72%), mialgias (68%) y malestar general (77%). A veces aparecen náuseas, vómitos, diarrea, tos, exantemas y confusión.

- La mediana del periodo de incubación es de ocho días.
- El trastorno puede ser grave: incluso 62% de los pacientes necesitan ser hospitalizados y en promedio 3%, fallecen. Entre las complicaciones están un síndrome similar al choque tóxico, el síndrome de disfunción respiratoria del adulto, meningoencefalitis, infección fulminante y hemorragia.
- A menudo ocurre leucopenia (61%), trombocitopenia (73%) y mayores concentraciones de aminotransferasas séricas (84%).

Diagnóstico

HME puede ser letal, y por tal razón se necesita antibióticoterapia con base en el diagnóstico clínico, sobre bases empíricas. Se pueden emprender estudios de PCR antes de comenzar la antibióticoterapia o el serodiagnóstico retrospectivo para detectar mayores títulos de anticuerpos. En <10% de las extensiones de sangre periférica se identifican mórulas.

Tratamiento

La administración de doxiciclina (100 mg, VO/IV cada 12 h) o tetraciclina (250-500 mg, VO cada 6 h) es eficaz y debe continuarse por tres a cinco días después de que la fiebre desapareció.

■ ANAPLASMOSIS GRANULOCITOTRÓPICA HUMANA (HGA)

Etiología y epidemiología

La HGA es causada por *Anaplasma phagocytophilum* y en Estados Unidos su ataque abarca principalmente estados de la zona noroccidental y superior de la zona media occidental.

- La distribución geográfica es semejante a la que muestra la enfermedad de Lyme y la infección por *Babesia microti*, porque comparten a la garrapata *I. scapularis* como vectora.
- La incidencia de HGA alcanza su máximo en mayo a julio, pero la enfermedad puede aparecer en cualquier época del año.

Manifestaciones clínicas

Ante los elevados índices de seroprevalencia en áreas endémicas, parece que gran parte de las personas terminan por mostrar infecciones subclínicas.

- Después de un periodo de incubación de cuatro a ocho días las personas muestran fiebre (91%), mialgias (77%), cefalea (77%) y malestar general (94%).
- A menudo en sujetos ancianos aparecen complicaciones graves como insuficiencia respiratoria, un síndrome similar al choque tóxico e infecciones por oportunistas.
- En los estudios de laboratorio se advierte que aparecen leucopenia, trombocitopenia y mayores concentraciones de aminotransferasas séricas.

Diagnóstico

Es importante considerar la posibilidad de HGA en personas con cuadros similares a la influenza (gripe) de mayo a diciembre y en los que tienen cuadros intensos atípicos de enfermedad de Lyme.

- Las extensiones de sangre periférica pueden demostrar la presencia de mórulas en neutrófilos en 20 a 75% de las infecciones.
- El diagnóstico se confirma por medio de PCR antes de la antibioticoterapia, o estudios serológicos retrospectivos en que se identifique un incremento ≥ 4 veces en el título de anticuerpos.

Tratamiento

La doxiciclina (100 mg VO cada 12 h) es eficaz y hace que en la mayor parte de los pacientes la fiebre ceda en término de 24 a 48 h. Las embarazadas y los niños <8 años de vida pueden ser tratados con rifampicina.

■ PREVENCIÓN

Se evita la aparición de HME y HGA al impedir la picadura de garrapatas en áreas endémicas, por el uso de ropas protectoras y repelentes de dichos artrópodos, la búsqueda minuciosa de su presencia después de exposición y la eliminación inmediata de las garrapatas adheridas.

FIEBRE Q

Microbiología

Coxiella burnetii, el agente etiológico de la fiebre Q, es un cocobacilo pleomórfico pequeño con una pared gramnegativa, que prolifera a nivel intracelular.

Epidemiología y patogenia

La fiebre Q es una zoonosis de distribución mundial. Muchos de los casos de infección en humanos provienen del contagio de ganado vacuno, ovino y caprino; otros animales también actúan como vectores de la transmisión o reservorios de la enfermedad.

- *C. burnetii* se localiza en el útero y las mamas de hembras infectadas de mamíferos. El embarazo reactiva al microorganismo y aparece en gran número en la placenta. En el parto, el microorganismo se dispersa en la forma de aerosol y una vez que el sujeto inhala tal emisión surge la infección.
- Están en riesgo de presentar la fiebre los trabajadores de rastros, veterinarios, granjeros y otras personas en contacto con animales infectados y en particular con recién nacidos o productos infectados de la concepción.
- En Estados Unidos cada año se identifican 28-54 casos; en Australia hay 30 casos por millón de personas al año.

Manifestaciones clínicas

El cuadro inicial específico de la fiebre Q aguda difiere con cada área geográfica (p. ej., neumonía en Nueva Escocia y hepatitis granulomatosa en Marsella); la fiebre Q crónica casi siempre conlleva la posibilidad de endocarditis.

- *Fiebre Q aguda*: después de un periodo de incubación de tres a 30 días pueden aparecer síndromes similares a resfriado, fiebre duradera, neumonía, pericarditis, hepatitis, miocarditis, meningoencefalitis e infección durante el embarazo.
 - Las manifestaciones suelen ser inespecíficas (p. ej., fiebre, fatiga, cefalea, escalofríos, diaforesis, náuseas, vómitos, diarrea, tos y a veces exantemas).
 - En las radiografías en sujetos en zonas endémicas, las opacidades redondeadas y múltiples sugieren fuertemente neumonía por fiebre Q.
 - El recuento leucocítico suele ser normal, pero hay trombocitopenia. En la fase de recuperación surge a veces trombocitosis reactiva.

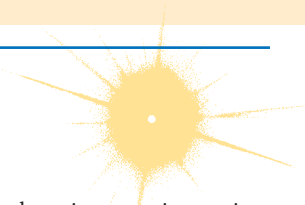
- Después de la fiebre Q (síndrome de fatiga después de fiebre Q) surge fatiga duradera junto con un conjunto de manifestaciones inespecíficas (como cefaleas, mialgias y artralgias).
- **Fiebre Q crónica:** en forma típica, las personas con endocarditis por *C. burnetii* han tenido desde antes valvulopatía cardíaca, inmunodepresión o insuficiencia renal crónica.
 - La fiebre no aparece o es febrícula, y las personas pueden estar enfermas por >1 año antes del diagnóstico.
 - Las vegetaciones valvulares se identifican mejor en la ecocardiografía transesofágica y no con la ecocardiografía transtorácica, que identifica las vegetaciones sólo en 12% de los casos. Las vegetaciones difieren de las que aparecen en la endocarditis bacteriana de otras causas y se manifiestan en la forma de nódulos cubiertos de endotelio en la válvula.
 - Es importante sospechar la existencia de la enfermedad en todo paciente en quien los cultivos no señalen microorganismos de la endocarditis.
 - A pesar de que se puede aislar *C. burnetii* con una técnica de centrifugación y cultivo, no se permite a muchos laboratorios intentar el aislamiento por la naturaleza fuertemente contagiosa de la *Coxiella*. Cabe recurrir a PCR del tejido o muestra de biopsia pero el método diagnóstico más usado es el serológico y el más indicado es IFA.

TRATAMIENTO**Fiebre Q**

- La fiebre Q aguda es tratada con doxiciclina (100 mg cada 12 h durante 14 días).
 - Las quinolonas también son eficaces.
 - Si se diagnostica fiebre Q durante el embarazo habrá que administrar hasta el término de la gestación trimetoprim-sulfametoxazol.
- Los fármacos recomendados para tratar la fiebre Q crónica son la doxiciclina (100 mg cada 12 h) y la hidrocloroquina (200 mg tres veces al día; se conservan las concentraciones plasmáticas en 0.8-1.2 µg/ml) durante 18 meses.
 - *In vitro*, la hidroxicloroquina hace que la doxiciclina se torne bactericida contra *C. burnetii*.
 - Es importante seleccionar la concentración inhibitoria mínima (MIC) de doxiciclina del microorganismo del paciente y medir en forma seriada las concentraciones séricas, con el objetivo de que la proporción MIC de doxiciclina/nivel sérico sea ≥ 1 .
 - Se advierte a los pacientes la posibilidad de que aparezca fotosensibilidad y el riesgo de toxicidad en la retina, con el tratamiento.
 - Las personas que no reciben doxiciclina/hidroxicloroquina deben ser tratadas, como mínimo, con dos fármacos que tengan actividad contra *C. burnetii*. Se han obtenido buenos resultados con la combinación de rifampicina (300 mg una vez al día) y doxiciclina (100 mg cada 12 h) o ciprofloxacino (750 mg cada 12 h).
 - El tratamiento debe realizarse durante un mínimo de tres años e interrumpirlo sólo si los títulos de IgA e IgG de fase I son $\leq 1:50$ y $\leq 1:200$, respectivamente.

CAPÍTULO 106

Infecciones por *Mycoplasma*



Los micoplasmas, con un diámetro de sólo 150 a 350 nm, son los microorganismos vivos de menor tamaño que se conocen. Los datos de secuencia genómicos obtenidos de muchas especies han permitido definir el grupo mínimo de genes necesarios para la vida celular. Los micoplasmas, al no tener una pared y estar delimitados sólo por una membrana plasmática, colonizan superficies mucosas de los aparatos respiratorio y urogenital.

■ *M. PNEUMONIAE*

Epidemiología

M. pneumoniae está distribuido a nivel mundial y no sigue ningún perfil estacional. La infección ocasiona afectación de las vías respiratorias superiores con una frecuencia 20 veces mayor que la de neumonía.

- La infección se contagia por inhalación de aerosoles con un periodo de incubación de dos a cuatro semanas.
- *M. pneumoniae* causa, en promedio, 23% de los casos de neumonía extrahospitalaria en los adultos.

Manifestaciones clínicas

A menudo, *M. pneumoniae* se agrupa junto con especies de *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella* como las causas más importantes de la neumonía “atípica” extrahospitalaria. El cuadro inicial no permite diferenciar entre la neumonía por *M. pneumoniae* y la causada por otras bacterias.

- La infección aguda por *M. pneumoniae* se manifiesta como síndrome inespecífico de vías respiratorias superiores, con faringitis, traqueobronquitis, sibilancias o las dos últimas.
- La neumonía aparece en 3 a 13% de pacientes infectados. La manifestación inicial más común es la tos no productiva. También son frecuentes cefalea, malestar general, escafofríos y fiebre.
- En la exploración física, casi 80% de los pacientes tienen sibilancias o estertores crepitantes.
- Por lo común, el cuadro sintomático muestra resolución en término de dos a tres semanas, y la administración de antimicrobianos adecuados acorta significativamente la duración de la enfermedad clínica.
- En contadas ocasiones la infección culmina en una enfermedad muy grave (crítica) y raras veces el sujeto muere.
- Las manifestaciones extrapulmonares de la infección por *M. pneumoniae* son relativamente raras, pero incluyen erupciones cutáneas (por ejemplo, eritema multiforme mayor, erupciones); manifestaciones neurológicas (como encefalitis, síndrome de Guillain-Barré; encefalomiелitis desmielinizante aguda); artritis séptica (en particular en sujetos con hipogammaglobulinemia) y manifestaciones hematológicas (como anemia hemolítica, coagulopatía).

Diagnóstico

El cuadro clínico, los estudios de laboratorio no microbiológicos y las radiografías de tórax no son útiles para diferenciar entre neumonía por *M. pneumoniae* y la de otros orígenes.

- Es posible diagnosticar por medio de análisis de PCR de secreciones del aparato respiratorio la infección aguda por *M. pneumoniae*, y tal método tiene una sensibilidad de 65 a 90% y especificidad de 90 a 100%.

- El cultivo de *M. pneumoniae* (que necesita un medio especial) no es recomendable para el diagnóstico corriente, porque su sensibilidad es $\leq 60\%$ y la proliferación de los microorganismos necesita de varias semanas.
- Para el estudio serológico en busca de anticuerpos de tipo IgM e IgG contra *M. pneumoniae* se necesitan muestras de suero de fase aguda y de convalecencia, razón por la cual es menos útil para el diagnóstico de infecciones activas. Además, los anticuerpos de tipo IgM contra *M. pneumoniae* persisten incluso 12 meses después de la infección aguda.
- No se recomienda medir los títulos de criaglutinina para el diagnóstico de la infección por *M. pneumoniae* porque sus resultados son inespecíficos.

TRATAMIENTO**Infecciones por *M. pneumoniae***

- Entre las opciones de antibióticos están los macrólidos (azitromicina, 500 mg VO por un día, a los que seguirán 250 mg por cuatro días); tetraciclinas (doxiciclina, 100 mg VO cada 12 h por 10 a 14 días) y fluoroquinolonas con actividad en aparato respiratorio (levofloxacin, 500 a 750 mg VO diariamente por 10 a 14 días).
- No se recomiendan ciprofloxacino ni ofloxacino, por sus elevadas concentraciones inhibitorias mínimas contra *M. pneumoniae*.

MICOPLASMAS UROGENITALES

Consúltese el [capítulo 92](#).

Para una revisión detallada, ver Hardy RD; Infecciones por micoplasmas, cap. 175, p. 1417 en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 107

Infecciones por clamidia

MICROBIOLOGÍA

- Las clamidias son bacterias intracelulares obligadas que poseen tanto DNA como RNA (una característica que las distingue de los virus) y tienen una pared celular similar a la de las bacterias gramnegativas.
- Las clamidias tienen un ciclo de reproducción complejo y existen de dos formas.
 - El *cuerpo elemental* (la forma infecciosa) está adaptado para la supervivencia extracelular, en tanto que el *cuerpo reticular* está adaptado para la supervivencia intracelular y la multiplicación.
 - En las primeras 18 a 24 h después de infectar a la célula, los cuerpos reticulados se han reproducido y se han comenzado a condensar en cuerpos elementales que son liberados para infectar a otras células o personas.
- Hay tres especies de clamidias que infectan al ser humano, a saber: *Chlamydia trachomatis*, *C. psittaci* y *C. pneumoniae*.

- Las pruebas de fijación de complemento (CF) y los enzimo-inmunoanálisis que detectan lipopolisacárido permiten identificar clamidias sólo a un nivel de género.
- La prueba de microinmunofluorescencia (MIF) permite distinguir entre las tres especies.

INFECCIONES POR *C. TRACHOMATIS*

■ INFECCIONES GENITALES, INCLUIDO EL GRANULOMA VENÉREO

Véase el capítulo 92.

■ TRACOMA Y CONJUNTIVITIS POR INCLUSIÓN DEL ADULTO (AIC)

Etiología

- El tracoma es una conjuntivitis crónica causada por los serotipos de *C. trachomatis* A, B, Ba y C. La transmisión ocurre a través del contacto con la secreción ocular de pacientes infectados, que también puede ser transmitida por las moscas.
- La AIC es una infección ocular aguda que ocurre en adultos expuestos a secreciones genitales infectadas y en sus recién nacidos. Esta infección es causada por cepas de *C. trachomatis* de transmisión sexual, por lo general serogrupos de D a K.

Epidemiología

El tracoma es una causa principal de ceguera infecciosa prevenible y han resultado afectados alrededor de 6 millones de pacientes. En las regiones superendémicas del norte de África y el África subsahariana, el Medio Oriente y regiones de Asia, la prevalencia de tracoma es ~100% hacia el tercer año de edad. Es frecuente la reinfección y la infección persistente.

Manifestaciones clínicas

Tanto el tracoma como la AIC se manifiestan clínicamente como conjuntivitis caracterizada por pequeños folículos linfoides en la conjuntiva, aunque el tracoma suele comenzar de manera inconstante antes de los dos años de edad.

- Con la evolución, hay una infiltración leucocítica inflamatoria y vascularización superficial (formación de paño) de la córnea.
 - La cicatrización termina por distorsionar los párpados, al invertir las pestañas y al producir abrasión del globo ocular (triquiasis y entropión).
 - El epitelio corneal con el tiempo se ulcera y ocurre cicatrización y ceguera subsiguientes.
 - La destrucción de las células caliciformes, los conductos lagrimales y las glándulas ocasiona un síndrome de ojo seco (xerosis), con la resultante opacidad corneal y las úlceras bacterianas secundarias en la córnea.
- La AIC es una conjuntivitis folicular unilateral aguda con linfadenopatía preauricular y se presenta de un modo similar a la conjuntivitis aguda debida a adenovirus o virus del herpes simple (HSV).
 - La inflamación corneal se pone de manifiesto en las opacidades definidas, las erosiones epiteliales punteadas y la vascularización corneal superficial.
 - Si no se trata, la enfermedad puede persistir de semanas a dos años.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico se basa en la presentación de dos de los siguientes signos: folículos linfoides en la conjuntiva tarsiana superior, cicatrización conjuntival característica, paño vascular o folículos del limbo.

- Las inclusiones por clamidia intracitoplásmicas se observan en 10 a 60% de los frotis conjuntivales teñidos con la técnica de Giemsa en los niños con inflamación grave.
- Sin embargo, las pruebas de amplificación de ácido nucleico de clamidia son más sensibles para detectar la infección.

TRATAMIENTO**Tracoma y conjuntivitis por inclusión del adulto**

- La AIC responde a la azitromicina (una sola dosis oral de 1 g) o a la doxiciclina (100 mg VO cada 12 h durante siete días). Es necesario tratar a las parejas sexuales para evitar la reinfección ocular o la infección genital por clamidia.

INFECCIONES POR *C. PSITTACI***Etiología y epidemiología**

La mayor parte de las especies de aves pueden albergar *C. psittaci* pero las aves psitácidas (p. ej., papayos, periquitos) son las infectadas con más frecuencia; las infecciones humanas son infrecuentes y sólo se presentan como una zoonosis.

- La exposición es máxima en los trabajadores avícolas y en los propietarios de mascotas aviáres.
- *C. psittaci* está presente en las secreciones nasales, heces, tejidos y plumas de aves infectadas y se transmite al ser humano por el contacto directo con aves infectadas o por la inhalación de aerosoles. Nunca se ha documentado la transmisión de una persona a otra.
- Como resultado de la cuarentena de aves importadas y de las mejores medidas higiénicas y veterinarias, hoy día son infrecuentes los brotes y los casos esporádicos de psitacosis y se han confirmado <50 casos en Estados Unidos cada año.

Manifestaciones clínicas

La psitacosis en el ser humano puede tener una gravedad fluctuante que va desde las infecciones asintomáticas o leves hasta la neumonía atípica primaria aguda (que puede ser letal en 10% de los casos no tratados) hasta la neumonía crónica grave.

- Después de un periodo de incubación >5 a 19 días, los pacientes presentan fiebre, escalofríos, mialgias, cefaleas intensas, hepatomegalia o esplenomegalia y síntomas del aparato digestivo.
- Las complicaciones cardíacas pueden ser endocarditis y miocarditis.

Diagnóstico

Este diagnóstico se confirma mediante pruebas serológicas.

- El estudio diagnóstico de referencia es la prueba de MIF.
- Cualquier título de anticuerpo >1:16 o un incremento de cuatro tantos entre muestras de suero pares de fase aguda y de fase convaleciente, en combinación con un síndrome clínicamente compatible, se puede utilizar para diagnosticar psitacosis.

TRATAMIENTO**Infecciones por *C. psittaci***

- La tetraciclina (250 mg VO cada 6 h por tres semanas) es el antibiótico de elección.
- La eritromicina (500 mg VO cada 6 h) es un compuesto alternativo.

INFECCIONES POR *C. PNEUMONIAE***Epidemiología**

C. pneumoniae es una causa frecuente de enfermedades respiratorias humanas, principalmente en adultos jóvenes.

- Las tasas de seroprevalencia de 40 a 70% muestran que *C. pneumoniae* tiene una distribución mundial. La seropositividad se detecta por primera vez en la edad escolar y luego aumenta ~10% por cada 10 años.
- Por mucho tiempo, se ha debatido la función que desempeña *C. pneumoniae* en la enfermedad aterosclerótica, pero los estudios de tratamiento a gran escala han arrojado dudas en torno al papel etiológico de este microorganismo en tal enfermedad.

Manifestaciones clínicas

La gama de estas manifestaciones de las infecciones por *C. pneumoniae* comprende faringitis aguda, sinusitis, bronquitis y neumonía.

- La neumonía debida a *C. pneumoniae* se parece a la ocasionada por *Mycoplasma pneumoniae*. Los pacientes tienen antecedente de síntomas de las vías respiratorias superiores, fiebre, tos no productiva, datos mínimos en la auscultación, infiltrados segmentarios pequeños en las radiografías torácicas y ninguna leucocitosis.
 - La infección primara es más grave que la reinfección.
 - Los pacientes de edad avanzada pueden tener enfermedad grave.

Diagnóstico

El estudio serológico es el medio más útil, desde el punto de vista clínico, para diagnosticar infección por *C. pneumoniae*.

- Para el diagnóstico de infección aguda por *C. pneumoniae*, es necesario demostrar un aumento de cuatro tantos en el título entre las muestras de suero de las fases aguda y convaleciente.
- Es difícil el cultivo del microorganismo y no suele intentarse. Hoy día, los análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *C. pneumoniae* sólo están disponibles con fines de investigación.

TRATAMIENTO Infecciones por *C. pneumoniae*

- Se recomienda eritromicina o tetraciclina (2 g/día durante 10-14 días).
- Otros macrólidos (p. ej., azitromicina) o quinolonas (p. ej., levofloxacino) constituyen los fármacos alternativos.



Para un análisis más detallado véase Gaydos CA, Quinn TC: Infecciones por clamidias, cap. 176, p. 1421, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 108

Infecciones por herpesvirus



VIRUS DEL HERPES SIMPLE

■ MICROBIOLOGÍA Y PATOGENIA

Los virus del herpes simple HSV-1 y HSV-2 son DNAvirus lineales, de cadena doble que comparten una homología de secuencia de 50%, aproximadamente. La exposición a HSV en las mucosas o en las zonas de piel con abrasión permite la entrada del virus y su reproducción en células de la epidermis y la dermis antes de la infección de células neuronales y de que se presente una infección latente en los ganglios.

- La reactivación se presenta cuando se reanuda la expresión normal del gen viral con la reaparición del virus en las mucosas.
- Tanto la inmunidad mediada por anticuerpo como la mediada por células (incluida la inmunidad de tipo específico) tienen importancia clínica.

■ EPIDEMIOLOGÍA

HSV-1 se adquiere con más frecuencia y a una edad más temprana que HSV-2. Más de 90% de los adultos tienen anticuerpos contra HSV-1 hacia la quinta década de vida. Por lo general, los anticuerpos a HSV-2 no se detectan hasta la adolescencia y se correlacionan con la actividad sexual; en Estados Unidos, 15 a 20% de la población tiene anticuerpos contra HSV-2.

- HSV es transmitido por el contacto con lesiones activas o con el virus que se elimina de las superficies mucocutáneas de las personas asintomáticas.
- La reactivación de HSV es muy frecuente: HSV-2 se elimina con una mediana de 25% de días por los pacientes infectados y 29% de los episodios de reactivación genital persisten por menos de 6 h.
- El reservorio considerable de portadores no identificados y la reactivación asintomática frecuente de HSV-2 han fomentado la diseminación continua de HSV en todo el mundo.

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los dos subtipos de virus pueden causar infecciones genitales y bucofaciales no distinguibles. En general, HSV-2 genital tiene el doble de probabilidades de reactivarse que HSV-1 genital y la infección por HSV-2 recidiva con una frecuencia ocho a 10 veces mayor. En cambio, la infección bucolabial por HSV-1 recidiva con más frecuencia que la infección bucolabial por HSV-2. El periodo de incubación para la infección primaria con cualquiera de los virus es de uno a 26 días (mediana de seis a ocho días).

Infecciones bucofaciales

La infección primaria por HSV-1 produce gingivoestomatitis, faringitis y hasta dos semanas de fiebre, malestar, mialgias, imposibilidad para comer y adenopatía cervical, con lesiones en paladar, encías, lengua, labios, cara, faringe posterior o pilares amigdalinos y faringitis exudativa esporádica.

- La reactivación de HSV por ganglios del trigémino se relaciona con la excreción viral asintomática en la saliva, las ulceraciones de la mucosa intrabucal o las úlceras del borde bermellón del labio en la piel facial externa.

- Cincuenta a 70% de los pacientes se someten a descompresión de la raíz nerviosa del trigémino y 10 a 15% de los pacientes que se someten a extracción dental presentan herpes bucolabial con una mediana de tres días después del procedimiento.
- La reactivación de HSV-1 o VZV en la porción mandibular del nervio facial producen parálisis flácida (parálisis de Bell).
- Los pacientes inmunodeprimidos pueden tener una infección grave que se extiende hacia la mucosa y la piel y ocasiona friabilidad, necrosis, hemorragia, dolor o incapacidad para comer o beber.
- Los pacientes con dermatitis atópica también pueden presentar infección bucofacial grave por HSV (eccema herpético), con lesiones cutáneas considerables y diseminación visceral esporádica.
- La infección por HSV es el fenómeno desencadenante en cerca de 75% de los casos de eritema multiforme.

Infecciones genitales (véase cap. 92)

El herpes genital primario en su primer episodio se caracteriza por fiebre, cefalea, malestar y mialgias. Los síntomas locales predominantes son dolor, prurito, disuria, secreción vaginal y uretral y linfadenopatía inguinal dolorosa.

- Los pacientes con infección previa por HSV-1 tienen un trastorno más leve.
- Las infecciones por reactivación suelen ser asintomáticas o pueden ocasionar lesiones genitales o uretritis con disuria.
- Aun sin antecedente de coito rectal, las lesiones perianales pueden presentarse como resultado de la latencia establecida de la infección genital previa en el dermatoma sacro.

Panadizo

En la infección por HSV del dedo de la mano, los pacientes presentan edema de inicio brusco, eritema, dolor y lesiones vesiculosas o pustulosas en las puntas de los dedos que a menudo se confunden con las lesiones de la infección bacteriana piógena. Son frecuentes fiebre, linfadenitis y linfadenopatía epitroclear y axilar.

Herpes del gladiador

La infección por HSV causada por traumatismo en la piel durante la lucha puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo pero suele afectar a tórax, oídos, cara y manos.

Infecciones oculares

HSV es la causa más frecuente de ceguera corneal en Estados Unidos.

- La queratitis por HSV se presenta con inicio agudo de dolor, visión borrosa, quemosis, conjuntivitis y lesiones corneales dendríticas. Los glucocorticoides tópicos pueden exacerbar la enfermedad. Las recidivas son frecuentes.
- Otras manifestaciones son coriorretinitis y retinitis necrosante aguda.

Infecciones del sistema nervioso central y periférico

En Estados Unidos, el HSV es causa de 10 a 20% de todos los casos de encefalitis viral esporádica y 95% de estos casos se deben a HSV-1 (sea infección primaria o reactivada). La incidencia anual estimada es de 2.3 casos por 1 millón de personas.

- Los pacientes acuden con fiebre de inicio agudo y síntomas y signos neurológicos focales, sobre todo en el lóbulo temporal. En los casos graves, pueden detectarse eritrocitos en el líquido cefalorraquídeo a consecuencia de la necrosis hemorrágica.
- Dada la potencial gravedad de la infección, el tratamiento antiviral debe iniciarse en forma empírica hasta que se confirme el diagnóstico o se establezca un diagnóstico alternativo.
- La meningitis por HSV, que suele presentarse asociada a infección primaria de los genitales por HSV, es una enfermedad aguda que se resuelve espontáneamente y que se manifiesta por cefaleas, fiebre y fotofobia leve que dura dos a siete días.
 - De los casos de meningitis aséptica, 3 a 15% se deben a HSV.
 - HSV es la causa más frecuente de meningitis linfocítica recidivante (meningitis de Mollaret).
- La disfunción autonómica causada por HSV o VZV muy a menudo afecta a la región del sacro, produciendo entumecimiento, sensación de hormigueo de las nalgas o las zonas perineales, retención urinaria, estreñimiento e impotencia.
 - Los síntomas tardan días o semanas en resolverse.
 - En casos raros, la mielitis transversa o el síndrome de Guillain-Barré se presenta tras la infección por HSV.

Infecciones viscerales

La infección de órganos viscerales por HSV suele deberse a viremia; la afectación multiorgánica es frecuente, pero en ocasiones sólo el esófago, el pulmón o el hígado resultan dañados.

- En la esofagitis por HSV, los pacientes presentan odinofagia, disfagia, dolor subesternal, adelgazamiento y múltiples ulceraciones ovales sobre una base eritematosa. Es necesario detectar HSV para distinguir esta entidad de la esofagitis por otras causas (p. ej., esofagitis por *Candida*).
- La neumonitis por HSV es infrecuente excepto en pacientes con inmunodepresión grave y da por resultado neumonitis necrosante focal con una tasa de mortalidad de más de 80%.
- La infección hepática por HSV ocurre principalmente en pacientes inmunodeficientes y se acompaña de fiebre, de incrementos súbitos de las concentraciones de bilirrubina y de aminotransferasa en suero así como leucopenia ($<4\,000$ leucocitos/ μL).

Infecciones neonatales

La frecuencia de infecciones viscerales o del sistema nervioso central es máxima en lactantes infectados por HSV <6 semanas de edad; la tasa de mortalidad sin tratamiento es de 65%.

- La infección suele adquirirse durante el periodo perinatal por el contacto con las secreciones genitales infectadas durante el parto.
- Más de dos tercios de los casos se deben a HSV-2. El riesgo aumenta 10 veces en los lactantes que nacen de una madre que recientemente ha adquirido HSV.

■ DIAGNÓSTICO

La valoración microscópica, el cultivo viral, el estudio serológico y la PCR son clínicamente útiles para diagnosticar infección por HSV.

- Sea cual sea el método de detección, la sensibilidad es mayor para las lesiones vesiculosas que para las ulcerosas de la mucosa, en la enfermedad primaria más que en la recidivante y en pacientes inmunodeficientes más que en los inmunocomprometidos.
- La PCR es muy sensible para detectar HSV y se debe utilizar cuando sea posible.
- Un frotis de Tzanck (raspados de la base de las lesiones teñidos con técnica de Giemsa) para detectar células gigantes o inclusiones intranucleares características de las infecciones por HSV y VZV tiene un bajo grado de sensibilidad; su empleo precisa de profesional clínico con experiencia en esta técnica.
- Se pueden utilizar las pruebas serológicas para demostrar la exposición previa a HSV; no se dispone de ningún método de detección de IgM fiable para definir la infección por HSV aguda.

TRATAMIENTO**Infecciones por virus del herpes simple**

- En el **cuadro 108-1** se detalla la quimioterapia antiviral para la infección por HSV.
 - Todos los antivirales autorizados para uso contra HSV inhiben la DNA polimerasa viral.
 - Aciclovir se puede cristalizar en el parénquima renal y ocasionar insuficiencia renal transitoria; este fármaco se debe administrar en el curso de una hora y en el paciente bien hidratado.
 - Las cepas de HSV resistentes a aciclovir son infrecuentes pero se han identificado, principalmente en pacientes inmunodeficientes. En general, estas cepas también son resistentes a valaciclovir y famciclovir, los cuales tienen un mecanismo de acción similar.

■ PREVENCIÓN

El empleo de formas de anticoncepción de barrera, en concreto condones, disminuye la posibilidad de transmisión de HSV, sobre todo durante la excreción asintomática del virus. El tratamiento diario crónico con valaciclovir también puede ser parcialmente eficaz para disminuir la adquisición de HSV-2, sobre todo en mujeres susceptibles.

VIRUS DE VARICELA-ZOSTER**■ MICROBIOLOGÍA Y PATOGENIA**

El virus de varicela-zoster (VZV) –un virus de DNA de doble cadena de la familia Herpesviridae– tiene un ciclo patógeno similar al de HSV. La infección primaria se transmite por las vías respiratorias. El virus se reproduce y produce viremia, que se refleja en las lesiones cutáneas difusas y dispersas de la varicela; luego establece latencia en los ganglios de la raíz dorsal y puede reactivarse a través de mecanismos desconocidos posteriormente.

■ EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El VZV produce dos cuadros clínicos diferentes: infección primaria (varicela) e infección por reactivación (herpes zoster). El ser humano es el único reservorio conocido para VZV.

Varicela

Los pacientes pueden acudir con fiebre, malestar general y exantema caracterizados por maculopápulas, vesículas y escaras en varias etapas de evolución. Las lesiones cutáneas

CUADRO 108-1 Quimioterapia antiviral para la infección por HSV**I. Infecciones mucocutáneas por HSV****A. Infecciones en pacientes inmunodeficientes**

1. *Episodios sintomáticos agudos iniciales o recidivantes.* Aciclovir IV (5 mg/kg cada 8 h) o aciclovir oral (400 mg cada 6 h), famciclovir (500 mg cada 12 h o cada 8 h) o valaciclovir (500 mg cada 12 h) son eficaces. La duración del tratamiento puede variar de siete a 14 días.
2. *Supresión de la enfermedad por reactivación (genital o bucalabial).* Aciclovir IV (5 mg/kg cada 8 h) o valaciclovir oral (500 mg cada 12 h) o aciclovir (400-800 mg tres a cinco veces al día) evitan las recidivas durante el periodo de 30 días inmediatamente posterior al trasplante. Se suele utilizar la supresión de HSV a más largo plazo en los pacientes con inmunodepresión continuada. En receptores de trasplante de médula ósea y de riñón, también es eficaz valaciclovir oral (2 g/día) para reducir la infección por CMV. Se ha relacionado valaciclovir oral en una dosis de 4 g/día con púrpura trombocitopénica trombótica después de su uso prolongado en pacientes positivos para VIH. En los pacientes infectados por VIH, resultan eficaces aciclovir oral (400-800 mg cada 12 h), valaciclovir (500 mg cada 12 h) o famciclovir (500 mg cada 12 h para reducir las reactivaciones clínicas y asintomáticas de HSV-1 y HSV-2).

B. Infecciones en pacientes inmunocomprometidos**1. Herpes genital**

- a. *Primeros episodios.* Son eficaces aciclovir oral (200 mg 5 veces al día o 400 mg cada 8 h), valaciclovir (1 g cada 12 h) o famciclovir (250 mg cada 12 h) por siete a 14 días. Se administra aciclovir IV (5 mg/kg cada 8 h por cinco días) para la enfermedad grave o las complicaciones neurológicas como meningitis aséptica.
- b. *Herpes genital recidivante sintomático.* Se prefieren los esquemas breves (uno a tres días) debido a su bajo costo, probabilidad de cumplimiento y comodidad. Aciclovir oral (800 mg cada 8 h por dos días), valaciclovir (500 mg cada 12 h por tres días) o famciclovir (750 o 1 000 mg cada 12 h por un día, una sola dosis de 1 500 mg o 500 mg de inmediato seguidos de 250 mg cada 12 h por tres días) abrevian efectivamente la duración de la lesión. Otras opciones son aciclovir oral (200 mg cinco veces al día), valaciclovir (500 mg cada 12 h) y famciclovir (125 mg cada 12 h por cinco días).
- c. *Supresión de herpes genital recidivante.* Se administra aciclovir oral (400 a 800 mg cada 12 h) o valaciclovir (500 mg diariamente). Los pacientes con más de nueve episodios al año deben tomar valaciclovir oral (1 g al día o 500 mg cada 12 h) o famciclovir (250 mg cada 12 h o 500 mg cada 12 h).

2. Infecciones bucalabiales por HSV

- a. *Primer episodio.* Se administra aciclovir oral (200 mg) cuatro o cinco veces al día; se puede utilizar una suspensión de aciclovir oral (600 mg/m² cada 6 h). Se ha utilizado clínicamente famciclovir oral (250 mg cada 12 h) o valaciclovir (1 g cada 12 h).
- b. *Episodios recidivantes.* Si se inicia al principio del pródromo, una sola dosis o el tratamiento por un día reducen de manera efectiva el dolor y aceleran la cicatrización. Los esquemas comprenden famciclovir oral (una sola dosis de 1 500 mg o 750 mg cada 12 h por un día) o valaciclovir (una sola dosis de 2 g o 2 g cada 12 h por un día). El tratamiento iniciado por el propio paciente con crema tópica de penciclovir seis veces diariamente acelera de manera efectiva la cicatrización de las lesiones bucalabiales por HSV. La crema tópica de aciclovir también acelera la cicatrización.

(continúa)

CUADRO 108-1 Quimioterapia antiviral para la infección por HSV (*Continuación*)**I. Infecciones mucocutáneas por HSV (*Continuación*)**

- c. *Supresión de la reactivación de HSV bucolabial.* Si se inicia antes de la exposición y se continúa durante la misma (por lo general cinco a 10 días), aciclovir oral (400 mg cada 12 h) evita la reactivación de la infección bucolabial recidivante por HSV asociada a la exposición intensa a la luz solar.
3. *Profilaxis quirúrgica de infección oral o genital por HSV.* Varios procedimientos quirúrgicos, tales como recubrimiento de la piel con láser, descompresión de raíz y nervio del trigémino y cirugía de disco lumbar, se han relacionado con reactivación de HSV. El aciclovir IV (3 a 5 mg/kg cada 8 h) o el aciclovir oral (800 mg cada 12 h), valaciclovir (500 mg cada 12 h) o el famciclovir (250 mg cada 12 h) reducen de manera efectiva la reactivación. Se debe iniciar el tratamiento 48 h antes del procedimiento quirúrgico y continuarse por tres a siete días.
4. *Panadizo herpético.* Aciclovir oral (200 mg) administrado cinco veces al día por siete a 10 días (alternativa: 400 mg cada 8 h).
5. *Proctitis por HSV.* Aciclovir oral (400 mg cinco veces al día) es útil para abreviar la evolución de la infección. En pacientes inmunodeprimidos o en los que tienen una infección grave, puede ser útil aciclovir IV (5 mg/kg cada 8 h).
6. *Infecciones oculares herpéticas.* En la queratitis aguda, son útiles trifluorotimidina, vidarabina, idoxuridina, aciclovir, penciclovir e interferón por vía tópica. Puede ser necesario el desbridamiento. Los corticosteroides tópicos pueden agravar la enfermedad.

II. Infecciones del SNC por HSV

- A. *Encefalitis por HSV.* Se administra aciclovir IV (10 mg/kg cada 8 h; 30 mg/kg al día) por 10 días o hasta que ya no se detecte DNA de HSV en el LCR.
- B. *Meningitis aséptica por HSV.* No se dispone de estudios de quimioterapia antiviral sistémica. Si se administra tratamiento, se debe utilizar aciclovir IV (15 a 30 mg/kg al día).
- C. *Radiculopatía autonómica.* No se dispone de estudios. Casi todos los expertos recomiendan una prueba con aciclovir IV.

III. Infecciones neonatales por HSV: Se administra aciclovir oral (60 mg/kg al día, fraccionados en tres dosis). La duración recomendada del tratamiento es 21 días. Se debe efectuar vigilancia para las recaídas y algunos expertos recomiendan la supresión persistente con suspensión de aciclovir oral por tres a cuatro meses.

IV. Infecciones viscerales por HSV

- A. *Esofagitis por HSV.* Se administra aciclovir IV (15 mg/kg/día). En pacientes con formas más leves de inmunodepresión, el tratamiento oral con valaciclovir o famciclovir es eficaz.
- B. *Neumonitis por HSV.* No se dispone de estudios controlados. Se ha de valorar aciclovir IV (15 mg/kg al día).

V. Infecciones por HSV diseminadas. No se dispone de estudios controlados. Se debería intentar aciclovir IV (5 mg/kg cada 8 h). Pueden necesitarse ajustes en caso de insuficiencia renal. No hay pruebas definitivas que indiquen que el tratamiento reducirá el riesgo de muerte.

VI. Eritema multiforme asociado a HSV. Las observaciones anecdóticas indican que aciclovir oral (400 mg cada 12 h o cada 8 h) o valaciclovir (500 mg cada 12 h) deprimirán el eritema multiforme.

VII. Infecciones debidas a HSV resistente a aciclovir. Se debe administrar foscarnet IV (40 mg/kg IV cada 8 h) hasta que cicatricen las lesiones. No está clara la duración óptima del tratamiento y la utilidad de su continuación para suprimir las lesiones. En algunos pacientes puede ser útil la aplicación cutánea de trifluorotimidina o gel de cidofovir al 5%.

son pequeñas, con una base eritematosa de 5 a 10 mm y aparecen en grupos sucesivos durante el curso de dos a cuatro días. La gravedad varía de una persona a otra, pero por lo general en los pacientes mayores aumenta.

- En hospedadores inmunocomprometidos, la enfermedad es benigna y dura de tres a cinco días. En cambio, los pacientes inmunodeficientes tienen lesiones múltiples de cicatrización más lenta (a menudo con una base hemorrágica) y tienen más probabilidades de presentar complicaciones viscerales que cuando no se tratan resultan mortales en 15% de los casos.
- El periodo de incubación fluctúa de 10 a 21 días pero por lo general es de 14 a 17 días. Los pacientes pueden transmitir la infección por 48 h antes que comience el exantema y permanecen infecciosos hasta que se han encostrado todas las vesículas.
- El virus es muy contagioso, con una tasa de ataque de 90% en personas susceptibles. Por lo general los niños de cinco a nueve años de edad representaban la mitad de todos los casos. La vacunación ha modificado considerablemente la epidemiología de la infección y ha producido una disminución importante de la incidencia anualizada de la varicela.
- Las complicaciones de la varicela son superinfección bacteriana de la piel, afectación del sistema nervioso central, neumonía, miocarditis y afectación hepática.
 - La sobreinfección bacteriana se debe a *Streptococcus pyogenes* o *Staphylococcus aureus*.
 - La afectación del sistema nervioso central, que por lo general se manifiesta como una ataxia cerebelosa aguda e irritación meníngea más o menos 21 días después del inicio del exantema, sigue una evolución benigna. Puede ocurrir meningitis aséptica, encefalitis, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré o síndrome de Reye (que obliga a evitar la administración de ácido acetilsalicílico a los niños). No hay ningún otro tratamiento específico más que el de apoyo.
 - La neumonía por VZV es la complicación más grave y se presenta con más frecuencia en adultos (ocurre hasta en 20% de los casos) que en niños; comienza tres a cinco días después de iniciada la enfermedad y se caracteriza por taquipnea, tos, disnea, fiebre, cianosis, dolor torácico pleurítico y hemoptisis. La radiografía torácica muestra infiltrados nodulares y neumonitis intersticial. La resolución de la neumonitis es paralela a la mejoría del exantema cutáneo.

Herpes zoster

El herpes zoster representa una reacción de VZV de los ganglios de la raíz dorsal y por lo general se manifiesta como una erupción vesiculosa unilateral en un dermatoma, a menudo asociada a dolor intenso.

- El dolor dermatómico puede anteceder a las lesiones 48 a 72 h y con más frecuencia los dermatomas T3 a L3 son los afectados.
- La duración habitual de la enfermedad es de siete a 10 días pero puede tardar hasta dos a cuatro semanas para que la piel ser normalice.
- La incidencia es de aproximadamente 1.2 millones de casos cada año en Estados Unidos y es máxima en pacientes ≥ 60 años de edad.
- Los pacientes con herpes zoster pueden transmitir la infección a individuos seronegativos con varicela subsiguiente.
- Las complicaciones son zoster oftálmico (que puede originar ceguera), síndrome de Ramsay Hunt (caracterizado por dolor y vesículas en el conducto auditivo externo, pérdida del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua y parálisis facial ipsolateral), así como neuralgia posherpética (dolor que persiste meses después de la resolución de la afectación cutánea).

- Los pacientes inmunodeficientes –sobre todo los que tienen enfermedad de Hodgkin o linfomas no hodgkinianos– tienen máximo riesgo de herpes grave y enfermedad evolutiva. La diseminación cutánea ocurre en 40% de estos casos y aumenta el riesgo de otras complicaciones (neumonitis, meningoencefalitis, hepatitis).

■ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo precisa el aislamiento de VZV en cultivo, la detección de VZV por medios moleculares (PCR, tinción inmunofluorescente de células de la base de la lesión) o estudio serológico (seroconversión o un incremento de cuatro tantos o más en los títulos de anticuerpo entre las muestras de suero de fase convaleciente y aguda).

TRATAMIENTO Infecciones por el virus de varicela-zoster

- *Varicela.* El tratamiento antiviral puede ser útil si se inicia en las primeras 24 h después de la aparición de los síntomas.
 - En niños <12 años de edad, se recomienda aciclovir (20 mg/kg VO cada 6 h).
 - En adolescentes y adultos, se recomienda aciclovir (800 mg VO cinco veces al día), valaciclovir (1 g VO cada 8 h) o famciclovir (250 mg VO cada 8 h) por cinco a siete días.
 - Es importante una higiene adecuada, un cuidado minucioso de la piel y fármacos antipruriginosos para aliviar los síntomas y evitar la superinfección bacteriana de las lesiones de la piel.
- *Zoster.* Las lesiones cicatrizan con más rapidez mediante el tratamiento antiviral.
 - Se recomienda aciclovir (800 mg VO cinco veces al día por siete a 10 días), famciclovir (500 mg VO cada 8 h por siete días) o valaciclovir (1 g VO cada 8 h por cinco a siete días).
 - Un estudio también demostró una resolución dos veces más rápida en la neuralgia posherpética con famciclovir.
- *Infección por VZV en pacientes con inmunodeficiencia grave.* Los pacientes con inmunodeficiencia grave deben recibir aciclovir, por lo menos al inicio (10 mg/kg IV cada 8 h durante siete días) para la varicela y el herpes zoster a fin de reducir el riesgo de complicaciones viscerales, aunque este esquema no acelera la cicatrización ni alivia el dolor de las lesiones de la piel.
 - Los pacientes inmunodeficientes con bajo riesgo se pueden tratar con valaciclovir oral o famciclovir.
 - Si es factible, se debe disminuir la inmunodepresión durante la administración concomitante de aciclovir.
- *Zoster oftálmico:* El tratamiento antiviral, los analgésicos para el dolor intenso y la interconsulta a un oftalmólogo son necesarios.
- *Neuralgia posherpética:* La gabapentina, la amitriptilina, los parches de lidocaína y la flufenazina pueden aliviar el dolor y se pueden administrar junto con analgésicos sistemáticos. La prednisona (administrada junto con tratamiento antiviral en una dosis de 60 mg/día durante la primera semana de la infección por zoster, reduciendo luego la dosis gradualmente 50% cada semana en las siguientes dos semanas) puede acelerar las mejoras de la calidad de vida, lo que comprende la reanudación de la actividad habitual; el tratamiento con prednisona sólo se utiliza en personas ancianas sanas con dolor moderado y grave al inicio.

■ PREVENCIÓN

Se utilizan tres métodos para la prevención de las infecciones por VZV.

- **Immunización activa.** En todos los niños y los adultos seronegativos se recomiendan dos dosis de una vacuna de varicela con microorganismos vivos atenuados. Sea cual sea el estado serológico, los pacientes mayores de 60 años deben recibir una vacuna que contenga 18 veces más el contenido viral de la vacuna de la varicela; la vacuna de zoster reduce la frecuencia de la misma y neuralgia posherpética.
- **Immunización pasiva.** La inmunoglobulina de varicela-zoster (VZIg) se puede administrar a hospedadores susceptibles a VZV en las primeras 96 h después de una exposición importante si el riesgo de complicaciones de la varicela es alto (p. ej., pacientes inmunodeficientes, mujeres embarazadas, lactantes prematuros, recién nacidos, cuyas madres tenían inicio de la varicela en los primeros cinco días previos o dos días subsiguientes al parto). La VZIg está disponible bajo un protocolo de nuevo fármaco en fase de investigación a través de FFF Enterprises (800-843-7477).
- **Tratamiento antiviral.** Siete días después de la exposición intensa, se puede administrar profilaxis antiviral a los pacientes con alto riesgo que no son aptos para la vacuna o en quienes el periodo de 96 h después del contacto directo ha transcurrido. Esta intervención puede reducir la gravedad de la enfermedad.

HERPESVIRUS HUMANO (HHV) DE TIPOS 6, 7 Y 8

- HHV-6 produce exantema súbito (roséola infantil, una enfermedad febril frecuente en la infancia que cursa con exantema) y 20 a 30% de las convulsiones febriles sin exantema durante la lactancia.
 - En los grupos de mayor edad, HHV-6 se ha relacionado con síndromes de mononucleosis; encefalitis focal; y (en hospedadores inmunodeficientes) peritonitis, hepatitis de células gigantes sincitiales y enfermedad diseminada.
 - Más de 80% de los adultos son seropositivos para HHV-6.
- HHV-7 suele adquirirse durante la infancia y las infecciones por lo general se manifiestan como fiebre y convulsiones. El virus suele presentarse en la saliva.
- La infección por HHV-8 en niños sanos puede manifestarse por fiebre y exantema; en los pacientes inmunodeficientes, la infección primaria se manifiesta por fiebre, esplenomegalia, pancitopenia y sarcoma de Kaposi de aparición rápida.
 - HHV-8 se relaciona con sarcoma de Kaposi, linfoma en las cavidades corporales en pacientes con sida y enfermedad de Castleman multicéntrica.
 - A diferencia de otras infecciones por herpes virus, la infección por HHV-8 es mucho más frecuente en algunas zonas geográficas (p. ej., África central y África del Sur) que en otras (Norteamérica, Asia, Europa del norte).
 - El virus al parecer se disemina por vía sexual, también puede transmitirse en la saliva, mediante trasplante de órganos y a través del uso de drogas IV.



Para una revisión más detallada, véase Baden LR, Dolin R: Quimioterapia antiviral, excluidos los fármacos antirretrovirales, cap. 178, pág. 1442; Corey L: Infecciones por virus del herpes simple, cap. 179, pág. 1453; Whitley RJ: Infecciones por el virus de varicela-zoster, cap. 180, pág. 1462; y Hirsch MS: Citomegalovirus y herpesvirus humano tipos 6, 7 y 8, cap. 182, pág. 1471, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 109

Infecciones por citomegalovirus y virus de Epstein-Barr



■ CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Microbiología

El CMV es un herpes virus, tiene un DNA de doble cadena y hace crecer a las células infectadas dos a cuatro veces el tamaño de las células circundantes. Estas células citomegálicas contienen una inclusión intranuclear ubicada en la porción excéntrica rodeada por un halo claro con un aspecto de “ojo de búho”.

Epidemiología

La infección por citomegalovirus se presenta en todo el mundo. Las infecciones perinatales y en las primeras etapas de la infancia son frecuentes: ~1% de los recién nacidos en Estados Unidos están infectados.

- El virus se puede diseminar en la leche materna, la saliva, las heces y la orina.
- Para la transmisión es necesario el contacto repetido o prolongado por contraposición al contacto casual. La transmisión sexual es frecuente en adolescentes y en adultos y se ha identificado citomegalovirus en el semen y en las secreciones cervicouterinas.
- La infección latente por CMV persiste durante toda la vida a menos que la reactivación sea desencadenada por una depresión de la inmunidad mediada por células (p. ej., en receptores de trasplante o en pacientes infectados por VIH).

Patogenia

La infección primaria por citomegalovirus se relaciona con una respuesta vigorosa de linfocito T; los linfocitos T CD8+ activados predominan entre los atípicos.

- La infección latente ocurre en múltiples tipos de células y en diversos órganos. La estimulación crónica de antígeno en personas con inmunodepresión (p. ej., en el contexto de un trasplante) y determinados fármacos inmunodepresores (p. ej., globulina antitumócito) favorecen la reactivación de CMV.
- La enfermedad por CMV aumenta el riesgo de infección por microorganismos patógenos oportunistas al deprimir la reactividad del linfocito T.

Manifestaciones clínicas

El cuadro más frecuente es la mononucleosis por CMV en pacientes inmunocompetentes, pero la enfermedad puede ser más grave en los pacientes con inmunodeficiencia (incluidos los recién nacidos).

Infección congénita por CMV

La enfermedad por inclusión citomegálica ocurre en aproximadamente 5% de los fetos infectados en casos de infección primaria materna por CMV durante el embarazo.

- Se presentan petequias, hepatoesplenomegalia e ictericia en 60 a 80% de los casos; microcefalia con o sin calcificaciones cerebrales, retraso del crecimiento intrauterino, prematuridad y coriorretinitis son menos frecuentes.

- Los hallazgos de laboratorio comprenden incremento de los valores de las pruebas funcionales hepáticas, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia conjugada, hemólisis así como aumento de las concentraciones de proteína en el LCR.
- La tasa de mortalidad es de 20 a 30% en los lactantes con enfermedad grave; los sobrevivientes tienen dificultades intelectuales o auditivas.

Infección perinatal por CMV

La infección perinatal por CMV se adquiere a través de la lactancia materna o el contacto con las secreciones maternas infectadas (p. ej., en el conducto del parto). Aunque la mayoría de los pacientes son asintomáticos, puede ocurrir enfermedad similar –pero menos grave– al CMV congénito.

Mononucleosis por CMV

Los síntomas persisten durante dos a seis semanas y consisten en fiebres altas, fatiga intensa y malestar, mialgias, cefalea y esplenomegalia; en contraste con la infección por EBV, la faringitis exudativa y la linfadenopatía cervical son infrecuentes en la infección por CMV.

- Los hallazgos de laboratorio consisten en linfocitosis relativa con >10% de linfocitos atípicos, transaminitis y anomalías inmunológicas (p. ej., la presencia de crioglobulinas, factor reumatoideo o crioaglutininas).
- El periodo de incubación fluctúa de 20 a 60 días.
- Por lo general, el restablecimiento es completo, pero la astenia posviral puede persistir durante meses.

Infección del hospedador inmunodeficiente por CMV

CMV es el virus patógeno más frecuente e importante que complica al trasplante de órgano y el máximo riesgo de infección es a los uno a cuatro meses después del mismo. Los pacientes infectados por VIH con cifras de linfocitos T CD4+ <50 a 100/μl también tienen riesgo de enfermedad grave por CMV.

- La infección primaria por CMV (incluida la reinfección por una nueva cepa derivada del donador) tiene más probabilidades que la reactivación de causar enfermedad grave con densidades virales altas.
 - La infección por reactivación es frecuente pero clínicamente menos importante.
 - El órgano trasplantado tiene riesgo específico; por ejemplo, la neumonitis por CMV tiende a presentarse tras el trasplante pulmonar.
 - El riesgo de enfermedad grave se reduce con la profilaxis antiviral o el tratamiento preventivo.
- Al principio, los pacientes presentan fiebre prolongada, malestar general, anorexia, fatiga, sudoraciones nocturnas y artralgias o mialgias pero finalmente pueden tener afectación multiorgánica.
 - La afectación respiratoria se pone en evidencia por taquipnea, hipoxia, tos no productiva y radiografías torácicas que demuestran infiltrados intersticiales o reticulo-nodulares bilaterales.
 - A menudo, la afectación del tubo digestivo comprende hepatitis y formación de úlceras.
 - La encefalitis por CMV, sobre todo en pacientes infectados por VIH, puede ocurrir como una demencia progresiva o ventriculoencefalitis caracterizada por disfunciones de pares craneales, desorientación y letargia.
 - La retinitis por CMV es causa importante de ceguera en pacientes con sida avanzado.

Diagnóstico

Para el diagnóstico es necesario el aislamiento de CMV o la detección de sus antígenos o DNA en muestras clínicas apropiadas junto con un síndrome clínico compatible. Los análisis de inmunofluorescencia para antígenos de CMV (pp65), PCR, cultivo viral y estudio serológico son medios de detección útiles.

TRATAMIENTO Infecciones por citomegalovirus

- Cuando es posible, se deben utilizar donadores seronegativos para los receptores de trasplante seronegativos.
- El ganciclovir (5 mg/kg IV cada 12 horas durante 14 a 21 días seguidos de 5 mg/kg IV cada 24 horas) o valganciclovir (el profármaco oral del ganciclovir; 900 mg VO cada 12 horas durante 14 a 21 días seguidos de 900 mg VO cada 24 horas) produce tasas de respuesta de 70 a 90% entre los pacientes infectados por VIH con retinitis por CMV o colitis.
 - En infecciones graves, ganciclovir suele combinarse con inmunoglobulina de CMV.
 - La neutropenia es un efecto secundario al tratamiento con ganciclovir que puede precisar administración de factores estabilizadores de colonia.
 - Se puede administrar tratamiento profiláctico o supresor a los receptores de trasplante de alto riesgo (los que son seropositivos antes del trasplante o del cultivo positivo sin síntomas subsiguientes).
 - La resistencia a ganciclovir es frecuente en pacientes tratados durante más de tres meses y por lo general está relacionada con mutaciones del gen UL97 de CMV.
 - Para la retinitis por CMV, se puede administrar ganciclovir a través de un gránulo de liberación lenta suturado en el ojo, pero esta intervención no proporciona tratamiento para el ojo contralateral o para la enfermedad sistémica.
- Foscarnet (180 mg/kg cada 24 horas fraccionados en dos a tres dosis durante dos semanas, seguido de 90-120 mg/kg IV cada 24 horas) inhibe a la DNA polimerasa de CMV y tiene actividad contra la mayor parte de las cepas de CMV resistentes a ganciclovir. Los principales efectos secundarios consisten en alteraciones electrolíticas y disfunción renal.
- Cidofovir (5 mg/kg IV por semana durante dos semanas seguido de 3-5 mg/kg IV cada dos semanas) es un análogo de nucleótido que también es eficaz contra CMV; sin embargo, puede causar nefrotoxicidad grave por lesión de la célula del túbulo proximal. El uso de hidratación salina y probenecid reduce este efecto secundario.
- La globulina inmunitaria o hiperinmunitaria de CMV puede reducir el riesgo de enfermedad por CMV en receptores de trasplante renal seronegativos y evitar la infección por CMV congénita en los lactantes que nacen de mujeres con infección por CMV durante el embarazo.

■ VIRUS DE EPSTEIN-BARR (EBV)

Epidemiología

El EBV es un DNA virus de la familia Herpesviridae que infecta a >90% de las personas hacia la edad adulta.

- La mononucleosis infecciosa (IM) es una enfermedad de adultos jóvenes y es más frecuente en zonas con mejores normas de higiene; la infección ocurre a una edad más joven en zonas con normas de higiene deficientes.

- EBV se disemina por el contacto con las secreciones orales (p. ej., mediante el transporte en la saliva durante los besos) y se elimina en las secreciones bucofaríngeas por >90% de los individuos seropositivos asintomáticos.

Patogenia

EBV infecta el epitelio de la bucofaringe y de las glándulas salivales así como las células B en las criptas amigdalinas antes de un periodo de viremia.

- Hay una activación policlonal de linfocitos B y linfocitos B de memoria que forman el reservorio para EBV. Los linfocitos T reactivos proliferan y hasta 40% de los linfocitos T CD8+ dirigidos contra antígenos de EBV durante la infección aguda.
- La inmunidad celular es más importante que la inmunidad humoral para controlar la infección. Si la inmunidad de linfocito T resulta alterada, los linfocitos B infectados por EBV pueden proliferar: un paso hacia la transformación neoplásica.

Manifestaciones clínicas

La naturaleza de la enfermedad depende de la edad de los pacientes y del estado inmunitario: los niños pequeños por lo general presentan infecciones asintomáticas o faringitis leve, los adolescentes y los adultos presentan un síndrome de mononucleosis infecciosa y los pacientes inmunodeficientes pueden presentar enfermedad linfoproliferativa.

- En la mononucleosis infecciosa, un pródromo de fatiga, malestar general y mialgias puede persistir hasta por una o dos semanas antes que comience la fiebre, la faringitis exudativa y la linfadenopatía con ganglios dolorosos, simétricos y móviles; la esplenomegalia es más notoria en la segunda o la tercera semana.
 - El periodo de incubación es de ~4 a 6 semanas.
 - La mayoría de los pacientes tratados con ampicilina presentan un exantema que no representa una verdadera alergia a la penicilina.
 - La enfermedad dura de dos a cuatro meses, pero el malestar general y la dificultad para la concentración pueden persistir durante más meses. Sin embargo, EBV no es una causa del síndrome de fatiga crónica.
 - La linfocitosis ocurre en la segunda o la tercera semana con >10% de linfocitos atípicos (células agrandadas con citoplasma abundante y vacuolas); el funcionamiento anormal del hígado es frecuente.
 - Las complicaciones consisten en enfermedad del sistema nervioso central (p. ej., meningitis, encefalitis), anemia hemolítica autoinmunitaria Coombs-positiva, desgarramiento esplénico y obstrucción de las vías respiratorias altas a consecuencia de hipertrofia del tejido linfoide.
- La enfermedad linfoproliferativa –es decir, infiltración de ganglios linfáticos y múltiples órganos por los linfocitos B infectados por EBV en proliferación– ocurre en pacientes con deficiencia de la inmunidad celular (p. ej., pacientes con sida, los que tienen inmunodeficiencia combinada grave y los que reciben medicamentos inmunodepresores). Los enfermos presentan fiebre y linfadenopatía o síntomas digestivos.
- La leucoplaquia vellosa oral –lesiones en la lengua elevadas, blancas, corrugadas que contienen DNA de EBV–, es manifestación temprana de infección por VIH en adultos.
- Las neoplasias malignas relacionadas con EBV comprenden linfoma de Burkitt (~90% de los casos en África y ~15% de los casos en Estados Unidos), carcinoma nasofaríngeo anaplásico en el sur de China, enfermedad de Hodgkin (sobre todo la de tipo de celularidad mixta) y el linfoma del sistema nervioso central (sobre todo el relacionado con VIH).

CUADRO 109-1 Características serológicas de las enfermedades relacionadas con EBV

Trastorno	Heterófilo IgM	Resultado en la prueba indicada				
		Anti-VCA		Anti-EA		Anti-EBNA
		IgM	IgG	EA-D	EA-R	
Mononucleosis infecciosa aguda	+	+	++	+	—	—
Convalecencia	±	—	+	—	±	+
Infección previa	—	—	+	—	—	+
Reactivación con inmunodeficiencia	—	—	++	+	+	±
Linfoma de Burkitt	—	—	+++	±	++	+
Carcinoma nasofaríngeo	—	—	+++	++	±	+

Abreviaturas: EA, antígeno temprano; anticuerpo EA-D, anticuerpo a antígeno temprano en patrón difuso en núcleo y citoplasma de las células infectadas; anticuerpo EA-R, anticuerpo a antígeno temprano restringido al citoplasma; EBNA, antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr; VCA, antígeno de cápside viral.

Fuente: Adaptado de Okano M et al: Clin Microbiol Rev 1:300, 1988.

Diagnóstico

Las pruebas serológicas son el elemento principal de la valoración diagnóstica. El análisis de PCR puede ser útil para vigilar las concentraciones de DNA de EBV en la sangre de pacientes con enfermedad linfoproliferativa.

- Los anticuerpos heterófilos (**cuadro 109-1**) constituyen la base de las pruebas más rápidas que valoran la capacidad del suero para aglutinar eritrocitos de cordero, caballo o vaca después de la adsorción con riñón de conejillo de indias.
 - Los anticuerpos pueden persistir hasta por un año después de la infección.
 - La prueba de monospot para los anticuerpos heterófilos tiene una sensibilidad de ~75% y una especificidad de ~90% en comparación con los estudios serológicos específicos de EBV.
 - Los pacientes <5 años de edad y los ancianos por lo general no presentan anticuerpos heterófilos.
- Se pueden utilizar pruebas de anticuerpo específicas de EBV (**cuadro 109-1**) en pacientes heterófilo-negativos y en aquellos con enfermedad atípica. Los anticuerpos contra antígeno de la cápside viral se presentan en >90% de los casos y sólo ocurre un incremento de los títulos de IgM durante los primeros dos a tres meses de la enfermedad.
- No se detectan anticuerpos contra el antígeno nuclear de Epstein-Barr hasta tres a seis semanas después del inicio de los síntomas y luego persisten de por vida.

TRATAMIENTO**Infecciones por el virus de Epstein-Barr**

- La mononucleosis infecciosa (IM) se trata con medidas de apoyo que comprenden reposo y analgesia.
 - Se debe evitar la actividad física excesiva durante el primer mes de la enfermedad para reducir la posibilidad de desgarro esplénico, que precisa esplenectomía.

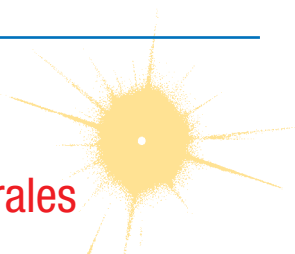
- Para algunas complicaciones de IM puede ser necesaria la administración de glucocorticoides; por ejemplo, éstos pueden administrarse para evitar la obstrucción de las vías respiratorias o para tratar la anemia hemolítica autoinmunitaria.
- Por lo general, el tratamiento antiviral (p. ej., con aciclovir) no es eficaz para la IM pero sí para la leucoplaquia vellosa oral.
- A menudo, el tratamiento del síndrome linfoproliferativo por EBV postrasplante se dirige a reducir la inmunodepresión, aunque otros tratamientos se han utilizado con éxito variable; p. ej., con interferón α , anticuerpo contra CD20 (rituximab) e infusiones de linfocitos donados.



Para una revisión más detallada, véase Baden LR, Dolin R: Quimioterapia antiviral, excluidos los fármacos antirretrovirales, cap. 178, pág. 1442; Cohen JL: Infecciones causadas por el virus de Epstein-Barr, incluida la mononucleosis infecciosa, cap. 181, pág. 1467 y Hirsch MS: Citomegalovirus y herpesvirus humanos tipos 6, 7 y 8, cap. 182, pág. 1471, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 110

Influenza (gripe) y otras enfermedades respiratorias virales



GRIPE

Microbiología y patogenia

Los virus de la influenza A, B y C son RNA virus y miembros de la familia Orthomyxoviridae con diferentes antígenos de nucleoproteína (NP) y de proteína de matriz (M). Los virus de la influenza A y B son importantes microorganismos patógenos para el ser humano y tienen características morfológicas similares; la infección por la influenza B produce enfermedad menos grave que la infección por influenza A y el virus de la influenza C produce una enfermedad leve.

- Los virus de la influenza A se subclasifican según los antígenos de superficie de hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N).
 - El virus se adhiere a los receptores de ácido siálico celulares a través de la hemaglutinina. La neuraminidasa degrada el receptor y desempeña una función en la liberación del virus por las células infectadas después que ha ocurrido la replicación.
 - Los anticuerpos contra el antígeno H son el principal factor determinante de la inmunidad, en tanto que los anticuerpos al antígeno N limitan la diseminación viral y contribuyen a reducir la infección.
- La gripe se adquiere por las secreciones respiratorias en aerosol de individuos con enfermedad aguda y posiblemente con el contacto manual o por el contacto con otro personal o con los fómites. Por lo general, la eliminación del virus se detiene dos a cinco días después que comienza la enfermedad.

Epidemiología

Los brotes de gripe se presentan cada año pero tienen una magnitud y gravedad variables. La epidemia de influenza A ocurre casi exclusivamente durante los meses de invierno en climas templados, pero puede presentarse todo el año en el trópico. Estas epidemias comienzan en forma brusca, alcanzan su máximo en el curso de dos a tres semanas, persisten durante dos a tres meses y luego desaparecen con rapidez.

- Las pandemias mundiales (de las cuales la más reciente tuvo lugar en 2009 y se debió a un virus A/H1N1) se presentan, por definición, en múltiples ubicaciones; conllevan altas tasas de ataque (10 a 20% de la población general), se extienden más allá de los patrones de estacionalidad normales y se deben en parte a la propensión de los antígenos H y N a experimentar variación antigénica periódica.
 - Los cambios principales (que están restringidos a los virus de la influenza A) se denominan *desplazamientos antigénicos* y se relacionan con las pandemias. Las variaciones leves se denominan *variaciones antigénicas*.
 - La cepa de la gripe aviar A/H5N1, detectada por primera vez en 1997, no ha producido una pandemia debido a que la transmisión eficiente de una persona a otra no ha ocurrido. La infección está vinculada con el contacto directo con pollos.
- El genoma segmentado de los virus de la influenza A y B permite la recombinación de las cepas de diferentes especies de animales. El virus A/H1N1 de la pandemia de 2009 a 2010 representó una recombinación cuádruple entre virus de la gripe porcina, aviar y humana.
- Los brotes interpandémicos de gripe conllevan costos económicos que superan los 87 000 millones de dólares en Estados Unidos. Los factores de riesgo más destacados para las enfermedades graves son la enfermedad cardiopulmonar crónica y la edad avanzada.

Manifestaciones clínicas

La gripe tiene una amplia gama de cuadros clínicos, que fluctúan desde una enfermedad leve que se parece al resfriado común hasta la postración grave con síntomas respiratorios relativamente escasos. La descripción característica conlleva el inicio súbito de cefalea, fiebre, escalofríos, mialgias y malestar general en el contexto de síntomas respiratorios (p. ej., tos, faringitis).

- Por lo general, los pacientes experimentan la defervescencia al cabo de dos a tres días, pero los síntomas respiratorios que se acompañan de dolor subesternal pueden persistir por ≥ 1 semana. La astenia posgripe puede durar semanas, sobre todo en los ancianos.
- Las complicaciones de la gripe (neumonía y manifestaciones extrapulmonares) son más frecuentes en pacientes mayores de 64 años de edad, mujeres embarazadas e individuos con trastornos crónicos (p. ej., enfermedades cardiopulmonares, diabetes, enfermedades renales, hemoglobinopatías o inmunodepresión).
 - *Neumonía*. La neumonía por influenza primaria es la complicación neumónica menos frecuente pero más grave, que muy a menudo afecta a pacientes con estenosis mitral y mujeres embarazadas. Los pacientes tienen enfermedad pulmonar progresiva y valores considerables de virus en las secreciones respiratorias.
 - La *neumonía bacteriana secundaria* suele deberse a *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* o *Haemophilus influenzae* y se manifiesta por la aparición de fiebre y síntomas respiratorios después de dos a tres días de mejoría clínica.
 - La complicación neumónica más frecuente conlleva aspectos de la neumonía viral y bacteriana.
 - *Complicaciones extrapulmonares*. Pueden presentarse como complicaciones de infección por gripe: síndrome de Reye, miositis, rabdomiólisis, mioglobulinuria y enferme-

dad del sistema nervioso central (p. ej., encefalitis, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré).

- El síndrome de Reye es una complicación grave que se manifiesta en los niños y que se relaciona con el virus de la influenza B (y con menos frecuencia con el virus de la influenza A), el virus de varicela-zoster y el tratamiento de la infección viral precedente con ácido acetilsalicílico.

Datos de laboratorio

Es muy frecuente que se establezca un diagnóstico de laboratorio con una prueba rápida que detecta antígenos virales de los frotis de la faringe, lavados nasofaríngeos o esputo. Estas pruebas son relativamente específicas pero tienen una sensibilidad variable.

- La PCR mediante transcripción inversa de las muestras respiratorias es muy sensible y específica para detectar influenza. También es posible el cultivo viral y produce un resultado positivo al cabo de 48 a 72 horas.
- Las pruebas serológicas precisan la disponibilidad de sueros en fase aguda y convaleciente y son útiles sólo en forma retrospectiva.

TRATAMIENTO Gripe

- Véase en el **cuadro 110-1** el tratamiento específico de la gripe.
 - Los antivirales se han probado en adultos sanos con gripe no complicada pero no en el tratamiento o la prevención de complicaciones relacionadas con la gripe.
 - Si se comienza en los primeros dos días de la enfermedad debida a un virus susceptible, los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) y los fármacos adamantanos (amantadina y rimantadina) reducen la duración de los signos y los síntomas 1 a 1.5 días y alrededor de 50%, respectivamente.
 - En la actualidad, las formulaciones IV de inhibidores de la neuroaminidasa (peramivir y zanamivir) están en estudios clínicos pero se puede tener acceso a través de procedimientos de solicitud de Fármacos Nuevos en Etapa de Investigación de Urgencia (E-IND) de la FDA.
 - Zanamivir puede exacerbar el broncoespasmo en los pacientes asmáticos, en tanto que oseltamivir se ha relacionado con náuseas y vómitos (reacciones cuya frecuencia se reduce si el fármaco se administra con los alimentos) y con los efectos secundarios neuropsiquiátricos en los niños.
 - La amantadina produce efectos secundarios leves en el SNC (p. ej., inquietud, ansiedad, insomnio, dificultad para concentrarse) en alrededor de 5 a 10% de los pacientes; la rimantadina tiene menos efectos secundarios sobre el SNC.
- Para la gripe no complicada en individuos con bajo riesgo de complicaciones, se puede considerar el tratamiento basado en los síntomas más que en el antiviral.

Profilaxis

La vacunación anual con la vacuna de virus inactivados o vivos atenuados es la principal medida de salud pública para prevenir la gripe.

- Las cepas de la vacuna se generan a partir de los virus de la influenza A y B que han circulado durante la estación de gripe previa y cuya circulación se prevé durante la temporada siguiente.
 - Para las vacunas inactivadas, se espera una protección de 50 a 80% contra la gripe si el virus de la vacuna y los virus que circulan actualmente están muy relacionados.

CUADRO 110-1 Fármacos antivirales para el tratamiento y profilaxis de la gripe

Antiviral	Grupo de edad (años)		
	Niños (≤12)	13–64	≥65
Oseltamivir			
Tratamiento de influenza A y B	1 a 12 años de edad, la dosis varía según peso ^a	75 mg VO cada 12 h	75 mg VO cada 12 h
Profilaxis, influenza A y B	1 a 2 años de edad, la dosis varía según peso ^b	75 mg VO cada 24 h	75 mg VO cada 24 h
Zanamivir			
Tratamiento, influenza A y B	7 a 12 años de edad, 10 mg cada 12 h por inhalación	10 mg cada 12 h mediante inhalación	10 mg cada 12 h mediante inhalación
Profilaxis, influenza A y B	5 a 12 años de edad, 10 mg cada 24 h por inhalación	10 mg cada 24 h mediante inhalación	10 mg cada 24 h mediante inhalación
Amantadina^c			
Tratamiento, influenza A	1 a 9 años de edad, 5 mg/kg fraccionados en 2 dosis, hasta 150 mg/día	≥10 años de edad, 100 mg VO cada 12 h	≤100 mg/24 h
Profilaxis, influenza A	1 a 9 años de edad, 5 mg/kg fraccionados en 2 dosis, hasta 150 mg/día	≥10 años de edad, 100 mg VO cada 12 h	≤100 mg/24 h
Rimantadina^c			
Tratamiento, influenza A	No autorizado	100 mg, VO cada 12 h	100-200 mg/cada 24 h
Profilaxis, influenza A	1 a 9 años de edad. 5 mg/kg fraccionados en 2 dosis, hasta 150 mg/día	≥10 años de edad, 100 mg VO cada 12 h	100-200 mg/24 h

^a <15 kg: 30 mg cada 12 h; >15–23 kg: 45 mg cada 12 h; >23–40 kg: 60 mg cada 12 h; >40 kg: 75 mg cada 12 h. En niños <1 año de edad, véase www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm

^b <15 kg: 30 mg cada 24 h; >15–23 kg: 45 mg cada 24 h; >23–40 kg: 60 mg cada 24 h; >40 kg: 75 mg cada 24 h. En niños <1 año de edad, véase www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm

^c La amantadina y la rimantadina no se recomiendan en la actualidad (2009–2010) debido a la resistencia generalizada entre los virus de influenza A. Se puede revalorar su uso si se restablece la susceptibilidad viral.

- En la actualidad se recomienda la vacunación contra la gripe en todas las personas >6 meses de edad.
- La quimioprofilaxis contra la gripe (véanse esquemas en el cuadro 110-1) se debe reservar para las personas con alto riesgo de complicaciones que han tenido contacto estrecho con un paciente enfermo de gripe. La quimioprofilaxis se puede administrar en forma simultánea con la vacuna inactivada pero no con la vacuna de virus vivos.

OTRAS INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES FRECUENTES

Las enfermedades respiratorias agudas por virus representan $\geq 50\%$ de todas las enfermedades agudas; en los adultos se presentan tres a cuatro casos por persona por año. Por lo general, los cuadros clínicos de las infecciones virales no son lo suficientemente específicos para permitir un diagnóstico etiológico y las enfermedades virales suelen clasificarse en síndromes clínicos (p. ej., “resfriado común”, faringitis, traqueítis, neumonía). Esta sección abarcará los seis grupos principales de virus respiratorios; véase en el [cuadro 110-2](#) un panorama y en el [capítulo 64](#) los detalles sobre infecciones respiratorias virales.

■ RINOVIRUS

Microbiología

Los rinovirus son RNA virus de una sola cadena sin envoltura que pertenecen a la familia Picornaviridae y que en conjunto representan la causa principal del “resfriado común” (hasta 50% de los casos).

Epidemiología

Los rinovirus se diseminan por el contacto directo con secreciones infectadas, por lo general gotitas respiratorias.

Manifestaciones clínicas

Después de un periodo de incubación de uno a dos días, los pacientes presentan rinorrea, estornudos, congestión nasal y faringitis que duran cuatro a nueve días. La fiebre y otros síntomas generales son infrecuentes.

- La enfermedad grave, incluso la neumonía mortal, es infrecuente pero se ha descrito en pacientes inmunodeficientes, sobre todo receptores de trasplante de médula ósea.

Diagnóstico

Por lo general no se intenta un diagnóstico etiológico, dado que generalmente la enfermedad es leve y cede de manera espontánea. Se dispone de PCR y de métodos de cultivo de tejido.

Tratamiento

El tratamiento se limita al alivio de los síntomas (p. ej., con antihistamínicos, descongestivos).

■ CORONAVIRUS

Microbiología

Los coronavirus son RNA virus de una sola cadena pleomorfos.

Epidemiología y manifestaciones clínicas

Los coronavirus suelen producir el resfriado común (constituyen 10 a 35% de los casos) con síntomas similares a los causados por los rinovirus.

- En comparación con los rinovirus, el periodo de incubación para los coronavirus es un poco más prolongado (tres días) y la duración de la enfermedad es un poco más breve (seis a siete días).
- En 2002-2003, se presentó un síndrome respiratorio agudo grave (SARS) por coronavirus en más de 8 000 pacientes de 28 países (90% de los casos en China y Hong Kong) y se relacionó con una tasa de mortalidad de casos de 9.5%, aproximadamente; no se reportaron casos de 2005 a 2009.

CUADRO 110-2 Enfermedades producidas por virus respiratorios

Virus	Frecuencia de síndromes respiratorios		
	Más frecuentes	Esporádicos	Infrecuentes
Rinovirus	Resfriado común	Exacerbación de bronquitis crónica y asma	Neumonía en niños
Coronavirus ^a	Resfriado común	Exacerbación de bronquitis crónica y asma	Neumonía y bronquiolitis
Virus sincitial respiratorio humano	Neumonía y bronquiolitis en niños pequeños	Resfriado común en adultos	Neumonía en ancianos y pacientes inmunodeficientes
Virus de la parainfluenza	Crup y enfermedades de las vías respiratorias bajas en niños pequeños	Faringitis y resfriado común	Traqueobronquitis en adultos; enfermedad de las vías respiratorias bajas en pacientes inmunodeprimidos
Adenovirus	Resfriado común y faringitis en niños	Brotes de enfermedad respiratoria aguda en reclutas ^b	Neumonía en niños; enfermedad de vías respiratorias bajas y diseminada en pacientes inmunodeficientes
Virus de la influenza A	Influenza ^c	Neumonía y exceso de mortalidad en pacientes con alto riesgo	Neumonía en individuos sanos
Virus de la influenza B	Gripe ^c	Rinitis o faringitis sola	Neumonía
Enterovirus	Enfermedades febriles indiferenciadas agudas ^d	Rinitis y faringitis sola	Neumonía
Virus de herpes simple	Gingivostomatitis en los niños; faringoamigdalitis en adultos	Traqueítis y neumonía en pacientes inmunodeficientes	Infección diseminada en pacientes inmunodeficientes
Metaneumovirus humanos	Enfermedad de las vías respiratorias altas y bajas en los niños	Enfermedad de las vías respiratorias altas en adultos	Neumonía en ancianos y en pacientes inmunodeficientes

^a Coronavirus asociado a SARS (SARS-CoV) causado por epidemia de neumonía desde noviembre de 2012 hasta julio de 2013 (ver texto).

^b Serotipos 4 y 7.

^c Fiebre, tos, mialgias, malestar general.

^d Puede o no tener un componente respiratorio.

- El SARS tiene un periodo de incubación de dos a siete días, después del cual los pacientes presentan fiebre, malestar general, cefalea, mialgias y luego (uno a dos días más tarde) una tos no productiva y disnea.
- La función respiratoria puede agravarse durante la segunda semana de la enfermedad y avanzar al ARDS y a la disfunción multiorgánica.

Diagnóstico

Raras veces, el diagnóstico de laboratorio de los resfriados provocados por coronavirus es necesario, pero ELISA, inmunofluorescencia y análisis de RT-PCR permiten detectar el virus en muestras clínicas.

- El coronavirus relacionado con SARS (SARS-CoV) se puede detectar mediante RT-PCR o cultivo viral de muestras respiratorias y del suero en las primeras etapas de la enfermedad y más adelante de la orina y de las heces.
- SARS también se relaciona con linfopenia (principalmente linfocitos CD4+) en 50% de los casos.

TRATAMIENTO

Coronavirus

- Por lo general, para el resfriado común, no es necesario ningún tratamiento además del alivio de los síntomas.
- Por lo que respecta al SARS, el tratamiento de apoyo intensivo es muy importante. No se ha establecido la eficacia de ningún tratamiento específico (p. ej., ribavirina, glucocorticoides).

■ VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO HUMANO

Microbiología

El virus sincital respiratorio humano (HRSV) es un RNA virus de una sola cadena y miembro de la familia Paramyxoviridae.

Epidemiología

Con una tasa de ataque que se aproxima a 100% en individuos susceptibles, HRSV es un patógeno respiratorio importante en los niños pequeños (sobre todo en los que tienen dos a tres meses de edad) y la causa más importante de enfermedad de las vías respiratorias bajas en los lactantes.

- HRSV representa 20 a 25% de las hospitalizaciones de niños pequeños por neumonía y hasta 75% de los casos de bronquiolitis en este grupo de edad.
- El virus se transmite con eficiencia mediante el contacto con los dedos contaminados o los fómites y por la diseminación de los aerosoles burdos. El periodo de incubación es de ~4 a 6 días.

Manifestaciones clínicas

Los lactantes suelen presentar rinorrea, febrícula, tos y sibilancias; 20 a 40% de las infecciones originan enfermedades de las vías respiratorias bajas, tales como neumonía, bronquiolitis y traqueobronquitis.

- En los adultos, HRSV suele presentarse como resfriado común, pero puede ser causa de enfermedad de las vías respiratorias bajas con fiebre, las que comprenden neumonía grave en ancianos o pacientes inmunodeprimidos. La neumonía por HRSV tiene una tasa de mortalidad de casos de 20 a 80% en pacientes sometidos a trasplante.

Diagnóstico

El diagnóstico viral rápido se realiza mediante inmunofluorescencia, ELISA o RT-PCR de los lavados nasofaríngeos, aspirados o (de manera menos eficaz) con frotis.

TRATAMIENTO Virus sincitial respiratorio humano

- El tratamiento es sintomático en la enfermedad de las vías respiratorias altas y en la enfermedad leve de las vías respiratorias bajas.
- Para la enfermedad grave de las vías respiratorias bajas se debe efectuar intubación y asistencia ventilatoria si es necesario.
 - Se ha demostrado que en los lactantes con neumonía grave por HRSV, la ribavirina en aerosol tiene un efecto favorable a moderado, pero no se ha establecido su eficacia en los niños mayores y en los adultos (incluso en los pacientes inmunodeficientes).
 - No se ha observado ninguna ventaja en ninguna población de pacientes de la inmunoglobulina IV (IVIg), inmunoglobulina con valores altos de anticuerpo a HRSV (RSVIg) o un anticuerpo IgG monoclonal a HRSV (palivizumab)

Prevención

La administración mensual de palivizumab está autorizada para la prevención en niños <2 años de edad que tienen displasia broncopulmonar o cardiopatía cianótica y que nacieron prematuros. En medios con tasas de transmisión altas (p. ej., salas pediátricas) las precauciones de contacto son útiles para limitar la diseminación del virus.

■ METANEUMOVIRUS HUMANO

Microbiología

El metaneumovirus humano (HMPV) es un virus pleomorfo de RNA de una sola cadena.

Epidemiología

HMPV representa 1 a 5% de las infecciones de las vías respiratorias altas en la infancia y 2 a 4% de las enfermedades respiratorias agudas en adultos ambulatorios.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de la enfermedad son similares a las causadas por HRSV.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece mediante inmunofluorescencia, PCR o cultivo de tejidos de aspirados nasales o secreciones respiratorias.

Tratamiento

Principalmente, el tratamiento es de apoyo y sintomático.

■ VIRUS DE LA PARAINFLUENZA

Microbiología y epidemiología

Este RNA virus de una sola cadena con envoltura, que pertenece a la familia de los Paramyxoviridae ocupa el segundo lugar después del HRSV como causa de enfermedad de las

vías respiratorias bajas en niños pequeños y es la causa más frecuente de crup (laringotraqueobronquitis).

Manifestaciones clínicas

Las infecciones son más leves en niños mayores y en adultos, pero se ha comunicado la infección grave, prolongada y mortal en pacientes con inmunodepresión grave, incluidos los receptores de trasplante.

Diagnóstico

El cultivo de tejidos, las pruebas rápidas con inmunofluorescencia o ELISA (las cuales son menos sensibles) o la PCR de secreciones de las vías respiratorias, frotis faríngeos o lavados nasofaríngeos permiten detectar el virus.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de las vías respiratorias altas es sintomático. En los casos leves de crup, el aire humidificado es útil.

- Para los casos de crup con dificultad respiratoria, la epinefrina racémica intermitente y los glucocorticoides son útiles.
- En estudios anecdóticos se describe el empleo de ribavirina (sobre todo en pacientes con inmunodepresión) pero todavía no está clara su utilidad clínica.

■ ADENOVIRUS

Microbiología y epidemiología

Los adenovirus son DNA virus de doble cadena que producen alrededor de 10% de las infecciones respiratorias agudas en niños y <2% de las enfermedades respiratorias en adultos civiles. Algunos serotipos se relacionan con brotes en reclutas. La transmisión ocurre sobre todo desde el otoño hasta la primavera a través de la inhalación de virus en aerosol, a través de la inoculación del saco conjuntival y quizá a través de la vía fecal-oral.

Manifestaciones clínicas

En los niños, el adenovirus produce infecciones agudas de las vías respiratorias altas y bajas y brotes de fiebre faringoconjuntival (un síndrome caracterizado por fiebre, conjuntivitis bilateral, faringitis y adenopatía cervical típicamente debido a tipos 3 y 7).

- En los adultos, los adenovirus de tipos 4 y 7 producen una enfermedad respiratoria aguda que consiste en una faringitis prominente, fiebre en el segundo o el tercer día de la enfermedad, tos, coriza y adenopatía regional. Puede observarse edema faríngeo e hipertrofia amigdalina con exudado escaso o nulo.
- Además de las enfermedades respiratorias, el adenovirus puede causar enfermedad diarreica, cistitis hemorrágica y queratoconjuntivitis epidémica. En los pacientes que han recibido un trasplante de órgano sólido, los adenovirus pueden afectar al órgano trasplantado y diseminarse a otros órganos.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se establece por el aislamiento del virus en cultivo de tejido; mediante pruebas rápidas (con inmunofluorescencia o ELISA) de los aspirados nasofaríngeos, secreciones conjuntivales o respiratorias, orina o heces; o mediante pruebas de PCR.

Tratamiento

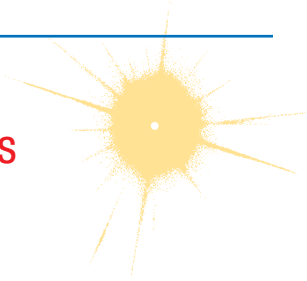
El tratamiento es de apoyo. La ribavirina y el cidofovir muestran actividad *in vitro* contra adenovirus y por tanto se utilizan esporádicamente en las infecciones por adenovirus diseminadas, pero no se dispone de datos definitivos sobre su eficacia.



Para una revisión detallada, véase Baden LR, Dolin R: Quimioterapia antiviral, excuidos los fármacos antirretrovirales, cap. 178, pág. 1442; Dolin R: Infecciones respiratorias virales frecuentes, cap. 186, pág. 1485; y Dolin R: Influenza (gripe), cap. 187, pág. 1493, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 111

Sarampión, rubéola, parotiditis e infecciones por parvovirus



■ SARAMPIÓN

Definición y microbiología

Sarampión es una enfermedad muy contagiosa que se caracteriza por una enfermedad prodrómica consistente en fiebre, tos, coriza y conjuntivitis seguida de un exantema maculopapular generalizado. El sarampión es causado por un RNA virus no segmentado, de una sola cadena, no codificante, del género *Morbillivirus* y la familia Paramyxoviridae.

Epidemiología

El ser humano es el único reservorio para el virus del sarampión; los lactantes no vacunados que han perdido anticuerpos maternos representan la mayor parte de los individuos susceptibles. Sin embargo, a medida que aumenta la cobertura con la vacuna contra el sarampión, la distribución de la enfermedad por edades se desvía hacia arriba: en Estados Unidos, los grupos de edad que contraen sarampión con más probabilidades son los adolescentes y los adultos.

- La administración sistemática de la vacuna contra el sarampión ha reducido notablemente la mortalidad mundial debida a esta enfermedad; en 2008, hubo alrededor de 164 000 fallecimientos.
- Los pacientes son contagiosos durante varios días antes y después que aparezca el exantema. El virus se disemina principalmente a través de las gotitas respiratorias en distancias breves. Las tasas de ataque secundario en contactos susceptibles son >90%.

Manifestaciones clínicas

Aproximadamente 10 días después de la infección por el virus del sarampión, los pacientes presentan fiebre y malestar general, seguidos de tos, coriza y conjuntivitis; el exantema característico ocurre 14 días después de la infección.

- Un exantema eritematoso, no pruriginoso, maculopapular comienza en la línea de la inserción del cabello y por detrás de las orejas, se disemina hacia el tronco y las extremidades para afectar las palmas y las plantas, se vuelve confluyente y comienza a desaparecer (en el mismo orden de progresión) hacia el día cuatro.

- Las manchas de Koplik son patognomónicas del sarampión y consisten en puntos blancos azulados de ~1 mm de diámetro rodeados por eritema. Aparecen en la mucosa bucal alrededor de dos días antes que aparezca el exantema y se desvanecen con el inicio del exantema.
- Los pacientes con alteraciones de la inmunidad celular pueden no presentar un exantema y tienen una tasa de mortalidad de casos más alta que los que tienen una inmunidad íntegra.
- Las complicaciones son: neumonitis de células gigantes, infección bacteriana secundaria de las vías respiratorias (p. ej., otitis media, bronconeumonía) y trastornos del SNC.
 - La encefalitis subsiguiente al sarampión ocurre en las primeras dos semanas después del inicio del exantema en casi 1 de cada 1 000 casos y se caracteriza por fiebre, convulsiones y diversas anomalías neurológicas.
 - La encefalitis por cuerpo de inclusión del sarampión (MIBE) y la panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE) ocurren meses a años después de la infección aguda y se deben a la infección persistente por el virus del sarampión.
 - La MIBE es una complicación mortal que afecta principalmente a los pacientes que tienen alteraciones de la inmunidad celular.
 - La SSPE es una enfermedad progresiva que se caracteriza por convulsiones y agravamiento de las funciones cognitivas y motoras y los pacientes mueren 5 a 15 años después de la infección por el virus del sarampión.

Diagnóstico

El exantema característico y las manchas de Koplik patognomónicas permiten un diagnóstico clínico.

- Las pruebas serológicas son el método más frecuente de diagnóstico de laboratorio. Las IgM específicas del sarampión suelen ser detectables en los primeros uno a tres días del inicio del exantema.
- A veces, el cultivo viral y el análisis de PCR de transcripción inversa de las muestras clínicas se utilizan para detectar sarampión.

TRATAMIENTO

Sarampión

- Los cuidados de apoyo representan el elemento principal del tratamiento, ya que no se cuenta con uno antiviral específico para el sarampión. El tratamiento inmediato con antibióticos en pacientes con infecciones bacterianas secundarias ayuda a reducir los riesgos de morbilidad y mortalidad.
- La vitamina A (en niños ≥ 12 meses de edad: 200 000 UI al día durante dos días) es recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para todos los niños con sarampión.

Prevención

En Estados Unidos, a los niños se les inmuniza sistemáticamente con dos dosis de vacuna de microorganismos vivos atenuados que contienen antígenos de sarampión, parotiditis y rubéola (MMR).

- La inmunidad provocada por la vacuna dura un mínimo de varias décadas; las tasas de fracaso de la vacuna secundaria 10 a 15 años después de la inmunización son de ~5%. En cambio, la infección natural da por resultado una inmunidad de por vida.
- La administración de inmunoglobulina en los primeros seis días después de la exposición, que puede prevenir o modificar la enfermedad en personas inmunocompetentes, se reco-

mienda para los niños <1 año de edad, los pacientes con inmunodeficiencia y las mujeres embarazadas. Se administra una dosis de 0.25 ml/kg a los pacientes sanos y una dosis de 0.5 ml/kg a los hospedadores inmunodeficientes, con una dosis máxima de 15 ml.

■ RUBÉOLA

Microbiología y epidemiología

La rubéola es una enfermedad infecciosa contagiosa causada por un RNA virus de una sola cadena con envoltura que pertenece a la familia *Togaviridae* y al género *Rubivirus*.

- En 2007, se presentaron casi 165 000 casos de rubéola en todo el mundo, aunque esta cifra probablemente es una subestimación debido a la notificación deficiente. Desde 2004, la rubéola no ha sido una enfermedad endémica en Estados Unidos.
- El virus se disemina a través de las gotitas respiratorias y la implantación primaria y replicación tienen lugar en la nasofaringe. La infección placentaria puede originar infección crónica de prácticamente todos los órganos fetales, la cual a veces persiste hasta por un año después del nacimiento.

Manifestaciones clínicas

Aunque la infección rubeólica adquirida por lo general es benigna, la infección rubeólica congénita puede ser más grave.

- *Infección adquirida*. Con un periodo de incubación de 14 días, la rubéola adquirida se caracteriza por un exantema maculopapular generalizado que dura ≤ 3 días; alrededor de 50% de las infecciones son leves.
 - Puede presentarse linfadenopatía occipital o posauricular durante la segunda semana después de la exposición.
 - En niños y adultos mayores, el exantema puede ir precedido de un pródromo de uno a cinco días que consiste en febrícula, malestar general y síntomas respiratorios altos.
 - Las artralgias y la artritis son frecuentes en adultos, sobre todo en las mujeres.
- *Infección congénita*. La infección rubeólica congénita puede originar diversos defectos físicos, que por lo general afectan a los ojos (p. ej., cataratas), los oídos (p. ej., sordera) y el corazón (p. ej., estenosis de las arterias pulmonares).
 - Hasta 90% de las mujeres infectadas por el virus de la rubéola durante las primeras 11 semanas del embarazo darán a luz a un lactante con rubéola congénita.
 - La tasa de rubéola congénita es de 20% para las infecciones maternas adquiridas durante las primeras 20 semanas de embarazo.

Diagnóstico

Dadas las dificultades para el diagnóstico clínico de la rubéola, por lo general se utilizan las pruebas serológicas (para determinar la presencia de IgM o una elevación ≥ 4 tantos en el título de IgG).

- Si la muestra de IgM obtenida en los primeros cuatro días del exantema es negativa pero persiste la sospecha clínica, los análisis se deben repetir; por lo general, los títulos de anticuerpo IgM son positivos hasta por seis semanas.
- La rubéola congénita puede diagnosticarse mediante la detección de anticuerpos IgM aunque los títulos pueden ser negativos durante el primer mes, mediante el aislamiento del virus en frotis faríngeos, en la orina o en el líquido cefalorraquídeo; o mediante un título de IgG que no disminuye con la velocidad esperada de una dilución del doble por mes.
- En Estados Unidos, la detección sistemática de anticuerpos IgG contra la rubéola en las embarazadas es parte de la atención prenatal sistemática; se debe vacunar a las mujeres seronegativas después del parto.

Tratamiento

El tratamiento basado en los síntomas para las diversas manifestaciones, como fiebre y artralgias, es apropiado. No se dispone de tratamientos específicos de la rubéola.

Prevención

Hasta el año 2008, 66% de los países miembros de la Organización Mundial de la Salud habían recomendado incluir una vacuna con rubéola en los esquemas de vacunación sistemática en la infancia. Una dosis induce a la seroconversión en $\geq 95\%$ de las personas >1 año de edad y proporciona una inmunidad a largo plazo (potencialmente de por vida).

- Las mujeres embarazadas no deberían recibir la vacuna y el embarazo se debería evitar durante un mínimo de 28 días después de la vacunación.
- La Ig no evita la infección por el virus de la rubéola después de la exposición y por tanto no se recomienda como una profilaxis sistemática después de la exposición.

■ PAROTIDITIS

Definición y microbiología

La parotiditis es una infección viral transmisible, sistemática y aguda cuya característica más distintiva es la tumefacción de una o de las dos glándulas parótidas. Se debe al virus de la parotiditis, un paramixovirus no segmentado de cadena no codificante.

Epidemiología

Se estima una incidencia global de parotiditis de 100 a 1 000 casos por 100 000 de población por año en los países que no cuentan con los programas de vacunación nacional para la parotiditis. En Estados Unidos, hubo menos de 300 casos en 2001 debido a los altos grados de vacunación infantil.

- El periodo de incubación de la parotiditis es de ~ 19 días y el ser humano es el único hospedador natural.
- El virus de la parotiditis se transmite por secreciones respiratorias y fómites. Los pacientes pueden contagiar desde una semana antes hasta una semana después del inicio de los síntomas y son más contagiosos uno a dos días antes que comiencen los síntomas.

Manifestaciones clínicas

Hasta la mitad de las infecciones son asintomáticas u originan síntomas respiratorios no específicos. La parotiditis unilateral o bilateral que dura >2 días se presenta en 70 a 90% de las infecciones sintomáticas.

- Un pródromo que consiste en febrícula, malestar general, mialgias, cefalea y anorexia puede anteceder a la aparición de parotiditis y durar uno a siete días.
 - Por lo general, los pacientes con parotiditis tienen dificultades para comer, en la deglución o para hablar y pueden tener otalgia.
 - El edema glandular desaparece en la primera semana.
- La epididimoorquitis es la segunda manifestación más frecuente de parotiditis y se presenta en 15 a 30% de los casos en hombres pospúberes.
 - La orquitis, que se caracteriza por testículos dolorosos, hipersensibles y aumentados de tamaño, es bilateral en 10 a 30% de los casos y se resuelve al cabo de una semana.
 - La ooforitis (que se manifiesta por dolor abdominal bajo y vómito) ocurre en $\sim 5\%$ de las mujeres con parotiditis.
 - La esterilidad después de la parotiditis es infrecuente.

- Enfermedad sintomática del SNC (p. ej., meningitis aséptica) ocurre en <10% de los pacientes y por lo general cede espontáneamente.
 - En la pleocitosis del líquido cefalorraquídeo, suelen predominar los neutrófilos en las primeras 24 horas antes de ser reemplazados por los linfocitos en el segundo día.
 - En ocasiones, las parálisis de pares craneales originan secuelas permanentes, sobre todo sordera.
- Otras manifestaciones menos frecuentes de la parotiditis son pancreatitis, miocarditis, tiroiditis, nefritis y artritis. La parotiditis durante el embarazo no parece originar nacimientos prematuros, bajo peso al nacer o malformaciones fetales.

Diagnóstico

Por lo general, el diagnóstico de laboratorio se basa en la detección de antígenos virales o RNA en muestras clínicas (p. ej., frotis faríngeo, LCR, orina, líquido seminal) a través de la inmunofluorescencia o la PCR de transcripción inversa. Los análisis serológicos tienen utilidad limitada ya que se detecta IgM en <20% de los casos en pacientes inmunizados y a menudo, los títulos de IgG muestran fluctuaciones escasas entre las muestras de fase aguda y convaleciente.

Tratamiento

La parotiditis por lo general es una enfermedad benigna que se resuelve espontáneamente en la que el tratamiento sintomático y el de apoyo son muy útiles.

Prevención

Las recomendaciones actuales en Estados Unidos consisten en un esquema de vacunación de dos dosis, en el que la primera dosis se administra al año de edad o después y la segunda dosis por lo menos un mes después de la primera. Los brotes como los que ocurrieron en 2006 en Estados Unidos, Reino Unido y Canadá, demuestran que la inmunidad provocada por la vacuna no es de por vida.

■ INFECCIÓN POR PARVOVIRUS

Microbiología

Parvovirus B19 (B19V), un DNA virus de una sola cadena, sin envoltura que pertenece a la familia Parvoviridae, es el único miembro de esta familia que ha demostrado ser un patógeno humano.

Epidemiología

B19V infecta exclusivamente al ser humano, es endémico en todo el mundo y se transmite a través de la vía respiratoria. Hacia los 15 años de edad $\geq 50\%$ de los niños son seropositivos. De los pacientes ancianos, $>90\%$ tienen anticuerpo detectable.

Patogenia

B19V se replica en precursores eritroides, que están entre las escasas células que expresan el receptor de B19V, antígeno P de grupo sanguíneo (globósido). La infección origina una viremia de títulos altos y detiene la eritropoyesis. Cuando ocurre una respuesta de anticuerpo IgM e IgG, se reanuda la eritropoyesis normal.

Manifestaciones clínicas

La mayor parte de las infecciones por B19V son asintomáticas o están relacionadas con una enfermedad inespecífica leve.

- *Eritema infeccioso (quinta enfermedad)*. La principal manifestación de la enfermedad sintomática por B19V, el eritema infeccioso, se presenta como una febrícula ~7 a 10 días después de la exposición y un exantema facial “en mejilla abofeteada” (más frecuente en los niños) algunos días después. Dos o tres días después que aparece el exantema facial, un exantema macular reticular de forma de encaje puede diseminarse a las extremidades.
- *Síndrome de poliartropatía*. Las artralgias, por lo general simétricas y que afectan a las pequeñas articulaciones de las manos y a veces a los tobillos, las rodillas y las muñecas, ocurren en cerca de 50% de los adultos (con más frecuencia mujeres). La mayoría de los casos se resuelven en algunas semanas, pero algunos persisten por meses.
- *Crisis aplásica transitoria (TAC)*. Los pacientes con trastornos hemolíticos crónicos (p. ej., hemoglobinopatías, anemia hemolítica autoinmunitaria) pueden presentar una crisis aplásica con infección por B19V que puede ser letal. Presentan síntomas relacionados con una anemia grave.
- *Aplasia eritrocítica pura/anemia crónica*. Los pacientes inmunodeficientes pueden presentar anemia persistente con reticulocitopenia, concentraciones altas de DNA de B19V en suero y concentraciones nulas o bajas de IgG de B19V. B19V a veces produce un síndrome hemofagocítico.
- *Hidropesía fetal*: La infección por B19V durante el embarazo puede originar hidropesía fetal y/u óbito fetal. El riesgo de infección fetal transplacentaria es de ~30% y el riesgo de óbito (que ocurre sobre todo en las primeras etapas del segundo trimestre) es de 9%, aproximadamente. El riesgo de infección congénita es >1%.

Diagnóstico

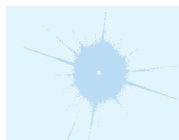
Por lo general, el diagnóstico en los pacientes inmunocompetentes se basa en la detección de anticuerpos IgM específicos de B19V, los cuales pueden detectarse al mismo tiempo que el exantema en el eritema infeccioso o hacia el día tres de la TAC.

- IgG específica de B19V es detectable hacia el séptimo día de la enfermedad y persiste de por vida.
- La detección de DNA de B19V mediante PCR cuantitativa debería utilizarse para diagnosticar TAC en etapa temprana o anemia crónica. En la infección aguda, la densidad de la viremia puede ser hasta $>10^{12}$ UI de DNA de B19V/ml de suero; por lo general, los pacientes con crisis aplásica transitoria o anemia crónica tienen $>10^5$ UI de B19V/ml.

TRATAMIENTO

Infección por parvovirus

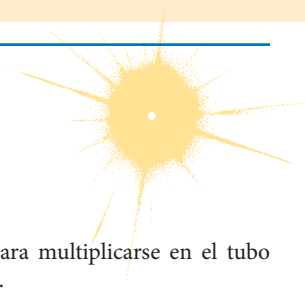
- El tratamiento de la infección por B19V generalmente es de apoyo o no se dispone de ninguno específico. Si es necesario, se debe tratar la crisis aplásica transitoria mediante transfusiones.
- En los pacientes que reciben inmunodepresores, el tratamiento se debe reducir en la medida de lo posible para permitir una respuesta inmunitaria. La inmunoglobulina IV (400 mg/kg al día durante cinco a 10 días) puede curar o mitigar la infección por B19V persistente en pacientes inmunodeprimidos.



Para detalles, ver Brown KE: Infecciones por parvovirus, cap. 184, pág. 1478; Moss WJ: Sarampión, cap. 192, pág. 1600; Zimmerman LA, Reef SE: Rubéola (sarampión alemán) cap. 193, pág. 1605; y Rubin S, Carbone KM: Parotiditis cap. 194, pág. 1608, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 112

Infecciones por enterovirus



MICROBIOLOGÍA

- Los enterovirus reciben su nombre por su capacidad para multiplicarse en el tubo digestivo, pero no causan gastroenteritis de manera típica.
- Los enterovirus comprenden 96 serotipos humanos: tres serotipos de poliovirus, 21 de coxsackie virus A, 6 de coxsackie virus B, 28 de ecovirus, enterovirus 68-71 y 34 enterovirus nuevos (empezando con el enterovirus 73) que se han identificado por medio de técnicas moleculares. En Estados Unidos, casi 50% de las infecciones enterovirales son causadas por coxsackie virus B1 y ecovirus 18, 9 y 6.

PATOGENIA

- Los estudios sobre las infecciones por poliovirus constituyen la base de nuestros conocimientos sobre la patogenia enterovírica.
- Después de ser ingerido, el virus de la poliomielitis 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) por vía hematógica o por diseminación directa a través de las vías nerviosas.
- El virus se halla presente en la sangre por tres a cinco días. Se desprende de la orofaringe por unas tres semanas y del tubo digestivo hasta 12 semanas después de la infección; los pacientes con hipogammaglobulinemia siguen eliminando el virus hasta por 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.
- Principalmente, la transmisión se realiza por vía fecal-oral, pero también se han descrito las transmisiones aérea y placentaria.
- El periodo de incubación varía de dos a 14 días, aunque suele ser menor de una semana. Los pacientes son más contagiosos poco antes o después de iniciados los síntomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Virus de la poliomielitis

Después de un periodo de incubación de tres a seis días, ~5% de los pacientes exhibe una infección leve (poliomielitis abortiva) caracterizada por fiebre, malestar general, faringitis, mialgias y cefalea que casi siempre se resuelve en tres días.

- *Infección asintomática*: >90% de las infecciones.
- 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. 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, sobre todo de las extremidades inferiores; con frecuencia se extiende hacia los músculos de 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 grave provoca colapso circulatorio.
 - La mayoría de los pacientes recupera la función, pero cerca de 66% sufre secuelas neurológicas residuales.
- *Poliomielitis por vacuna*: el riesgo de adquirir poliomyelitis después de la vacuna con el virus vivo, es de aproximadamente un caso por 2.5 millones de dosis y es ~2 000 veces más alto en los individuos inmunodeficientes.
- Síndrome pospoliomielitis: nueva aparición de debilidad entre 20 y 40 años después de la poliomyelitis. El comienzo es insidioso, el avance es lento y el periodo de meseta dura entre uno y 10 años.

Otros enterovirus

En Estados Unidos, cada año ocurren entre 5 y 10 millones de casos de infecciones sintomáticas por enterovirus distintas de la poliomyelitis. Más de 50% de las infecciones enterovirales que no son causadas por el virus de poliomyelitis son subclínicas.

- *Enfermedad febril inespecífica (gripe del verano)*: Los pacientes experimentan un cuadro agudo con fiebre, malestar general y cefalea; síntomas de las vías respiratorias superiores; náusea y vómito.
 - Esta enfermedad se resuelve en una semana.
 - Ocurre durante el verano y el principio del otoño.
- *Infección generalizada del recién nacido*: Por lo general, durante la primera semana de vida, los neonatos manifiestan una enfermedad similar a la septicemia bacteriana con fiebre, irritabilidad y letargia.
 - Algunas de sus complicaciones son miocarditis, hipotensión, hepatitis, coagulación intravascular diseminada, meningitis y neumonía.
 - El antecedente de un síndrome gripal reciente en la madre despierta la posibilidad de esta enfermedad.
- *Meningitis aséptica y encefalitis*: Los enterovirus constituyen la causa de 90% de los casos de meningitis aséptica entre niños y adultos jóvenes donde es posible identificar un microorganismo; entre 10 y 35% de los casos de encefalitis vírica son producidos por enterovirus.
 - Los pacientes manifiestan fiebre repentina aguda acompañada de escalofríos, cefalea, fotofobia, náuseas y vómito y en la exploración física exhiben meningismo. Algunas veces se acompañan de diarrea, erupción cutánea, mialgias, pleurodinia, miocarditis y herpangina. La encefalitis es mucho menos frecuente y por lo general es leve; el pronóstico es excelente en el paciente sano.
 - 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/ μ l. Tanto la glucosa como la concentración de proteínas en el LCR son normales.

- Los síntomas desaparecen en una semana, pero las anomalías del LCR persisten durante más tiempo.
- *Pleurodinia (enfermedad de Bornholm)*: estos pacientes manifiestan un cuadro agudo de fiebre acompañado de espasmos por dolor pleurítico (más frecuente en adultos) o dolor en la porción superior del abdomen (más frecuente en niños) que generalmente dura 15 minutos. La fiebre cede cuando el dolor desaparece.
 - La causa más frecuente es el virus Cocksackie 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 Cocksackie B) provocan hasta 33% de los casos de miocarditis aguda. Los pacientes manifiestan síntomas de las vías respiratorias superiores seguidos de fiebre, dolor torácico, disnea, arritmias y en ocasiones insuficiencia cardíaca congestiva.
 - Esta enfermedad es más frecuente en varones y recién nacidos (quienes padecen la variedad más grave), adolescentes y adultos jóvenes.
 - Algunas veces se ausculta un frote pericárdico y se observan anomalías 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*: Las causas más frecuentes son el virus Cocksackie A16 y el enterovirus 71. 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.
 - Esta enfermedad es muy contagiosa con un índice de casi 100% entre niños pequeños. Los síntomas desaparecen en una semana.
 - En 1998, una epidemia en Taiwán de enterovirus 71 se acompañó de alteraciones del SNC, miocarditis y hemorragia pulmonar. Murieron sobre todo niños ≤ 5 años.
- *Herpangina*: es una infección causada por virus Cocksackie A. Estos pacientes manifiestan fiebre, dolor de garganta, odinofagia 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 Cocksackie 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.

- Cuando el resultado es positivo en un líquido corporal que normalmente es estéril, como el líquido cefalorraquídeo (LCR) o suero, significa que existe infección.
- Los cultivos de heces fecales y faringe reflejan colonización.
- La serotipificación no suele ser útil desde el punto de vista clínico.
- La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite detectar a todos los serotipos que infectan al ser humano, con sensibilidad alta (70-100%) y especificidad (80%).
 - Es menos probable que el resultado de la PCR del LCR sea positivo cuando el paciente tiene más de tres días con meningitis o con infección por enterovirus 71.
 - La PCR del suero también es útil en los casos de infección diseminada.

TRATAMIENTO**Enterovirus**

- La mayor parte de las enterovirus desaparece espontáneamente, pero en los pacientes con defecto de la globulina y e infección crónica.
- Los glucocorticoides están contraindicados.

PREVENCIÓN Y ERRADICACIÓN

- 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 1 781 casos en el año 2009, ~80% 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 (OPV) como la de virus inactivos (IPV), 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.
 - La tasa de seroconversión subóptima en niños de países con bajos ingresos económicos, incluso después de dosis múltiples de OPV, contribuye a hacer más difícil la erradicación.
- En los países desarrollados se han adoptado los programas de vacunación infantil con virus inactivos.
 - 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 revisión detallada, ver Cohen JL: Enterovirus y reovirus, cap. 191, pág. 1593, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 113

Infecciones virales transmitidas por insectos y animales



RABIA

Microbiología

La rabia es una zoonosis que se transmite generalmente al ser humano por la mordedura de un animal rabioso y causada por el virus de la rabia –un virus de RNA no segmentado, no codificante y de una sola cadena que pertenece a la familia Rhabdoviridae. Cada reservorio animal alberga diferentes variantes del virus de la rabia.

Epidemiología

En todo el mundo la rabia canina produce alrededor de 55 000 fallecimientos humanos cada año, la mayor parte de ellos en Asia y África.

- En Estados Unidos y en la mayor parte de los demás países ricos en recursos, la rabia canina endémica se ha eliminado pero persiste en murciélagos, mapaches, zorrillos y zorros. En 2008, se confirmaron 6 841 casos de rabia animal en Estados Unidos.
- Los murciélagos (sobre todo los de pelo plateado y los pipistrela orientales) producen la mayoría de los casos humanos en Norteamérica, aunque es posible que no haya algún antecedente conocido de una mordedura por murciélago u otra exposición a murciélago.

Patogenia

El periodo de incubación puede fluctuar desde algunos días hasta >1 año pero por lo general es de 20 a 90 días. Durante la mayor parte de este periodo, el virus de la rabia está presente en la herida de la mordedura o cerca de la misma.

- El virus se une a los receptores de acetilcolina nicotínicos postsinápticos y se disemina en sentido centripeta a lo largo de los nervios periféricos hacia el SNC con una velocidad de hasta ~250 mm/día. El establecimiento de la infección en el SNC va acompañado de la diseminación centrifuga a lo largo de los nervios periféricos hacia los demás tejidos, incluidas las glándulas salivales, y de ahí que el virus sea excretado en la saliva de los animales rabiosos.
- El hallazgo patológico más característico en el sistema nervioso central es el *cuerpo de Negri*, una inclusión citoplásmica eosinofílica que consta de proteínas del virus de la rabia y RNA viral y que se localiza principalmente dentro de las células de Purkinje del cerebelo y en las neuronas piramidales del hipocampo.

Manifestaciones clínicas

Por lo general, la rabia se presenta como una encefalitis atípica sin pérdida del conocimiento; la enfermedad es difícil de reconocer después del inicio del coma. La rabia, que en general origina la muerte de la víctima pese al tratamiento intensivo, tiene tres fases.

- *Pródromo*. Los pacientes tienen fiebre, cefaleas, malestar general, náuseas, vómitos y ansiedad o agitación que duran de dos a 10 días. En 50 a 80% de los casos se observan

parestias, dolor o prurito cerca del punto de exposición (que por lo general ha cicatrizado para entonces) y es muy sugestivo de rabia.

- *Fase neurológica aguda.* Los pacientes presentan una forma encefalítica (furiosa) de rabia en 80% de los casos y una forma paralítica en 20%.
 - *Forma encefalítica.* Los pacientes presentan síntomas comunes a otras encefalitis virales (p. ej., fiebre, confusión, alucinaciones, combatividad y convulsiones) que duran de dos a 10 días. La disfunción autonómica es frecuente y consiste en hipersalivación, piel de gallina, arritmias cardíacas o priapismo.
 - Una característica distintiva de la rabia es la disfunción destacada del tronco del encéfalo en una etapa temprana que da por resultado hidrofobia y aerofobia (contracción involuntaria y dolorosa del diafragma y de los músculos accesorios de la respiración, laríngeos y faríngeos en respuesta a la deglución de líquido o la exposición a una corriente de aire).
 - La hipersalivación y la disfunción faríngea producen la formación de espuma característica en la boca.
 - El fallecimiento suele ocurrir al cabo de algunos días de la afectación del tronco del encéfalo. Si se proporciona un tratamiento de apoyo intensivo, las complicaciones tardías son insuficiencia cardiopulmonar, alteraciones del equilibrio hídrico (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética o diabetes insípida) y hemorragia de tubo digestivo.
 - *Forma paralítica.* Por motivos desconocidos, la debilidad muscular predomina pero las manifestaciones fundamentales de la encefalitis por la rabia no se presentan (hiperexcitabilidad, hidrofobia, aerofobia). La debilidad muscular suele comenzar en la extremidad que sufrió la mordedura y prosigue hacia la cuadriparesia.
- *Coma y muerte.* Aun con medidas de apoyo intensivas, el restablecimiento es infrecuente. La muerte por lo general ocurre al cabo de dos semanas.

Diagnóstico

En Norteamérica el diagnóstico suele considerarse relativamente tardío en la evolución clínica. La rabia se debe valorar en pacientes con encefalitis atípica aguda o parálisis flácida aguda (lo que incluye aquellos en los que se sospecha síndrome de Guillain-Barré).

- La mayor parte de las pruebas de laboratorio sistemáticas en la rabia son normales o inespecíficas; es importante valorar diagnósticos alternativos, potencialmente tratables.
- Las pruebas de laboratorio específicas negativas de la rabia antes de la muerte nunca descartan un diagnóstico de la enfermedad y puede ser necesario repetir las pruebas después de un intervalo para la confirmación diagnóstica.
 - En el paciente no inmunizado previamente, los anticuerpos neutralizantes en el suero contra el virus de la rabia son diagnósticos, pero pueden no presentarse hasta una etapa tardía de la evolución de la enfermedad. La presentación de anticuerpos específicos del virus de la rabia en el líquido cefalorraquídeo indica encefalitis por rabia, sea cual sea el estado de inmunización.
 - La PCR-transcripción inversa (PT-PCR) permite detectar el virus en muestras de saliva reciente, líquido cefalorraquídeo y tejidos cutáneos y cerebrales.
 - Las pruebas de anticuerpo fluorescente directas son muy sensibles y específicas y pueden aplicarse a las muestras de tejido cerebral o de biopsia de la piel de la nuca (donde se halla el virus en los nervios cutáneos en la base de los folículos pilosos).

TRATAMIENTO

Rabia

El tratamiento es paliativo y de apoyo. No hay tratamiento establecido para la rabia.

Prevención

Generalmente, la rabia es mortal pero casi siempre es evitable con la profilaxis apropiada después de la exposición durante el periodo de incubación. Sólo siete pacientes han sobrevivido a la infección por el virus de la rabia y sólo uno de ellos no había recibido la vacuna contra el virus antes del inicio de la enfermedad.

- En la [figura 113-1](#) se ilustra un algoritmo para la profilaxis contra la rabia después de la exposición.
 - El tratamiento de la herida local (p. ej., lavado minucioso, desbridamiento de tejido devitalizado) puede reducir considerablemente el riesgo de rabia.
 - Todos los pacientes no vacunados previamente deberían recibir inmunoglobulina contra la rabia humana (RIG, 20 UI/kg; 40 UI/kg para la RIG equina) en un rango no mayor a 7 días después de la primera dosis de la vacuna. Toda la dosis debe infiltrarse en el lugar de la mordedura; si no es anatómicamente factible, se debe administrar RIG residual por vía intramuscular en una zona distante.
 - La vacuna contra la rabia de virus vivos inactivados (1 ml IM en la región deltoidea) se debe administrar lo más pronto posible y repetirse en los días 3, 7 y 14 en los pacientes no vacunados previamente; los que ya se han vacunado precisan dosis de reforzamiento sólo en los días 0 y 3.
- A veces, la profilaxis previa a la exposición se administra a personas con alto riesgo (incluidos algunos viajeros a zonas endémicas para la rabia). Se administra un esquema de vacunación primaria en los días 0, 7 y 21 o 28.

■ INFECCIONES CAUSADAS POR VIRUS TRANSMITIDOS POR ARTRÓPODOS Y ROEDORES**Microbiología y patogenia**

La mayor parte de los virus zoonóticos sólo infectan y producen la enfermedad en forma incidental en el ser humano; hay sólo algunos microorganismos que son propagados con regularidad entre los seres humanos por los artrópodos.

- Los virus *Arenaviridae*, *Bunyaviridae* y *Flaviviridae* – todos de RNA – figuran entre las principales familias de los que se transmiten por artrópodos y roedores.
- Los virus transmitidos por artrópodos infectan al vector después de alimentarse de sangre de un vertebrado virémico; luego de diseminarse a través del vector y llegar finalmente a las glándulas salivales, los virus pueden transmitirse a otro vertebrado al alimentarse de sangre.
- El ser humano se infecta con virus transmitidos por roedores mediante la inhalación de aerosoles que los contienen y a través del contacto estrecho con roedores crónicamente infectados y sus excrementos.

Manifestaciones clínicas

La infección suele ser leve; cuando la enfermedad ocurre, por lo general se manifiesta mediante uno de cuatro síndromes clínicos que a veces se superponen: fiebre y mialgia, encefalitis, artritis y exantema o fiebre hemorrágica (HF).

Fiebre y mialgias Este es el síndrome más frecuente relacionado con los virus zoonóticos. Es característico que los pacientes tengan un inicio agudo de fiebre, mialgias intensas,

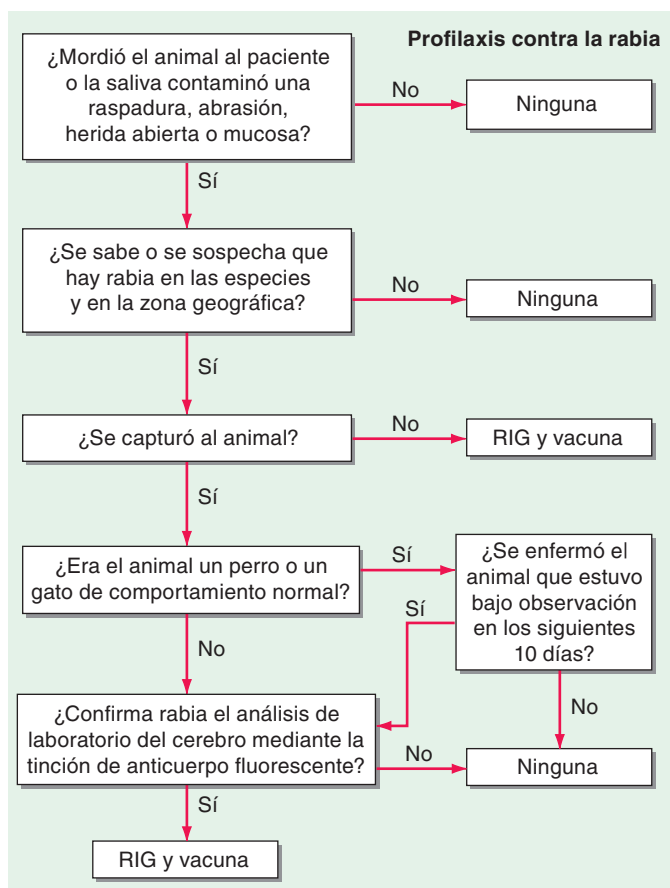


FIGURA 113-1 Algoritmo para la profilaxis contra la rabia después de la exposición. RIG, inmunoglobulina de la rabia. [De L Corey, en Harrison's Principles of Internal Medicine, 15 ed. E Braunwald et al (eds): New York, McGraw-Hill, 2001, adaptada con autorización.]

malestar general y cefalea. El restablecimiento completo es habitual después de dos a cinco días de iniciada la enfermedad. Los siguientes son ejemplos importantes.

- *Coriomeningitis linfocítica (LCM)*. Es transmitida por ratones y hámsteres mascotas infectados crónicamente a través de aerosoles de excrementos y secreciones. Alrededor de una cuarta parte de los pacientes infectados cursa una fase febril con duración de tres a seis días, una remisión breve y luego fiebre recidivante, cefaleas, náuseas, vómitos y signos meníngeos que duran una semana, aproximadamente.
 - Otras manifestaciones consisten en alopecia transitoria, artritis, faringitis, tos, exantema maculopapular y orquitis.
 - Las mujeres embarazadas pueden tener una infección leve y no obstante transmitir el virus al feto, el cual puede presentar hidrocefalia y coriorretinitis.

- El diagnóstico se ha de tomar en cuenta cuando un adulto tiene meningitis aséptica y cualesquiera de los siguientes datos: temporada de otoño, un pródromo febril muy notable, una baja concentración de glucosa en el líquido cefalorraquídeo o cifras de células mononucleares en el líquido cefalorraquídeo $>1\,000/\mu\text{L}$.
- La viremia de LCM es más factible en la fase febril inicial de la enfermedad. La coriomeningitis linfocítica también se puede diagnosticar mediante ELISA para captura de IgM en el suero o en el LCR o mediante RT-PCR del líquido cefalorraquídeo.
- **Dengue.** Los cuatro serotipos de virus del dengue son transmitidos por el mosquito *Aedes aegypti*, el cual también es un vector de la fiebre amarilla. Después de un periodo de incubación de dos a siete días, los pacientes presentan fiebre, cefalea, dolor retroorbitario, dorsalgia, mialgias intensas (fiebre quebrantahuesos), adenopatía, vesículas en el paladar y congestión de las escleróticas, de inicio súbito.
 - La enfermedad suele durar una semana y a menudo aparece un exantema maculopapular cerca del tiempo de la defervescencia.
 - Una segunda infección con un serotipo del dengue diferente puede originar fiebre hemorrágica del dengue (DHF; véase adelante “Fiebre hemorrágica”).
 - El diagnóstico se establece mediante ELISA de IgM o pruebas serológicas pares durante el restablecimiento o mediante la detección de antígeno con ELISA o RTP-PC en la fase aguda. El virus se aísla fácilmente de la sangre durante la fase aguda mediante la inoculación de los mosquitos o el cultivo celular del mosquito. Puede documentarse leucopenia, trombocitopenia y un aumento de las concentraciones de aminotransferasa en suero.

Encefalitis Hay una gran variabilidad en la proporción de la enfermedad clínica a asintomática, la tasa de mortalidad y los efectos residuales dependiendo del virus causante (**cuadro 113-1**). El paciente por lo general presenta un pródromo de síntomas inespecíficos que va seguido rápidamente de cefalea, signos meníngeos, fotofobia y vómitos; la afectación de las estructuras más profundas origina letargia, disfunciones cognitivas, signos neurológicos focales y estado de coma. Por lo general, la encefalitis aguda dura de algunos días a dos a tres semanas y el restablecimiento puede ser lento e incompleto. Las causas tratables de encefalitis se deben descartar con rapidez (p. ej., HSV). A continuación se describen algunos ejemplos importantes de encefalitis por arbovirus.

- **Encefalitis japonesa.** Esta infección se presenta en toda Asia y en las islas del Pacífico occidental. Además de la encefalitis, la neuronopatía raquídea y motora puede documentarse. Se dispone de una vacuna eficaz (que en condiciones ideales se administra en los días 0, 7 y 30) y se utiliza en viajeros de verano a las zonas rurales de Asia, donde el riesgo puede ser de hasta 2.1 casos por 10 000 por semana.
- **Encefalitis del Nilo occidental.** La infección por el virus del Nilo occidental suele ser una enfermedad leve o asintomática que puede causar meningitis aséptica o encefalitis y que se presenta en todo el hemisferio occidental. La encefalitis, las secuelas graves y la muerte de los pacientes son más frecuentes en los ancianos, los diabéticos y los hipertensos así como en aquellos con enfermedad previa del sistema nervioso central. Las manifestaciones clínicas infrecuentes son coriorretinitis y parálisis flácida.
- **Encefalitis equina oriental.** La EEE ocurre principalmente en focos endémicos a lo largo de la costa oriental de Estados Unidos durante el verano y a principios del otoño. La EEE es una de las enfermedades por arbovirus más graves y se caracteriza por el inicio y la evolución rápida, el alto riesgo de mortalidad y las secuelas frecuentes. La pleocitosis es frecuente con predominio de PMN en el líquido cefalorraquídeo en los primeros tres días de iniciada la enfermedad.

CUADRO 113-1 Características destacadas de la encefalitis por arbovirus

Virus	Ciclo natural	Período de incubación, días	Número de casos anual	Proporción de casos a infección	Edad de casos	Tasa de mortalidad de casos,%	Secuelas
La Crosse	<i>Aedes triseriatus</i> —ardilla listada (componente transovariático en el mosquito también es importante)	~3–7	70 (EUA)	<1:1 000	<15 años	<0.5	Convulsiones recidivantes en ~10%; disfunciones graves en casos raros; disminución del rendimiento escolar y cambio en la conducta sospechoso en una pequeña proporción
San Luis	<i>Culex tarsalis</i> , <i>C. pipiens</i> , <i>C. quinquefasciatus</i> —aves	4–21	85, con centenas a millares en años epidémicos (EUA)	<1:200	Casos más leves en los jóvenes; casos más graves en adultos >40 años, sobre todo en los ancianos	7	Frecuente en ancianos
Japonés	<i>Culex tritaeniorhynchus</i> —aves	5–15	>25 000	1:200–300	Todas las edades, niños en zonas muy endémicas	20–50	Frecuente (aproximadamente la mitad de los casos); puede ser grave
Nilo occidental	Mosquitos <i>Culex</i> —aves	3–6	¿?	Muy bajo	Principalmente los ancianos	5–10	Infrecuente
Europa del centro	<i>Ixodes ricinus</i> —roedores, insectívoros	7–14	Millares	1:12	Todas las edades; más leve en los niños	1–5	20%

(continúa)

CUADRO 113-1 Características destacadas de la encefalitis por arbovirus (Continuación)

Virus	Ciclo natural	Período de incubación, días	Número de casos anual	Proporción de casos a infección	Edad de casos	Tasa de mortalidad de casos, %	Secuelas
Primavera-verano en Rusia	<i>I. persulcatus</i> –roedores, insectívoros	7–14	Centenares	—	Todas las edades, más leve en los niños	20	Aproximadamente la mitad de los casos; a menudo graves; parálisis del cinturón de la extremidad
Powassan	<i>I. cookei</i> –mamíferos silvestres	~10	~1 (EUA)	—	Todas las edades; alguna preferencia por los niños	~10	Frecuente (aproximadamente la mitad de los casos)
Equino oriental	<i>Culiseta melanura</i> –aves	~5–10	5 (EUA)	1:40 (adulto) 1-17 (niños)	Todas las edades; predilección por los niños	50–75	Frecuente
Equino occidental	<i>Culex tarsalis</i> –aves	~5–10	~20 (EUA)	1:1 000 (adultos) 1:50 (niños) 1:1 (lactantes)	Todas las edades; preferencia por los niños <2 años de edad (aumento de la mortalidad en ancianos)	3–7	Frecuente sólo en lactantes <1 año de edad
Equino venezolano (epidémico)	Desconocido (múltiples especies de mosquitos y caballos en epidemias)	1–5	¿?	1:250 (adultos) ~1:25 (niños)	Todas las edades; preferencia por los niños	~10	—

Artritis y exantema Los alfavirus son causas frecuentes de artritis verdadera que se acompaña de una enfermedad febril y un exantema maculopapular. Son ejemplos los siguientes.

- *Virus de Sindbis*. Se localiza en Europa del norte y los estados independientes de la ex Unión Soviética. Este virus produce un exantema maculopapular que a menudo forma vesículas en el tronco y las extremidades. La artritis de este trastorno es multiarticular, migratoria e incapacitante y la fase aguda se resuelve al cabo de algunos días; las artralgias pueden persistir durante meses o años.
- *Virus de Chikungunya*. Este virus que se localiza en África y Asia rural produce la aparición súbita de fiebre, artralgias graves, poliartritis migratoria que afecta principalmente a las articulaciones pequeñas y un exantema que comienza junto con la defervescencia en el día dos a tres de la enfermedad.
- *Virus del río Ross*. Este virus es causa de poliartritis epidémica en Australia y en las islas del Pacífico oriental y produce un exantema y afectación articular persistente, por lo general sin que se presenten otros síntomas generales. Debido a la artralgia, sólo alrededor de 50% y 10% de los pacientes pueden reanudar las actividades normales en un lapso de cuatro semanas y tres meses, respectivamente.

Fiebre hemorrágica El síndrome de fiebre hemorrágica viral es una gama de hallazgos originados por la inestabilidad vascular y la disminución de la integridad de los vasos. Todos los síndromes de fiebre hemorrágica comienzan súbitamente con fiebre y mialgias y pueden avanzar a la postración intensa, cefaleas, mareos, fotofobia, dolor abdominal o torácico, anorexia y alteraciones digestivas. En la exploración física inicial, hay congestión conjuntival, hipersensibilidad muscular o abdominal dolorosa en la palpación, hipotensión, petequias y edema periorbitario. Los análisis de laboratorio por lo general revelan incremento de las concentraciones séricas de aminotransferasa, proteinuria y hemoconcentración. El choque, la hemorragia multifocal y la afectación del sistema nervioso central (encefalopatía, estado de coma, convulsiones) son signos de pronóstico desfavorable. El reconocimiento en una fase temprana es importante; se pueden instaurar las medidas de apoyo apropiadas y, en algunos casos, el tratamiento específico del virus.

- *Fiebre de Lassa*. La fiebre de Lassa es endémica y epidémica en África occidental y es causada por un virus transmitido por roedores; tiene un inicio más gradual que otros síndromes de fiebre hemorrágica. La hemorragia se pone de manifiesto en 15 a 30% de los casos. A menudo se observa un exantema maculopapuloso en pacientes de tez clara con fiebre de Lassa.
 - Las mujeres embarazadas tienen tasas de mortalidad más altas y la tasa de mortalidad fetal es del 92% en el último trimestre.
 - Se deben valorar los pacientes con viremia de alto riesgo o con una concentración sérica de aspartato aminotransferasa >150 UI/ml que tienen un incremento del riesgo de muerte; y la administración de ribavirina (32 mg/kg IV por una dosis, seguidos de 16 mg/kg cada seis horas durante cuatro días y luego 8 mg/kg cada ocho horas durante seis días) parece reducir este riesgo.
- *Síndromes de fiebre hemorrágica sudamericana* (Argentina, Bolivia, Venezuela, Brasil). Estos síndromes se parecen a la fiebre de Lassa; sin embargo, son frecuentes la trombocitopenia, la hemorragia y la disfunción del sistema nervioso central.
 - El tratamiento con anticuerpos pasivos para la fiebre hemorrágica argentina es eficaz y se dispone de una vacuna efectiva.
 - La ribavirina quizá sea eficaz en síndromes de fiebre hemorrágica sudamericana.
- *Fiebre del valle del Rift*. Aunque el virus de la fiebre del Valle del Rift suele producir fiebre y mialgias, la HF puede presentarse con afectación hepática prominente, insuficiencia renal y probablemente coagulación intravascular diseminada (DIC).

- La vasculitis retiniana puede presentarse en ~10% de las infecciones por lo demás leves y la vista de los pacientes puede presentar alteraciones permanentes.
- No hay ningún tratamiento demostrado para la fiebre del valle del Rift. Se están realizando estudios en torno a una vacuna de virus vivos atenuados.
- **HF con síndrome renal.** En Europa, esta entidad muy a menudo es causada por el virus de Puumala (reservorio de roedor, el topillo rojo) y en Asia por el virus de Hantaan (reservorio roedor, el ratón de campo listado).
 - Los casos graves de fiebre hemorrágica con síndrome renal causados por el virus de Hantaan evolucionan en etapas identificables: la etapa *febril* con mialgias, que dura tres o cuatro días; la etapa de *hipotensión*, que a menudo se asocia a choque y que dura desde algunas horas hasta 48 horas; la etapa *oligúrica* con insuficiencia renal, que dura 3 a 10 días; y la etapa *poliúrica* con diuresis e hipostenuria.
 - Las infecciones por el virus Puumala producen un cuadro clínico muy atenuado pero la misma presentación general.
 - El análisis ELISA para captura de IgM es positivo en los primeros dos días después de la hospitalización y confirma el diagnóstico.
 - Lo importante del tratamiento es la conducta expectante del choque y la insuficiencia renal. La ribavirina reducirá las tasas de mortalidad y morbilidad en los casos graves cuando se inicia el tratamiento en los primeros cuatro días de la enfermedad.
- **Síndrome pulmonar por Hantavirus (HPS).** Después de un pródromo de ~3 a 4 días, los pacientes entran en una fase cardiopulmonar caracterizada por taquicardia, taquipnea e hipotensión leve. En las siguientes horas, la enfermedad rápidamente puede avanzar a la hipoxemia grave y a la insuficiencia respiratoria; la tasa de mortalidad es de ~30 a 40% con un tratamiento satisfactorio. Los pacientes que sobreviven los primeros dos días de la hospitalización suelen restablecerse sin secuelas.
 - La enfermedad está vinculada con la exposición a roedores. El virus sin nombre infecta al ratón venado y es el virus más importante como causa de HPS en Estados Unidos.
 - La trombocitopenia (una clave temprana importante), la hemoconcentración, la proteinuria y la hipoalbuminemia son características.
 - Las pruebas de IgM en el suero de fase aguda pueden brindar resultados positivos, incluso durante la etapa prodrómica y permiten confirmar el diagnóstico. Por lo general, la RT-PCR de los coágulos sanguíneos o del tejido produce un resultado positivo en los primeros siete a nueve días de la enfermedad.
 - El tratamiento es inespecífico y precisa el tratamiento respiratorio intensivo y otras medidas de apoyo.
- **Fiebre amarilla.** Fue una causa de epidemias importantes y produce un síndrome de HF característico con necrosis hepática prominente, con más frecuencia en las zonas urbanas de Sudamérica y África. Los pacientes tienen viremia durante tres a cuatro días y pueden presentar ictericia, hemorragia, vómito oscuro, anuria y delirio terminal. La vacunación de los visitantes de zonas endémicas y el control del mosquito vector *A. aegypti* evitan la enfermedad.
- **Fiebre hemorrágica del dengue (DHF)/síndrome de choque del dengue (DSS).** La infección previa por un serotipo del virus del dengue heterólogo puede desencadenar anticuerpos no protectores y agravar la enfermedad si los pacientes se reinfectan. En los casos leves, ocurre letargia, trombocitopenia y hemoconcentración dos a cinco días después de la fiebre del dengue característica, por lo general en el periodo de defervescencia. En los casos graves, ocurre choque franco con cianosis, hepatomegalia, ascitis y derrames pleurales así como hemorragia del tubo digestivo.

- El riesgo disminuye considerablemente después de los 12 años de edad; la DHF y el DSS son más frecuentes en mujeres que en hombres, más graves en blancos que en negros y más frecuentes en personas bien nutridas que en las desnutridas.
- Con una buena atención, la tasa de mortalidad global tiene un mínimo de 1%. El control de *A. aegypti*, el mosquito vector es la clave para controlar la enfermedad.

■ INFECCIONES POR LOS VIRUS DEL ÉBOLA Y DE MARBURGO

Microbiología

La familia Filoviridae contiene dos géneros, *Marburgvirus* y *Ebolavirus*, que consisten en virus de RNA de una sola cadena no codificantes. El virus del Ébola consta de cinco especies denominadas por el lugar original donde se reconocieron.

- Con la excepción del virus de Reston (un virus del Ébola), todos los Filoviridae son virus africanos que producen enfermedad grave con tasas altas de mortalidad.
- Tanto el virus de Marburgo como el virus del Ébola son patógenos de nivel 4 de bioseguridad debido a la alta tasa de mortalidad por la infección y la infecciosidad de estos microorganismos en aerosol.

Epidemiología

El virus de Marburgo fue identificado inicialmente en 1967; en 2004-2005, ocurrió una epidemia del virus en Angola con más de 250 casos y una tasa de mortalidad de casos de 90%. El virus del Ébola se identificó inicialmente en 1976 y se lo ha relacionado con varias epidemias de fiebre hemorrágica grave; la tasa de mortalidad fluctúa de 50 a 90%, lo que depende de la especie.

- La transmisión humano a humano ocurre, pero los estudios epidemiológicos no han logrado producir pruebas de un rol importante (como el documentado en la enfermedad de los monos por Ébola) de las partículas en el aire en la enfermedad por Ébola humana.
- Se desconoce el reservorio pero hoy las conjeturas se centran en los murciélagos.

Patogenia

Los dos virus se reproducen bien prácticamente en todos los tipos de células y la replicación viral se acompaña de necrosis celular. La infección aguda se asocia a altas concentraciones del virus y el antígeno viral en la circulación. Los casos mortales se relacionan con la falta de una respuesta de anticuerpo, pero el restablecimiento clínico probablemente es mediado por la respuesta inmunitaria celular ya que el plasma de fase convaleciente no confiere protección.

Manifestaciones clínicas

Después de un periodo de incubación de siete a 10 días, los pacientes presentan fiebre, cefalea grave, mialgias, náuseas, vómitos, diarrea, postración y depresión del estado mental de inicio brusco.

- Puede aparecer un exantema maculopapular en los días cinco a siete y va seguido de descamación. A veces se presenta hemorragia en este periodo y es evidente en cualquier zona mucosa y hacia la piel.
- La fiebre puede experimentar defervescencia después de 10 a 12 días y el paciente finalmente se restablece.
- La recrudescencia y la infección bacteriana secundaria pueden ocurrir.
- La leucopenia es frecuente en las primeras etapas y va seguida de neutrofilia. La trombocitopenia, la transaminitis y la ictericia son frecuentes.

Diagnóstico

Se pueden documentar altas concentraciones de virus en la sangre mediante el análisis ELISA para la detección de antígeno, aislamiento del virus o RT-PCR. Se pueden detectar anticuerpos en los pacientes que se restablecen.

TRATAMIENTO Infecciones por los virus del Ébola y de Marburgo

- No se dispone de ningún tratamiento específico de virus y las medidas de apoyo pueden no ser tan útiles como se haya esperado.
- Los estudios en los monos Rhesus indican que el tratamiento con un inhibidor del factor VIIIs/factor de los tejidos o con proteína C activada puede mejorar las tasas de supervivencia.
- Las precauciones de enfermería de barrera disminuyen considerablemente la diseminación de los filovirus.



Para una revisión detallada, véase Jackson AC: Rabia y otras infecciones por rhabdovirus, cap. 195, pág. 1611; Peters CJ: Infecciones causadas por virus transmitidos por artrópodos y roedores, cap. 196, pág. 1617; y Peters CJ: virus de Marburgo y del Ébola, cap. 197, pág. 1633, en Harrison, Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 114

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 189-1 y 189-2, págs. 1506 y 1507, en HPMI-18). Desde el punto de vista práctico, el médico debe considerar la infección por VIH como un espectro de trastornos que varían desde la infección primaria, con o sin el síndrome agudo por VIH, hasta la infección asintomática y la enfermedad avanzada.

■ ETIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

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. Estos virus se transmiten por contacto sexual; por

la transfusión de sangre o productos hematológicos contaminados, cuando se 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 VIH tienen un riesgo profesional confirmado, aunque pequeño, de contraer la infección. El riesgo de que un profesional de la salud transmita VIH a sus pacientes a través de un procedimiento cruento es muy bajo.

■ EPIDEMIOLOGÍA

Hasta el 1 de enero del año 2010, en Estados Unidos se habían diagnosticado aproximadamente 1 108 611 casos acumulados de SIDA; el número de muertes por SIDA alcanzó 600 000. Sin embargo, la mortalidad por SIDA ha disminuido mucho en los últimos 10 años, principalmente por el uso de antirretrovirales potentes. Hasta el primero de enero del año 2010, en Estados Unidos vivía 1.1 millones de personas con VIH. Cerca de 21% de estas personas desconoce su propia infección. Se calcula que en Estados Unidos cada año se infectan 56 000 personas más; esta cifra ha permanecido estable cuando menos durante 15 años (fig. 189-12, p. 1518, en HPMT-18). Entre los adultos y adolescentes recién diagnosticados con SIDA en el año 2009, ~76% fueron hombres y 24% mujeres. De los nuevos diagnósticos de VIH/SIDA entre hombres, 75% era secundario a contacto sexual entre varones, ~14% a contacto heterosexual y ~8% al uso de drogas intravenosas. Entre las mujeres, ~85% era causado por contacto heterosexual y ~15% a la inyección de drogas intravenosas (figs. 189-13 y 189-14, p. 1519, en HPMT-18). La infección por VIH/SIDA es una pandemia mundial, principalmente en los países subdesarrollados. A finales del año 2009, el número calculado de casos de infección por VIH en el mundo era de ~33.3 millones, 66% en el África subsahariana; ~50% de los casos en mujeres y 2.5 millones en niños. En el año 2009 se contrajeron 2.6 millones de infecciones nuevas por VIH en el mundo y hubo 1.8 millones de muertes (fig. 189-10, p. 1517, en HPMT-18).

■ 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 linfocitos T se define desde el punto de vista fenotípico por la expresión en su superficie celular, de la molécula CD4, 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+.

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 sitio principal donde se ubica y propaga la infección por VIH es el sistema linfóide. El tejido linfático del intestino tiene una función primordial en el establecimiento de la infección por 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 retroviral agudo”, enfermedad similar a la mononucleosis (véase más adelante). Esta fase es importante porque el virus se disemina hacia el tejido linfoide y otros órganos en el cuerpo y finalmente es contenida parcialmente por una respuesta inmunitaria específica contra el VIH.

Establecimiento de la infección crónica y persistente

A pesar de la potente respuesta inmunitaria 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 linfocitos T CD4+ desciende de manera gradual pero manifiesta muy pocos signos y síntomas clínicos; sin embargo, casi siempre es posible identificar multiplicación viral al medir la viremia plasmática y demostrar que el virus se multiplica en el tejido linfoide. El nivel de viremia constante (llamado *concentración viral o carga viral*) tiene consecuencias importantes para el diagnóstico en cuanto al avance del SIDA entre ~6 meses a un año después de la infección; los individuos con una concentración viral reducida entre seis meses y un año después de la infección padecen SIDA con mayor lentitud que aquellos cuya carga viral es más alta en ese mismo momento (fig. 189-22, pág. 1524, en HPMT-18).

Avance de la enfermedad por VIH

Después de un tiempo (a menudo de años), el recuento de linfocitos T CD4+ desciende a una cifra crítica (~200/ml) en los pacientes que no reciben tratamiento o en aquellos cuyo régimen terapéutico no ha detenido la multiplicación viral (véase más adelante), y estos pacientes son propensos a sufrir infecciones oportunistas. El diagnóstico de SIDA se establece al encontrar un recuento de linfocitos T CD4+ <200/ μ l o una de las infecciones oportunistas que definen al SIDA. En estos pacientes, la reducción de la concentración viral por medio de un tratamiento eficaz con antirretrovirales, en especial manteniendo la carga viral plasmática en menos de 50 copias de RNA/ml, incluso en individuos con una cuenta reducida de linfocitos T CD4+, aumenta la supervivencia, incluso cuando la cuenta de linfocitos T CD4+ no se eleva mucho después del tratamiento.

■ ANOMALÍAS INMUNITARIAS EN LA ENFERMEDAD POR VIH

En los pacientes con infección por VIH se ha observado una gran variedad de anomalías inmunitarias las que provocan diversos grados de inmunodeficiencia. Éstas comprenden defectos tanto cuantitativos como cualitativos en la función de los linfocitos, monocitos/macrófagos y linfocitos citolíticos (NK). También se han observado fenómenos autoinmunitarios en las personas con infección por 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 189-6, pág. 1535 y fig. 189-26, pág. 1536, en HPMT-18). Las respuestas humorales comprenden anticuerpos con actividad enlazadora y neutralizante con 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-1 α y MIP-1 β . 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.

■ DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIH

El diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH depende de la posibilidad de demostrar la presencia de anticuerpos contra el VIH, la detección del VIH o de uno de sus componentes.

La prueba tradicional de detección en la infección por VIH es encontrar anticuerpos contra VIH, utilizando un enzimoimmunoanálisis (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 114-1](#) se muestran los principios para utilizar estas pruebas serológicas en el diagnóstico de la infección por VIH.

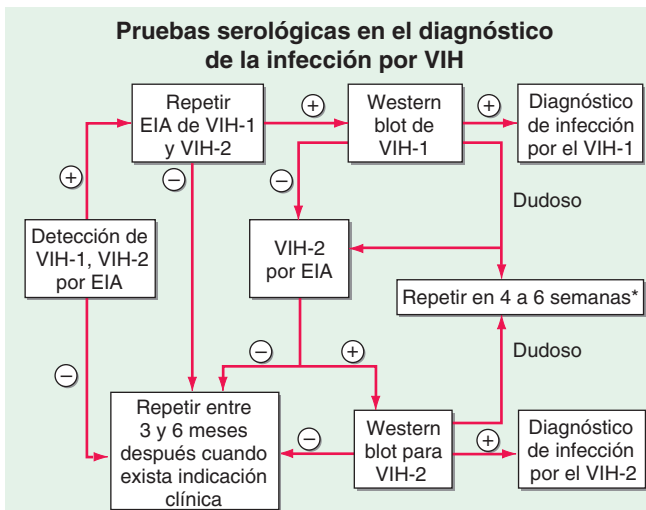


FIGURA 114-1 Algoritmo para utilizar las pruebas serológicas en el diagnóstico de la infección por el VIH-1 o VIH-2. *El resultado dudoso de la inmunoelectrotransferencia (Western blot) entre 4 y 6 semanas después, reduce la probabilidad de infección por el VIH. Sin embargo, se debe repetir en dos ocasiones a intervalos de tres meses para descartarla. Otra opción es buscar el antígeno p24 de VIH-1 o RNA del VIH. EIA, enzimoimmunoanálisis.

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. Serán positivas al principio de la infección y normalmente serán positivas 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 VIH

Una parte importante de la valoración sistemática y vigilancia del individuo con infección por VIH es el recuento de linfocitos T CD4+ y la concentración plasmática de RNA de VIH. Por lo general el recuento de linfocitos T CD4+ es un indicador aceptado de inmunocompetencia en los pacientes infectados por VIH y existe una relación cercana entre la cantidad de linfocitos T CD4+ y las manifestaciones clínicas de SIDA (fig. 189-32, pág. 1541, en HPMT-18). Los pacientes con un recuento de linfocitos T CD4+ <200/ml son quienes tienen mayor riesgo de padecer infección por *Pneumocystis jiroveci*, mientras que los pacientes con un recuento de linfocitos T CD4+ <50/μl son los que tienen mayor riesgo de sufrir una infección por citomegalovirus y por *Mycobacterium avium intracellulare*. El recuento de linfocitos T CD4+ se debe realizar en el momento del diagnóstico y de ahí en adelante cada tres a seis meses (si la cantidad está descendiendo, el estudio se realiza con mayor frecuencia). De acuerdo con la mayor parte de las normas clínicas, un recuento de linfocitos T CD4+ <500/μl constituye indicación suficiente para iniciar el tratamiento con antirretrovirales. Si bien la cantidad de linfocitos 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 linfocitos 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 antirretroviral (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 antirretrovirales se establece por medio de pruebas genotípicas o fenotípicas. En manos expertas, las pruebas de resistencia para seleccionar un esquema antirretroviral nuevo cuando falla el actual provocan un descenso ~0.5 log mayor de la carga viral 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. En seguida se resumen las características clínicas y las fases de la infección por el VIH (véase el [cap. 189](#), HPMT-18).

Síndrome (retroviral) 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.

CUADRO 114-1 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.

Las características clínicas son múltiples ([cuadro 114-1](#)), duran entre una y dos semanas y desaparecen espontáneamente cuando se forma la respuesta inmunitaria contra el VIH y la carga viral 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.

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 viral activa avanza durante este periodo asintomático y el recuento de linfocitos 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 VIH. En general, el espectro de esta enfermedad cambia conforme disminuye el recuento de linfocitos T CD4+. Las complicaciones más graves y peligrosas de la infección por VIH ocurren en pacientes con linfocitos T CD4+ <200/μl. 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 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 antirretrovirales y profilaxis primaria y secundaria. A continuación se resumen los principales síndromes clínicos que se observan durante la fase sintomática de la infección por 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:** el más frecuente es el trastorno neurocognitivo asociado al VIH (HAND); otras complicaciones neurológicas son infecciones oportunistas, linfoma primario del SNC, sarcoma de Kaposi del SNC, meningitis aséptica, mielopatía, neuropatía periférica y miopatía.
- **Infecciones secundarias:** Los microorganismos infecciosos secundarios más comunes incluyen *P. jiroveci* (neumonía), citomegalovirus (coriorretinitis, colitis, neumonitis, inflamación de las glándulas suprarrenales), *Candida albicans* (moniliasis bucal, esofagitis), *M. avium intracellulare* (infección circunscrita o diseminada), *M. tuberculosis* (pulmonar o diseminada), *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* (diarrea), JC virus (leucoencefalopatía multifocal progresiva), bacterias patógenas (neumonía, sinusitis, dérmica).
- **Neoplasias secundarias:** sarcoma de Kaposi (cutáneo y visceral, evolución más fulminante que en los pacientes sin el VIH), linfoma (de células B primarias, puede ser de SNC o sistémico)
- **Otras enfermedades:** en los pacientes infectados con VIH se observa una gran variedad de síndromes específicos para diversos órganos, ya sea como manifestaciones primarias de la infección por VIH o como complicaciones del tratamiento. En los pacientes con VIH, también se observan cada vez con más frecuencia las enfermedades propias del envejecimiento.

TRATAMIENTO Infección por VIH (véase el [cap. 189](#), HPMI-18)

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 VIH.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (cuadro 114-2) La base del tratamiento médico de la infección por VIH es una combinación de antirretrovirales o cART. Un componente importante para prolongar la vida y mejorar la calidad de vida en los pacientes con infección por VIH es suprimir la multiplicación viral. 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 antirretrovirales, cuál es el mejor esquema de cART, cuándo se debe cambiar el régimen y cuáles son los fármacos que se deben modificar cuando se hace algún cambio. En el cuadro 114-2 se enumeran los medicamentos autorizados en la actualidad para el tratamiento del VIH/SIDA. Estos medicamentos pertenecen a alguna de las cuatro categorías principales: los que inhiben a la transcriptasa inversa viral, los que inhiben a la proteasa viral, los que inhiben la penetración viral y los que inhiben a la integrasa viral. Al utilizar estos fármacos se deben tomar en consideración numerosas interacciones farmacológicas.

CUADRO 114-2 Antirretrovirales utilizados en el tratamiento de la infección por VIH

Fármaco	Estado	Indicación	Dosis en combinación	Datos complementarios	Efectos adversos
Nucleósido o nucleótido Inhibidores de la transcriptasa inversa					
Zidovudina (AZT, azidotimidina, 3' azido-3'-deoxitimidina)	Autorizado	Tratamiento de la infección por el VIH en combinación con otros antirretrovirales	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 linfocitos T CD4+ <500/μl, n = 2 051	Anemia, granulocitopenia, miopatía, acidosis láctica, hepatomegalia con esteatosis, cefalea, náusea
		Prevención de la transmisión maternofetal del VIH		En embarazadas con recuento de linfocitos 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	
Lamivudina (2'3'-dideoxi-3'-tiacitidina, 3TC)	Autorizado	En combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH	150 mg c/12 h o 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 linfocitos 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

(continúa)

CUADRO 114-2 Antirretrovirales utilizados en el tratamiento de la infección por VIH (*Continuación*)

Fármaco	Estado	Indicación	Dosis en combinación	Datos complementarios	Efectos adversos
Nucleósido o nucleótido Inhibidores de la transcriptasa inversa					
Emtricitabina (FTC)	Autorizado	En combinación con otros antirretrovirales 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 antirretrovirales	300 mg c/12 h	Abacavir + zidovudina + lamivudina equivalente a indinavir + zidovudina + lamivudina en cuanto a la supresión de la carga viral (~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 antirretrovirales 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	Posible toxicidad renal
Posibles efectos nefrotóxicos virales					
Nevirapina	Autorizado	Combinado con otros antirretrovirales 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 linfocitos T CD4+, reducción del RNA del VIH cuando se combina con nucleósidos	Exantema, efectos hepatotóxicos

Efavirenz	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por el VIH en combinación con otros antirretrovirales	600 mg al acostarse	Efavirenz + zidovudina + lamivudina similar a indinavir + zidovudina + lamivudina en relación con la supresión de la carga viral (un mayor porcentaje del grupo que recibió efavirenz obtuvo una carga viral <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 antirretrovirales en pacientes con experiencia terapéutica y datos de multiplicación viral además de una cepa de VIH-1 resistente al inhibidor no nucleósido de la retrotranscriptasa y a otros antirretrovirales	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 linfocitos T CD4+ aumentó 81 células/ml en el grupo que recibió etravirina y 64 células/ml en el grupo que recibió placebo	Exantema

(continúa)

CUADRO 114-2 Antirretrovirales utilizados en el tratamiento de la infección por VIH (Continuación)

Fármaco	Estado	Indicación	Dosis en combinación	Datos complementarios	Efectos adversos
Inhibidores de la proteasa					
Fosamprenavir (Lexiva)	Autorizado	En combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH	1 400 mg cada 12 h o 700 mg + 100 mg de ritonavir cada 12 h o 1 400 mg + 200 mg diarios de ritonavir	En los pacientes que no han recibido tratamiento, el amprenavir + AZT + 3TC son mejores que la AZT + 3TC respecto de la supresión de la carga viral (53 frente a 11% con <400 copias de RNA del VIH/ml de plasma a las 12 semanas). Respuesta de los linfocitos T CD4+ similares entre los distintos grupos de terapéuticos. En los pacientes que ya han recibido tratamiento, el amprenavir + NRTI es similar al indinavir + NRTI respecto de la supresión de la carga viral (43 frente a 53% con <400 copias de RNA del VIH/ml de plasma a las 24 semanas). Las respuestas de los linfocitos T CD4+ fueron mejores en el grupo que recibió indinavir más NRTI	Náusea, vómito, diarrea, erupciones cutáneas, parestias bucales, pruebas de la función hepática elevadas, hiperglucemia, redistribución de la grasa, anomalidades de los lípidos, cefalea, nefrolitiasis
Lopinavir/ritonavir (Kaletra)	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por el VIH combinado con otros antirretrovirales	400 mg/100 mg cada 12 h	En los pacientes que no han recibido tratamiento, el lopinavir/ritonavir más d4T + 3TC es mejor que el nefinavir + d4T + 3TC respecto de la supresión de la carga viral (79 frente a 64% con <400 copias de RNA del VIH/ml a las 40 semanas). Los linfocitos T CD4+ se elevan de manera similar en ambos grupos	Diarrea, hiperglucemia, redistribución de la grasa, anomalidades de los lípidos
Atazanavir	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con otros antirretrovirales	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 nefinavir al administrarlo con estavudina y lamivudina en un estudio de 467 pacientes que no habían recibido tratamiento previo	Hiperbilirrubinemia, PR prolongado, náusea, vómito, hiperglucemia, redistribución incorrecta de la grasa

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 antirretrovirales, tratados con una nueva combinación que incluía darunavir, mostraron un cambio de -1.89 log en la concentración de RNA del VIH y un incremento de 92 linfocitos T CD4+ frente al incremento de -0.48 log y de 17 células en el grupo testigo	Diarrea, náusea, cefalea
Inhibidores de la penetración					
Maraviroc	Autorizado	Combinado con otros antirretrovirales en el tratamiento de los adultos con tratamiento previo, infectados únicamente con VIH-1 CCR5-trofico, resistente a múltiples antirretrovirales	150-600 mg c/12 h, según los demás medicamentos que se utilicen simultánea-mente (véase el texto)	A las 24 semanas, de 635 pacientes con virus trofico 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 antirretrovirales, 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 antirretrovirales 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 RNA del VIH <400 copias/ml frente a 41% de los pacientes que recibieron placebo	Náusea, eritema

Abreviatura: NNRTI, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Análogos de los nucleósidos/nucleótidos Estos fármacos actúan produciendo una terminación prematura de la cadena del DNA durante la retrotranscripción del RNA viral a RNA proviral y se deben combinar con otros antirretrovirales. 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 transcriptasa 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 farmacoresistentes. En la actualidad, cinco miembros de esta clase, *nevirapina*, *delavirdina*, *efavirenz*, *etravirina* y *rilpivirina* están disponibles para uso clínico. Se pueden combinar con otros antirretrovirales.

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 antirretrovirales.

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 proviral 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.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL La gran cantidad de antirretrovirales disponibles y el número relativamente reducido de criterios clínicos de valoración convierten al tema del tratamiento con antirretrovirales 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 114-3**). 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 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 antirretrovirales 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+, <500/μl, y sujetos con hepatitis B cuando está indicado su tratamiento para evitar la formación de cepas resistentes del VIH. Además, en ocasiones es conveniente admi-

CUADRO 114-3 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 viral 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 linfocitos T CD4.
4. Uno de los objetivos del tratamiento es suprimir lo más posible la multiplicación viral; 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 antirretrovirales efectivos que el paciente no ha recibido previamente y que no poseen reacciones cruzadas con los antirretrovirales que ya ha recibido el paciente.
6. Los antirretrovirales que se utilizan en tratamientos combinados se usarán según los esquemas y posologías óptimos.
7. El número de fármacos disponibles es limitado. Cualquier decisión sobre el tratamiento antirretroviral tiene consecuencias a largo plazo sobre las opciones futuras para el paciente.
8. Sin importar el estado del embarazo, las mujeres deben recibir el tratamiento antirretroviral más adecuado.
9. Los mismos principios se aplican a niños y adultos. El tratamiento de los niños con infección por 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.

nistrar 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). Algunos expertos se inclinan por administrar tratamiento con cART a todos los pacientes con infección por VIH mientras esperan los resultados de los estudios aleatorizados y comparativos.

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: 1) dos análogos nucleósidos (uno de los cuales suele ser lamivudina o emtricitabina) combinados con un inhibidor de la proteasa; o 2) dos análogos nucleósidos/nucleótidos con un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa. En la actualidad no existe evidencia clara para distinguir entre ambos métodos.

CUADRO 114-4 Indicaciones para cambiar el tratamiento antirretroviral 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
Incremento importante (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 linfocitos 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.*

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 linfocitos T CD4+ de 100 a 150/μl durante el primer año. 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 114-4** aparecen otras razones para cambiarlo. Cuando este se cambia por fracaso, es importante intentar ofrecer un esquema que incluya cuando menos dos fármacos nuevos. Cuando el tratamiento se cambia por efectos secundarios se puede sustituir un solo medicamento.

Tratamiento de las infecciones secundarias y neoplasias Es específico para cada infección y neoplasia (**cap. 189**, en HPMI-18).

Profilaxis para las infecciones secundarias

(Véase también cuadro 189-10, págs. 1544-1546, en HPMI-18).

La profilaxis primaria está claramente indicada para la neumonía por *P. jiroveci* (en especial cuando el recuento de linfocitos T CD4+ desciende a <200 células/μl), para las infecciones por el complejo *M. avium* en los pacientes con recuento de linfocitos 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 y puede requerir repetirse en pacientes que tengan recuento de linfocitos T CD4+ >200/μl cuando su recuento aumente a >200/μl contra la influenza y aplicar la vacuna de polisacárido de neumococo (cuadro 189-10, págs. 1544-1546, en HPMI-18). La profilaxis secundaria, cuando existe, se indica contra casi cualquier infección que experimenten los infectados con el VIH hasta que tengan una recuperación inmunitaria importante.

■ 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.

Lo mejor es evitar el contacto, para lo que es necesario seguir las precauciones universales y manipular adecuadamente 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 un estudio clínico reciente realizado en Tailandia, se demostró una protección moderada (31% efectiva) contra la adquisición del VIH. Sin embargo, esta eficacia tan modesta no justifica el despliegue de la vacuna; se están realizando investigaciones buscando una vacuna segura y efectiva contra el VIH.

■ PREVENCIÓN

Las medidas principales para prevenir la infección por VIH son la educación, el asesoramiento y la modificación de la conducta junto con el uso correcto de preservativos en situaciones de riesgo. 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.

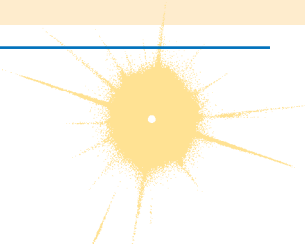
Los estudios más recientes demuestran la función tan importante que tiene la circuncisión de los adultos supervisada por un médico para prevenir la adquisición del VIH que se transmite por vía heterosexual. Además, se ha comprobado que los geles vaginales con antirretrovirales, además de la profilaxis antes del contacto en los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres y en hombres y mujeres heterosexuales que no utilizan preservativo, son métodos efectivos de prevención cuando se utilizan en forma sistemática. Por último, el tratamiento del miembro infectado de la pareja heterosexual es muy efectivo para prevenir la transmisión del VIH al individuo no infectado.



Para una revisión detallada, véase Fauci AS, Lane HC, cap. 189: Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: sida y trastornos relacionados, pág. 1506, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 115

Infecciones micóticas



■ GENERALIDADES

- Los hongos levaduriformes (p. ej., *Candida*, *Cryptococcus*) tienen un aspecto microscópico de formas redondas en gemación; los mohos (p. ej., *Aspergillus*, *Rhizopus*) tienen el aspecto de formas filamentosas llamadas hifas; y los hongos dimorfos (p. ej., *Histoplasma*) son esféricos en el tejido pero tienen el aspecto de moho en el medio ambiente.
 - Los hongos endémicos (p. ej., *Coccidioides*) no son parte de la microflora humana normal e infectan a los hospedadores principalmente a través de la inhalación.
 - Los hongos oportunistas (p. ej., *Candida* y *Aspergillus*) invaden al hospedador de zonas normales de colonización (p. ej., las mucosas o el tubo digestivo).
- El diagnóstico definitivo de cualquier micosis precisa la identificación histopatológica del hongo que invade el tejido y las manifestaciones de una respuesta inflamatoria correspondiente.

■ FÁRMACOS ANTIMICÓTICOS

Anfotericina B (AmB)

La AmB es el antimicótico de espectro más amplio pero tiene efectos tóxicos importantes, como nefrotoxicidad, fiebre, escalofríos y náuseas.

- La anfotericina B tiene actividad fungicida y sólo está disponible para administración parenteral.
- Las formulaciones lipídicas carecen de nefrotoxicidad y reacciones a la infusión; sigue siendo controvertible si hay una diferencia clínicamente importante de la eficacia entre el desoxicolato y las formulaciones lipídicas.

Compuestos azólicos

El mecanismo de acción de los antimicóticos azólicos es la inhibición de la síntesis de ergosterol en la pared de la célula micótica que da por resultado la actividad fungistática. Los compuestos azólicos tienen escasa o nula nefrotoxicidad y están disponibles en preparados orales.

- *Fluconazol*. El fluconazol se comercializa en formulaciones orales e intravenosas, tiene una semivida prolongada y penetra en casi todos los líquidos corporales, incluidos el líquido ocular y cefalorraquídeo.
 - Los efectos tóxicos son mínimos, pero comprenden hepatotoxicidad (por lo general reversible) y –en dosis altas– alopecia, debilidad muscular, sequedad de la boca y sabor metálico.
 - El fluconazol es útil para tratar meningitis por coccidioides y criptococos al igual que para la candidemia, pero es bastante ineficaz contra aspergilosis o la mucormicosis.
 - Es eficaz como profilaxis antimicótica en receptores de trasplante de médula ósea y de hígado con alto riesgo.
- *Voriconazol*. Este antimicótico está disponible en formulaciones orales e intravenosas, se considera el antimicótico de primera opción contra *Aspergillus* y tiene un espectro más amplio que el fluconazol contra especies del género *Candida* (incluidas *C. glabrata* y *C. krusei*). También tiene actividad contra *Scedosporium* y *Fusarium*.

- Las desventajas del voriconazol (comparado con fluconazol) comprenden interacciones farmacológicas múltiples, hepatotoxicidad, exantemas (incluida la fotosensibilidad), alteraciones visuales y la necesidad de vigilar las concentraciones del fármaco.
- Dado que se metaboliza completamente por el hígado, es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Estos ajustes no se requieren en caso de insuficiencia renal pero hay que evitar la formulación parenteral en las personas con insuficiencia renal grave dado que contiene ciclodextrina.
- *Itraconazol*. Está disponible en formulaciones orales e intravenosas, es el fármaco de elección para la blastomicosis leve a moderada y la histoplasmosis. Está aprobado por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para utilizarse en pacientes neutropénicos febriles. Las desventajas del itraconazol comprenden su escasa penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR), la utilización de ciclodextrina tanto en la suspensión oral como en el preparado intravenoso, la absorción variable del fármaco en forma de cápsula y la necesidad de vigilar las concentraciones sanguíneas de los pacientes cuando ingieren cápsulas para tratar las micosis diseminadas.
- *Posaconazol*. Aprobado para profilaxis de aspergilosis y candidosis en pacientes inmunodeprimidos de alto riesgo, aunque también es eficaz contra las cepas de *Candida* resistentes a fluconazol y puede ser útil como tratamiento de rescate para otras micosis.

Equinocandinas

Las equinocandinas, incluidas la caspofungina, la anidulafungina y la micafungina, actúan inhibiendo la sintasa de β -1,3-glucano que es necesaria para la síntesis de la pared celular micótica. Estos fármacos se consideran fungicidas para *Candida* y fungistáticos para *Aspergillus*.

- Entre los antimicóticos más inocuos, las equinocandinas ofrecen actividad fungicida de amplio espectro contra todas las especies de *Candida* y la caspofungina ha sido eficaz como tratamiento de rescate para la aspergilosis.
- Si se emplea anidulafungina o micafungina en combinación con ciclosporina no es necesario un ajuste de la dosis para uno u otro fármaco.

Flucitosina

La flucitosina tiene una excelente penetración en el LCR pero la aparición de resistencia ha ocasionado que se utilice casi siempre en combinación con AmB (p. ej., para la meningitis criptocócica). Los efectos secundarios comprenden la supresión de la médula ósea.

Griseofulvina y terbinafina

La griseofulvina se utiliza principalmente para la infección por tiña. La terbinafina se emplea para la onicomycosis y la tiña y tiene la misma eficacia que el itraconazol.

Fármacos tópicos

Se utilizan muchas clases de fármacos para el tratamiento tópico de las micosis frecuentes de la piel: antimicóticos azólicos (p. ej., clotrimazol, miconazol), poliénicos (p. ej., nistatina) y otras clases (p. ej., ciclopirox olamina, terbinafina).

■ CANDIDOSIS

Microbiología y epidemiología

Candida es un hongo levaduriforme, ovoide pequeño de pared delgada que se reproduce mediante gemación y ocurre en tres formas en el tejido: blastosporas, pseudohifas e hifas.

- *Candida* es ubicuo en la naturaleza y reside en el tubo digestivo, el aparato genital femenino y la piel. La diseminación se debe probablemente a la entrada del hongo en el flujo sanguíneo desde las superficies mucosas después que los microorganismos se han multiplicado en gran número como resultado de la supresión bacteriana por antibacterianos.
- *C. albicans* es frecuente, pero actualmente las especies no *albicans* (p. ej., *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) producen ~50% de todos los casos de candidemia y candidosis diseminada.
 - Las especies de *Candida* representan la cuarta cepa más frecuente en los hemocultivos de pacientes hospitalizados en Estados Unidos.
 - Los pacientes con alteraciones del sistema inmunitario, los que tienen catéteres a permanencia, los que sufren quemaduras graves y los recién nacidos de bajo peso tienen riesgo de diseminación hematógena.

Manifestaciones clínicas

La gravedad de las micosis fluctúa desde leve hasta potencialmente letal y las de órganos profundos están en el extremo más grave de la gama.

- **Candidosis mucocutánea.** El *algodoncillo* se caracteriza por placas blancas, adherentes, indoloras, circunscritas o confluentes que afectan la boca, la lengua o el esófago.
 - La *candidosis vulvovaginal* se manifiesta a través de prurito, dolor y una secreción vaginal que puede contener “fragmentos de requesón” blanquecinos.
 - Otras infecciones cutáneas son paroniquia, balanitis e intertrigo (irritación eritematosa con pústulas en los pliegues cutáneos).
 - La *candidosis mucocutánea crónica* es una infección heterogénea del pelo, las uñas, la piel y las mucosas que persiste pese al tratamiento y que se relacionan con un sistema inmunitario disfuncional.
- **Candidosis de invasión profunda.** Estas infecciones muy a menudo se deben a la siembra hematógena de órganos durante la candidemia, pero también pueden deberse a la diseminación contigua de microorganismos después de la destrucción de las barreras anatómicas normales (p. ej., la infección renal relacionada con una sonda urinaria a permanencia).
 - Casi cualquier órgano puede infectarse, pero los más frecuentes son cerebro, coriorretina, corazón y riñones. Con excepción en los pacientes neutropénicos, el hígado y el bazo suelen estar menos infectados.
 - La afectación de la piel se manifiesta como lesiones macronodulares.
 - La afectación coriorretiniana o de la piel pronostica una gran probabilidad de formación de absceso en los órganos profundos de siembras hematógenas generalizadas.

Diagnóstico

El aspecto más difícil del diagnóstico es determinar cuáles pacientes tienen enfermedad de diseminación hematógena; el aislamiento de *Candida* en el esputo, la orina o los catéteres peritoneales puede reflejar la colonización más que una infección profunda.

- El diagnóstico de la infección por *Candida* se establece mediante la visualización de las pseudohifas o las hifas en caso de inflamación en muestras clínicas apropiadas.
- La prueba de β -glucano tiene un valor diagnóstico de un resultado negativo de ~90% y puede ayudar a descartar la enfermedad diseminada.

TRATAMIENTO

Candidosis

- *Infección mucocutánea por Candida*. Los compuestos azólicos son los fármacos preferidos; la nistatina es una alternativa.
 - Las aplicaciones tópicas son apropiadas cuando es posible.
 - Se puede utilizar el tratamiento oral para las infecciones vulvovaginales (fluconazol, 150 mg VO en una sola dosis) y las infecciones esofágicas (fluconazol, 100-200 mg/día; o itraconazol, 200 mg/día).
- *Candidemia y probable candidosis diseminada*. Todos los pacientes con candidemia deben tratarse con un antimicótico sistémico por al menos dos semanas después del último hemocultivo positivo.
 - Las formulaciones lipídicas de AmB, equinocandinas y fluconazol o voriconazol son todas eficaces; ningún compuesto de una clase determinada es claramente mejor que los demás.
 - La elección del antimicótico depende de las características epidemiológicas locales y de las características de susceptibilidad.
 - Los pacientes neutropénicos o hemodinámicamente inestables deben tratarse con fármacos de espectro más amplio (p. ej., anfotericina B, equinocandinas) hasta que se identifique específicamente el microorganismo patógeno y se valore una respuesta clínica.
 - El fluconazol es el fármaco preferido en los pacientes no neutropénicos, hemodinámicamente estables cuando se considera que no es probable una resistencia a los azoles.
 - Se deben retirar o reemplazar los materiales extraños (p. ej., sondas).
 - Todos los pacientes con candidemia deben someterse a una exploración oftalmológica dadas las altas tasas de endoftalmitis por *Candida*, que puede precisar vitrectomía parcial.
 - La endocarditis por *Candida* debe tratarse con la resección de la válvula y la administración de antimicóticos a largo plazo (véase [cap. 89](#)).
 - La meningitis por *Candida* suele tratarse con un polieno más flucitosina.
 - El tratamiento satisfactorio del material protésico infectado por *Candida* (p. ej., una articulación artificial) casi siempre precisa la extracción del material infectado seguida del tratamiento antimicótico a largo plazo.

Prevención

Los receptores de alotrasplante de citoblastos o de hígado con alto riesgo suelen recibir profilaxis con fluconazol (400 mg/día). Algunos centros también utilizan la profilaxis antimicótica en los pacientes neutropénicos.

■ ASPERGILOSIS

Microbiología y epidemiología

Aspergillus es un moho con hifas tabicadas que se ramifican en ángulos de 45 grados y tienen gran número de conidias (esporas). Tiene una distribución mundial y por lo general crece en materiales vegetales en descomposición y en gemación. *A. fumigatus* produce casi todos los casos de aspergilosis invasiva, crónica y la mayor parte de los síndromes alérgicos.

- La inhalación es frecuente; sólo las exposiciones intensas causan enfermedad en individuos sanos e inmunocomprometidos.
- Los factores de riesgo primarios para la aspergilosis invasiva son neutropenia intensa y utilización de glucocorticoides.
- Los pacientes con aspergilosis pulmonar crónica tienen una amplia gama de enfermedades pulmonares subyacentes (p. ej., tuberculosis, sarcoidosis).

Manifestaciones clínicas

Más de 80% de los casos de enfermedad invasiva afectan a los pulmones; en los pacientes inmunodeprimidos considerablemente, casi cualquier órgano puede resultar afectado.

- *Aspergilosis pulmonar invasiva*. Puede no haber síntomas o éstos pueden consistir en fiebre, tos, dolor torácico, hemoptisis y disnea.
 - Las formas agudas y subagudas tienen evoluciones de un mes o menos y de uno a tres meses, respectivamente.
 - El diagnóstico temprano precisa un alto grado de suspicacia, la detección de antígeno circulante (en la leucemia) y la tomografía computarizada urgente del tórax.
- *Sinusitis invasiva*. Los pacientes tienen fiebre, molestia nasal o facial y secreción nasal. Los senos paranasales resultan afectados en 5 a 10% de los casos de aspergilosis invasiva, la afectación sinusal es muy probable en pacientes leucémicos y en receptores de trasplante de hemocitoblastos.
- *Aspergilosis diseminada*. *Aspergillus* se disemina desde el pulmón hasta el cerebro, la piel, la glándula tiroides, los huesos y otros órganos, después de lo cual aparecen lesiones cutáneas y ocurre un agravamiento clínico en el curso de uno a tres días, que se caracteriza por fiebre y signos de infección leve. Los hemocultivos suelen ser negativos.
 - *Aspergilosis cerebral*. Son frecuentes las lesiones simples o múltiples, el infarto hemorrágico y el absceso cerebral. La presentación puede ser aguda o subaguda con cambios en el estado de ánimo, signos focales, convulsiones y una disminución del estado mental. La resonancia magnética es el estudio diagnóstico más útil.
 - *Aspergilosis cutánea*. La diseminación de *Aspergillus* a veces produce manifestaciones cutáneas, por lo general una zona no dolorosa, eritematosa o purpúrea que avanza a una escara necrótica.
- *Aspergilosis pulmonar crónica*. Los pacientes presentan una o más cavidades que se expanden en el curso de meses o años, manifiestan síntomas pulmonares, fatiga y pérdida de peso. Los infiltrados pericavitarios y las cavidades múltiples son característicos. Si no se trata, puede sobrevenir fibrosis pulmonar.
- *Aspergiloma*. Se forma una esfera micótica hasta en 20% de las cavidades torácicas residuales de 2.5 cm o más de diámetro. Puede presentarse hemoptisis potencialmente letal.
- *Sinusitis crónica*. Los pacientes presentan uno de tres cuadros clínicos: un aspergiloma sinusal en el seno paranasal maxilar, sinusitis invasiva crónica que es lentamente destructiva o sinusitis granulomatosa crónica.
- *Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)*. Una reacción de hipersensibilidad originada por taponamiento bronquial, accesos de tos y disnea, que afectan principalmente a los asmáticos y a los pacientes con fibrosis quística. Las concentraciones totales de IgE suelen ser mayores de 1 000 UI/ml.

Diagnóstico

Por lo general, el cultivo, el diagnóstico molecular, la detección de antígeno y las características histopatológicas confirman el diagnóstico. Aproximadamente 40% de los casos de aspergilosis invasiva se diagnostican sólo en la necropsia.

- El cultivo puede ser falso positivo (p. ej., en caso de colonización de las vías respiratorias) o falsonegativo; sólo 10 a 30% de los pacientes con *Aspergillus* invasivo tienen cultivo positivo en algún momento.
- La prueba de antígeno con galactomanano en el suero de pacientes de alto riesgo se realiza mejor de manera prospectiva, ya que los resultados positivos anteceden a la enfermedad clínica; pueden ocurrir resultados falsos positivos (p. ej., debido a determinadas combinaciones de lactámicos β inhibidor de lactamasa β).
- Un *signo de halo* en la CT torácica de gran resolución (un aspecto de vidrio esmerilado circunscrito que representa infarto hemorrágico que circunda a un nódulo) sugiere el diagnóstico.

TRATAMIENTO**Aspergilosis**

- Véanse en el **cuadro 115-1** los tratamientos y las dosis que se recomiendan.
 - La duración del tratamiento en los pacientes con aspergilosis invasiva varía desde cerca de tres meses hasta años, lo que depende del hospedador y la respuesta.
 - Quizá, la aspergilosis pulmonar cavitaria crónica precise tratamiento de por vida.
- El tratamiento quirúrgico es importante en algunas formas de aspergilosis (p. ej., una esfera micótica en el seno maxilar; aspergiloma simple; enfermedad invasiva de huesos, válvulas cardíacas, cerebro o senos paranasales).

Pronóstico

La aspergilosis invasiva es curable si ocurre la reconstitución inmunitaria, mientras que las formas alérgicas y crónicas no lo son. La tasa de mortalidad global es de casi 50% con el tratamiento, pero sin éste, la enfermedad es invariablemente letal.

■ CRIPTOCOCOSIS**Microbiología y epidemiología**

Cryptococcus es un hongo levaduriforme. *C. neoformans* y *C. gattii* son patógenos para el ser humano y pueden causar criptococosis; la mayoría de los laboratorios clínicos no distinguen de manera sistemática entre estas especies.

- A nivel mundial hay alrededor de 1 millón de casos de criptococosis y más de 600 000 personas mueren cada año.
- La criptococosis es infrecuente cuando no hay alteraciones de la inmunidad.
- Se aísla *C. neoformans* en suelo contaminado con deyecciones de paloma, en tanto que *C. gattii* se relaciona con árboles de eucalipto. Casi todos los casos se adquieren a través de la inhalación, lo cual origina infección pulmonar.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la criptococosis reflejan la zona de la micosis, que suele afectar al sistema nervioso central o a los pulmones.

- Muy a menudo, la afectación del sistema nervioso central se presenta como una meningoencefalitis crónica, con cefalea, fiebre, letargia, disfunciones sensoriales y de la memoria, parálisis de pares craneales, deficiencias visuales y meningismo que dura semanas (no ocurre en algunos casos).

CUADRO 115-1 Tratamiento de la aspergilosis

Indicación	Tratamiento primario	Fuerza probatoria ^a	Precauciones	Tratamiento secundario	Comentarios
Invasiva ^b	Voriconazol	AI	Interacciones farmacológicas (sobre todo con rifampicina), insuficiencia renal (sólo IV)	AmB, caspofungina, posaconazol, micafungina	Como tratamiento primario, voriconazol conlleva 20% más respuestas que la AmB. Si fracasa la profilaxis con azólicos, no está claro si es necesario un cambio de clase para el tratamiento.
Profilaxis	Posaconazol, solución de itraconazol	AI	Diarrea y vómitos con itraconazol, interacción con vincristina	Micafungina, AmB en aerosol	En algunos centros se vigilan las concentraciones plasmáticas de itraconazol y posaconazol.
ABPA	Itraconazol	AI	Interacciones con algunos glucocorticoides, incluidas las formulaciones inhaladas	Voriconazol, posaconazol	El tratamiento a largo plazo es útil en la mayoría de los pacientes. No hay pruebas que indiquen si el tratamiento modifica la evolución a la bronquiectasia/fibrosis.
Aspergilloma simple	Tratamiento quirúrgico	BII	Enfermedad de múltiples cavidades: resultado insatisfactorio del tratamiento quirúrgico; es preferible el tratamiento farmacológico	Itraconazol, voriconazol, AmB intracavitaria	Es mejor resecar las cavidades grandes individuales que tienen un aspergilloma.
Pulmonar crónica ^b	Itraconazol, voriconazol	BII	Absorción deficiente de cápsulas con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de H ₂	Posaconazol, AmB IV, micafungina IV	Puede surgir la resistencia durante el tratamiento, sobre todo si las concentraciones plasmáticas del fármaco no son terapéuticas.

^a Los grados de fuerza probatoria son los utilizados en las directrices. [Walsh TJ et al: Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 46:327, 2008.]

^b Es apropiada una interconsulta al servicio de infectología para estos pacientes.

Nota: La dosis oral suele ser 200 mg cada 12 horas para el voriconazol y el itraconazol y 400 mg cada 12 horas para el posaconazol. La dosis IV de voriconazol es 6 mg/kg cada 12 horas dos veces a intervalos de dos horas (dosis de carga) seguidos de 4 mg/kg cada 12 horas. Para optimizar la dosis es útil la vigilancia plasmática. Se administra caspofungina en una sola dosis de carga de 70 mg y luego a 50 mg/día; algunos expertos utilizan 70 mg/día en pacientes que pesan >80 kg y se necesitan dosis más bajas en caso de disfunción hepática. Se administra micafungina en dosis de 50 mg/día como profilaxis y por lo menos 150 mg/día como tratamiento; este fármaco aún no lo ha aprobado la FDA para esta indicación. El desoxicolato de anfotericina B se administra en una dosis diaria de 1 mg/kg si se tolera. Se dispone de varias estrategias para minimizar la disfunción renal. Se administra anfotericina B lipídica en una dosis de 3 o 5 mg/kg. Se dispone de diferentes esquemas para la AmB en aerosol, pero ninguno está aprobado por la FDA. Otros aspectos que pueden modificar la selección o la vía de la dosis son: edad, medicación concomitante; disfunción renal, hepática o intestinal; y tolerabilidad del fármaco.

- Por lo general, la criptococosis pulmonar es asintomática pero puede manifestarse por tos, aumento de la producción de esputo y dolor torácico. Los *criptococomas* son masas pulmonares granulomatosas relacionadas con las infecciones por *C. gattii*.
- Las lesiones cutáneas son frecuentes en los pacientes con criptococosis diseminada y pueden ser muy variables, comprendiendo pápulas, placas, púrpura, vesículas, lesiones tumorales y exantemas.

Diagnóstico

El diagnóstico precisa la demostración de *C. neoformans* en tejido normalmente estéril (p. ej., cultivos positivos de líquido cefalorraquídeo o sangre).

- El frotis de líquido cefalorraquídeo con tinta china es una técnica diagnóstica rápida y útil, pero puede producir resultados negativos en pacientes con baja densidad micótica.
- Las pruebas de antígeno criptocócico en el líquido cefalorraquídeo y/o en el suero proporcionan pruebas presuntivas de criptococosis; éstas suelen ser negativas en la criptococosis pulmonar.

TRATAMIENTO

Criptococosis

- Pacientes inmunocompetentes.
 - La criptococosis pulmonar debe tratarse con fluconazol (200 a 400 mg/día) durante tres a seis meses.
 - Al principio, la criptococosis extrapulmonar puede precisar anfotericina B (0.5 a 1.0 mg/kg al día durante cuatro a seis semanas).
 - La enfermedad del sistema nervioso central debe tratarse con una fase de inducción de anfotericina B (0.5 a 1.0 mg/kg al día) seguida de un tratamiento de consolidación prolongado con fluconazol (400 mg/día).
 - La meningoencefalitis se trata con anfotericina B (0.5 a 1.0 mg/kg) más flucitosina (100 mg/kg al día) durante seis a 10 semanas o con los mismos fármacos en las mismas dosis por dos semanas seguidos de fluconazol (400 mg/día) por 10 semanas.
- Los pacientes inmunodeprimidos se tratan con los mismos esquemas iniciales excepto el tratamiento de mantenimiento con fluconazol que se administra por un periodo prolongado (a veces por toda la vida) para evitar las recaídas.
 - Los pacientes infectados por VIH con afectación del SNC suelen tratarse con AmB (0.7 a 1.0 mg/kg al día) más flucitosina (100 mg/kg cada 24 h) por un mínimo de dos semanas y luego con fluconazol (400 mg/día) por 10 semanas y después mediante el tratamiento de mantenimiento con fluconazol (200 mg/día) de por vida.
 - Un esquema alternativo consiste en fluconazol (400 a 800 mg/día) más flucitosina (100 mg/kg cada 24 h) por seis a 10 semanas seguidos de fluconazol (200 mg/día) como tratamiento de mantenimiento.

MUCORMICOSIS

Microbiología y epidemiología

La mucormicosis es causada por hongos del orden de los mucorales, principalmente *Rhizopus oryzae*; pese al nombre de la enfermedad, raras veces las especies del género *Mucor* son la causa.

- Los mucorales tienen elementos característicos de hifas sin tabiques, amplios (≥ 6 a $30\ \mu\text{m}$), de pared gruesa y de forma de listón que se ramifican formando ángulos rectos.
- Estos hongos ambientales ubicuos afectan principalmente a pacientes con diabetes, con anomalías de la función fagocítica (p. ej., las asociadas a neutropenia o tratamiento con glucocorticoides) y tratamiento con deferoxamina para los síndromes de sobrecarga de hierro.

Manifestaciones clínicas

La mucormicosis es muy invasiva e inexorablemente progresiva, con una tasa de mortalidad $>40\%$. La enfermedad suele clasificarse según la zona anatómica afectada.

- *Mucormicosis rinocerebral*. En ésta, la forma más frecuente de la enfermedad, los pacientes tienen al principio síntomas inespecíficos que incluyen dolor ocular o facial y entumecimiento de la cara seguido de inicio de congestión conjuntival, visión borrosa y edema de tejidos blandos.
 - Si la infección no se trata, se diseminará desde el seno etmoidal hasta la órbita, afectando a la función muscular extraocular y acompañándose de proctosis y quemosis.
 - El aspecto visual del tejido infectado puede avanzar desde normal hasta eritematoso a violáceo y hasta una escara necrótica negra.
- *Mucormicosis pulmonar*. En esta segunda manifestación más frecuente, los pacientes suelen presentar fiebre, disnea, tos y dolor torácico. La invasión vascular produce necrosis, cavitación o hemoptisis. Es decisivo distinguirla de la aspergilosis ya que los esquemas de tratamiento son diferentes; la presencia de más de 10 nódulos pulmonares, el derrame pleural o la sinusitis concomitante vuelven más factible a la mucormicosis.
- *Mucormicosis cutánea*. La fascitis necrosante causada por la implantación externa o la diseminación hematógena debida a mucormicosis tiene una tasa de mortalidad de aproximadamente 80% .
- *Mucormicosis de diseminación hematógena*. La infección puede diseminarse desde cualquier zona primaria a cualquier órgano, pero es más frecuente que produzca metástasis en el cerebro (con una tasa de mortalidad de 100% , aproximadamente).

Diagnóstico

Un cultivo positivo de una zona no estéril [p. ej., esputo o líquido de lavado broncoalveolar (BAL)] en un paciente con un antecedente clínico compatible debiera ser motivo para el tratamiento mientras se confirma el diagnóstico, aunque el diagnóstico definitivo precisa un cultivo positivo de una zona estéril.

- El hecho de que sólo cerca de 50% de los pacientes tengan cultivos positivos se debe, en parte, a que los microorganismos son destruidos por la homogeneización del tejido necesaria para la preparación del cultivo.
- Se debe notificar al laboratorio que se está valorando una mucormicosis de manera que se puedan cultivar cortes de tejido en vez de homogeneizados de tejido.

TRATAMIENTO

Mucormicosis

- El tratamiento satisfactorio de la mucormicosis precisa cuatro pasos: 1) diagnóstico temprano; 2) neutralización de los factores de riesgo predisponentes subyacentes, si es posible; 3) desbridamiento quirúrgico, y 4) tratamiento antimicótico inmediato.

- La anfotericina B (desoxicolato de AmB, 1 a 1.5 mg/kg cada 24 h; o AmB liposómica, 5 a 10 mg/kg cada 24 h) es el antimicótico preferido para tratar la mucormicosis.
 - Algunos datos retrospectivos indican que la combinación de equinocandinas y anfotericina B liposómica puede ser más eficaz.
 - Aunque el posaconazol tiene actividad *in vitro* contra mucorales, pocos datos clínicos respaldan su uso.
 - Los estudios clínicos iniciales indican que AmB liposómica en combinación con deferasirox (un quelante de hierro que es fungicida para las cepas clínicas de mucorales; 20 mg/kg por vía oral cada 24 horas por dos a cuatro semanas) logra tasas de supervivencia más altas.
 - El tratamiento se debe continuar hasta 1) la resolución de los signos y síntomas clínicos de la infección; 2) la resolución o la estabilización de los signos radiográficos residuales de la enfermedad en las imágenes seriales, y 3) la resolución de la inmunodepresión subyacente.

■ HISTOPLASMOSIS

Microbiología y epidemiología

Histoplasma capsulatum, es un hongo dimorfo que produce histoplasmosis.

- Los micelios son infecciosos y tienen formas microconidias y macroconidias. Las microconidias son inhaladas, llegan a los alvéolos y se transforman en levaduras con gemación estrecha esporádica. Sobreviene una reacción granulomatosa; en los pacientes con alteraciones de la inmunidad celular, la infección puede diseminarse.
- La histoplasmosis es la micosis endémica más frecuente en Norteamérica y también se presenta en Centroamérica y Sudamérica, África y Asia. En Estados Unidos es endémica en los valles de los ríos Ohio y Mississippi.
- El hongo se halla en el suelo enriquecido por deyecciones de aves y murciélagos.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad puede fluctuar desde asintomática hasta potencialmente letal lo cual depende de la intensidad de la exposición, el estado inmunitario del individuo expuesto y la arquitectura pulmonar subyacente del hospedador.

- Por lo general, los pacientes inmunocompetentes presentan enfermedad asintomática o leve y que se resuelve espontáneamente.
 - Una a cuatro semanas después de la exposición, algunos pacientes presentan enfermedad seudogripal con fiebre, escalofríos, diaforesis, cefalea, mialgias, anorexia, tos, disnea y dolor torácico. Cinco a 10% de los pacientes con histoplasmosis aguda presentan artralgia o artritis, a menudo asociada a eritema nodular.
 - La linfadenopatía hilar o mediastínica puede presentarse y causar compresión vascular o traqueoesofágica.
- Los pacientes inmunodeprimidos tienen más posibilidades de presentar histoplasmosis diseminada progresiva (PDH).
 - La gama clínica fluctúa desde una evolución rápidamente letal con infiltrados pulmonares intersticiales difusos o reticulonodulares, choque e insuficiencia multiorgánica hasta una evolución subaguda con afectación de órganos focales, hepatomegalia, fiebre y pérdida de peso.

- Puede presentarse meningitis, ulceraciones de la mucosa oral, del tubo digestivo e insuficiencia suprarrenal.
- La histoplasmosis cavitaria crónica muy a menudo afecta a fumadores con neumopatía estructural (p. ej., enfisema) y se manifiesta por tos productiva, disnea, febrícula, diaforesis nocturna y pérdida de peso.

Diagnóstico

El cultivo micótico sigue siendo la prueba idónea, pero a menudo son negativos en casos menos graves y pueden tardar hasta un mes para volverse positivos.

- En la PDH, los resultados de los cultivos positivos son más altos para el líquido de BAL, el aspirado de médula ósea y la sangre; los cultivos de esputo o de lavados bronquiales suelen ser positivos en la histoplasmosis pulmonar crónica.
- Las tinciones de materiales de citopatología o de biopsia para hongos son útiles en el diagnóstico de PDH.
- El análisis de antígeno de *Histoplasma* en líquidos corporales (p. ej., sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, líquido de lavado broncoalveolar) es útil para diagnosticar la PDH o la infección aguda y para la vigilancia de la respuesta al tratamiento.
- El estudio serológico es útil para el diagnóstico pero precisa un mes o más para la producción de anticuerpo.

TRATAMIENTO

Histoplasmosis

- Véase en el [cuadro 115-2](#) las recomendaciones de tratamiento.
 - La mediastinitis fibrosante, que representa una reacción fibrótica crónica a la histoplasmosis mediastínica previa más que una infección activa, no responde al tratamiento antimicótico.

■ COCCIDIOIDOMICOSIS

Microbiología y epidemiología

La coccidioidomicosis es causada por las dos especies del hongo dimorfo *Coccidioides* que habitan en el suelo: *C. immitis* y *C. posadasii*. Estos microorganismos existen como mohos ramificantes filamentosos.

- La coccidioidomicosis se limita al hemisferio occidental entre las latitudes 40° Norte y 40° Sur. La enfermedad es muy endémica en California, Arizona y otras zonas del suroeste de Estados Unidos; las regiones del norte de México y algunas zonas de Centroamérica y Sudamérica también contribuyen a casos de infección.
- La exposición directa al suelo que alberga *Coccidioides* aumenta el riesgo, pero la infección, que se debe a inhalación de artroconidios presentes en el aire, puede ocurrir sin la exposición evidente del suelo y puede estar relacionada con otros factores climáticos (p. ej., periodos de sequedad después de estaciones lluviosas).

Manifestaciones clínicas

Sesenta por ciento de los pacientes infectados no presentan síntomas; el 40% restante tiene enfermedad principalmente pulmonar que se caracteriza por fiebre, tos y dolor torácico pleurítico.

CUADRO 115-2 Recomendaciones para el tratamiento de la histoplasmosis

Tipo de histoplasmosis	Recomendaciones de tratamiento	Comentarios
Neumopatía aguda, moderada a grave con infiltrados difusos o hipoxemia	AmB lipídica (3 a 5 mg/kg/día) $\pm$ glucocorticoides por 1 a 2 semanas; luego itraconazol (200 mg cada 12 h) por 12 semanas. Vigilar las funciones renal y hepática	Los pacientes con casos leves por lo general se restablecen sin tratamiento, pero se debe valorar el itraconazol cuando el estado del paciente no ha mejorado después de 1 mes.
Pulmonar crónica/cavitaria	Itraconazol (200 mg cada 24 h o cada 12 h) al menos por 12 meses. Vigilar la función hepática.	Continuar el tratamiento hasta que los hallazgos radiográficos no muestren más mejoría. Vigilar las recaídas después de suspendido el tratamiento.
Progresiva diseminada	AmB lipídica (3 a 5 mg/kg al día) por 1 a 2 semanas; luego itraconazol (200 mg cada 12 h) por un mínimo de 12 meses. Vigilar las funciones renal y hepática.	Se prefiere la AmB liposómica, pero el complejo lipídico de AmB se puede utilizar debido al costo. Puede ser necesario el tratamiento de mantenimiento prolongado si no se puede reducir el grado de inmunosupresión.
SNC	AmB liposómica (5 mg/kg al día) por 4-6 semanas; luego itraconazol (200 mg cada 12 h o cada 8 h) por un mínimo de 12 meses. Vigilar las funciones renal y hepática.	Se recomienda un esquema de AmB lipídica más prolongado debido al alto riesgo de recaídas. Continuar con itraconazol hasta que se despejen las anomalías del LCR o en la CT.

- A veces, la infección pulmonar primaria se relaciona con eritema nodular, eritema multiforme, artralgias y artritis.
 - Un antecedente de diaforesis nocturna, fatiga intensa, eosinofilia y linfadenopatía hiliar o mediastínica indican la enfermedad.
 - Las complicaciones neumónicas comprenden nódulos pulmonares (que se parecen a las neoplasias malignas pulmonares) y cavidades pulmonares (una lesión de pared delgada en un bronquio que produce tos, hemoptisis y dolor torácico pleurítico).
- La infección diseminada afecta a <1% de los infectados, con mucha frecuencia pacientes que tienen inmunidad celular deprimida y mujeres embarazadas.

- Los lugares frecuentes para la diseminación son hueso, piel, articulación, tejidos blandos y meninges.
- Los pacientes con meningitis presentan cefalea persistente, letargia, confusión, rigidez leve a moderada de la nuca y líquido cefalorraquídeo con pleocitosis linfocítica e hipoglucorraquia intensa. La tasa de mortalidad sin tratamiento es de casi 100%.

Diagnóstico

El estudio serológico y el cultivo son el principal medio para el diagnóstico. Hay que alertar al laboratorio sobre el mismo para evitar la exposición.

- Para detectar anticuerpos IgM e IgG están disponibles los análisis de precipitina en tubo (TP) y de fijación de complemento (CF), la inmunodifusión y un EIA.
 - El anticuerpo de TP no permite valorar la evolución de la enfermedad y no se detecta en líquido cefalorraquídeo.
 - El incremento de los títulos de CF en suero se relaciona con la evolución clínica y el anticuerpo de CF y el líquido cefalorraquídeo indica meningitis.
 - A menudo, EIA produce resultados falsos positivos.
- La exploración del esputo y de otros líquidos respiratorios después del examen de Papanicolaou o la tinción de Gomori con metenamina argéntica revela esférulas en muchos pacientes con neumopatía.

TRATAMIENTO Coccidioidomicosis

- La mayoría de los pacientes con coccidioidomicosis no precisan tratamiento. Las excepciones son las siguientes:
 - Pacientes con neumonía primaria focal e inmunodeficiencia celular subyacente o síntomas prolongados (que persisten por dos meses o más, diaforesis nocturna que ocurre por tres o más semanas, reducción de peso >10%, un título de anticuerpo en suero de CF >1:16 y afectación pulmonar considerable evidente en la radiografía torácica) deben tratarse con fluconazol (≥ 400 mg/día) o itraconazol (400-600 mg/día).
 - Al principio, los pacientes con enfermedad pulmonar difusa suelen tratarse con anfotericina B (desoxicolato, 0.7 a 1 mg/kg IV cada 24 h; anfotericina liposómica, 5 mg/kg IV cada 24 h) con un cambio al tratamiento prolongado con un compuesto triazólico una vez que ocurra la mejoría clínica.
 - Los pacientes con enfermedad pulmonar crónica o infección diseminada se tratan mediante tratamiento prolongado con un compuesto triazólico (es decir, por un año o más). La recaída se presenta en 15 a 30% de los individuos una vez que se suspende el tratamiento.
 - Los pacientes con meningitis precisan tratamiento de por vida con un triazol; el fluconazol es el fármaco de elección. Si el tratamiento triazólico no resulta eficaz, se puede utilizar anfotericina B intratecal o intraventricular. Las recaídas se presentan en 80% de los pacientes cuando se suspende el tratamiento.

■ BLASTOMICOSIS

Microbiología y epidemiología

Blastomyces dermatitidis es un hongo dimorfo que se localiza en los estados del sureste y surcentrales que limitan las cuencas de los ríos Mississippi y Ohio, en zonas de Estados Unidos y Canadá que rodean los Grandes Lagos y el río de St. Lawrence, y en África. La

infección es causada por la inhalación de *Blastomyces* del suelo húmedo rico en residuos orgánicos.

Manifestaciones clínicas

La infección pulmonar aguda puede manifestarse por fiebre de inicio súbito, escalofríos, dolor torácico pleurítico, mialgias y artralgias. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con blastomicosis pulmonar tienen neumonía indolente crónica con fiebre, adelgazamiento, tos productiva y hemoptisis. Las enfermedades de la piel son frecuentes y pueden manifestarse como lesiones verrugosas (más frecuentes) o ulcerosas. La blastomicosis puede incluir osteomielitis en una cuarta parte de las infecciones e infección del sistema nervioso central en alrededor de 40% de los pacientes con sida.

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico, son necesarios los frotis de muestras clínicas o cultivos de esputo, pus o tejidos. La detección de antígeno en la orina y el suero puede ayudar a diagnosticar la infección y a la vigilancia de los pacientes durante el tratamiento.

TRATAMIENTO

Blastomicosis

- Dado el alto riesgo de diseminación, se debería tratar a todos los pacientes.
 - En los enfermos inmunocompetentes, con enfermedad no grave que no afecta al SNC, se recomienda itraconazol (200 a 400 mg/24 horas por seis a 12 meses).
 - Los pacientes inmunocompetentes con enfermedad grave o manifestaciones del sistema nervioso central deben tratarse inicialmente con AmB (desoxicolato, 0.7 a 1 mg/kg IV cada 24 h; liposómica, 3 a 5 mg/kg IV cada 24 h); una vez que mejore su estado clínico, se puede cambiar a itraconazol (o para aquellos que tienen enfermedad del sistema nervioso central, fluconazol, 800 mg/día).
 - Los pacientes inmunodebilitados con cualquier forma de infección deben tratarse inicialmente con AmB con un cambio a un compuesto triazólico, según se señalara antes, una vez que haya ocurrido la mejoría clínica.

■ INFECCIÓN POR *MALASSEZIA*

Las especies de *Malassezia* son componentes de la microflora cutánea normal y pueden causar tiña (pitiriasis) versicolor, placas escamosas redondas de piel hipopigmentada o hiperpigmentada en el cuello, el tórax o los brazos. *M. furfur* produce fungemia relacionada con la sonda en recién nacidos prematuros que reciben lípidos intravenosos mediante un catéter venoso central. Las cremas y las lociones tópicas aplicadas por dos semanas son eficaces para tratar las infecciones superficiales por *Malassezia*; la fungemia causada por especies del género *Malassezia* se trata con AmB o fluconazol, extracción rápida del catéter y suspensión de la infusión de lípidos.

■ ESPOROTRICOSIS

Microbiología y epidemiología

Sporothrix schenckii es un hongo dimorfo que se encuentra en todo el mundo en el suelo, en plantas y en animales. La infección, que se debe a la inoculación del organismo en la

piel, es más frecuente en personas que participan en diseño del paisaje, jardinería y cultivo de árboles.

Manifestaciones clínicas

La esporotricosis linfocutánea consiste en lesiones secundarias (pápulas que no son muy dolorosas y que a menudo se ulceran) que se presentan a lo largo de los conductos linfáticos proximales al lugar inicial de la inoculación. Otros cuadros clínicos consisten en una lesión fija (verruginosa o ulcerosa) en la zona inicial de la inoculación sin diseminación linfática, enfermedad osteoarticular (sinovitis crónica o séptica, artritis en alcohólicos), neumatías (más frecuentes en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y enfermedad diseminada (lesiones cutáneas múltiples con diseminación esporádica a órganos viscerales en pacientes inmunodeprimidos).

Diagnóstico

El cultivo del material de una lesión cutánea o la exploración histopatológica de una muestra de biopsia de piel permiten confirmar el diagnóstico.

TRATAMIENTO Esporotricosis

- La esporotricosis cutánea y la linfocutánea se tratan con itraconazol (200 mg/día) por dos a cuatro semanas *después* que las lesiones se han resuelto.
- Para la enfermedad extracutánea, se puede administrar itraconazol (200 mg cada 12 horas por 12 meses), pero el tratamiento inicial con AmB liposómica (3 a 5 mg/kg cada 24 h) es más eficaz para la neumatía potencialmente letal o la infección diseminada.

■ PARACOCIDIOIDOMICOSIS

La *paracoccidioidomycosis* (blastomycosis sudamericana) es causada por *Paracoccidioides brasiliensis*, un hongo dimorfo que se adquiere por inhalación desde fuentes ambientales. La infección aguda se presenta en pacientes jóvenes o inmunodeficientes, se manifiesta por infección diseminada del sistema reticuloendotelial. La infección crónica representa 90% de los casos y se presenta principalmente como una neumatía progresiva con lesiones mucocutáneas ulcerosas y nodulares esporádicas en la nariz y la boca. El diagnóstico se basa en el cultivo del microorganismo. Itraconazol (100 a 200 mg/día por seis a 12 meses) es eficaz, pero puede ser necesaria la AmB en los pacientes graves.

■ PENICILIOSIS

Penicillium marneffei es una causa principal de infección oportunista en pacientes con inmunodeficiencia (p. ej., a consecuencia de sida) en el sureste de Asia y se adquiere por la inhalación de esporas. Las manifestaciones clínicas son similares a las de la histoplasmosis diseminada y se manifiestan por fiebre, fatiga, pérdida de peso, linfadenopatía, hepatomegalia y lesiones cutáneas que se parecen al molusco contagioso. El microorganismo crece rápidamente en cultivo y produce un pigmento rojo distintivo. La AmB es el tratamiento inicial de elección en los pacientes graves; la enfermedad menos grave se puede tratar con itraconazol (400 mg/día por 12 semanas).

El tratamiento supresor con itraconazol (200 mg/día) puede estar indicado en los pacientes con infección por VIH o sida.

■ FUSARIOSIS

Las especies del género *Fusarium* se localizan en todo el mundo en el suelo y en las plantas; la inhalación, la ingestión y la inoculación directa de esporas pueden causar la enfermedad, sobre todo diseminada en pacientes inmunodeficientes. La fusariosis invade los vasos sanguíneos y produce manifestaciones clínicas similares a las de la aspergilosis. Una diferencia es que las lesiones cutáneas dolorosas, nodulares o necróticas son muy frecuentes en la fusariosis diseminada. Los hemocultivos son positivos en 50% de los casos; el microorganismo es difícil de distinguir de *Aspergillus* en el tejido. Las especies del género *Fusarium* suelen ser resistentes a los antimicóticos; se recomienda AmB liposómica (≥ 5 mg/kg cada 24 h), voriconazol (200 a 400 mg cada 12 horas) o posaconazol (400 mg cada 12 h). Aun con el tratamiento, las tasas de mortalidad son de 50%, aproximadamente.

■ SCEDOSPORIOSIS

Pseudallescheria boydii, *Scedosporium apiospermum* y *S. prolificans* son hongos que invaden los vasos sanguíneos y que producen neumonía y diseminación generalizada con abscesos (incluso cerebrales) en los hospedadores inmunodeficientes. La mayor parte de las infecciones diseminadas son mortales. Estos microorganismos son resistentes a la AmB, a las equinocandinas y a algunos compuestos azólicos, pero algunas infecciones se han curado con voriconazol.

■ DERMATOFITOSIS

Véase [capítulo 66](#).



Para una revisión detallada, véase Edwards JE Jr: Diagnóstico y tratamiento de las micosis, cap. 198, pág. 1637; Hage CA, Wheat LJ: Histoplasmosis, cap. 199, pág. 1640; Ampel NM: Coccidioidomicosis, cap. 200, pág. 1643; Chapman SW, Sullivan DC: Blastomicosis, cap. 201, pág. 1646; Casadevall A: Criptococosis, cap. 202, pág. 1648; Edwards JE Jr: Candidosis, cap. 203, pág. 1651; Denning DW: Aspergilosis, cap. 204, pág. 1655; Spellberg B, Ibrahim AS: Mucormicosis, cap. 205, pág. 1661; y Kauffman CA: Micosis superficiales y micosis sistémicas menos frecuentes, cap. 206, pág. 1665, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

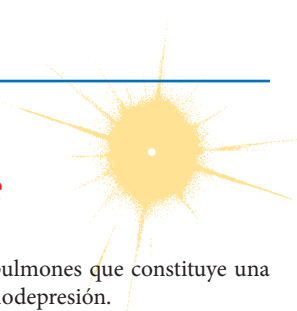
CAPÍTULO 116

Infecciones por *Pneumocystis*

Pneumocystis es un hongo patógeno y oportunista de los pulmones que constituye una causa importante de neumonía en los individuos con inmunodepresión.

■ MICROBIOLOGÍA

- *P. jiroveci* infecta al ser humano, mientras que *P. carinii* (la especie originalmente descrita) infecta a las ratas.



- A diferencia de la mayor parte de los hongos, *Pneumocystis* carece de ergosterol y, por tanto, no es sensible a los antimicóticos que inhiben la síntesis del ergosterol.
- Las fases del ciclo biológico son trofozoito pequeño, quiste y una fase intermedia de prequiste.

■ EPIDEMIOLOGÍA

- *Pneumocystis* es cosmopolita y la mayoría de los niños sanos ha tenido contacto con el microorganismo entre los tres y cuatro años de edad.
- Se ha demostrado que se transmite tanto por aire como de persona a persona; el quiste es la forma transmisible.
- Los defectos en la inmunidad celular y humoral (incluidos los fármacos inmunodepresores) predisponen a padecer neumonía por *Pneumocystis*. El riesgo en los pacientes con el VIH aumenta de manera notable cuando el recuento de linfocitos T CD4+ desciende por debajo de 200/μl.

■ PATOGENIA

- El microorganismo se inhala y se fija a las células tipo I en los alvéolos, pero permanece por fuera de la célula.
- En el estudio histológico, se observan alvéolos llenos de exudados espumosos y vacuolados.
- La variedad más grave de la enfermedad provoca edema intersticial, fibrosis y formación de membranas hialinas.

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Estos pacientes manifiestan disnea, fiebre y tos no productiva.
 - Los pacientes con el VIH por lo general permanecen enfermos durante varias semanas con síntomas leves.
 - Los individuos sin el VIH a menudo manifiestan síntomas luego de reducir la dosis de glucocorticoides y sus síntomas duran menos.
- La exploración física revela taquipnea, taquicardia y cianosis desproporcionada a las anomalías tan escasas que se identifican al auscultar el tórax.
- Algunos resultados inespecíficos de los análisis de laboratorio son elevación de la concentración sérica de deshidrogenasa láctica y β-D-glucano, componente de la pared celular del hongo.
- La radiografía de tórax revela infiltrados bilaterales difusos que empiezan en las regiones perihiliares. Otros datos descritos son: densidades nodulares, lesiones cavitadas.
- También se han descrito algunos casos raros de infección diseminada, por lo general en ganglios linfáticos, bazo, hígado y médula ósea.

■ DIAGNÓSTICO

- El diagnóstico definitivo se establece por medio de la tinción histopatológica.
 - Para los quistes de *Pneumocystis* se utilizan colorantes de la pared celular (p. ej., plata-metamina) y para los núcleos de cualquier fase del ciclo biológico se utilizan colorantes Wright-Giemsa.
 - La inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales aumenta la sensibilidad diagnóstica.
- La amplificación del DNA con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es más sensible, pero no siempre permite distinguir la colonización de la infección.
- Es fundamental obtener una muestra adecuada.
 - La base del diagnóstico sigue siendo la broncoscopia con fibra óptica y lavado broncoalveolar.

- Otras opciones sin penetración corporal son la inducción de esputo y los lavados bucales, que cada vez tienen mayor uso.
- La biopsia transbronquial y la biopsia de pulmón abierto se utilizan únicamente cuando es imposible establecer el diagnóstico con el lavado broncoalveolar.

TRATAMIENTO**Infecciones por *Pneumocystis***

- El fármaco de elección en todos los casos es el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Para las dosis y efectos secundarios del TMP-SMX y otros regímenes, véase el [cuadro 116-1](#).
- Para los casos leves o moderados ($\text{PaO}_2 > 70$ mmHg o gradiente $\text{PaO}_2 - \text{PaO}_2 < 35$ mmHg en aire ambiente), otras opciones son TMP-SMX con dapsona y clindamicina con primaquina. La atovacuona es menos eficaz que el TMP-SMX, pero se tolera mejor.

CUADRO 116-1 Tratamiento de la neumocistosis

Fármacos, dosis, vía de administración	Efectos secundarios
Primera elección^a	
TMP-SMX (TMP: 5 mg/kg; SMX: 25 mg/kg ^b) c/6-8 h VO o IV	Fiebre, exantema cutáneo, citopenias, hepatitis, hiperpotasemia, molestias digestivas
Otros fármacos^a	
TMP, 5 mg/kg c/6-8 h; más dapsona, 100 mg diarios VO	Hemólisis (deficiencia de G6PD), methemoglobinemia, fiebre, exantema cutáneo, molestias digestivas
Atovacuona, 750 mg c/12 h, vía oral	Exantema cutáneo, fiebre, trastornos digestivos y hepáticos
Clindamicina, 300-450 mg c/6 h VO o 600 mg c/6-8 h IV; más primaquina, 15-30 mg diarios VO	Hemólisis (deficiencia de G6PD), methemoglobinemia, exantema cutáneo, colitis, neutropenia
Pentamidina, 3-4 mg/kg diarios IV	Hipotensión, azoemia, arritmias cardíacas, pancreatitis, disglucemias, hipocalcemia, neutropenia, hepatitis
Trimetrexato, 45 mg/m ² diarios IV; más leucovorín, ^c 20 mg/kg c/6 h vía oral o IV	Citopenias, neuropatía periférica, trastornos hepáticos
Fármaco complementario	
Prednisona, 40 mg c/12 h durante 5 días, 40 mg diarios durante 5 días, 20 mg diarios durante 11 días; vía oral o IV	Inmunodepresión, úlcera péptica, hiperglucemia, inestabilidad emocional, hipertensión

^a El tratamiento se administra durante 14 días en pacientes sin el VIH y durante 21 días en los sujetos con el VIH.

^b El equivalente a 2 tabletas de doble potencia (DS). (Una tableta de DS contiene 160 mg de TMP y 800 mg de SMX.)

^c El leucovorín previene los efectos adversos del trimetrexato en la médula ósea.

- Para los casos moderados o graves ($\text{PaO}_2 \leq 70$ mmHg o un gradiente $\text{PaO}_2 - \text{PaO}_2 \geq 35$ mmHg) otras opciones son pentamidina IV, clindamicina y primaquina IV (potencialmente más eficaz que la pentamidina) y trimetrexato con leucovorín.
- La administración simultánea de dosis descendentes de glucocorticoides en los pacientes con el VIH y una neumocistosis moderada o grave, reduce el riesgo de deterioro de la función respiratoria poco después de instituido el tratamiento. En los demás pacientes, la administración de glucocorticoides aún se debe estudiar.

■ PRONÓSTICO

- El tratamiento es más eficaz si se instituye de manera oportuna, antes de que la lesión alveolar sea extensa.
- La mortalidad entre los pacientes con el VIH es de 0 a 15%.
- El riesgo de muerte temprana sigue siendo elevado entre los pacientes que necesitan respiración artificial (60%) y entre los enfermos sin el VIH (40%).

■ PREVENCIÓN

- Está indicado administrar profilaxis a los pacientes con el VIH y un recuento de linfocitos T CD4+ <200/ μl o antecedente de candidosis bucofaríngea y en cualquier pacien-

CUADRO 116-2 Profilaxis de la neumocistosis^a

Fármacos, dosis, vía de administración	Comentarios
Primera elección	
TMP-SMX, 1 tableta DS o 1 tableta SS vía oral ^b	El TMP-SMX se puede reintroducir sin peligro para el tratamiento de algunos pacientes con efectos secundarios leves o moderados
Otros fármacos	
Dapsona, 50 mg c/12 h o 100 mg/día, VO	—
Dapsona, 50 mg diarios vía oral; más pirimetamina, 50 mg semanales vía oral; más leucovorín, 25 mg semanales vía oral	El leucovorín previene los efectos adversos de la pirimetamina en la médula ósea
Dapsona, 200 mg semanales vía oral; más pirimetamina, 75 mg semanales vía oral; más leucovorín, 25 mg semanales vía oral	El leucovorín previene los efectos adversos de la pirimetamina en la médula ósea
Pentamidina, 300 mg mensuales por nebulizador Respigard II	Dos reacciones adversas son tos y broncoespasmo
Atovaquona, 1 500 mg diarios vía oral	—
TMP-SMX, 1 tableta DS 3 veces por semana por vía oral	El TMP-SMX se puede reintroducir sin peligro para el tratamiento de algunos pacientes, con efectos secundarios leves o moderados

^a Para obtener una lista de los efectos secundarios, véase el cuadro 116-1.

^b Una tableta de DS contiene 160 mg de TMP y 800 mg de SMX.

Abreviaturas: DS, doble potencia; SS, potencia sencilla.

te con antecedente de neumonía por *Pneumocystis*. Las normas para otras personas con inmunodepresión todavía no son tan claras.

- En pacientes con el VIH, una vez que el recuento de CD4+ se eleva a $>200/\mu\text{l}$ y permanece por arriba del criterio de valoración por ≥ 3 meses, la profilaxis se interrumpe.
- Para conocer los regímenes profilácticos, véase el [cuadro 116-2](#). El fármaco de elección para la profilaxis tanto primaria como secundaria es el TMP-SMX, que además protege contra la toxoplasmosis y algunas infecciones bacterianas.



Para una revisión más detallada véase: Smulian AG, Walzer PD: Infección por *Pneumocystis*, cap. 207, p. 1671, en HPMI-18.

CAPÍTULO 117

Infecciones por protozoarios



PALUDISMO

Microbiología

Casi todos los casos de paludismo en el ser humano son causados por cinco especies principales de *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*.

- *P. falciparum* es la causa de la mayor parte de los casos de paludismo grave y la mayor parte de las muertes, predomina en África, Nueva Guinea y la Española.
- *P. vivax* es más frecuente en Centroamérica.
- La frecuencia de *P. falciparum* y *P. vivax* es similar en Sudamérica, el subcontinente Indio, Asia oriental y Oceanía.
- *P. ovale* es raro fuera de África, donde constituye hasta 1% de las cepas aisladas.
- *P. malariae* se encuentra en la mayor parte de las regiones (principalmente en África subsahariana) pero es menos común.
- *P. knowlesi* (parásito del paludismo en monos) se puede identificar de manera confiable únicamente por medio de técnicas moleculares y existe en Borneo y el sureste de Asia.

Epidemiología

El paludismo es la parasitosis más importante en el ser humano, puesto que causa ~1 millón de muertes cada año.

Patogenia

Una vez que la hembra del mosquito anófeles deposita los *esporozoítos* en el torrente sanguíneo, el parásito viaja hasta el hígado y se reproduce de manera asexual hasta formar *merozoítos*, que infectan a los eritrocitos. Los merozoítos se transforman en *trofozoítos*, se alimentan de proteínas intracelulares (principalmente hemoglobina), se multiplican entre 6 y 20 veces cada 48 a 72 h y provocan la rotura de los eritrocitos, liberando merozoítos hijos. Posteriormente el ciclo se repite.

- Algunos parásitos se convierten en formas sexuales de vida prolongada llamados *gametocitos*, que son absorbidos por otra hembra de mosquito anófeles, lo cual permite su transmisión.

- En la infección por *P. vivax* o *P. ovale*, las formas latentes llamadas *hipnozoítos* permanecen en los hepatocitos y causan paludismo entre tres semanas y un año después.
- Los eritrocitos infectados por *P. falciparum* muestran citoadherencia (se pegan al endotelio venular y capilar), *formación de rosetas* (se adhieren a eritrocitos no infectados) y *aglutinación* (se fijan a otros eritrocitos infectados). El resultado es el secuestro de *P. falciparum* en los órganos vitales, lo cual origina que se subestime el número de parásitos (al medir la parasitemia) en el organismo. El secuestro es fundamental en la patogenia del paludismo por *P. falciparum*, pero no se manifiesta en las otras variedades “benignas”.
- En los individuos sin inmunidad, la infección desencadena diversos mecanismos inespecíficos de defensa en el hospedador, como una mayor filtración esplénica.
 - Al repetirse la exposición al paludismo, los pacientes crean resistencia a una gran parasitemia y a la enfermedad, pero no a la infección.
 - Las hemoglobinopatías (p. ej., drepanocitosis, ovalocitosis, talasemias) y la deficiencia de G6PD son más frecuentes en las regiones endémicas y protegen contra la muerte por paludismo.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes al principio manifiestan síntomas inespecíficos (p. ej., cefalea, fatiga, mialgias) seguidos de fiebre.

- Los picos febriles a intervalos regulares son raros y sugieren infección por *P. vivax* o *P. ovale*.
- Algunas veces se acompaña de esplenomegalia, hepatomegalia, anemia leve e ictericia.
- El diagnóstico de paludismo *falciparum* grave requiere de la presencia de más de uno de los siguientes datos: estado de alerta atenuado hasta estado de coma, anemia normocítica pronunciada, insuficiencia renal, edema pulmonar, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS), choque circulatorio, coagulación intravascular diseminada (DIC), hemorragia espontánea, acidosis, hemoglobinuria, ictericia, convulsiones generalizadas y una parasitemia >5%.
 - El paludismo cerebral se manifiesta en forma de encefalopatía simétrica difusa, típicamente sin signos neurológicos focales.
 - El estado de coma es un signo desalentador que tiene una mortalidad de ~20%.
- En las embarazadas, el paludismo es particularmente grave. A menudo provoca trabajo de parto prematuro, hipoxia fetal, óbitos y productos con bajo peso al nacer.
- Algunas veces el paludismo origina como complicación crónica una esplenomegalia tropical (esplenomegalia palúdica hiperreactiva) la cual se caracteriza por esplenomegalia masiva, hepatomegalia y una respuesta inmunitaria anormal a la infección.

Diagnóstico

Cada vez se utilizan con más frecuencia los análisis basados en anticuerpos, pero para el diagnóstico es necesario demostrar la presencia de formas asexuadas del parásito en un frotis de sangre periférica.

- Es importante analizar los frotis tanto gruesos como delgados, que son menos sensibles; los frotis permiten detectar una parasitemia de 0.001% a ~0.5%, respectivamente.
- Cuando al principio el frotis es negativo y la sospecha clínica es elevada, se debe repetir cada 12 a 24 h durante dos días.
- Otros datos de laboratorio son anemia normocítica normocrómica; elevación de los marcadores inflamatorios y trombocitopenia ($\sim 10^5/\mu\text{l}$).

TRATAMIENTO

Paludismo

- En el **cuadro 117-1**, se enumeran los regímenes terapéuticos. La *Food and Drug Administration* de EUA aprobó el uso de artesunato intravenoso como tratamiento de urgencia del paludismo grave a través de los CDC (*Malaria Hotline*: 770-488-7788; *Emergency Operations Center* [fuera de horario laboral]: 770-488-7100).
- En los pacientes que reciben quinidina es necesario vigilar la función cardiaca; la concentración plasmática total $>8 \mu\text{g/ml}$, el intervalo QT prolongado ($>0.6 \text{ s}$) o el ensanchamiento del QRS $>25\%$ constituyen indicaciones para reducir la velocidad de la solución.
- En los pacientes muy graves, se contempla la posibilidad de realizar una exsanguinotransfusión, aunque todavía no existe un consenso sobre sus indicaciones.
- Los pacientes con paludismo grave deben recibir una solución continua de dextrosa. En los sujetos en estado inconsciente, la glucosa se mide cada cuatro a seis horas.
- En los enfermos con paludismo grave y en aquéllos con paludismo sin complicaciones, es necesario medir el recuento parasitario y el hematócrito cada 6 a 12 h y cada 24 h, respectivamente.
- La primaquina (0.5 mg de base/kg durante 14 días) erradica a los microorganismos persistentes en el hígado y previene las recurrencias en la infección por *P. vivax* y *P. ovale*. Es importante descartar la posibilidad de deficiencia de G6PD antes del tratamiento.

Medidas de protección personal

Algunas medidas que ayudan a proteger a los individuos contra la infección son: evitar el contacto con los mosquitos, principalmente durante las horas pico en que se alimenta el mosquito (atardecer y amanecer); uso de repelentes que contengan DEET (10 a 35%) o (cuando el DEET es inaceptable) picaridina (7%); uso de ropa adecuada y redes alrededor de la cama impregnadas con insecticida.

Quimioprofilaxis

Véase el **cuadro 117-2** para las opciones profilácticas.

- La mefloquina es el único fármaco recomendable para las embarazadas que viajan a regiones con paludismo farmacorresistente y por lo general se considera seguro durante el segundo y tercer trimestres; la información sobre su empleo durante el primer trimestre, aunque limitada, es tranquilizante.

BABESIOSIS**Microbiología**

La babesiosis es producida por un protozooario intraeritrocítico del género *Babesia*. *B. microti* es el microorganismo causal en el noreste de Estados Unidos y *B. duncani* en la costa oeste. *B. divergens* produce la enfermedad en Europa. La garrapata de venado (*Ixodes scapularis*) transmite a *B. microti*; se desconocen los vectores que transmiten las demás especies de babesia.

Epidemiología

En Estados Unidos, la infección es más frecuente en la costa nororiental. En el año 2009, se notificaron >700 casos en Estados Unidos; esta cifra probablemente es menor a la real

CUADRO 117-1 Regímenes para el tratamiento del paludismo

Tipo de enfermedad o tratamiento	Regímenes
Paludismo complicado	
Cepas sensibles a la cloroquina de <i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. knowlesi</i> , <i>P. falciparum</i> ^a	Cloroquina (10 mg de base/kg en el momento, seguidos de 10 mg/kg a las 12, 24 y 36 h o de 10 mg/kg a las 24 h y 5 mg/kg a las 48 h) <i>o</i> Amodiaquina (10-12 mg de base/kg al día durante 3 días)
Tratamiento radical de la infección por <i>P. vivax</i> o <i>P. ovale</i>	Además de cloroquina o amodiaquina como ya se describió, se debe administrar primaquina (0.5 mg de base/kg c/24 h) durante 14 días para prevenir las recurrencias. En la deficiencia leve de G6PD, se proporcionan 0.75 mg de base/kg una vez a la semana durante 6-8 semanas No se utiliza primaquina en la deficiencia pronunciada de G6PD
Paludismo por <i>P. falciparum</i> ^b sensible	Artesunato ^c (4 mg/kg/día durante 3 días) con sulfadoxina (25 mg/kg)/pirimetamina (1.25 mg/kg) en dosis única <i>o</i> Artesunato ^c (4 mg/kg c/24 h durante 3 días) con amodiaquina (10 mg de base/kg c/24 h durante 3 días) ^d
Paludismo por <i>P. falciparum</i> multirresistente	Ya sea artemeter-lumefantrina ^c (1.5/9 mg/kg c/12 h durante 3 días con los alimentos) <i>o</i> Artesunato ^c (4 mg/kg/día durante 3 días) <i>más</i> 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 elección/ tratamiento del paludismo importado	Ya sea artesunato ^c (2 mg/kg/día durante 7 días) o quinina (10 mg de sal/kg cada 8 h durante 7 días) <i>más uno de los siguientes</i> : 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) <i>o</i> Atovacuona-proguanilo (20/8 mg/kg/día durante 3 días, con los alimentos)

(continúa)

CUADRO 117-1 Regímenes para el tratamiento del paludismo (*Continuación*)

Tipo de enfermedad o tratamiento	Regímenes
Paludismo <i>falciparum</i> grave^f	
	Artesunato ^c (2.4 mg/kg IV de inmediato seguido de 2.4 mg/kg a las 12 y 24 h y posteriormente a diario si es necesario) ^g o si no está disponible, uno de los siguientes:
	Artemeter ^c (3.2 mg/kg IM de inmediato seguido de 1.6 mg/kg/día)
	o
	Dihidrocloruro de quinina (20 mg de sal/kg ^h en solución durante 4 h, seguidos de 10 mg de sal/kg en solución a lo largo de 2-8 h c/8 h ⁱ)
	o
	Quinidina (10 mg de base/kg ^h en solución a lo largo de 1-2 h seguidos de 1.2 mg de base/kg ⁱ bajo vigilancia electrocardiográfica)

^a Hoy día, en muy pocas regiones existen cepas de *P. falciparum* sensibles a cloroquina (véase fig. 210-2 en HPMT-18).

^b En las regiones donde se sabe que la pareja del artesunato es eficaz.

^c En algunos países templados, no se consiguen fácilmente los derivados de la artemisinina.

^d Existen combinaciones de dosis fijas. La Organización Mundial de la Salud recomienda los regímenes con combinaciones de artemisinina como tratamiento de primera elección del paludismo por *falciparum* en todos los países tropicales y los defensores utilizan combinaciones de dosis fijas.

^e No se administran tetraciclina ni doxiciclina a embarazadas o niños <8 años de edad.

^f Es importante instituir el tratamiento por vía oral en cuanto el paciente se recupera lo suficiente como para recibir líquidos por la boca.

^g Siempre que se consiga, el artesunato es el fármaco de elección. La información obtenida en estudios grandes en el sureste de Asia demuestra una mortalidad 35% menor que con quinina y, en estudios muy grandes en África, se ha observado una mortalidad 22.5% menor que con quinina.

^h Cuando se han administrado dosis terapéuticas de quinina o quinidina en las 24 h previas, no se proporciona una dosis de carga. Algunos expertos recomiendan utilizar una dosis menor de quinidina.

ⁱ La infusión que se utiliza es solución salina al 0.9% y glucosa al 5-10% en agua. La velocidad con que se administran la quinina y la quinidina se debe vigilar de forma estricta.

puesto que en la mayoría de los casos se trata de una enfermedad leve que se resuelve de forma espontánea y que no obliga a buscar atención médica.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes padece una enfermedad leve, pero los pacientes con inmunodepresión en ocasiones sufren una babesiosis más grave.

- Después de un periodo de incubación de una a seis semanas, el paciente manifiesta gradualmente fiebre, fatiga y debilidad. Otros síntomas son escalofríos, diaforesis, mialgias, artralgias, cefalea y (con menos frecuencia) rigidez de cuello, disnea y dolor abdominal.

CUADRO 117-2 Fármacos utilizados en la profilaxis del paludismo

Fármaco	Aplicación	Dosis para adulto	Dosis pediátrica	Comentarios
Atovaquona/proguanilo	Profilaxis en regiones con <i>Plasmodium falciparum</i> resistente a la cloroquina o la mefloquina	1 tableta de adulto vía oral ^a	5-8 kg: media tableta pediátrica diaria ^b ≥8-10 kg: ¾ de tableta pediátrica diario ≥10-20 kg: 1 tableta pediátrica diario ≥20-30 kg: 2 tabletas pediátricas diario ≥30-40 kg: 3 tabletas pediátricas diario ≥40 kg: 1 tableta de adulto diario	Empezar 1-2 días antes del viaje a la región palúdica. Tomar todos los días a la misma hora mientras permanece en la región palúdica y durante 7 días después de abandonarla. La atovaquona-proguanilo está contraindicada en personas con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). En ausencia de información, no se recomienda para niños que pesen <5 kg, mujeres embarazadas o lactando que alimenten a niños que pesen <2 kg. La atovaquona-proguanilo se debe tomar con los alimentos o una bebida con leche
Fosfato de cloroquina	Profilaxis limitada a regiones con <i>P. falciparum</i> o <i>P. vivax</i> sensibles a la cloroquina	300 mg de base (500 mg de sal) VO una vez a la semana	5 mg/kg de base (8.3 mg de sal/kg) VO una vez a la semana, hasta la dosis máxima de adulto de 300 mg de base	Iniciar 1-2 semanas antes del viaje a la región palúdica. Se ingiere a intervalos semanales el mismo día de la semana mientras permanece en la región palúdica y durante 4 semanas después de abandonarla. El fosfato de cloroquina a menudo exacerba la psoriasis.
Doxiciclina	Profilaxis en regiones con <i>P. falciparum</i> resistente a la cloroquina o mefloquina ^c	100 mg VO diario	≥8 años: 2 mg/kg, hasta la dosis del adulto	Empezar 1 o 2 días antes del viaje a la región palúdica. Se ingiere diariamente a la misma hora mientras permanece en la región palúdica y durante 4 semanas después de abandonarla. La doxiciclina está contraindicada en niños <8 años de edad y embarazadas

Sulfato de hidroxycloquinina	Alternativa de la cloroquina para profilaxis primaria, limitada a regiones con <i>P. falciparum</i> ^c o <i>P. vivax</i> sensibles a la cloroquina exclusivamente	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	Iniciar 1-2 semanas antes del viaje a la región palúdica. Se ingiere a intervalos semanales el mismo día de la semana mientras permanece en la región palúdica y durante 4 semanas después de abandonarla. La hidroxycloquinina a menudo exacerba la psoriasis
Mefloquina	Profilaxis en regiones con <i>P. falciparum</i> resistente a la cloroquina ^c	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: ¼ de tableta una vez a la semana 20-30 kg: ½ tableta una vez a la semana 31-45 kg: ¾ de tableta una vez a la semana ≥46 kg: 1 tableta una vez a la semana	Iniciar 1-2 semanas antes del viaje a la región palúdica. Se ingiere a intervalos semanales el mismo día de la semana mientras permanece en la región palúdica y durante 4 semanas después de abandonarla. La mefloquina está contraindicada en personas alérgicas al fármaco o compuestos afines (p. ej., quinina o quinidina) y en personas con depresión activa o reciente, ansiedad generalizada, psicosis, esquizofrenia, otros trastornos psiquiátricos mayores o convulsiones. Utilice con precaución en pacientes con trastornos psiquiátricos o antecedentes de depresión. La mefloquina no se recomienda en individuos con anomalías de la conducción cardíaca
Primaquina	Para prevenir el paludismo en las regiones donde abunda principalmente <i>P. vivax</i>	30 mg de base (52.6 mg de sal) VO diarios	0.5 mg de base/kg (0.8 mg de sal/kg) VO al día, hasta la dosis del adulto; se debe tomar con alimentos	Iniciar 1-2 semanas antes del viaje a la región palúdica. Se ingiere diariamente a la misma hora mientras permanece en la región palúdica y durante 7 días después de abandonarla. La primaquina está contraindicada en personas con deficiencia de G6PD. También está contraindicada durante el embarazo y la lactancia a menos que el lactante alimentado al seno materno tenga una concentración normal de G6PD

(continúa)

CUADRO 117-2 Fármacos utilizados en la profilaxis del paludismo (Continuación)

Fármaco	Aplicación	Dosis para adulto	Dosis pediátrica	Comentarios
Primaquina	Utilizado como tratamiento provisional para reducir el riesgo de recurrencias de <i>P. falciparum</i> y <i>P. ovale</i> (profilaxis terminal)	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 lograr la dosis del adulto por día VO durante 14 días después de abandonar la región palúdica	Este tratamiento está indicado para personas con contacto prolongado con <i>P. vivax</i> y/o <i>P. ovale</i> . Está contraindicado en individuos con deficiencia de G6PD, durante el embarazo y lactancia a menos que el lactante que recibe la alimentación al seno materno tenga una concentración normal de G6PD

^a Una tableta de adulto contiene 250 mg de atovaquona y 100 mg de clorhidrato de proguanilo.

^b Una tableta pediátrica contiene 62.5 mg de atovaquona y 25 mg de clorhidrato de proguanilo.

^c En muy pocas regiones existe paludismo sensible a la cloroquina (véase fig. 210-2 en HPML-18).

Fuente: wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3/infectious-diseases-related-to-travel/malaria.htm#1939

- La babesiosis grave se acompaña de una parasitemia >4%.
 - Algunos factores de riesgo son edad mayor de 50 años, género masculino, asplenia, infección por el VIH/sida, cáncer e inmunodepresión.
 - Las complicaciones comprenden insuficiencia respiratoria, DIC, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal.
 - La mortalidad es de 5% en pacientes hospitalizados y de 20% en inmunodeprimidos.

Diagnóstico

El frotis con tinción de Giemsa permite identificar a los parásitos *Babesia* intraeritrocíticos, que tienen forma redonda o de pera.

- Las formas más frecuentes son en anillo y simulan a *P. falciparum*, pero sin pigmento.
- La presencia de tétradas (“cruces de Malta”) (formadas por cuatro merozoítos nuevos) es patognomónica de *B. microti* y otras especies pequeñas de *Babesia*.
- Con fines diagnósticos, también se utilizan reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y serología.

TRATAMIENTO

Babesiosis

- En la enfermedad leve, se administra atovacuona (750 mg VO cada 12 h) con azitromicina (500 a 1 000 mg/día, VO, el primer día, seguidos de 250 mg/día VO por siete a 10 días).
 - La clindamicina con quinina es igual de eficaz, pero no tan bien tolerada.
 - El tratamiento se administra únicamente cuando se detecta *Babesia* en el frotis sanguíneo, no obstante los resultados de la serología o la PCR.
- En la babesiosis grave, se administra clindamicina (300 a 600 mg cada 6 h IV o 600 mg cada 8 h VO) con quinina (650 cada 6 a 8 h VO) por siete a 10 días.
 - En los casos con una parasitemia abundante (>10%), hemoglobina ≤ 10 g/100 ml o anomalías pulmonares, hepáticas o renales, se contempla la posibilidad de realizar una exsanguinotransfusión.
 - En los pacientes inmunodeprimidos, casi siempre es necesario prolongar el régimen terapéutico (p. ej., seis semanas), por lo menos dos semanas de tratamiento después de no observar parásitos en el frotis.
- Las infecciones por *B. duncani* y *B. divergens* se tratan con clindamicina y quinina IV durante 7 a 10 días.

LEISHMANIOSIS

Microbiología

Las especies de *Leishmania* son promastigotes extracelulares y flagelados que viven en su vector el tábano, pero son amastigotes no flagelados e intracelulares obligados cuando viven en sus hospedadores vertebrados, incluido el ser humano.

- Los microorganismos del complejo *L. donovani* casi siempre producen leishmaniosis visceral y existen en Asia, Medio Oriente, cuerno de África, Mediterráneo, Centroamérica y Sudamérica.
- *L. tropica*, *L. major* y *L. aethiopica* producen leishmaniosis cutánea del Viejo Mundo y existen en Asia, el norte de África y África subsahariana.
- El complejo *L. mexicana* origina leishmaniosis cutánea del Nuevo Mundo y vive en Centroamérica y el norte de Sudamérica.

Epidemiología

En el mundo, cada año se contraen cerca de 2 millones de casos de leishmaniosis, de los cuales entre 1 y 1.5 millones son subcutáneos y 500 000 viscerales.

Manifestaciones clínicas

Leishmaniosis visceral (kala-azar): la mayoría de estos pacientes manifiesta de manera repentina fiebre moderada o elevada acompañada de rigidez y escalofríos.

- A menudo se acompaña de esplenomegalia, hepatomegalia y (con excepción del subcontinente indio), linfadenopatía.
- También con frecuencia se acompaña de leucopenia, anemia, trombocitopenia, elevación policlonal de las inmunoglobulinas séricas y las transaminasas hepáticas.
- Hasta 50% de los pacientes de India, África oriental y el Sudán, manifiesta lesiones cutáneas hipopigmentadas (leishmaniosis dérmica poskala-azar) de manera simultánea a la leishmaniosis visceral o una vez que ésta se cura. En algunos casos, es necesario administrar un esquema terapéutico muy prolongado.

Leishmaniosis cutánea: después de un periodo de incubación de varios días o semanas, las lesiones papulares por lo regular degeneran en nódulos que se ulceran a lo largo de semanas o meses. Las lesiones cicatrizan de forma espontánea después de 2 a 15 meses.

- Los bordes de la úlcera son elevados e indurados y la base casi siempre es indolora.
- La infección por *L. tropica* a veces es una leishmaniosis recurrente: es la formación de pápulas escamosas y eritematosas nuevas en la región de una úlcera cicatrizada.

Leishmaniosis mucosa: esta secuela desfigurante de la leishmaniosis cutánea del Nuevo Mundo es resultado de la diseminación de los parásitos desde la piel hasta la mucosa nasobucofaríngea.

- La enfermedad se manifiesta hasta uno a cinco años después del episodio cutáneo inicial.
- Después de la congestión y la hemorragia nasal persistente, se produce una destrucción ulcerativa que progresa.
- Estas lesiones no desaparecen de forma espontánea.

Diagnóstico

- *Leishmaniosis visceral*: el método principal para el diagnóstico es identificar los amastigotes en frotis de tejido aspirado.
 - La sensibilidad del frotis esplénico es >95%, pero algunas veces la aspiración esplénica es peligrosa; los frotis de médula ósea y el material que se aspira de los ganglios linfáticos tiene una sensibilidad de 60 a 85% y 50%, respectivamente.
 - Existen varias técnicas serológicas, incluida una prueba rápida, que ofrecen una buena sensibilidad.
- *Leishmaniosis cutánea y mucosa*: el diagnóstico se establece por medio de análisis microscópico, cultivo o examen con PCR de las muestras aspiradas y obtenidas por biopsia de las lesiones cutáneas y los ganglios linfáticos.

TRATAMIENTO Leishmaniosis

- *Leishmaniosis visceral*: los fármacos de primera elección son los compuestos de antimonio pentavalente (Sb^v) estibogluconato de sodio y antimonio de meglumina (20 mg/kg/día IV o IM durante 28 a 30 días).

- La anfotericina B (AmB; ya sea desoxicolato o la formulación lipídica) se recomienda en las regiones donde hay resistencia al Sb^v (p. ej., el noreste de Asia) o cuando fracasa el tratamiento inicial con Sb^v.
- En la India, ya se ha aprobado el uso de paromomicina y la miltefosina oral para el tratamiento de la leishmaniosis visceral.
- El fármaco de elección para los pacientes con el VIH es la AmB liposómica.
- *Leishmaniosis cutánea*: estas lesiones por lo general se resuelven de forma espontánea, pero algunas veces, cuando las lesiones se diseminan o persisten, es necesario tratarlas.
- Los fármacos tópicos son eficaces para las lesiones pequeñas y nuevas. Para las lesiones múltiples; aquéllas en la cara, las manos o las articulaciones y las originadas por leishmaniosis cutánea del Nuevo Mundo, se administra tratamiento por vía sistémica.
- El tratamiento más eficaz es la administración de Sb^v (20 mg/kg/día durante 20 días). Las excepciones son la infección por *L. guyanensis* (se prefiere el isetionato de pentamidina) o *L. aethiopica* (se privilegia la paromomicina).
- *Leishmaniosis mucosa*: se recomienda el Sb^v (20 mg/kg/día durante 30 días).
- Estos pacientes se deben vigilar durante un tiempo prolongado y no es raro observar recurrencias o fracasos terapéuticos.
- En caso de recurrencia o fracaso terapéutico, se utiliza AmB o quizá miltefosina.

TRIPANOSOMOSIS

■ ENFERMEDAD DE CHAGAS

Microbiología y patología

Trypanosoma cruzi produce la enfermedad de Chagas (tripanosomosis americana) y se transmite entre los hospedadores mamíferos a través de reducidos hematófagos. Los microorganismos se diseminan por los linfáticos y el torrente sanguíneo y a menudo se concentran principalmente en los músculos.

Epidemiología

T. cruzi se halla exclusivamente en América y produce la enfermedad sobre todo entre los pobres de las áreas rurales de México, Centroamérica y Sudamérica. Se calcula que 8 millones de personas sufren esta infección crónicamente, con 14 000 muertes anuales.

Manifestaciones clínicas

Por lo general, se forma una zona indurada de eritema y edema (chagoma) con linfadenopatía local antes del malestar general, la fiebre, la anorexia y el edema de cara y extremidades inferiores.

- *Signo de Romaña* (edema unilateral indoloro de los párpados y tejidos perioculares) cuando la vía de entrada es la conjuntiva.
- La infección aguda se cura de manera espontánea en cuatro a ocho semanas y el paciente entra en una fase de infección crónica.
- Los síntomas de la infección crónica se manifiestan varios años o decenios después de la infección inicial.
- Es frecuente observar síntomas cardíacos, como alteraciones del ritmo, miocardiopatía segmentaria o dilatada y tromboembolias.

- Algunos pacientes padecen megaesófago y sufren de disfagia, odinofagia, dolor torácico y regurgitación.
- Otros padecen megacolon, que provoca dolor abdominal, estreñimiento crónico, formación de fecalomas, obstrucción y vólvulo.

Diagnóstico

El análisis microscópico de la sangre fresca anticoagulada, la capa leucocítica o los frotis sanguíneos revelan a los microorganismos en los casos de enfermedad aguda de Chagas. En estos pacientes, no sirve la serología para el diagnóstico. La enfermedad crónica de Chagas se diagnostica al detectar anticuerpos IgG específicos. En vista de la frecuencia de los resultados falsos positivos, el resultado positivo se debe confirmar por lo menos con dos análisis.

TRATAMIENTO Enfermedad de Chagas

- Se cuenta con sólo dos fármacos (nifurtimox y benznidazol) para el tratamiento de la enfermedad de Chagas; ninguno de ellos es completamente eficaz.
 - El nifurtimox (8 a 10 mg/kg/día divididos en cuatro dosis VO por 90 a 120 días) reduce la duración de los síntomas, la parasitemia y la mortalidad, pero ofrece curación desde el punto de vista parasitológico en sólo 70% de los casos.
 - El benznidazol (5 mg/kg/día divididos en dos o tres dosis durante 60 días) es el fármaco de elección en Latinoamérica y ofrece curación parasitológica hasta en 90% de los casos.
 - Ambos fármacos tienen diversos efectos secundarios.
- El tratamiento de la enfermedad crónica de Chagas es controversial; no hay estudios adecuados que demuestren su eficacia. Sin embargo, un grupo de expertos reunidos por los CDC recomienda que los pacientes <50 años de edad con una infección supuestamente prolongada por *T. cruzi* reciba tratamiento.

■ TRIPANOSOMOSIS AFRICANA

Microbiología y epidemiología

La tripanosomosis africana humana (HAT) es producida por parásitos del complejo *T. brucei* y se transmite por medio de la mosca tsé-tsé.

- *T. b. rhodesiense* es la causa de la variedad de África oriental y *T. b. gambiense* de África occidental; ambas son distintas desde el punto de vista epidemiológico y clínico.
- El ser humano es el único reservorio para *T. b. gambiense*; esta infección predomina en las poblaciones rurales y rara vez se observa en los turistas. *T. b. rhodesiense* tiene sus reservorios en el antílope y el ganado; los turistas se infectan cuando visitan las regiones pobladas por antílopes y vectores infectados.
- A mediados del decenio de 1960, la HAT prácticamente se erradicó, pero resurgió durante el decenio de 1990. En el año 2004, aparecieron entre 50 000 y 70 000 casos nuevos.

Manifestaciones clínicas

Aproximadamente una semana después de la mordedura de una mosca tsé-tsé infectada, aparece un chancro tripanosómico. Se acompaña de una enfermedad febril generalizada que no abarca el sistema nervioso central (etapa 1) que posteriormente avanza conforme los parásitos se diseminan a través del torrente sanguíneo y los linfáticos.

- Los brotes de fiebre elevada con duración de varios días se separan por periodos afebriles. Algunos pacientes manifiestan malestar general, cefalea, artralgias, hepatoesplenomegalia y otras manifestaciones inespecíficas.
- Una de las características de la tripanosomosis por *T. b. gambiense* es la linfadenopatía con ganglios linfáticos ahulados, definidos y no dolorosos. La linfadenopatía del triángulo cervical posterior (*signos de Winterbottom*) constituye un dato clásico.
- Cuando invade el SNC (etapa II), el paciente manifiesta somnolencia diurna e indiferencia progresiva, estado que en ocasiones alterna con inquietud e insomnio. Algunos signos extrapiramidales son movimientos coreiformes, temblores y fasciculaciones; también es frecuente observar ataxia.
- La infección por *T. b. rhodesiense* es más aguda y, si se deja sin tratamiento, provoca la muerte en un lapso de semanas o meses; por el contrario, la infección por *T. b. gambiense* se prolonga durante varios meses o años.

Diagnóstico

El parásito se observa en el líquido del chancro, los frotis sanguíneos grueso o delgado, la capa leucocítica, el material aspirado de ganglios linfáticos, la muestra de biopsia de médula ósea o las muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR).

- Es más probable observar parasitemia durante la etapa I que durante la etapa II y en los pacientes infectados por *T. b. rhodesiense* en lugar de *T. b. gambiense*.
- Cuando se contempla este diagnóstico es importante analizar el LCR. A menudo genera elevación de la presión de abertura, proteínas incrementadas y aumento del recuento de mononucleares.

TRATAMIENTO

Tripanosomosis africana

Etapla I

- *Trypanosoma b. rhodesiense*: suramina (se hace una prueba con 100 a 200 mg seguidos de 20 mg/kg IV los días 1, 5, 12, 18 y 26).
 - Los efectos secundarios son reacciones de hipersensibilidad y daño renal.
 - Es importante realizar un análisis general de orina antes de cada dosis. El tratamiento se suspende en caso de hematuria, proteinuria ascendente o presencia de cilindros en el sedimento.
- *T. b. gambiense*: pentamidina (4 mg/kg/día IM o IV durante 10 días).
 - Las principales reacciones secundarias son efectos nefrotóxicos, función hepática anormal, neutropenia, hipoglucemia y abscesos estériles.
 - Otra opción es la suramina

Etapla II

- *T. b. rhodesiense*: melarsoprol (2 a 3.6 mg/kg/día, divididos en tres dosis durante tres días; una semana después, 3.6 mg/kg/día divididos en tres dosis durante tres días; una semana después, se repite el último régimen). Para reducir la encefalopatía por melarsoprol, se administra prednisolona (1 mg/kg, hasta 40 mg diarios, iniciando uno o dos días antes de la primera dosis de melarsoprol y se continúa hasta la última dosis).
- *T. b. gambiense*: el fármaco de primera elección es la eflornitina (100 mg/kg IV cada seis horas durante dos semanas). Otra opción es el melarsoprol (2.2 mg/kg/día IV durante 10 días).

TOXOPLASMOSIS

Microbiología y epidemiología

Es causada por el parásito intracelular *Toxoplasma gondii*; los hospedadores definitivos son los gatos y sus presas. La vía principal de transmisión para el ser humano es el consumo de quistes en tierra y alimentos contaminados (carne cruda) o agua.

- Cerca de 33% de las mujeres que contraen *T. gondii* durante el embarazo transmite el parásito al feto, con un riesgo de 65% de transmitir la infección materna cuando se adquiere durante el tercer trimestre.
- En Estados Unidos y la mayor parte de los países europeos, la seroconversión aumenta con la edad y la exposición; entre 10 y 67% de las personas >50 años de edad es seropositivo.

Patogenia

Son importantes la inmunidad tanto humoral como celular, pero la infección subclínica casi siempre persiste durante el resto de la vida del paciente. Los individuos con inmunodepresión carecen de los factores necesarios para contener la infección y la consecuencia es la destrucción focal y progresiva así como la insuficiencia de órganos.

Manifestaciones clínicas

Esta enfermedad en la persona sin alteraciones inmunitarias casi siempre es asintomática (80 a 90% de los casos), se resuelve de forma espontánea y no necesita tratamiento. Por el contrario, el individuo con inmunodepresión, incluidos los recién nacidos, padecen infecciones graves que casi siempre abarcan el SNC.

- En una minoría de pacientes sin trastornos de la inmunidad que manifiestan síntomas de infección aguda, el dato más importante es la linfadenopatía cervical; los ganglios son definidos y no dolorosos. En 20 a 40% de los casos, se acompaña de linfadenopatía generalizada, fiebre <40°C, cefalea, malestar general y fatiga. Esta enfermedad clínica casi siempre desaparece en un lapso de varias semanas, pero la linfadenopatía persiste durante varios meses.
- Los pacientes con inmunodepresión padecen toxoplasmosis aguda por la reactivación de la infección latente en 95% de los casos; el resto es consecutivo a la adquisición nueva de parásitos.
 - Las manifestaciones del SNC comprenden encefalopatía, meningoencefalitis y lesiones tumorales. Estos individuos manifiestan cambios mentales (75%), fiebre (10 a 72%), convulsiones (33%), cefalea (56%) y datos neurológicos focales (60%). Las regiones que se dañan con más frecuencia son el tallo cerebral, los ganglios basales, la hipófisis y la unión corticomedular.
 - En ocasiones, abarca varios órganos (p. ej., pulmones, aparato digestivo, piel, ojos, corazón, hígado). La neumonía por *Toxoplasma* a menudo se confunde con neumonía por *Pneumocystis* puesto que se superpone la población de pacientes y el cuadro clínico es similar (es decir, fiebre, disnea y tos improductiva que avanzan rápidamente a insuficiencia respiratoria).
- La infección congénita tiene una frecuencia de 400 a 4 000 lactantes cada año en Estados Unidos y muchas veces al principio es asintomática, pero más tarde se reactiva y produce un cuadro clínico definido (p. ej., coriorretinitis) décadas después.
- *Toxoplasma* causa ~35% de los casos de coriorretinitis en Estados Unidos y Europa, la mayor parte de los cuales se considera originado por una infección congénita. Algunas

manifestaciones de esta infección son visión borrosa, lesión macular con pérdida de la visión central, escotomas, fotofobia y dolor ocular. En la exploración física, se observan placas algodonosas de color blanco amarillento con bordes indefinidos de hiperemia. Las lesiones más antiguas forman placas blanquecinas con bordes definidos y manchas blancas.

Diagnóstico

El cultivo del parásito es difícil y sólo se lleva a cabo en laboratorios especializados. Sin embargo, el principal método para el diagnóstico es la serología.

- Los resultados de IgM, IgG y la avidez de anticuerpos se combinan para establecer cuándo se contrajo la infección (es importante subrayar que IgM muchas veces persiste durante más de un año). Estas pruebas, además de un perfil más extenso de pruebas serológicas, se llevan a cabo en el laboratorio de referencia de toxoplasma en la *Palo Alto Medical Foundation* (www.pamf.org/serology/clinicalguide.html).
- En los pacientes con inmunodepresión, se puede establecer un diagnóstico presuncional con base en el cuadro clínico, el antecedente del contacto (p. ej., IgG positiva) y una valoración radiográfica. Las radiografías muestran lesiones bilaterales que se acentúan con el medio de contraste, por lo general en los ganglios basales y la unión corticomedular. Algunas veces es difícil distinguir estas lesiones de un linfoma del SNC, pero esta última consta casi siempre de una sola lesión. En algunos casos, es necesario tener una biopsia de cerebro para establecer el diagnóstico definitivo.
- La toxoplasmosis congénita se diagnostica por medio de PCR de líquido amniótico (para detectar al gen B1 del parásito) y la persistencia del anticuerpo IgG o una concentración positiva de IgM después de las primeras dos semanas de vida; es importante repetir los anticuerpos IgG cada dos meses.
- La toxoplasmosis ocular se diagnostica al detectar las lesiones típicas en la exploración oftalmológica y al mostrar una concentración positiva de IgG en el suero o los líquidos oculares.

TRATAMIENTO

Toxoplasmosis

- Los pacientes sin anomalías inmunitarias que sólo padecen de linfadenopatía no necesitan tratamiento a menos que los síntomas sean persistentes y pronunciados.
- Los pacientes con inmunodepresión deben recibir pirimetamina y sulfadiazina. En las situaciones donde son escasos los recursos, una opción eficaz es el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX, una tableta de doble potencia al día).
 - Otra opción en los pacientes que no toleran el TMP-SMX es la dapsona con pirimetamina o la atovacuona con o sin pirimetamina.
- La infección congénita se trata diariamente durante un año con pirimetamina oral (1 mg/kg), sulfadiazina (100 mg/kg) y ácido fólico.
- La toxoplasmosis ocular se trata con pirimetamina y sulfadiazina o clindamicina durante un mes.

Quimioprofilaxis

El riesgo de padecer 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/ml. Estos pacientes deben recibir TMP-SMX (una tableta de doble potencia al día) como profilaxis

contra la neumonía por *Pneumocystis* y la toxoplasmosis. Es posible suspender la profilaxis primaria o secundaria si, después de instituido el tratamiento antirretroviral, el recuento de linfocitos T CD4+ es >200/ml durante tres meses.

Medidas de protección personal

La infección por *Toxoplasma* se previene al evitar el consumo de carnes crudas y materiales contaminados con ovoquistes (p. ej., la caja de arena de los gatos).



Para una revisión más detallada véase: Reed SL, Davis CE: Diagnóstico de laboratorio de infecciones parasitarias, cap. e25; Moore TA: Farmacología utilizada para el tratamiento de infecciones parasitarias, cap. e26 y White NJ, Breman JG: Atlas de frotis sanguíneos en paludismo y babesiosis, cap. e27; Moore TA: Fármacos utilizados para tratamiento de las parasitosis, cap. 208, p. 1677; White NJ, Breman JG: Paludismo, cap. 210, p. 1688; Vannier E, Gelfand JA: Babesiosis, cap. 211, p. 1706; Sundar S: Leishmaniosis, cap. 212, p. 1709; Kirchhoff LV, Rassi A Jr: Enfermedad de Chagas y tripanosomosis, cap. 213, p. 1716 y Kim K, Kasper LH: Infecciones por *Toxoplasma gondii*, cap. 214, p. 1722, en HPML-18.

CAPÍTULO 118

Infecciones por helmintos y ectoparásitos



HELMINTOSIS

NEMATODOS

Los nematodos o gusanos redondos, que tienen mayor importancia desde el punto de vista médico se clasifican en parásitos de tejidos o parásitos intestinales.

Infecciones por nematodos hísticos

Con excepción de la triquinelosis, estas infecciones son producidas por la fase invasora de la larva que no llega a madurar en el ser humano.

Triquinelosis

Microbiología y epidemiología Hay ocho especies de *Trichinella* que causan infecciones en el ser humano; dos de ellas (*T. spiralis* y *T. pseudospiralis*) tienen una distribución mundial.

- La infección es consecutiva al consumo de carne (por lo general cerdo) que contiene larvas enquistadas de *Trichinella*.
 - Las larvas invaden la mucosa del intestino delgado.
 - Luego de una semana, las hembras liberan larvas nuevas que migran hacia el músculo estriado a través de la circulación y forman quistes.
- La respuesta inmunitaria del hospedador tiene efectos mínimos sobre las larvas que habitan en el músculo.
- En Estados Unidos, se notifican cerca de 12 casos de triquinelosis cada año.

Manifestaciones clínicas La mayor parte de las infecciones leves (<10 larvas/g de músculo) es asintomática. Cuando el número de larvas es >50 larvas/g de músculo, la enfermedad en ocasiones es letal.

- Durante la primera semana de la infección, el gran número de parásitos que invade el intestino provoca diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, náusea o vómito o ambos.
- Durante la segunda semana de infección, los pacientes manifiestan síntomas secundarios a la migración de las larvas y la invasión muscular: reacciones de hipersensibilidad con fiebre e hipereosinofilia, edema periorbitario y facial y hemorragias en conjuntiva, retina y los lechos ungueales. La muerte casi siempre es resultado de una miocarditis con arritmias o insuficiencia cardíaca.
- Entre dos y tres semanas después de la infección, el enquistamiento de las larvas en el músculo provoca miositis, mialgias, edema muscular y debilidad (en especial en músculos extraoculares, bíceps y músculos de la mandíbula, el cuello, la región lumbar y el diafragma).
- Los síntomas alcanzan su punto máximo a las tres semanas y la convalecencia es prolongada.

Diagnóstico En >90% de los pacientes aparece eosinofilia, que alcanza su punto máximo >50% entre dos a cuatro semanas después de la infección.

- La concentración elevada de anticuerpos específicos contra los parásitos después de la tercera semana de la infección confirma el diagnóstico.
- Este último también se confirma al identificar las larvas por medio del análisis microscópico ≥ 1 g de tejido muscular fresco (es decir, no un corte histopatológico habitual). El rendimiento es mayor cerca de las inserciones tendinosas.

TRATAMIENTO

Triquinelosis

- El mebendazol (200 a 400 mg c/8 h por tres días y después 400 mg c/8 h por 8 a 14 días) o el albendazol (400 mg c/12 h por 8 a 14 días) son activos contra los parásitos en la fase intestinal; su eficacia contra las larvas enquistadas es cuestionable.
- Los glucocorticoides (p. ej., prednisona a razón de 1 mg/kg diariamente por cinco días) reducen en ocasiones la miositis y la miocarditis.

Prevención La cocción del cerdo hasta que pierde su color rosado o su congelación a -15°C por tres semanas aniquilan a las larvas y previenen la infección por la mayor parte de las especies de triquina.

Larvas migratorias viscerales y oculares

Microbiología y epidemiología El ser humano constituye un hospedador accidental de los nematodos que causan la larva migratoria visceral. La mayor parte de los casos es producido por el ascárido de canino *Toxocara canis*. La toxocariasis surge cuando el ser humano (principalmente niños preescolares) ingiere tierra contaminada con heces fecales de cachorro que contienen huevecillos contagiosos de *T. canis*. Las larvas penetran en la mucosa intestinal y se diseminan por vía hematógena hasta diversos órganos (p. ej., hígado, pulmones, SNC), lo cual origina respuestas granulomatosas eosinófilas intensas.

Manifestaciones clínicas La toxocariasis sintomática se acompaña de fiebre, malestar general, anorexia, pérdida de peso, tos, estornudos, exantemas cutáneos, hepatoesplenomegalia.

megalia y eosinofilia pronunciada (hasta de 90%). En los niños mayores y los adultos, casi siempre se acompaña de lesiones oculares que consisten en un tumor eosinófilo que simula un retinoblastoma, endoftalmitis, uveítis o coriorretinitis o ambas.

Diagnóstico El diagnóstico se confirma por medio de una prueba de ELISA para anticuerpos contra *Toxocara*. Es inútil examinar las heces fecales en busca de huevecillos puesto que las larvas no maduran hasta formar gusanos adultos en el ser humano.

TRATAMIENTO Larva migratoria visceral y ocular

- La mayoría de las toxocarías es autolimitada y se cura sin tratamiento específico.
- Para los pacientes con una infección grave, los glucocorticoides reducen las complicaciones inflamatorias.
- No se ha demostrado que los antihelmínticos, incluidos mebendazol y albendazol, modifiquen la evolución de esta enfermedad.
- La lesión ocular se trata con albendazol (800 mg cada 12 h) y glucocorticoides por 5 a 20 días.

Larva migratoria cutánea Esta enfermedad es producida por larvas de uncinarias, casi siempre *Ancylostoma braziliense* de perro o de gato. Las larvas en la tierra contaminada penetran a través de la piel del ser humano; forman lesiones eritematosas muy pruriginosas a lo largo del trayecto de la migración larvaria y avanzan varios centímetros diariamente. La ivermectina (una sola dosis de 200 µg/kg) o albendazol (200 mg cada 12 h por tres días) alivian los síntomas de esta infestación que se resuelve de forma espontánea.

Infecciones por nematodos intestinales

Los nematodos intestinales infectan a >1 000 millones de personas en todo el mundo, principalmente en las regiones con medidas de cuidados de la salud deficientes y en especial en los países en desarrollo de las regiones tropicales o subtropicales. La mayor parte de los helmintos no se multiplica por sí misma, por lo cual la enfermedad clínica (a diferencia de la infección asintomática) sólo surge al vivir un tiempo prolongado en una región endémica y es directamente proporcional a la intensidad de la infección.

Ascaridiosis

Microbiología La ascaridiosis es producida por *Ascaris lumbricoides*, que es el nematodo intestinal más grande, el cual alcanza una longitud hasta de 40 cm.

- El ser humano (principalmente niños pequeños) se infecta al consumir tierra contaminada con heces fecales que contienen huevecillos del gusano.
- Las larvas eclosionan en el intestino, invaden la mucosa, migran hacia los pulmones, los alvéolos y ascienden a través del árbol bronquial, son deglutidos de nuevo, maduran en el intestino delgado y producen hasta 240 000 huevecillos por día que se eliminan a través de las heces fecales.

Manifestaciones clínicas En la mayor parte de las infecciones el número de gusanos es reducido y, por tanto, es asintomática. Durante su paso por los pulmones (~9 a 12 días después de ingerir el huevecillo), los pacientes manifiestan tos y una molestia subesternal, en ocasiones con disnea o esputo hemático, fiebre y eosinofilia.

- Algunas veces se observa neumonitis eosinofílica (síndrome de Löeffler).
- Las parasitosis con abundantes gusanos enredados provocan dolor, obstrucción de intestino delgado, perforación, vólvulo, obstrucción biliar y cólico o pancreatitis.

Datos de laboratorio Es posible observar huevecillos de áscaris (de $65 \times 45 \mu\text{m}$) en las muestras de heces fecales. En algunas ocasiones los gusanos adultos son eliminados a través de las evacuaciones o por la boca.

TRATAMIENTO Ascaridiosis

Una sola dosis de albendazol (400 mg), mebendazol (500 mg) o ivermectina (150 a 200 $\mu\text{g/kg}$) es eficaz. El pamoato de pirantel (una sola dosis de 11 mg/kg; dosis máxima de 1 g) es segura en el embarazo.

Uncinariasis

Microbiología Dos especies de uncinaria, *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*, provocan infecciones en el ser humano. Las larvas que contaminan la tierra penetran a través de la piel, llegan hasta los pulmones a través de la circulación, invaden los alvéolos, ascienden por las vías respiratorias, son deglutidas, llegan al intestino delgado, maduran hasta formar gusanos adultos, se adhieren a la mucosa y succionan sangre (0.2 ml/día por cada *Ancylostoma* adulto) y líquido intersticial.

Manifestaciones clínicas La mayoría de las infecciones es asintomática. La infección crónica provoca deficiencia de hierro y, en las personas con desnutrición marginal, anemia progresiva e hipoproteínemia, debilidad y disnea. A veces las larvas provocan un exantema cutáneo pruriginoso (“prurito del suelo”) en el sitio donde penetra a través de la piel y la formación de trayectos serpenteantes por su desplazamiento subcutáneo (similar al de la larva migratoria cutánea).

Datos de laboratorio Es posible observar huevecillos de uncinaria (de 40 por 60 μm) en las heces fecales. Algunas veces es necesario concentrar las heces fecales para diagnosticar una infección leve.

TRATAMIENTO Uncinariasis

- El albendazol (400 mg en una sola dosis), mebendazol (500 mg en una sola dosis) o el pamoato de pirantel (11 mg/kg/día por tres días) son eficaces. Según sea necesario, se ofrece además apoyo nutricional, restitución de hierro y desparasitación.

Estrongiloidosis

Microbiología y epidemiología A diferencia de otros helmintos, *Strongyloides stercoralis* se multiplica en el ser humano hospedador, lo cual hace posibles los ciclos constantes de autoinfección por las larvas que se producen de forma endógena.

- La infección se adquiere cuando las larvas filariformes en el suelo contaminado con heces fecales penetran a través de la piel o las mucosas.
 - Las larvas viajan a través de la circulación hasta los pulmones, penetran en los espacios alveolares, ascienden por el árbol bronquial, son deglutidas, llegan al intestino delgado, maduran hasta formar gusanos adultos y penetran en la mucosa de la porción proximal del intestino delgado; los huevecillos eclosionan en la mucosa intestinal.

- Las larvas rabditiformes llegan al suelo con las heces fecales o bien forman larvas filariformes que penetran a través de la pared del colon o la piel perianal para entrar en la circulación y establecer la autoinfección constante.
- La autoinfección es contenida por factores desconocidos del sistema inmunitario del hospedador, pero cualquier alteración (p. ej., por un tratamiento con glucocorticoides) provoca hiperinfección.

Manifestaciones clínicas En ausencia de complicaciones, la infección se acompaña de manifestaciones cutáneas o abdominales leves o ambas, como urticaria recurrente, *larva currens* (que es un exantema eritematoso, pruriginoso, serpiginoso y patognomónico a lo largo del trayecto del desplazamiento de las larvas, que avanzan hasta 10 cm/h), dolor abdominal, náusea, diarrea, hemorragia y pérdida de peso.

- Cuando la infección se disemina, abarca tejidos fuera del aparato digestivo y los pulmones, incluidos SNC, peritoneo, hígado y riñón.
 - La evolución clínica se complica en ocasiones con septicemia por gramnegativos, neumonía o meningitis.
 - Esta enfermedad llega a ser letal en los pacientes que reciben glucocorticoides; rara vez se observa la infección diseminada en los sujetos con el VIH-1.
- En la infección sin complicaciones, a menudo se observa eosinofilia fluctuante, que es rara en los casos diseminados.

Diagnóstico En una sola muestra de heces fecales, se observan las larvas rabditiformes (de ~250 µm de longitud) en 33% de los casos sin complicaciones. Cuando el coproparasitoscópico es negativo en varias ocasiones, se obtiene una muestra del contenido duodenal.

- También es posible identificar anticuerpos con ELISA.
- En los casos de infección diseminada, las larvas filariformes se observan en las heces fecales o en los sitios de desplazamiento larvario (p. ej., esputo, líquido de lavado broncoalveolar, líquido de drenaje quirúrgico).

TRATAMIENTO Strongiloidosis

- La ivermectina (200 µg/kg/día por dos días) es más eficaz que el albendazol (400 mg/día por tres días). Es importante tratar a los pacientes asintomáticos por la posibilidad de una hiperinfección ulterior letal.
- La infección diseminada se trata con ivermectina por ≥5 a 7 días (o hasta erradicar los parásitos).

Enterobiasis

Microbiología y epidemiología La enterobiasis (oxiuriasis) es causada por *Enterobius vermicularis* y afecta a ~40 millones de personas en Estados Unidos (principalmente niños).

- El gusano hembra grávida emigra por las noches desde el ciego hasta la región perianal y pone ~10 000 huevecillos inmaduros que se vuelven contagiosos en cuestión de horas.
- La autoinfección y la transmisión de persona a persona es resultado del rascado perianal que transporta a los huevecillos contagiosos a la boca.

Manifestaciones clínicas El síntoma principal es el prurito perianal, que a menudo es peor por la noche. Rara vez se observa eosinofilia.

Diagnóstico Los huevecillos (que miden 55 por 25 μm y son planos en un lado) se detectan por medio del análisis microscópico de una cinta adhesiva de celulosa que se aplica sobre la región perianal en la mañana.

TRATAMIENTO**Enterobiasis**

- Se administra una dosis de mebendazol (100 mg), albendazol (400 mg) o pamoato de pirantel (11 mg/kg; máximo 1 g), repitiéndolo después de dos semanas. Es importante administrar el tratamiento a los demás miembros de la familia para evitar los reservorios de una reinfección potencial.

Filariosis y otras infecciones similares

Las filarias, que infectan a >170 millones de personas en el mundo, son nematodos que habitan en el tejido subcutáneo y los linfáticos. Por lo general, la infección se establece sólo después del contacto repetido y prolongado con las larvas contagiosas. Sin embargo, la filariosis suele ser más intensa y aguda cuando se trata del primer contacto que en las personas que habitan en áreas endémicas.

- Las filarias tienen un ciclo de vida complejo que comprende fases de larvas contagiosas transportadas por insectos y gusanos adultos que habitan en el ser humano.
 - La progenie de los adultos consta de microfilarias (que miden 200 a 250 μm de longitud, 5 a 7 μm de espesor) que circulan en la sangre o se desplazan a través de la piel.
 - Las microfilarias son ingeridas por el vector artrópodo y forman en una o dos semanas nuevas larvas contagiosas.
- El endosimbionte similar a *Rickettsia*, *Wolbachia*, se encuentra en todos los estadios de *Brugia*, *Wuchereria*, *Mansonella* y *Onchocerca* y se ha convertido en un objetivo para la quimioterapia contra la filaria.

Filariosis linfática

Microbiología La filariosis linfática es causada por *Wuchereria bancrofti* (con mayor frecuencia), *Brugia malayi* o *B. timori*, que habitan en los conductos o los ganglios linfáticos y que provocan lesión inflamatoria de los mismos.

Manifestaciones clínicas Los cuadros clínicos principales son microfilaremia subclínica, hidrocele, adenolinfangitis aguda (ADL) y linfopatía crónica.

- La ADL se acompaña de fiebre elevada, inflamación de ganglios linfáticos y edema local transitorio. En la filariosis tanto bancroftiana como brugiana, se observa lesión de las extremidades tanto superiores como inferiores, pero *W. bancrofti* afecta casi exclusivamente a los linfáticos genitales.
- Algunas veces la ADL avanza degenerando en una obstrucción linfática más crónica y elefantiasis con edema indurado, engrosamiento de los tejidos subcutáneos e hiperqueratosis. La superinfección constituye un problema.

Diagnóstico Es difícil detectar al parásito, pero se pueden observar microfilarias en la sangre periférica, líquido de un hidrocele y ocasionalmente en otros líquidos corporales.

- La hora en que se obtiene la sangre es fundamental y depende de la periodicidad de las microfilarias en la región endémica correspondiente (principalmente nocturna en muchas regiones).

- Hay dos análisis para detectar los antígenos circulantes de *W. bancrofti* y ya se diseñó una PCR para detectar DNA de *W. bancrofti* y *B. malayi* en la sangre.
- La ecografía de alta frecuencia (con técnicas de Doppler) del escroto o la mama femenina permite identificar a los gusanos adultos móviles.
- La presencia de anticuerpos antifilaria apoya el diagnóstico, pero las reacciones cruzadas con otras helmintosis dificulta la interpretación de este dato.

TRATAMIENTO Filariosis linfática

- Los pacientes con filariosis linfática activa (definida por microfilaremia, antígenos positivos o gusanos adultos en la ecografía) se tratan con dietilcarbamazina (DEC; 6 mg/kg/día por 12 días). Otras opciones microfilaricidas efectivas son el albendazol (400 mg cada 12 h por 21 días); albendazol y DEC diariamente por siete días y doxiciclina (100 mg cada 12 h por cuatro a seis semanas).
- Una sola dosis de albendazol (400 mg) combinada con DEC (6 mg/kg) o ivermectina (200 µg/kg) tiene actividad microfilaricida y se utiliza en las campañas para erradicar la filariosis linfática.
- En los pacientes con filariosis linfática crónica, los regímenes terapéuticos se concentran en higiene, profilaxis de infecciones bacterianas secundarias y fisioterapia. La farmacoterapia sólo se usa en individuos con evidencia de infección activa.

Oncocercosis

Microbiología y epidemiología La oncocercosis (“ceguera del río”) es producida por *Onchocerca volvulus*, que infecta a 37 millones de personas en el mundo y se transmite por la picadura de una mosca negra infectada que habita cerca de los ríos y riachuelos donde el agua circula lentamente.

- Las larvas depositadas por la mosca forman gusanos adultos (las hembras y los machos miden ~40 a 60 cm y ~3 a 6 cm de longitud, respectivamente), que se encuentran en los nódulos subcutáneos (*oncocercomas*). Entre siete meses y tres años después de la infección, la hembra grávida libera microfilarias que migran fuera de los nódulos y se concentran en la dermis.
- A diferencia de la filariosis linfática, la oncocercosis se caracteriza por inducción de inflamación gracias a la microfilaria.

Manifestaciones clínicas Por lo general, la oncocercosis se acompaña de manifestaciones dermatológicas (exantema cutáneo papular intensamente pruriginoso u oncocercomas duros no dolorosos), pero la complicación más grave en los pacientes con una infección moderada o abundante es la ceguera.

- Uno de los primeros datos oculares es la conjuntivitis con fotofobia.
- Las complicaciones oculares más graves son queratitis esclerosante (que es la causa principal de ceguera por oncocercosis en África, con una frecuencia de 1 a 5% de los pacientes), uveítis anterior, iridociclitis y glaucoma secundario por deformidades pupilares.

Diagnóstico El diagnóstico definitivo se basa en la observación del gusano adulto en un nódulo extirpado o de microfilarias en un fragmento de piel.

- En algunos laboratorios de referencia, se cuenta con análisis de anticuerpos específicos y PCR para detectar DNA de oncocerca.
- Es frecuente encontrar eosinofilia y concentración sérica elevada de IgG, pero estos datos son inespecíficos.

TRATAMIENTO**Oncocercosis**

- El tratamiento principal es la administración de ivermectina (dosis única de 150 µg/kg) cada año o cada seis meses y es microfilaricida.
 - En las regiones de África, donde *O. volvulus* es coendémica con *Loa loa*, está contraindicada la ivermectina por el riesgo de una encefalopatía grave después del tratamiento.
 - La doxiciclina por seis semanas es macrofilaristática puesto que esteriliza al gusano hembra adulto durante periodos prolongados y además aniquila al endosimbionte *Wolbachia*.
- Los nódulos de la cabeza se extirpan para evitar infecciones oculares.

TREMATODOS

- Los trematodos o gusanos planos, se clasifican según los tejidos que invaden las duelas adultas: sangre, árbol biliar, intestinos y pulmones.
- El ciclo de vida incluye un hospedador mamífero definitivo (p. ej., el ser humano), donde los gusanos adultos producen huevecillos a través de reproducción sexual y un hospedador intermedio (p. ej., caracoles) donde los miracidios se reproducen de manera asexual para formar cercarias. Los gusanos no se multiplican en su hospedador definitivo.
- La infección en el ser humano es resultado de penetración directa de la piel íntegra o de ingestión.
- Las infecciones por trematodos que emigran por los tejidos del hospedador o viven en éstos, se acompañan de eosinofilia moderada o pronunciada en la sangre periférica.

Esquistosomosis

Microbiología y epidemiología Se conocen cinco especies que causan esquistosomosis en el ser humano: las especies intestinales *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* y *S. intercalatum* y la especie urinaria *S. haematobium*.

- Una vez que la cercaria infectante penetra en la piel íntegra, madura hasta formar un gusano adulto y se desplaza a través de los vasos venosos o linfáticos hasta llegar a los pulmones y finalmente el parénquima hepático. Los gusanos maduros desde el punto de vista sexual emigran hasta las venas de la vejiga y los uréteres (*S. haematobium*) o el epiplón (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. intercalatum*) y depositan huevecillos.
 - Algunos huevecillos maduros son expulsados hacia la luz intestinal o urinaria, a partir de la cual se eliminan a través de la orina y finalmente llegan al agua, perpetuando así el ciclo de vida.
 - La persistencia de huevecillos en los tejidos provoca una respuesta granulomatosa y fibrosis en el hospedador.
- Estas duelas sanguíneas infectan a 200 a 300 millones de personas en Sudamérica y el Caribe, África, Medio Oriente y sureste de Asia.

Manifestaciones clínicas Hay tres fases de la esquistosomosis que varían según la especie, la intensidad de la infección y ciertos factores del hospedador.

- La *invasión por cercarias*, por lo general por *S. mansoni* y *S. japonicum*, genera un exantema cutáneo maculopapular pruriginoso (“prurito del nadador”) entre dos y tres días después.
- La esquistosomosis aguda (fiebre de Katayama) se manifiesta entre cuatro y ocho semanas después de la invasión cutánea como si fuera una enfermedad del suero caracterizada por fiebre, linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y eosinofilia pronunciada.
- La esquistosomosis crónica produce manifestaciones que dependen principalmente de la especie de esquistosoma.
 - Las especies intestinales generan dolor abdominal tipo cólico, diarrea hemática, anemia, hepatoesplenomegalia, hipertensión porta y varices esofágicas con hemorragia.
 - Las especies urinarias producen disuria, frecuencia urinaria aumentada, hematuria, obstrucción con hidrouréter e hidronefrosis, fibrosis vesical, granulomas y formación tardía de carcinoma escamoso de vejiga.
 - Neumopatía (p. ej., endarteritis obliterante, hipertensión pulmonar o cardiopatía pulmonar) y lesión del SNC (p. ej., epilepsia jacksoniana, mielitis transversa) por granulomas y fibrosis.

Diagnóstico Éste se basa en los antecedentes geográficos, cuadro clínico y presencia de huevecillos de esquistosomas en las heces fecales.

- Algunas veces se obtienen resultados positivos en los análisis serológicos para anticuerpos antiesquistosomas (disponibles a través de los CDC en Estados Unidos), antes de observar los huevecillos en las heces fecales.
- También es posible diagnosticar la infección al examinar una muestra de tejido, por lo general de una biopsia rectal.

TRATAMIENTO Esquistosomosis

- El tratamiento contra los esquistosomas carece de efectos sobre los gusanos maduros, por lo cual al principio se utilizan medidas paliativas y se considera la posibilidad de administrar glucocorticoides para la esquistosomosis aguda.
 - Una vez que se resuelve la fase aguda y crítica, un solo día de tratamiento con praziquantel (20 mg/kg cada 12 h para infecciones por *S. mansoni*, *S. intercalatum* y *S. haematobium*; 20 mg/kg cada 8 h para *S. japonicum* y *S. mekongi*) provoca curación parasitológica en ~85% de los casos y reduce el recuento de huevecillos >90%.
 - Las manifestaciones tardías establecidas, como la fibrosis, no mejoran con el tratamiento.

Profilaxis Las personas que viajan a las regiones endémicas deben evitar el contacto con los cuerpos de agua dulce.

Duena hepática (biliar)

- La clonorchiosis (por *Clonorchis sinensis*) y la opistorquiosis (por *Opisthorchis viverrini* y *O. felinus*) se observan en el sureste de Asia y el este de Europa.
 - La infección se adquiere al ingerir pescado crudo contaminado que habita en aguas dulces; las larvas viajan a través del ampulla de Vater y maduran en los canalículos biliares.
 - La mayoría de los individuos infectados permanece asintomática; la infección crónica o repetida provoca colangitis, colangiohepatitis y obstrucción biliar, además de que se vincula con colangiocarcinoma.

- El tratamiento de la infección aguda consta de praziquantel (25 mg/kg cada 8 h un solo día).
- La fasciolosis (por *Fasciola hepatica* y *F. gigantica*) es endémica en los países donde se crían ovejas y tiene una prevalencia mundial de 17 millones de casos.
 - La infección se adquiere al ingerir plantas acuáticas contaminadas (p. ej., berros).
 - El cuadro agudo se manifiesta entre una y dos semanas después de la infección y se caracteriza por fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, hepatomegalia y eosinofilia. La infección crónica rara vez se acompaña de obstrucción biliar y cirrosis biliar.
 - Para el tratamiento se administra triclabendazol en una sola dosis de 10 mg/kg.
- El coproparasitoscópico permite diagnosticar la infección por duelas hepáticas al observar huevecillos y parásitos.

Fasciola pulmonar La infección por *Paragonimus* se contrae al ingerir cangrejo de río y cigala.

- La infección aguda se acompaña de hemorragia pulmonar, necrosis y formación de quistes además de infiltrados eosinófilos parenquimatosos. Cuando la infección es abundante, provoca tos productiva con esputo pardo o sanguinolento además de eosinofilia en sangre periférica.
 - En los casos crónicos, predominan la bronquitis y las bronquiectasias.
 - Algunas veces infecta al SNC y surgen convulsiones.
- El diagnóstico se establece al hallar huevecillos y parásitos en esputo o heces fecales; la serología también es útil.
- El tratamiento recomendado es praziquantel (25 mg/kg cada 8 h por dos días).

■ CESTODOS

Los cestodos o gusanos planos son segmentados que se clasifican en dos grupos, dependiendo del carácter definitivo o intermediario del ser humano. El gusano se adhiere a la mucosa intestinal a través de ventosas o ganchos situados en el escólex. Detrás del escólex se forman proglótides (segmentos) que constituyen la mayor parte del gusano.

Teniasis saginata y teniasis asiática

Microbiología El ser humano es el hospedador definitivo de *Taenia saginata*, la tenia de res y de *T. asiática*, tenia de porcino, que habita en la parte superior del yeyuno. Los huevecillos son excretados en las heces fecales y los ingiere el ganado y otros herbívoros (*T. saginata*) o cerdos (*T. asiática*); las larvas se enquistan (cisticerco) en el músculo estriado de estos animales. Cuando el ser humano ingiere carne cruda, los cisticercos maduran y se forman los gusanos adultos aproximadamente en dos meses.

Manifestaciones clínicas El paciente advierte la infección cuando observa la presencia de proglótides móviles en sus heces fecales. Algunos perciben molestias perianales, dolor abdominal leve, náusea, cambios en el apetito, debilidad y pérdida de peso.

Diagnóstico El diagnóstico se establece al identificar huevecillos o proglótides; algunas veces se observan huevecillos en la región perianal con el método de la cinta adhesiva (al igual que en la oxiuriasis). Muchas veces se acompaña de eosinofilia y elevación de IgE.

TRATAMIENTO Teniasis saginata y teniasis asiática

Se administra praziquantel en una sola dosis de 10 mg/kg.

Teniasis solium y cisticercosis

Microbiología y patogenia Los seres humanos son los hospedadores definitivos y los cerdos los hospedadores intermediarios de *T. solium*, que es la solitaria del cerdo.

- Esta enfermedad tiene dos variedades, que dependen de la fase del parásito que se ingiere.
 - Cuando se ingiere carne de cerdo cruda que contiene cisticercos, se forman solitarias en el intestino y la enfermedad es similar a la teniasis *saginata*.
 - Cuando el ser humano ingiere huevecillos de *T. solium* (p. ej., al tener contacto cercano con un portador de tenia o por autoinfección), padece cisticercosis puesto que las larvas penetran a través de la pared intestinal y emigran hacia diversos tejidos.

Manifestaciones clínicas Las infecciones intestinales por lo general son asintomáticas con excepción de la salida de proglótides con las heces fecales. La presentación de la cisticercosis depende del número y la localización de los cisticercos, además del grado de la respuesta inflamatoria y cicatrización que los acompaña.

- Puede haber cisticercos en cualquier parte del cuerpo, pero por lo general se detectan en cerebro, músculo estriado, tejido subcutáneo u ojos.
- Las manifestaciones neurológicas son las más frecuentes que comprenden convulsiones (por inflamación del tejido que rodea al cisticerco en el cerebro), hidrocefalia (por obstrucción de la circulación del LCR a causa de los cisticercos y la inflamación concomitante o por aracnoiditis) y signos de hipertensión intracraneal (p. ej., cefalea, náusea, vómito, cambios visuales).

Diagnóstico La infección intestinal se diagnostica al detectar huevecillos o proglótides en las heces fecales. En una conferencia de consenso, se establecieron los criterios para diagnosticar a la cisticercosis ([cuadro 118-1](#)). Los datos en las neuroimágenes incluyen lesiones quísticas con o sin medio de contraste, una o más o calcificaciones nodulares o lesiones focales resaltadas con el medio de contraste.

TRATAMIENTO Teniasis *solium* y cisticercosis

- Las infecciones intestinales responden a una sola dosis de praziquantel (10 mg/kg), pero en el caso de cisticercosis críptica, este tratamiento en ocasiones origina una respuesta inflamatoria en el SNC.
- La neurocisticercosis se trata con albendazol (15 mg/kg/día por 8 a 28 días) o praziquantel (50 a 100 mg/kg/día divididos en tres dosis por 15 a 30 días).
 - En vista del potencial de una respuesta inflamatoria al tratamiento, los pacientes se vigilan escrupulosamente y se administran dosis elevadas de corticosteroides.
 - Los glucocorticoides inducen el metabolismo del praziquantel, por lo cual se debe administrar cimetidina de manera simultánea para inhibir este efecto.
 - Algunas medidas paliativas incluyen administración de antiepilépticos y tratamiento de la hidrocefalia conforme esté indicado.

CUADRO 118-1 Criterios diagnósticos de la cisticercosis humana^a

1. Criterios absolutos
 - a. Demostrar la presencia de cisticercos por medio del análisis histológico o microscópico del material obtenido para biopsia
 - b. Observación del parásito por medio del examen de fondo de ojo
 - c. Estudio neurorradiográfico que demuestre lesiones quísticas que contienen el escólex característico
2. Criterios mayores
 - a. Lesiones neurorradiográficas que sugieran neurocisticercosis
 - b. Demostración de anticuerpos contra cisticerco en el suero por medio de mancha de enzimoinmunolectrotransferencia
 - c. Curación espontánea de las lesiones quísticas intracraneales o después del tratamiento con albendazol o praziquantel solo
3. Criterios menores
 - a. Lesiones compatibles con neurocisticercosis detectadas en los estudios de neuroimágenes
 - b. Manifestaciones clínicas que indican neurocisticercosis
 - c. Demostración de anticuerpos contra cisticercos o antígeno de cisticerco en el LCR por medio de ELISA
 - d. Evidencia de cisticercosis fuera del SNC (p. ej., calcificaciones en los tejidos blandos con forma de puro)
4. Criterios epidemiológicos
 - a. Residencia en una región endémica para cisticercosis
 - b. Viajes frecuentes a una región endémica de cisticercosis
 - c. Contacto casero con una persona infectada con *Taenia solium*

^a El diagnóstico se confirma cuando se cumple un solo criterio absoluto o una combinación de dos criterios mayores, un criterio menor y un criterio epidemiológico. El diagnóstico es probable cuando se satisface: 1) un criterio mayor y dos criterios menores; 2) un criterio mayor, un criterio menor y un criterio epidemiológico o 3) tres criterios menores y un criterio epidemiológico.

Fuente: modificado de Del Brutto OH et al: Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. *Neurology* 57:177, 2001.

Equinococosis

Microbiología y epidemiología Los seres humanos son los hospedadores intermediarios de las larvas de *Echinococcus* y adquieren esta infestación al ingerir huevecillos que se diseminan por medio de las heces fecales de canino (para *E. granulosus*).

- Después de la ingestión, los embriones salen de los huevecillos, penetran a través de la mucosa intestinal, llegan a la circulación porta y son llevados a diversos órganos, pero en particular al hígado y los pulmones. Las larvas forman hidátides uniloculares llenas de líquido, dentro de las cuales se forman quistes hijos, además de estructuras quísticas germinativas (*cápsulas de arenillas*). Los quistes crecen a lo largo de varios años.
- Esta enfermedad se observa en todos los continentes, en particular en las regiones donde se cría ganado y se tienen perros.

- *E. multilocularis* se encuentra en las regiones árticas o subárticas y es similar, pero los hospedadores definitivos son caninos salvajes (p. ej., zorros) y los roedores son los hospedadores intermediarios. El parásito es multiloculado y las vesículas invaden de forma progresiva los tejidos del hospedador.

Manifestaciones clínicas Los quistes crecientes ejercen los efectos de lesiones ocupativas, lo cual origina síntomas en el órgano afectado (por lo general, hígado y pulmón); el hígado participa en 66% de las infecciones por *E. granulosus* y ~100% de las infestaciones por *E. multilocularis*.

- Los pacientes con enfermedad hepática casi siempre manifiestan dolor abdominal o un tumor palpable en el cuadrante superior derecho. La compresión de los conductos biliares simula un padecimiento biliar y la rotura o fuga de un quiste hidatídico provoca fiebre, prurito, urticaria, eosinofilia o anafilaxia.
- Los quistes pulmonares muchas veces se rompen hacia el árbol bronquial o la cavidad peritoneal, causando tos, flemas saladas, dolor torácico o hemoptisis.
- La rotura de los quistes tiene como resultado su diseminación multifocal.
- La enfermedad por *E. multilocularis* se manifiesta en forma de tumor hepático con destrucción hepática y extensión hacia los órganos adyacentes (p. ej., pulmones, riñones) o a distancia (p. ej., cerebro, bazo).

Diagnóstico Las imágenes radiográficas son importantes para detectar y valorar los quistes del equinococo.

- Los quistes hijos dentro de un quiste más grande son patognomónicos de *E. granulosus*. Los cascarones o las calcificaciones murales en la CT también indican la presencia de *E. granulosus*.
- Las pruebas serológicas tienen resultados positivos en ~90% de los pacientes con infección hepática, pero son negativas hasta en 50% de los pacientes con quistes pulmonares.
- No se intenta aspirar los quistes, puesto que la filtración de líquido provoca diseminación o reacciones anafiláticas.

TRATAMIENTO Equinococosis

- El tratamiento depende del tamaño, la ubicación y las manifestaciones de los quistes y de la salud general del paciente. Se recomienda estadificar por medio de ecografía en el caso de la infección por *E. granulosus*.
- Para algunas lesiones no complicadas, se recomienda PAIR (aspiración percutánea, infusión de escolicidas [95% etanol o solución salina hipertónica] y reaspiración).
 - Para la profilaxis de la equinococosis peritoneal secundaria por filtración accidental de líquido durante este tratamiento, se administra albendazol (7.5 mg/kg cada 12 h por cuatro días antes del procedimiento y por lo menos por cuatro semanas después).
 - La PAIR está contraindicada en caso de quistes superficiales, quistes múltiples con tabicaciones internas gruesas y quistes que se comunican con el árbol biliar.
- El tratamiento de elección para los quistes complicados por *E. granulosus* es la resección quirúrgica.
 - También se debe administrar albendazol profiláctico como ya se describió. El praziquantel (50 mg/kg/día /2 sem) acelera la muerte de los protoescolices.

- El tratamiento médico con albendazol por 12 semanas a seis meses cura ~30% de los casos y mejora a otro 50%.
- La infección por *E. multilocularis* se trata por medio de intervención quirúrgica y se administra albendazol por lo menos por dos años después. Cuando la intervención quirúrgica no es curativa, el albendazol se prolonga por tiempo indefinido.

Difilobotriosis *Diphyllobothrium latum* es la solitaria más larga (hasta 25 m) que se adhiere a la mucosa ileal y, en ocasiones, a la yeyunal. El ser humano se infecta al ingerir pescado infectado crudo o ahumado. Rara vez provoca síntomas y por lo general éstos son leves pero la infección, principalmente en Escandinavia, provoca deficiencia de vitamina B₁₂ puesto que la tenia absorbe grandes cantidades de esta vitamina e interfiere con su absorción ileal. Hasta 2% de los pacientes infectados, principalmente los ancianos, padece anemia megaloblástica similar a la anemia perniciosa y algunas veces los enfermos sufren de secuelas neurológicas por deficiencia de vitamina B₁₂. El diagnóstico se establece al detectar los huevecillos en las heces fecales. El praziquantel (5 a 10 mg/kg en una sola ocasión) es muy eficaz.

ECTOPARÁSITOS

Los ectoparásitos son artrópodos o helmintos que infestan la piel de otros animales, de quienes obtienen sustento y refugio. Estos microorganismos infligen un daño directo, despiertan hipersensibilidad o inoculan toxinas o sustancias patógenas.

Escabiosis

Etiología y epidemiología La escabiosis es producida por el ácaro *Sarcoptes scabiei* e infesta ~300 millones de personas en todo el mundo.

- La hembra fertilizada excava un túnel debajo del estrato córneo, deposita sus huevecillos que maduran en dos semanas y emergen como adultos para invadir de nuevo al mismo hospedador o a otro.
- La transmisión de la escabiosis se facilita por el contacto íntimo con una persona infestada y por el hacinamiento, la falta de higiene o el contacto con varias parejas sexuales.

Manifestaciones clínicas El prurito, consecutivo a una reacción de sensibilización contra las heces fecales del ácaro, es más intenso durante la noche y después de un baño caliente. Los túneles son líneas onduladas oscuras (≤ 15 mm de longitud) y la mayor parte de las lesiones se ubica entre los dedos o en la cara volar de las muñecas, los codos y el pene. La escabiosis noruega o encostrada (hiperinfestación con miles de ácaros) está vinculada con el uso de glucocorticoides y enfermedades que causan inmunodeficiencia.

Diagnóstico El raspado de los túneles sin techo revela al ácaro, sus huevecillos o la materia fecal.

TRATAMIENTO

Escabiosis

- La crema de permetrina (5%) se aplica en forma de una capa delgada detrás de las orejas y desde el cuello hacia abajo después de bañarse y se retira 8 h después con agua y jabón. También es eficaz una dosis de ivermectina (200 µg/kg) pero no ha sido aprobada en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento de la escabiosis.

- Para la escabiosis costrosa, en primer lugar se aplica un queratolítico (p. ej., ácido salicílico al 6%) y después un escabicida en cuero cabelludo, cara y pabellones auriculares, además del resto del cuerpo. En estos pacientes, a menudo se necesitan dos dosis de ivermectina separadas por un intervalo de una a dos semanas.
- El prurito y la hipersensibilidad persisten durante varias semanas o meses en la escabiosis y se tratan con medidas paliativas. Las sábanas y la ropa se lavan en agua caliente y se secan con secadora y los contactos cercanos (no obstante los síntomas) se tratan para prevenir las reinfestaciones.

Pediculosis

Etiología y epidemiología Las ninfas y los adultos de los piojos que infestan al ser humano (*Pediculus capitis* [piojo de la cabeza], *P. humanus* [piojo del cuerpo] y *Phthirus pubis* [piojo del pubis]) se alimentan por lo menos una vez al día e ingieren sangre humana exclusivamente. La saliva de los piojos provoca un exantema cutáneo irritante en las personas sensibilizadas. Los huevecillos se fijan firmemente al pelo o la ropa y los huevecillos vacíos (liendres) permanecen fijos durante varios meses después de eclosionar. Los piojos por lo general se transmiten de persona a persona. Los piojos de la cabeza se transmiten entre los niños escolares y los del cuerpo entre las víctimas de desastres e indigentes; los piojos públicos casi siempre se contagian por vía sexual. El piojo del cuerpo es un vector para la transmisión de diversas enfermedades, como tifus transmitido por piojos, fiebre recurrente y fiebre quintana.

Diagnóstico Éste se sospecha al identificar liendres, pero una manera de confirmarlo es demostrar la presencia de un piojo vivo.

TRATAMIENTO

Pediculosis

- Cuando se detectan piojos vivos, por lo general basta con el tratamiento con permetrina al 1% (dos aplicaciones de 10 min a intervalos de 10 días). Cuando este régimen fracasa, está indicado aplicar malatión al 5% por ≤ 12 h. La infestación palpebral se trata con vaselina por tres a cuatro días.
- Los piojos del cuerpo por lo general se eliminan al bañarse y cambiar la ropa por otra limpia.
 - En los pacientes hirsutos, algunas veces es necesario aplicar el pediculicida desde la cabeza hasta los pies para eliminar los piojos del cuerpo.
 - La ropa y las sábanas se despiojan al introducirlas a una secadora caliente durante 30 min o al plancharlas con calor.

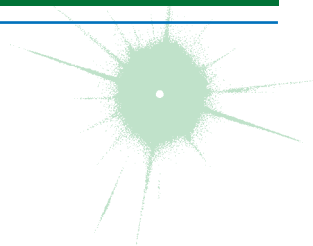
Miasis En esta infestación, los gusanos invaden el tejido vivo o necrótico o las cavidades del cuerpo y provocan síndromes clínicos que varían según la especie de mosca. Algunas moscas son atraídas por la sangre y el pus y las larvas recién eclosionadas penetran en las heridas o la piel enferma. El tratamiento consiste en eliminar el gusano y desbridar el tejido.

Infestaciones por sanguijuelas Las sanguijuelas terapéuticas reducen la congestión venosa en los colgajos quirúrgicos o las partes del cuerpo reimplantadas. Algunas veces los pacientes manifiestan septicemia por *Aeromonas hydrophila*, que coloniza las fauces de las sanguijuelas disponibles en el comercio.



Para una revisión más detallada, véase: Reed SL, Davis CE: Diagnóstico de laboratorio de infecciones parasitarias, cap. e25; Moore TA: Farmacología utilizada en el tratamiento de infecciones parasitarias, cap. e26 y Moore TA: Fármacos utilizados para tratamiento de las parasitosis, cap. 208, p. 1677; Weller PF: *Trichinella* y otros nematodos hísticos, cap. 216, p. 1735; Weller PF, Nutman TB: Nematodos intestinales, cap. 217, p. 1739; Nutman TB, Weller PF: Filariosis e infecciones relacionadas, cap. 218, p. 1745; Mahmoud AAF: Esquistosomosis y otras infecciones causadas por trematodos, cap. 219, p. 1752; White AC Jr, Weller PF: Infecciones por cestodos, cap. 220, p. 1759 y Pollack RJ: Infestaciones por ectoparásitos, mordeduras y picaduras de artrópodos, cap. 397, p. 3576, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 119

Exploración física
del corazón

Dentro de la exploración física del paciente con sospecha de una cardiopatía se valoran los signos vitales (frecuencia respiratoria, pulso, presión arterial) y 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 datos importantes en la exploración cardiovascular son los siguientes:

PULSO CAROTÍDEO (FIG. 119-1)

- *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 (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).

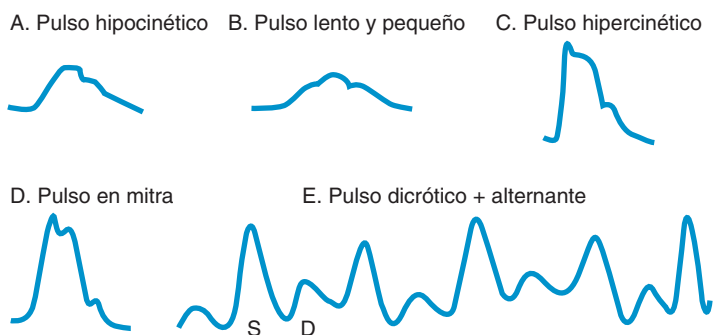


FIGURA 119-1 Patrones del pulso carotídeo.

PULSO YUGULAR (JVP)

Las venas yugulares se distienden en la insuficiencia cardiaca derecha, pericarditis constrictiva, taponamiento pericárdico y obstrucción de la vena cava superior. De manera normal, el pulso yugular desciende con la inspiración pero en la pericarditis constrictiva se eleva (signo de Kussmaul). Las anomalías en la exploración física comprenden:

- *Onda "a" grande*: estenosis tricuspídea (TS), estenosis pulmonar, disociación auriculo-ventricular (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.

PALPACIÓN PRECORDIAL

El impulso cardiaco apical, por lo general se ubica en el quinto espacio intercostal y la línea media claviclar. Algunas anomalías 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 al miocardio, miocardiopatía.

AUSCULTACIÓN

■ RUIDOS CARDIACOS (FIG. 119-2)

S₁

Intenso: estenosis mitral (MS), intervalo PR corto, corazón hipercinético, pared torácica delgada.

Débil: intervalo PR largo, insuficiencia cardiaca, insuficiencia mitral, pared torácica gruesa, enfisema pulmonar.

S₂

De modo normal, A₂ precede a P₂ y el desdoblamiento aumenta con la inspiración; algunas anomalías incluyen:

- Desdoblamiento *amplio*: bloqueo de 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 rama izquierda del haz de His, insuficiencia cardiaca congestiva.
- A₂ *intenso*: hipertensión sistémica.
- A₂ *suave*: estenosis aórtica (AS).
- P₂ *intenso*: hipertensión arterial pulmonar.
- P₂ *suave*: estenosis pulmonar (PS).

S₃

Es un ruido de tono bajo que se escucha mejor con la campana del estetoscopio en la punta (ápex) después de S₂; es normal en niños; después de 30 a 35 años de edad, indica insuficiencia del ventrículo izquierdo o sobrecarga de volumen.

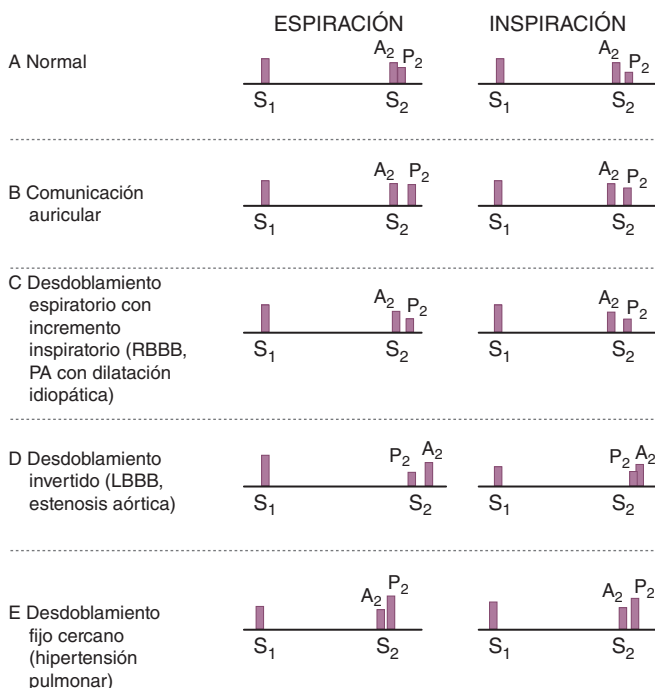


FIGURA 119-2 Ruidos cardíacos. **A.** Normal. S_1 , primer ruido cardíaco; S_2 , segundo ruido cardíaco; A_2 , componente aórtico del segundo ruido cardíaco; P_2 , componente pulmonar del segundo ruido cardíaco. **B.** Comunicación interauricular con desdoblamiento fijo de S_2 . **C.** Desdoblamiento fisiológico, pero amplio de S_2 con bloqueo de rama derecha. **D.** Desdoblamiento invertido o paradójico de S_2 con bloqueo de rama izquierda. **E.** Desdoblamiento estrecho de S_2 con hipertensión pulmonar. (Tomada de *NO Fowler: Diagnosis of Heart Disease. New York, Springer, Verlag, 1991, p 31.*) LBBB, *left bundle branch block*, bloqueo de la rama izquierda del haz de His; RBBB, *right bundle branch block*, bloqueo de la rama derecha del haz de His; PA, arteria pulmonar.

S₄

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 (CAD).

Chasquido de apertura (OS)

Es un ruido de tono alto; comienza después de S_2 (entre 0.06 y 0.12 s más tarde), se escucha a lo largo del borde esternal izquierdo y la punta en caso de MS; entre mayor sea la magnitud de la MS, más corto es el intervalo entre S_2 y el chasquido de apertura.

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 PS (en la parte superior del borde esternal izquierdo); en el último caso disminuye con la inspiración.

CUADRO 119-1 Soplos cardiacos

Soplos sistólicos	
Expulsivos	Salida aórtica
	Estenosis valvular aórtica
	Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
	Soplo de circulación aórtica
	Salida pulmonar
	Estenosis valvular pulmonar
Holosistólicos	Soplo de flujo pulmonar
	Insuficiencia valvular mitral
	Insuficiencia valvular tricuspídea
Telesistólicos	Comunicación interventricular
	Prolapso valvular mitral o tricuspídeo
Soplos diastólicos	
Protodiastólicos	Insuficiencia valvular aórtica
	Insuficiencia valvular pulmonar
Mesodiastólicos a telediastólicos	Estenosis mitral o tricuspídea
	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

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 119-1 Y 119-2; FIG. 119-3)**Soplos sistólicos**

Éstos pueden ser de tipo expulsivo “creciente-decreciente”, pansistólico o telesistólico; los soplos del lado derecho (p. ej., por insuficiencia tricuspídea) de forma típica 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 mesodiastólicos 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 generados 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 fistulas arteriovenosas sistémicas o coronarias, comunicación aortopulmonar, rotura de un aneurisma del seno de Valsalva.

CUADRO 119-2 Efectos de las acciones fisiológicas y farmacológicas sobre la intensidad de los ruidos y los soplos cardíacos**Respiración**

Por lo general, los soplos sistólicos por TR o circulación pulmonar a través de una válvula normal o estenótica y los soplos diastólicos de la TS o la PR aumentan con la inspiración, al igual que S_3 y S_4 del lado derecho. Los soplos y los 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 HCM, que suele aumentar de forma considerable y el del MVP, 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 cardíaco después de una VPB o en el ciclo subsiguiente a un ciclo largo en la AF. Por el contrario, los soplos sistólicos por insuficiencia de las válvulas AV no cambian, disminuyen (por mal funcionamiento de los músculos papilares) o se acortan (MVP).

Cambios posturales

Al *ponerse de pie*, la mayor parte de los soplos disminuye con dos excepciones: el soplo de la HCM, que aumenta y el del MVP, que aumenta tanto de duración como de intensidad. Al *ponerse en cuclillas*, la mayor parte de los soplos se incrementa, pero los de la HCM y del MVP disminuyen y, en ocasiones, desaparecen. Los mismos resultados se obtienen al elevar de forma pasiva las extremidades inferiores.

Ejercicio

Los soplos que son ocasionados por la circulación de sangre a través de válvulas normales u obstruidas (p. ej., PS, MS) aumentan con el ejercicio tanto isotónico como isométrico submáximo (apretón de manos). Los soplos de la MR, la VSD y la AR también se incrementan con el apretón de manos. Sin embargo, el soplo de la HCM 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.

AF, fibrilación auricular; AR, insuficiencia aórtica; AV, auriculoventriculares; HCM, miocardiopatía hipertrófica; MR, insuficiencia mitral; MS, estenosis mitral; MVP, prolapso de la válvula mitral; PR, insuficiencia de la pulmonar; PS, estenosis de la pulmonar; TR, insuficiencia tricuspídea; TS, estenosis tricuspídea; VPB, extrasístole ventricular; VSD, comunicación interventricular.

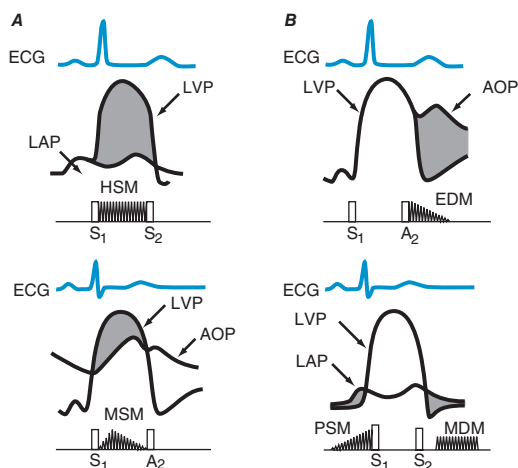


FIGURA 119-3 **A.** Esquema de un electrocardiograma (ECG), presión aórtica (AOP), presión ventricular izquierda (LVP) y presión auricular izquierda (LAP). Las áreas grises indican una diferencia de presión transvalvular durante la sístole. HSM, soplo holosistólico; MSM, soplo mesosistólico. **B.** Gráfica 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.

Para una revisión más detallada véase: O'Gara P, Loscalzo J: Exploración física del aparato cardiovascular, cap. 227, p. 1821, en HPMI-18.

CAPÍTULO 120

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 cardíaca

Latidos/min = 300 divididos entre el número de cuadros *grandes* (cada uno de 5 mm) entre complejos QRS consecutivos. Cuando la frecuencia cardíaca es más acelerada, se dividen 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, un intervalo PR ≥ 0.12 s, cada QRS 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 131](#) y [132](#).

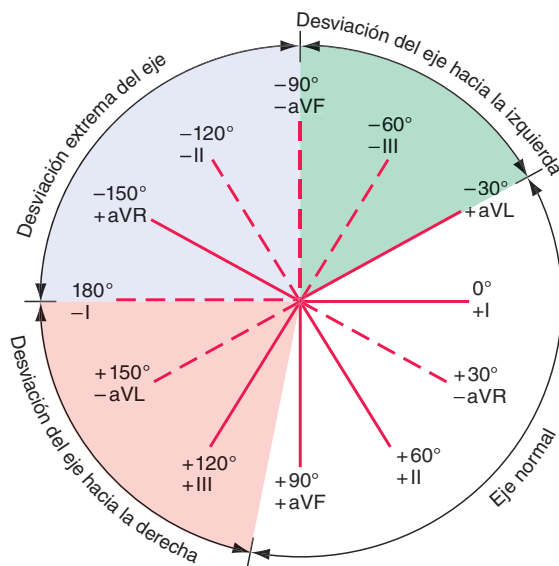


FIGURA 120-1 Sistema de derivaciones electrocardiográficas: sistema de referencia hexaxial en el plano frontal para calcular el eje eléctrico. Defina en cuáles derivaciones es mayor y menor el QRS. Por ejemplo, el QRS máximo positivo en DI, que es isoelectrónico en aVF, se orienta hacia 0 grados. El eje normal varía de -30° a $+90^\circ$ grados. Cuando el eje es $>90^\circ$ grados, significa que hay desviación del eje hacia la derecha y, si es $<30^\circ$ grados, es desviación hacia la izquierda.

Eje promedio

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 isoelectrónico ($R = S$). El eje promedio es perpendicular a esa derivación (fig. 120-1). Cuando el complejo QRS es *positivo* en esa derivación perpendicular, el eje promedio se encuentra en la dirección de esa derivación; si es *negativo*, dicho eje apunta directamente hacia el lado contrario de esa derivación.

La *desviación del eje hacia la izquierda* (más negativo que -30° grados) se observa en la enfermedad difusa del ventrículo izquierdo (LV), el infarto al miocardio (MI) de cara inferior; también en el hemibloqueo anterior izquierdo (R pequeña, S profunda en las derivaciones II, III y aVF).

El *eje se desvía hacia la derecha* ($>90^\circ$ grados) 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° grados).

■ INTERVALOS (LOS VALORES NORMALES SE ENCUENTRAN ENTRE PARÉNTESIS)

PR (0.12 a 0.20 s)

- *Corto*: 1) síndrome de preexcitación (búscase 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. 131).

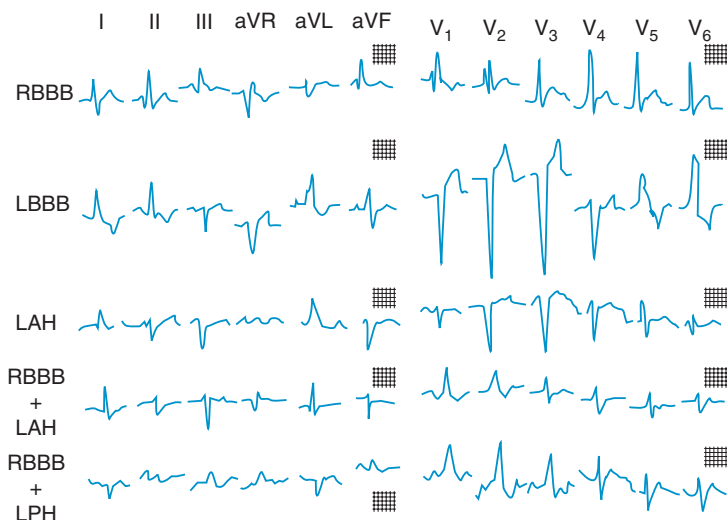


FIGURA 120-2 Anomalías de la conducción intraventricular. Se ilustran el bloqueo de la rama derecha del haz de His (RBBB); el bloqueo de la rama izquierda del haz de His (LBBB); el hemibloqueo anterior izquierdo (LAH), bloqueo de la rama derecha del haz de His con hemibloqueo anterior izquierdo (RBBB + LAH) y bloqueo de la rama derecha del haz de His con hemibloqueo posterior izquierdo (RBBB + LPH).

QRS (0.06 a 0.10 s)

Ancho: 1) extrasístoles ventriculares; 2) bloqueo de rama: *derecho* (RsR' en V₁, S profunda en V₆) e *izquierdo* (RR' en V₆ [fig. 120-2]); 3) concentraciones tóxicas de algunos fármacos (p. ej., quinidina), y 4) hipopotasemia pronunciada.

QT (<50% del intervalo RR; QT corregido ≤0.44 s)

Prolongado: congénito, hipopotasemia, hipocalcemia, fármacos (p. ej., clase IA y antiarrítmicos clase III, tricíclicos).

■ HIPERTROFIA

- *Aurícula derecha*: onda P ≥2.5 mm en DII.
- *Aurícula izquierda*: P bifásica (positiva y después negativa) en V₁ con una fuerza negativa terminal >0.04 s.
- *Ventrículo derecho*: R >S en V₁ y R en V₁ >5 mm; S profunda en V₆; desviación del eje hacia la derecha.
- *Ventrículo izquierdo*: S en V₁ más R en V₅ o V₆ ≥35 mm o R en aVL >11 mm.

Infarto (figs. 120-3 y 120-4)

Después de un infarto al miocardio agudo con elevación del segmento ST sin reperusión satisfactoria: *ondas Q patológicas* (≥0.04 s y altura total del QRS ≥25%) en las derivaciones que se muestran en el [cuadro 120-1](#); *MI agudo sin elevación del segmento ST* que muestra cambios en ST-T en estas derivaciones sin que se presente una onda Q. Diversos trastornos (además del MI agudo) pueden causar ondas Q ([cuadro 120-2](#)).

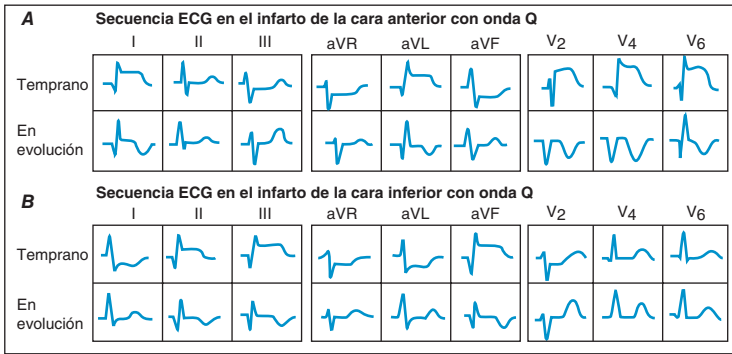


FIGURA 120-3 Secuencia de la despolarización y la repolarización en **A**, infarto agudo de cara anterior y **B**, infarto agudo de cara inferior, ambos con onda Q. En los infartos anteriores, la elevación de ST en DI, aVL y derivaciones precordiales se acompaña de depresión recíproca de ST en DII, DIII y aVF. Por el contrario, los infartos agudos de la cara inferior (o posterior) se acompañan de depresión recíproca del segmento ST en V₁ a V₃. (Tomada de AL Goldberger. Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 7th ed. St. Louis, Mosby/Elsevier, 2006.)

■ ONDAS ST-T

- **ST elevado:** MI agudo, espasmo coronario, pericarditis (concavidad superior) (fig. 125-1 y cuadro 125-2), aneurisma del LV, patrón de Brugada (bloqueo de la rama derecha del haz de His [RBBB] con elevación de ST en V₁-V₂).

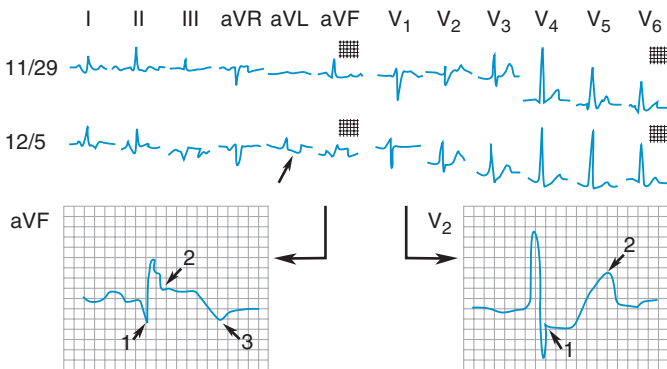


FIGURA 120-4 Infarto agudo de cara inferior. El ECG del 29 de noviembre muestra cambios inespecíficos del segmento ST y onda T. El 5 de diciembre se produjo un infarto al miocardio. Se observan ondas Q patológicas (1), elevación del segmento ST (2) e inversión terminal de la onda T (3) en DII, DIII y aVF, lo cual 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 V₂ son característicos de la extensión verdadera del infarto de cara inferior hacia la cara posterior. (Tomada de RJ Myerburg: HPML-12.)

CUADRO 120-1 Derivaciones con ondas Q anormales en el infarto al 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

- *Depresión de ST*: efecto digitálico, sobrecarga (por hipertrofia ventricular), isquemia, IM no transmural.
- *T alta y acuminada*: hiperpotasemia; IM agudo (“T muy puntiaguda”).
- *T invertida*: MI sin onda Q, patrón de “sobrecarga” ventricular, efecto farmacológico (p. ej., digital), hipopotasemia, hipocalcemia, hipertensión intracraneal (p. ej., hemorragia subaracnoidea).

CUADRO 120-2 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, hiperpotasemia
2. Trastornos crónicos: miocardiopatía idiopática, amiloidosis, tumores, sarcoidosis, esclerodermia

Hipertrofia o crecimiento ventricular

1. Ventriculo izquierdo (progresión deficiente de la onda R)^a
2. Ventriculo derecho (modificación invertida de la onda R)
3. Miocardiopatía hipertrófica

Anomalías de la conducción

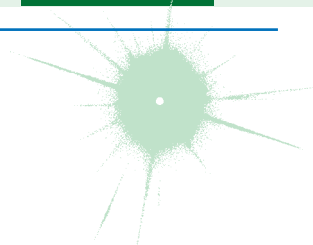
1. Bloqueo de la rama izquierda del haz de His
2. Patrones de Wolff-Parkinson-White

^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*, 4th ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1991.

Para una revisión más detallada véase: Goldberger AL: *Electrocardiografía*, cap. 228, p. 1831, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 121

Exploración cardíaca
sin penetración corporal**ECOCARDIOGRAFÍA (CUADRO 121-1 Y FIG. 121-1)**

Ésta permite observar el corazón en tiempo real; el estudio Doppler facilita la valoración sin penetración corporal de la hemodinámica y los patrones anormales de la circulación. Las imágenes cambian en los pacientes con neumopatía obstructiva crónica, tórax muy ancho o espacios intercostales estrechos.

Tamaño de las cavidades y función ventricular

Valoración de las dimensiones de las aurículas y los ventrículos, anomalías del movimiento sistólico de la pared general y regional, hipertrofia con infiltración ventricular, valoración de hipertensión pulmonar: se calcula la presión sistólica del ventrículo derecho (RVSP) a partir de la velocidad máxima de la insuficiencia tricuspídea (TR):

$$RVSP = 4 \times (\text{velocidad de TR})^2 + \text{presión de la aurícula derecha (RA)}$$

(la presión de la RA = presión venosa yugular [JVP] obtenida en la exploración física). Si no hay obstrucción infundibular, la RVSP = presión sistólica de la arteria pulmonar.

La función diastólica del ventrículo izquierdo (LV) se valora por medio de estudio Doppler (fig. 229-9, pág. 1844 en HPMI-18) y por imagen de tejido con Doppler, el cual mide la velocidad de la relajación del miocardio.

Anomalías valvulares

Permite valorar el espesor, la movilidad, la calcificación y la insuficiencia de cada válvula cardíaca. La magnitud de la estenosis valvular se calcula por medio del estudio Doppler (gradiente = $4 \times [\text{velocidad máxima}]^2$). Las lesiones estructurales (p. ej., valva inestable,

CUADRO 121-1 Aplicaciones clínicas de la ecocardiografía

Ecografía bidimensional (2D)	Ecocardiografía transesofágica
Cavidades cardíacas: tamaño, hipertrofia, anomalías de la motilidad	Mejor que la ecocardiografía 2D para identificar: Endocarditis infecciosa
Válvulas: morfología y motilidad	Origen cardíaco de las embolias
Pericardio: derrame, taponamiento	Disfunción de una prótesis valvular
Aorta: aneurisma, disección	Disección aórtica
Valoración de tumores intracardíacos	
Ecocardiografía Doppler	Ecocardiografía de esfuerzo
Estenosis e insuficiencia valvulares	Valoración de la isquemia y viabilidad miocárdicas
Cortocircuitos intracardíacos	
Llenado o disfunción diastólico	
Presiones intracardíacas aproximadas	

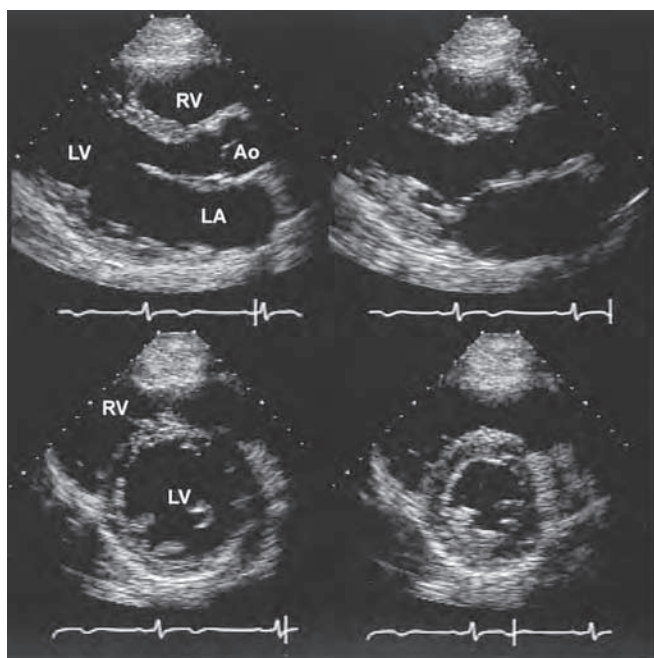


FIGURA 121-1 Ecografía bidimensional con cuadros fijos de un corazón sano. *Arriba:* proyección longitudinal paraesternal en el curso de la sístole y la diástole (*izquierda*) y sístole (*derecha*). Durante la sístole, se observa engrosamiento del miocardio y reducción en el tamaño del ventrículo izquierdo (LV). Las valvas son delgadas y se abren ampliamente. *Abajo:* proyección transversal paraesternal durante la diástole (*izquierda*) y la sístole (*derecha*) que muestra reducción del tamaño de la cavidad ventricular izquierda durante la sístole y aumento del espesor de la pared. LA, aurícula izquierda; RV, ventrículo derecho; Ao, aorta (Tomada de RJ Myerburg: HPMI-12.)

vegetaciones) que generan insuficiencia o reflujo valvular y el estudio Doppler ([fig. 121-2](#)) permiten calcular la magnitud de la insuficiencia.

Enfermedad pericárdica

La ecocardiografía es el método sin penetración corporal 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 (IVC), 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 computarizada (CT) o la imagen por resonancia magnética (MRI).

Tumores intracardiacas

Se pueden observar trombos auriculares o ventriculares, tumores intracardiacos y vegetaciones valvulares. La precisión diagnóstica para identificar el origen cardiaco de la embolia es *deficiente* cuando no hay un antecedente de enfermedades cardiacas o datos

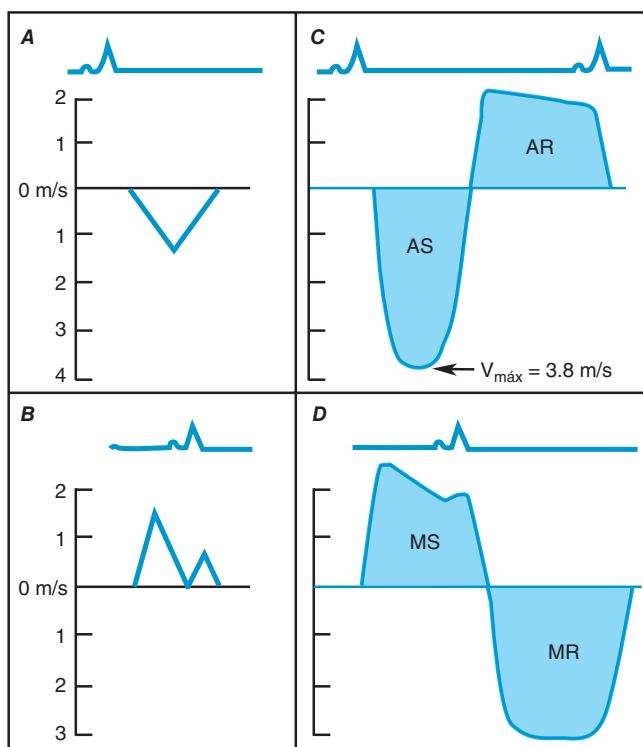


FIGURA 121-2 Esquema del flujo normal por Doppler a través de las válvulas aórtica (**A**) y mitral (**B**). Perfiles anormales de onda continua por Doppler: **C**. Estenosis aórtica (AS) [gradiente transaórtico máximo = $4 \times V_{\text{máx}}^2 = 4 \times (3.8)^2 = 58 \text{ mmHg}$] e insuficiencia aórtica (AR). **D**. Estenosis mitral (MS) e insuficiencia mitral (MR).

físicos. La ecocardiografía transesofágica (TEE) es más sensible que el estudio transtorácico tradicional para estudiar tumoraciones <1 cm de diámetro.

Enfermedad aórtica

La ecocardiografía transtorácica estándar puede valorar los aneurismas y la disección de la aorta y sus complicaciones (insuficiencia aórtica, taponamiento) ([cap. 134](#)). La TEE es más sensible y específica para la disección aórtica.

Cardiopatías congénitas ([cap. 122](#))

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 cortocircuitos.

Ecocardiografía de esfuerzo

La ecocardiografía que se realiza antes y después del ejercicio en banda sinfín o bicicleta permite identificar las regiones donde se produjo un infarto al miocardio (MI) previo y

donde existe isquemia miocárdica (contractilidad regional ↓ con el ejercicio). En los pacientes que no pueden hacer ejercicio, se puede efectuar 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 computarizada por emisión de fotón único (SPECT) (véase más adelante).

Valoración nuclear de la perfusión miocárdica

La SPECT con compuestos marcados con ^{201}Tl o ^{99m}Tc (sestamibi o tetrofosmina) o la tomografía por emisión de positrones (PET) (^{82}Rb o $^{13}\text{NH}_3$), 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 hallar isquemia.

En los pacientes que no pueden hacer ejercicio, se lleva a cabo un estudio farmacológico de la perfusión con adenosina, dipiridamol o dobutamina (cap. 130). 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 PET es muy útil para estudiar la viabilidad miocárdica en los pacientes obesos.

IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA (MRI)

Ésta delimita las estructuras cardíacas 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 MRI resaltada con gadolinio retrasado (se debe evitar en los pacientes con insuficiencia renal) permite distinguir entre la miocardiopatía isquémica y la no isquémica y es útil para valorar la viabilidad miocárdica. Las pruebas de MR de esfuerzo con fármacos permiten identificar coronariopatía (CAD) importante y detectar isquemia subendocárdica con mayor sensibilidad que la SPECT.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (CT)

Ésta ofrece imágenes de alta resolución de las estructuras cardíacas y detecta calcificaciones coronarias en la aterosclerosis con gran sensibilidad (pero especificidad reducida). La CT angiográfica revela anomalías de los grandes vasos como aneurismas y disección aórticos y embolias pulmonares; es útil para valorar el espesor pericárdico y la calcificación, las masas cardíacas y la miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho (RV). La CT espiral con cortes múltiples es una técnica novedosa que ofrece imágenes de alta resolución de la anatomía coronaria; hoy día, se utiliza sobre todo para valorar posibles anomalías anatómicas de las coronarias y para excluir estenosis de alto grado de las coronarias en los pacientes con precordialgia y una probabilidad intermedia de padecer angiopatía coronaria. Su máxima precisión es para hallar enfermedad de la arteria descendente anterior izquierda (LAD) principal y de la proximal, así como de la circunfleja.

CUADRO 121-2 Selección de los estudios de imagen

	Eco	Nuclear	CT ^a	MRI ^b
Tamaño/función del LV	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
Enfermedad aórtica	Diagnóstico rápido por TEE de disección aguda ^c		Imágenes de la aorta completa Aneurisma agudo Disección aórtica	Imágenes de la aorta completa Aneurisma agudo Disección crónica
Tumores cardíacos	TTE: tumores intracardiacos grandes TEE: tumores intracardiacos más pequeños ^c		Tumores extracardiacos Tumores intracardiacos	Tumores extracardiacos Tumores intracardiacos

^a Se necesita medio de contraste.

^b Contraindicaciones relativas: marcapasos, objetos metálicos, claustrofobia.

^c Cuando no se observa en la TTE.

CT, tomografía computarizada; MRI, imagen por resonancia magnética; Eco, ecografía; SPECT, tomografía por emisión de fotón único; TEE, ecocardiografía transesofágica; TTE, ecocardiografía transtorácica.

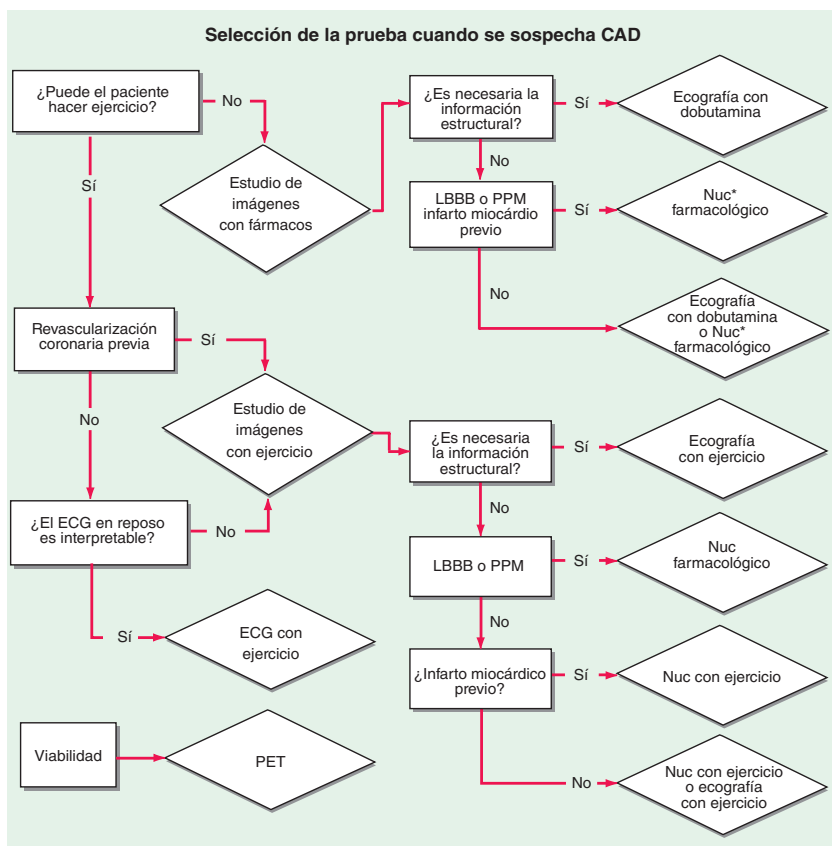


FIGURA 121-3 Flujograma que muestra selección de la prueba de estrés inicial en un paciente con dolor torácico. LBBB, bloqueo de la rama izquierda del haz de His. Nuc, estudio de imágenes nucleares mediante SPECT; Farm, farmacológico. *Valorar PET si hay obesidad patológica o se trata de una mujer con mamas grandes y densas.

En el [cuadro 121-2](#), se resumen las principales características diagnósticas de las técnicas de imágenes sin penetración corporal. La [figura 121-3](#) proporciona un algoritmo para la valoración de CAD sospechada mediante estudios diagnósticos por imágenes.

Para una revisión más detallada véase: Nishimura RA, Chareonthitawee P, Martinez M: Imágenes cardíacas sin penetración corporal: ecocardiografía, cardiología nuclear, imágenes por resonancia magnética y tomografía computarizada, cap. 229, p. 1840, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 122

Cardiopatías congénitas en el adulto

CARDIOPATÍAS ACIANÓTICAS CON CORTOCIRCUITO DE IZQUIERDA A DERECHA

■ COMUNICACIÓN INTERAURICULAR (ASD)

La más común de las ASD es la del *ostium secundum*, que se ubica en el centro del tabique interauricular. Las ASD 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 ASD 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).

Anamnesis

Por lo general, estas comunicaciones 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 S₂, soplo sistólico sobre la válvula pulmonar, ruido de flujo diastólico sobre la válvula tricúspide, onda v yugular prominente.

ECG

Bloqueo de la rama derecha del haz de His (RBBB) incompleto (rSR' en las derivaciones precordiales derechas). La comunicación del *ostium primum* con frecuencia se acompaña de desviación del eje hacia la izquierda. El marcapaso auricular ectópico o el bloqueo AV de primer grado se presenta en defectos del seno venoso.

Radiografías

Trama vascular pulmonar acentuada, aurícula derecha (RA), ventrículo derecho (RV) y arteria pulmonar principal prominentes (*no* suele haber hipertrofia auricular izquierda).

Ecocardiografía

Crecimiento de la RA, el RV y la arteria pulmonar; en el Doppler se observa flujo transauricular turbulento anormal. La ecografía con medio de contraste (inyección de solución salina agitada en una vena periférica) muestra el cortocircuito transauricular. La ecocardiografía transesofágica es diagnóstica cuando la transtorácica es ambigua.

TRATAMIENTO

Comunicación interauricular

En ausencia de contraindicaciones, una ASD con una relación flujo pulmonar:flujo sistémico (PF:SF) >2.0:1.0 se debe reparar por medio de intervención quirúrgica o cerrar a través de un catéter percutáneo. La intervención quirúrgica está contraindicada cuando hay hipertensión pulmonar acentuada y la relación PF:SF es <1.2:1.0. El tratamiento médico comprende antiarrítmicos en caso de fibrilación auricular o taquicardia supraventricular ([cap. 132](#)) y el tratamiento tradicional para atenuar los síntomas de la insuficiencia cardíaca ([cap. 133](#)).

■ COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR (VSD)

Muchas VSD congénitas cierran de manera espontánea durante la infancia. Los síntomas dependen del tamaño de la comunicación y de la resistencia vascular pulmonar.

Anamnesis

Algunas veces, aparece insuficiencia cardíaca desde la infancia. Muchos adultos evolucionan asintomáticos o padecen fatiga y menor tolerancia al esfuerzo.

Exploración física

Frémito sistólico y soplo holosistólico en el tercio inferior del borde esternal izquierdo, P₂ intenso, S₃; 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 en color, se visualiza la circulación a través de la anomalía.

TRATAMIENTO

Comunicación interventricular

La fatiga y la disnea leve se corrigen con diuréticos y reducción de la poscarga ([cap. 133](#)). El cierre quirúrgico está indicado cuando la relación PF:SF es >1.5:1 en ausencia de una resistencia vascular pulmonar demasiado pronunciada.

■ CONDUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE (PDA)

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.

Anamnesis

Paciente asintomático o fatiga y disnea de esfuerzo.

Exploración física

Impulso hiperactivo del LV; 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 LV; hipertrofia del RV en caso de hipertensión pulmonar.

Radiografía de tórax

Trama vascular pulmonar acentuada; hipertrofia de la arteria pulmonar principal, el ventrículo izquierdo, la aorta ascendente; en ocasiones, calcificación del conducto.

Ecocardiografía

Ventrículo izquierdo hipertrófico e hiperdinámico; a menudo se observa el PDA (conducto arterioso persistente) con la ecocardiografía bidimensional; el estudio con Doppler deja ver la circulación alterada a través del mismo.

TRATAMIENTO

Conducto arterioso persistente

En ausencia de hipertensión pulmonar, el PDA (conducto arterioso persistente) se corrige por medio de ligadura o sección con el propósito de prevenir una endocarditis infecciosa, disfunción del LV e hipertensión pulmonar. En algunos pacientes, se le puede cerrar a través de un catéter.

■ PROGRESIÓN A HIPERTENSIÓN PULMONAR (PHT)

Los pacientes con un cortocircuito grande y no corregido de izquierda a derecha (p. ej., ASD, VSD o PDA [conducto arterioso persistente]) generan PHT progresiva e irreversible con desviación inversa de sangre desaturada hacia la circulación arterial (de izquierda a derecha) que origina el *síndrome de Eisenmenger*. A menudo se acompaña de fatiga, obnubilación y dolor torácico por isquemia del RV, además de cianosis, dedos hipocráticos (en “palillo de tambor”), P₂ intenso, soplo de insuficiencia valvular pulmonar y signos de insuficiencia del RV. El ECG y la ecocardiografía demuestran hipertrofia del RV. Las opciones terapéuticas son limitadas y comprenden vasodilatadores de la arteria pulmonar al contemplar la posibilidad de trasplantar un solo pulmón con reparación del defecto cardíaco o un trasplante de corazón y pulmones.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS ACIANÓTICAS SIN CORTOCIRCUITO

■ ESTENOSIS DE LA PULMONAR (PS)

Un gradiente de válvula transpulmonar <30 mmHg indica PS leve; de 30 a 50 mmHg es PS moderada y >50 mmHg se considera PS grave. La estenosis de la pulmonar leve a moderada pocas veces produce síntomas y casi nunca evoluciona. Los pacientes con gradientes más altos pueden manifestar disnea, fatiga, mareos, dolor torácico (isquemia del RV).

Exploración física

Distensión de la yugular con onda *a* prominente, impulso paraesternal del ventrículo derecho, desdoblamiento amplio de S₂ con P₂ suave, chasquido de expulsión seguido de un soplo sistólico “con forma de diamante” en el tercio superior del borde esternal izquierdo, S₄ del lado derecho.

ECG

Normal en la PS leve, hipertrofia de la aurícula y el ventrículo derechos en la PS avanzada.

Radiografía de tórax

Ésta a menudo muestra dilatación posterior a la estenosis de la arteria pulmonar e hipertrofia ventricular derecha.

Ecocardiografía

Hipertrofia del RV y “abombamiento” sistólico de la válvula pulmonar. El Doppler permite medir con precisión el gradiente transvalvular.

TRATAMIENTO

Estenosis de la pulmonar

La estenosis sintomática o grave requiere valvuloplastia con globo o corrección quirúrgica.

■ VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE CONGÉNITA

Es una de las cardiopatías congénitas más comunes (>1.4% de la población); rara vez provoca estenosis aórtica (AS) 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 dato de un chasquido expulsivo sistólico; a menudo se identifica durante una ecocardiografía que se lleva a cabo por otra razón. Véase el [capítulo 123](#) para obtener una descripción típica de los antecedentes, la exploración física y el tratamiento subsiguiente de la valvulopatía aórtica clínica.

■ COARTACIÓN DE LA AORTA

La constricción de la aorta distal al origen de la arteria subclavia izquierda constituye una causa de hipertensión que es corregible por medio de intervención quirúrgica ([cap. 126](#)). Por lo general, es asintomática pero a veces 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 la magnitud de la coartación y el estudio Doppler permite medir el gradiente de presión a través del mismo. La angiografía con MR o la CT permite observar el sitio de la coartación e identificar la formación de vasos colaterales.

TRATAMIENTO Coartación aórtica

Corrección quirúrgica (o dilatación percutánea con endoprótesis a través de un catéter en ciertos casos), aunque a veces 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) VSD mal alineada; 2) obstrucción del infundíbulo; 3) aorta cabalgante sobre la VSD; 4) hipertrofia ventricular derecha. El grado de obstrucción infundibular del RV define en gran parte el cuadro clínico; cuando éste es grave, el cortocircuito de derecha a izquierda origina cianosis e hipoxemia generalizada. El ECG muestra hipertrofia ventricular derecha. En la *radiografía de tórax*, se observa un corazón con “forma de bota” con el RV prominente. La *ecocardiografía* delimita la VSD, la aorta cabalgante y la hipertrofia ventricular derecha (RVH) y permite medir el grado de obstrucción infundibular.

■ TRANSPOSICIÓN COMPLETA DE 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, al crear dos circulaciones paralelas; debe haber una comunicación entre ambos lados (ASD, PDA [conducto arterioso persistente o VSD]) para que el paciente viva. Estos enfermos a menudo padecen disfunción del RV e insuficiencia cardíaca hacia el tercer decenio de la vida. La *ecocardiografía* revela la anatomía aberrante.

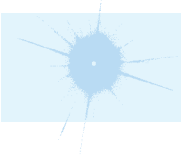
■ ANOMALÍA DE EBSTEIN

Posición descendente alterada de la válvula tricúspide en el RV; a menudo se acompaña de insuficiencia tricúspide, hipoplasia del ventrículo derecho y cortocircuito de derecha a izquierda. La *ecocardiografía* revela desplazamiento apical de la valva septal tricúspide, tamaño anormal del RV y diversos grados de insuficiencia tricúspide.

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 una sonda.
3. Antecedente de reparación completa de un defecto congénito con material protésico o un dispositivo introducido a través de una sonda en los seis meses previos.



Para una revisión más detallada véase: Child JS, Aboulhosn J: Cardiopatías congénitas del adulto, cap. 236, p. 1920, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 123

Valvulopatías cardíacas

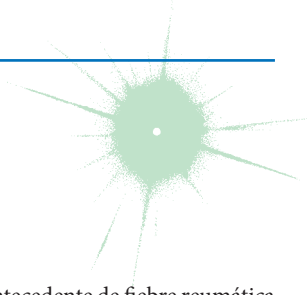
■ ESTENOSIS MITRAL (MS)

Etiología

Por lo general es reumática, pero hoy día es excepcional el antecedente de fiebre reumática aguda; la MS congénita constituye una causa poco frecuente que se observa sobre todo en lactantes.

Anamnesis

Por lo general, los síntomas empiezan durante el cuarto decenio de vida, pero en los países en desarrollo la MS suele originar 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 y otros factores.



Exploración física

Elevación del ventrículo derecho; S_1 palpable; chasquido de abertura (OS) entre 0.06 y 0.12 s 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 MS pura.

Electrocardiograma

De manera característica, muestra fibrilación auricular (AF) 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

Ésta revela hipertrofias auricular izquierda y ventricular derecha y líneas B de Kerley.

Ecocardiografía

Es el estudio sin penetración corporal de más utilidad; deja ver separación inadecuada, calcificación y engrosamiento de las valvas y el aparato subvalvular, así como 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. 121](#)).

TRATAMIENTO

Estenosis mitral ([fig. 123-1](#))

Los pacientes en riesgo deben recibir profilaxis contra la fiebre reumática recurrente (penicilina V, 250 a 500 mg por vía oral 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; antagonistas β ; digitálicos o antagonistas de los conductos de calcio que limiten la frecuencia cardíaca (es decir, verapamilo o diltiazem) con objeto de disminuir el ritmo ventricular en caso de fibrilación auricular. Warfarina (con un INR ideal de 2.0 a 3.0) para pacientes con AF o antecedente de embolias generalizadas y pulmonares. En caso de AF reciente, contemplar la posibilidad de transformarla (por medios químicos o eléctricos) en ritmo sinusal, de preferencia después ≥ 3 semanas de anticoagulación. Valvulotomía mitral en presencia de síntomas y de un orificio mitral $\leq \sim 1.5$ cm². En la MS sin complicaciones, la técnica de elección es la valvuloplastia percutánea con globo; si ésta es imposible, se efectúa la valvulotomía quirúrgica abierta ([fig. 123-1](#)).

■ INSUFICIENCIA MITRAL (MR)

Etiología

Prolapso de la válvula mitral (véase adelante), cardiopatía reumática, cardiopatía isquémica con disfunción del músculo papilar, dilatación del LV por cualquier causa, calcificación del anillo mitral, miocardiopatía hipertrófica, endocarditis infecciosa, congénita.

Manifestaciones clínicas

Fatiga, debilidad y disnea de esfuerzo. Exploración física: trazo ascendente afilado del pulso arterial, elevación ventricular izquierda, S_1 reducido; desdoblamiento amplio de S_2 ; S_3 ;

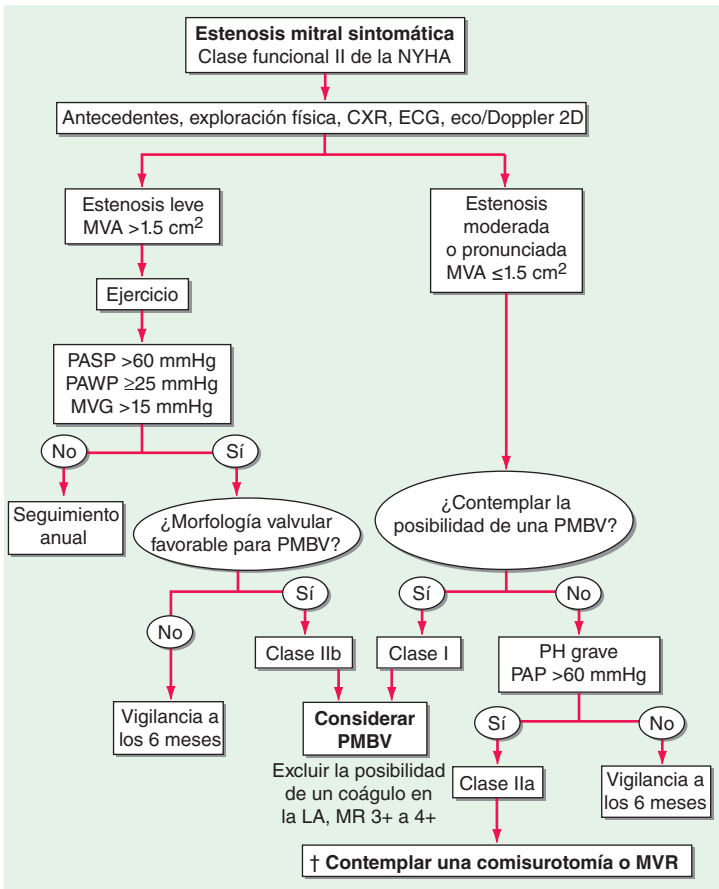


FIGURA 123-1 Tratamiento de la estenosis mitral (MS). †Todavía no se decide si los pacientes con MS apretada (área de la válvula mitral [MVA] <1.0 cm²) e hipertensión pulmonar [PH] pronunciada (presión sistólica de la arteria pulmonar [PASP] >60 mmHg) se deben someter a una valvulotomía mitral percutánea con globo (PMBV) o a sustitución valvular mitral (MVR) para prevenir la insuficiencia ventricular derecha. CXR, radiografía de tórax; ECG, electrocardiograma; Eco, ecocardiografía; LA, aurícula izquierda; MR, insuficiencia mitral; MVA, área de la válvula mitral; MVG, gradiente medio de la presión de la válvula mitral; NYHA, New York Heart Association; PASP, presión sistólica de la arteria pulmonar; PAWP, presión de enclavamiento de la arteria pulmonar; 2D, bidimensional. (Tomada con autorización de RO Bonow et al: *J Am Coll Cardiol* 48:e1, 2006.)

soplo holosistólico intenso y a menudo soplo breve protomesodiastólico debido al flujo transvalvular aumentado.

Ecocardiografía

Hipertrofia auricular izquierda, LV hiperdinámico; la ecocardiografía con Doppler permite establecer el diagnóstico y valorar la magnitud de la MR y el grado de hipertensión pulmonar.

Histopatología

Tejido redundante en la válvula mitral con degeneración mixedematosa y cuerdas tendinosas alargadas.

Manifestaciones clínicas

Predomina en mujeres. En la mayor parte de los casos, el MVP es asintomático. Por lo general, los síntomas son dolor torácico indefinido y arritmias supraventriculares y ventriculares. La complicación principal es la MR 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 mesosistólico 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. 119).

Ecocardiografía

Se observa desplazamiento telesistólico en sentido posterior de una o en ambas valvas mitrales.

TRATAMIENTO

Prolapso de la válvula mitral

Es necesario tranquilizar a los individuos asintomáticos. Los antagonistas β reducen las molestias torácicas y las palpitaciones. Está indicado administrar profilaxis contra endocarditis infecciosa sólo cuando hay antecedente de esta infección. En caso de insuficiencia mitral grave, se realiza la reparación o la sustitución quirúrgica de la válvula; se administra ácido acetilsalicílico o anticoagulantes a los pacientes con antecedentes de isquemia cerebral transitoria (TIA) o embolia.

■ ESTENOSIS AÓRTICA (AS)

Etiología

Las más frecuentes son: 1) calcificación degenerativa de una válvula bicuspídea congénita; 2) deterioro crónico de una válvula de tres valvas, y 3) cardiopatía reumática (casi siempre se relaciona con cardiopatía reumática *mitral*).

Síntomas

Los síntomas principales son disnea, angina y síncope; éstos aparecen varios años después de la obstrucción y hay un área valvular aórtica $\leq 1.0 \text{ cm}^2$.

Exploración física

Pulsos arteriales débiles y tardíos con frémito carotídeo. Impulso apical doble (S_4 palpable); 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, con irradiación a las carótidas y, a veces, al vértice (*fenómeno de Gallavardin*).

Electrocardiograma

Éste revela hipertrofia ventricular izquierda, pero no ayuda a pronosticar el gradiente.

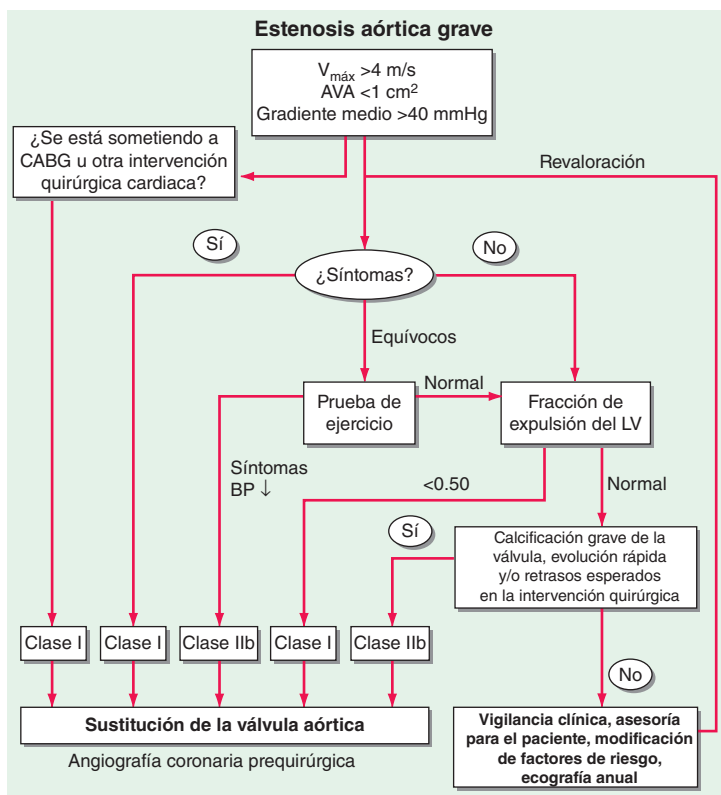


FIGURA 123-3 Algoritmo para el tratamiento de la estenosis aórtica (AS). AVA, área valvular aórtica; BP, presión arterial; CABG, derivación arterial coronaria con injerto; LV, ventrículo izquierdo; $V_{\max}$, velocidad máxima, a través de la válvula aórtica en la ecocardiografía Doppler. (Modificada de CM Otto: *J Am Coll Cardiol* 47:2141, 2006.)

Ecocardiografía

Muestra engrosamiento de la pared del LV, calcificación y engrosamiento de las cúspides valvulares aórticas con abertura sistólica reducida. La dilatación y la menor contracción del LV indican un pronóstico sombrío. El estudio Doppler permite calcular el gradiente y el área valvular.

TRATAMIENTO Estenosis aórtica (fig. 123-3)

Se debe evitar la actividad extenuante en la AS grave, incluso durante la fase asintomática. El tratamiento de la insuficiencia cardiaca es el tradicional ([cap. 133](#)), pero los vasodilatadores se utilizan con cautela en los individuos con estenosis avanzada. Se lleva a cabo sustitución valvular en los adultos con síntomas por AS y evidencia

hemodinámica de obstrucción pronunciada. El implante de una válvula aórtica transcáteter (TAVI) es un enfoque de investigación para los pacientes con riesgo quirúrgico excesivo, el cual ha demostrado resultados favorables.

■ INSUFICIENCIA AÓRTICA (AR)

Etiología

Valvulares: reumática (en especial, si la enfermedad mitral reumática está presente), válvula bicúspide, endocarditis. *Raíz aórtica dilatada:* dilatación debida a necrosis quística de la media, disección aórtica, espondilitis anquilosante o sífilis. Setenta y cinco por ciento de los pacientes son varones.

Manifestaciones clínicas

Disnea de esfuerzo y conciencia del latido cardíaco, 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 (pero a lo largo del borde esternal derecho en caso de dilatación aórtica). Algunas veces se acompaña de soplo sistólico por una mayor circulación sanguínea.

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 AR.

TRATAMIENTO

Insuficiencia aórtica

Se usa el régimen terapéutico tradicional para la insuficiencia ventricular izquierda ([cap. 133](#)). Se recomiendan vasodilatadores (nifedipina de acción prolongada o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ACE]) como antihipertensivos. La sustitución valvular quirúrgica se debe llevar a cabo en los pacientes con AR pronunciada cuando aparecen síntomas o en los individuos asintomáticos con disfunción ventricular izquierda (LVEF <50%, volumen telesistólico del LV >55 ml/m², diámetro telesistólico >55 mm o dimensión diastólica del LV >75 mm) en la ecocardiografía.

■ ESTENOSIS TRICUSPÍDEA (TS)

Etiología

En general, es de origen reumático; común en mujeres; casi siempre se acompaña de MS.

Manifestaciones clínicas

Hepatomegalia, ascitis, edema, ictericia, distensión de la yugular con y descendente y lenta ([cap. 119](#)). 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. En la ecocardiografía

Doppler, se observa engrosamiento valvular y separación deficiente de las valvas y es posible calcular el gradiente transvalvular.

TRATAMIENTO Estenosis tricuspídea

En los casos graves, está indicada la intervención quirúrgica, que consiste en reparación o sustitución valvular.

■ INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA (TR)

Causas

Casi siempre es funcional y consecutiva a una dilatación pronunciada del ventrículo derecho de cualquier causa y suele acompañarse de hipertensión pulmonar.

Manifestaciones clínicas

Insuficiencia ventricular derecha grave con edema, hepatomegalia y ondas v prominentes en el pulso venoso yugular con descenso y rápido ([cap. 119](#)). Soplo sistólico a lo largo del borde esternal izquierdo que aumenta con la inspiración. La ecocardiografía Doppler confirma el diagnóstico y permite calcular la gravedad.

TRATAMIENTO 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 revisión más detallada véase: O'Gara P, Loscalzo J: Cardiopatías valvulares, cap. 237, p. 1929, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 124

Miocardiopatías y miocarditis



Las miocardiopatías son enfermedades primarias del músculo cardíaco. En el [cuadro 124-1](#) se resumen las principales manifestaciones distintivas de los tres tipos principales de miocardiopatía. En el [cuadro 124-2](#) se detalla la valoración inicial exhaustiva de las miocardiopatías sospechadas.

■ MIOCARDIOPATÍA DILATADA (CMP)

Dilatación simétrica del ventrículo izquierdo (LV) con disminución de la función sistólica contráctil; a menudo se afecta el ventrículo derecho (RV).

CUADRO 124-1 Presentación con miocardiopatía sintomática

	Dilatada	Restringida	Hipertrófica
Fracción de expulsión (normal >55%)	En general <30% cuando los síntomas son graves	25–50%	>60%
Dimensión diastólica del ventrículo izquierdo (normal <55 mm)	≥60 mm	<60 mm (puede estar reducida)	A menudo reducida
Espesor de la pared del ventrículo izquierdo	Reducido	Normal o aumentado	Muy incrementado
Tamaño de la aurícula	Aumentado	Aumentado; puede ser masivo	Aumentado; relacionado con la anomalía
Insuficiencia valvular	Relacionada con la dilatación anular; la mitral aparece antes, durante la descompensación; insuficiencia tricuspídea en las etapas tardías	Relacionada con afección endocárdica; insuficiencias mitral y tricuspídea frecuentes, raras veces grave	Relacionada con la interacción válvula-tabique; insuficiencia mitral
Primeros síntomas frecuentes	Intolerancia al ejercicio	Intolerancia al ejercicio, retención de líquidos temprana	Intolerancia de esfuerzo; puede haber dolor torácico
Síntomas congestivos*	Izquierdos antes que derechos, excepto que los derechos son prominentes en adultos jóvenes	A menudo predominan los del lado derecho	Puede presentarse congestión del lado izquierdo en una etapa tardía
Arritmia	Taquiarritmia ventricular; bloqueo de conducción en enfermedad de Chagas y en algunas familias Fibrilación auricular	Ventricular infrecuente excepto en caso de bloqueo de la conducción por sarcoidosis, en la sarcoidosis y la amiloidosis Fibrilación auricular	Taquiarritmias ventriculares; fibrilación auricular

* Síntomas de congestión pulmonar del lado izquierdo: disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna. Síntomas del lado derecho de congestión sistémica frente a congestión pulmonar: molestias al encorvarse, distensión hepática y abdominal, edema periférico.

Etiología

Hasta 33% de los pacientes tiene una modalidad familiar, incluidos los casos debidos a mutaciones en genes que codifican proteínas sarcoméricas. Otras causas son miocarditis previa, toxinas (etanol, ciertos antineoplásicos [doxorubicina, trastuzumab, mesilato de imatinib]), trastornos del tejido conjuntivo, distrofias musculares, “periparto”. La alteración de la función del ventrículo izquierdo debida a coronariopatía grave o infarto o insuficiencia aórtica o mitral crónica puede tener manifestaciones similares.

CUADRO 124-2 Valoración inicial de la miocardiopatía**Valoración clínica**

Antecedentes detallados y exploración física para identificar trastornos cardíacos y no cardíacos^a

Antecedente familiar detallado de insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, miopatía esquelética, trastornos de la conducción y taquiarritmias, muerte súbita

Antecedente de alcoholismo, toxicomanías, quimioterapia o radioterapia^a

Valoración de la capacidad para llevar a cabo actividades sistemáticas y deseadas^a

Valoración de la volemia, la presión arterial ortostática y el índice de masa corporal^a

Valoración de laboratorio

Electrocardiograma^a

Radiografía de tórax^a

Ecocardiografía bidimensional y Doppler^a

Química sanguínea:

Sodio,^a potasio,^a calcio,^a magnesio^a séricos

Glucemia en ayuno (glucohemoglobina en DM)

Creatinina,^a nitrógeno de la urea sanguínea^a

Albúmina,^a proteína total,^a pruebas funcionales hepáticas^a

Lipidograma

Hormona estimulante de tiroides^a

Hierro sérico, saturación de transferrina

Análisis de orina

Creatina cinasa

Hematología:

Hemoglobina/hematócrito^a

Recuento de leucocitos con diferencial^a que incluye eosinófilos

Velocidad de eritrosedimentación

Valoración inicial sólo en pacientes seleccionados para un posible diagnóstico específico

Títulos para infección en caso de sospecha clínica:

Viral aguda (coxsackievirus, echovirus, virus de la gripe)

Virus de inmunodeficiencia humana

Enfermedad de Chagas, enfermedad de Lyme, toxoplasmosis

Cateterismo con angiografía coronaria en pacientes con angina de pecho con indicaciones para intervención^a

Pruebas serológicas para enfermedades reumáticas activas

Biopsia endomiocárdica incluida muestra para microscopio electrónico cuando se sospeche diagnóstico específico con repercusiones terapéuticas

Detección para alteraciones respiratorias durante el sueño

^a Nivel I recomendaciones de las *Practice Guidelines for Chronic Heart Failure in the adult* de la ACC/AHA.

Fuente: SA Hunt et al: *Circulation* 112:2005.

Síntomas

Insuficiencia cardiaca congestiva ([cap. 133](#)); puede haber taquiarritmias y embolias periféricas a partir de un trombo mural en el ventrículo izquierdo.

Exploración física

Hay distensión venosa yugular, estertores, punta del LV difusa y discinética, S₃, hepatomegalia y edema periférico; los soplos por insuficiencia mitral y tricuspídea son comunes.

Electrocardiograma

El bloqueo de rama izquierda y las anomalías en ST y la onda T son frecuentes.

Radiografía de tórax

A menudo hay cardiomegalia, redistribución vascular y derrames pulmonares.

Ecocardiograma, tomografía computarizada (CT) e imágenes por resonancia magnética (MRI) cardiacas

Existe crecimiento del LV y del RV con alteración generalizada de la contracción. Las anomalías *regionales* en el movimiento de la pared sugieren coronariopatía y no miocardiopatía primaria.

Péptido natriurético cerebral (BNP)

Su concentración se incrementa en la insuficiencia cardiaca y la miocardiopatía, pero no en individuos con disnea por enfermedad pulmonar.

TRATAMIENTO

Miocardiopatía dilatada

Tratamiento estándar de la insuficiencia cardiaca congestiva (CHF) ([cap. 133](#)): diurético para la sobrecarga de volumen; es preferible el régimen vasodilatador con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE); está demostrado que un antagonista del receptor para angiotensina o la combinación de hidralazina-nitrato limitan la progresión de la enfermedad y mejoran la longevidad. Se agrega un antagonista β a la mayoría de los pacientes. Se adiciona una espironolactona en los individuos con insuficiencia cardiaca avanzada. Valorar el tratamiento anticoagulante prolongado con warfarina si hay fibrilación auricular (AF) concomitante, embolia previa o un infarto al miocardio anterior grande reciente. Los antiarrítmicos (p. ej., amiodarona o dofetilida) quizá sean útiles para mantener el ritmo sinusal en pacientes con AF. Valorar cardioversor desfibrilador implantado en pacientes con insuficiencia cardiaca de clase III o mayor y LVEF <35%. En los que tienen insuficiencia cardiaca de clases III-IV persistente, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (LVEF) <35% y duración de QRS >120 ms y valorar electromarcación biventricular. Es posible una prueba con fármacos inmunodepresores 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, se ha de 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, sarcoides, hemocromatosis, trastornos eosinofílicos), fibrosis endomiocárdica, enfermedad de Fabry y antecedente de radiación mediastínica.

Síntomas

Son los de la insuficiencia cardiaca, aunque a menudo predomina la insuficiencia cardiaca derecha, con edema periférico y ascitis.

Exploración física

Signos de insuficiencia cardiaca derecha: distensión venosa yugular, hepatomegalia, edema periférico, soplo de insuficiencia tricuspídea. El S₄ del lado izquierdo es común.

Electrocardiograma

Voltaje bajo en la derivación de la extremidad, taquicardia sinusal, anomalías en ST y onda T.

Radiografía de tórax

Crecimiento leve del LV.

Ecocardiograma, CT, MRI cardiacos

Crecimiento auricular bilateral; aumento del espesor ventricular (“patrón punteado”) en la enfermedad infiltrativa, sobre todo amiloidosis. La función sistólica casi siempre es normal, aunque puede estar un poco reducida.

Cateterismo cardiaco

Aumento en las presiones diastólicas del LV y el RV con patrón de “declive y meseta”; la biopsia del RV ayuda a detectar alguna enfermedad infiltrativa (la biopsia rectal o de cojín 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. Por lo regular, el engrosamiento del pericardio en la pericarditis resulta evidente en la CT o la MRI.

TRATAMIENTO 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 la sarcoidosis, véanse los **capítulos 357 y 329**, de HPMI-18, respectivamente.

■ MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Hipertrofia ventricular izquierda marcada, a menudo asimétrica, sin hipertensión subyacente o valvulopatía. 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 infundibular dinámica del LV (si existe) y arritmias; disnea de esfuerzo, angina y presíncope; puede haber muerte súbita.

Exploración física

Elevación carotídea enérgica con pulso bisférico; S₄, 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. 119).

Electrocardiograma

Hipertrofia del LV con ondas Q “septales” prominentes en las derivaciones I, aVL, V₅₋₆. Muchas veces se detectan periodos de fibrilación auricular o taquicardia ventricular con el monitor Holter.

Ecocardiograma

Hipertrofia del LV, a menudo con afectación asimétrica, sobre todo del tabique o el ápice; la función contráctil del LV suele ser excelente con un volumen telesistólico pequeño. Si hay obstrucción infundibular del LV, se hallará movimiento sistólico anterior (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 LV.

TRATAMIENTO

Miocardiopatía hipertrófica

Debe evitarse el ejercicio extenuante. Se usan bloqueadores β , verapamilo, diltiazem o disopiramida de forma individual para reducir los síntomas. La digoxina, otros inotrópicos, los diuréticos y los vasodilatadores casi siempre están *contraindicados*. Es necesario administrar profilaxis antibiótica para endocarditis (cap. 89) sólo en individuos con antecedente de endocarditis. Los antiarrítmicos, en especial amiodarona, pueden suprimir las arritmias auricular y ventricular. Sin embargo, hay que valorar el cardioversor desfibrilador implantable en pacientes con alto riesgo, por ejemplo, antecedente de síncope o de paro cardíaco abortado, taquicardia ventricular no sostenida, hipertrofia ventricular izquierda (LVH) intensa (>3 cm), hipotensión de esfuerzo o antecedente familiar de muerte súbita. En algunos pacientes, se puede reducir el gradiente del infundíbulo del ventrículo izquierdo mediante un infarto septal controlado con inyección de etanol en la arteria septal. La miectomía quirúrgica tal vez sea útil en enfermos que no responden al tratamiento médico.

■ MIOCARDITIS

La inflamación del miocardio algunas veces puede progresar a miocardiopatía dilatada crónica, por lo general debida a infección viral. La miocarditis puede presentarse en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis C o enfermedad de Lyme. La enfermedad de Chagas es causa frecuente de miocarditis en regiones endémicas, en especial Centroamérica y Sudamérica.

Anamnesis

Hay fiebre, fatiga, palpitaciones; si aparece disfunción del LV, se presentan manifestaciones de insuficiencia cardíaca. La miocarditis viral puede ir precedida de infección de las vías respiratorias superiores.

Exploración física

Hay fiebre, taquicardia, S₁ suave; con frecuencia hay S₃.

Laboratorio

Es probable que se incrementen la isoenzima MB de la creatina cinasa y las troponinas cardíacas en ausencia de infarto al miocardio. Puede haber aumento en los títulos de anticuerpos antivirales en la fase de convalecencia.

Electrocardiograma

Anomalías transitorias del ST y la onda T.

Radiografía de tórax

Cardiomegalia.

Ecocardiografía e MRI cardíaca

Depresión de la función del LV; derrame pericárdico si también hay pericarditis. La MRI muestra intensificación con el contraste.

TRATAMIENTO Miocarditis

Reposo; se trata igual que la insuficiencia cardíaca ([cap. 133](#)); no se ha demostrado la eficacia del tratamiento inmunodepresor (p. ej., corticoesteroides) en trastornos aislados, como la sarcoidosis y la miocarditis de células gigantes. En los casos fulminantes, quizá sea necesario el trasplante cardíaco.

Para una revisión más detallada véase: Stevenson LW, Loscalzo J: Miocardiopatía y miocarditis, cap. 238, p. 1951, en HPMI-18.

CAPÍTULO 125

Enfermedad pericárdica

■ PERICARDITIS AGUDA

Etiología (cuadro 125-1)

Anamnesis

Dolor torácico, que puede ser intenso, parecido al infarto al miocardio (MI) agudo, pero casi siempre es agudo, pleurítico y postural (se alivia al inclinarse al frente); con frecuencia hay fiebre y palpitaciones. Tal vez no se presente el dolor característico en la pericarditis de evolución lenta (p. ej., tuberculosa, posradiación, neoplásica, urémica).

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.

Electrocardiograma (cuadro 125-2 y fig. 125-1)

Por lo general, hay elevación difusa de ST (concavidad superior) en todas las derivaciones, salvo en VR y V₁; puede haber depresión del segmento PR (o elevación de PR en la deri-

CUADRO 125-1 Causas más frecuentes de pericarditis

“Idiopática”
Infecciones (sobre todo virales)
Infarto agudo al miocardio
Neoplasias
Radioterapia mediastínica
Insuficiencia renal crónica
Enfermedad del tejido conjuntivo (p. ej., artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico)
Reacción farmacológica (p. ej., procainamida, hidralazina)
Después de la lesión cardíaca (p. ej., luego de varias semanas de la intervención quirúrgica cardíaca o el infarto al miocardio)

vacación aVR o ambas); *días* más tarde (a diferencia del MI agudo), ST regresa a la basal y aparece inversión de la onda T. Es factible que surjan extrasístoles auriculares y fibrilación auricular. Diferenciar por el ECG de la repolarización temprana (ER) (cociente de elevación de ST/altura de onda T <0.25 en ER, pero >0.25 en pericarditis).

Radiografía de tórax

Aumento del tamaño de la silueta cardíaca si hay derrame pericárdico voluminoso (>250 ml).

Ecocardiograma

Es la prueba más accesible para la detección de derrame pericárdico, que a menudo acompaña a la pericarditis aguda.

CUADRO 125-2 Electrocardiograma en la pericarditis aguda en comparación con elevación de ST en el infarto agudo al miocardio

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	Tratamientos de perfusión sin éxito: las ondas T se invierten, mientras que ST permanece elevado, seguido de desarrollo de onda Q	No

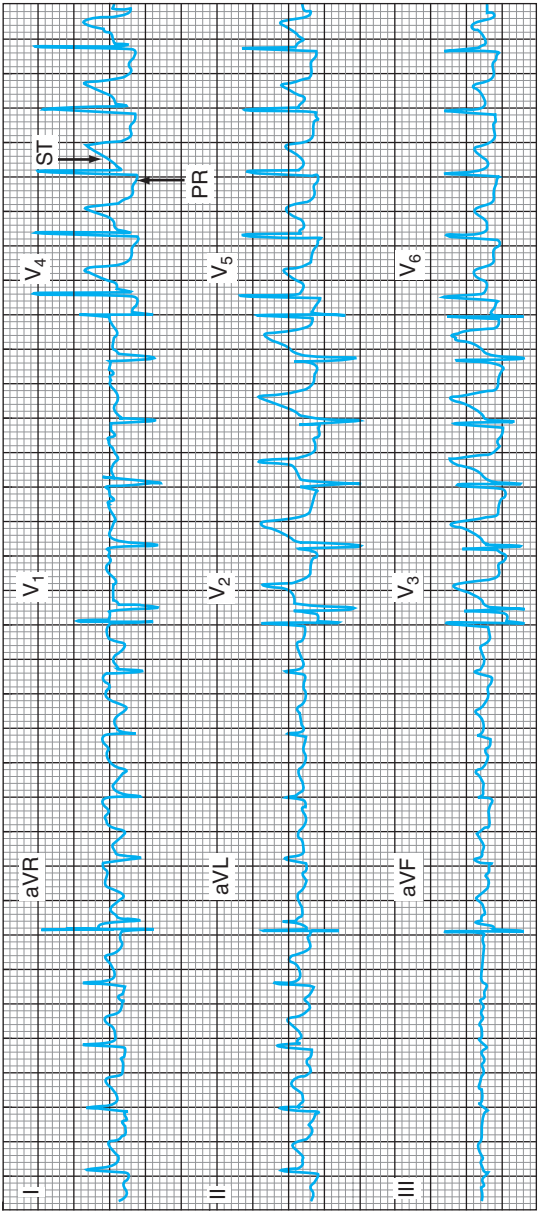


FIGURA 125-1 Electrocardiograma en la pericarditis aguda. Nótese la elevación difusa del segmento ST y la depresión del segmento PR.

TRATAMIENTO**Pericarditis aguda**

Ácido acetilsalicílico a dosis de 650 a 975 mg cada 6 h u otro antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), por ejemplo ibuprofeno a razón de 400 a 600 mg cada 8 h o indometacina, 25 a 50 mg cada 8 h); además de la colchicina a dosis de 0.6 mg cada 12 h puede resultar benéfica y reducir la frecuencia de recurrencias. Para el dolor resistente intenso, se puede utilizar como último recurso prednisona, 40 a 80 mg/día. 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.

■ TAPONAMIENTO CARDIACO

Trastorno que pone en peligro la vida, causado por la acumulación de líquido pericárdico a presión; dificulta el llenado de las cavidades cardiacas y disminuye el gasto cardiaco.

Etiología

Pericarditis previa (más a menudo tumor metastásico, uremia, pericarditis viral o idiopática), traumatismo cardiaco o perforación miocárdica durante colocación de un catéter o marcapasos.

Anamnesis

La hipotensión puede aparecer de forma súbita; los síntomas subagudos incluyen disnea, debilidad y confusión.

Exploración física

Hay taquicardia, hipotensión, pulso paradójico (descenso inspiratorio >10 mmHg en la presión arterial 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.

Electrocardiograma

Voltaje bajo en las derivaciones de las extremidades; los derrames grandes causan alterancia eléctrica (tamaño alternante del complejo QRS por balanceo del corazón).

Radiografía de tórax

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 el ventrículo derechos durante la diástole. El estudio Doppler muestra variación respiratoria marcada de la velocidad del flujo transvalvular.

Cateterismo cardiaco

Confirma el diagnóstico; muestra ecualización de las presiones diastólicas en las cuatro cavidades; la presión pericárdica es igual a la de la aurícula derecha.

TRATAMIENTO**Taponamiento cardiaco**

Pericardiocentesis inmediata y expansión del volumen intravenoso.

■ PERICARDITIS CONSTRICTIVA

Trastorno en el cual un pericardio rígido altera el llenado cardíaco y ocasiona elevación de las presiones venosas sistémica y pulmonar y disminución del gasto cardíaco. Es consecuencia de la cicatrización en algunos pacientes con pericarditis previa. Las causas potenciales incluyen infecciones virales, tuberculosis (sobre todo en países en desarrollo), intervención quirúrgica cardíaca previa, trastornos vasculares de la colágena, uremia, pericarditis neoplásica y pericarditis por radiación.

Anamnesis

Inicio gradual de disnea, fatiga, edema de pies, hinchazón abdominal; son infrecuentes los síntomas de insuficiencia del ventrículo izquierdo (LV).

Exploración física

Taquicardia, distensión venosa yugular (prominente y descendente), con aumentos adicionales durante la inspiración (signo de Kussmaul); la hepatomegalia, la ascitis y el edema periférico son frecuentes; a veces se escucha un sonido diastólico agudo, “golpe pericárdico” después de S₂.

Electrocardiograma

Voltaje bajo en las derivaciones de las extremidades; muchas veces hay arritmias auriculares.

Radiografía de tórax

Se ve más a menudo en 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

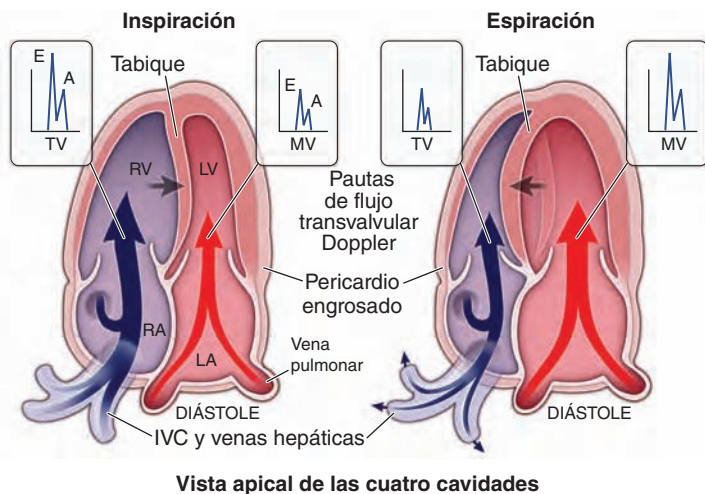


FIGURA 125-2 Pericarditis constrictiva. Esquema Doppler de cambios respirofásicos en los flujos mitral y tricuspídeo. Los patrones recíprocos de llenado ventricular se valoran mediante estudio Doppler en pulsos del flujo mitral (MV) y tricuspídeo (TV). (Con autorización y por cortesía de Bernard E. Bulwer, MD.) RV, ventrículo derecho; LV, ventrículo izquierdo; RA, aurícula derecha; LA, aurícula izquierda; IVC, vena cava inferior.

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. 125-2).

Tomografía computarizada (CT) o imágenes por resonancia magnética (MRI)

Son más precisas que el ecocardiograma para demostrar el engrosamiento pericárdico.

Cateterismo cardiaco

Se igualan las presiones diastólicas en todas las cavidades; los trazos de presión ventricular muestran una apariencia de “declive y meseta”. Debe distinguirse de la miocardiopatía restrictiva (cuadro 125-3).

TRATAMIENTO

Pericarditis constrictiva

Separación quirúrgica del pericardio. Hay mejoría progresiva con el paso de los meses.

CUADRO 125-3 Características que distinguen la pericarditis constrictiva de la miocardiopatía restrictiva

	Pericarditis constrictiva	Miocardiopatía restrictiva
Exploración física		
Signo de Kussmaul	Presente	Puede estar presente
Golpe pericárdico	Puede estar presente	Ausente
Radiografía de tórax		
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
Cateterismo cardiaco		
Presiones diastólicas iguales en RV y LV	Sí	A menudo LV > RV
Aumento de la 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)

LV, ventrículo izquierdo; PA, arteria pulmonar; RV, ventrículo derecho.

ESTUDIO DEL
PACIENTE

Derrame pericárdico asintomático de causa desconocida

Si la anamnesis y la exploración física cuidadosas no sugieren la causa, las siguientes medidas pueden conducir al diagnóstico.

- Prueba cutánea y cultivos para tuberculosis (cap. 103)
- Medición de albúmina sérica y proteína urinaria (síndrome nefrótico)
- Cuantificar creatinina sérica y nitrógeno ureico sanguíneo (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 una revisión más detallada véase: Braunwald E: Enfermedades del pericardio, cap. 239, p. 1971, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 126

Hipertensión

Definición

Aumento crónico de la presión arterial (sistólica ≥ 140 mmHg o diastólica ≥ 90 mmHg); la causa se desconoce en 80 a 95% de los casos (“hipertensión esencial”). Siempre debe tenerse en cuenta alguna modalidad corregible de hipertensión secundaria, sobre todo en pacientes < 30 años o que se vuelven hipertensos después de los 55 años de edad. La hipertensión sistólica aislada (sistólica ≥ 140 , diastólica < 90 mmHg) es más frecuente en los sujetos de edad avanzada debido a la disminución de la distensibilidad vascular.

■ HIPERTENSIÓN SECUNDARIA

Estenosis de la arteria renal (hipertensión renovascular)

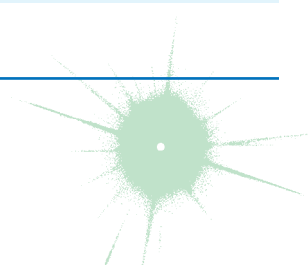
Se produce por aterosclerosis (varones de edad avanzada) o por displasia fibromuscular (mujeres jóvenes). Se presenta con hipertensión de inicio reciente, resistente al tratamiento antihipertensor habitual. Hay un soplo abdominal en 50% de los casos, a menudo audible; puede haber hipopotasemia ligera 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 dismi-



nudos 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 surgimiento de flujo arterial colateral).

Feocromocitoma

Es un tumor secretor de catecolamina, casi siempre en la médula suprarrenal o el 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 datos 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 computarizada (CT) o imágenes por resonancia magnética (MRI).

Hiperaldosteronismo

Casi siempre se debe a un adenoma secretor de aldosterona o hiperplasia suprarrenal bilateral. Debe sospecharse su presencia cuando hay hipopotasemia en un individuo hipertenso que no toma diuréticos ([cap. 182](#)).

Otras causas

Anticonceptivos orales, apnea obstructiva del sueño ([cap. 146](#)), síndromes de Cushing y suprarrenogenital ([cap. 182](#)), enfermedad tiroidea ([cap. 181](#)), hiperparatiroidismo y acromegalia ([cap. 179](#)). En pacientes con hipertensión sistólica y presión amplia del pulso, considerar tirotoxicosis, insuficiencia aórtica ([cap. 123](#)) y fístula arteriovenosa sistémica.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Hipertensión

Anamnesis: 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 fármacos (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 ambas extremidades superiores y en una pierna (en busca de coartación). Los signos de hipertensión incluyen cambios arteriolares en la retina (estrechamiento y torceduras); elevación ventricular izquierda, A₂ intenso, S₄. Los indicios sobre formas de hipertensión secundaria incluyen un 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 (BUN) y análisis de orina (nefropatía parenquimatosa);

2) potasio sérico medido sin diuréticos (la hipopotasemia 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) ECG (la hipertrofia ventricular izquierda sugiere hipertensión crónica); 5) otras pruebas sanguíneas útiles para la detección son biometría hemática completa, glucosa, concentraciones de lípidos, calcio, ácido úrico y 6) hormona estimulante de la tiroides, si se sospecha tiroidopatía.

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 sustracción digital, arteriografía renal; 2) *síndrome de Cushing*: prueba de supresión con dexametasona (cap. 182); 3) *feocromocitoma*: obtención de orina de 24 h para medición de catecolaminas, metanefrinas y ácido vanililmandélico, así como 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) *nefropatía parenquimatosa* (cap. 149).

TRATAMIENTO Hipertensión

Las modificaciones útiles en el estilo de vida incluyen reducción de peso (para alcanzar un índice de masa corporal [BMI] $<25 \text{ kg/m}^2$); 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 (cuadro 126-1 y fig. 126-1) El objetivo es controlar la hipertensión con efectos adversos mínimos. A menudo se requiere una combinación de fármacos con acciones complementarias. Los fármacos de primera elección incluyen diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), antagonistas del receptor para angiotensina, antagonistas de los conductos de calcio y bloqueadores β . La presión arterial sistólica que se busca con el tratamiento debe ser <135 a 140 mmHg , con presión diastólica <80 a 85 mmHg ($<130/80 \text{ mmHg}$ en individuos con diabetes o nefropatía crónica).

Diuréticos Éstos 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 potentes cuando la creatinina sérica es $>2.5 \text{ mg/100 ml}$. Los principales efectos adversos son hipopotasemia, hiperglucemia e hiperuricemia, los cuales pueden reducirse al mínimo si se usan dosis bajas (p. ej., 6.25 a 50 mg al día de hidroclorotiazida). Los diuréticos son muy eficaces en personas de edad avanzada y en aquellas de raza negra. La prevención de la hipopotasemia es muy importante en pacientes que utilizan glucósidos digitálicos.

Inhibidores de la ACE y bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB) II Los inhibidores de la ACE son bien tolerados y su frecuencia de efectos adversos 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 (más común con los inhibidores de la ACE que con ARB), hiperpotasemia e hiperazoemia (sobre todo en pacientes con concentraciones iniciales altas de creatinina sérica). Puede presentarse una tos improductiva durante el curso del tratamiento

CUADRO 126-1 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)	Hipopotasemia, hiperuricemia, hiperglucemia, colesterol ↑, triglicéridos ↑
Similares a tiazidas	Clortalidona	25–50 mg (1)	Igual que el anterior
Diuréticos de asa	Furosemida	40–80 mg (2–3)	Hipopotasemia, hiperuricemia
Retenedores de K ⁺	Espironolactona	25–100 mg (1–2)	Hiperpotasemia, ginecomastia
	Eplerenona	50–100 mg (1–2)	Hiperpotasemia
	Amilorida	5–10 mg (1–2)	
	Triamtireno	50–100 mg (1–2)	
Antagonistas β			
Selectivos β ₁	Atenolol	25–100 mg (1–2)	Broncoespasmo, bradicardia, bloqueo cardiaco, fatiga, disfunción sexual, triglicéridos ↑, HDL ↓
No selectivos	Metoprolol	25–100 mg (1–2)	Igual que el anterior
	Propranolol	40–160 mg (2)	Igual que el anterior
	Propranolol LA	60–180 mg (1)	Igual que el anterior
Combinados α/β	Labetalol	200–800 mg (2)	Broncoespasmo, bradicardia, bloqueo cardiaco
	Carvedilol	12.5–50 mg (2)	

(continúa)

CUADRO 126-1 Fármacos orales de uso frecuente en el tratamiento de la hipertensión (*Continuación*)

Clase farmacológica	Ejemplos	Dosis diaria total habitual (frecuencia de administración por día)	Efectos adversos potenciales
Inhibidores de la ACE	Captopril	25–200 mg (2)	Tos, hiperpotasemia, hiperazoemia, angioedema
	Lisinopril	10–40 mg (1)	
	Ramipril	2.5–20 mg (1–2)	
Bloqueadores del receptor para angiotensina II	Losartán	25–100 mg (1–2)	Hiperpotasemia, hiperazoemia
	Valsartán	80–320 mg (1)	
	Candesartán	2–32 mg (1–2)	
Antagonistas de los conductos de 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 cardíaco
	Diltiazem de acción prolongada	180–420 mg (1)	

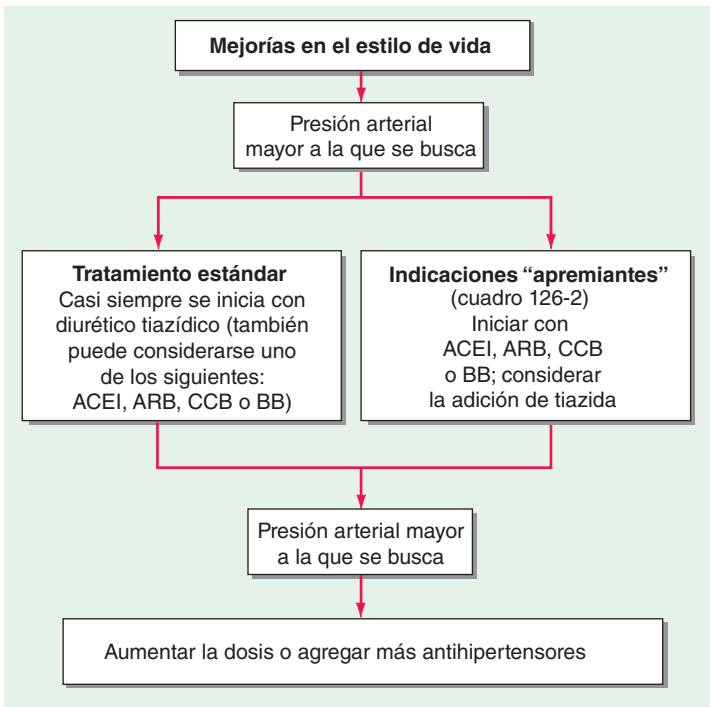


FIGURA 126-1 Inicio del tratamiento en pacientes con hipertensión. ACEI, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARB, antagonista del receptor para angiotensina; CCB, antagonista de los conductos de calcio; BB, antagonista β .

en hasta 15% de los pacientes que reciben un inhibidor de la ACE, lo cual indica la sustitución con un ARB (la tos no es un efecto secundario frecuente) o antihipertensores alternativos. Hay que tener en cuenta que la función renal puede deteriorarse con rapidez como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina 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 o ARB a fin de prevenir la hiperpotasemia. 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.

Antagonistas del calcio Son vasodilatadores arteriulares directos; todos tienen efectos inotrópicos negativos (sobre todo el verapamilo) y deben administrarse con precaución en caso de disfunción del ventrículo izquierdo. El verapamilo y, en menor medida, el diltiazem pueden originar bradicardia y bloqueo AV, por lo cual casi siempre debe evitarse su combinación con bloqueadores β . Hay que usar formulaciones de liberación sostenida, ya que los antagonistas de los conductos de calcio tipo dihidropiridina de acción corta pueden incrementar la incidencia de episodios coronarios. Los efectos adversos frecuentes incluyen edema periférico y estreñimiento.

CUADRO 126-2 Guías para elegir el tratamiento farmacológico inicial de la hipertensión

Clase de fármaco	Indicaciones apremiantes	Indicaciones posibles	Contraindicaciones definitivas	Contraindicaciones posibles
Diuréticos	Insuficiencia cardíaca Pacientes de edad avanzada Hipertensión sistólica		Gota	Dislipidemia
Antagonistas β	Angina Luego de MI Taquiarritmias	Insuficiencia cardíaca Embarazo	Asma y EPOC Bloqueo cardíaco ^a	Dislipidemia Atletas y sujetos con actividad física Vasculopatía periférica Vasculopatía periférica
Inhibidores de la ACE	Insuficiencia cardíaca Distensión ventricular izquierda Luego de MI Nefropatía diabética	Nefropatía parenquimatosa crónica	Embarazo Hiperpotasemia Estenosis arterial renal bilateral	
Antagonistas de los receptores de angiotensina	Tos por inhibidor de la ACE Insuficiencia cardíaca	Nefropatía parenquimatosa crónica	Embarazo Estenosis arterial renal bilateral	
Antagonista de los conductos de calcio	Nefropatía diabética Angina Pacientes de edad avanzada Hipertensión sistólica	Vasculopatía periférica	Hiperpotasemia Bloqueo cardíaco ^b	Insuficiencia cardíaca congestiva ^c

^a Bloqueo auriculoventricular grado 2 o 3.

^b Bloqueo auriculoventricular grado 2 o 3 con verapamilo o diltiazem.

^c Verapamilo o diltiazem.

ACE, enzima convertidora de angiotensina; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; MI, infarto al miocardio.

CUADRO 126-3 Dosis intravenosas habituales de antihipertensores utilizados en urgencias hipertensivas^a

Fármaco antihipertensor	Dosis intravenosa (IV)
Nitroprusiato	Inicial 0.3 (mg/kg)/min; habitual 2-4 (mg/kg)/min; máxima 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.

Si la presión arterial no responde al tratamiento farmacológico, se inicia el estudio para modalidades de hipertensión secundaria, sobre todo estenosis arterial renal y feocromocitoma.

Bloqueadores β Tienen utilidad particular en individuos jóvenes con circulación “hipercinética”. Se inicia con una dosis baja (p. ej., 25 a 50 mg al día de succinato de metoprolol). Las contraindicaciones relativas son broncoespasmo, insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), bloqueo auriculoventricular (AV), bradicardia y diabetes dependiente de insulina “lábil”.

En el [cuadro 126-2](#) se listan 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 cada 8 a 12 h, por vía oral), labetalol (100 a 200 mg cada 12 h) e hidralazina (10 a 150 mg cada 8 a 12 h por vía oral). Los antagonistas de los conductos de 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 ARB *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 presión arterial <130/80 mmHg. Considerar inhibidores de la ACE y antagonistas del receptor para angiotensina como tratamiento primario 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 cardíaca (CHF, angina), encefalopatía (cefalea, convulsiones, trastornos visuales) o deterioro de la función renal. Hay que interrogar sobre el empleo de cocaína, anfetaminas o inhibidores de la monoaminooxidasa. Los fármacos para tratar la crisis hipertensiva se enumeran en el [cuadro 126-3](#). Los fármacos se sustituyen por antihipertensores orales cuando desaparezcan los síntomas y mejore la presión arterial diastólica.

Para una revisión más detallada véase: Kotchen TA: Vasculopatía hipertensiva, cap. 247, p. 2042, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 127

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 anomalías metabólicas que incluye resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia, obesidad central y disfunción endotelial. La prevalencia del síndrome metabólico varía entre los grupos étnicos; aumenta con la edad, el grado de obesidad y la propensión a la diabetes tipo 2. En Estados Unidos, 44% de personas >50 años de edad tienen el síndrome metabólico; las mujeres son afectadas en mayor número que los varones.

■ ETIOLOGÍA

El sobrepeso o la obesidad (en especial la adiposidad central), 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 una función central en la aparición del síndrome metabólico. El aumento de los metabolitos intracelulares de los ácidos grasos contribuye a la resistencia a la insulina porque afecta las vías de señalización de la insulina y se acumulan como triglicéridos en los músculos esquelético y cardíaco, 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 (HDL) bajo, hiperglucemia e hipertensión ([cuadro 127-1](#)). Los trastornos relacionados incluyen enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, esteatosis hepática no alcohólica, hiperuricemia, síndrome de ovarios poliquísticos y apnea obstructiva del sueño.

CUADRO 127-1 Criterios de NCEP:ATPIII 2001 y la IDF para el síndrome metabólico**NCEP: Criterios de ATPIII 2001****Tres o más de los siguientes:**

Obesidad central: perímetro abdominal >102 cm (varones), >88 cm (mujeres)

Hipertigliceridemia: triglicéridos ≥ 150 mg/100 ml o fármaco 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 fármaco específico

Glucosa plasmática en ayuno ≥ 100 mg/100 ml o con medicamento específico o diagnóstico previo de diabetes tipo 2

Criterios de la IDF

Difieren de los criterios de NCEP:ATP III 2001 por ser más estrictos y por los límites del perímetro de la cintura específicos de grupos étnicos. Los demás criterios son similares.

Perímetro de la cintura:	Europeos	≥ 94 cm (V), ≥ 80 cm (M)
	Africanos subsaharianos	
	Oriente y Medio Oriente	
	Sudasiáticos, chinos	≥ 90 cm (V), ≥ 80 cm (M)
	Sudamericanos y centroamericanos	
	Japoneses	≥ 90 cm (V), ≥ 80 cm (M)

HDL, lipoproteína de alta densidad; IDF, *International Diabetes Foundation*; NCEP:ATPIII, *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III*.

■ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome metabólico depende de que se cumplan los criterios enumerados en el cuadro 127-1. Debe emprenderse la detección de trastornos relacionados.

TRATAMIENTO**Síndrome metabólico**

La obesidad es la fuerza que impulsa el síndrome metabólico. Por 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 reducir de peso (orlistat) o la intervención quirúrgica bariátrica son auxiliares que pueden considerarse en el tratamiento de la obesidad ([cap. 183](#)). La metformina o la tiazolidinediona (pioglitazona) reducen la resistencia a la insulina. La hipertensión ([cap. 126](#)), la glucosa en ayuno alterada o la diabetes ([cap. 184](#)) y las anomalías en los lípidos ([cap. 189](#)) deben tratarse de acuerdo con los lineamientos vigentes. Cuando sea posible, el régimen antihipertensor debe incluir un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o un antagonista del receptor para angiotensina.

Para una revisión más detallada véase: Eckel RH: Síndrome metabólico, cap. 242, p. 1992, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 128

Infarto al miocardio con elevación del segmento ST (STEMI)

La detección oportuna y el tratamiento inmediato al infarto al miocardio (MI) agudo son esenciales; el diagnóstico se basa en los antecedentes característicos, el electrocardiograma (ECG) y los marcadores cardíacos séricos.

Síntomas

Dolor torácico similar al de angina ([cap. 37](#)), pero más intenso y persistente; no se alivia del todo con reposo ni con nitroglicerina, pero a menudo se acompaña de náusea, transpiración y ansiedad. Sin embargo, ~25% de los MI no tiene manifestaciones clínicas.

Exploración física

Puede haber palidez, diaforesis, taquicardia, S₄, discinesia del impulso cardíaco. Si hay insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), se observan estertores y S₃. La distensión yugular es frecuente en el infarto ventricular derecho.

Electrocardiograma

Elevación del segmento ST, seguida (si la reperfusión aguda no finaliza) de inversión de onda T; luego de varias horas, surge la onda Q (figs. 120-3 y 120-4).

Infarto al miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI)

Hay depresión de ST seguida de cambios persistentes en el mismo y onda T *sin* aparición de onda Q. Es conveniente la comparación con un ECG antiguo ([cap. 129](#)).

Biomarcadores cardíacos

Las troponinas cardíacas específicas T e I son muy específicas de lesión miocárdica y constituyen los marcadores bioquímicos preferibles para el diagnóstico de MI agudo. Aquéllas pueden permanecer elevadas durante siete a 10 días. La concentración de creatina cinasa (CK) aumenta en 4 a 8 h, alcanza su concentración máxima a las 24 h y se normaliza hacia las 48 a 72 h. La isoenzima CK-MB es más específica para el infarto al miocardio, 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 estriado. 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 cardíacos 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 sin penetración corporal

Útiles cuando no está claro el diagnóstico de MI. La *ecocardiografía* detecta anomalías en el movimiento regional de la pared relacionadas con infarto (pero no puede distinguir un MI agudo de una cicatriz miocárdica previa). También permite hallar infarto del ventrículo derecho (RV), aneurisma del ventrículo izquierdo (LV) y un trombo en este último. 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.

TRATAMIENTO

Infarto al miocardio con elevación del segmento ST

TRATAMIENTO INICIAL Los objetivos iniciales son: 1) establecer pronto si el paciente es elegible para el 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 masticados al momento de la presentación, luego 162 a 325 mg cada 24 h VO), a menos que el enfermo no tolere este fármaco.
- Realizar anamnesis específica, exploración y ECG para identificar el 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 [LBBB] nuevo) y la adecuación del tratamiento de reperfusión (intervención coronaria percutánea [PCI] o fármaco fibrinolítico intravenoso), el cual reduce el tamaño del infarto, la disfunción del 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. 128-1), sobre todo cuando hay duda diagnóstica, en presencia de choque cardiogénico, si el riesgo hemorrágico es alto o si los síntomas han estado presentes por más de 3 h.
- Proceder con fibrinólisis intravenosa (IV) si no se dispone de PCI o si la logística retrasaría la PCI más de una hora después de lo que podría iniciarse la fibrinólisis (fig. 128-1). El tiempo de “la puerta a la aguja” debe ser <30 min para obtener el beneficio máximo. Es preciso confirmar la ausencia de contraindicaciones (fig. 128-2) antes de administrar el fármaco fibrinolítico. Los pacientes tratados una a tres horas después del inicio de los síntomas son los que se benefician más; aún puede ser útil hasta 12 h después del comienzo si el dolor es persistente o si el ST permanece elevado en las derivaciones que no han generado ondas Q nuevas. Las complicaciones incluyen hemorragia, arritmias por reperfusión y, en caso de emplear estreptocinasa (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. 128-2). 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 segmento ST >90 min después de la fibrinólisis, pensar en referir al paciente para PCI de rescate. En los pacientes con angina recurrente o factores de riesgo elevado (fig. 128-2), como elevación extensa de ST, signos de insuficiencia cardíaca (estertores, S₃, distensión yugular, LVEF $\leq 35\%$) o con presión arterial (BP) sistólica <100 mmHg, se debe considerar la posibilidad de realizar una coronariografía después de la fibrinólisis.

El tratamiento inicial del NSTEMI (MI sin onda Q) es diferente (cap. 129). En particular, no debe usarse el tratamiento fibrinolítico.

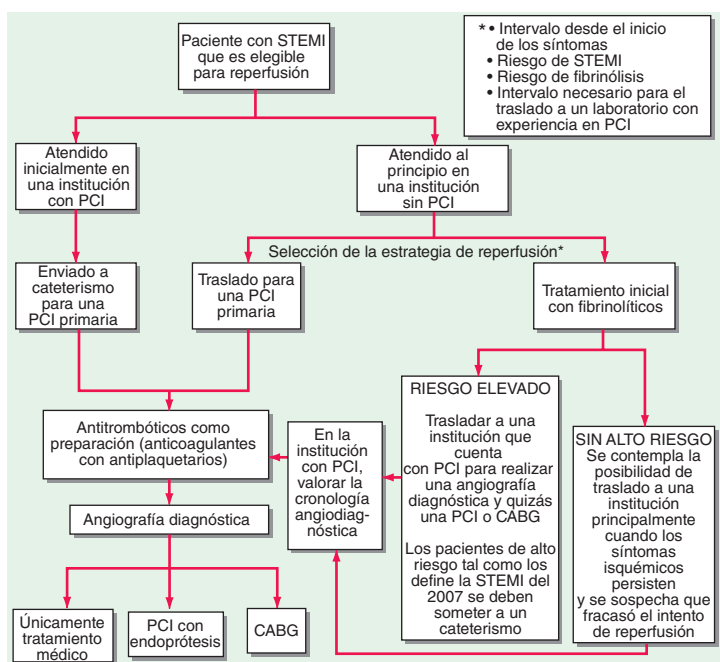


FIGURA 128-1 Estrategias para la reperfusión en infarto al miocardio con elevación del segmento ST (STEMI). CABG, derivación arterial coronaria con injerto; PCI, intervención coronaria percutánea. (Adaptada de Kushner FG et al: 2009 focused update of the ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction [updating the 2004 guideline and 2007 focused update]: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 120:2271, 2009.)

TRATAMIENTO ESTÁNDAR ADICIONAL (aplicar o no tratamiento de reperfusión):

- Hospitalizar en unidad de cuidados coronarios (CCU) con vigilancia ECG continua.
- Acceso intravenoso (IV) para tratamiento urgente de la arritmia.
- Control del dolor: 1) sulfato de morfina, 2 a 4 mg IV cada 5 a 10 min hasta aliviar el dolor o que aparezcan efectos secundarios (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 vía 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 sildenafil o 48 h después de tadalafil (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 >90%).
- Sedación leve (p. ej., diazepam, 5 mg; oxazepam, 15 a 30 mg o lorazepam, 0.5 a 2 mg por vía oral, cada ocho o seis horas).

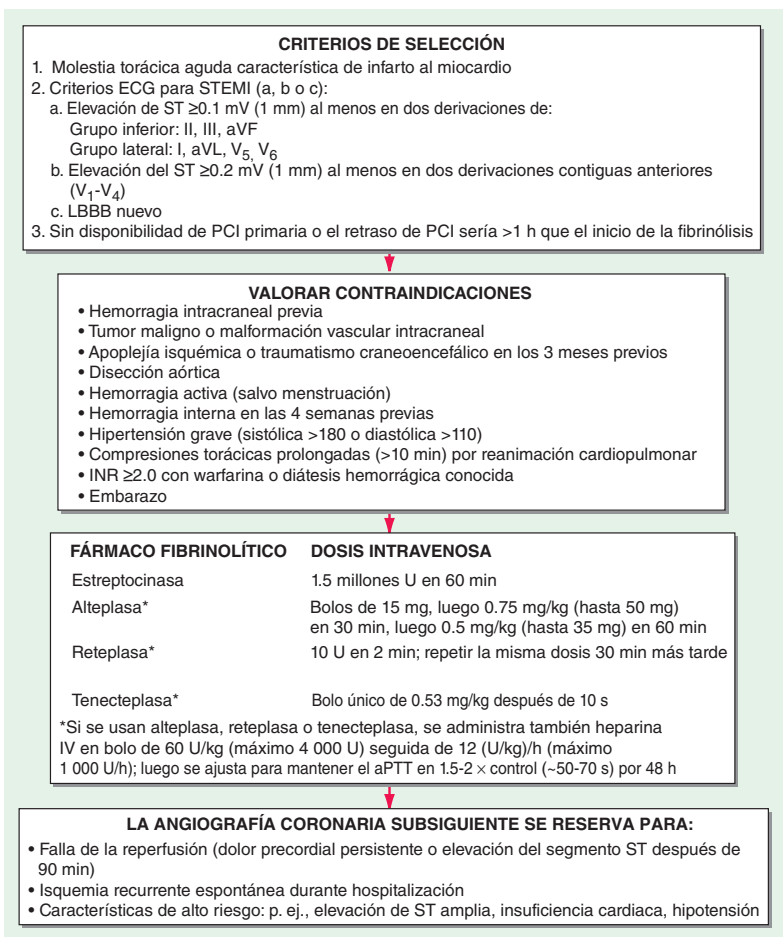


FIGURA 128-2 Algoritmo para tratamiento fibrinolítico del infarto al miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) agudo.

- Dieta blanda* y ablandadores de heces (p. ej., docusato de sodio, 100 a 200 mg/día).
- Los *antagonistas adrenérgicos* β ([cap. 126](#)) 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 cardíaca <50 latidos por minuto (lpm), bloqueo AV y antecedente de broncoespasmo. Considerar la vía IV (p. ej., metoprolol, 5 mg cada 2 a 5 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 50 mg cuatro 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, se administra ácido acetilsalicílico a dosis de 160 a 325 mg diarios y dosis reducida de heparina (5 000 U por vía subcutánea [SC] cada 12 h) o heparina de bajo peso molecular (LMWH, p. ej., enoxaparina, 40 mg SC diarios) para prevenir una trombosis venosa profunda (DVT). Se recomienda dosis completa de heparina IV (tiempo de tromboplastina parcial [PTT] 1.5 a 2 × control) o LMWH (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. Si se les utiliza, los anticoagulantes orales se continúan por tres a seis meses, luego se sustituyen por ácido acetilsalicílico. La adición de un antagonista de los receptores plaquetarios P2Y₁₂ después de la STEMI (p. ej., clopidogrel, 75 mg diarios) reduce los episodios cardíacos adversos futuros ya sea que se proporcionen fibrinolíticos o se realice una PCI.
- Los **inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina** (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 cada ocho horas). Los inhibidores de la ACE deben continuarse por tiempo indefinido después del egreso de los pacientes con CHF y de aquellos con disfunción asintomática del LV (fracción de expulsión [EF] ≤40%). Si el enfermo no tolera el inhibidor de la ACE, se emplea un antagonista del receptor para angiotensina (ARB) (p. ej., valsartán o candesartán).
- Los **antagonistas de la aldosterona** (*espironolactona* o *eplerenona*, 25 a 50 mg diarios) reducen todavía más la mortalidad en los pacientes con LVEF ≤40% e insuficiencia cardíaca sintomática o diabetes; no se deben utilizar en los pacientes con insuficiencia renal avanzada (es decir, creatinina ≥2.5 mg/100 ml) o hiperpotasemia.
- 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. 131](#) y [132](#).)

Arritmias ventriculares

Las extrasístoles ventriculares (VPB) aisladas son frecuentes. Deben corregirse los factores desencadenantes (hipoxemia, acidosis, hipopotasemia [mantener K⁺ sérico a ~4.5 mmol/L], hipercalcemia, hipomagnesemia, CHF, fármacos arritmógenos). La administración sistemática de antagonista β (véase antes) disminuye la ectopia ventricular. Otro tratamiento antiarrítmico hospitalario debe utilizarse sólo en los pacientes con arritmias ventriculares sostenidas.

Taquicardia ventricular

Si hay inestabilidad hemodinámica, se aplica 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, emplear amiodarona IV (bolo de 150 mg durante 10 min; infusión de 1.0 mg/min por seis horas, luego 0.5 mg/min).

Fibrilación ventricular (VF)

La VF requiere desfibrilación inmediata (200 a 400 J). Si ésta no tiene éxito, se inicia reanimación cardiopulmonar (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 con penetración corporal y el uso de un desfibrilador cardioversor implantable (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, se administra atropina, 0.6 mg por vía IV.

Arritmias supraventriculares

La *taquicardia sinusal* puede ser resultado de CHF, hipoxemia, dolor, fiebre, pericarditis, hipovolemia o fármacos. En ausencia de una causa identificable, el tratamiento supresor con antagonistas β ayuda a reducir la demanda miocárdica de oxígeno. Otras *arritmias supraventriculares* (taquicardia supraventricular paroxística, aleteo auricular y fibrilación auricular) a menudo son consecutivas a insuficiencia cardíaca. Si hay inestabilidad hemodinámica, se procede a la cardioversión eléctrica. En ausencia de insuficiencia cardíaca aguda, las opciones supresoras incluyen usar un antagonista β , verapamilo o diltiazem (cap. 132).

Bradiarritmias y bloqueo auriculoventricular

(Véase cap. 131.) En el *MI inferior*, casi siempre representan aumento del tono vagal o isquemia leve del nódulo AV. Si hay afectación hemodinámica (CHF, hipotensión, surgimiento de arritmias ventriculares), se usa atropina, 0.5 mg IV cada 5 min (hasta 2 mg). Si no hay respuesta, se utiliza 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. Considérese un marcapasos externo o transvenoso temporal en: 1) bloqueo cardíaco completo; 2) bloqueo Mobitz tipo II (cap. 131); 3) bloqueo bifascicular nuevo (LBBB, bloqueo de rama derecha del haz de His [RBBB] más hemibloqueo anterior izquierdo, RBBB más hemibloqueo posterior izquierdo), y 4) cualquier bradiarritmia acompañada de hipotensión o CHF.

Insuficiencia cardíaca congestiva

La CHF puede ser consecuencia de disfunción sistólica de “bomba”, aumento de la “rigidez” diastólica del LV o de complicaciones mecánicas agudas.

Síntomas Disnea, ortopnea, taquicardia.

Exploración Distensión yugular, ritmo de galope con S_3 y S_4 , estertores pulmonares; soplo sistólico si se produjo insuficiencia mitral aguda o comunicación interventricular (VSD).

TRATAMIENTO

Insuficiencia cardíaca congestiva (caps. 14 y 133)

El tratamiento inicial incluye diuréticos (iniciar con furosemida, 10 a 20 mg IV), oxígeno y vasodilatadores, en especial nitratos (oral, tópico o IV [cap. 133], 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 128-1) puede guiarse con la vigilancia hemodinámica con penetración corporal (catéter arterial pulmonar de Swan-Ganz, catéter arterial), sobre todo en individuos con hipotensión

CUADRO 128-1 Fármacos vasodilatadores e inotrópicos intravenosos usados en infarto agudo al miocardio

Fármaco	Intervalo de dosis habitual	Comentarios
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, se vigila toxicidad por tiocianato (visión borrosa, acúfenos, delirio)
Dobutamina	2–20 (µg/kg)/min	Causa gasto cardíaco ↑, 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

concomitante (cuadro 128-2, fig. 128-3). En el MI agudo, la presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCW) óptima es de 15 a 20 mmHg; si no hay hipotensión, la PCW >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 (SVR).

$$SVR = \frac{(\text{presión arterial promedio} - \text{presión RA promedio}) \times 80}{\text{Gasto cardíaco}}$$

La SVR normal es 900 a 1 350 dinas•s/cm⁵. Si la PCW es >20 mmHg y el individuo está hipotenso (cuadro 128-2 y fig. 128-3), se debe valorar si hay VSD o insuficiencia mitral aguda, agregar dobutamina (iniciar con 1–2 [µg/kg]/min) y 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 o ARB (cap. 133). Considerar la adición de un antagonista de la aldosterona a largo plazo (espirolactona, 25 a 50 mg al día o eplerenona, 25 a 50 mg al día) al inhibidor de la ACE si la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (LVEF) es ≤40% o si hay insuficiencia cardíaca sintomática o diabetes. No debe administrarse, si se detecta insuficiencia renal o hiperpotasemia.

CUADRO 128-2 Complicaciones hemodinámicas del infarto agudo al miocardio

Situación	Índice cardíaco (L/min)/m ²	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 del RV (sobre todo si la presión de RA es >10)
Sobrecarga de volumen	>2.5	>20	>100	Diurético (p. ej., furosemida 10-20 mg IV) Nitroglicerina, pasta tópica o IV (cuadro 128-1)
Insuficiencia del LV	<2.5	>20	>100	Diurético (p. ej., furosemida 10-20 mg IV) Nitroglicerina IV (si hay hipertensión, nitroprusiato IV)
Insuficiencia del LV grave	<2.5	>20	<100	Si la BP ≥90, dobutamina IV ± nitroglicerina o nitroprusiato sódico IV Si la BP <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 cardiogénico	<2.2	>20	<90 con oliguria y confusión	Dopamina IV Bomba con globo intraaórtico La reperfusión por PCI o CABG puede salvar la vida

Abreviaturas: BP, presión arterial; CABG, derivación arterial coronaria con injerto; LV, ventrículo izquierdo; PCI, intervención coronaria percutánea; PCW, presión capilar pulmonar de enclavamiento; RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho; VSD, comunicación interventricular.

Choque cardiogénico (cap. 12)

Insuficiencia de 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.

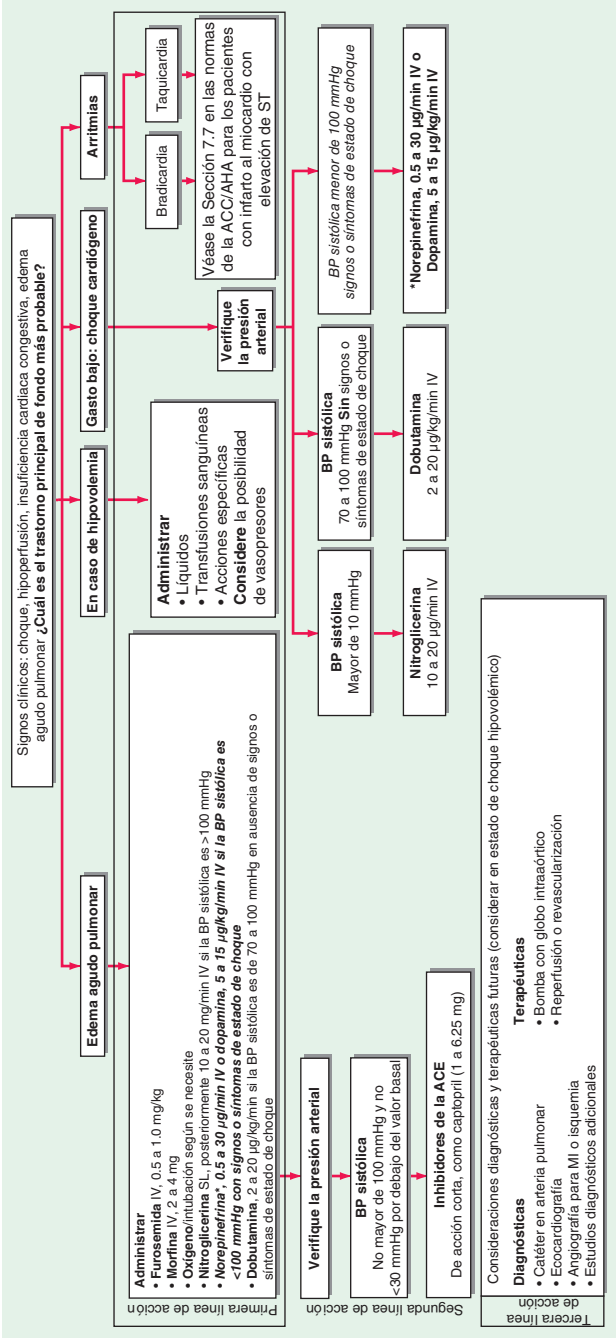


FIGURA 128-3 Tratamiento de urgencia del choque cardiogénico y edema pulmonar. ACE, enzima convertidora de angiotensina; BP, presión arterial; MI, infarto al miocardio (Modificado de Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7: The era of reperfusion; Section 1: Acute coronary syndromes [acute myocardial infarction]. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Circulation 162:1172, 2000.)

TRATAMIENTO Choque cardiógeno (fig. 128-3)

No siempre es indispensable colocar un catéter de Swan-Ganz ni vigilar la presión intraarterial, pero en ocasiones es útil; debe hacerse lo posible por obtener una PCW de 18 a 20 mmHg con ajustes del volumen (diuréticos o soluciones) conforme sea necesario. A veces son indispensables los vasopresores (p. ej., dopamina [cuadro 128-1]) o la contrapulsación con globo intraaórtico para mantener la presión arterial sistólica en >90 mmHg y reducir la PCW. Se administra oxígeno en concentraciones altas por mascarilla; si también hay edema pulmonar, se considera la presión positiva bilateral en las vías respiratorias (Bi-PAP) o la intubación con ventilación mecánica. Se buscarán complicaciones mecánicas agudas (véase abajo) y tratarse pronto.

Si el choque cardiógeno surge en las 36 h siguientes a un STEMI, la reperfusión por PCI o cirugía de derivación arterial coronaria con injerto (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 cavidades 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 líquidos. Deben considerarse las causas no cardíacas de la hipotensión: hipovolemia, arritmia aguda o septicemia.

Complicaciones mecánicas agudas

La rotura del tabique interventricular y la insuficiencia mitral aguda debida a 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 cualquiera 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 ~100 mmHg); tal vez sea necesaria una bomba con globo intraaórtico para mantener el gasto cardíaco. El tratamiento definitivo es la corrección mecánica. La rotura aguda de la pared libre ventricular se manifiesta con pérdida súbita de la presión arterial, del pulso y el estado de conciencia, mientras el ECG muestra ritmo intacto (actividad eléctrica sin pulso); es crucial la reparación quirúrgica urgente y la mortalidad es alta.

Pericarditis

Ésta se caracteriza por dolor *pleurítico postural* y frote pericárdico ([cap. 125](#)); muchas veces hay arritmias auriculares; debe distinguirse de la angina recurrente. A menudo responde al ácido acetilsalicílico, 650 mg VO cada 6 h. Deben evitarse los anticoagulantes cuando se sospecha pericarditis para no inducir la aparición de taponamiento.

Aneurisma ventricular

Es un “abultamiento” localizado en la cavidad 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. La pre-

sencia de un aneurisma se confirma por medio de una ecocardiografía o ventriculografía izquierda. La presencia de un trombo dentro del aneurisma o un segmento aneurismático grande debido a un MI anterior hace necesario proporcionar 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

Por lo regular, ésta se relaciona con cambios transitorios en ST y la 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 PCI o una CABG.

■ PREVENCIÓN SECUNDARIA

Cuando el enfermo aún no se somete a angiografía coronaria ni 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 cateterismo cardiaco para valorar el miocardio con riesgo de infarto recurrente. Siempre deben prescribirse *antagonistas β* (p. ej., metoprolol, 25 a 200 mg diarios) por al menos dos años después de un MI agudo, a menos que haya contraindicaciones (asma, CHF, bradicardia, diabetes “lábil”). Se prolonga la administración de antiplaquetarios por vía oral (p. ej., 81-325 mg diarios de ácido acetilsalicílico, 75 mg diarios de clopidogrel) para reducir la frecuencia de infartos recurrentes. Si la LVEF es $\leq 40\%$, debe usarse un inhibidor de la ACE (p. ej., captoprilo, 6.25 mg VO cada 8 h, con aumento hasta una dosis deseada de 50 mg VO cada 8 h) o un ARB (si el inhibidor de la ACE resulta intolerable) por tiempo indefinido. Ha de pensarse en agregar un antagonista de la aldosterona (véase antes “Insuficiencia cardíaca”).

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; [cap. 189](#)) y búsqueda de ejercicio graduado.



Para una revisión más detallada véase: Antman EM, Loscalzo J: Infarto del miocardio con elevación del segmento ST, cap. 245, p. 2021 y Hochman JS, Ingbar DH: Estado de choque cardiogénico y edema pulmonar, cap. 272, p. 2232, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 129

Angina inestable e infarto al miocardio sin elevación del segmento ST

La angina inestable (UA) y además el infarto al miocardio sin elevación del segmento ST (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 cardíacos). Algunos individuos con NSTEMI se presentan con síntomas idénticos a los del infarto al miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), que se distinguen con el electrocardiograma (ECG) ([cap. 128](#)).

Exploración física

Puede tener resultados normales o incluir diaforesis, piel pálida y fría, taquicardia, S₄, estertores en ambas bases pulmonares; si la región isquémica es grande, quizá se detecte S₃ e hipotensión.

Electrocardiograma

Lo más frecuente es la depresión del segmento ST o inversión de la onda T; a diferencia del STEMI, no aparecen ondas Q.

Biomarcadores cardíacos

La isoenzima MB de la creatina cinasa (CK-MB) y las troponinas cardíacas 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 cardíaca congestiva (CHF), miocarditis o embolia pulmonar.

TRATAMIENTO

Angina inestable y del infarto al miocardio sin elevación del segmento ST

El primer paso es la selección adecuada de pacientes con base en la probabilidad de coronariopatía (CAD) y síndrome coronario agudo ([fig. 129-1](#)), así como la identificación de los individuos con riesgo más alto ([fig. 129-2](#)). Al principio, los sujetos con probabilidad baja de isquemia activa se vigilan con ECG en serie, biomarcadores cardíacos séricos y se busca molestia torácica recurrente; si estos datos son negativos, puede usarse la prueba de esfuerzo (o angiografía por tomografía computarizada [CT] si la probabilidad de CAD es baja) para la planeación del régimen terapéutico adicional.

El tratamiento de la angina inestable y el NSTEMI se dirige: 1) contra el trombo intracoronario desencadenante y 2) hacia la restauración del equilibrio entre el riego y la demanda miocárdicos de oxígeno. Los pacientes con las calificaciones más altas ([fig. 129-2](#)) son los que más se benefician con las intervenciones agudas.

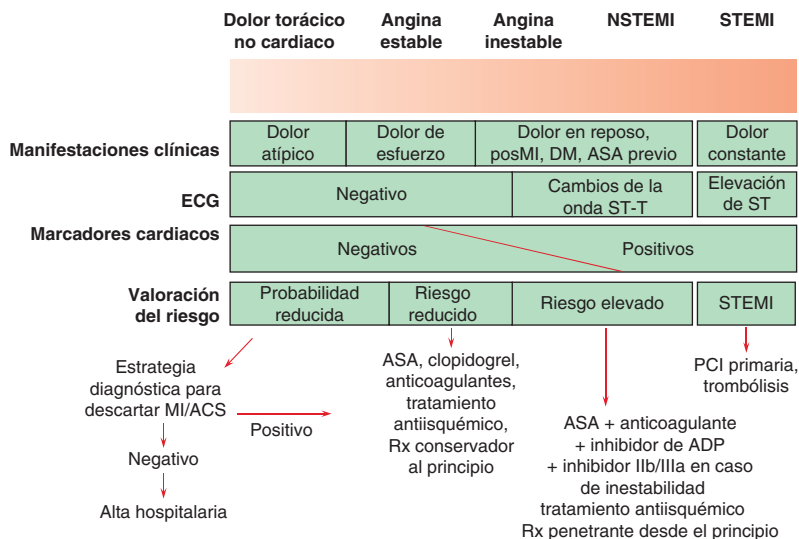


FIGURA 129-1 Algoritmo para clasificar el riesgo y administrar tratamiento a los pacientes con sospecha de angiopatía coronaria. ACS, síndrome coronario agudo; ASA, ácido acetilsalicílico; DM, diabetes mellitus; ECG, electrocardiografía; LMWH, heparina de bajo peso molecular; MI, infarto al miocardio; PCI, intervención coronaria percutánea; Rx, tratamiento; STEMI, infarto al miocardio con elevación del segmento ST. (Adaptada de CP Cannon, E. Braunwald en Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8ª ed, P Libby et al [eds]. Philadelphia, Saunders, 2008.)

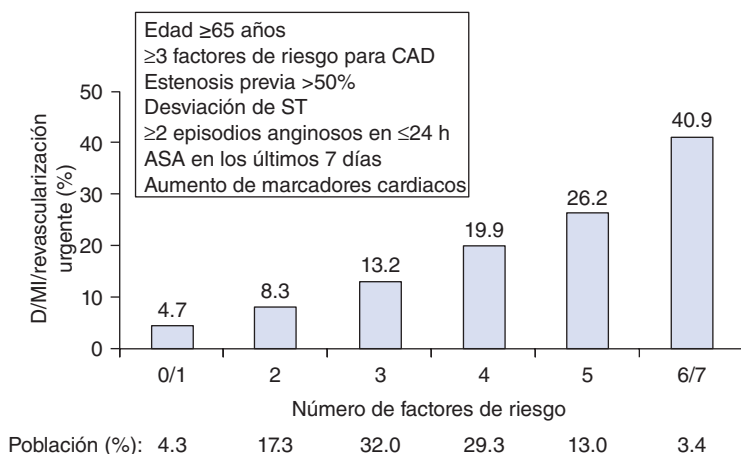


FIGURA 129-2 Calificación de riesgo de trombólisis en infarto al miocardio (TIMI) para angina inestable/ infarto al miocardio sin elevación del segmento ST (UA/NSTEMI). La cantidad de características listadas se correlaciona con el riesgo de muerte (D), infarto al miocardio (MI) o necesidad de revascularización urgente antes de 14 días. ASA, ácido acetilsalicílico; CAD, coronariopatía. (Modificada de E Antman et al: JAMA, 2000;284:835.)

TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTICOS

- Ácido acetilsalicílico (325 mg al principio y luego 75 a 325 mg/día).
- Antagonista de los receptores plaquetarios de ADP: clopidogrel (300 a 600 mg por vía oral como dosis de carga, posteriormente 75 mg por día) a menos que exista un riesgo hemorrágico excesivo o se vaya a realizar de inmediato una derivación arterial coronaria con injerto (CABG); otras opciones son ticagrelor (180 mg VO y luego 90 mg vía oral cada 12 h [la dosis del ácido acetilsalicílico que se administra por tiempo prolongado no debe exceder 100 mg diarios]) o prasugrel (60 mg VO y después 10 mg diarios) cuando se planifica una intervención coronaria percutánea (PCI).
- Anticoagulante: heparina no fraccionada (UFH) (60 U/kg, posteriormente 12 [U/kg]/h [máximo 1 000 U/h]) hasta obtener un tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) de 1.5 a 2.5 veces el control o heparina de bajo peso molecular (p. ej., enoxaparina, 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 h), que es mejor que la UFH para reducir los episodios cardíacos futuros. Otras opciones son: 1) inhibidor del factor Xa, fondaparinux (2.5 mg SC diariamente), que se acompaña de menor riesgo hemorrágico o 2) el inhibidor directo de la trombina, bivalirudina (0.1 mg/kg y después 0.25 [mg/kg]/h) que provoca menos hemorragias en los pacientes sometidos a un cateterismo en comparación con la UFH con un inhibidor de GP IIb/IIIa.
- Para los pacientes inestables de alto riesgo que se someten a una PCI, ha de contemplarse la posibilidad de administrar un antagonista de la GP IIb/IIIa por vía IV (p. ej., tirofiban, 0.4 [μg/kg]/min × 30 min y posteriormente 0.1 [μg/kg]/min durante 48 a 96 h o eptifibatida, bolo de 180 μg/kg y luego 2.0 [μg/kg]/min durante 72 a 96 h).

TRATAMIENTOS ANTIISQUÉMICOS

- Nitroglicerina, 0.3 a 0.6 mg por vía sublingual (SL) o en aerosol bucal. Si la molestia torácica persiste después de tres dosis, se administra a intervalos de 5 min y se considera nitroglicerina IV (5 a 10 μg/min, luego se aumentan 10 μg/min cada 3 a 5 min hasta el alivio de los síntomas o que la presión arterial sistólica sea <100 mmHg). No se administran nitratos en individuos que usaron en fecha reciente inhibidores de la fosfodiesterasa-5 para disfunción eréctil (p. ej., no antes de 24 h después de sildenafil ni 48 h después de tadalafil).
- Antagonistas β (p. ej., metoprolol 25 a 50 mg por VO cada 6 h) hasta alcanzar una frecuencia cardíaca de 50 a 60 latidos por minuto (lpm). En pacientes con contraindicaciones para bloqueadores β (p. ej., broncoespasmo), considérese el verapamilo de acción prolongada o diltiazem (cuadro 126-1).

RECOMENDACIONES ADICIONALES

- Ingreso a unidad con vigilancia ECG continua, al principio con reposo en cama.
- Considérese sulfato de morfina, 2 a 5 mg IV cada 5 a 30 min en caso de molestia precordial persistente.
- 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 (ACE) ([cap. 128](#)).

ESTRATEGIA CON PENETRACIÓN CORPORAL EN CONTRAPOSICIÓN CON ESTRATEGIA CONSERVADORA En los individuos con riesgo más alto ([cuadro 129-1](#)), un régimen con penetración corporal temprano (arteriografía coronaria en las primeras 48 h aproximadamente 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 de forma espontánea (angina o desviación de ST en reposo o con actividad mínima) o si se desencadena con la prueba de esfuerzo.

CUADRO 129-1 Recomendaciones clase I para el uso de una estrategia con penetración corporal temprana

Angina o isquemia recurrente en reposo o con esfuerzo mínimo a pesar del tratamiento antiisquémico
Elevación de TnI o TnT cardíaca
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
Puntuación de alto riesgo

TnI, troponina I; TnT, troponina T; LVEF, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; PCI, intervención coronaria percutánea; CABG, derivación arterial coronaria con injerto.

Fuente: modificado de Anderson JL et al: J AM Coll Cardiol 50:e1, 2007.

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 cardíaca.
- Continuar el ácido acetilsalicílico, el clopidogrel (o prasugrel o ticagrelor), antagonista β , estatina e inhibidor de la ACE o antagonista del receptor de angiotensina (sobre todo si el sujeto es hipertenso, diabético o su fracción de expulsión del ventrículo izquierdo es baja).

Para una revisión más detallada véase: Cannon CP, Braunwald E: Angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST, cap. 244, p. 2015, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 130

Angina estable crónica

■ ANGINA

La angina de pecho, la manifestación clínica más frecuente de la coronariopatía (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 aterosclerótica. Otros trastornos importantes que alteran este equilibrio y producen angina son valvulopatía aórtica (cap. 123), miocardiopatía hipertrófica (cap. 124) 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. 37). Los principales factores de riesgo son tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia (fracción de LDL ↑; 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 anomalías vasculares retinianas sugieren aterosclerosis generalizada; es frecuente que haya S_4 . Durante el episodio anginoso agudo, quizás haya otros signos: S_3 o S_4 intensos, diaforesis, estertores y un soplo transitorio de insuficiencia mitral causado por isquemia del músculo papilar.

Electrocardiograma

Éste tal vez sea normal entre los episodios de angina o quizá muestre un infarto antiguo (cap. 120). Durante la angina, casi siempre aparecen alteraciones 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. 130-1). El ejercicio se realiza en una banda sinfín o bicicleta, hasta que se alcanza la frecuencia cardíaca deseada o cuando 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 cardíaca y la 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 la especificidad; es muy valiosa cuando las anomalías del electrocardiograma (ECG) inicial impiden la interpretación de la prueba. **Nota:** la prueba de ejercicio no debe realizarse en personas con infarto al miocardio (MI) agudo, angina inestable o estenosis aórtica grave. Si el sujeto es incapaz de efectuar ejercicio, puede aplicarse una prueba de estrés farmacológico con dipiridamol (o adenosina) o dobutamina por vía intravenosa (IV), junto con imágenes con radionúclidos o ecocardiográficas (cuadro 130-1). Los pacientes con bloqueo de rama izquierda del haz de His (LBBB) en el ECG inicial deben referirse para obtener imágenes por radionúclidos con adenosina o dipiridamol, que son más específicos 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 computarizada [CT] 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 anomalías transitorias en ST y la onda T durante la prueba de esfuerzo (véase más adelante).

Arteriografía coronaria

Ésta es 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 bien hipotensión durante el ejercicio) indicativa de

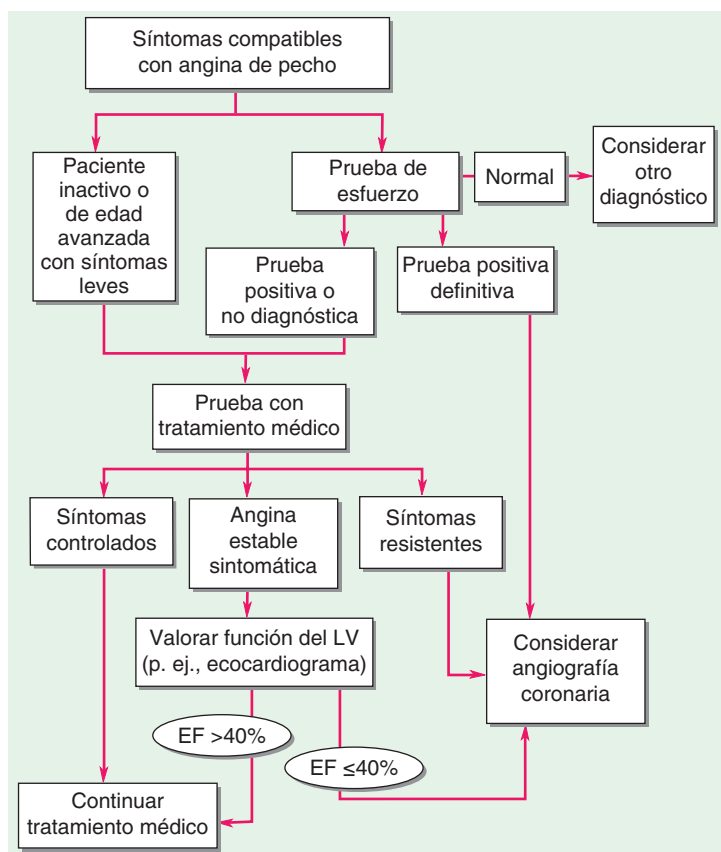


FIGURA 130-1 Función de la prueba de ejercicio en el tratamiento de la coronariopatía (CAD). EF, fracción de expulsión ventricular izquierda; LV, ventrículo izquierdo. (Modificada de LS Lilly, en *Textbook of Primary Care Medicine*, 3rd ed. J Nobel [ed.] St Louis, Mosby, 2001, p. 552.)

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 estudiar a los pacientes con dolor torácico preexistente en los que las pruebas con penetración corporal no son diagnósticas.

Aún no está definida la función de las técnicas de imágenes coronarias *sin penetración corporal* nuevas (CT y arteriografía por resonancia magnética [MR]).

TRATAMIENTO Angina estable crónica

GENERAL

- Identificar y tratar factores de riesgo: cese obligatorio del tabaquismo; tratamiento de diabetes, hipertensión y trastornos de los lípidos ([cap. 189](#)); recomendar una dieta con poco contenido de grasas saturadas y de grasas *trans*.

CUADRO 130-1 Recomendaciones para prueba de esfuerzo

Subgrupo	Estudio recomendado
Paciente capaz de ejercitarse	
Con ST-T normales en ECG inicial	Prueba de ejercicio estándar (banda sinfin, 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 <i>uno de los siguientes</i> Centelleografía por perfusión (talio-201, ^{99m} Tc-sestamibi) o Ecocardiografía
Paciente <i>incapaz</i> de ejercitarse (sin importar anomalía inicial en ST-T)	Prueba de estrés farmacológico (dobutamina IV, dipiridamol o adenosina) combinada con los siguientes estudios de imagen: Centelleografía por perfusión (talio-201, ^{99m} Tc-sestamibi o (PET con rubidio-82 o amoníaco N-13) o Ecocardiografía o MRI cardíaca
LBBB en ECG inicial	Adenosina (o dipiridamol) ^{99m} Tc-sestamibi o cintigrafía con PET (gammagrafía)

LBBB, bloqueo de la rama izquierda del haz de His; LVH, hipertrofia ventricular izquierda; MRI, imagen por resonancia magnética; PET, tomografía por emisión de positrones.

- Corregir los factores agravantes que contribuyen a la angina: obesidad patológica, insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), 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 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 sujeto debe acudir pronto a la institución médica más cercana para valoración de posible angina inestable o MI agudo.

SUPRESIÓN DE LA ANGINA A LARGO PLAZO Se usan las siguientes clases de fármacos, con frecuencia combinados.

Nitratos de acción prolongada Pueden administrarse por muchas vías ([cuadro 130-2](#)); se inicia con la dosis y la frecuencia más bajas para limitar la tolerancia y los efectos adversos de cefalea, mareo y taquicardia.

Antagonistas β (cuadro 126-1) 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 cardíaca en reposo de 50 a 60 latidos por minuto (lpm). Las *contraindicaciones* para los bloqueadores β incluyen CHF, bloqueo auriculoventricular (AV), broncoespasmo, diabetes “lábil”. Los efectos adversos son fatiga, broncoespasmo, depresión de la función ventricular izquierda, impotencia, depresión y enmascaramiento de hipoglucemia en los diabéticos.

CUADRO 130-2 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 mg	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

TNG, nitroglicerina; ISDN, dinitrato de isosorbida; ISMO, mononitrato de isosorbida; a.m., antes del mediodía.

Antagonistas del calcio (cuadro 126-1) Son útiles para la angina estable e inestable, así como para el espasmo coronario. Su combinación con otros antianginosos es útil, pero el verapamilo debe administrarse con mucho cuidado o evitarse del todo en pacientes que utilizan bloqueadores β (efectos aditivos en la disfunción ventricular izquierda). Hay que usar antagonistas del calcio de liberación sostenida; los de acción corta están asociados con el aumento de la mortalidad por causas coronarias.

Ranolazina En los individuos que continúan con angina estable a pesar de los fármacos estándar mencionados, se debe pensar en la adición de ranolazina (500 a 1 000 mg por vía oral cada 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 cardíaca. La ranolazina está contraindicada en caso de daño hepático, en pacientes con 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 75 a 325 mg al día reduce la incidencia de 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 (ACE) en pacientes con CAD y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (LV) <40%, hipertensión, diabetes o nefropatía crónica.

REVASCULARIZACIÓN MECÁNICA Se utiliza junto con la modificación de factores de riesgo y tratamientos no quirúrgicos mas no como sustitución de éstos.

Intervención coronaria percutánea (PCI) Técnica de dilatación con globo, por lo general con implantación de endoprótesis coronaria. 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. Tras la PCI, el alivio inicial de la angina de pecho ocurre en 95% de los pacientes; sin embargo, se presenta recurrencia de la estenosis en 30 a 45% de los casos después de la dilatación con globo sola y en ~20% después de la endoprótesis metálica, pero sólo en <10% después de la implantación de endoprótesis farmacoactiva (DES). La trombosis de la endoprótesis tardía puede ocurrir raras veces en pacientes con DES; disminuye mediante el tratamiento inhibidor de la función plaquetaria prolongado (ácido acetilsalicílico por tiempo indefinido y clopidogrel [o antagonista alternativo de receptor de ADP plaquetario] durante un mínimo de 12 meses).

Derivación arterial coronaria con injerto (CABG) Se utiliza de forma apropiada para la angina de pecho resistente al tratamiento no farmacológico o cuando este último no se tolera (y cuando las lesiones no son susceptibles de PCI) o si hay una CAD grave (p. ej., enfermedad de la coronaria principal izquierda o de tres vasos con alteración de la función del LV). En los diabéticos tipo 2 con CAD multivasculares, la CABG más tratamiento médico óptimo es superior al régimen médico solo en la profilaxis de las complicaciones coronarias graves.

Las ventajas relativas de la PCI y la CABG se resumen en el [cuadro 130-3](#).

CUADRO 130-3 Comparación de procedimientos de revascularización en enfermedad de vasos múltiples

Procedimiento	Ventajas	Desventajas
Revascularización coronaria percutánea	Con menor penetración corporal Estancia hospitalaria más corta Menor costo inicial Eficaz para aliviar los síntomas	Estenosis recurrente Posible revascularización incompleta Limitada a subgrupos anatómicos específicos
Derivación arterial coronaria con injerto	Tasa baja de angina recurrente 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.

■ ANGINA VARIANTE DE PRINZMETAL (VASOESPASMO CORONARIO)

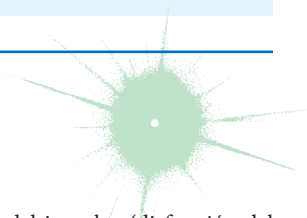
Espasmo focal intermitente de una arteria coronaria; a menudo se relaciona con lesión aterosclerótica cerca del sitio del espasmo. La molestia torácica es similar a la de la angina, pero es más intensa y casi siempre ocurre en reposo, con elevación transitoria del segmento ST. Puede haber infarto agudo o arritmias malignas durante la isquemia causada por el espasmo. La valoración incluye observación del ECG para detectar elevación del segmento ST durante las molestias; 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 aquéllos con estenosis coronarias fijas.



Para una revisión más detallada véase: Antman EM, Selwyn AP, Loscalzo J: Cardiopatía isquémica, cap. 243, p. 1998, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 131

Bradiarritmias



Las bradiarritmias se producen por: 1) ausencia del inicio del impulso (disfunción del nódulo sinuauricular) o 2) conducción eléctrica anormal (p. ej., bloqueos en la conducción auriculoventricular [AV]).

■ DISFUNCIÓN DEL NÓDULO SINOAURICULAR (SA)

Las causas son *intrínsecas* (degenerativa, isquémica, inflamatoria, infiltrativa [p. ej., amiloide senil] o mutaciones raras en el conducto de sodio o genes del marcapasos de corriente) o *extrínsecas* (p. ej., fármacos [antagonistas β , antagonistas de los conductos de 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 (SSS).

Diagnóstico

Examinar el electrocardiograma (ECG) en busca de datos de bradicardia sinusal (ritmo sinusal <60 latidos por minuto) o falta de aumento de la frecuencia con el ejercicio, pausas sinusales o 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 anomalías. Rara vez se requieren pruebas electrofisiológicas con penetración corporal para establecer el diagnóstico.

TRATAMIENTO Disfunción del nódulo sinuauricular

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 los aleteos auriculares relacionados, como se indica en el [capítulo 132](#).

BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR

El bloqueo de la conducción desde la aurícula hasta el ventrículo puede ser estructural y permanente o reversible (p. ej., autonómico, metabólico, farmacológico) ([cuadro 131-1](#)).

CUADRO 131-1 Causas de bloqueo auriculoventricular

Autonómicas	
Hipersensibilidad del seno carotídeo	Vasovagal
Metabólicas y endocrinas	
Hiperpotasemia	Hipotiroidismo
Hipermagnesemia	Insuficiencia suprarrenal
Farmacológicas	
Bloqueadores β	Adenosina
Antagonistas de los conductos de calcio	Antiarrítmicos (clases I y III)
Digitálicos	Litio
Infecciosas	
Endocarditis	Tuberculosis
Enfermedad de Lyme	Difteria
Enfermedad de Chagas	Toxoplasmosis
Sífilis	
Hereditarias y congénitas	
Cardiopatía congénita	Síndrome de Kearns-Sayre (OMIM #530000)
SLE materno	Distrofia miotónica
Inflamatorias	
Lupus eritematoso sistémico	MCTD
Artritis reumatoide	Esclerodermia
Infiltrativas	
Amiloidosis	Hemocromatosis
Sarcoidosis	
Neoplásicas y traumáticas	
Linfoma	Radiación
Mesotelioma	Ablación de catéter
Melanoma	
Degenerativa	
Enfermedad de Lev	Enfermedad de Lenègre
Coronariopatía	
Infarto al miocardio agudo	

MCTD, enfermedad mixta del tejido conjuntivo; OMIM, *Online Mendelian Inheritance in Man* (base de datos).

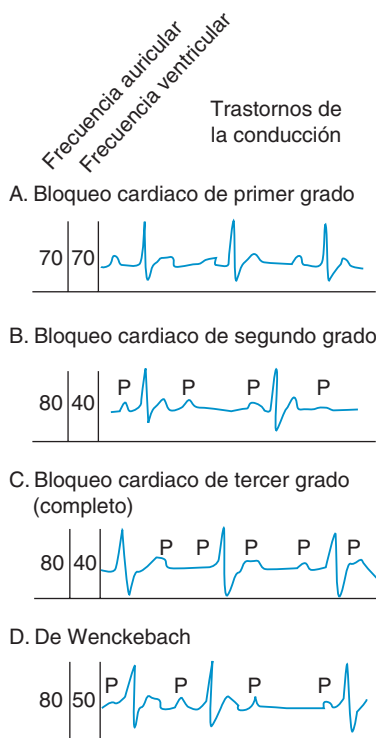


FIGURA 131-1 Bradiarritmias. (Modificada de BE Sobel, E Braunwald: *HPMI-9*, p. 1052.)

Primer grado (fig. 131-1A)

Intervalo PR prolongado constante (>0.20 s). Puede ser normal o secundario al aumento del tono vagal o fármacos (p. ej., antagonista β , diltiazem, verapamilo, digoxina); casi nunca requiere tratamiento.

Segundo grado (fig. 131-1B)

Mobitz I (Wenckebach)

Complejo QRS estrecho, aumento progresivo del intervalo PR hasta que se pierde un latido ventricular y luego se repite la secuencia (fig. 131-1D). Se observa en la intoxicación farmacológica (digitálicos, antagonistas 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 $\times 3-4$) 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 de forma súbita hasta el bloqueo AV completo; está indicado un marcapasos permanente.

Tercer grado (bloqueo AV completo) (fig. 131-1C)

Falla completa de la conducción de las aurículas a los ventrículos; las aurículas y los ventrículos se despolarizan de 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 si sólo aparece de forma transitoria por MI sin bloqueo de rama del haz de His relacionado).

Para una revisión más detallada véase: Spragg DD, Tomaselli GF: Bradiarritmias, cap. 232, p. 1867, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 132

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 cardíaca congestiva (CHF); 3) hipoxemia; 4) hipercapnia; 5) hipotensión; 6) trastornos electrolíticos (p. ej., hipopotasemia o hipomagnesemia); 7) toxicidad farmacológica (digoxina, fármacos que prolongan el intervalo QT); 8) cafeína, y 9) etanol.

Diagnóstico

Se analiza el electrocardiograma (ECG) en busca de datos de cambios isquémicos ([cap. 120](#)), prolongación o acortamiento del intervalo QT, características de síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) (véase más adelante) o elevación en las derivaciones V₁-V₃ típica del síndrome de Brugada. Con respecto al diagnóstico de taquiarritmias, véanse la [figura 132-1](#) y el [cuadro 132-1](#); es necesario 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 las derivaciones II, aVF o V₁. Las ondas P pueden volverse más evidentes si se duplica de modo intencional el voltaje del ECG.
- 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 132-1](#)). **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 o activado por el paciente o que recuerda de forma continua cada dos a cuatro semanas y si los síntomas son muy infrecuentes pero 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, y 5) morfología de QRS distinta al bloqueo de rama derecha del haz de His (RBBB) o bloqueo de rama izquierda del haz de His (LBBB) y similar al de las extrasístoles ventriculares previas ([cuadro 132-2](#)).

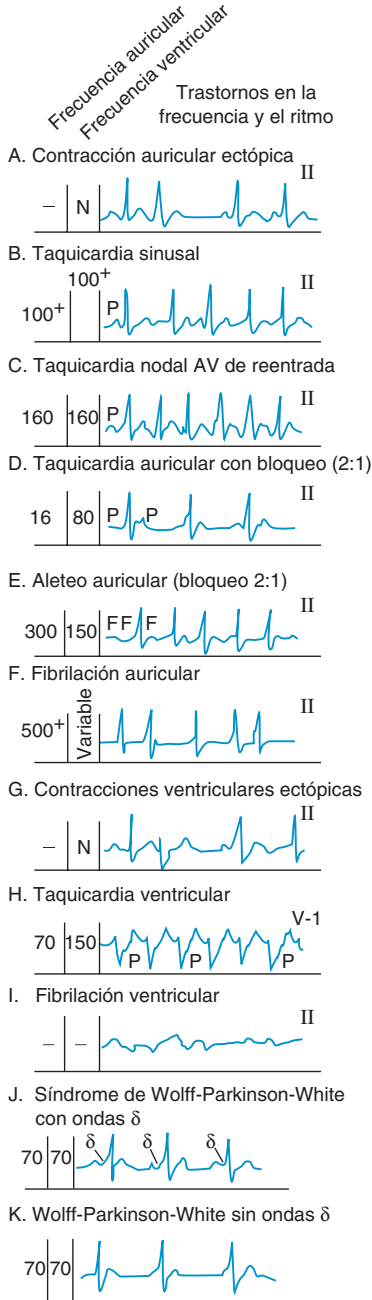


FIGURA 132-1 Taquiarritmias. (Modificada de BE Sobel, E. Braunwald: *HPMI-9*, p. 1052.)

CUADRO 132-1 Características clínicas y electrocardiográficas de las arritmias frecuentes

Ritmo	Ejemplo (fig. 132-1)	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, electrolitos anormales (K^+ ↓, 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, EPOC	Eliminar causa; si es sintomático, bloqueador β
Taquicardia nodal AV (reentrada)	C	120–250	Onda P ausente o retrograda	Conversión súbita del 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 intervención quirúrgica cardíaca	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; si no hay éxito, se procede a la cardioversión o eliminación del catéter

(continúa)

CUADRO 132-1 Características clínicas y electrocardiográficas de las arritmias frecuentes (Continuación)

Ritmo	Ejemplo (fig. 132-1)	Frecuencia auricular	Características	Masaje del seno carotídeo	Condiciones desencadenadas	Tratamiento inicial
Aleteo auricular	E	260–300	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 cardíaca, 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

Complejo QRS angosto

Extrasístoles ventriculares	G	Pausa compensadora entre latidos normales	Sin efecto	CAD, MI, CHF, hipoxia, hipopotasemia, toxicidad por digitálicos, intervalo QT prolongado (congénito o fármacos relacionados)	Tal vez no requiera tratamiento; si es necesario para supresión sintomática, 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 monofásico o 100 J bifásico)
					De lo contrario: agudo (IV): amiodarona, lidocaína, procainamida; crónico: casi siempre ICD. Pacientes sin cardiopatía estructural (p. ej., taquicardia ventricular del haz de salida focal) a veces responden a bloqueadores β o verapamilo
Ritmo idioventricular acelerado (AIVR)		Inicio y final graduales; frecuencia de QRS de 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

(continúa)

CUADRO 132-1 Características clínicas y electrocardiográficas de las arritmias frecuentes (Continuación)

Ritmo	Ejemplo (fig. 132-1)	Frecuencia auricular	Características	Masaje del seno carotídeo	Condiciones desencadenadas	Tratamiento inicial
Taquicardia ventricular entorchado (<i>torsade de pointes</i>)			Taquicardia ventricular con oscilaciones sinusoidales de la altura de QRS	Sin efecto	Intervalo QT prolongado (congénito o por fármacos relacionados)	Magnesio IV (bolos de 1-2 g); sobrestimulación; isoproterenol para la bradicardia causada por la taquicardia ventricular en entorchado (a menos que haya CAD); lidocalina Fármacos que prolongan el intervalo QT están contraindicados
Taquicardias supraventriculares con conducción ventricular anormal			Onda P típica del ritmo supraventricular; complejo QRS ancho por conducción a través de vías parcialmente resistentes		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 132-3.
CAD, coronaropatía; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EtOH, alcohol etílico; ICD, desfibrilador cardioversor implantable; NSR, ritmo sinusal normal; WPW [síndrome de] Wolff-Parkinson-White.

CUADRO 132-2 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

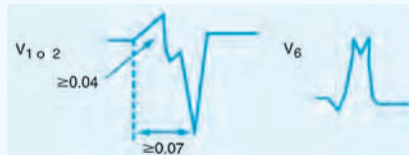


LBBB: Onda R ancha en V_1 o $V_2 \geq 0.04$ s

Inicio de QRS al nadir de la onda S en V_1 o $V_2 \geq 0.07$ s

Declive con muesca de la onda S en V_1 o V_2

Onda Q en V_6



AV, auriculoventricular; BBB, bloqueo de rama del haz de His.

TRATAMIENTO**Taquiarritmias (cuadros 132-1 y 132-3)**

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 132-3. La eficacia farmacológica se confirma mediante

CUADRO 132-3 Fármacos antiarrítmicos

Fármaco	Dosis de impregnación	Dosis de sostén	Efectos secundarios	Excreción
Clase 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/8 h		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		
Clase 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

Clase IC			
Flecainida	Oral: 50-200 mg c/12 h	Náusea, exacerbación de arritmia ventricular, prolongación de intervalos PR y QRS	Hepática y renal
Propafenona	Oral: 150-300 mg c/8 h		Hepática
Clase II			
Metoprolol	IV: 5-10 mg c/5 min × 3	CHF, bradicardia, bloqueo AV, broncoespasmo	Hepática
Esmolol	IV: 500 µg/kg en 1 min		
Clase III			
Amiodarona	Oral: 800-1 600 mg c/día × 1-2 semanas, luego 400-600 mg/día × 3 semanas IV: 150 mg en 10 min IV: 1 mg/min × 6 h, luego 0.5 mg/min	Anomalías tiroideas, fibrosis pulmonar, hepatitis, piel azulosa	Hepática
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
Dronedarona	VO: 400 mg c/12 h	Bradicardia, bloqueo AV, QT prolongado, exacerbación de insuficiencia cardiaca, molestia digestiva	Hepática

(continúa)

CUADRO 132-3 Fármacos antiarrítmicos (Continuación)

Fármaco	Dosis de impregnación	Dosis de sostén	Efectos secundarios	Excreción
Clase 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 (máximo 20 mg)	IV: 5-15 mg/h Oral: 30-60 mg c/6 h		Hepática
Otros				
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	—

vigilancia ECG (o Holter), prueba de esfuerzo y, en circunstancias especiales, con una prueba electrofisiológica con penetración corporal.

Todos los fármacos antiarrítmicos tienen efectos adversos tóxicos potenciales, incluido inicio de arritmias ventriculares, sobre todo en individuos con disfunción del ventrículo izquierdo (LV) o antecedente de arritmias ventriculares sostenidas. La prolongación de QT inducida por fármacos y la taquicardia ventricular helicoidal relacionada (cuadro 132-1) 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 >25%. Los antiarrítmicos deben evitarse en pacientes con arritmias ventriculares asintomáticas después de infarto al miocardio, ya que elevan el riesgo de mortalidad.

FIBRILACIÓN AURICULAR (AF) CRÓNICA Valorar la causa potencial subyacente (p. ej., tirotoxicosis, estenosis mitral, consumo excesivo de etanol, embolia pulmonar). Los pacientes con factores de riesgo para apoplejía (p. ej., valvulopatía mitral reumática, antecedente de apoplejía o episodio isquémico transitorio, hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca, edad >75 años, diámetro auricular izquierdo >5.0 cm) deben recibir tratamiento anticoagulante con warfarina (INR, 2.0-3.0) o, para la fibrilación auricular no relacionada con valvulopatía, los fármacos más nuevos que no precisan vigilancia del tiempo de protrombina (p. ej., dabigatrán, 150 mg cada 12 h (75 mg cada 12 h en caso de depuración de creatinina [CrCl] de 30 a 50 ml/min; evitar si CrCl es <30) o rivaroxabán, 20 mg al día con la cena (15 mg al día con una CrCl de 15 a 50 ml/min; evitar si CrCl es <15). Sustituir con ácido acetilsalicílico, 325 mg/día, en pacientes sin estos factores de riesgo o cuando hay contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante sistémico.

Se controla la frecuencia ventricular (60 a 80 latidos por minuto [lpm] en reposo, <100 lpm con ejercicio ligero) con antagonista β , antagonista de los conductos de calcio (verapamilo, diltiazem) o digoxina.

Considérese 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 antes de la cardioversión eléctrica facilita la conservación del ritmo sinusal después del procedimiento exitoso. Se prefieren los fármacos clase IC (cuadro 132-3) en individuos sin cardiopatía estructural y se recomiendan los fármacos clase III en presencia de disfunción ventricular izquierda o coronariopatía (fig. 132-2). 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 (AF) sintomática recurrente que no responde a medidas farmacológicas.

■ SÍNDROME DE PREEXCITACIÓN (O SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE [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. 132-1). Las taquiarritmias relacionadas son de dos tipos.

- Taquicardia con complejo QRS angosto (conducción anterógrada a través del nódulo AV). Tratar con cuidado con adenosina IV o un antagonista β , verapamilo o diltiazem (cuadro 132-2).

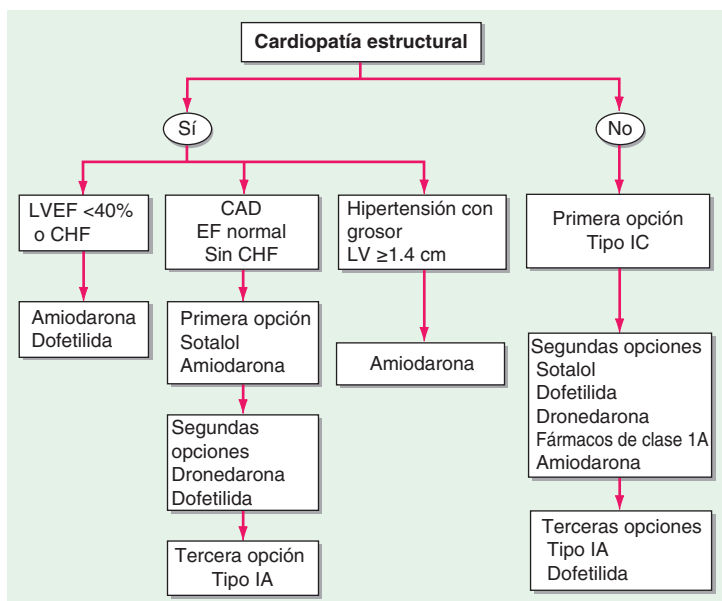


FIGURA 132-2 Recomendaciones para la selección de fármacos antiarrítmicos que previenen la recurrencia de fibrilación auricular. Véase el cuadro 132-3 para conocer la definición de los fármacos tipo IA y IC. Debe agregarse un fármaco antagonista del nódulo auriculoventricular (p. ej., antagonista β , antagonista de los conductos de 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 cardíaca congestiva; CAD, coronariopatía; EF, fracción de expulsión.

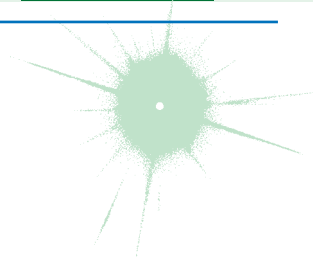
- Taquicardia con complejo QRS ancho (conducción anterógrada a través de una vía accesoria); también puede relacionarse con fibrilación auricular con una frecuencia ventricular muy alta ($>250/\text{min}$), lo cual podría degenerar en fibrilación ventricular. Si hay daño hemodinámico, está indicada la cardioversión inmediata; de lo contrario, se trata con procainamida IV o ibutilida (cuadro 132-3), *no* con digoxina, antagonista β ni verapamilo.

Considerar la ablación con catéter de la vía accesoria para la prevención a largo plazo.

Para una revisión más detallada véase: Marchlinski F: Taquiarritmias, cap. 233, p. 1878, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 133

Insuficiencia cardíaca y corazón pulmonar



INSUFICIENCIA CARDIACA

Definición

Anomalías de la estructura o la función del corazón que dan por resultado síntomas clínicos (p. ej., disnea, fatiga) y signos (p. ej., edema, estertores), hospitalizaciones, calidad deficiente de vida y una supervivencia más breve. Es importante identificar la naturaleza subyacente de la cardiopatía y los factores que desencadenan la insuficiencia cardíaca congestiva (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 cardíaca con fracción de expulsión conservada (p. ej., miocardiopatías restrictivas, miocardiopatía hipertrófica, fibrosis, trastornos endomiocárdicos), también denominada *insuficiencia diastólica*.

Factores agudos desencadenantes

Incluyen: 1) excesivo consumo de sodio; 2) falta de cumplimiento con los fármacos para la insuficiencia cardíaca, 3) infarto al miocardio (MI) agudo (puede ser silencioso); 4) exacerbación de la 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

Éstos se deben a la perfusión inadecuada de los tejidos periféricos (fatiga, disnea) y aumento de las presiones de llenado intracardíacas (ortopnea, disnea paroxística nocturna, edema periférico).

Exploración física

Distensión de la yugular, S₃, 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 S₄.

Estudios de imágenes

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 anomalías en el movimiento regional de la pared típicas de la coronariopatía. La determi-

nación del péptido natriurético de tipo B (BNP) o en pro-BNP. N-terminal distingue las causas de disnea cardiacas de las pulmonares (elevación en la primera).

Trastornos que simulan CHF

Neumopatía: bronquitis crónica, enfisema y asma (**caps. 138 y 140**); determinar producción de esputo, así como anomalías 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 de la 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. 42**).

TRATAMIENTO Insuficiencia cardiaca (**fig. 133-1**)

Se orienta al alivio sintomático, la prevención de la remodelación cardiaca adversa y prolongar la supervivencia. En el **cuadro 133-1**, se presenta una revisión del régimen terapéutico; en particular, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) y los antagonistas β son las bases del tratamiento en pacientes con fracción de expulsión (EF) alterada. Una vez que aparecen los síntomas:

- **Controlar la retención excesiva de líquido:** 1) **restricción del sodio alimentario** (eliminar alimentos salados, como patatas fritas, sopas enlatadas, tocino, sal adicional en la mesa); requerimientos más estrictos (<2 g NaCl/día) en la CHF avanzada. Si existe hiponatremia por dilución, restringir la ingestión de líquido (<1 000 ml/día); 2)

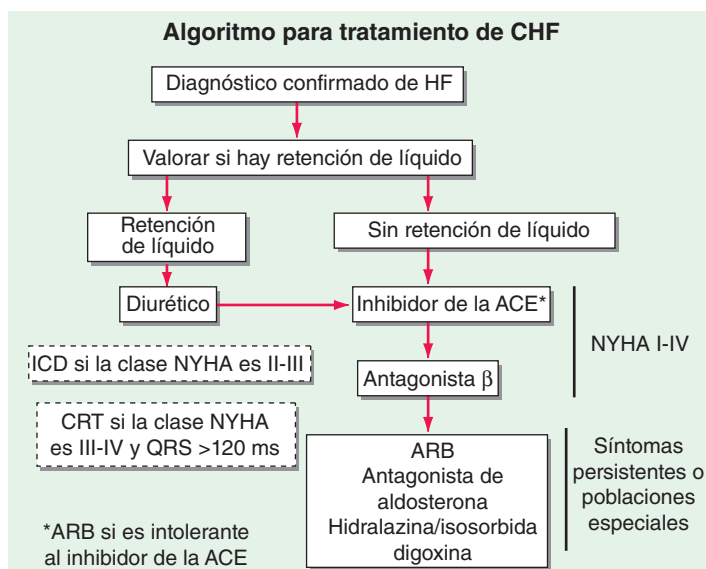


FIGURA 133-1 Algoritmo terapéutico para insuficiencia cardiaca (HF) crónica con fracción de expulsión baja. ACE, enzima convertidora de angiotensina; ARB, antagonistas del receptor de angiotensina; CRT, terapia de resincronización cardiaca; ICD, desfibrilador cardioversor implantable; NYHA, *New York Heart Association*.

CUADRO 133-1 Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

1. Medidas generales
 - a. Restringir la ingestión de sal
 - b. Evitar antiarrítmicos para arritmias asintomáticas
 - c. Evitar antiinflamatorios no esteroideos
 - d. Inmunizar contra la gripe y la neumonía neumocócica
2. Diuréticos
 - a. Administrar en pacientes con sobrecarga de volumen para alcanzar presión de la yugular (JVC) 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 o antagonista del receptor para angiotensina
 - a. Para todo paciente con insuficiencia cardíaca 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. En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática o asintomática y LVEF $<40\%$, en combinación con inhibidor de la ACE y diuréticos
 - b. Contraindicaciones: broncoespasmo, bradicardia sintomática o bloqueo cardíaco avanzado, insuficiencia cardíaca inestable
5. Antagonista de aldosterona
 - a. Valorar para insuficiencia cardíaca de clases III-IV y LVEF $<35\%$
 - b. Evitar si K^+ es >5.0 o la creatinina es >2.5 mg/100 ml
6. Digitálicos
 - a. Para individuos con síntomas persistentes de insuficiencia cardíaca sistólica (sobre todo si hay fibrilación auricular), agregado al inhibidor de la ACE, diuréticos, bloqueadores β
7. Otras medidas
 - a. Considerar combinación de hidralazina y nitrato oral si el sujeto es intolerante al inhibidor de la ACE/ARB
 - b. Considerar resincronización ventricular (marcapasos biventricular) para individuos con insuficiencia cardíaca clase III o IV, LVEF $<35\%$ y QRS >120 ms
 - c. Considerar un desfibrilador cardioversor implantable (ICD) en pacientes con insuficiencia cardíaca clases II-III y fracción de expulsión <30 - 35%

diuréticos: los diuréticos de asa (p. ej., furosemida [cuadro 133-2])) son los más potentes y a diferencia de las tiazidas, conservan su eficacia cuando la tasa de filtración glomerular (GFR) es <25 ml/min. Se combina un diurético de asa con una tiazida o metolazona para obtener un mayor efecto.

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 133-2). Se recomiendan como tratamiento estándar inicial para la CHF. Está demostrado que los inhibidores de la ACE prolongan la

CUADRO 133-2 Fármacos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica (EF <40%)

	Dosis inicial	Dosis máxima
Diuréticos		
Furosemida	20-40 mg c/24 h o c/12 h	400 mg/día ^a
Torsemida	10-20 mg c/24 h o c/12 h	200 mg/día ^a
Bumetanida	0.5-1.0 mg c/24 h o c/12h	10 mg/día ^a
Hidroclorotiazida	25 mg c/24 h	100 mg/día ^a
Metolazona	2.5-5.0 mg c/24 h 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/24 h	20-35 mg c/24 h
Ramiprilo	1.25-2.5 mg c/12 h	2.5-5 mg c/12 h
Trandolaprilo	0.5 mg c/24 h	4 mg c/24 h
Antagonistas del receptor para angiotensina		
Valsartán	40 mg c/12 h	160 mg c/12 h
Candesartán	4 mg c/24 h	32 mg c/24 h
Irbesartán	75 mg c/24 h	300 mg c/24 h ^b
Losartán	12.5 mg c/24 h	50 mg c/24 h
Antagonistas del receptor β		
Carvedilol	3.125 mg c/12 h	25-50 mg c/12 h
Bisoprolol	1.25 mg c/24 h	10 mg c/24 h
Metoprolol, succinato CR	12.5-25 mg c/24 h	Dosis deseada 200 mg c/24 h
Tratamientos adicionales		
Espironolactona	12.5-25 mg c/24 h	25-50 mg c/24 h
Eplerenona	25 mg c/24 h	50 mg c/24 h
Combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida	10-25 mg/10 mg c/8 h	75 mg/40 mg c/8 h
Dosis fija de hidralazina y 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/24 h	≤ 0.375 mg/24 h ^b

^a La dosis debe ajustarse para reducir los síntomas congestivos del paciente.

^b No se ha establecido la dosis objetivo.

vida de pacientes con CHF sintomática, también que retrasan el inicio de la CHF en individuos con disfunción asintomática del ventrículo izquierdo (LV) y que reducen la mortalidad cuando se inician poco después de un MI agudo. Los inhibidores de la ACE pueden causar hipotensión importante en sujetos con hipovolemia, por lo cual deben iniciarse en la dosis más baja (p. ej., captoprilo, 6.25 mg orales cada ocho horas). Pueden sustituirse por un antagonista del receptor de angiotensina (ARB) (cuadro 133-2) si el paciente es intolerante al inhibidor de la ACE (p. ej., por tos o

angioedema). En su lugar considerar la hidralazina más un nitrato oral en personas que generan hiperpotasemia o insuficiencia renal con un inhibidor de la ACE.

- **Bloqueadores β** (cuadro 133-2). Administrados en dosis que se aumentan de manera gradual mejoran los síntomas y prolongan la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca y EF baja <40%. Después de estabilizar al enfermo con un inhibidor de la ACE y diurético, se inicia con una dosis baja y se aumenta de forma gradual (p. ej., carvedilol, 3.125 mg cada 12 h y duplicar cada dos semanas según la tolerancia hasta un máximo de 25 mg cada 12 h [para peso <85 kg] o 50 mg cada 12 h [para peso >85 kg]).
- La adición de antagonistas de la aldosterona (*espironolactona* o *epplerenona* [cuadro 133-2]), con el tratamiento estándar en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada disminuye la mortalidad. Las propiedades diuréticas también pueden tener una ventaja sintomática y tal tratamiento se ha de valorar en los pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca de clase III/IV y LVEF <35%. Se debe utilizar con cautela cuando se combine con un inhibidor de la ACE o un ARB para evitar la hiperpotasemia.
- La *digoxina* es útil en la insuficiencia cardíaca causada por: 1) disfunción sistólica marcada (dilatación LV, EF baja, S_3) y 2) insuficiencia cardíaca 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 cardíaca, 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 la miocardiopatía hipertrófica y en individuos con bloqueo de la conducción AV.
 - La dosis de la digoxina (0.125-0.25 mg cada 24 h) 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 hipopotasemia, hipoxemia, hipercalcemia, hipotiroidismo o isquemia miocárdica. Los primeros signos de toxicidad son anorexia, náusea y letargo. La *toxicidad cardíaca* incluye extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular; taquicardia auricular con bloqueo; paro sinusal y bloqueo sinoauricular; todos los grados de bloqueo cardíaco. 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. Se dispone de anticuerpos contra digoxina para sobredosis masiva.
- La combinación de los vasodilatadores orales *hidralazina* (10 a 75 mg cada 8 h) y *dinitrato de isosorbida* (10 a 40 mg cada 8 h) puede ser útil para la administración a largo plazo en pacientes que no toleran los inhibidores de la ACE ni los ARB y también es eficaz como parte del tratamiento normal, junto con un inhibidor de la ACE y un antagonista β , en estadounidenses de origen africano con insuficiencia cardíaca de clase II/IV.
- A menudo es necesario repetir el tratamiento vasodilatador IV (cuadro 133-3) en individuos hospitalizados más enfermos. El *nitroprusiato* es un vasodilatador mixto potente para personas con aumento marcado de la resistencia vascular sistémica. Se metaboliza a tiocianato y luego se excreta por vía renal. Para evitar la toxicidad por

CUADRO 133-3 Fármacos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda

	Dosis inicial	Dosis máxima
Vasodilatadores		
Nitroglicerina	20 µg/min	40–400 µg/min
Nitroprusiato	10 µg/min	30–350 µg/min
Nesiritida	Bolo de 2 µg/kg	0.01-0.03 µg/kg/min ^a
Inotrópicos		
Dobutamina	1-2 µg/kg/min	2-10 µg/kg/min ^b
Milrinona	Bolo 50 µg/kg	0.1-0.75 µg/kg/min ^b
Dopamina	1-2 µg/kg/min	2-4 µg/kg/min ^b
Levoximendán	Bolo de 12 µg/kg	0.1-0.2 µg/kg/min ^c
Vasoconstrictores		
Dopamina para hipotensión	5 µg/kg/min	5-15 µg/kg/min
Adrenalina	0.5 µg/kg/min	50 µg/kg/min
Fenilefrina	0.3 µg/kg/min	3 µg/kg/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 cardíaca aguda.

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 133-3), una preparación purificada del BNP, es un vasodilatador que disminuye la presión capilar pulmonar de enclavamiento y la disnea en personas con descompensación aguda de la CHF. Sólo debe usarse en individuos con insuficiencia cardíaca resistente.

- Los inotrópicos IV (cuadro 133-3) se administran en sujetos hospitalizados para síntomas resistentes o exacerbación aguda de CHF a fin de aumentar el gasto cardíaco. Están contraindicados en miocardiopatía hipertrófica. La *dobutamina* aumenta el gasto cardíaco sin causar vasoconstricción periférica ni taquicardia importantes. 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 >10 (µg/kg)/min. La *milrinona* (0.1-0.75 [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.
- El enfoque inicial para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca descompensada aguda puede basarse en las características hemodinámicas del paciente (fig. 133-2), con base en la exploración clínica y, si es necesario, la vigilancia hemodinámica por medios penetrantes:
 - *Perfil A, “tibio y seco”*: los síntomas se deben a otros trastornos diferentes a la insuficiencia cardíaca (p. ej., isquemia aguda). Se trata el trastorno subyacente.

¿Elevación de las presiones diastólicas del LV?

		No	Sí
¿CO? ↓ ¿SVR? ↑	No	Perfil A "Tibio y seco"	Perfil B "Tibio y húmedo"
	Sí	Perfil L "Frio y seco"	Perfil C "Frio y húmedo"

FIGURA 133-2 Perfiles hemodinámicos en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. CO, gasto cardíaco; LV, ventrículo izquierdo; SVR, resistencia vascular sistémica (*modificada de Grady et al: Circulation 102:2443, 2000*).

- Perfil B, "tibio y húmedo": se trata con diurético y vasodilatadores.
- Perfil C, "frio y húmedo": se trata con vasodilatadores IV y fármacos inotrópicos.
- Perfil L, "frio y seco": si se confirma una presión diastólica baja (PCW <12 mmHg), valorar una prueba de restitución de volumen.
- Considerar un desfibrilador cardioversor implantable (ICD) profiláctico para la insuficiencia cardíaca crónica clases II-III y LVEF <30 a 35%. Los pacientes con LVEF <35%, CHF resistente (NYHA clases III-IV) y QRS >120 ms pueden ser elegibles para control del ritmo biventricular (tratamiento de resincronización cardíaca), de forma típica en combinación con un ICD. 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 cardíaco.
- Los pacientes con insuficiencia cardíaca de predominio diastólico se tratan con restricción de sal y diuréticos. Los antagonistas β y los inhibidores de la ACE pueden amortiguar la activación neurohormonal.

CORAZÓN PULMONAR

Crecimiento del ventrículo derecho (RV) derivado de neumopatía *primaria*; causa hipertrofia del RV y, al final, insuficiencia del mismo. Las causas incluyen las siguientes.

- *Enfermedad del parénquima pulmonar o de las vías respiratorias* que origina vasoconstricción hipoxémica. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumopatías intersticiales, bronquiectasia, fibrosis quística ([caps. 140 y 143](#)).
- *Situaciones que obstruyen la vasculatura pulmonar*. Embolia pulmonar recurrente, hipertensión arterial pulmonar (PAH) ([cap. 136](#)), vasculitis, anemia de células falciformes.
- *Ventilación mecánica inadecuada (hipoventilación crónica)*. Cifoescoliosis, trastornos neuromusculares, obesidad marcada, apnea del sueño ([cap. 146](#)).

Síntomas

Dependen del trastorno subyacente, pero incluyen disnea, tos, fatiga y producción de esputo (en enfermedades parenquimatosas).

Exploración física

Taquipnea, impulso del RV sobre el borde esternal izquierdo, P_2 intenso, S_4 del lado derecho; la cianosis y el hipocratismo digital son datos tardíos. Si hay insuficiencia ventricular derecha, se eleva la presión de la yugular, hay hepatomegalia con ascitis y edema de pies. Es común encontrar soplo de insuficiencia tricuspídea (cap. 119).

Electrocardiograma

Hipertrofia del RV y crecimiento de la RA (cap. 120); con frecuencia hay taquiarritmias.

Estudios radiográficos

La radiografía torácica muestra crecimiento del RV y de la arteria pulmonar; si hay PAH, se observa reducción gradual de las ramas arteriales pulmonares. La tomografía computarizada (CT) del tórax identifica enfisema, neumatía 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 en sangre arterial (ABG) caracterizan a la neumatía 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 espesor de la pared pueden valorarse en la imagen por resonancia magnética (MRI).

Cateterismo de cavidades derechas

Puede confirmar la presencia de hipertensión pulmonar y excluir la insuficiencia cardíaca izquierda como causa.

TRATAMIENTO Corazón pulmonar

Se dirige a la enfermedad pulmonar subyacente y puede comprender broncodilatadores, antibióticos, administración de oxígeno y ventilación mecánica no penetrante. En los pacientes con PAH, el tratamiento con vasodilatadores pulmonares puede ser útil para reducir la poscarga del RV (cap. 136). Véase en el capítulo 142 el tratamiento específico de la embolia pulmonar.

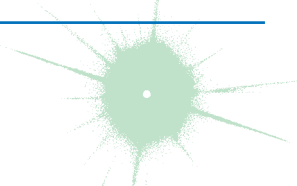
Si hay insuficiencia del RV, se trata como insuficiencia cardíaca, mediante una dieta baja en sodio y diuréticos; la digoxina tiene utilidad dudosa y se debe administrar con cautela (toxicidad aumentada debido a hipoxemia, hipercapnia y acidosis). Los diuréticos de asa también se deben utilizar con cuidado para evitar alcalosis metabólica importante que reduzca el estímulo respiratorio.



Para una revisión más detallada véase: Mann DL, Chakinala M: Insuficiencia cardíaca y corazón pulmonar (cardiopatía pulmonar), cap. 234, p. 1901, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 134

Enfermedades de la aorta



ANEURISMA AÓRTICO

Dilatación anormal de la aorta abdominal o torácica; en la aorta ascendente, muy a menudo se debe a necrosis quística de la media (p. ej., familiar, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV); aneurismas de la aorta torácica y abdominal descendente son principalmente ateroscleróticos. Las causas infrecuentes de aneurisma son infecciones (sífilítica, tuberculosa, micótica) y vasculitis (p. ej., arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes).

Anamnesis

Pueden ser asintomáticos desde el punto de vista clínico, pero los aneurismas de la aorta torácica pueden originar dolor torácico profundo y difuso, disfagia, disfonía, hemoptisis, tos seca; los aneurismas de la aorta abdominal pueden generar dolor abdominal o tromboémbolos en las extremidades inferiores.

Exploración física

Los aneurismas abdominales suelen ser palpables, muy a menudo en la región periumbilical. Los pacientes con aneurismas de la aorta torácica ascendente pueden mostrar manifestaciones del síndrome de Marfan ([cap. 363](#), HPMI-18).

Estudios diagnósticos

Hay que sospechar un aneurisma de la aorta torácica cuando las radiografías torácicas son anormales (aumento del contorno aórtico) y confirmarlo mediante *ecografía*, *tomografía computarizada (CT) con medio de contraste* o *imagen por resonancia magnética (MRI)*. Se confirma el aneurisma abdominal con la *radiografía simple abdominal* (reborde de calcificación), *ecografía*, *CT*, *MRI* o *aortografía con medio de contraste*. Si se sospecha por los datos clínicos, se obtienen pruebas serológicas para sífilis, sobre todo si el aneurisma torácico ascendente muestra una capa delgada de calcificación.

TRATAMIENTO

Aneurisma aórtico

Es indispensable el control farmacológico de la hipertensión ([cap. 126](#)), que por lo general comprende un antagonista β . Las pruebas preliminares indican inhibición del sistema renina-angiotensina (p. ej., con el antagonista de receptor para angiotensina [ARB] losartán) pueden reducir la velocidad de dilatación aórtica en el síndrome de Marfan por el bloqueo de la señalización de factor transformador del crecimiento β (TGF- β). Se lleva a cabo la resección quirúrgica de los aneurismas de gran tamaño (los aneurismas de la aorta torácica ascendente >5.5 a 6 cm, los aneurismas de la aorta torácica descendente >6.5 a 7.0 cm o el aneurisma de la aorta abdominal >5.5 cm), para el dolor persistente pese al control de la presión arterial o por signos de expansión rápida. En los pacientes con síndrome de Marfan o válvula aórtica bicuspídea, los aneurismas de la aorta torácica >5 cm de diámetro por lo general justifican la reparación. La reparación endovascular menos penetrante es una opción en algunos casos de aneurismas de la aorta torácica descendente o de la aorta abdominal.

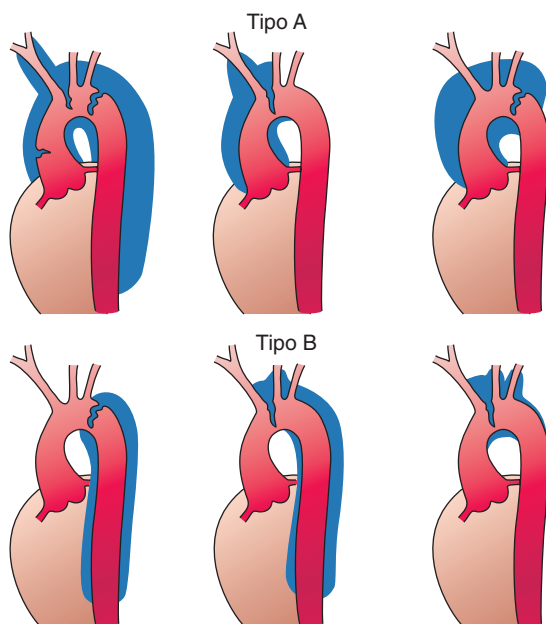


FIGURA 134-1 Clasificación de las disecciones de la aorta. Clasificación de Stanford: las imágenes de arriba ilustran las disecciones de tipo A que afectan a la aorta ascendente, independientemente del lugar del desgarro y la extensión distal; las disecciones de tipo B (grupo de abajo) afectan a la aorta transversa o a la descendente sin alterar la aorta ascendente. Clasificación de DeBakey: la disección de tipo I afecta a la aorta ascendente, a la descendente (arriba a la izquierda); la disección de tipo II está limitada a la aorta ascendente o transversa, sin alterar a la aorta descendente (arriba en el centro + arriba a la derecha); la disección de tipo III afecta a la aorta descendente únicamente (abajo a la izquierda). (Tomada con autorización de DC Miller, in RM Doroghazi, EE Slater (eds.), *Aortic Dissection*. New York, McGraw-Hill, 1983).

DISECCIÓN AÓRTICA (FIG. 134-1)

Trastorno potencialmente letal en el cual el desgarro de la íntima de la aorta permite la disección del vaso hacia la pared vascular; puede afectar a la aorta ascendente (tipo II), la aorta descendente (tipo III) o a las dos (tipo I). Clasificación alternativa: tipo A (la disección afecta a la aorta ascendente); tipo B (limitada a la aorta transversa o descendente). La afectación de la aorta ascendente es la forma más letal. Los síndromes aórticos agudos variantes comprenden hematoma intramural sin un colgajo de la íntima y una úlcera aterosclerótica penetrante.

Etiología

La disección de la aorta ascendente se acompaña de hipertensión, necrosis quística de la media y síndromes de Marfan y de Ehlers-Danlos; las disecciones de la aorta descendente suelen asociarse con aterosclerosis o hipertensión. La frecuencia es mayor en pacientes con coartación de la aorta, válvula aórtica bicuspídea 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 carácter “desgarrante”; el dolor máximo puede desplazarse si se propaga la disección. Los síntomas adicionales están relacionados con la obstrucción de las ramas aórticas (apoplejía, infarto al miocardio), disnea (insuficiencia aórtica aguda) o síntomas de bajo gasto cardiaco como consecuencia de taponamiento cardiaco (disección hacia el saco pericárdico).

Exploración física

Es frecuente la taquicardia sinusal; si sobreviene taponamiento cardiaco, aparecen hipotensión, pulso paradójico y frotis pericárdico. Es posible hallar asimetría de los pulsos carotídeos o braquiales, insuficiencia aórtica y anomalías neurológicas relacionadas con la interrupción de flujo de la arteria carótida.

Estudios diagnósticos

Radiografías torácicas. Ensanchamiento del mediastino; se puede confirmar la disección mediante CT, IMR o *ecocardiografía transesofágica*. Raras veces es necesaria la aortografía, ya que la sensibilidad de estas técnicas no penetrantes es >90%.

TRATAMIENTO

Disección de la aorta

Se reduce la contractilidad cardiaca y se trata la hipertensión para mantener la presión arterial sistólica entre 100 y 120 mmHg mediante fármacos intravenosos (**cuadro 134-1**), por ejemplo, nitroprusiato de sodio acompañado de un bloqueador β (p. ej., metoprolol, labetalol o esmolol por vía intravenosa, para tratar de lograr una frecuencia cardiaca de 60 latidos por minuto), seguida de tratamiento oral. Si hay contraindicaciones para un antagonista β , se valora verapamilo IV o diltiazem (cuadro 132-3). Hay que evitar vasodilatadores directos (p. ej., hidralazina) porque parecen aumentar la fuerza de corte. La disección de la aorta ascendente (de tipo A) precisa reparación quirúrgica de urgencia o, si se puede estabilizar al paciente con fármacos, de forma semielectiva. Las disecciones de la aorta descendente se estabilizan con medios no quirúrgicos (se mantiene la presión arterial sistólica entre 110 y 120 mmHg mediante antihipertensores orales (p. ej., bloqueador β); la reparación quirúrgica no suele utilizarse a menos que se observe dolor persistente o extensión de la disección (en la MRI serial o en la CT llevada a cabo cada 6 a 12 meses).

CUADRO 134-1 Tratamiento de la disección aórtica

Esquema preferido	Dosis
Nitroprusiato de sodio	20–400 $\mu\text{g}/\text{min}$ IV
<i>más un bloqueador β:</i>	
Propranolol <i>o</i>	0.5 mg IV; luego 1 mg c/5 min, hasta un total de 0.15 mg/kg
Esmolol <i>o</i>	500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV durante 1 min; luego 50–200 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)/min
Labetalol	20 mg IV en 2 min, luego 40–180 mg c/10–15 min hasta un máximo de 300 mg

OTRAS ANOMALÍAS DE LA AORTA**Aterosclerosis obstructiva de la aorta abdominal**

Ésta es muy frecuente en caso de diabetes mellitus o de tabaquismo de cigarrillos. Los síntomas consisten en claudicación intermitente de las nalgas y los muslos e impotencia (síndrome de Leriche); los pulsos femorales y otros pulsos distales están abolidos. El diagnóstico se establece mediante las mediciones no penetrantes de las presiones de la extremidad inferior y el análisis de velocidad Doppler y se confirma mediante MRI, CT o aortografía. El tratamiento endovascular con catéter o la derivación aortofemoral son necesarios para el tratamiento sintomático.

Arteritis de Takayasu (“apulsátil”)

La arteritis de la aorta y las ramas principales en las mujeres jóvenes. Puede presentarse anorexia, pérdida de peso, fiebre y diaforesis nocturna. Los síntomas circunscritos se relacionan con la obstrucción de las ramas de la aorta (isquemia cerebral, claudicación y pérdida de los pulsos en las extremidades superiores). Están aumentadas las tasas de eritrosedimentación (ESR) y de proteína C reactiva; el diagnóstico se confirma mediante aortografía. Quizá sea útil el tratamiento con glucocorticoides e inmunodepresores.



Para una revisión más detallada véase: Creager MA, Loscalzo J: Enfermedades de la aorta, cap. 248, p. 2060, en Harrison. Principios de medicina interna, 18 ed.

CAPÍTULO 135

Vasculopatías periféricas



Obstrucción o inflamación en el interior de las arterias, las venas o los linfáticos periféricos.

ARTERIOESCLEROSIS PERIFÉRICA**Anamnesis**

La *claudicación intermitente* es el dolor muscular que aparece con el ejercicio; desaparece de 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 ; <0.5 con isquemia grave), pérdida de la coloración de las extremidades con la elevación, rubor (enrojecimiento) con el decúbito. En ocasiones, hay úlceras isquémicas o gangrena de los dedos de los pies.

Estudios de laboratorio

Las determinaciones de presiones segmentarias y la ecografía Doppler de los pulsos periféricos antes y durante el ejercicio permiten localizar estenosis; se lleva a cabo angiografía por resonancia magnética, angiografía con tomografía computarizada (CTA) o la arterio-

grafía habitual cuando se tiene pensado efectuar revascularización mecánica (quirúrgica o percutánea).

TRATAMIENTO Arterioesclerosis

En la mayoría de los pacientes, se puede utilizar el 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. El tratamiento antiplaquetario está indicado para reducir episodios cardiovasculares futuros. Algunos enfermos advierten cierta mejoría con la farmacoterapia (pentoxifilina o cilostazol). En caso de claudicación pronunciada, dolor de reposo o gangrena son elegibles para revascularización (se puede realizar una intervención quirúrgica reconstructiva arterial o una angioplastia o endoprótesis transluminal percutánea).

OTRAS ENFERMEDADES QUE OBSTRUYEN LA CIRCULACIÓN ARTERIAL PERIFÉRICA

Embolia arterial

El resultado es un trombo o una vegetación dentro del corazón o la aorta o, de manera paradójica, de un trombo venoso a través de un cortocircuito intracardiaco de derecha a izquierda.

Anamnesis

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.

TRATAMIENTO 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, reteplasa o tenecteplasa) es eficaz en los trombos dentro de un vaso aterosclerótico o un injerto de derivación arterial.

Ateroembolia

Subtipo de obstrucción arterial aguda causada por el embolismo 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 apoplejía, 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 aterosclerótico o el aneurisma.

Trastornos vasoespásticos

Se manifiestan por el fenómeno de Raynaud, en el cual la exposición al frío genera una respuesta trifásica de color: los dedos pierden su color, luego aparecen cianóticos y por

CUADRO 135-1 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: anomalías de los discos intervertebrales, siringomielia, tumores de la médula espinal, apoplejía, poliomielitis, síndrome del túnel del carpo

Discrasias sanguíneas: crioaglutininas, 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, antagonistas de los receptores adrenérgicos β , bleomicina, vinblastina, cisplatino

último muestran rubor. Casi siempre es un trastorno benigno, pero cuando aparece necrosis, es unilateral o surge después de los 50 años de edad, se debe sospechar de una enfermedad de fondo ([cuadro 135-1](#)).

TRATAMIENTO Trastornos vasoespásticos

Mantener las extremidades calientes. Está contraindicado el uso del tabaco. En algunos casos, son útiles los antagonistas de los conductos de calcio de dihidropiridina (p. ej., nifedipina XL 30 a 90 mg por vía oral a diario) o los antagonistas adrenérgicos α_1 (p. ej., prazosina, 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 las arterias pequeñas, genera tromboflebitis superficial y obstrucción arterial con úlceras o gangrena de los dedos. La arteriografía muestra lesiones convergentes lisas en los vasos distales, a menudo sin enfermedad aterosclerótica proximal. Es indispensable la abstinencia de tabaco.

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 135-2 Enfermedades que se relacionan con el aumento del riesgo de trombosis venosa

Intervención quirúrgica: ortopédica, torácica, abdominal y genitourinaria
Neoplasias: páncreas, pulmón, ovario, testículo, vías urinarias, mamas, estómago
Traumatismos: fracturas de columna vertebral, pelvis, fémur, tibia
Inmovilización: MI agudo, CHF, apoplejía, convalecencia posquirúrgica
Embarazo: uso de estrógenos (como tratamiento 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; DIC
Venulitis: tromboangitis obliterante, enfermedad de Behçet, homocistinuria
Trombosis venosa profunda previa

CHF, insuficiencia cardíaca congestiva; DIC, coagulación intravascular diseminada; MI, infarto al miocardio.

Trombosis venosa profunda (DVT)

Situación más grave que puede generar embolias pulmonares ([cap. 142](#)). Es más frecuente en los pacientes sometidos a reposo prolongado en cama, los que padecen de alguna enfermedad debilitante crónica y aquellos con cáncer ([cuadro 135-2](#)).

Anamnesis

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.

Estudios de laboratorio

La prueba del dímero D es sensible pero inespecífica para el diagnóstico. El estudio sin penetración corporal de mayor utilidad es la ecografía de las venas profundas con Doppler. Estos estudios sin penetración corporal son más sensibles para la trombosis venosa proximal (DVT) (tercio superior de la extremidad inferior) y menos sensibles para la DVT de la pantorrilla. Se recurre a la venografía cuando el diagnóstico es incierto. También la imagen por resonancia magnética (MRI) es útil para el diagnóstico de DVT proximal y de las venas pélvicas o vena cava superior o inferior.

TRATAMIENTO

Trastornos venosos

Anticoagulación sistémica con heparina (bolo de 5 000 a 10 000 U seguidas de infusión IV continua para mantener un tiempo de tromboplastina parcial de $2 \times$ normal [o con el uso de un nomograma: bolo de 80 U/kg seguido de una infusión inicial de 18 U/kg/h]) o heparina de bajo peso molecular (LMWH) (p. ej., enoxaparina, 1 mg/kg subcutáneo cada 12 h) seguida de warfarina por vía oral (superponer con la heparina por lo 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 DVT se previene con la recomendación al paciente de deambular después de una intervención quirúrgica 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 LMWH (p. ej., enoxaparina, 40 mg subcutáneos al día) combinada con botas neumáticas. Después de una intervención quirúrgica de rodilla o cadera, un esquema eficaz consiste en administrar warfarina (INR, 2.0 a 3.0). Las LMWH también son eficaces para prevenir la DVT después de una intervención quirúrgica general u ortopédica.

Insuficiencia venosa crónica

Es consecutiva a una DVT previa o a insuficiencia valvular venosa y se manifiesta en forma de dolor sordo y crónico en la extremidad inferior, que aumenta al permanecer de pie durante un tiempo prolongado, edema y varices 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 extremidades inferiores.

LINFEDEMA

Edema crónico e indoloro, por lo general de las extremidades inferiores. Algunas veces es primario (hereditario) y otras es consecutivo a lesión u obstrucción de los linfáticos (p. ej., linfangitis recurrente, tumor, filariosis).

Exploración física

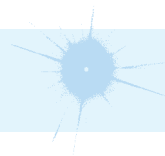
Durante las primeras fases, se acompaña de edema con fóvea; el edema crónico es duro y *sin fóvea*. Se debe distinguir de la insuficiencia *venosa* crónica, que revela hiperpigmentación, dermatitis por estasis y varices superficiales.

Estudios de laboratorio

La ecografía, la CT o la MRI de abdomen o pelvis sirven para identificar las lesiones obstructivas; la linfangiografía o la linfogammagrafía (rara vez), para confirmar el diagnóstico. En caso de edema *unilateral*, se debe distinguir de la DVT por medio de algún estudio venoso sin penetración corporal (véase antes).

TRATAMIENTO Linfedema

1) Observar una higiene meticulosa de los pies para prevenir las infecciones; 2) elevar las extremidades inferiores y 3) usar medias compresivas o botas de compresión neumática. Se debe evitar el consumo de diuréticos para *prevenir* una hipovolemia intravascular.



Para una revisión más detallada véase: Creager MA, Loscalzo J: Enfermedades vasculares de las extremidades, cap. 249, p. 2066, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 136

Hipertensión de la arteria pulmonar

Definición

El aumento de la presión de la arteria pulmonar (PA) es causado por alteraciones de vasos pulmonares o enfermedad del parénquima de los pulmones, mayores presiones de llenado de las cavidades cardíacas izquierdas o por una combinación de los dos factores. En el [cuadro 136-1](#), se señalan las causas de las categorías dentro de esta entidad patológica.

Síntomas y signos

Disnea con el ejercicio, fatiga, angina (por isquemia de la mitad derecha del corazón), síncope y edema periférico.

CUADRO 136-1 Categorías de hipertensión de la arteria pulmonar

1. Hipertensión de la arteria pulmonar

Idiopática

Con conjuntivopatías (p. ej., CREST, esclerodermia, SLE, RA)

Cortocircuitos congénitos de la circulación general a la pulmonar (p. ej., comunicación interventricular, persistencia del conducto arterioso, comunicación interauricular)

Hipertensión portal

Infección por VIH

Fármacos o toxinas (p. ej., las fenfluraminas)

2. Hipertensión de la vena pulmonar

Disfunción sistólica o diastólica del LV

Valvulopatía izquierda

Obstrucción de vena pulmonar

3. Neumopatía hipoxémica

Neumopatía obstructiva crónica

Neumopatía intersticial

Apnea del sueño

Hipoventilación crónica

4. Enfermedad tromboembólica crónica pulmonar

Embolia crónica pulmonar

Embolia pulmonar no trombótica (p. ej., material neoplásico o extraño)

5. Causas diversas

Sarcoidosis

Histiocitosis X

Esquistosomosis

CREST, calcinosis, fenómenos de Raynaud, afectación de esófago, esclerodactilia y telangiectasia (síndrome); SLE, lupus eritematoso sistémico; RA, artritis reumatoide; LV ventrículo izquierdo.

Exploración física

Entre los signos detectados en la exploración física está la distensión de la yugular, “impulso” del área del ventrículo derecho (RV), intensificación del segundo ruido pulmonar (P_2), S_4 del lado derecho e insuficiencia tricuspídea. Entre las manifestaciones tardías están la cianosis periférica y el edema.

Datos de laboratorio

En la radiografías de tórax (CRX), se advierte agrandamiento de la PA en su zona central. En el ECG, se puede identificar hipertrofia de RV y de la PA. Por medio de *ecocardiograma* se identifica auriculomegalia y ventriculomegalia derechas; es posible calcular la presión sistólica de RV por registros de Doppler de reflujo tricuspídeo ([cap. 120](#)). Por medio de las *pruebas de función pulmonar*, se identifica alguna neumopatía obstructiva o restrictiva primaria; es frecuente la disminución de la capacidad de la difusión de CO. Por medio de *tomografía computarizada* (CT) de tórax se detectan neumopatía intersticial o enfermedad tromboembólica pulmonar contribuyente. En las conjuntivopatías, aumenta el *título de ANA* (anticuerpos antinucleares). La detección de *VIH* se practica en personas expuestas al peligro de la infección. Por medio de *cateterismo cardíaco*, se valoran con precisión las presiones de la PA, el gasto cardíaco y la resistencia vascular pulmonar y se identifican también cortocircuitos vasculares congénitos; durante el método, habrá que valorar la respuesta a vasodilatadores de acción corta.

En la [figura 136-1](#), se resumen las investigaciones que se llevan a cabo en todo paciente con hipertensión inexplicable de la arteria pulmonar.

■ HIPERTENSIÓN IDIOPÁTICA DE ARTERIA PULMONAR (PAH)

Constituye una forma de hipertensión de la arteria pulmonar, muy grave y poco común (dos casos por millón). El trastorno casi siempre se manifiesta entre el cuarto y el quinto decenios de la vida y hay una frecuencia de episodios en las mujeres dos veces mayor que en los varones; incluso 20% de los casos es de tipo familiar. El síntoma principal es la disnea con frecuencia de comienzo insidioso. De no emprender el tratamiento, la media de supervivencia es menor de tres años.

Exploración física

Se identifican la onda *a* notable en el pulso venoso yugular, el “impulso” del área del RV, desdoblamiento “estrecho” del segundo ruido (S_2), con intensificación de P_2 . La etapa terminal se caracteriza por signos de insuficiencia de las cavidades cardíacas derechas.

Datos de laboratorio

Radiografía de tórax: RV y arteria pulmonar central prominente. Las arterias pulmonares disminuyen de calibre casi de forma repentina. *Pruebas de función pulmonar* (PFT): datos normales o con un mínimo defecto por restricción. *ECG*: ventriculomegalia derecha, desviación del eje eléctrico a la derecha e hipertrofia del RV. *Ecocardiograma*: auriculomegalia y ventriculomegalia derechas con insuficiencia tricuspídea.

Diagnóstico diferencial

El médico debe considerar otras entidades patológicas del corazón, los pulmones y los vasos pulmonares. Por medio de los estudios de función pulmonar se identifican neumopatías crónicas que ocasionan hipertensión de la pulmonar y cardiopatía pulmonar. Hay que descartar enfermedades intersticiales (por medio de PFT y CT) e hipertensión hipóxica de la pulmonar (ABG, So_2). Se considera la práctica de una gammagrafía de riego

pulmonar para descartar embolia pulmonar (PE) crónica. En contadas ocasiones, la hipertensión de la pulmonar proviene de alguna parasitosis (esquistosomosis, filariosis). Habrá que descartar trastornos cardiovasculares que incluyen estenosis de la arteria y la válvula pulmonares, cortocircuitos ventricular y auricular con vasculopatía pulmonar secundaria (síndrome de Eisenmenger) y estenosis mitral asintomática.

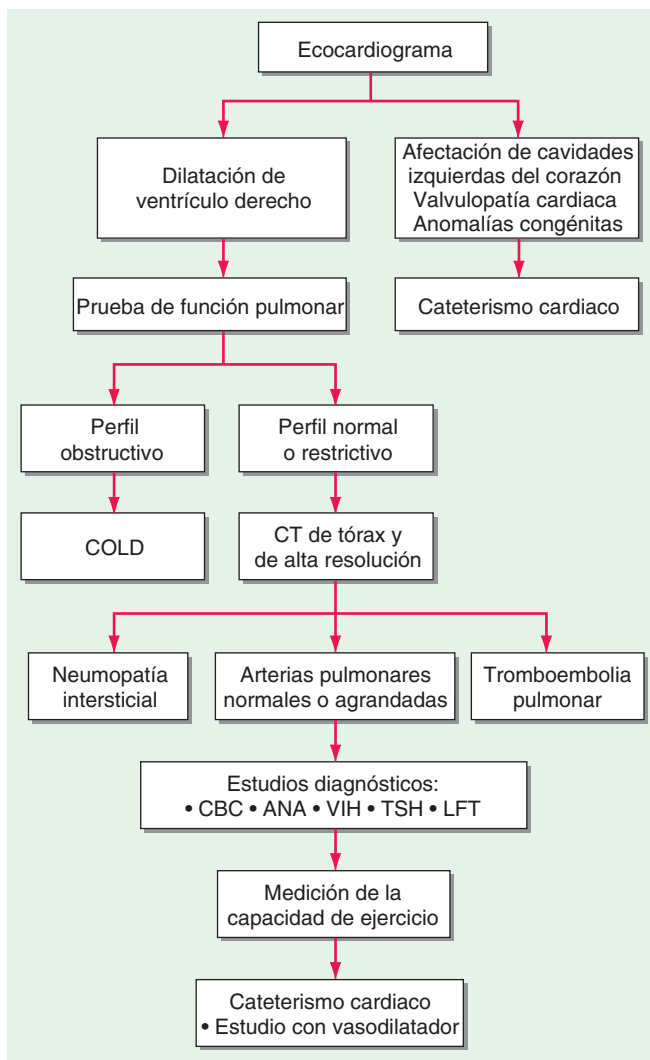


FIGURA 136-1 Algoritmo para los estudios por obtener en un sujeto con hipertensión inexplicable de la arteria pulmonar. Es necesario investigar todas las posibles causas y entidades patológicas coexistentes en una persona con el cuadro clínico compatible con hipertensión de la pulmonar. ANA, anticuerpos antinucleares; CBC, biometría hemática completa; COLD, neumopatía obstructiva crónica; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; LFT, pruebas de función hepática; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

TRATAMIENTO Hipertensión de la arteria pulmonar

Entre las indicaciones están la limitación de las actividades físicas, el uso de diuréticos contra el edema periférico, complemento de O_2 en caso de disminuir la PO_2 y administración de warfarina como anticoagulante, por largo tiempo (INR “prefijada” = 2.0 a 3.0).

Si durante la práctica “aguda” en el laboratorio de cateterismo son útiles los vasodilatadores de acción corta, el paciente puede beneficiarse de la administración de una dosis grande de un *antagonista de los conductos de calcio* (p. ej., la nifedipina, incluso 240 mg al día o la amlodipina, incluso 20 mg/día); es importante la medición seriada en busca de hipotensión o empeoramiento de la insuficiencia de las cavidades derechas del corazón durante el tratamiento mencionado.

Entre los tratamientos adicionales aprobados contra PAH están:

1. Antagonistas del receptor de endotelina: *bosentán* (62.5 mg ingeridos dos veces al día por un mes, para seguir con 125 mg por vía oral dos veces al día) y el *ambrientán* (5 a 10 mg al día) y ambos mejoran notablemente la tolerancia al ejercicio. También hay que vigilar de manera seriada las concentraciones de transaminasas hepáticas. El bosentán está contraindicado en personas que reciben ciclosporina (porque incrementa de forma notable las concentraciones plasmáticas del bosentán) o la gliburida (la combinación hace que aumente la cantidad de transaminasas hepáticas).
2. Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa: el *sildenafil* (20 a 80 mg por vía oral tres veces al día) y el *tadalafil* (40 mg al día) mejoran la tolerancia al ejercicio en casos de PAH. Es importante no administrar junto con nitrovasodilatadores porque tal combinación puede ocasionar hipotensión importante.
3. Prostaglandinas (*iloprost*, por inhalación; *epoprostenol* por infusión IV continua y *teprostín* por vías IV, SC o inhalado) y con ellos mejoran los síntomas, la tolerancia al ejercicio y, en el caso del *epoprostenol*, la supervivencia. La reacción adversa más frecuente es la hiperemia facial.

En pacientes elegidos en quienes persiste la insuficiencia de las cavidades derechas del corazón, cabe considerar la posibilidad de un trasplante de pulmón.



Para una revisión más detallada véase: Rich S: Hipertensión pulmonar, cap. 250, p. 2076, en HPML, 18ª ed.

CAPÍTULO 137

Fisiología respiratoria
y estudios para el diagnóstico

FISIOLOGÍA RESPIRATORIA

Las principales clases de enfermedades pulmonares incluyen las enfermedades pulmonares obstructivas (p. ej., asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y bronquiectasias), enfermedades pulmonares restrictivas (p. ej., neumopatías intersticiales, anomalías de la pared torácica y enfermedades neuromusculares) y alteraciones vasculares (p. ej., tromboembolismo pulmonar e hipertensión arterial pulmonar). 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 que se presentan en varias combinaciones en diferentes enfermedades pulmonares: 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 137-1](#) aparece la clasificación de los volúmenes pulmonares, que se miden por medio de las pruebas funcionales respiratorias. La espirometría mide la espiración forzada desde la capacidad pulmonar total (TLC) hasta el volumen residual (RV); las medidas principales en esta prueba son el volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1) y la capacidad vital forzada.

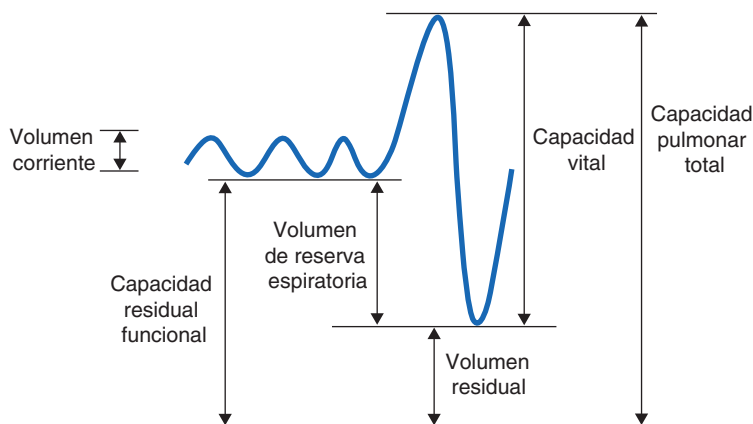


FIGURA 137-1 Espirograma de una maniobra de capacidad vital lenta que demuestra varios volúmenes pulmonares.

da (*forced vital capacity*, FVC). Para obtener una curva de flujo-volumen se trazan en una gráfica los índices del flujo espiratorio frente a los volúmenes pulmonares. La meseta de la curva inspiratoria sobre el asa de flujo volumen sugiere obstrucción extratorácica de las vías respiratorias principales, mientras que la meseta de la curva espiratoria sugiere obstrucción intratorácica de las mismas. 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 137-1 y 137-2). La presencia de obstrucción se establece por la razón de FEV_1/FVC (anormal con un punto de corte <0.7), y la magnitud de la obstrucción de las vías respiratorias se define según la reducción del FEV_1 . En la obstrucción de dichas vías, la capacidad pulmonar total puede ser normal o elevada y el volumen residual con frecuencia es alto. Cuando la obstrucción de las vías respiratorias es grave a menudo la capacidad pulmonar total disminuye.

CUADRO 137-1 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
Neumonitis intersticial descamativa	Asbestosis
Restrictivas: extraparenquimatosas	
Neuromusculares	Pared torácica
Debilidad o parálisis diafragmática	Cifoescoliosis
Miastenia grave	Obesidad
Síndrome de Guillain-Barré	Espondilitis anquilosante
Distrofias musculares	Derrames pleurales crónicos
Lesión de la columna cervical	
Esclerosis lateral amiotrófica	
Neumopatía vascular	
Embolismo pulmonar	Hipertensión arterial pulmonar
Cáncer	
Carcinoma broncogénico (de células pequeñas o sin células pequeñas)	Cáncer metastásico a pulmón
Enfermedades infecciosas	
Neumonía	Traqueítis Bronquitis

CUADRO 137-2 Alteraciones de la fisiología respiratoria en diversas categorías de neumopatías

	Capacidad pulmonar total (TLC)	Volumen residual (RV)	Capacidad vital (VC)	Volumen espiratorio FEV ₁ /FVC
Obstructiva	N a ↑	↑	↓	↓
Restrictiva				
Parenquimatosa pulmonar	↓	↓	↓	N a ↑
Extraparenquimatosa: debilidad neuromuscular	↓	Variable	↓	Variable
Extraparenquimatosa: deformidad de la pared torácica	↓	Variable	↓	N

Abreviatura: N, normal.

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 FEV₁/FVC es normal. Por el contrario, cuando el defecto restrictivo de la respiración se debe a una causa extraparenquimatosa, como debilidad neuromuscular o alguna anomalía de la pared torácica, la repercusión sobre el volumen residual y el índice FEV₁/FVC es más variable. La debilidad de los músculos respiratorios se puede evaluar midiendo las presiones inspiratoria y espiratoria máximas.

Alteraciones de la circulación pulmonar

En condiciones normales los vasos pulmonares reciben el gasto del ventrículo derecho (aproximadamente 5 L/min) a una presión reducida. La presión media normal de la arteria pulmonar (PAP) es de 15 mmHg. Cuando el gasto cardíaco aumenta, por lo general la resistencia vascular pulmonar (PVR) desciende, lo que conduce a sólo pequeños incrementos de la PAP promedio.

Para valorar los vasos pulmonares es necesario medir las presiones vasculares pulmonares y el gasto cardíaco 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, obesidad-hipoventilación/obstructiva y apnea del sueño. Cuando los vasos pulmonares se afectan directamente, 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.

Trastornos en el intercambio de gases

Las principales funciones del aparato respiratorio son extraer CO₂ de la sangre que penetra en la circulación pulmonar y llevar O₂ a la sangre que abandona la circulación pulmo-

nar. 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 (PaCO_2) es directamente proporcional a la cantidad de CO_2 que se produce por minuto ($\dot{V}\text{CO}_2$) e inversamente proporcional a la ventilación alveolar ($\dot{V}\text{A}$)

$$\text{PaCO}_2 = 0.863 \times \dot{V}\text{CO}_2 / \dot{V}\text{A}$$

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 (y segura) de monóxido de carbono (DLCO), durante 10 s sin respirar. 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. Un defecto ventilatorio restrictivo con disminución de la DLCO sugiere enfermedad del parénquima pulmonar. El patrón de espirometría normal, volúmenes pulmonares normales y DLCO disminuida es consistente con neumopatía vascular. 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 PO_2 y la hemoglobina. La diferencia alveoloarterial de oxígeno [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 PO_2 alveolar (PaO_2):

$$\text{PAO}_2 = \text{FIO}_2 \times (\text{PB} - \text{PH}_2\text{O}) - \text{PaCO}_2 / \text{R}$$

donde FIO_2 = fracción inspirada de O_2 (0.21 al respirar aire ambiente), PB = presión barométrica (760 mmHg a nivel del mar), PH_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 es de 0.8). La hipoxemia arterial grave pocas veces se presenta como causa de hipoventilación alveolar mientras se respire aire a nivel del mar. El gradiente ($A - a$) se calcula restando la PaO_2 medida a la PAO_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 sin penetración corporal de gran utilidad que se emplea de manera generalizada para valorar la saturación de O_2 , pero no ofrece información sobre la PaCO_2 . Otras limitaciones de la oximetría son su falta relativa de sensibilidad a los cambios de la oxigenación cuando la PaO_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 metahemoglobina.

Mecanismos de la fisiología respiratoria anormal

Los cuatro mecanismos básicos de la hipoxemia son: 1) reducción de la PO_2 inspirada, 2) hipoventilación, 3) cortocircuito y 4) desequilibrio entre ventilación y perfusión. Tanto

la PO_2 inspirada reducida (p. ej., por una altitud elevada) como la hipoventilación (caracterizada por aumento de la $Paco_2$), reducen la oxigenación arterial al disminuir la oxigenación alveolar; por lo tanto, el gradiente ($A - a$) es normal. Las derivaciones (p. ej., intracardíacas) 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 137-2](#) se muestra un algoritmo para estudiar al paciente hipoxémico.

La hipercapnia es secundaria a una ventilación alveolar deficiente. Algunos de los 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).

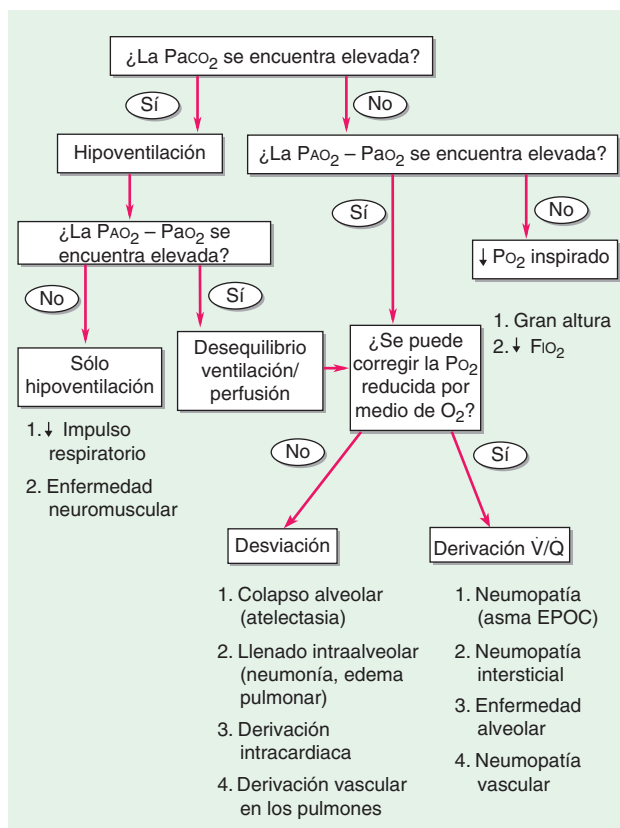


FIGURA 137-2 Diagrama de flujo que muestra los pasos que deben seguirse en el diagnóstico del paciente con hipoxemia. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (Tomada de SE Weinberger: *Principles of Pulmonary Medicine*, 4a. ed. Philadelphia, Saunders, 2004; con autorización).

La hipoxemia de reposo rara vez es secundaria a una anomalía de la difusión, 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 cardíaca congestiva.

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

■ PROCEDIMIENTOS SIN PENETRACIÓN CORPORAL

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 el caso de la neumopatía intersticial, la radiografía puede detectar un patrón alveolar, intersticial o nodular. Asimismo, revela derrames pleurales y neumotórax, además de anomalías de los hilos y el mediastino. Las vistas en decúbito lateral se pueden utilizar para estimar el tamaño de derrames pleurales no tabicados.

La tomografía computarizada de tórax se usa de manera generalizada para esclarecer las anomalías radiográficas. Las ventajas que ofrece la tomografía frente a la radiografía son: 1) la posibilidad de distinguir estructuras superpuestas 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 anomalías 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, lo cual es especialmente útil en evaluar las alteraciones hiliares y del mediastino; 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, el carcinoma linfagítico 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 MRI es menor que la de la CT, pero se prefiere como herramienta no radiactiva para valorar los problemas cardiovascular 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 anomalías pleurales y guiar la toracocentesis en caso de un derrame pleural. La angiografía pulmonar facilita la valoración del sistema arterial pulmonar en busca de tromboembolismo, pero ha sido sustituida en gran parte por la angiografía por CT.

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, en especial combinada con imágenes de CT en la PET/CT, es útil para valorar los nódulos pulmonares en busca de posible cáncer y para clasificar el cáncer pulmonar. Los estudios de PET se limitan a valorar lesiones <1 cm de diámetro; los falsos negativos pueden ser resultado de lesiones con baja actividad metabólica, como el carcinoma de células broncoalveolares. Los falsos positivos en la PET se pueden observar en condiciones inflamatorias como la neumonía.

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 tinción de Gram y un cultivo. Algunas veces el cultivo del esputo expectorado proporciona resultados confusos cuando se contamina con flora bucofaringea. 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*. La citología de esputo se puede utilizar como estudio inicial del cáncer.

■ PROCEDIMIENTOS CON PENETRACIÓN CORPORAL

Broncoscopia

La broncoscopia es un procedimiento que permite observar de manera directa el árbol traqueobronquial, habitualmente a nivel subsegmentario. 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 e identificar anomalías endobronquiales como tumores y puntos de sangrado, 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 muestras de lesiones endobronquiales o bien se introduce en el tejido alveolar peribronquial (a menudo bajo guía fluoroscópica) para obtener biopsias transbronquiales de tejido pulmonar más distal. La biopsia transbronquial es muy útil para diagnosticar procesos infecciosos difusos, diseminación linfagítica de cáncer y enfermedades granulomatosas. Dos complicaciones de la biopsia transbronquial son hemorragia y neumotórax.

El lavado broncoalveolar (BAL) 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. El BAL es muy útil en el diagnóstico de neumonía por *P. jiroveci* y otras infecciones.

Otros accesos broncoscópicos para obtener muestras de tejidos adyacentes a la tráquea o a los grandes bronquios para valoraciones citológicas de cáncer, incluyen a la aspiración

transbronquial con aguja (*transbronchial needle aspiration*, TBNA). Este procedimiento puede ser complementado con ecografía endobronquial (*endobronchial ultrasound*, EBUS), lo que permite guiar la aspiración de ganglios linfáticos hiliares y mediastinales.

Aspiración pulmonar percutánea con aguja

Se introduce una aguja a través de la pared torácica y hasta la lesión pulmonar para aspirar material que se somete a análisis citológico y microbiológico. Por lo general se realiza bajo guía. Una desventaja de este procedimiento es el error de las muestras, que suelen ser muy pequeñas.

Toracocentesis

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. 144](#)). Además, la toracocentesis en la que se obtiene un gran volumen es terapéutica porque reduce la disnea.

Mediastinoscopia

Para valorar un tumor o ganglio linfático en el mediastino, a menudo se necesita una biopsia. La mediastinoscopia se realiza por vía supraesternal, en la cual se introduce un mediastinoscopio rígido por medio del cual se pueden obtener muestras para biopsias. Los ganglios linfáticos con ubicación aortopulmonar requieren una mediastinostomía paraesternal para obtener acceso a una biopsia.

Cirugía torácica asistida con video

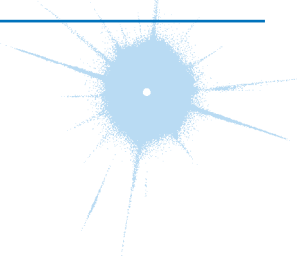
La cirugía torácica asistida con video (VATS), también conocida como toracoscopia, es de gran utilidad para el diagnóstico de lesiones pleurales, infiltrados y nódulos parenquimatosos periféricos. Este tipo de cirugía, requiere que el paciente tolere la ventilación de un solo pulmón durante el procedimiento, que 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. La VATS ha sustituido en gran parte a la “biopsia abierta”, en la que se debe realizar una toracotomía.



Para una descripción más detallada, véase Kritek P, Choi AMK: Estudio del paciente con enfermedad del aparato respiratorio, cap. 251, pág. 2084; Naureckas ET, Solway J: Trastornos de la función respiratoria, cap. 252, pág. 2087, y Fuhlbrigge AL, Choi AMK: Procedimientos diagnósticos en las enfermedades respiratorias, cap. 253, pág. 2094, en Harrison. Principios de medicina interna, 18^a ed.

CAPÍTULO 138

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 causa una respuesta exagerada de las mismas a diversos elementos desencadenantes que generan obstrucción de tales vías 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 alérgenos más comunes y una concentración sérica normal de IgE total). Estas personas, que en ocasiones se conocen como *asmáticos intrínsecos*, por lo general padecen asma de inicio en la edad adulta. 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 diversos factores desencadenantes. Los alérgenos inhalados constituyen mecanismos desencadenantes potentes de asma en los individuos con hipersensibilidad específica. Las infecciones virales 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 iniciar una vez que éste se termina. Otros mecanismos que aumentan los síntomas asmáticos son la contaminación ambiental, el aire frío, algunos contactos laborales y el estrés.

Valoración clínica de los antecedentes del paciente

Los síntomas respiratorios más frecuentes en el asma son sibilancias, disnea y tos. A menudo estos síntomas varían ampliamente 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. Casi 1 a 5% de los asmáticos tiene sensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros inhibidores de la ciclooxigenasa; con frecuencia no son atópicos y tienen pólipos nasales. El tabaquismo ocasiona más hospitalizaciones y la disminución más rápida de la función pulmonar; es fundamental suspender el tabaquismo.

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 que en la inspiración. 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 de función pulmonar

La espirometría a menudo revela obstrucción aérea, con reducción del volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1) y la razón FEV_1 /capacidad vital forzada (FVC). Sin embargo, en ocasiones la espirometría es normal, en especial si 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 FEV_1 y $\geq 12\%$ del FEV_1 basal entre 15 min después de administrar un agonista β de acción corta (por lo general dos inhalaciones de albuterol MDI o 180 μ g). Muchas veces el asma es reversible con broncodilatadores pero en ocasiones el tratamiento farmacológico óptimo reduce este potencial reversible con los broncodilatadores. La respuesta excesiva de las vías respiratorias es característica del asma y puede valorarse mediante la exposición a broncoconstrictores directos como la metacolina o la histamina. La mayor respuesta de las vías respiratorias se asocia con un aumento de los síntomas asmáticos. El paciente puede utilizar el flujo espiratorio máximo (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.

Otras pruebas de laboratorio

Las pruebas hematológicas no suelen ser útiles. La biometría hemática muestra eosinofilia. La IgE específica para determinados alérgenos inhalados (prueba de radioalergosorbencia [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. Las concentraciones de óxido nítrico exhaladas pueden proporcionar una valoración de la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias.

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 computarizada 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 cardíaca congestiva ocasiona sibilancias, pero suele acompañarse de estertores bibasales. Las neumonías eosinofílicas y el síndrome de Churg-Strauss se manifiestan por sibilan-

cias. 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 (EPOC).

TRATAMIENTO 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.

BRONCODILADORES 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 (SABA) y los de acción prolongada (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. Los agonistas β_2 de acción prolongada han reemplazado al uso periódico regular de los de acción corta, sin embargo, no suelen controlar la inflamación de las vías respiratorias y no deben utilizarse sin el tratamiento de corticoesteroides inhalados (ICS). La combinación de estos fármacos con ICS reduce las exacerbaciones asmáticas y ofrece un tratamiento excelente a largo plazo en los casos de asma de grado moderado persistente o más graves.

Dos efectos secundarios 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 adrenérgicos 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 como tratamiento adicional 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 asociados con una concentración plasmática alta.

TRATAMIENTOS REGULADORES Los reguladores más eficaces en el asma son los ICS. Casi siempre se administran dos veces al día y existe una gran variedad de corticoesteroides. 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 ICS reducen los síntomas del asma por ejercicio, los síntomas nocturnos y las exacerbaciones agudas. El tratamiento con estos fármacos a menudo disminuye la respuesta excesiva de las vías respiratorias.

Dos efectos secundarios 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 corticosteroides sistémicos constituyen otro tipo de tratamiento regulador del asma. Son de gran utilidad en las exacerbaciones asmáticas agudas, pero los corticosteroides 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 bloqueador que neutraliza a la IgE; su inyección subcutánea reduce la frecuencia de las exacerbaciones asmáticas agudas en los asmáticos graves. Sin embargo, es caro y se utiliza sólo en ciertos pacientes muy seleccionados con IgE sérica total alta y síntomas asmáticos resistentes al tratamiento a pesar del tratamiento máximo con corticosteroides y broncodilatadores inhalados.

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. 138-1). 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 corticosteroide inhalado dos veces al día. Cuando los síntomas no se controlan con estos fármacos, se puede agregar un agonista β_2 de acción prolongada. Si tampoco se controlan los síntomas de manera adecuada, se aumenta la dosis de los ICS y/o se agrega otro regulador.

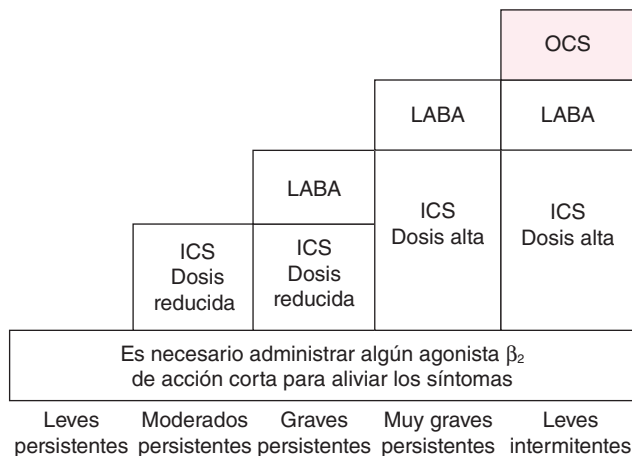


FIGURA 138-1 Estrategia gradual del tratamiento asmático según la gravedad del asma y la posibilidad de controlar los síntomas. ICS, corticosteroides inhalados; LABA, agonistas β_2 de acción prolongada; OCS, corticosteroides orales.

EXACERBACIONES ASMÁTICAS**Manifestaciones clínicas**

Las exacerbaciones asmáticas son periodos en los que empeoran los síntomas asmáticos y en ocasiones son peligrosos. Tales exacerbaciones por lo general son desencadenadas por infecciones virales 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 FEV₁ y PEF. Algunas veces se acompaña de hipoxemia; la PCO₂ disminuye por hiperventilación. La PCO₂ normal o ascendente indica insuficiencia respiratoria inminente.

TRATAMIENTO**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 nebulizador o inhalador con cámara de inhalación; al principio se necesitan dosis muy frecuentes (cada hora o más). Se pueden agregar broncodilatadores anticolinérgicos inhalados a los agonistas β_2 de acción corta. 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 a menos que haya síntomas de neumonía.

Para tratar 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: Asma, cap. 254, pág. 2102, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 139**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 (incluyendo las nanopartículas) más pequeñas llegan hasta los alvéolos. Gases solubles en agua, como el amoníaco, son absorbidos en las vías respiratorias superiores, produciendo respuestas broncoconstrictoras e irritativas, mientras que las menos solubles (p. ej., fosgeno) pueden alcanzar los alvéolos y causar una neumonitis química aguda letal.

**ESTUDIO DEL
PACIENTE****Neumopatía de origen ambiental**

La anamnesis 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 a veces 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 use generalizadamente y la CT 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 expectadoras (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 la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLco) en las pruebas funcionales pulmonares. La asbestosis se manifiesta hasta 10 años después de la exposición, que generalmente es continua y prolongada, y no tiene 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 computarizada 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; sin embargo, puede haber mayor riesgo de EPOC. La presencia de nódulos más grandes (>1 cm de diámetro), por lo general en los lóbulos superiores, es característica de la neumoconiosis complicada del trabajador. 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 con DLCO disminuido 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 prendas de vestir. 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 al menos 10 años de exposición, aparece obstrucción crónica de las vías respiratorias. En los individuos con síntomas es fundamental evitar el contacto posterior.

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

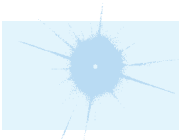
El contacto con heno mohoso que contiene esporas de actinomicetos termófilos, genera una neumonitis por hipersensibilidad. Dentro de las primeras 8 h después de la exposición, la manifestación aguda del pulmón del granjero se caracteriza por fiebre, tos y disnea. Cuando las exposiciones se repiten se forma una neumopatía intersticial crónica en forma de placas.

Sustancias químicas tóxicas

Muchas sustancias tóxicas en forma de vapores y gases dañan al pulmón. Por ejemplo, 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. El gas radón, liberado de los materiales de la tierra y concentrado en los edificios, es un factor de cáncer pulmonar.

PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO

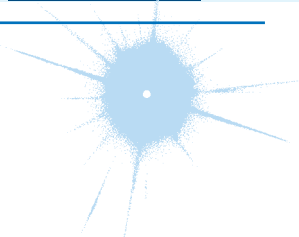
Una parte importante del tratamiento de las neumopatías de origen ambiental consiste en reducir o evitar el contacto con la sustancia tóxica. Las neumopatías intersticiales crónicas (p. ej., asbestosis, neumopatía de los trabajadores de la industria del carbón) no responden a los glucocorticoides, pero 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. 138](#)) y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica laboral (p. ej., bisinosis) sigue las normas habituales de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica ([cap. 140](#)).



Para una revisión más detallada, véase Balmes JR, Speizer FE: Neumopatías de origen laboral y ambiental, cap. 256, pág. 2121, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 140

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica



DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad que se caracteriza por obstrucción crónica y poco reversible 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 (FEV_1) y la capacidad vital forzada (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 140-1**): $\geq 80\%$ 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 EPOC 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.) Otros factores personales, como predisposición a hiperreactividad bronquial o el déficit de antitripsina α_1 , así como ciertas exposiciones laborales (p. ej., extracción de carbón, extracción de oro y textiles de

CUADRO 140-1 Criterios principales para establecer la gravedad de la EPOC

Estado GOLD	Gravedad	Síntomas	Espirometría
0	En riesgo	Tos crónica, producción de esputo	Normal
I	Leve	Con o sin tos crónica o producción de esputo	$FEV_1/FVC < 0.7$ y FEV_1 80% de lo pronosticado
IIA	Moderada	Con o sin tos crónica o producción de esputo	$FEV_1/FVC < 0.7$ y FEV_1 50% pero $< 80\%$ de lo pronosticado
III	Grave	Con o sin tos crónica o producción de esputo	$FEV_1/FVC < 0.7$ y $FEV_1 \geq 30\%$ pero $< 50\%$ 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 cardíaca derecha

Abreviatura: GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Fuente: Tomado de Pauwels RA et al. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1256, 2001; con autorización.

algodón) también aumentan el riesgo de padecer EPOC. En los países donde se utiliza la combustión con mala ventilación para cocinar, se ha observado un mayor riesgo de EPOC 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 FEV₁ 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 EPOC es avanzada; por lo tanto, para detectarla durante sus primeras fases se deben realizar pruebas espirométricas. La PaO₂ permanece casi normal hasta que el FEV₁ desciende por debajo del 50% del valor pronosticado. La hipercapnia y la hipertensión pulmonar son más frecuentes una vez que el FEV₁ 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 FEV₁ 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 desencadenadas 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

Anamnesis

Por lo general los individuos con EPOC 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 de esfuerzo, constituye un síntoma frecuente que en ocasiones causa invalidez en los individuos con EPOC. En los pacientes con EPOC 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. El antecedente de exacerbaciones previas es un fuerte predictor de exacerbaciones futuras.

Exploración física

La exploración física es normal hasta que la EPOC se encuentra en etapas avanzadas. Conforme la enfermedad avanza se acentúan los signos de hiperinsuflación, incluyendo tórax en tonel y disminución de la movilidad diafragmática. Algunas veces se observan sibilancias, que no pronostican la gravedad de la obstrucción ni la respuesta al tratamiento. Las sibilancias persistentes y circunscritas, y el hipocratismo digital, no son signos de EPOC, y obligan a descartar otras patologías como el cáncer pulmonar.

Durante las exacerbaciones de la EPOC, 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 neumonía durante las exacerbaciones. La tomografía computarizada 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 EPOC, 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 (p. ej., PI Z). La oximetría de pulso mide la saturación de oxígeno; sin embargo, la gasometría arterial es útil para valorar la gravedad de retención de CO_2 así como los trastornos ácido-base. 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.

TRATAMIENTO

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, aerosoles nasales o inhaladores orales), 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) facilita la interrupción de este hábito y se puede combinar con algún sustituto de la nicotina. Del mismo modo, la vareniclina, agonista parcial de los receptores nicotínicos, ayuda a dejar de fumar. 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 disnea y la capacidad funcional 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 EPOC, pero reducen de manera considerable los síntomas respiratorios y son el tratamiento de primera línea. Los tipos más utilizados son los agonistas adrenérgicos β de acción corta y prolongada, los anticolinérgicos de acción corta y prolongada y los derivados de la teofilina. La combinación de fármacos de diferente duración y mecanismos de acción puede aumentar la eficacia. Con los fármacos orales, el cumplimiento terapéutico del paciente 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 lo cual limita su uso, por lo que se utilizan dosis reducidas o se mide en forma regular su concentración sérica.

Corticoesteroides En los individuos con EPOC 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 FEV₁ en los pacientes con EPOC, 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 EPOC 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 EPOC e hipoxemia crónica. Para demostrar que el enfermo necesita oxígeno se debe medir la P_{aO_2} o la saturación de oxígeno (S_{aO_2}) después de un periodo de estabilidad. Cuando la P_{aO_2} es ≤ 55 mmHg o la S_{aO_2} es $\leq 88\%$, se debe administrar oxígeno para aumentar la S_{aO_2} por arriba de 90%. También está indicado administrar oxígeno a los pacientes con una P_{aO_2} de 56 a 59 mmHg o una $S_{aO_2} \leq 89\%$ 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 EPOC 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 EPOC grave Existen dos opciones quirúrgicas principales para la EPOC 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 (FEV₁ $< 20\%$ de la pronosticada y una distribución difusa del enfisema o capacidad difusora de monóxido de carbono pulmonar $< 20\%$ de la pro-

nosticada) no son elegibles para someterse a una cirugía para reducción del volumen pulmonar. El trasplante pulmonar constituye una posibilidad en los pacientes con EPOC, relativamente jóvenes, que tienen obstrucción crónica y grave de las vías respiratorias y discapacidad a pesar del tratamiento médico óptimo.

TRATAMIENTO DE LAS EXACERBACIONES DE LA EPOC Las 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 ingresar durante una exacerbación, pero la presencia de acidosis respiratoria, hipoxemia que empeora, EPOC grave subyacente, 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 sistémica.

Antibióticos Con frecuencia las exacerbaciones de la EPOC 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 microorganismos 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 EPOC leve o moderada son amoxicilina-clavulanato, cefalosporinas o quinolonas (moxifloxacino o levofloxacino). En las personas con EPOC en estadios avanzados o con exacerbaciones más graves se utilizan antibióticos de mayor espectro.

Broncodilatadores Los broncodilatadores son indispensables durante las exacerbaciones de la EPOC. 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 esteroides sistémicos aceleran la resolución de los síntomas y reducen las recaídas y exacerbaciones posteriores 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 EPOC por lo que debe administrarse oxígeno complementario para mantener la $So_2 \geq 90\%$. 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 $\sim 90\%$. De esta manera, la administración de oxígeno complementario se debe concentrar en una oxigenación suficiente sin llegar a ser perjudicial. Algunos pacientes necesitan oxígeno

no complementario después del alta hospitalaria hasta que la exacerbación desaparece por completo.

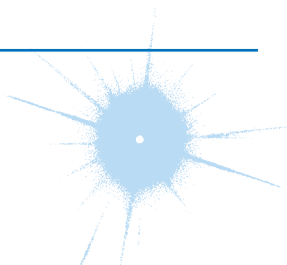
Ventilación complementaria Numerosos estudios sugieren que la ventilación sin penetración corporal (NIV) por medio de una mascarilla (mejora el resultado en las exacerbaciones agudas de la EPOC con insuficiencia respiratoria ($\text{Paco}_2 > 45$ mmHg). Algunas contraindicaciones de la NIV son inestabilidad cardiovascular, deterioro mental, incapacidad para cooperar, abundantes secreciones, anormalidades craneofaciales o 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 NIV, la inestabilidad hemodinámica y el paro respiratorio, requieren una intubación endotraqueal para conectar al paciente a un ventilador mecánico. Se necesita un tiempo espiratorio suficiente para evitar el desarrollo de presión positiva al final de la espiración intrínseca.



Para una revisión más detallada, véase Reilly JJ Jr., Silverman EK, Shapiro SD: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. cap. 260, p. 2151, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 141

Neumonía, bronquiectasias y absceso pulmonar



NEUMONÍA

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 (ventilador). La neumonía relacionada con el medio de salud es aquella que se adquiere durante una hospitalización ≥ 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, diálisis crónica, tratamiento domiciliario por venoclisis, tratamiento domiciliario de las heridas y contacto con alguien que padece 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.
- Antes de que se manifieste la enfermedad, la dosis de los microorganismos debe superar la capacidad de los macrófagos y de otros componentes de la inmunidad innata (p. ej., proteínas surfactantes A y D) para eliminar a las bacterias.

- La neumonía clásica (ejemplificada por la que es causada por *Streptococcus pneumoniae*) tiene un patrón lobar y evoluciona a lo largo de cuatro fases caracterizadas por cambios en los alvéolos.
 - *Edema*: exudado proteináceo en los alvéolos.
 - *Hepatización roja*: presencia de eritrocitos y neutrófilos en el exudado intraalveolar.
 - *Hepatización gris*: los neutrófilos, y los depósitos de fibrina son abundantes.
 - *Resolución*: los macrófagos son el tipo celular dominante.
- En la neumonía asociada al respirador, la bronquiolitis respiratoria precede a un infiltrado radiológicamente aparente.

NEUMONÍA EXTRAHOSPITALARIA

Microbiología

Aunque muchas bacterias, virus, hongos y protozoarios pueden ser causa de neumonía extrahospitalaria, la mayor parte de los casos es secundaria a un número de microorganismos relativamente pequeño. En >50% de los casos, no se establece una causa específica.

- Los patógenos bacterianos habituales son *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, bacterias gramnegativas como *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*.
- Microorganismos atípicos: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* spp. y virus respiratorios (p. ej., virus de la gripe [influenza], adenovirus y virus sincicial respiratorio).
 - Un virus puede ser causante de hasta 18% de los casos de neumonía extrahospitalaria que requiere hospitalización.
 - Diez a 15% de los casos de neumonía extrahospitalaria son polimicrobianos e involucran una combinación de organismos típicos y atípicos.
- 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, y con frecuencia ocasiona empiemas importantes.

Epidemiología

La neumonía extrahospitalaria afecta a casi 4 millones de adultos cada año en Estados Unidos, 80% de ellos se tratan en forma ambulatoria. Dicho trastorno ocasiona 45 000 muertes al año y se asocia con un costo anual global de nueve a 10 billones de dólares.

- Las tasas de incidencia de neumonía extrahospitalaria son más altas en los extremos de la vida (p. ej., <4 años y >60 años).
- Los factores de riesgo para esta enfermedad incluyen alcoholismo, asma, inmunodepresión, institucionalización y edad ≥ 70 años (en comparación con 60 a 69 años).
- Muchos factores (p. ej., tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, colonización con *S. aureus* resistente a meticilina [MRSA], hospitalizaciones recientes o antibióticoterapia) repercuten sobre el tipo de microorganismos que se deben descartar como causa.

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 pero con otras pocas manifestaciones.
- La exploración física con frecuencia revela: taquipnea, frémito táctil aumentado o reducido, matidez o timpanismo a la percusión que refleja consolidación o líquido pleural, respectivamente; estertores, murmullo vesicular, frote pleural.

Diagnóstico

Son necesarias tanto la confirmación del diagnóstico como la valoración de la probable causa. A pesar de que no existen datos que demuestren que el tratamiento dirigido a un patógeno específico es superior al tratamiento empírico, un diagnóstico etiológico permite delimitar el esquema empírico, la identificación del organismo con implicaciones de seguridad pública (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis*, virus de la gripe y la vigilancia de las tendencias de susceptibilidad a antibióticos).

- Por lo general se necesita una *radiografía de tórax* para diferenciar la neumonía extrahospitalaria de otros trastornos, en particular porque la sensibilidad y la especificidad de los hallazgos de la exploración física para esta enfermedad sólo son del 58 y 67%, respectivamente.
 - La CT del tórax es útil en pacientes con sospecha de neumonía posobstructiva.
 - Algunos patrones radiográficos sugieren la causa; por ejemplo, la presencia de neumatoceles sugiere *S. aureus*.
- *Muestras de esputo*: la presencia de >25 leucocitos y <10 células epiteliales escamosas por campo de alto poder sugiere que la muestra es adecuada para cultivo. La sensibilidad de los cultivos de esputo es altamente variable; en casos de neumonía neumocócica bacteriémica demostrada, el rendimiento de cultivos positivos de muestras de esputo es ≤50%.
- 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 hepatopatía crónica 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.

TRATAMIENTO 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 (PSI): se adjudican puntos por la presencia de 20 variables, como la edad, las enfermedades concomitantes y una serie de anomalías 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 $\geq 30/\text{min}$ (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 141-1](#) 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 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 individuos con bacteriemia, infección metastásica, un microorganismo muy virulento y en la mayor parte de las infecciones graves, se necesita un régimen más prolongado.
- Por lo general, la fiebre y la leucocitosis desaparecen en dos a cuatro días. Los pacientes que no responden al tratamiento en el tercer día deben de ser valorados nuevamente, considerando diagnósticos alternos, resistencia del patógeno a los antibióticos y la posibilidad de haber administrado el fármaco equivocado.

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 poco común 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 metilina 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 el 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 anomalías radiográficas desaparecen en cuatro a 12 semanas. Estos pacientes deben recibir vacuna antigripal y antineumocócica, según sea apropiado.

NEUMONÍA RELACIONADA CON LAS INSTALACIONES DE ATENCIÓN DE LA SALUD (VÉASE TAMBIÉN EL CAP. 87)

■ NEUMONÍA ASOCIADA AL RESPIRADOR

Microbiología

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 al momento de la infección.

CUADRO 141-1 Antibioticoterapia empírica de la neumonía extrahospitalaria**Pacientes ambulatorios**

Previamente sanos y sin haber recibido antibióticos en los últimos tres meses

- Algún macrólido [claritromicina (500 mg VO c/12 h) o azitromicina (500 mg VO en una sola ocasión y luego 250 mg una vez al día)] **o**
- Doxiciclina (100 mg VO 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 VO una vez al día), gemifloxacina (320 mg VO una vez al día), levofloxacina (750 mg VO 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 VO c/12 h), cefuroxima (500 mg VO 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 VO o IV una vez al día), gemifloxacina (320 mg VO, una vez al día), levofloxacina (750 mg VO 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 VO (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^e [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 VO c/12 h) es otra opción en lugar del macrólido.

^b Concentración inhibitoria mínima >16 μ g/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.

Epidemiología, patogenia y manifestaciones clínica

La prevalencia de neumonía asociada al respirador es de seis a 52 casos por 100 pacientes, con la mayor razón de riesgos en los primeros cinco días de la ventilación mecánica.

- 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.
- La sintomatología es similar a la de otros tipos de neumonía.

Diagnóstico

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 las bacterias; entre más distal se obtiene la muestra en el árbol respiratorio, más específico será el resultado.

TRATAMIENTO

Neumonía asociada al respirador

- Véase el [cuadro 141-2](#) para obtener información sobre las opciones recomendadas para el tratamiento empírico de la neumonía vinculada con las instituciones de salud.
 - El tratamiento empírico incorrecto genera un mayor índice de mortalidad.
 - Cuando se identifica el microorganismo causal se debe modificar el tratamiento de amplio espectro.
 - Si ocurre mejoría clínica, por lo general, es evidente de las 48 a las 72 h del inicio del tratamiento antimicrobiano.
- No es raro que fracase el tratamiento en la neumonía asociada al respirador, en especial cuando participan microorganismos resistentes a múltiples fármacos; *Staphylococcus 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 mismo, 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 141-3](#) se enumeran las estrategias que son eficaces para prevenir la neumonía asociada al respirador.

■ 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.

■ BRONQUIECTASIAS

Etiología y epidemiología

La bronquiectasia es una dilatación irreversible de las vías respiratorias que incluye al pulmón de manera focal (debido a obstrucción) o difusa (por un proceso sistémico o infeccioso). Las bronquiectasias se pueden originar por causas infecciosas o no infecciosas.

CUADRO 141-2 Antibioticoterapia empírica para la neumonía nosocomial**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 fármacos1. 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)

- La epidemiología varía ampliamente con la etiología subyacente; en general la incidencia de bronquiectasias aumenta con la edad y es mayor en mujeres que en varones.
- Veinticinco a 50% de pacientes con bronquiectasias tiene enfermedad idiopática.

Patogenia

El mecanismo más ampliamente citado de las bronquiectasias infecciosas es la “hipótesis del ciclo vicioso”, en la que la susceptibilidad a la infección y la pobre depuración mucociliar dan como resultado la colonización microbiana del árbol bronquial. Los mecanismos propuestos para bronquiectasias no infecciosas incluyen reacciones mediadas de manera inmunitaria que dañan la pared bronquial y la distorsión del parénquima como resultado de la fibrosis pulmonar (p. ej., fibrosis posradiación o fibrosis pulmonar idiopática).

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con frecuencia tienen tos productiva persistente con la producción constante de esputo espeso y tenaz.

- La exploración física por lo general revela crepitaciones y sibilancias a la auscultación pulmonar y de manera ocasional hipocratismo digital.
- Las exacerbaciones agudas se asocian con producción aumentada de esputo purulento.

Diagnóstico

El diagnóstico de bronquiectasias se basa en la presentación clínica con hallazgos radiológicos consistentes, como “rieles de tranvía” en paralelo, el “signo del anillo de sello” (un área transversal de las vías respiratorias con un diámetro de al menos 1.5 veces el de los vasos adyacentes), falta de adelgazamiento bronquial, engrosamiento de la pared bronquial o quistes que surgen de la pared bronquial.

CUADRO 141-3 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 posprilórica; ^b evitar los residuos gástricos altos, procinéticos
Reproducción bacteriana excesiva en el estómago	Fármacos profilácticos que aumentan el pH gástrico; ^b descontaminación selectiva del aparato digestivo con antibióticos no absorbibles ^b
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; ^b 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.

TRATAMIENTO **Bronquiectasias**

El tratamiento de las bronquiectasias infecciosas está dirigido al control de la infección activa y a la mejoría en la eliminación de las secreciones y la higiene bronquial.

- El tratamiento para las exacerbaciones agudas es de siete a 10 días con antibióticos, dirigido al patógeno causal o sospechado; con frecuencia se aíslan *H. Influenzae* y *P. aeruginosa*.
- Para mejorar la eliminación de las secreciones, se pueden hidratar y administrar mucolíticos, utilizar la atomización de broncodilatadores y agentes hiperosmolares (p. ej., solución salina hipertónica) y la fisioterapia de tórax.
- Para pacientes con más de tres recurrencias al año, se ha propuesto el tratamiento antibiótico supresor para disminuir la carga microbiana y reducir la frecuencia de las exacerbaciones.
- En casos particulares, se debe considerar la cirugía (incluyendo el trasplante de pulmón).

■ ABSCESOS PULMONARES**Microbiología**

Los abscesos pulmonares (la infección del pulmón que da como resultado necrosis del parénquima pulmonar) son causados por una variedad de microorganismos. La causa depende, en parte, de las características del hospedador.

- Los pacientes previamente sanos están en riesgo de infección con bacterias (p. ej., *S. aureus*, *Streptococcus milleri*, *K. pneumoniae*, *Streptococcus* del grupo A) y parásitos (p. ej., *Entamoeba histolytica*, *Paragonimus westermani*, *Strongyloides stercoralis*).
- Los pacientes susceptibles a aspiración se encuentran en riesgo de infección con bacterias anaerobias; *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *F. necropharum* (lesiones embólicas); hongos endémicos y micobacterias.
- Los pacientes inmunocomprometidos son susceptibles a *M. tuberculosis*, *Nocardia asteroides*, *Rhodococcus equi*, *Legionella* spp., Enterobacterias, *Aspergillus* spp., y *Cryptococcus* spp.

Manifestaciones clínicas

Los abscesos pulmonares inespecíficos (que normalmente se presume se deben a organismos anaeróbicos) se manifiestan como una infección indolente con síntomas de fatiga, tos, producción de esputo, fiebre, pérdida de peso y anemia. Los pacientes pueden tener aliento maloliente o evidencia de infección periodontal con piorrea o gingivitis.

Diagnóstico

La CT de tórax es el estudio radiográfico preferido para delinear con precisión la lesión.

- Las muestras de esputo se cultivan para detectar bacterias aerobias pero no son confiables para cultivar bacterias anaerobias.
- Las muestras de líquido pleural o de lavado broncoalveolar pueden ser útiles si se procesan rápidamente y de manera apropiada para bacterias anaerobias.

TRATAMIENTO

Abscesos pulmonares

El tratamiento depende de la etiología presunta o establecida:

- La mayoría de las infecciones ocasionadas por bacterias anerobias se tratan al inicio con clindamicina (600 mg IV cada 6 h). Una alternativa es cualquier combinación de lactámico β con un inhibidor de lactamasas β .
- Una vez que el paciente se encuentra afebril y presenta mejoría clínica, es apropiada la transición de tratamiento parenteral a oral.
- A pesar de que la duración del tratamiento es arbitraria, se recomienda continuarlo vía oral hasta que los estudios de imagen muestren que las lesiones torácicas se han eliminado o han dejado una cicatriz pequeña estable.
- La fiebre que persiste por cinco a siete días después que se han iniciado los antibióticos, sugiere falla del tratamiento y la necesidad de excluir factores como obstrucción, empiema complicado y bacterias resistentes a antibióticos.
 - La mejoría clínica con disminución de la fiebre, por lo general ocurre en tres a cinco días, con desaparición de ésta en cinco a 10 días.
 - A los pacientes con fiebre que persiste por siete a 14 días, se les debe realizar broncoscopia u otros estudios diagnósticos para definir mejor los cambios anatómicos y los hallazgos microbiológicos.

Para una revisión más detallada, véase Mandell LA, Wunderink R: Neumonía, cap. 257, pág. 2130; y Baron MR, Bartlett JG: Bronquiectasias y absceso pulmonar, cap. 258, p. 2142 en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 142

Tromboembolia pulmonar
y trombosis venosa profunda

DEFINICIÓN Y EVOLUCIÓN NATURAL

El término tromboembolia venosa comprende la trombosis venosa profunda (DVT) y la tromboembolia pulmonar (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. Cerca de la mitad de los pacientes con DVT en las venas de las extremidades inferiores y de la pelvis, desarrollan tromboembolia pulmonar, que con frecuencia es asintomática. Los trombos aislados de la vena de la pantorrilla tienen mucho menor riesgo de PE. Aunque la trombosis venosa profunda clásica es secundaria a la formación de trombos en las extremidades inferiores y la pelvis, 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. En su forma más grave, el síndrome posflebítico ocasiona ulceración de la piel. La tromboembo-

lia 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 G20210A de la protrombina, 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, el cáncer, la obesidad, el tabaquismo, las cirugías, los traumatismos, el embarazo, 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, la tos o la hemoptisis, indican 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 ($<500 \mu\text{g/ml}$ por medio de enzoinmunoanálisis de adsorción) descarta, en esencia, la posibilidad de tromboembolia pulmonar en pacientes con probabilidad baja a moderada de PE, 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, una proteína cardiaca de unión de ácidos grasos, y de péptido natriurético encefálico aumenta el riesgo de complicaciones y mortalidad por tromboembolia pulmonar. El electrocardiograma revela S1Q3T3 en la tromboembolia pulmonar, pero con poca frecuencia.

Estudios de imagen

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 computarizada o a las imágenes por resonancia magnética para buscar trombosis venosas profundas. Rara vez se necesita una flebografía con medio de contraste. Cerca de la mitad de pacientes con tromboembolia pulmonar no tiene evidencia por imagen de trombosis venosa profunda.

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 computarizada 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. La ecocardiografía transesofágica se puede utilizar para identificar grandes tromboembolias pulmonares centrales cuando no es apropiada la CT de tórax con medio de contraste intravenoso (p. ej., en insuficiencia renal o alergia grave al medio de contraste). Con el advenimiento de la CT 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 142-1](#) 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.

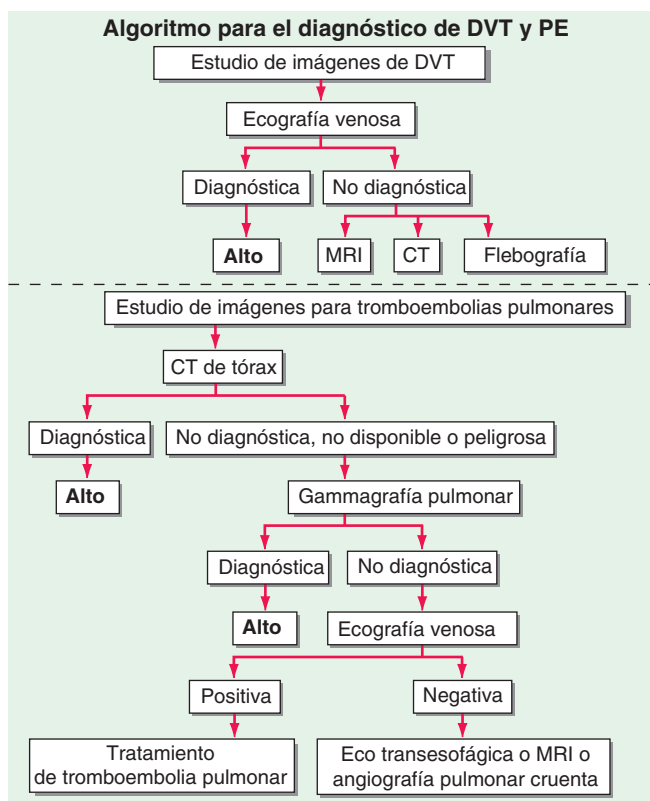


FIGURA 142-1 Estudios de imágenes útiles para el diagnóstico de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. Eco, ecocardiografía.

TRATAMIENTO 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 (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 dalteparina. 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 por peso corporal y en caso de insuficiencia renal. En pacientes con trombocitopenia inducida por heparina, se utilizan inhibidores directos de la trombina (p. ej., argatrobán, lepirudina o bivalirudina).

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 internacional normalizado (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 secundario 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. El factor de coagulación VIIa recombinante humano proporciona una opción no aprobada por la FDA para tratar hemorragias catastróficas por warfarina. 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. Los pacientes con alguno de estos padecimientos en situaciones de traumatismo, cirugía o hiperestrogenismo, tienen una tasa baja de recurrencia después de tres a seis meses de anticoagulación. Sin embargo, esta tasa es alta en pacientes con cáncer o con DVT o PE no provocada e idiopática, y se debe considerar anticoagulación prolongada. Si la DVT y la PE recurren, el anticoagulante se deberá prolongar durante toda la vida.

OTROS MÉTODOS TERAPÉUTICOS Si bien la anticoagulación constituye el principal tratamiento de las tromboembolias venosas se puede recurrir a otros métodos terapéuticos, basados en la estratificación de riesgos (fig. 142-2). Cuando la trombosis recurre a pesar de anticoagulación adecuada o si la hemorragia activa evita la anticoa-

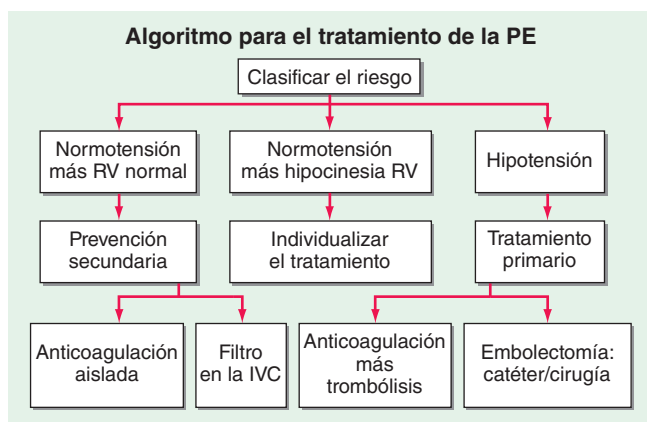


FIGURA 142-2 Tratamiento inmediato de la tromboembolia pulmonar; IVC, vena cava inferior; RV, ventrículo derecho.

gulación, se puede colocar un filtro en la vena cava inferior. En caso de tromboembolias pulmonares que ocasionan insuficiencia cardíaca derecha, 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 o con catéter.

Cuando un paciente con tromboembolia pulmonar manifiesta hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, se puede realizar cirugía (tromboendarterectomía pulmonar). No hay tratamiento efectivo para el síndrome posflebítico.

Para una revisión más detallada, véase Goldhaber SZ: Trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar, cap. 262, pág. 2170, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 143

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 143-1](#)). 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, carcinomatosis linfagítica). Una de las neumopatías intersticiales con reacción granulomatosa más frecuente es la sarcoidosis y se des-

CUADRO 143-1 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
Relacionadas con el tabaquismo	
Neumonía intersticial descamativa	
Bronquiolitis respiratoria asociada con neumopatía intersticial	
Granulomatosis de células de Langerhans (granulomatosis eosinófila del pulmón)	

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)
	Neumonías eosinófilas
Neumonía intersticial aguda (lesión alveolar difusa)	Linfangioleiomiomatosis
	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	

(continúa)

CUADRO 143-1 Categorías principales de neumopatía inflamatoria alveolar e intersticial (*Continuación*)

Respuesta pulmonar: granulomatosa

Causa conocida

Neumonitis por hipersensibilidad (polvos orgánicos)	Polvos inorgánicos: berilio, sílice

Causa desconocida

Sarcoidosis	Granulomatosis broncocéntrica
Vasculitis granulomatosas	Granulomatosis linfomatoide
Granulomatosis con poliangiítis (de Wegener), granulomatosis alérgica de Churg-Strauss	

cribe en el [capítulo 177](#). 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.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Estado de choque

Anamnesis. 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, la neumoconiosis 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, la neumonitis organizativa criptógena [(COP), también conocida como bronquiolititis obliterante con neumonía organizativa (*bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia*, BOOP)] y los síndromes de hemorragia alveolar. Los cuadros agudos son muy poco frecuentes, pero se observan de manera típica en casos de neumonía intersticial aguda, y también pueden ocurrir en 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 linfangeioiomatosis (LAM). El cansancio y la pérdida de peso son frecuentes en todas las neumopatías intersticiales. Los cuadros episódicos también son raros y predominan en la neumonía eosinófila, la neumonitis por hipersensibilidad y la COP.

La edad en que se manifiesta también ayuda al diagnóstico diferencial. La fibrosis pulmonar idiopática se manifiesta después de los 60 años, mientras que la neumopatía intersticial por sarcoidosis, 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 bronquiolititis 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, neumonitis por hipersensibilidad crónica y silicosis, se observan opacidades nodulares en la zona superior de los pulmones. La tomografía computarizada de tórax con 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.

Pruebas de función pulmonar. Las mediciones de la función pulmonar valoran el grado de afectación del pulmón en pacientes con neumopatías intersticiales. La mayoría de estas enfermedades produce un defecto restrictivo de la ventilación con disminución de la capacidad pulmonar total. El volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV₁) y la capacidad vital forzada (FVC) con frecuencia están disminuidos, pero la razón FEV₁/FVC por lo general se encuentra normal o aumentada. Comúnmente se observa disminución en la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLco). Las pruebas de ejercicio cardiopulmonar son útiles para detectar hipoxemia inducida por el ejercicio.

Examen hístico y celular. A menudo se necesita una biopsia pulmonar 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 y la neumonía eosinófila. Además, la broncoscopia ayuda al permitir excluir infecciones crónicas o carcinomatosis linfagítica. Sin embargo, para establecer un diagnóstico específico, 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 diseminadas, 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 neumonitis por hipersensibilidad o 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 ($Pao_2 < 55$ mmHg durante el reposo, durante el ejercicio o en ambas condiciones). 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 de esfuerzo 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 computarizada 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 inespecífica

Este padecimiento es un patrón histológico que puede observarse en enfermedades de tejido conjuntivo, neumonitis intersticial inducida por fármacos y en neumonitis por hipersensibilidad crónica. La neumopatía intersticial inespecífica es un proceso restrictivo subagudo con presentación similar a la fibrosis pulmonar idiopática. La CT de alta resolución muestra opacidades bilaterales en vidrio esmerilado, y las imágenes en panal de abeja no son frecuentes. A diferencia de la fibrosis pulmonar idiopática, los pacientes con neumonía intersticial inespecífica, tienen un buen pronóstico y en general responden bien al tratamiento con glucocorticoides sistémicos.

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 resulta 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 organizativa*. 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.

Neumonía intersticial descamativa y bronquiolitis respiratoria asociada a neumopatía intersticial

La neumopatía intersticial descamativa incluye la acumulación importante de macrófagos en los espacios intraalveolares con fibrosis mínima. Ésta se observa casi exclusivamente en fumadores y mejora al suspender el tabaquismo. La bronquiolitis respiratoria asociada con neumopatía intersticial es un subgrupo de la neumonía intersticial descamativa que incluye el engrosamiento de la pared bronquial, opacidades en vidrio esmerilado y el atrapamiento de aire en la CT de alta resolución; también mejora en la mayoría de los pacientes después de dejar de fumar.

Proteinosis alveolar pulmonar

La proteinosis alveolar pulmonar es una neumopatía difusa poco frecuente, que consiste en la acumulación de material lipoproteínico 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, tos 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 en sangre 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 con poliangeítis (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. Al inicio, la hemoptisis puede no ocurrir en un tercio de los casos. 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 CT de alta resolución revela opacidades nodulares que predominan en las zonas superiores y quistes de paredes delgadas, que son prácticamente diagnósticos. La principal acción terapéutica es suspender el tabaquismo.

Neumonitis por hipersensibilidad

Esta enfermedad es 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, malestar 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 cuantificar 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 (patrón restrictivo u obstructivo) y los estudios radiográficos (la CT de tórax con frecuencia muestra opacificación en vidrio esmerilado en las formas agudas y subagudas) que indican neumonitis por hipersensibilidad; el antecedente de haber estado expuesto a un antígeno reconocido, y la presencia de un anticuerpo 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 corticosteroides sistémicos.



Para una descripción más detallada, véase King TE Jr: Enfermedades pulmonares intersticiales, cap. 261, p. 2160; Gerke AK y Hunninghake GW: Neumonitis por hipersensibilidad e infiltrados pulmonares con eosinofilia, cap. 255, p. 2116, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 144

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 secundario a una mayor formación de líquido pleural en el intersticio pulmonar, pleura parietal o en la 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, infección viral y embolia pulmonar. En el [cuadro 144-1](#) aparece una lista más completa de las causas de los derrames pleurales tanto trasudativos como exudativos. En los derrames exudativos están indicados procedimientos diagnósticos adicionales para definir la causa de la enfermedad local.

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 $>66\%$ del límite superior normal o índice de LDH pleural/sérica >0.6 . Los derrames trasudativos no suelen llenar ninguno de estos criterios. Sin embargo, tales criterios identifican de manera errónea cerca de 25% de los trasudados o exudados. 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 144-1](#) se muestra un algoritmo para establecer la causa del derrame pleural.

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 cardíaca 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. La concentración en líquido pleural del fragmento amino terminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) $>1\ 500$ pg/ml sugiere fuertemente un derrame relacionado con insuficiencia cardíaca congestiva.

Derrame/empiema paraneumónico

Los derrames paraneumónicos son exudados que acompañan a una infección pulmonar bacteriana contigua, incluida la neumonía y los abscesos pulmonares.

En el caso de una infección pulmonar se puede demostrar líquido libre pleural con una radiografía de tórax en decúbito lateral, una CT de tórax o una ecografía. Si el líquido pleural es extremadamente purulento se le denomina empiema.

Quizá está indicado introducir una sonda pleural por toracostomía para el tratamiento de los derrames paraneumónicos en estas circunstancias (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 sacudado.

Cuando el drenaje por medio de la sonda no elimina por completo el líquido pleural se introduce un fármaco fibrinolítico (p. ej., activador del plasminógeno hístico 10 mg) por la sonda o bien se realiza una toracoscopía 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 examen citológico del líquido obtenido por toracocentesis es negativo, se realiza una tora-

CUADRO 144-1 Diagnóstico diferencial de los derrames pleurales**Derrames pleurales trasudativos**

1. Insuficiencia cardíaca 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. Viricas
 - 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 varices 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 con poliangeítis (de Wegener)
 - g. Síndrome de Churg-Strauss
6. Después de una cirugía de derivación arterial coronaria

(continúa)

CUADRO 144-1 Diagnóstico diferencial de los derrames pleurales (Continuación)**Derrames pleurales exudativos**

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
 - g. Dasatinib
13. Pulmón atrapado
14. Radioterapia
15. Síndrome posterior a lesión cardíaca
16. Hemotórax
17. Lesión iatrógena
18. Síndrome de hiperestimulación ovárica
19. Enfermedad pericárdica
20. Quilotórax

coscopia. La disnea disminuye con la toracocentesis terapéutica. Si el líquido pleural recurre se puede realizar entonces 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; otra opción es colocar un catéter permanente.

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. 142](#)). 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 e interferón γ . 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.

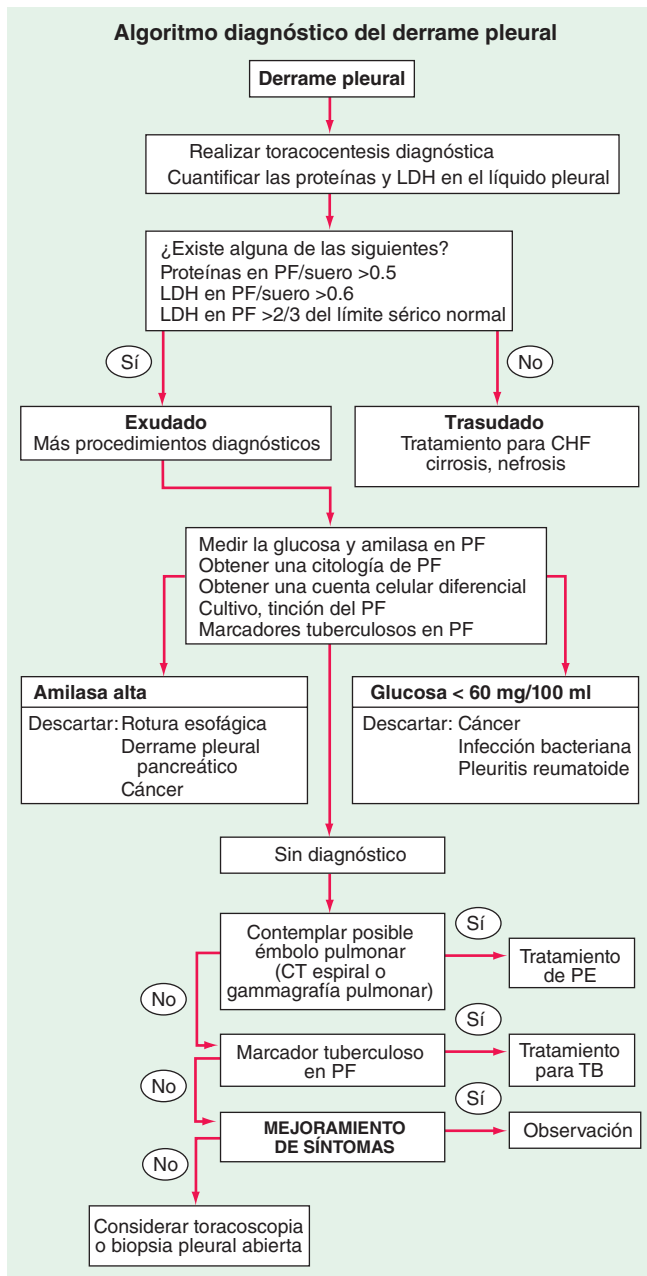


FIGURA 144-1 Estrategia para el diagnóstico de los derrames pleurales. CHF, insuficiencia cardíaca congestiva; CT, tomografía computarizada; LDH, deshidrogenasa de lactato; PE, embolia pulmonar; PF, líquido pleural; Tb, tuberculosis.

Derrames secundarios a infecciones virales

En casi 20% de los derrames exudativos no se establece el diagnóstico, y las infecciones virales pueden causar muchos de estos casos. Los derrames pleurales relacionados con infecciones virales se resuelven de manera espontánea.

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 (EPOC). Estos neumotórax casi siempre requieren una sonda pleural y se debe contemplar la posibilidad de realizar una pleurodesis, una toracoscopia o ambas (con abrasión pleural o administración de una sustancia esclerosante).

En el neumotórax traumático, resultado de lesiones penetrantes o no penetrantes, casi siempre es necesario colocar una sonda pleural. El neumotórax iatrógeno 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 en aquellos pacientes con gasto cardíaco reducido. El tratamiento a realizar 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 cardíaca con esternotomía media. El esófago se puede perforar de manera espontánea o iatrógena. 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.

Tumores del mediastino

Los compartimientos anterior, medio y posterior del mediastino alojan diversos tipos de tumores. Los más frecuentes en el mediastino anterior son los timomas, linfomas, teratomas y lesiones tiroideas. En el mediastino medio se observan tumores vasculares, ganglios linfáticos hipertróficos (p. ej., por cáncer metastásico o granulomatosis) y quistes broncogénicos o pleuropericárdicos. En el mediastino posterior destacan los tumores neurogénicos, los quistes gastroentéricos y los divertículos esofágicos.

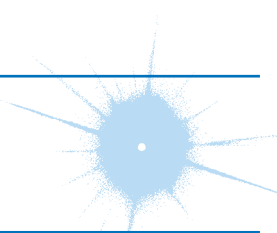
La CT es en extremo útil para valorar las tumoraciones mediastínicas. Los estudios con bario ayudan a valorar los tumores del mediastino posterior. Casi siempre se necesita una biopsia para diagnosticar un tumor mediastínico; algunas opciones son biopsia con aguja (p. ej., por vía percutánea o por broncoscopia), mediastinoscopia o toracoscopia.



Para una revisión más detallada, véase Light RW: Trastornos de la pleura y el mediastino, cap. 263, p. 2178, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 145**Trastornos de la ventilación****DEFINICIÓN**

Los trastornos ventilatorios, caracterizados por alteraciones en la PaCO_2 , incluyen a las alteraciones en la producción de CO_2 , ventilación minuto o del espacio muerto del aparato respiratorio. Muchas enfermedades ocasionan elevaciones agudas en la producción de CO_2 ; los trastornos crónicos ventilatorios se relacionan con una fracción del espacio muerto o con la ventilación minuto inadecuadas.



HIPOVENTILACIÓN

■ ETIOLOGÍA

La hipoventilación crónica es el resultado de enfermedad del parénquima pulmonar, anomalías de la pared torácica (p. ej., cifoescoliosis grave), trastornos de la respiración durante el sueño, enfermedades neuromusculares y dinámica respiratoria anormal. El síndrome de hipoventilación-obesidad comprende un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m², trastornos de la respiración durante el sueño (por lo general, apnea obstructiva del sueño); $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg y $\text{PaO}_2 < 70$ mmHg. El síndrome de hipoventilación central es un trastorno poco frecuente que comprende una alteración de la respuesta respiratoria normal a la hipoxemia, a la hipercapnia o a ambas.

■ VALORACIÓN CLÍNICA

Los síntomas principales de hipoventilación incluyen la disnea durante el esfuerzo, ortopnea, somnolencia diurna, cefalea matutina y ansiedad. Las enfermedades del parénquima pulmonar, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la neumopatía intersticial, con frecuencia presentan disnea y tos. Los trastornos de la respiración durante el sueño cursan con somnolencia diurna, ronquidos y sueño fragmentado. La ortopnea es frecuente en trastornos neuromusculares, aunque la debilidad de las extremidades o de otros grupos musculares por lo general precede a la debilidad muscular del aparato respiratorio. La hipoventilación relacionada con trastornos neuromusculares o de la pared torácica evoluciona de hipoventilación asintomática nocturna, hasta hipercapnia en el día. El uso crónico de narcóticos y el hipotiroidismo ocasionan disminución en actividad respiratoria.

La exploración física, los estudios radiográficos de tórax (radiografía y posiblemente CT) y las pruebas de función pulmonar ponen de manifiesto la mayoría de las causas de hipoventilación secundarias al parénquima pulmonar o a la pared torácica. La medición de las presiones inspiratoria y espiratoria máximas, permite evaluar la fuerza de los músculos respiratorios. Se debe considerar a la polisomnografía para evaluar la apnea obstructiva del sueño.

Las alteraciones de la actividad respiratoria se pueden presentar en pacientes que tienen hipercapnia con función pulmonar normal, fuerza de los músculos respiratorios y diferencia de la PO_2 alveolar-arterial normales, y se demuestran con polisomnografía. Los datos de laboratorio incluyen PaCO_2 aumentada, y con frecuencia también PaO_2 disminuida. En la hipoventilación crónica se observa aumento compensatorio de las concentraciones de bicarbonato en plasma y pH normal. Finalmente, se desarrolla hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*. En el síndrome de hipoventilación central, la hipercapnia empeora de manera importante durante el sueño.

TRATAMIENTO Hipoventilación

En todas las formas de hipoventilación, se administra oxígeno complementario para corregir la hipoxemia. La hipoventilación-obesidad se trata con disminución del peso y presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) durante el sueño. Algunos pacientes pueden necesitar de presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias (BiPAP).

La ventilación sin penetración corporal con presión positiva durante el sueño proporciona apoyo ventilatorio y trata a la apnea del sueño asociada con trastornos neuromusculares y de la pared torácica e hipoventilación central. Con frecuencia se necesita de apoyo ventilatorio mecánico de tiempo completo en los trastornos neuromusculares progresivos.

Los pacientes con trastornos de la actividad respiratoria se pueden beneficiar con un marcapasos del nervio frénico.

HIPERVENTILACIÓN

■ ETIOLOGÍA

La hiperventilación es ocasionada por la ventilación excesiva de necesidades basadas en la producción de CO_2 , ocasionando una PaCO_2 disminuida. Aunque la ansiedad puede contribuir al inicio y la evolución de la hiperventilación, ésta no siempre se relaciona con la ansiedad. La hiperventilación puede preceder a enfermedades sistémicas como la cetoacidosis diabética.

■ VALORACIÓN CLÍNICA

Los síntomas de la hiperventilación crónica comprenden disnea, parestesias, cefalea, tetania y dolor torácico atípico. Los datos de laboratorio de hiperventilación crónica incluyen PaCO_2 reducida, pero con concentraciones disminuidas de bicarbonato en suero y pH casi normal en el análisis de gases de sangre arterial.

TRATAMIENTO

Hiperventilación

El tratamiento de la hiperventilación crónica es problemático. Es de utilidad la identificación de los factores desencadenantes y exclusión de diagnósticos alternativos.



Para una revisión más detallada, véase McConville JF, Solway J: Trastornos de la ventilación, cap. 264, pág. 2182, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 146

Apnea del sueño

■ DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

La apnea del sueño se define por la presencia de al menos cinco episodios de apnea por hora (interrupción del flujo de aire durante más de 10 s), de hipopnea (reducción del flujo de aire de al menos el 50% de los valores basales durante ≥ 10 s) o de ambas. El síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (OSAHS) es la causa médica más frecuente de somnolencia diurna. Este síndrome se debe a la oclusión de las vías respiratorias superiores durante la inspiración, marcada por breves despertares que terminan en episodios de apnea. Los factores de riesgo para OSAHS son la obesidad y las deformidades de la mandíbula (retrognatia) o del maxilar (acortamiento). El hipotiroidismo y la acromegalia son enfermedades sistémicas asociadas con OSAHS.

La apnea central del sueño (CSA) se caracteriza por pausas respiratorias durante el sueño relacionadas con la ausencia de esfuerzo respiratorio. La CSA se observa frecuentemente en pacientes con insuficiencia cardíaca o apoplejía; la CSA es poco común.

■ VALORACIÓN CLÍNICA

Los síntomas de OSAHS incluyen somnolencia diurna, deterioro del rendimiento cognitivo y de las habilidades para la conducción, asfixia nocturna, nicturia y disminución de la

libido. Las personas que duermen cerca de los pacientes con frecuencia refieren ronquidos intensos. La depresión y la hipertensión se asocian con OSAHS, y el riesgo de enfermedad cardiovascular puede estar aumentado. El diagnóstico diferencial del OSAHS comprende a la cantidad insuficiente de sueño, la somnolencia relacionada con el cambio de trabajo, la depresión, el efecto de fármacos (tanto estimulantes como sedantes), narcolepsia y la hipersomnolencia idiopática.

La gravedad de la somnolencia se valora mediante las puntuaciones de somnolencia de Epworth, sin embargo, algunos pacientes que no se quedan dormidos en momentos inapropiados pueden pasarse por alto con este cuestionario. Es muy útil obtener los antecedentes de sueño a partir de la pareja del paciente. La somnolencia diurna puede verse en la apnea central del sueño y en el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño.

La exploración física debe incluir la evaluación del índice de masa corporal, la estructura de las vías respiratorias superiores y de la mandíbula, y la presión sanguínea. La acromegalia y el hipotiroidismo son enfermedades sistémicas potencialmente relacionadas.

Las pruebas diagnósticas con frecuencia incluyen polisomnografía en un laboratorio de sueño. Sin embargo, los estudios limitados de sueño sin vigilancia neurofisiológica pueden ser útiles como estudios iniciales. La somnolencia diurna importante con un estudio inicial limitado negativo debe de continuarse con una polisomnografía completa. Muchos eventos de apnea considerados previamente como apneas centrales en los estudios polisomnográficos, pueden haber sido eventos obstructivos a pesar de la falta de movimiento toracoabdominal.

TRATAMIENTO Apnea del sueño

Los pacientes con somnolencia diurna importante y >15 eventos de apnea, hipopnea o ambos por hora, se benefician del tratamiento; los beneficios son menos evidentes con grados mas leves de OSAHS. Se debe intentar disminuir el peso en los pacientes obesos, limitar el consumo de alcohol y retirar con cuidado los sedantes.

El tratamiento principal del síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño es presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP). Es importante seleccionar un cómodo sistema de máscara para liberar y dosificar la cantidad apropiada de CPAP. El secado de las vías respiratorias relacionado con la CPAP puede reducirse incluyendo un componente de humidificación térmico en el sistema CPAP. El tratamiento alternativo del síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño incluye un dispositivo de posicionamiento mandibular (dental), que sostiene la mandíbula y la lengua para ampliar las vías respiratorias faríngeas. Distintos tipos de cirugías se han utilizado en esta enfermedad, incluyendo la cirugía bariátrica en pacientes obesos, la amigdalectomía, la cirugía para adelantar la mandíbula y la cirugía faríngea. La traqueostomía es curativa debido a que rodea el sitio de obstrucción de las vías respiratorias superiores. Ningún fármaco se ha aprobado para reducir los episodios de apnea; sin embargo, el modafinilo puede disminuir la somnolencia.

El tratamiento de la apnea central del sueño incluye el manejo de cualquier condición predisponente, como la insuficiencia cardíaca congestiva. La CPAP puede ser efectiva en algunos pacientes con apnea central del sueño.



Para una descripción más detallada, véase Douglas NJ: Apnea durante el sueño, cap. 265, pág. 2186, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 147

Estudio del paciente con nefropatía

El estudio de las nefropatías empieza al reconocer un síndrome específico con base en datos, como presencia o ausencia de hiperazoemia, proteinuria, hipertensión, edema, examen general de orina anormal, trastornos electrolíticos, volúmenes urinarios alterados o infección (cuadro 147-1).

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA (CAP. 148)

Este síndrome clínico se caracteriza por una reducción rápida y pronunciada en la tasa de filtración glomerular (GFR) (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 hiperpotasemia, hiponatremia y acidosis. Algunas causas son isquemia; lesión renal por fármacos, toxinas o pigmentos endógenos; septicemia; nefropatía vascular grave; glomerulonefritis (GN); nefritis intersticial, en especial de tipo alérgico intersticial por fármacos; microangiopatía trombótica o entidades patológicas 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 datos de la biopsia renal y la fisiopatología: 1) por complejos inmunitarios, por ejemplo, en el lupus eritematoso sistémico (SLE); 2) “pauciinmunitaria”, con anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos (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 y otros); 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 SLE 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 análisis general de orina revela hematuria, proteinuria y cilindros de eritrocitos; sin embargo, aunque estos últimos son sumamente específicos para glomerulonefritis, no constituyen un dato en particular sensible.

Glomerulonefritis aguda (cap. 152)

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.

CUADRO 147-1 Base de datos clínicos y de laboratorio inicial para definir los principales síndromes en nefrología

Síndromes	Claves importantes para el diagnóstico	Datos frecuentes
Insuficiencia renal aguda o de rápida progresión	Anuria Oliguria Descenso reciente comprobado de la GFR	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 >3 meses Síntomas o signos de uremia Riñones ecógenos y pequeños en la ecografía Anemia, hiperparatiroidismo	Hematuria, proteinuria Edema, hipertensión Hiperpotasemia, acidosis, hipocalcemia, anemia
Síndrome nefrótico	Proteinuria >3.5 g/1.73 m ² /24 h Hipoalbuminemia Hiperlipidemia Lipiduria	Edema
Anomalías 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 electrolitos (Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , fosfato o Ca ²⁺) o de los solutos (glucosa, ácido úrico, aminoácidos) Poliuria, nicturia	Hematuria Proteinuria “tubular” Enuresis Desequilibrio electrolítico o acidobásico

(continúa)

CUADRO 147-1 Base de datos clínicos y de laboratorio inicial para definir los principales síndromes en nefrología (*Continuación*)

Síndromes	Claves importantes para el diagnóstico	Datos frecuentes
	Signos o síntomas de osteodistrofia renal	
	Anomalías renales estructurales, por ejemplo, quistes	
Hipertensión	Hipertensión sistólica o diastólica	Proteinuria moderada Hiperazoemia
Nefrolitiasis	Antecedente de eliminación o extracción de cálculos	Hematuria Piuria
	Antecedente de un cálculo evidente en una radiografía	Polaquiuria, necesidad imperiosa de orinar
	Cólico renal	
Obstrucción urinaria	Hiperazoemia, oliguria, anuria	Hematuria
	Poliuria, nicturia, retención urinaria	Piuria
	Salida más lenta del chorro de orina	Enuresis, disuria
	Próstata hipertrófica, riñones hipertróficos	
	Hipersensibilidad en ambas fosas renales, vejiga llena después de orinar	

Abreviatura: GFR, tasa de filtración glomerular.

Fuente: Modificado de FL Coe, BM Brenner: HPIM-14.

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 trastorno glomerular es aislado. Casi siempre aparece hematuria, proteinuria y piuria y la presencia de cilindruria confirma el diagnóstico. En determinados padecimientos, el complemento sérico disminuye.

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (CAP. 149)

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 GFR desciende ~10 o 15% de lo normal. Algunas veces se acompaña de hipertensión desde el principio. Después, aparecen anorexia, náusea, vómito, disgeusia, insomnio, adelgazamiento, debilidad, parestesia, hemorragia, serositis, anemia, acidosis, hipocalcemia, hiperfosfatemia e hiperpotasemia. 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, hipocalcemia, 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. 152)

Se define como la presencia de albuminuria abundante (>3.5 g/día en el adulto) con o sin edema, hipoalbuminemia, hiperlipidemia y diversos grados de insuficiencia renal. Puede ser idiopática o por fármacos, infecciones, neoplasias o enfermedades de órganos y sistemas múltiples o hereditarios. Algunas complicaciones son edema pronunciado, episodios tromboembólicos, infección y desnutrición proteínica.

ANOMALÍAS 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 consecutiva 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 cardíaca congestiva (CHF) o postura erguida. Algunas causas renales son nefropatía diabética incipiente, amiloidosis u otras causas de glomerulopatía. La *piuria* es originada por infección de las vías urinarias (UTI), nefritis intersticial, glomerulonefritis o rechazo a un trasplante renal. La piuria “estéril” tal vez sea consecutiva al tratamiento antimicrobiano de una infección urinaria, tratamiento con ciclofosfamida, embarazo, traumatismo genitourinario, prostatitis, cistouretritis, tuberculosis y otras infecciones micobacterianas y micosis.

INFECCIÓN URINARIA (CAP. 154)

Por lo general, ésta se define como la presencia $>10^5$ bacterias por mililitro de orina. Cuando la cantidad está entre 10^2 y 10^5 /ml, significa que existe infección pero casi siempre se debe a que 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. La prostatitis, la uretritis y la 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 septicemia, sobre todo en personas de edad avanzada e individuos internados en instituciones.

DEFECTOS TUBULARES RENALES (CAP. 153)

Por lo general, éstos son hereditarios y comprenden malformaciones anatómicas (poliquistosis renal, quistes medulares, riñón esponjoso medular) identificadas durante la valoración de la hematuria, dolor en la fosa renal e infección o insuficiencia renal de causa desconocida. También puede haber defectos aislados o generalizados del transporte tubular de sal, solutos, ácido y agua. El síndrome de Fanconi se caracteriza por anomalías múltiples en el transporte tubular proximal de solutos; algunas características importantes son aminoaciduria generalizada, glucosuria con una glucemia normal y fosfatúria. Otras veces, el síndrome de Fanconi incluye acidosis tubular renal proximal, hipouricemia, hipopotasemia, poliuria, hipovitaminosis D e hipocalcemia, 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 hipopotasémica hereditaria suele originarse de alteraciones 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 nefrótica y la acidosis tubular renal son consecutivas a alteraciones en el transporte de agua y ácido en el túbulo renal, respectivamente; en ambas, se observa una modalidad hereditaria y otra adquirida. El litio, prescrito para trastorno bipolar y otras enfermedades psiquiátricas relacionadas, es una causa muy frecuente de diabetes insípida nefrótica adquirida.

HIPERTENSIÓN (CAP. 126)

Alrededor de 20% de la población adulta de Estados Unidos tiene una presión arterial >140/90 mmHg; si no se regula, constituye una causa importante de apoplejía, infarto del miocardio y CHF y contribuye con la aparición de insuficiencia renal. Por lo general, la hipertensión es asintomática hasta que aparecen datos cardíacos, 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 los 45 años de edad. La hipertensión secundaria se diagnostica por lo general en los contextos clínicos siguientes: 1) hipertensión grave o resistente; 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 <30 años de edad con antecedentes hereditarios negativos. Ciertos datos clínicos sugieren la causa específica. La hipopotasemia sugiere hipertensión renovascular o hiperaldosteronismo primario; el feocromocitoma se acompaña de hipertensión paroxística con cefalea, diaforesis y palpitaciones.

NEFROLITIASIS (CAP. 156)

Se acompaña de dolor tipo cólico, UTI, hematuria, disuria o piuria inexplicable. Es frecuente que se observen cálculos en las radiografías sistemáticas de riñones, uréteres y vejiga (KUB). Sin embargo, la tomografía computarizada (CT) helicoidal sin medio de contraste con cortes de 5 mm hace posible 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 eliminación urinaria reducida de citrato. Los cálculos coraliformes son piedras grandes, ramificadas y radioopacas dentro de las pelvis renales originados por infecciones recurrentes. Los cálculos de ácido úrico son radiolúcidos. El análisis general de orina revela hematuria, piuria o cristales patológicos.

OBSTRUCCIÓN URINARIA (CAP. 157)

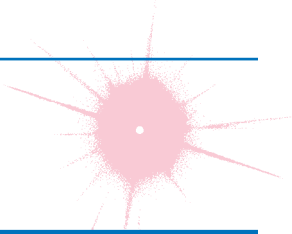
Provoca diversos síntomas según la causa de fondo, si es aguda o crónica, unilateral o bilateral, completa o parcial. Constituye una causa importante y reversible de insuficiencia renal inexplicable. La obstrucción de las vías urinarias superiores es silenciosa o produce dolor en la fosa renal, hematuria 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, hiperpotasemia e hipertensión. En la exploración física, en ocasiones se identifica una tumoración suprapúbica o en la fosa renal; la vejiga hipertrofica y obstruida suele propiciar matidez a la percusión. El aumento del volumen urinario residual posterior a la micción puede confirmarse con una exploración vesical portátil o por ecografía.



Para una revisión más detallada véase: Parte 13: Trastornos renales y de vías urinarias, p. 2279, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 148

Insuficiencia renal aguda



DEFINICIÓN

La insuficiencia renal aguda (ARF) o lesión renal aguda (AKI) se define por la concentración de creatinina (Cr) sérica elevada (por lo general, un incremento relativo de 50% o un aumento absoluto de 44 a 88 $\mu\text{mol/L}$ [0.5 a 1.0 mg/100 ml]), que ocurre en ~5 a 7% de los pacientes hospitalizados. La ARF incrementa de modo considerable la mortalidad y la morbilidad hospitalarias. En algunas circunstancias clínicas, es posible anticipar la AKI (p. ej., después de realizar un estudio radiográfico con medio de contraste o una intervención quirúrgica mayor) y no se cuenta con 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 AKI son la hipovolemia y los fármacos que interfieren con la perfusión renal o la filtración glomerular (antiinflamatorios no esteroideos [NSAID], inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ACE] y antagonistas de los receptores de angiotensina).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La separación en tres categorías (insuficiencia prerrenal, renal intrínseca y posrenal) es de gran utilidad clínica ([cuadro 148-1](#)). La *insuficiencia prerrenal* es más frecuente en los pacientes hospitalizados. Algunas veces es consecutiva 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 cardíaca congestiva (CHF) (por reducción del gasto cardíaco 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 $<54 \text{ g/L}$ [$<5.4 \text{ g/100 ml}$]) y nefropatía vascular (por estenosis fija a nivel de la arteria renal principal o de una rama grande). Algunos fármacos reducen la perfusión renal, principalmente los NSAID. Los inhibidores de la ACE y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II reducen la filtración glomerular, pero no tienden a disminuir 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 (ATN). Otras veces la ATN intrahospitalaria se debe a un episodio isquémico definido o al contacto con una

CUADRO 148-1 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 cardíaca congestiva
- Gasto bajo con disfunción sistólica
- “Gasto alto” (p. ej., anemia, tirotoxicosis)
- Cirrosis hepática
- Hipoproteinemia pronunciada

Nefropatía vascular**Fármacos**

- NSAID, ciclosporina, inhibidores de la ACE, ARB, cisplatino, aminoglucósidos

Otros

- Hipercalcemia, “tercer espacio” (p. ej., pancreatitis, respuesta inflamatoria sistémica), síndrome hepatorenal

Intrínsecas**Necrosis tubular aguda (ATN)**

- Hipotensión o estado de choque, hiperozoemia prerrenal prolongada, síndrome de septicemia posquirúrgica, 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 contra GBM; aislada o con trastorno pulmonar (síndrome de Goodpasture)
 3. Por complejos inmunitarios
- Endocarditis bacteriana subaguda, SLE, 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 antifosfolípidos, preeclampsia

CUADRO 148-1 Principales causas de insuficiencia renal aguda (Continuación)**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

ACE, enzima convertidora de angiotensina; ANCA, anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos; ARB, antagonistas de los receptores de angiotensina; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; PAN, poliarteritis nudosa; GBM, membrana glomerular basal.

substancia tóxica (p. ej., tratamiento con aminoglucósidos). En otros casos, el paciente es hospitalizado con ATN relacionada con rabdomiólisis; algunos factores predisponentes frecuentes son alcoholismo, hipopotasemia 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 NSAID. Los medios de contraste radiográfico originan AKI en los sujetos con nefropatía previa. El riesgo es mucho mayor en los diabéticos con insuficiencia renal crónica. La angiografía coronaria, otros procedimientos vasculares, los trombolíticos y los anticoagulantes pueden provocar ateroembolias, que causan AKI 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. 152](#)) y las microangiopatías trombóticas ([cap. 155](#)). Desde el punto de vista clínico, estas últimas se subdividen en una variedad limitada al riñón (p. ej., síndrome hemolítico urémico [HUS] por *E. coli*) y una modalidad generalizada (p. ej., púrpura trombocitopénica trombótica [TTP]). Diversos fármacos generan microangiopatías trombóticas, como los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolímus), quinina, antiplaquetarios (p. ej., ticlopidina) y fármacos utilizados en la quimioterapia (p. ej., mitomicina C y gemcitabina). Algunos trastornos importantes relacionados con TTP incluyen sida, trasplante de médula ósea, lupus eritematoso sistémico (SLE) y síndrome 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 generar una obstrucción más proximal.

CARACTERÍSTICAS Y ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA

Todos los pacientes con insuficiencia renal aguda manifiestan algún grado de hiperazotemia (aumento del nitrógeno ureico sanguíneo [BUN] y de la creatinina). Las demás características clínicas dependen de la causa de la nefropatía. Los pacientes con hiperazotemia

prerrenal por hipovolemia, casi siempre presentan hipotensión ortostática, taquicardia, reducción del pulso venoso yugular y mucosas secas. Los enfermos con hiperazoemia prerrenal y CHF, distensión yugular, galope de S_3 y edemas periférico y pulmonar. Por tanto, la exploración física es crucial en la investigación de los pacientes con AKI prerrenal. En general, la relación BUN/Cr tiende a ser elevada ($>20:1$), más en caso de hipovolemia y CHF que con cirrosis. En los estados prerrenales no cirróticos (por aumento 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 hepatorenal) y excreción fraccionaria de sodio (FE_{Na}) $<1\%$ (cuadro 148-2). El análisis 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 SLE, 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

CUADRO 148-2 Índices urinarios diagnósticos para distinguir entre hiperazoemia prerrenal e hiperazoemia renal intrínseca

Índices diagnósticos	Datos 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	$<10-15$
Índice de insuficiencia renal $U_{Na}/U_{Cr}/P_{Cr}$	<1	>1
Sedimento urinario	Cilindros hialinos	Cilindros granulares de color pardo lodoso

^a Los índices más sensibles.

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.

Goodpasture), artralgias y artritis (vasculitis o SLE), serositis (SLE) y sinusitis inexplicable (vasculitis). El análisis químico de la orina es idéntico al de los pacientes con insuficiencia prerrenal; de hecho, algunos sujetos 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 análisis 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 NSAID, que se acompaña de proteinuria por la lesión glomerular de cambios mínimos concomitantes. El análisis general de orina revela hematuria y piuria. En la nefritis intersticial alérgica, el dato típico en el sedimento es el predominio (>10%) de eosinófilos urinarios con tinción de Wright o de Hansel; no obstante, puede haber aumento de los eosinófilos urinarios por varias causas más de AKI. También es posible que haya cilindros de leucocitos, sobre todo en casos de pielonefritis.

El examen general de orina de los pacientes con ATN isquémica o tóxica contiene de manera característica cilindros granulares pigmentados de color “pardo lodoso” y cilindros con células epiteliales tubulares; las células epiteliales tubulares libres también podrían verse. 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 rhabdomiólisis) puede ser <1%, al igual que en los sujetos con trastornos “prerrenales” de fondo, como CHF o cirrosis.

Por lo general, los pacientes con *insuficiencia posrenal aguda* por obstrucción urinaria se encuentran menos graves que aquellos con insuficiencia prerrenal o intrínseca y el cuadro clínico a menudo se retrasa hasta que la hiperazoemia es avanzada ($BUN >54 \mu\text{mol/L}$ [$150 \text{ mg}/100 \text{ ml}$], $Cr >1\,060$ a $1\,325 \mu\text{mol/L}$ [12 a $15 \text{ mg}/100 \text{ ml}$]). Una deficiencia concomitante de la capacidad para concentrar la orina suele “proteger” al paciente de las complicaciones por sobrecarga de volumen. Los electrolitos urinarios revelan una $FE_{Na} >1\%$ y el análisis 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 AKI posrenal presenta obstrucción del sistema colector urinario (p. ej., dilatación de los uréteres y de los cálculos); se observan resultados negativos falsos 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.

TRATAMIENTO 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, hay una rápida corrección de la AKI después de la administración de líquidos IV para aumentar el volumen. El mismo tratamiento en los sujetos con insuficiencia prerrenal por CHF puede ser contraproducente; en este caso, se debe eliminar la causa de fondo con vasodilatadores e inotrópicos.

Hay relativamente pocas causas renales intrínsecas de AKI para las que existe un tratamiento seguro y eficaz. La glomerulonefritis por vasculitis o SLE responde a dosis elevadas de glucocorticoides y citotóxicos (p. ej., ciclofosfamida); en otras circunstancias, son útiles la plasmáferesis y el intercambio de plasma (p. ej., síndrome de

Goodpasture y HUS/TTP, respectivamente). Es posible que sea suficiente administrar antibióticos para el tratamiento de la AKI 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 la anomalía 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 otras situaciones se deben utilizar 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 AKI adquirida dentro y fuera del hospital se resuelve con medidas complementarias, tiempo y paciencia. Cuando la AKI no pre-renal persiste o avanza, se debe contemplar la posibilidad de realizar diálisis. Las indicaciones tradicionales para llevar a cabo diálisis (sobrecarga de volumen que no responde al uso de diuréticos; hiperpotasemia; 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 tanto, anticipando estas complicaciones, se lleva a cabo la diálisis. Otra indicación para efectuar diálisis es la incapacidad para proporcionar los líquidos necesarios para los antibióticos, inotrópicos y otros fármacos o nutrición o ambos.

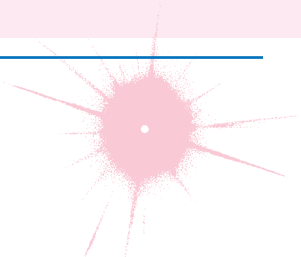
Las opciones para la diálisis en la AKI son: 1) hemodiálisis intermitente (IHD); 2) diálisis peritoneal (PD), y 3) tratamiento de sustitución continua de la función renal (CRRT, esto es, hemodiafiltración arteriovenosa o venovenosa continua). La mayoría de los pacientes recibe hemodiálisis intermitente. 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 AKI (los riesgos son la infección por la inserción del catéter intraperitoneal y las alteraciones respiratorias por la distensión abdominal). En algunos centros, se prefiere el CRRT únicamente para los pacientes que no toleran la IHD, 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, en las cuales no se está usando el CRRT se pueden usar técnicas híbridas de hemodiálisis, como diálisis lenta de poca eficiencia (SLED).



Para una revisión más detallada véase: Liu KD, Chertow GM: Diálisis en el tratamiento de la insuficiencia renal, cap. 281, p. 2322, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 149

Nefropatía crónica y uremia



EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la nefropatía crónica (CKD), 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 en etapa terminal (ESRD), que hoy día es $\geq 500\,000$ 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 tasa de filtración glomerular (GFR) es moderada (nefropatía crónica en estadio 3, 30 a 59 ml/min por 1.73 m^2) (cuadro 52-1), grave (CKD en estadio 4, 15 a 29 ml/min por 1.73 m^2) o “nefropatía en etapa terminal” (CKD en estadio 5, <15 ml/min por 1.73 m^2). Cuando la GFR es <10 ml/min por 1.73 m^2 , casi siempre se requiere diálisis para reducir los síntomas de uremia. Las principales causas de CKD se presentan en el [cuadro 149-1](#).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El primer paso para el diagnóstico diferencial de la CKD 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, la cual se utiliza para medir el tamaño de los riñones. En general, los riñones que han reducido de tamaño (<10 a 11.5 cm , según la talla corporal) tienen más probabilidades de presentar un trastorno crónico. La hipotrofia renal, aunque es un tanto específica (con pocos casos positivos falsos), constituye sólo un indicador moderadamente sensible de CKD, esto es, hay 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

CUADRO 149-1 Causas frecuentes de nefropatía crónica

Nefropatía diabética
Nefroesclerosis hipertensiva ^a
Glomerulonefritis
Nefropatía vascular (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.

algunos padecimientos infiltrativos, como el mieloma múltiple, se acompañan de hipertrofia renal, no obstante su larga duración. La biopsia renal rara vez se realiza en los pacientes con nefropatía crónica, pero constituye un método más confiable para comprobar la cronicidad; el predominio de glomeruloesclerosis o fibrosis intersticial significa que se trata de un trastorno crónico. La hiperfosfatemia y otras alteraciones metabólicas no constituyen indicadores confiables para distinguir la nefropatía aguda de la crónica.

Una vez establecida la duración, se pueden utilizar diversos datos de la exploración física, los análisis y la valoración del sedimento urinario para establecer la causa. La anamnesis detallada permitirá identificar otras enfermedades concomitantes importantes, como diabetes, VIH o vasculopatía 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, los antecedentes laborales revelan el contacto con ciertas sustancias tóxicas ambientales o con fármacos (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 anamnesis y la exploración física también ofrecen datos importantes sobre la magnitud de la enfermedad. Las excoriaciones (prurito urémico), la palidez (anemia), la atrofia muscular y un hedor a nitrógeno constituyen signos de nefropatía crónica avanzada, al igual que la pericarditis, la pleuritis y el asterixis son complicaciones especialmente inquietantes que casi siempre sugieren el inicio de la diálisis.

Datos de laboratorio

Por lo general, los datos de las pruebas de laboratorio séricas y urinarias aportan información adicional, útil para determinar la causa y la gravedad de la CKD; los análisis en serie muestran el ritmo de progresión y si la insuficiencia renal en realidad es aguda. Una proteinuria alta (>3.5 g/día), hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y edema sugieren síndrome nefrótico ([cap. 152](#)). 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 hiperpotasemia y acidosis metabólica, pero éstas predominan en los pacientes con una nefropatía intersticial. Debe solicitarse la electroforesis de proteínas séricas y urinarias, además de las cadenas ligeras libres en suero, en todos los pacientes >35 años de edad con CKD para descartar nefropatía relacionada con paraproteinemia. Si se sospecha glomerulonefritis subyacente, debe investigarse si hay trastornos autoinmunitarios como lupus y causas infecciosas, como hepatitis B y C. Se miden las concentraciones séricas de calcio, fosfato, vitamina D y hormona paratiroidea para descartar enfermedad ósea metabólica. Se solicitan pruebas de hemoglobina, vitamina B₁₂, folato y hierro para investigar la anemia.

SÍNDROME URÉMICO

Aún se desconoce la sustancia tóxica causal del síndrome urémico. El factor de la función renal que se utiliza con más frecuencia en el laboratorio es la creatinina (Cr) sérica. La GFR se calcula mediante ecuaciones basadas en la Cr sérica que se derivan del *Modification of Diet in Renal Disease Study*. Hoy día, 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 52-1).

Cuando la Cr sérica es >530 a $710 \mu\text{mol/L}$ (>6 a 8 mg/100 ml) o la depuración de creatinina (Cr_{Cl}) es $<10 \text{ ml/min}$, empiezan a aparecer síntomas urémicos, aunque estas cifras varían. Por tanto, la uremia es un diagnóstico clínico que se establece en los pacientes con nefropatía crónica (CKD). Los síntomas de uremia avanzada comprenden anorexia, adelgazamiento, disnea, fatiga, prurito, alteraciones del sueño y el gusto, y confusión, además de otras modalidades de encefalopatía. Los datos principales de la exploración física son hipertensión, distensión yugular, frote pericárdico o pleural, atrofia muscular, asterixis, excoriaciones y equimosis. Algunas anomalías en los análisis son hiperpotasemia, hiperfosfatemia, acidosis metabólica, hipocalcemia, hiperuricemia, anemia e hipoalbuminemia. La mayor parte de estas alteraciones finalmente desaparece al instaurar la diálisis o realizar un trasplante renal (caps. 150 y 151) o con la farmacoterapia correspondiente (véase más adelante).

TRATAMIENTO

Nefropatía crónica y uremia

Muchas formas de CKD se complican con hipertensión, la cual requiere un tratamiento agudo para reducir el riesgo de apoplejía y quizá para reducir la velocidad con que avanza la CKD (véase más adelante). En muchos casos, la sobrecarga de volumen contribuye con la hipertensión y a menudo se necesitan diuréticos potentes. La anemia puede aminorarse con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO); la práctica vigente es buscar una concentración de hemoglobina de 100 a 110 g/L. La deficiencia de hierro y otras causas de anemia disminuyen la respuesta a la rHuEPO y deben investigarse. A menudo, se requiere hierro complementario; muchos pacientes necesitan tratamiento con hierro parenteral, ya que la absorción intestinal se reduce en la CKD.

La hiperfosfatemia se regula al limitar el fósforo de la alimentación y al administrar fijadores de fosfato posprandiales, ya sea sales de calcio (carbonato o acetato de calcio) o sustancias que no se absorben (p. ej., sevelamer). La hiperpotasemia se reduce al limitar el potasio de la alimentación. Contemplar la posibilidad de iniciar la diálisis cuando el potasio es $>6 \text{ mmol/L}$ en varias ocasiones. Cuando es imposible regular estos problemas de forma conservadora, se debe instituir la diálisis (cap. 150). También es recomendable comenzar con la diálisis si el paciente presenta anorexia, adelgazamiento o hipoalbuminemia, puesto que se ha demostrado que el resultado de los enfermos desnutridos sometidos a diálisis es especialmente deficiente.

PROGRESIÓN LENTA 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 angiotensina (ACE) y los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB) tienen efectos muy útiles, quizá por sus acciones sobre la hemodinámica intrarrenal. Los efectos de los inhibidores de la ACE y los ARB son más pronunciados en los pacientes con nefropatía diabética y en quienes no padecen diabetes, pero sí proteinuria considerable ($>1 \text{ g/día}$). Por lo general, necesitan diuréticos y otros antihipertensivos además de los inhibidores de la ACE y los ARB para regular la hipertensión y atenuar el avance de la enfermedad. Los diuréticos también ayudan a regular el $[\text{K}^+]$ sérico.

Para una revisión más detallada véase: Bargman JM, Skorecki K: Nefropatía crónica, cap. 280, p. 2308, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 150

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 (PD). 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, hiperpotasemia o acidosis pronunciada, encefalopatía que no se puede explicar por otras causas y pericarditis u otras serositis. Otras indicaciones comprenden uremia sintomática ([cap. 149](#)) (p. ej., fatiga intratable, anorexia, disgeusia, náusea, vómito, prurito, dificultad para mantener la atención y la concentración) y desnutrición proteínica-energética e imposibilidad de mejorar sin una causa manifiesta. No existe una concentración absoluta de creatinina sérica o de urea, una depuración de creatinina o urea o una tasa de filtración glomerular (GFR) 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 GFR es menor de ~10 ml/min. Sin embargo, el inicio “presintomático” de la diálisis en tales pacientes, antes que aparezcan las indicaciones clínicas, no mejora los resultados de la nefropatía terminal.

HEMODIÁLISIS

Es necesario tener acceso directo a la circulación, ya sea a través de una fistula arteriovenosa natural (que es el método preferido), por lo general en la muñeca (fistula 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, 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.

CUADRO 150-1 Complicaciones de la hemodiálisis

Hipotensión	Amiloidosis por diálisis
Vasculopatía acelerada	Desnutrición proteínica
Pérdida acelerada de la función renal residual	Hemorragia
Trombosis en el acceso	Respuesta anafilactoide ^a
Sepsis en el acceso o en el catéter	

^a En especial cuando se utiliza por primera vez el dializador celulósico convencional modificado.

En el **cuadro 150-1** se presentan las complicaciones de la hemodiálisis. Muchas de éstas son consecutivas 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 compensadoras (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 de 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 al inducir de forma gradual 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 (PD)

Para la PD, no es necesario contar con acceso directo a la circulación; en lugar de ello, se hace indispensable 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 para proporcionar las bases equivalentes. La diálisis peritoneal es mucho menos eficaz para limpiar la circulación que la hemodiálisis y, por consiguiente, el tratamiento es mucho más prolongado. 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 utilizar un aparato durante la noche. Comparada con la hemodiálisis, la PD ofrece dos grandes ventajas: 1) independencia y flexibilidad y 2) un perfil hemodinámico más moderado.

En el **cuadro 150-2** se describen las complicaciones. La más importante de éstas 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 $>100/\mu\text{L}$, 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 estafilococos); las infecciones por *Pseudomonas* u hongos (casi siempre *Candida*) tienden a ser más resistentes al tratamiento

CUADRO 150-2 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	

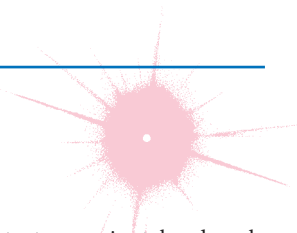
médico y por lo general obligan a extraer el catéter. Cuando se necesita un tratamiento intensivo, los antibióticos se pueden administrar por vía intravenosa o intraperitoneal.



Para una revisión más detallada véase: Liu KD, Chertow GM: Diálisis en el tratamiento de la insuficiencia renal, cap. 281, p. 2322, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 151

Trasplante renal



Con el advenimiento de esquemas inmunodepresores más potentes y mejor tolerados y la mejoría 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. Hoy día, 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 parientes. En el [cuadro 151-1](#) se presentan los factores que repercuten en la supervivencia del injerto. Debe evitarse la transfusión sanguínea previa al trasplante, para reducir la probabilidad de sensibilización a antígenos HLA incompatibles; si la transfusión es necesaria, es preferible usar sangre radiada y reducida en leucocitos. Las contraindicaciones para el trasplante renal se describen en el [cuadro 151-2](#). En general, el estándar de atención vigente es que el paciente debe tener una esperanza de vida mayor de cinco años para ser elegible al trasplante renal, ya que los beneficios del trasplante sólo se aprecian después del periodo perioperatorio en el cual la tasa de mortalidad es más alta que en pacientes comparables que se mantienen con diálisis.

RECHAZO

El peligro principal para el éxito a corto plazo de un trasplante renal es el rechazo inmunario. El rechazo puede ser: 1) hiperagudo (disfunción inmediata del injerto por una

CUADRO 151-1 Algunos factores que influyen sobre la supervivencia del injerto en el trasplante renal

Incompatibilidad HLA	↓
Sensibilización previa (anticuerpos preformados)	↓
Donante muy joven o de edad avanzada	↓
Donante de género femenino	↓
Donante de afroestadounidense (comparado con caucásico)	↓
Receptor anciano	↑
Receptor afroestadounidense (en comparación con caucásico)	↓
Diabetes en el receptor como causa de la nefropatía en etapa terminal	↓
Isquemia por frío prolongado	↓
Infección de hepatitis C	↓
Receptor corpulento	↓

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, reduc-

CUADRO 151-2 Contraindicaciones del trasplante renal

Contraindicaciones absolutas

Glomerulonefritis activa
Infección bacteriana activa o de otro tipo
Cáncer activo o muy reciente
Manifestación de sida ^a
Hepatitis activa
Enfermedades concomitantes diversas (p. ej., vasculopatía aterosclerótica avanzada)

Contraindicaciones relativas

Enfermedad psiquiátrica grave
Trastornos 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

^a La mayoría considera el sida manifiesto como contraindicación para el trasplante, pero cada vez es más frecuente este último en pacientes positivos para VIH.

ción 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 por tres días). En los casos que no responden al tratamiento o en aquéllos 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 sostén 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 utilizan son los inhibidores de la calcineurina, ciclosporina y tacrolímús. Los fármacos más potentes que se administran por vía oral son los inhibidores de la calcineurina, los cuales han mejorado de forma considerable la supervivencia del injerto a corto plazo. Sus efectos adversos comprenden hipertensión, hiperpotasemia, 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 observan en los receptores de trasplantes de corazón e hígado). El perfil de efectos adversos del tacrolímús es similar al de la ciclosporina, pero hay mayor riesgo de hiperglucemia, menor riesgo de hipertensión y caída de pelo ocasional en lugar de hirsutismo.

Con frecuencia, se usa prednisona al mismo tiempo que ciclosporina, por lo menos durante los primeros meses después de haber logrado que el trasplante funcione de forma adecuada. Algunos efectos adversos 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 eficaz que la azatioprina cuando se combina con inhibidores de calcineurina y prednisona. Sus principales efectos adversos son de tipo digestivo (por lo general, diarrea); algunos pacientes manifiestan leucopenia y trombocitopenia en menor grado.

El sirolímús 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 adversos 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 ([cuadro 151-3](#)). Durante el primer mes, predominan las bacterias. Después de un mes, aumenta el riesgo de infección generalizada por citomegalovirus (CMV), en especial 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*.

El grupo polioma de los virus DNA (BK, JC, SV40) puede activarse por inmunodepresión. La reactivación de BK se vincula con un patrón típico de inflamación renal, nefropa-

CUADRO 151-3 Infecciones oportunistas más frecuentes en receptores de trasplante renal

Peritrasplante (<1 mes)	Tardías (>6 meses)
Infecciones de la herida	<i>Aspergillus</i>
Virus herpes	<i>Nocardia</i>
Candidosis bucal	Virus BK (polioma)
Infección de vías urinarias	Herpes zoster
Tempranas (1-6 meses)	Hepatitis B
<i>Pneumocystis carinii</i>	Hepatitis C
Citomegalovirus	
<i>Legionella</i>	
<i>Listeria</i>	
Hepatitis B	
Hepatitis C	

tía 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, sobre todo en 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 revisión más detallada véase: Chandraker A, Milford EL, Sayegh MH: Trasplante en el tratamiento de la insuficiencia renal, cap. 282, p. 2327, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 152

Glomerulopatías

GLOMERULONEFRITIS AGUDA

A menudo ésta 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 a veces puede provocar congestión circulatoria. La presencia de cilindros de eritrocitos en el análisis general de orina confirma el diagnóstico. Por lo gene-

CUADRO 152-1 Causas de glomerulonefritis aguda**I. Infecciones****A. Glomerulonefritis posestreptocócica^a****B. Glomerulonefritis posinfecciosa no estreptocócica**

1. Bacteriana: endocarditis infecciosa, “nefritis por comunicación arteriovenosa”, septicemia, neumonía neumocócica, fiebre tifoidea, sífilis secundaria, meningococemia
2. Viral: hepatitis B, mononucleosis infecciosa, parotiditis, sarampión, varicela, viruela, virus ECHO y coxsackievirus
3. Parasitaria: paludismo, toxoplasmosis

II. Enfermedades de varios órganos y sistemas: SLE, 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.

Abreviatura: SLE, lupus eritematoso sistémico.

Fuente: RJ Glasscock, BM Brenner: HPML-13.

ral, 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 152-1**).

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 genera nefritis. El diagnóstico depende de obtener un cultivo faríngeo o cutáneo positivo (si es posible), una titulación positiva de antígeno antistreptocócico (ASO, anti-DNAse 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 anomalías urinarias en adultos.

Glomerulonefritis posinfecciosa

Aparece después de otras infecciones bacterianas, virales y parasitarias. Algunos ejemplos son endocarditis bacteriana, septicemia, 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 elimina la glomerulonefritis.

GLOMERULONEFRITIS DE EVOLUCIÓN RÁPIDA

Se define como una reducción subaguda $>50\%$ de la GFR, con datos de glomerulonefritis proliferativa; sus causas se superponen con las de otras glomerulonefritis agudas (**cuadro 152-2**). A grandes rasgos, se clasifica en tres subtipos principales según los datos de la

CUADRO 152-2 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 sistémico
- B. Púrpura de Henoch-Schönlein
- C. Vasculitis necrosante generalizada, incluida la granulomatosis con poliangitis (de Wegener)
- D. Síndrome de Goodpasture
- E. Crioglobulinemia esencial mixta (IgG/IgM)
- F. Cáncer
- G. Policondritis recurrente
- H. Artritis reumatoide (con vasculitis)

III. Fármacos

- 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 GBM)
 - 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 inmunitactoide
 - 6. Glomerulonefritis fibrilar
- B. Superpuesta a otra glomerulopatía primaria
 - 1. Glomerulonefritis mesangiocapilar (membranoproliferativa) (especialmente tipo II)
 - 2. Glomerulonefritis membranosa
 - 3. Enfermedad de Berger (nefropatía por IgA)

^a La causa más frecuente.

Abreviatura: GBM, membrana basal glomerular.

Fuente: RJ Glassock, BM Brenner: HPMI-13.

biopsia renal y la fisiopatología: 1) por complejos inmunitarios, por ejemplo, en el lupus eritematoso sistémico (SLE); 2) “pauciinmunitaria”, relacionada con anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos (ANCA), y 3) vinculada con anticuerpos antimembrana basal del glomérulo (anti-GBM), por ejemplo, en el síndrome de Goodpasture. Estas tres variedades casi siempre muestran 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.

Lupus eritematoso sistémico

La lesión renal es secundaria al depósito de complejos inmunitarios circulantes. El cuadro clínico del SLE 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 dato 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. La opción más usual es la ciclofosfamida oral o IV mensual, casi siempre durante seis meses; los pacientes en edad reproductiva deben conservar semen y óvulos en bancos específicos. Una alternativa es el mofetilo de micofenolato.

Glomerulonefritis pauciinmunitaria con anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA)

Esta enfermedad puede limitarse al riñón (glomerulonefritis pauciinmunitaria idiopática) o acompañarse de vasculitis sistémica (granulomatosis con poliangitis [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 consecutivo a la presencia de anticuerpos contra la mieloperoxidasa, mientras que el patrón “citoplásmico” (cANCA) casi siempre se debe a la reacción contra la proteinasa 3 (PR3). Es necesario confirmar el diagnóstico con un enzimoinmunoanálisis de adsorción contra los antígenos MPO y PR3, puesto que en ocasiones el patrón pANCA es generado 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 manifiestan 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 inicial estándar para la glomerulonefritis de progresión rápida relacionada con ANCA incluye metilprednisolona y ciclofosfamida; una alternativa es la eliminación más específica de los linfocitos B con anticuerpo anti-CD20, rituximab. 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 sujetos con disfunción renal grave. Los esteroides se reducen rápido, pero de manera gradual en cuanto desaparezca la inflamación aguda; la ciclofosfamida se continúa hasta conseguir una remi-

sión estable, por lo general en tres a seis meses. Los pacientes deben recibir profilaxis contra neumonía por *Pneumocystis carinii* (*jiroveci*) con trimetoprim-sulfametoxazol, atovacuona o dapsona. La práctica estándar es mantener algunas formas de inmunodepresión de sostén, casi siempre por 12 a 18 meses después de lograr la remisión estable; estos fármacos incluyen metotrexato, mofetilo de micofenolato y azatioprina.

Glomerulonefritis con anticuerpos antimembrana basal del glomérulo

Ésta es consecutiva a la presencia de anticuerpos contra el dominio $\alpha 3$ NCI (no colagenoso) de la colágena tipo IV. El diagnóstico se establece al identificar antígenos circulantes contra la membrana basal glomerular (GBM) y por inmunofluorescencia lineal en la biopsia renal. Algunos pacientes tienen glomerulonefritis aislada; el síndrome de Goodpasture comprende glomerulonefritis y hemorragia pulmonar. La plasmáfesis puede inducir la remisión; el pronóstico renal es peor en sujetos que requieren diálisis, que tienen $>50\%$ de formas en medialuna en la biopsia renal o con concentraciones de creatinina >5 a 6 mg/100 ml. La hemorragia pulmonar abundante se suprime con glucocorticoides IV (p. ej., 1 g/día durante tres días). Entre 10 y 15% posee también ANCA contra la mieloperoxidasa (MPO); 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 de lipiduria. La excreción de proteína puede cuantificarse mediante la recolección de orina de 24 h o con la medición de las proporciones urinarias proteína:creatinina o albúmina:creatinina en una muestra de orina obtenida al azar. La medición de la excreción de creatinina ayuda a definir la calidad de la recolección de orina en 24 h: la excreción diaria de creatinina debe ser de 20 a 25 mg/kg de peso corporal magro en los varones y de 15 a 20 mg/kg de peso corporal magro en las mujeres. Para las muestras de orina conseguidas al azar, la proporción entre proteína o albúmina y creatinina en miligramos por 100 ml se aproxima a la excreción urinaria de proteína en 24 h, ya que la excreción de creatinina es sólo un poco $>1\,000$ mg/día por 1.73 m^2 . Por consiguiente, una proporción urinaria proteína:creatinina de 5 es congruente con 5 g/día por 1.73 m^2 . La cuantificación de la excreción urinaria de proteína en muestras de orina tomadas al azar casi se sustituyó ya por las recolecciones formales de orina por 24 h debido a la mayor facilidad y a la necesidad de verificar la recolección completa en 24 h. La proporción proteína total:creatinina no detecta la microalbuminuria, una magnitud de excreción de albúmina inferior al nivel de detección de las pruebas para proteína total; por tanto, es preferible la medición de la proporción urinaria albúmina:creatinina como herramienta para detección de la proteinuria menor.

Además del edema, las complicaciones del síndrome nefrótico incluyen trombosis de la vena renal y otros episodios tromboembólicos, infección, deficiencia de vitamina D, desnutrición proteínica y toxicidad farmacológica por la unión disminuida con proteínas.

En los adultos, la causa más frecuente de síndrome nefrótico es la diabetes. Pocos casos son consecutivos a SLE, amiloidosis, fármacos, neoplasias u otras enfermedades (**cuadro**

CUADRO 152-3 Causas de síndrome nefrótico

Causas sistémicas	Glomerulopatía
Diabetes mellitus: SLE, amiloidosis, nefropatía por VIH	Membranosa Enfermedad de cambios mínimos
Fármacos: oro, penicilamina, probenecid, heroína, NSAID, pamidronato, interferones	Glomerulosclerosis focal
Infecciones: endocarditis bacteriana, hepatitis B, infecciones de la comunicación arteriovenosa, sífilis, paludismo, esquistosomiasis hepática	Glomerulonefritis membranoproliferativa
Cáncer: mieloma múltiple, enfermedad por depósitos de cadenas ligeras, linfoma de Hodgkin y otros linfomas, leucemia, cáncer de mama y del tubo digestivo	Glomerulonefritis mesangioproliferativa Glomerulonefritis inmunotactoide y fibrilar

Abreviaturas: NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; SLE, lupus eritematoso sistémico.

Fuente: Modificado de RJ Glasscock, BM Brenner: HPMI-13.

152-3). Por exclusión, el resto es idiopático. Con excepción de la neuropatía diabética, se necesita una biopsia renal para establecer el diagnóstico y el tratamiento de síndrome nefrótico.

Enfermedad de cambios mínimos

Es la causa de 10 a 15% de los casos de síndrome nefrótico idiopático en adultos y de 70 a 90% en niños. La presión arterial es normal; la GFR es normal o ligeramente reducida; el sedimento urinario presenta pocas alteraciones o revela unos cuantos eritrocitos. En adultos, la selectividad proteínica es variable. En algunos casos, existe el antecedente reciente de una rinoфарingitis, alguna alergia o la aplicación de una vacuna; los antiinflamatorios no esteroideos provocan enfermedad de cambios mínimos con nefritis intersticial. Rara vez surge insuficiencia renal aguda, en especial entre personas de edad avanzada. La biopsia renal revela sólo fusión del pedicelo en el análisis con microscopio electrónico. Cuando la proteinuria remite con los glucocorticoides, significa que el pronóstico es bueno; en las recurrencias, 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 GFR y el sedimento urinario suelen ser normales al principio. Más adelante aparece hipertensión, insuficiencia renal leve y un sedimento urinario alterado. 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 SLE, hepatitis B y tumores sólidos, así como exposición a dosis elevadas de captoprilo o penici-

lamina. La mayoría de los pacientes con glomerulonefritis membranosa idiopática tiene autoanticuerpos circulantes detectables contra la fosfolipasa A₂ tipo M (PLA₂R), que se expresa en los podocitos glomerulares. Algunos casos degeneran en nefropatía en etapa terminal (ESRD); sin embargo, entre 20 y 33% experimenta una remisión espontánea. El género masculino, la edad avanzada, la hipertensión y la persistencia de proteinuria importante (>6 g/día) aumentan el riesgo de glomerulonefritis progresiva. El mejor tratamiento inmunodepresor 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 los linfocitos 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 angiotensina (ACE) o con antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB).

Glomeruloesclerosis focal (FGS)

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 glomerulos (principalmente yuxtamedulares) y se observa en ~35% de los pacientes con síndrome nefrótico. Hay varios subtipos patológicos de FGS idiopática, con implicaciones pronósticas. En particular, la variante “glomerulopatía con colapso” tiene rasgos patológicos similares a los de la nefropatía relacionada con VIH (HIVAN); ambas nefropatías causan enfermedad de progresión rápida.

Las personas de raza negra tienen una frecuencia desproporcionada de FGS, HIVAN y otra nefropatía no diabética, con mayor incidencia, susceptibilidad más alta (nefropatía por VIH) y un riesgo mucho mayor de generar ESRD. En fecha reciente, con este aumento del riesgo genético se vincularon las modalidades “específicas de raza negra” en el gen *APOL1*, que codifica la apolipoproteína L1 expresada en los podocitos glomerulares.

El tratamiento de la FGS primaria comienza con una ronda prolongada de esteroides; remite menos de 50% de los pacientes. La ciclosporina es un tratamiento alternativo para mantener la remisión y en 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 con los ARB o ambos, constituye también un componente importante del tratamiento; por último, en algunos casos la FGS recurre después del trasplante renal, lo cual origina pérdida del aloinjerto.

La FGS secundaria también aparece durante el estadio final de cualquier tipo de nefropatía que se acompañe de destrucción de nefronas (p. ej., glomerulonefritis predisponente, pielonefritis, reflujo vesicoureteral). El tratamiento incluye medidas antiproteinúricas con inhibición de la ACE y control de la presión arterial. Los glucocorticoides no son beneficiosos en la FGS secundaria. Las causas primarias y secundarias casi siempre se pueden distinguir con base en la anamnesis, el tamaño renal, los datos de la biopsia y las características que la acompañan.

Glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN)

La expansión y la proliferación mesangial se extienden hasta el asa capilar. Se conocen dos variantes ultraestructurales. En la MPGN tipo I aparecen depósitos electrodensos subendoteliales; se deposita C3 formando un patrón granular, lo cual indica su patogenia inmunitaria y se acompaña o no de IgG y los primeros componentes del complemento. En la

MPGN tipo II, la lámina densa de la GBM 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 GBM. 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 MPGN predomina en adultos jóvenes. La presión arterial y la GFR son anormales y el sedimento urinario es activo. En algunos, aparece nefritis aguda o hematuria. En el SLE y el síndrome hemolítico-urémico se observan lesiones similares. La infección con el virus de la hepatitis H (HCV) se vincula con MPGN, a menudo con crioglobulinemia acompañante. El tratamiento con interferón α y ribavirina induce la remisión de la nefropatía en algunos casos, según el serotipo de HCV. Sin embargo, la insuficiencia renal casi siempre impide el tratamiento con ribavirina. Se han usado glucocorticoides, fármacos citotóxicos y plasmaféresis con éxito limitado; el rituximab es un recurso terapéutico nuevo con mayor eficacia evidente. La MPGN puede recurrir en los aloinjertos.

Nefropatía diabética

Ésta es la causa más frecuente de síndrome nefrótico. La duración previa de la diabetes mellitus (DM) es variable, pero en la DM tipo 1, la proteinuria puede aparecer hasta 10 o 15 años después del inicio de la diabetes, progresar a síndrome nefrótico y luego provocar insuficiencia renal en los siguientes tres a cinco años. La retinopatía es casi universal en los diabéticos tipo 1 con nefropatía, tanto que la ausencia de retinopatía debe llevar a considerar otra lesión glomerular (p. ej., nefropatía membranosa). En contraste, sólo ~60% de los diabéticos tipo 2 con nefropatía diabética tiene retinopatía. Las manifestaciones clínicas incluyen proteinuria, hipertensión progresiva e insuficiencia renal progresiva. Los cambios patológicos incluyen esclerosis mesangial; glomeruloesclerosis difusa o nodular (de Kimmelstiel-Wilson) o ambas. Sin embargo, los pacientes rara vez se someten a biopsia renal; en la medida que la medición anual de la excreción urinaria de albúmina es una práctica sistemática en todos los diabéticos, la historia natural es un componente importante del diagnóstico. Por lo general, los individuos progresan de la microalbuminuria (30 a 300 mg/24 h) a la proteinuria positiva con tira reactiva (albuminuria >300 mg) y luego avanzan a la proteinuria manifiesta y la nefropatía crónica. No obstante, la proteinuria puede ser muy variable en la nefropatía diabética, la cual quizá sea hasta de 25 g/24 h en ausencia de insuficiencia renal intensa o tal vez sea moderada y estable en la insuficiencia renal progresiva.

El tratamiento con inhibidores de la ACE retrasa el inicio de la nefropatía y de la ESRD en diabéticos tipo 1 con microalbuminuria o función renal decreciente o ambas y debe instituirse en todas las personas que toleren esa clase de fármacos. Si un paciente tratado con un inhibidor de la ACE manifiesta tos, la siguiente mejor elección es un ARB. Los diabéticos tipo 2 con microalbuminuria o proteinuria pueden tratarse con inhibidores de la ACE o ARB. No hay estudios a largo plazo, pero muchas autoridades sugieren la combinación de inhibidores del sistema de renina-angiotensina-aldosterona; o sea, ARB, inhibidores de la ACE, antagonistas del receptor para mineralocorticoides o inhibidores de la renina o ambos, en pacientes con proteinuria sustancial y persistente. La hipopotasemia, la hipotensión y la agravación de la GFR limitan el tratamiento con uno o varios fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). Si surge hiperpotasemia y no puede controlarse con: 1) optimización del control de la glucosa; 2) diuréticos de asa (si son adecuados), o 3) tratamiento de la acidosis metabólica (si la hay), está indicado el control estricto de la presión arterial con fármacos alternativos.

En el [cuadro 152-4](#) aparece la valoración del síndrome nefrótico.

CUADRO 152-4 Valoración del síndrome nefrótico

Muestra de orina obtenida al azar para cuantificar proteína y creatinina

Albúmina sérica, colesterol, complemento

Electroforesis de proteínas urinarias

Descartar SLE, diabetes mellitus

Buscar exposición a fármacos

Biopsia renal

Descartar cáncer (en personas de edad avanzada con glomerulonefritis membranosa o enfermedad de cambios mínimos)

Descartar trombosis de la vena renal (cuando hay glomerulonefritis membranosa o síntomas de embolia pulmonar)

Abreviatura: SLE, lupus eritematoso sistémico.

CUADRO 152-5 Causas glomerulares de las anomalías 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 aparatos y sistemas múltiples o padecimientos hereditarios

1. Síndrome de Alport y otras hematurias familiares “benignas”
2. Enfermedad de Fabry
3. Enfermedad de células falciformes

C. Acompañada de infecciones

1. Glomerulonefritis posestreptocócica en involución
2. Otras glomerulonefritis posinfecciosas

II. Proteinuria no nefrótica pura

A. Glomerulopatías primarias

1. Proteinuria “ortostática”
2. Glomerulosclerosis focal y segmentaria
3. Glomerulonefritis membranosa

B. Acompañada de otras enfermedades de aparatos y sistemas múltiples o heredofamiliares

1. Diabetes mellitus
2. Amiloidosis
3. Síndrome onicorrotuliano

^a El más frecuente.

Fuente: RJ Glasscock, BM Brenner: HPML-13.

CUADRO 152-6 Datos serológicos en algunas enfermedades que abarcan aparatos y sistemas múltiples y que causan glomerulopatía

Enfermedad	C3	Ig	FANA	Anti-dsDNA	Anti-GBM	Crio-Ig	CIC	ANCA
SLE	↓	↑ IgG	+++	++	-	++	+++	±
Síndrome de Goodpasture	-	-	-	-	+++	-	±	+ (10–15%)
Púrpura de Henoch-Schönlein	-	↑ IgA	-	-	-	±	++	-
Poliarteritis	↓↑	IgG	+	±	-	++	+++	+++
Granulomatosis con poliangitis (de Wegener)	↓↑	↑ IgA, IgE	-	-	-	±	++	+++
Crioglobulinemia	↓	± ↓↑ IgG IgA, IgD	-	-	-	+++	++	-
Mieloma múltiple	-	IgE	-	-	-	+	-	-
Macroglobulinemia de Waldenström	-	↑ IgM	-	-	-	-	-	-
Amiloidosis	-	± Ig	-	-	-	-	-	-

Abreviaturas: ANCA, anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos; anti-dsDNA, anticuerpos contra DNA bicatenario (natural); anti-GBM, anticuerpos contra los antígenos de la membrana basal glomerular; CIC, complejos inmunitarios circulantes; crio-Ig, crioinmunoglobulina; C3, componente 3 del complemento; FANA, análisis de anticuerpos fluorescentes antinucleares; Ig, concentración de inmunoglobulinas; SLE, lupus eritematoso sistémico; -, normal; +, en ocasiones ligeramente anormal; ++, a menudo anormal; +++, muy anormal.

Fuente: RJ Glascock, BM Brenner: HPIM-13.

ANOMALÍAS URINARIAS ASINTOMÁTICAS

La proteinuria en los límites no nefróticos y la hematuria que no se acompaña de edema, reducción de la GFR o hipertensión son consecutivas a múltiples causas ([cuadro 152-5](#)).

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 muestran hematuria glomerular persistente con proteinuria mínima. El pronóstico renal es controvertido, pero al parecer es relativamente benigno.

Nefropatía por IgA

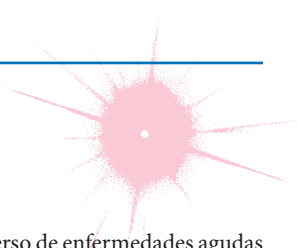
Es otra causa muy frecuente de hematuria recurrente de origen glomerular; predomina en varones jóvenes. Se acompaña de episodios de hematuria macroscópica con síntomas gripales, sin eritema cutáneo, dolor abdominal o artritis. En la biopsia renal, se observan depósitos mesangiales difusos de IgA, a menudo con una menor cantidad de IgG, casi siempre por C3 y properdina, pero no por C1q o C4. El pronóstico es variable; 50% genera nefropatía terminal en los siguientes 25 años; quienes tienen mayor riesgo son los varones con hipertensión y proteinuria acentuada. No se han demostrado los buenos resultados de los glucocorticoides y otros inmunodepresores, salvo en pacientes con glomerulonefritis de progresión rápida. En un estudio clínico con asignación al azar que utilizó complementos de aceite de pescado, se observaron beneficios terapéuticos moderados. Rara vez recurre en los aloinjertos.

Glomerulopatía con enfermedades de varios órganos o sistemas ([cuadro 152-6](#))

Para una revisión más detallada véase: Lewis JB, Neilson EG: Glomerulopatías, cap. 283, p. 2334, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 153

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 153-1](#)). Desde el punto de vista funcional, son secundarias a gran variedad de fenotipos fisiológicos, incluida la diabetes insípida (DI) nefrótica con poliuria, la acidosis metabólica sin desequilibrio aniónico, la pérdida de sal y la hipopotasemia o la hiperpotasemia. Con frecuencia, se acompaña de hiperazoemia por fibrosis glomerular o isquemia. Comparadas con las glomerulopatías, la proteinuria y la hematuria son menos notorias y la hipertensión es menos frecuente. En el [cuadro 153-2](#) se enumeran las consecuencias funcionales de la disfunción tubular.

CUADRO 153-1 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 hipercalcémica
 Nefropatía hipopotasémica
 Toxinas metabólicas diversas
 (p. ej., hiperoxaluria, cistinosis,
 enfermedad de Fabry)

Neoplasias

Linfoma

Leucemia

Mieloma múltiple (nefropatía por cilindros,
 amiloidosis primaria)

Enfermedades inmunitariasNefritis intersticial aguda alérgica^{a,b}

Rechazo de un trasplante

Síndrome de Sjögren

Nefropatía por VIH

Amiloidosis

Alteraciones vascularesNefrosclerosis arteriolar^a

Nefropatía por enfermedad de células falciformes

Ateroembolias

Necrosis tubular aguda^{a,b}**Nefropatías hereditarias**

Enfermedades acompañadas de insuficiencia renal

Nefropatías tubulares hereditarias

Enfermedad renal poliquística autosómica
 dominante

Síndrome de Bartter (alcalosis
 hipopotasémica hereditaria)

Enfermedad renal poliquística autosómica
 recesiva

Síndrome de Gitelman (alcalosis
 hipopotasémica hereditaria)

Nefropatía quística medular

Seudohipoaldosteronismo tipo I
 (hipotensión, pérdida de sal e
 hiperpotasemia)

Nefritis hereditaria
 (síndrome de Alport)

Seudohipoaldosteronismo tipo II
 (hipertensión hereditaria e
 hiperpotasemia)

Síndrome de Liddle (hipertensión e hipopotasemia)

Hipomagnesemia hereditaria

(continúa)

CUADRO 153-1 Principales causas de nefropatía tubulointersticial (*Continuación*)**Nefropatías hereditarias**

Diabetes insípida nefrógena hereditaria
 Ligada a X (disfunción de los receptores de AVP)
 Autosómica (disfunción de acuaporina 2)

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 fármacos 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 cual el tratamiento intermitente o interrumpido provoca nefritis intersticial aguda (AIN). Además de hiperazoemia, el paciente revela datos de disfunción tubular (p. ej., hiperpotasemia, acidosis metabólica). El análisis general de orina muestra hematuria, piuria, cilindros de leucocitos y eosinófilos con la tinción de Hansel o de Wright; sin embargo, la eosinofilia no es específica para AIN, puesto que ocurre en otras causas de insuficiencia renal aguda (AKI) incluidas las ateroembolias.

En el **cuadro 153-3** se presentan los fármacos que suelen causar AIN. Algunos tienen una proclividad especial para generar AIN, por ejemplo, la nafcilina; no obstante, existen otras causas menos frecuentes provenientes de algunas publicaciones de casos, de manera que se necesita una anamnesis detallada además de una revisión bibliográfica para poder relacionarla con este tipo de nefritis. Muchos fármacos, en especial los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), producen una lesión glomerular similar a la enfermedad de cambios mínimos, además de AIN; 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 AIN farmacológica suele mejorar una vez que se suspende el fármaco causal, pero la recuperación total a menudo se retrasa y es incompleta. En diver-

CUADRO 153-2 Disfunción del transporte en la nefritis tubulointersticial

Defecto	Causa(s)
Reducción de la GFR ^a	Obliteración de la microvasculatura y obstrucción de los túbulos
Síndrome de Fanconi	Lesión por resorción 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 (CKD) o la excreción (hiperpotasemia) de amoníaco 2. Incapacidad para acidificar el líquido del conducto colector (acidosis tubular renal distal) 3. Eliminación proximal de bicarbonato (RTA proximal)
Poliuria, isostenuria ^a	Lesión de los túbulos medulares (rama ascendente o túbulo colector grueso) y de la vasculatura
Alcalosis hipopotasémica	Lesión o disfunción hereditaria del segmento grueso de la rama ascendente o el túbulo contorneado distal (síndromes de Bartter y Gitelman)
Pérdida de magnesio	Daño o disfunción hereditaria al segmento grueso de la rama ascendente o los túbulos contorneados distales
Hiperpotasemia ^a	Defectos en la secreción de potasio, incluida resistencia a la aldosterona
Eliminación de sal	Lesión tubular distal con resorción deficiente de sodio

^a Frecuente.**Abreviaturas:** CKD, nefropatía crónica; GFR, tasa de filtración glomerular; RTA, acidosis tubular renal.

En los 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 utiliza sólo para evitar o reducir la duración de la diálisis en los pacientes que no responden a la suspensión del fármaco.

Ciertas infecciones generalizadas también se acompañan de AIN, como la leptospirosis, la infección por *Legionella* y la estreptococosis. Puede haber nefritis intersticial caracterizada por un infiltrado denso de células plasmáticas que expresan IgG4 como parte de la enfermedad sistémica relacionada con IgG4; es variable la presencia concurrente de pancreatitis, fibrosis retroperitoneal y sialoadenitis esclerosante crónica. Por último, el síndrome de nefritis tubulointersticial con uveítis (TINU) constituyen otra variedad de AIN 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 diversos signos y síntomas sistémicos, como pérdida de peso, 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.

CUADRO 153-3 Causas de nefritis intersticial aguda

Fármacos (70%, antibióticos en 33% de los casos)

Antibióticos

Meticilina, nafticina, oxacilina

Rifampicina

Penicilinas, cefalosporinas

Ciprofloxacina

Sulfametoxazol y otras sulfonamidas

Inhibidores de la bomba de protones, por ejemplo, omeprazol

Antagonistas H₂, por ejemplo, cimetidina

Alopurinol

5-aminosalicilatos

NSAID, incluidos los inhibidores de la COX-2

Infecciones (16%)

Leptospirosis, *Legionella*, estreptococos, tuberculosis

Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis (TINU) (5%)

Idiopática (8%)

Sarcoidosis (1%)

Enfermedad sistémica relacionada con IgG4

Abreviaturas: COX2, ciclooxigenasa 2; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos.

NEFRITIS INTERSTICIAL CRÓNICA

La nefropatía analgésica constituye una causa importante de nefropatía crónica consecutiva a los efectos acumulados (tanto en cantidad como en duración) de los analgésicos combinados, casi siempre fenacetina y ácido acetilsalicílico. En Australia y Nueva Zelanda, es una causa más frecuente de nefropatía en etapa terminal (ESRD) que en otras regiones del mundo por el mayor consumo *per capita* 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 los pacientes con antecedente de cefalea crónica o dorsalgia con nefropatía crónica (CKD) 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 fármacos de herbolaria china, que suelen utilizarse como parte de un régimen alimenticio; la nefropatía endémica balcánica (BEN) 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 consecutivas al contacto con ácido aristolóquico u otras plantas endémicas (en la BEN) 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.

El tratamiento prolongado con litio también puede causar nefritis tubulointersticial crónica, a menudo acompañada de DI nefrótica que persiste después de suspender el fármaco. Si es factible, los pacientes que reciben tratamiento con litio y generan CKD deben cambiar a otros fármacos para controlar la enfermedad psiquiátrica (p. ej., ácido valproico).

Algunas causas metabólicas de nefritis intersticial crónica son hipercalcemia (con nefrocalcinosis), oxalosis (primaria o secundaria, esto es, con nefritis intersticial e hiperabsorción de oxalato de los alimentos), hipopotasemia e hiperuricemia o hiperuricosuria. La histopatología renal de la hipopotasemia 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 radioterapia o quimioterapia (p. ej., ifosfamida, cisplatino).

INMUNOGLOBULINAS MONOCLONALES Y NEFROPATÍA

Las inmunoglobulinas monoclonales generan diversas manifestaciones renales ([cuadro 153-4](#)), 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, la nefropatía por depósito de cadenas ligeras y la amiloidosis primaria. En la nefropatía con cilindros, las cadenas ligeras filtradas se reúnen y esto origina obstrucción tubular, lesión tubular e inflamación intersticial. Estos pacientes mani-

CUADRO 153-4 Nefropatías relacionadas con inmunoglobulinas monoclonales

Enfermedad	Observaciones
Nefropatía por cilindros	Es la causa más frecuente de CKD 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, trastornos cardíacos-endocrinos-neurológicos ~10% padece mieloma concomitante Disfunción tubular renal (RTA, DI nefrótica y otras)
Hipercalcemia	Con mieloma
Síndrome de hiperviscosidad	Con macroglobulinemia de Waldenström
Síndrome de Fanconi	Glucosuria, aminoaciduria, fosfatúria, ± hipouricemia, acidosis tubular renal proximal y otras

Abreviaturas: CKD, nefropatía crónica; DI, diabetes insípida; RTA, acidosis tubular renal.

fiestan CKD o AKI; dos factores predisponentes importantes en la nefropatía aguda por cilindros son hipercalcemia 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 análisis para encontrar 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 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 153-4) y la tira reactiva para buscar proteínas en orina es determinadamente *positiva*.

El tratamiento de la nefropatía por cilindros comprende hidratación intensiva, tratamiento de la hipercalcemia en caso de existir y quimioterapia para el mieloma múltiple concomitante. Algunos expertos sugieren la plasmaféresis en pacientes con AKI grave, concentraciones séricas altas de cadenas ligeras monoclonales y una biopsia renal que demuestre nefropatía por cilindros.

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, lo cual causa síndrome de Fanconi; de nuevo, al parecer esta propiedad es consecutiva a las características fisicoquímicas específicas de las cadenas ligeras causales. La amiloidosis renal también se complica con síndrome de Fanconi o disfunción de la nefrona distal (acidosis hiperpotasémica o DI nefrógena).

POLIKISTOSIS RENAL

La enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD) es la enfermedad genética monógena potencialmente letal más común y es producida por una mutación autosómica dominante en los genes *PKD1* y *PKD2*; constituye una causa importante desde el punto de vista cuantitativo de ESRD. La poliquistosis autosómica recesiva es un origen mucho menos común de insuficiencia renal y casi siempre se manifiesta en la infancia; predominan las manifestaciones hepáticas. Los quistes renales masivos en la ADPKD provocan CKD 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 ADPKD y antecedentes heredofamiliares de aneurismas intracraneales rotos se deben someter a diversos estudios de detección. Otras características extrarrenales frecuentes son diverticulosis y prolapso de la mitral.

La expresión de la ADPKD es muy variable y la ESRD empieza desde la infancia hasta la senectud. El fenotipo renal es mucho más leve en los pacientes con mutaciones de *PKD1*, quienes generan ESRD ~15 años antes que quienes padecen mutaciones de *PKD2*. De hecho, algunos sujetos con ADPKD 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 ADPKD, la presencia mínima de dos quistes renales (unilaterales o bilaterales) basta para establecer el diagnóstico. Sin embargo, los quistes renales constituyen un dato ecográfico frecuente en los pacientes mayores sin ADPKD, sobre todo en aquéllos con CKD. Por tanto, en un individuo con riesgo entre 30 y 59 años de edad, se necesitan por lo menos dos quistes en cada riñón para establecer el diagnóstico; en quienes son >60 años de edad, se requieren cuatro quistes por riñón. Por

el contrario, la ausencia de al menos dos quistes en cada riñón excluye el diagnóstico de ADPKD en las personas con riesgo cuya edad es de 30 a 59 años.

La ADPKD a menudo se acompaña de hipertensión, con frecuencia en ausencia de una reducción aparente de la tasa de filtración glomerular (GFR). 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 antagonistas de los receptores de angiotensina, con una presión ideal de 120/80 mmHg. Algunos métodos terapéuticos prometedores para detener el avance de la CKD en los pacientes con ADPKD son los antagonistas de la vasopresina, 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 ADPKD. De manera específica, algunos pacientes manifiestan 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 enfermos es difícil distinguir entre ambas posibilidades. Muchos de los antibióticos más utilizados, como penicilinas y aminoglicósidos, no penetran el quiste y son ineficaces; dentro del tratamiento de las infecciones urinarias en la ADPKD, 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 o RTA 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, CKD y RTA. Muchos pacientes con CKD incipiente (cuadro 52-1) presentan acidosis sin desequilibrio aniónico, que aumenta más tarde (cap. 2). La acidosis aparece en una etapa más temprana en la CKD cuando la lesión de la nefrona distal es considerable, como sucede en la nefropatía por reflujo.

Acidosis tubular renal distal hipopotasémica (tipo I)

Estos pacientes son incapaces de acidificar la orina a pesar de tener acidosis generalizada; el desequilibrio aniónico urinario es positivo, lo cual refleja una excreción reducida de amonio (cap. 2). La RTA distal hipopotasémica puede ser hereditaria (tanto autosómica dominante como autosómica recesiva) o 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 hipercaliuria 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 RTA proximal pura es consecutiva 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 fármacos (p. ej., ifosfamida, tenofovir). El tratamiento requiere grandes dosis de bicarbonato (5 a 15 mmol/kg/día), que en ocasiones acentúan la hipopotasemia.

Acidosis tubular renal tipo IV

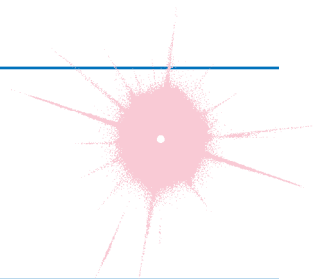
Ésta se debe a hipoaldosteronismo hiporreninémico o a resistencia de la nefrona distal a la aldosterona. El hipoaldosteronismo hiporreninémico se acompaña de expansión de volumen y suele observarse en personas de edad avanzada o pacientes diabéticos con CKD. La hiperpotasemia que se observa con los NSAID y la ciclosporina es secundaria, por lo menos de forma parcial, a un hipoaldosteronismo hiporreninémico. Los pacientes con hipoaldosteronismo hiporreninémico se encuentran hiperpotasémicos; algunas veces también tienen acidosis leve sin desequilibrio aniónico, con un pH urinario <5.5 y un desequilibrio aniónico urinario positivo. La acidosis mejora al reducir el $[K^+]$ sérico, por ejemplo, con sulfonato de poliestireno sódico; al parecer la hiperpotasemia 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 trastornos tubulointersticiales, por ejemplo, nefritis intersticial, se acompañan de insensibilidad distal a la aldosterona; el pH urinario suele ser >5.5 , de nuevo con un desequilibrio aniónico urinario positivo.



Para una revisión más detallada véase: Beck LH, Salant DJ: Enfermedades tubulointersticiales del riñón, cap. 285, p. 2367, en HPMI-18.

CAPÍTULO 154

Infecciones de vías urinarias y cistitis intersticial



INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS

Definiciones

El término *infección de vías urinarias* (UTI) abarca diversas entidades clínicas: *cistitis* (enfermedad sintomática de la vejiga), *pielonefritis* (enfermedad sintomática del riñón), *prostatitis* (enfermedad sintomática de la próstata) y bacteriuria asintomática (ABU). La *UTI no complicada* se refiere a la enfermedad aguda en no embarazadas extrahospitalarias sin anomalías anatómicas ni instrumentación del aparato urinario; la *UTI complicada* se refiere a todos los demás tipos de UTI.

Epidemiología

La UTI es mucho más frecuente en mujeres que en varones, aunque la obstrucción por hipertrofia prostática hace que los varones >50 años de edad tengan una incidencia de UTI comparable a la de mujeres de la misma edad.

- Entre 50 y 80% de las mujeres tiene al menos una UTI en algún momento y 20 a 30% de las mujeres tiene episodios recurrentes.
- Los factores de riesgo para cistitis aguda incluyen uso reciente de un diafragma con espermicida, coito frecuente, antecedente de UTI, diabetes mellitus e incontinencia; muchos de estos factores también aumentan el riesgo de pielonefritis.

Microbiología

En Estados Unidos, *Escherichia coli* se encuentra en 75 a 90% de los aislados en casos de cistitis; *Staphylococcus saprophyticus*, 5 a 15% y *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus*, *Citrobacter* y otros microorganismos, 5 a 10%.

- El espectro de microorganismos que causan pielonefritis no complicada es similar, con predominio de *E. coli*.
- Las bacterias grampositivas (p. ej., enterococos y *Staphylococcus aureus*) y las levaduras también son agentes patógenos importantes en la UTI no complicada.

Patogenia

En la mayoría de las UTI, las bacterias establecen la infección porque ascienden desde la uretra a la vejiga. El ascenso continuado por el uréter hasta el riñón es el acceso para la mayoría de las infecciones del parénquima renal.

- La patogenia en la candiduria es distinta, ya que es frecuente la vía hematógena de infección.
- La presencia de *Candida* en la orina de un paciente sin anomalías inmunitarias sin antecedente de instrumentación urinaria implica contaminación genital o posible diseminación visceral extensa.

Manifestaciones clínicas

Cuando se sospecha una UTI, el aspecto más importante es clasificarla como ABU, como cistitis, pielonefritis o prostatitis no complicadas o como UTI complicada.

- La *bacteriuria asintomática* se diagnostica cuando un cultivo urinario de detección incidental realizado por alguna razón no vinculada con las vías urinarias muestra crecimiento bacteriano, pero el paciente no tiene síntomas locales ni sistémicos referibles al aparato urinario.
- La *cistitis* se manifiesta con disuria, polaquiuria y urgencia urinaria; a menudo también hay nicturia, vacilación, molestia suprapúbica y hematuria macroscópica. El dolor unilateral en la espalda o el flanco y la fiebre son signos de afectación de la vía urinaria superior.
- La *pielonefritis* se manifiesta con fiebre, dolor en la parte inferior de la espalda o el ángulo costovertebral, náusea y vómito. En 20 a 30% de los casos, se encuentra bacteriemia.
 - La *necrosis papilar* puede surgir en pacientes con obstrucción, diabetes, enfermedad de células falciformes o nefropatía por analgésicos.
 - La *pielonefritis enfisematosa* es un trastorno muy grave, se relaciona con la producción de gas en los tejidos renales y perinéfricos y aparece casi de manera exclusiva en diabéticos.
 - La *pielonefritis xantogranulomatosa* ocurre cuando la obstrucción urinaria crónica (a menudo por cálculos en “astas de ciervo”) junto con la infección crónica dan lugar a la destrucción supurativa del tejido renal.
- La *prostatitis* puede ser infecciosa o no infecciosa; los casos no infecciosos son mucho más frecuentes. La prostatitis bacteriana aguda se manifiesta con disuria, polaquiuria, fiebre, escalofríos, síntomas de obstrucción a la salida vesical y dolor en la región prostática, pélvica o perineal.

- La *infección de vías urinarias complicada* es una enfermedad sintomática en varones o mujeres con predisposición a la infección, con un cuerpo extraño en la vía urinaria o con factores predisponentes a un retraso en la respuesta al tratamiento.

Diagnóstico

La anamnesis misma tiene un alto valor predictivo para el diagnóstico de la cistitis no complicada; en una paciente que presenta disuria y polaquiuria en ausencia de secreción vaginal, la probabilidad de una UTI es de 96%.

- Una prueba positiva con tira reactiva para nitrito o esterasa leucocítica confirma el diagnóstico de cistitis no complicada en pacientes con elevada probabilidad de enfermedad previa a la prueba.
- La detección de bacterias en un urocultivo es la prueba diagnóstica de referencia para la UTI. Un límite para el recuento de colonias $>10^2$ bacterias/ml es más sensible (95%) y específico (85%) que un umbral de 10^5 /ml para el diagnóstico de cistitis aguda en mujeres con síntomas de cistitis.

TRATAMIENTO Infecciones de vías urinarias

- **Cistitis no complicada en mujeres.** En el [cuadro 154-1](#) se presentan regímenes terapéuticos eficaces.
 - Se ha recomendado trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) como tratamiento de primera elección para la cistitis aguda, pero debe evitarse en las regiones con tasas de resistencia $>20\%$.
 - La nitrofurantoína es otro fármaco de primera línea con tasas bajas de resistencia.
 - Las fluoroquinolonas deben usarse sólo cuando no son adecuados otros antibióticos debido al aumento de la resistencia o por su función en la facilitación de brotes intrahospitalarios de infección por *Clostridium difficile*.
 - A excepción del pivmecilnam, los lactámicos β están vinculados con menores tasas de erradicación de microorganismos patógenos y mayores tasas de recurrencia.
- **Pielonefritis.** Debido a las tasas elevadas de *E. coli* resistente a TMP-SMX, las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacina, 500 mg por vía oral cada 12 h por siete días) son los fármacos de primera elección para el tratamiento de la pielonefritis aguda no complicada. La combinación TMP-SMX oral (una tableta de doble potencia cada 12 h por 14 días) es eficaz contra microorganismos patógenos urinarios sensibles.
- **Infecciones urinarias en embarazadas.** La nitrofurantoína, la ampicilina y las cefalosporinas se consideran relativamente seguras en etapas tempranas del embarazo.
- **Infecciones urinarias en varones.** En varones con UTI aparentemente no complicada, se recomienda un régimen de 14 días de una fluoroquinolona o TMP-SMX.
 - Si se sospecha prostatitis bacteriana aguda, los antibióticos deben iniciarse después de obtener muestras para cultivos urinario y sanguíneo.
 - El tratamiento puede ajustarse a los resultados del urocultivo y debe continuarse dos a cuatro semanas; a menudo es necesario un ciclo de cuatro a seis semanas para la prostatitis bacteriana crónica.
- **Bacteriuria asintomática.** La ABU sólo debe tratarse en pacientes embarazadas, en personas que van a someterse a intervención quirúrgica urológica y quizás en sujetos neutropénicos y receptores de trasplante renal; la elección del antibiótico se basa en los resultados del cultivo.

CUADRO 154-1 Estrategias terapéuticas para cistitis aguda no complicada

Fármaco y dosis	Eficacia clínica calculada (%)	Eficacia bacteriana calculada (%)	Efectos secundarios frecuentes
Nitrofurantoína, 100 mg c/12 h × 5-7 días	84-95	86-92	Náusea, cefalea
TMP-SMX, 1 tableta DS c/12 h × 3 días	90-100	91-100	Exantema, urticaria, náusea, vómito, alteraciones hematológicas
Fosfomicina, 3 g en sobre con dosis única	70-91	78-83	Diarrea, náusea, cefalea
Pivmecillinam, 400 mg c/12 h × 3-7 días	55-82	74-84	Náusea, vómito, diarrea
Fluoroquinolonas, la dosis varía según el fármaco, régimen de 3 días	85-95	81-98	Náusea, vómito, diarrea
Lactámicos β, dosis variable según el fármaco, régimen de 5-7 días	79-98	74-98	Diarrea, náusea, vómito, exantema, urticaria

Nota: las tasas de eficacia son promedios o intervalos calculados a partir de los datos y estudios incluidos en los lineamientos de las *Infectious Diseases Society of America/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2010* para el tratamiento de UTI no complicada.

Abreviaturas: DS; doble potencia; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

- **Infecciones urinarias relacionadas con sonda.** Los resultados del urocultivo son esenciales para guiar el tratamiento.
 - Casi siempre es necesario reemplazar la sonda durante el tratamiento. La candiduria, complicación frecuente del cateterismo permanente, se resuelve en ~33% de los casos con el retiro de la sonda.
 - Se recomienda el tratamiento (fluconazol, 200 a 400 mg/día por 14 días) en sujetos con cistitis sintomática o pielonefritis y para aquéllos con riesgo alto de enfermedad diseminada.

Profilaxis de las infecciones urinarias recurrentes

Las mujeres con UTI sintomática dos veces o más al año son prospectos para profilaxis, ya sea continua o poscoital o régimen terapéutico iniciado por la paciente. La profilaxis continua y la ulterior al coito casi siempre se proporciona con dosis bajas de TMP-SMX, una fluoroquinolona o nitrofurantoína. El tratamiento iniciado por la paciente implica la entrega de materiales para cultivo urinario y automedicación con un ciclo de antibióticos ante los primeros síntomas de infección.

Pronóstico

En ausencia de anomalías anatómicas, la infección recurrente en niños y adultos no causa pielonefritis crónica ni insuficiencia renal.

CISTITIS INTERSTICIAL

La cistitis intersticial (síndrome de vejiga dolorosa) es un trastorno crónico caracterizado por dolor percibido como vesical, urgencia urinaria, polaquiuria y nicturia.

Epidemiología

En Estados Unidos, 2 a 3% de las mujeres y 1 a 2% de los varones tienen cistitis intersticial. Entre las mujeres, la edad promedio de inicio es el principio del quinto decenio, pero el intervalo va desde la infancia hasta el principio de la séptima década de edad.

Etiología

Éstas todavía se desconocen.

- Las posibilidades teóricas incluyen infección vesical crónica, factores inflamatorios, como mastocitos, autoinmunidad, aumento en la permeabilidad de la mucosa vesical y sensibilidad anormal al dolor.
- Sin embargo, hay pocos datos que apoyen cualesquiera de estos factores como causa desencadenante.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas cardinales de dolor (a menudo en dos sitios o más), urgencia urinaria, polaquiuria y nicturia no aparecen en un orden constante. Los síntomas pueden comenzar de forma aguda o gradual.

- A diferencia del dolor pélvico con otro origen, el dolor de la cistitis intersticial se intensifica con el llenado vesical y se alivia con el vaciamiento.
- Ochenta y cinco por ciento de los pacientes orina más de 10 veces al día, algunos hasta 60 veces cada 24 h.
- Muchos individuos con cistitis intersticial tienen síndromes somáticos funcionales (p. ej., fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, síndrome de intestino irritable, vulvodinia, migraña).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la presencia de los síntomas típicos y la exclusión de enfermedades con un cuadro clínico similar (p. ej., enfermedades que se manifiestan con dolor pélvico, síntomas urinarios, síndromes somáticos funcionales con síntomas urinarios); la exploración física y los análisis de laboratorio son insensibles e inespecíficos. Es posible que la cistoscopia revele una úlcera (10% de los pacientes) o hemorragias petequiales después de la distensión vesical, pero ninguno de estos datos es específico.

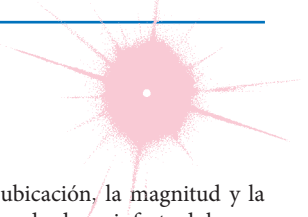
TRATAMIENTO Cistitis intersticial

El objetivo del tratamiento es el alivio de los síntomas, que a menudo requiere una estrategia multifacética (p. ej., educación, cambios dietéticos, fármacos como antiinflamatorios no esteroideos o amitriptilina, fisioterapia para el piso pélvico y tratamiento para los síndromes somáticos funcionales relacionados).

Para una revisión más detallada véase: Gupta K, Trautner BW: Infecciones de vías urinarias, pielonefritis y prostatitis, cap. 288, p. 2387, en HPMI-18.

CAPÍTULO 155

Enfermedad vascularrenal



La lesión isquémica del riñón depende de la velocidad, la ubicación, la magnitud y la duración de la obstrucción vascular. Las manifestaciones varían desde un infarto doloroso hasta lesión renal aguda (AKI), reducción de la tasa de filtración glomerular (GFR), hematuria o disfunción tubular. La isquemia renal por cualquier causa genera hipertensión mediada por la renina.

OCCLUSIÓN AGUDA DE UNA ARTERIA RENAL

Ésta puede ser consecutiva a trombosis o embolia (por valvulopatía, endocarditis, trombos murales o arritmias auriculares) o a una obstrucción transquirúrgica, 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 lactato deshidrogenasa (LDH) y de la aspartato aminotransferasa. 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 intervención quirúrgica 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. La oclusión de una o ambas arterias renales también surge en casos raros de pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), por lo general en presencia de estenosis importante de la arteria renal subyacente.

Ateroembolia renal

Por lo general, se forman cuando una angiografía o una intervención quirúrgica aórtica o coronaria provoca el embolismo de colesterol hacia los vasos renales pequeños en un paciente con aterosclerosis difusa. Otras veces es espontánea o vinculada con el uso de trombolíticos y, en raras ocasiones, aparece 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 de manera gradual; otras veces, la evolución es progresiva o “intermitente” con descensos de la GFR. Se acompaña en ocasiones de isquemia retiniana con exploración 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 pulpos pedios palpables), dolor abdominal por embolias mesentéricas e hipertensión (algunas veces malignas). Otras veces se acompaña de síntomas generalizados, como fiebre, mialgias, cefalea y reducción de peso. En ocasiones, se observa eosinofilia periférica, eosinofilia e hipocomplementemia, que simulan 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.

No se cuenta con tratamiento específico y el pronóstico global de estos pacientes es malo por el problema que representa la vasculopatía aterosclerótica concomitante. Sin embargo, a menudo la función renal mejora de forma parcial 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. 152](#)), 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 eficaz 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 155-1)

Es la principal causa de hipertensión vascularrenal. Es consecutiva a: 1) aterosclerosis (66% de los casos; casi siempre varones >60 años de edad, retinopatía avanzada, antecedente o datos de aterosclerosis generalizada, p. ej., soplos femorales) o 2) displasia fibromuscular (33% de los casos; por lo general, mujeres caucásicas <45 años de edad con antecedente de hipertensión). La hipoperfusión renal por estenosis de la arteria renal (RAS) activa el eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA). 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 hipopotasémica, retinopatía moderada o grave, hipertensión repentina o maligna, episodios recurrentes de edema agudo pulmonar inexplicable (casi siempre con estenosis bilateral de la arteria renal o RAS en un riñón solitario) e hipertensión resistente al tratamiento médico. La hipertensión maligna ([cap. 126](#)) también puede ser causada por una obstrucción vascular renal. Estos pacientes, en especial los que manifiestan aterosclerosis bilateral, pueden presentar nefropatía crónica (nefropatía isquémica). Aunque es difícil establecer la frecuencia, la nefropatía isquémica claramente es una fuente importante de ESRD en los individuos >50 años de edad.

Por lo general el nitroprusiato, el labetalol o los antagonistas del calcio son eficaces para reducir de inmediato la presión arterial; los inhibidores del eje RAA (p. ej., inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [ACE], antagonistas 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 (MRA) por el riesgo que representa la nefropatía con medio de contraste radiográfico en los pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, el riesgo recién reconocido de padecer fibrosis sistémica nefrótica (NSF) en los pacientes con insuficiencia renal, atribuido a los medios de contraste utilizados en la imagen por resonancia magnética (MRI) que contiene gadolinio, ha limitado de manera notable esta acción en la mayor parte de las instituciones. La ecografía doble es una alternativa, pero sólo si se cuenta con un operador experimentado. En los pacientes con función renal

CUADRO 155-1 Manifestaciones 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 (que indica estenosis aterosclerótica de la arteria renal)
- Hipertensión acelerada o maligna; en ocasiones, se acompaña de polidipsia e hiponatremia
- Hipertensión resistente (que no responde al tratamiento con ≥ 3 fármacos)

Anomalías renales

- Hiperazoemia inexplicable (sugestiva de estenosis aterosclerótica de la arteria renal)
- Hiperazoemia inducida por el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
- Riñón hipotrófico unilateral
- Hipopotasemia inexplicable

Otros datos

- Soplo abdominal, soplo en un flanco o ambos
- Retinopatía grave
- Angiopatía carotídea, coronaria o periférica
- Insuficiencia cardíaca congestiva o edema agudo pulmonar inexplicable

Fuente: tomado con autorización de RD Safian, SC Textor: New Engl J Med 344;431, 2001.

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”]) indica una vasculopatía importante. Cuando la enfermedad es bilateral, los resultados de la prueba pueden ser negativos falsos.

En la mayoría de los pacientes con estenosis de la arteria renal, se recomienda utilizar el tratamiento médico, de manera que la investigación de un caso sospechoso de RAS se aplica sólo en quienes se anticipa alguna intervención. El tratamiento médico de la RAS aterosclerótica comprende modificaciones en el estilo de vida y medidas terapéuticas para la dislipidemia (fig. 155-1). La intervención, es decir, la revascularización, debe considerarse en las situaciones siguientes: 1) reducción progresiva y sin otra explicación en la GFR durante el tratamiento de la hipertensión sistémica; 2) hipertensión mal controlada a pesar del uso de múltiples fármacos en las dosis máximas toleradas; 3) deterioro rápido o recurrente de la GFR en presencia de descenso de la presión sistémica, y 4) episodios recurrentes de edema pulmonar agudo sin otra explicación. Estos pacientes deben revalorarse con cierta frecuencia (cada tres a seis meses) para descartar avance de la RAS o alguna indicación de revascularización (fig. 155-1).

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 con penetración corporal local y la presencia de otras enfermedades circunscritas (p. ej., aneurisma aórtico o aterosclerosis aortoiliaca

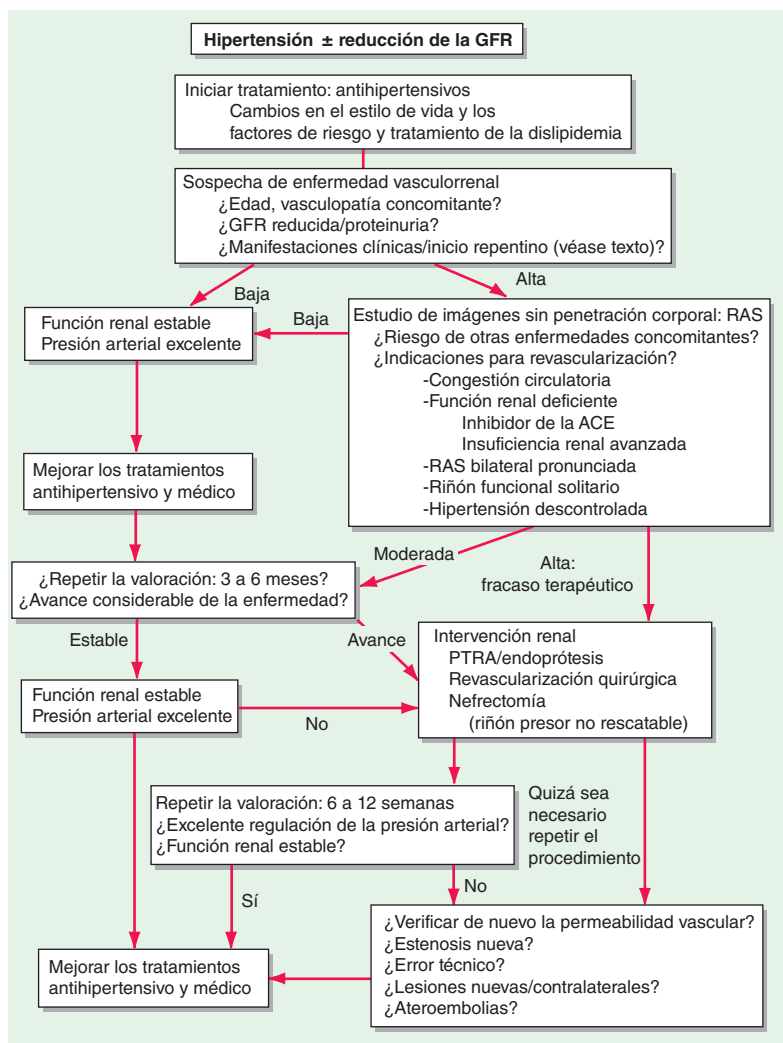


FIGURA 155-1 Tratamiento de los pacientes con estenosis de la arteria renal o nefropatía isquémica o ambas. ACE, enzima convertidora de la angiotensina; GFR, tasa de filtración glomerular; PTAR, angioplastia transluminal percutánea renal; RAS, estenosis de la arteria renal. [Tomada con autorización de Textor SC: *Renovascular hypertension and ischemic nephropathy*, in Brenner BM (ed). *The Kidney*, 8th Ed. Philadelphia, Saunders 2008.]

pronunciada). Por tanto, las lesiones fibromusculares, por lo general ubicadas lejos del hilio de la arteria renal, suelen responder a la angioplastia percutánea; las lesiones ateroscleróticas del hilio requieren de una endoprótesis. La intervención quirúrgica suele usarse sólo en aquellos que necesitan intervención quirúrgica aórtica, aunque también es apropiada en los pacientes con trastornos bilaterales graves. De nuevo, se necesita una revalo-

ración para establecer la respuesta a la intervención y, si es necesario, descartar la posibilidad de una nueva estenosis (fig. 155-1).

En los pacientes que responden a la vascularización, la presión arterial sistólica disminuye de 25 a 30 mmHg, por lo general en las primeras 48 h 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 de modo favorable a la revascularización.

ESCLERODERMIA

La esclerodermia a menudo afecta los riñones; 52% de los enfermos con esclerodermia diseminada tiene afectación renal. 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 necesaria, mejora la supervivencia y restablece la función renal.

NEFROESCLEROSIS ARTERIOLAR

La hipertensión persistente provoca aterosclerosis 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 muestran 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, incluida insuficiencia renal ([cap. 126](#)). 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 aguda 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 una hipertensión prolongada y pronunciada; sin embargo, los afroestadounidenses tienen un riesgo especialmente elevado de padecer lesión renal progresiva ([cap. 152](#)). El *African American Study of Kidney Disease and Hypertension* estableció que los inhibidores de la ACE son mejores que los antagonistas β o los antagonistas de los conductos del calcio en relación con el avance de la nefropatía.

MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS

Las microangiopatías trombóticas (TMA) se subdividen en dos síndromes generales: púrpura trombocitopénica trombótica (TTP) y síndrome hemolítico-urémico (HUS). Por consiguiente, las TMA se caracterizan por la presencia de AKI, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y disfunción neurológica. Algunos pacientes con TTP 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 HUS posdiarreico.

En el [cuadro 155-2](#) se mencionan las principales causas de las TMA; la vía patógena común es la lesión endotelial. En la TTP idiopática y familiar, los pacientes padecen una deficiencia pronunciada de la proteasa ADAMTS13, lo cual genera acumulación de polímeros ultragrandes de factor de von Willebrand (vWF), agregación plaquetaria y TMA.

CUADRO 155-2 Causas de la microangiopatía trombótica**Genéticas**

TTP: deficiencia de ADAMTS13 (proteasa de vWF)

HUS: deficiencia de las proteínas reguladoras del complemento: factor H, factor I del complemento, factor B del complemento, factor H relacionado con proteína 1 del complemento (CHFR1, CHFR3, CHFR5), cofactor proteínico de la membrana

Idiopática

TTP: anticuerpos adquiridos contra ADAMTS13 (proteasa de vWF)

HUS: anticuerpos adquiridos contra el factor H del complemento, casi siempre en sujetos con deficiencia genética de ésta y otras proteínas reguladoras del complemento

Infecciosas

Bacterianas: *Escherichia coli* O157:H7 y otras cepas, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* y otras

Virales: VIH, CMV, EBV, etcétera

Relacionadas con fármacos

Inhibidores de la calcineurina: tacrolímús 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

SLE, vasculitis

Diversas

Después de un trasplante de médula ósea

Cáncer diseminado

Embarazo

Abreviaturas: ADAMTS 13, una desintegrina similar y metaloproteasa con trombospondina tipo 1; CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr; HUS, síndrome hemolítico-urémico; SLE, lupus eritematoso sistémico; TTP, púrpura trombocitopénica trombótica; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; vWF, factor de von Willebrand.

Por el contrario, el HUS posdiarreico se acompaña de una toxina bacteriana (toxina Shiga o verotoxina) que lesiona el endotelio; los niños y las personas de edad avanzada poseen una predisposición especial. A su vez, algunos pacientes con HUS atípico o no diarreico manifiestan una deficiencia hereditaria o adquirida de las proteínas de la membrana que regulan la vía alterna del complemento, lo cual aumenta 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 análisis 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 vWF 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 muestra trombos de fibrina o con vWF o ambos en las arteriolas y los glomerulos, lesión endotelial y ensanchamiento del espacio subendotelial, lo cual genera un aspecto de “doble contorno” de los capilares glomerulares.

El tratamiento de las TMA depende de la patogenia de fondo. La TTP idiopática es consecutiva a la presencia de inhibidores de anticuerpos circulantes de ADAMTS13 y, por tanto, responde al intercambio de plasma, al combinar la plasmaféresis (eliminación de anticuerpos) y la infusión de plasma fresco congelado (restitución con ADAMTS13/proteasa de vWF naturales). Los pacientes con HUS atípico por deficiencias en las proteínas reguladoras del complemento responden al tratamiento con eculizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra C5 que previene la formación de los componentes terminales del complemento C5a y el complejo de ataque de membrana C5b-9.

TOXEMIAS 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, éstos se acompañan de anomalías de la coagulación y AKI. 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 nodosa, la angéitis por hipersensibilidad, la granulomatosis con poliangitis (de Wegener) y otras variedades de vasculitis (cap. 170). El tratamiento se debe encaminar a corregir la causa de fondo.

NEFROPATÍA POR ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES

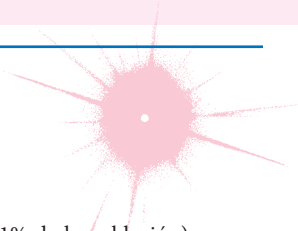
La médula renal hipertónica y relativamente hipóxica, combinada con la circulación lenta en los vasos rectos, favorece la enfermedad de células falciformes. Ésta se complica con necrosis papilar, infartos corticales, anomalías funcionales de los túbulos (diabetes insípida nefrógena), glomerulopatía, síndrome nefrótico y, en raras ocasiones, ESRD.



Para una revisión más detallada véase: Textor SC, Leung N: Lesión vascular del riñón, cap. 286, p. 2375, en HPML-18.

CAPÍTULO 156

Nefrolitiasis



Los cálculos renales son comunes (con una frecuencia de ~1% de la población) y recurrentes en >50% de los casos. Los cálculos se empiezan a formar cuando la orina se sobresatura con componentes insolubles por: 1) volumen urinario reducido; 2) 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 son cálculos mixtos), 15% de estruvita (magnesio-amonio-fosfato), 5% de ácido úrico y 1% de cistina, lo cual 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 la urea (*Proteus*, *Klebsiella*, *Providencia*, *Morganella* y otros), a veces son completamente asintomáticos y sólo generan insuficiencia renal.

COMPOSICIÓN DE LOS CÁLCULOS

La mayor parte de los cálculos se compone de oxalato de calcio. Tales cálculos se acompañan de hipercalcuria o hiperoxaluria. La hipercalcuria 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 hipercalcemia (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 intestinal inflamatoria, 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 aparecer en caso de pH urinario anormalmente elevado (7 a 8), casi siempre con acidosis tubular renal (RTA) 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 las infecciones urinarias (UTI) 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 metabóli-

co y resistencia a la insulina subyacentes, junto con un defecto relativo de la generación de amoníaco y pH urinario <5.4 y a menudo <5.0 . Los enfermos con trastornos mieloproliferativos; con otras causas de hiperuricemia secundaria o con hiperuricosuria debida al aumento en la biosíntesis de purina o de urato tienen riesgos de generar 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 consecutivos 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 infrecuente de cálculos coraliformes; en ocasiones, originan 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 obvia (p. ej., ingestión de pocos líquidos durante el verano con deshidratación lógica). En el [cuadro 156-1](#) se resume la valoración razonable de un paciente extrahospitalario con un cálculo renal sin complicaciones. Algunas veces es posible recuperar un cálculo y se analiza su contenido, con lo cual se obtiene información importante sobre la patogenia y el tratamiento. Por ejemplo, cuando predomina el fosfato de calcio, significa que existe RTA distal o hiperparatiroidismo subyacente.

TRATAMIENTO

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 anamnesis y la investigación metabólica. Quizá la medida más eficaz es incrementar el consumo de líquidos por lo 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

CUADRO 156-1 Valoración del paciente extrahospitalario con un cálculo renal

1. Antecedentes de alimentación y consumo de líquidos
2. Anamnesis detallada y exploración clínica minuciosa, buscando enfermedades sistémicas
3. Tomografía computarizada helicoidal sin medio de contraste con cortes cada 5 mm
4. Análisis general de orina sistemático; búsqueda de cristales, hematuria y pH urinario
5. Química sanguínea: BUN, creatinina, ácido úrico, calcio, fosfato, cloruro, bicarbonato, PTH
6. Recolección programada de orina (por lo menos 1 día durante la semana, 1 día durante el fin de semana): creatinina, Na, K, urea sanguínea, ácido úrico, calcio, fosfato, oxalato, citrato, pH

CUADRO 156-2 Tratamientos específicos para la nefrolitiasis

Tipo de cálculo	Modificaciones en la alimentación	Otros
Oxalato de calcio	Aumentar el consumo de líquidos	Complementos de citrato (sales de calcio o potasio > sodio)
	Consumo moderado de sodio	
	Consumo moderado de oxalato	Colestiramina o algún otro tratamiento para la malabsorción de grasa
	Consumo moderado de proteínas	
Fosfato de calcio	Consumo moderado de grasas	Tiazidas en caso de hipercalciuria
		Alopurinol en caso de hiperuricosuria
	Aumentar el consumo de líquidos	Tiazidas en caso de hipercalciuria
	Consumo moderado de sodio	Corregir el hiperparatiroidismo si está presente
Estruvita		Álcalis para la acidosis tubular renal
	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 antibióticoterapia supresora diaria (p. ej., trimetoprim-sulfametoxazol)
Ácido úrico	Aumentar el consumo de líquidos	Alopurinol
	Consumo moderado de proteínas	Tratamiento con álcalis (citrato de K ⁺) para aumentar el pH urinario a 6.0-6.5
Cistina	Aumentar el consumo de líquidos	Tratamiento con álcalis
		Penicilamina

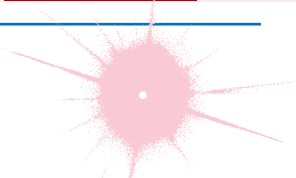
Nota: la excreción de sodio es directamente proporcional a la excreción de calcio.

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 156-2](#) se resumen los tratamientos específicos de los cálculos en los pacientes con nefrolitiasis compleja o recurrente.

Para una revisión más detallada véase: Asplin JR, Coe FL, Favus MJ: Nefrolitiasis, cap. 287, p. 2382, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 157

Obstrucción de vías urinarias



La obstrucción de vías urinarias (UTO) es una causa potencialmente reversible de insuficiencia renal (RF), 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 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 de edad avanzada (alteraciones de próstata), pacientes diabéticos (necrosis papilar), sujetos 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 varones, a menudo existe antecedente de prostatismo. Tal vez la exploración física revele crecimiento vesical a la percusión sobre la parte inferior de la pared abdominal; la valoración ecográfica portátil (“estudio vesical”) ayuda a valorar el volumen vesical posterior a la micción. Otros datos dependen de la situación clínica. La hipertrofia prostática se detecta por medio de un tacto 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 UTO, se lleva a cabo la valoración que se resume en la [figura 157-1](#). En ocasiones, los análisis revelan elevación pronunciada del nitrógeno ureico sanguíneo y de la creatinina; cuando la obstrucción ha sido prolongada, genera datos de enfermedad tubulointersticial (p. ej., hiperpotasemia, acidosis metabólica sin desequilibrio aniónico, hipernatremia leve). Lo más frecuente es que el análisis 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 computarizada (CT) 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 CT o una urografía con medio de contraste IV para ubicar el nivel de la obstrucción. Con frecuencia, 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. Por lo general, en la fibrosis retroperitoneal acompañada de periaortitis, las imágenes muestran una masa periaórtica confluyente que rodea las caras anterior y lateral de la aorta. El tamaño del riñón traduce la duración de la obstrucción. Es importante señalar que la obstrucción unilateral puede ser prolongada y grave (que causa finalmente insuficiencia renal del riñón obstruido) sin que existan datos anormales en la exploración física ni en los análisis.

TRATAMIENTO

Obstrucción de vías urinarias

El tratamiento de la insuficiencia renal con UTO depende de: 1) el nivel de la obstrucción (alta o baja) y 2) la rapidez con que se produjo la obstrucción y sus consecuencias

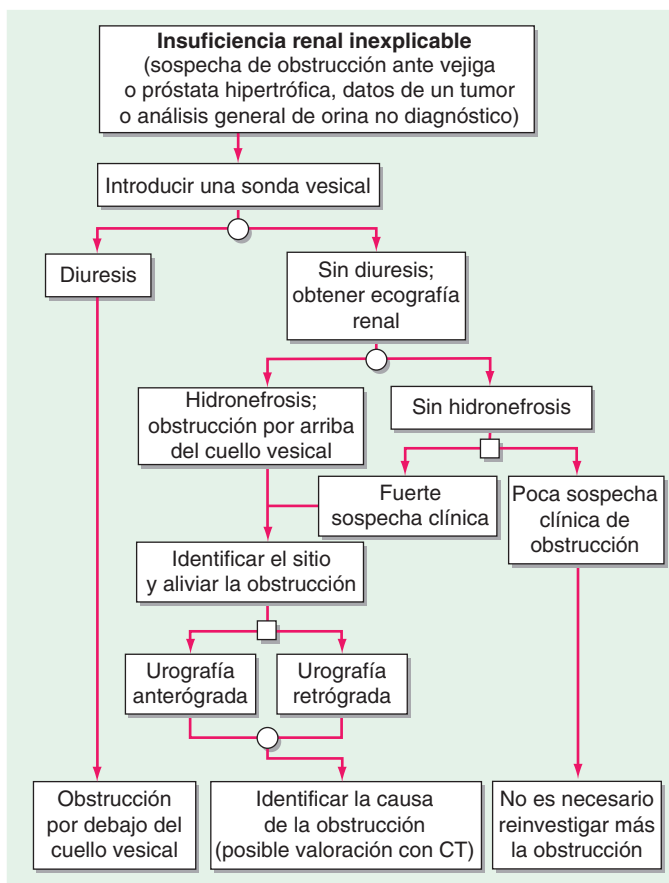


FIGURA 157-1 Estrategia diagnóstica de la obstrucción urinaria en caso de insuficiencia renal inexplicable. Los círculos representan los procedimientos diagnósticos y los cuadros indican las decisiones clínicas con base en la información disponible. CT, tomografía computarizada.

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 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 de UTO. 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. Además de la endoprótesis ureteral, los sujetos con fibrosis retroperitoneal idiopática casi siempre se tratan con inmunodepresores (prednisona, mofetilo de micofenolato y tamoxifeno).

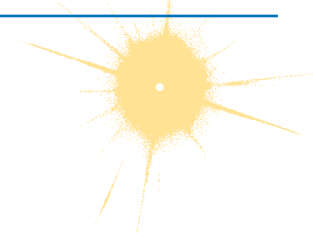
Una vez que se elimina la obstrucción, es importante vigilar los líquidos y los electrolitos. En algunos casos, se observa natriuresis y diuresis fisiológica por la sobrecarga de volumen. Sin embargo, en otros casos se detecta natriuresis y diuresis “inapropiadas” por: 1) nitrógeno ureico sanguíneo elevado, que genera diuresis osmótica y 2) diabetes insípida nefrótica adquirida. En otros pacientes, aparece hipernatremia, que puede ser muy elevada.



Para una revisión más detallada véase: Seifter JL: Obstrucción de vías urinarias, cap. 289, p. 2396, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 158

Úlcera péptica y trastornos relacionados



ÚLCERA PÉPTICA

La úlcera péptica (PUD) ocurre más a menudo en el bulbo duodenal (úlcera duodenal, DU) y en el estómago (úlcera gástrica, GU). También puede surgir en esófago, píloro, 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) y también participan los efectos de *Helicobacter pylori*.

■ ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Generales

Helicobacter pylori es una bacteria espiral productora de ureasa que coloniza la mucosa del antro gástrico, hasta en 100% de las personas con DU y en 80% de aquellas con GU. 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: hereditarios (¿aumento en el número de células parietales?), tabaquismo, hipercalcemia, mastocitosis, grupo sanguíneo O (los antígenos pueden unirse con *H. pylori*). Los factores no comprobados son: estrés, café, alcohol.

Úlcera duodenal

Hay hipersecreción gástrica leve se deriva de: 1) aumento de 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* y 2) respuesta exagerada de ácido a la gastrina por incremento del número de células parietales, resultado a su vez de la estimulación con gastrina. Estas anomalías 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 cual sugiere que es posible que la hipersecreción gástrica de ácido esté determinada, en parte, 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 generadas 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

Helicobacter pylori también es la causa principal. Las tasas de secreción de ácido gástrico casi siempre son normales o bajas, lo cual tal vez refleje una etapa más temprana de infección por *H. pylori* en los pacientes con DU. Es posible que la gastritis por reflujo del contenido duodenal (incluida la bilis) también tenga cierta participación. El consumo crónico de salicilato o NSAID tal vez explique 15 a 30% de las GU y quizás aumente 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, que 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%). Hay una gran variación individual. Puede haber síntomas similares en personas sin úlcera péptica demostrada (“dispepsia no ulcerosa”); asimismo, menor respuesta al tratamiento estándar.

■ COMPLICACIONES

Hemorragia, obstrucción, penetración que causa pancreatitis, perforación, carencia de respuesta al tratamiento.

■ DIAGNÓSTICO

Úlcera duodenal

Endoscopia de tubo digestivo alto o radiografía con bario.

Úlcera gástrica

Es preferible la endoscopia del 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 irradian desde el margen de la úlcera, una úlcera grande (>2.5 a 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 158-1).

TRATAMIENTO Úlcera 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 recu-

CUADRO 158-1 Pruebas para detección de *H. pylori*

Prueba	Sensibilidad/ especificidad, %	Comentarios
Con penetración corporal (se requiere endoscopia o biopsia)		
Ureasa rápida	80–95/95–100	Sencilla, resultado negativo falso con el uso reciente de PPI, antibióticos o compuestos de bismuto
Histopatológica	80–90/>95	Requiere procesamiento patológico y tinción; aporta información histopatológica
Cultivo	—/—	Tardada, costosa, depende de la experiencia; permite determinar susceptibilidad a antibióticos
Sin penetración corporal		
Serológicas	>80/>90	Bajo costo, conveniente, inútil para vigilancia temprana
Prueba de urea en el aliento	>90/>90	Sencilla, rápida; útil para vigilancia temprana; resultado negativo falso 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

Abreviatura: PPI, inhibidores de la bomba de protones.

rencia ulcerosa y está indicada para todas las úlceras duodenales y gástricas relacionadas con *H. pylori* (cuadro 158-2). Casi siempre se incluye supresión de ácido en el régimen. Las tasas de reinfección son <1% por año. Los fármacos estándar (antagonistas del receptor H_2 , sucralfato, antiácidos) curan 80 a 90% de las DU y 60% de las GU 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 DU, véase el cuadro 158-3. Para la GU, se practica gastrectomía subtotal.

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), y 9) carcinoma gástrico remanente.

**ESTUDIO DEL
PACIENTE****Úlcera 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.

CUADRO 158-2 Esquemas recomendados para erradicar la infección por *H. pylori*

Fármaco	Dosis
Tratamiento triple	
1. Subsalicilato de bismuto <i>más</i> Metronidazol <i>más</i> Tetraciclina ^a	2 tabletas c/6 h 250 mg c/6 h 500 mg c/6 h
2. Ranitidina, citrato de bismuto <i>más</i> Tetraciclina <i>más</i> Claritromicina o metronidazol	400 mg c/12 h 500 mg c/12 h 500 mg c/12 h
3. Omeprazol (lansoprazol) <i>más</i> Claritromicina <i>más</i> Metronidazol ^b o Amoxicilina ^c	20 mg c/12 h (30 mg c/12 h) 250 o 500 mg c/12 h 500 mg c/12 h 1 g c/12 h
Tratamiento cuádruple	
Omeprazol (lansoprazol)	20 mg (30 mg) c/24 h
Subsalicilato de bismuto	2 tabletas c/6 h
Metronidazol	250 mg c/6 h
Tetraciclina	250 mg c/6 h

^a Alternativa: usar presentaciones ya empacadas.

^b Alternativa: usar presentaciones ya empacadas.

^c Usar metronidazol o amoxicilina, pero no ambos.

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 fármacos, como nabumetona y etodolaco, que no inhiben las prostaglandinas de la mucosa gástrica) o del estrés intenso (quemaduras, septicemia, traumatismo, intervenciones quirúrgicas, estado de 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.

CUADRO 158-3 Tratamiento quirúrgico de la úlcera duodenal

Intervención quirúrgica	Tasa de recurrencia	Tasa de complicaciones
Vagotomía + antrectomía (Billroth I o II) ^a	1%	La más alta
Vagotomía y piloroplastia	10%	Intermedia
Vagotomía de células parietales (gástrica proximal, superselectiva)	≥10%	La más baja

^a Billroth I, gastroduodenostomía; Billroth II, gastroyeyunostomía.

TRATAMIENTO

Gastropatías erosivas

Eliminación del agente agresor, conservación 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 >4 . Como alternativa, puede proporcionarse una suspensión de sucralfato, 1 g por vía oral cada seis horas; no eleva el pH gástrico y así 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 μ g vía oral cada seis horas, o supresión profunda del ácido (p. ej., famotidina, 40 mg por vía oral cada 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 personas de edad avanzada; tal vez un mecanismo autoinmunitario cause aclorhidria, anemia perniciosa y aumento en el riesgo de cáncer gástrico (el valor de la detección endoscópica es incierto). Hay anticuerpos contra células parietales en $>90\%$ 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. Quizás aparezcan gastritis atrófica, atrofia gástrica, folículos linfoides gástricos y linfomas gástricos de linfocitos 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 158-2) no se recomienda como medida sistemática, a menos que haya PUD o linfoma gástrico de tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT).

■ TIPOS ESPECÍFICOS DE GASTROPATÍA O GASTRITIS

Gastropatía alcohólica (hemorragias submucosas), enfermedad de Ménétrier (gastropatía hipertrófica), gastritis eosinófila, gastritis granulomatosa, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, infecciones (tuberculosis, sífilis, micosis, virosis, parasitosis),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

CUADRO 158-4 Pruebas para el diagnóstico diferencial

Trastorno	Gastrina en ayuno	Respuesta de gastrina a	
		Secretina IV	Alimento
DU	N (≤ 150 ng/L)	NC	Ligero $\uparrow$
Z-E	$\uparrow\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow$	NC
Hiperplasia de células G (gastrina) del antro	$\uparrow$	$\uparrow$, NC	$\uparrow\uparrow\uparrow$

Abreviaturas: DU, úlcera duodenal; N, normal; NC, sin cambios; Z-E, síndrome de Zollinger-Ellison.

casi siempre están en el páncreas o en el duodeno (submucosas, a menudo pequeños), pueden ser múltiples y de crecimiento lento; >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 con frecuencia se disemina a los ganglios linfáticos locales.

■ DIAGNÓSTICO**Sospechoso**

Producción basal de ácido >15 mmol/h; producción basal/máxima de ácido >60%; grandes pliegues mucosos en la endoscopia o la radiografía gastrointestinal superior.

Confirmatorio

Gastrina sérica >1 000 ng/L o aumento de la gastrina de 200 ng/L después de la administración IV de secretina; si es necesario, aumento de 400 ng/L después de proporcionar calcio IV ([cuadro 158-4](#)).

■ 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.

TRATAMIENTO 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 <10 mmol/h antes de la siguiente dosis; es el fármaco de elección durante la valoración y en pacientes que no son elegibles para intervención quirúrgica; 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 con ecografía endoscópica. Siempre que sea posible, se practica laparotomía exploradora con resección del tumor primario y metástasis solitarias. En pacientes con MEN 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 resear, la vagotomía de células parietales puede mejorar el control de la enfermedad ulcerosa con fármacos. La quimioterapia se usa para controlar los síntomas originados por tumores metastásicos (p. ej., estreptozocina, 5-fluorouracilo, doxorrubicina o interferón α); la tasa de respuesta parcial es de 40%. No se han estudiado otros fármacos nuevos eficaces en los tumores neuroendocrinos pancreáticos.

Para una revisión más detallada véase: Del Valle J: Úlcera péptica y trastornos relacionados, cap. 293, p. 2438, en HPML-18.

CAPÍTULO 159

Enfermedad intestinal inflamatoria

Las enfermedades intestinales inflamatorias (IBD) son trastornos inflamatorios crónicos de causa desconocida que afectan al tubo digestivo. La mayor frecuencia se observa entre los 15 y 30 años y entre los 60 y 80 años de vida, pero pueden iniciar a cualquier edad. En el [cuadro 159-1](#) se muestran 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 parientes en primer grado de pacientes con IBD y concurrencia del tipo de IBD, localización de la enfermedad de Crohn (CD) y evolución clínica. Las relaciones notificadas 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* quizás expliquen 10% del riesgo de presentar CD. Otros factores

CUADRO 159-1 Epidemiología de las enfermedades intestinales inflamatorias

	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Incidencia por años-persona (Estados Unidos)	2.2–14.3:100 000	3.1–14.6:100 000
Edad de inicio	15–30 y 60–80	15–30 y 60–80
Grupo étnico	Judíos > caucásicos no judíos > raza negra > hispanos > asiáticos	
Proporción varones:mujeres	1:1	1.1–1.8:1
Tabaquismo	Puede prevenirla	Puede causarla
Anticonceptivos orales	Sin aumento de riesgo	Razón de momios 1.4
Apendicectomía	Protectora	No protectora
Gemelos monocigotos	Concordancia, 6%	Concordancia, 58%
Gemelos dicigotos	Concordancia, 0%	Concordancia, 4%

patógenos potenciales incluyen los anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos (ANCA) séricos en 70% de los pacientes con colitis ulcerosa (también en 5 a 10% de los sujetos con CD) y anticuerpos contra *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) en 60 a 70% de sujetos con CD (también en 10 a 15% de los individuos con colitis ulcerosa y en 5% de los testigos normales). En la CD 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 suspensión del tabaquismo.

COLITIS ULCEROSA (UC)

■ ANATOMÍA PATOLÓGICA

Inflamación de la mucosa colónica; casi siempre está afectado el recto, con extensión inflamatoria continua (sin regiones sin afectación) en sentido proximal en una distancia variable; las manifestaciones histopatológicas incluyen daño epitelial, inflamación, abscesos de las criptas, pérdida de células caliciformes.

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Diarrea sanguinolenta y con moco, fiebre, dolor abdominal, tenesmo y 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, hipopotasemia, hipoalbuminemia.

■ COMPLICACIONES

Megacolon tóxico, perforación colónica; el riesgo de cáncer se relaciona con la extensión y la duración de la colitis; a menudo es precedida o coincidente con displasia, la cual puede detectarse en las biopsias colonoscópicas de vigilancia.

■ DIAGNÓSTICO

Sigmoidoscopia o colonoscopia: eritema de la mucosa, apariencia granular, friabilidad, exudado, hemorragia, úlceras, pólipos inflamatorios (seudopólipos). Enema con bario: pérdida de los haustras, irregularidad mucosa, ulceraciones.

ENFERMEDAD DE CROHN (CD)

■ ANATOMÍA PATOLÓGICA

En cualquier parte del tubo digestivo, casi siempre en la parte terminal del íleon o el colon o ambos; inflamación transmural, engrosamiento de la pared intestinal, ulceraciones lineales y aumento del espesor de la submucosa que causa un patrón en adoquinado; discontinuo (áreas sin afectación); las manifestaciones histopatológicas incluyen inflamación transmural, granulomas (a menudo ausentes), fisuras y fistulas.

■ 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, fistulas y abscesos anorrectales. La evolución clínica tiene tres patrones amplios: 1) inflamatorio; 2) con estenosis, y 3) con fistulas.

■ COMPLICACIONES

Obstrucción intestinal (edema o fibrosis); raras veces hay megacolon tóxico o perforación; fistulas 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 sin afectación, estenosis y fistulas. La tomografía computarizada (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 O159:H7, gonorrea, linfogranuloma venéreo, *Clostridium difficile* (colitis pseudomembranosa), 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 microscópica (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).

TRATAMIENTO

Enfermedades intestinales inflamatorias (fig. 159-1)

DE APOYO Antidiarreicos (difenoxilato y atropina, loperamida) en la enfermedad leve; hidratación intravenosa (IV) y transfusiones de hemoderivados en los casos graves. La nutrición parenteral o las fórmulas enterales definidas son eficaces como tratamiento primario en la enfermedad de Crohn, aunque la tasa de recurrencia es alta cuando se reanuda la alimentación oral; no debe sustituir al tratamiento farmacológico; tiene un sitio importante en la preparación prequirúrgica 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

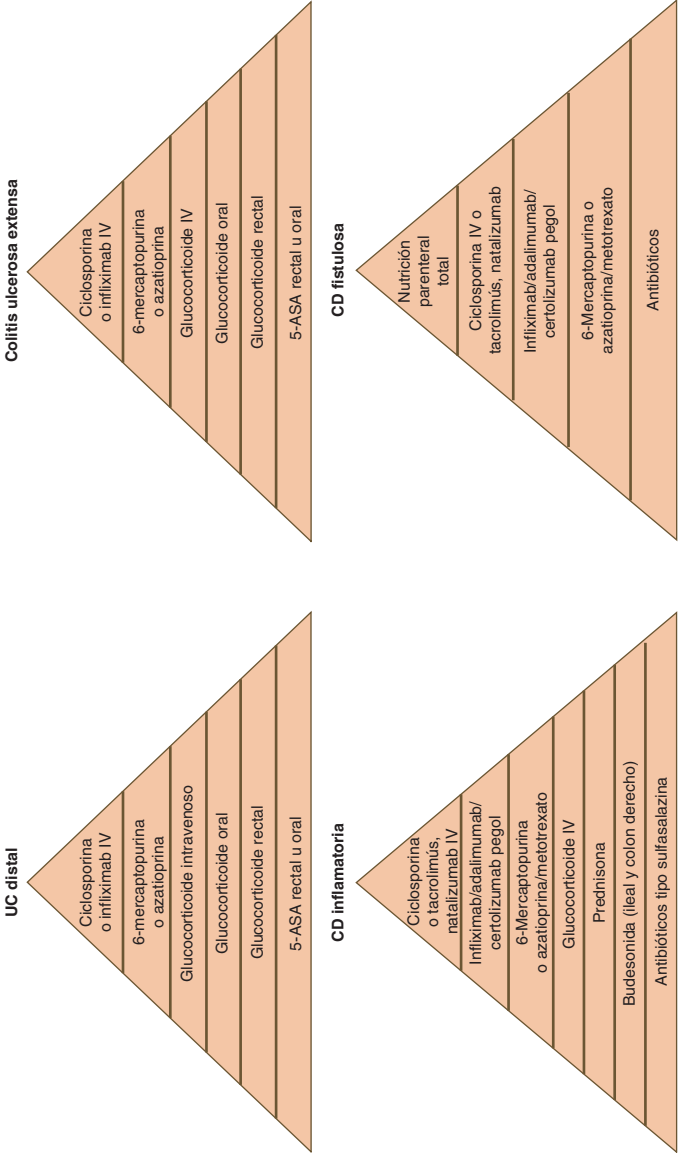


FIGURA 159-1 Tratamiento médico de las enfermedades intestinales inflamatorias. 5-ASA, ácido 5-aminosalicílico; CD, enfermedad de Crohn; UC, colitis ulcerosa.

por el componente sulfapiridina) se relaciona con la dosis e incluye náusea, cefalea y rara vez anemia hemolítica y puede resolverse cuando se reduce la dosis del fármaco. La toxicidad idiosincrásica abarca fiebre, exantema, neutropenia, pancreatitis, hepatitis, etc. La toxicidad diversa incluye oligospermia. Los aminosalicilatos más recientes son tan eficaces como la sulfasalazina, pero con menos efectos secundarios. Las enemas que contienen 4 g de 5-ASA (mesalamina) pueden usarse en la colitis ulcerosa distal; se aplican a la hora de acostarse y se retienen durante la noche hasta alcanzar la remisión, luego cada dos o tres días. Pueden aplicarse supositorios con 500 mg de 5-ASA en la proctitis.

GLUCOCORTICOIDES Son útiles en la enfermedad grave y en la CD ileal o ileocolónica. Se usa prednisona, 40 a 60 mg VO cada 24 h, luego se reduce de forma gradual; hidrocortisona IV, 100 mg cada 8 h o equivalente en pacientes hospitalizados; tal vez sea preferible la hormona adrenocorticotrópica en goteo IV (120 U/día) en los primeros episodios de UC. Enemas nocturnas de retención con hidrocortisona en la proctosigmoiditis. Los numerosos efectos adversos hacen problemática su utilización prolongada.

INMUNODEPRESORES Azatioprina, 6-mercaptopurina (50 mg VO cada 24 h hasta 2.0 o 1.5 mg/kg/día, respectivamente). Son útiles para reducir la dosis de esteroides y en la CD intratable o fistulosa (a veces se requiere tratamiento durante dos a seis meses antes de ser eficaz). La toxicidad incluye inmunodepresión, pancreatitis y tal vez carcinogenicidad. Evítase en el embarazo.

METRONIDAZOL Parece eficaz en la CD colónica (500 mg VO cada 12 h) y en la modalidad perineal resistente (10 a 20 mg/kg VO cada 24 h). La toxicidad incluye neuropatía periférica, sabor metálico y tal vez carcinogenicidad. Evítase en el embarazo. Otros antibióticos (p. ej., ciprofloxacina, 500 mg VO cada 12 h) pueden ser valiosos en la CD 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] cada 24 h IV durante siete a 14 días en colitis ulcerosa grave y tal vez en fistulas de Crohn intratables). Tratamiento experimental con metotrexato, tacrolimús, cloroquina, aceite de pescado, nicotina y 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 CD que no responden a 5-ASA, glucocorticoides ni a 6-mercaptopurina. En la UC, 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.

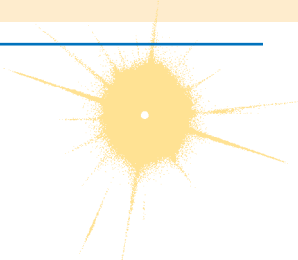
El natalizumab es un anticuerpo anti-integrina con actividad contra la CD, pero algunos pacientes generan leucoencefalopatía multifocal progresiva.

QUIRÚRGICO Colitis ulcerosa: colectomía (curativa) para casos intratables, megacolon tóxico (si no hay mejoría con el tratamiento médico intenso en 24 a 48 h), cáncer, displasia. Saco ileal, la anastomosis anal es la intervención quirúrgica de elección en la colitis ulcerosa, pero está contraindicada en la enfermedad de Crohn y en personas de edad avanzada. Enfermedad de Crohn: resección en caso de obstrucción fija (o plastia de la estenosis), abscesos, fistulas sintomáticas persistentes, enfermedad intratable.



CAPÍTULO 160

Enfermedades colónicas y anorrectales



SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

El síndrome de intestino irritable (IBS) se caracteriza por alteración de los hábitos intestinales, dolor abdominal y ausencia de anomalías orgánicas detectables. Es la enfermedad del tubo digestivo inferior 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 alteraciones notificadas incluyen alteración de la motilidad colónica en reposo y como respuesta al estrés, fármacos colinérgicos y 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 y trastorno obsesivo-compulsivo. Las intolerancias a alimentos específicos y malabsorción de ácidos biliares en el íleon terminal constituyen pocos casos.

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 comunes incluyen distensión abdominal, alivio del dolor abdominal con la evacuación intestinal, aumento en la frecuencia de evacuaciones con dolor, deposiciones sueltas con dolor, moco y sensación de defecación incompleta. Los datos relacionados incluyen heces pastosas, excrementos en forma de listón o con punta adelgazada, pirosis, distensión, dolor dorsal, debilidad, desmayo, palpitaciones y poliaquiuria.

CUADRO 160-1 Criterios diagnósticos para el síndrome de intestino irritable^a

Dolor o molestia abdominal recurrente^b al menos 3 días por mes en los últimos 3 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 vinculado con un cambio en la forma (aparición) de las heces

^a Criterios cumplidos en los últimos 3 meses, con inicio de síntomas al menos 6 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 2 días por semana durante el periodo de valoración para que el sujeto sea elegible.

Fuente: adaptado con autorización de Longstreth GF et al: Functional bowel disorders. Gastroenterology 2006;130:1480.

■ DIAGNÓSTICO

El IBS es un diagnóstico de exclusión. Los criterios de Roma para el diagnóstico se muestran en el [cuadro 160-1](#). Considérese la sigmoidoscopia y las radiografías con bario para descartar enfermedad intestinal inflamatoria o un tumor maligno; considérese la exclusión de giardiasis, deficiencia de lactasa intestinal e hipertiroidismo.

TRATAMIENTO

Síndrome de intestino irritable ([cuadro 160-2](#))

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 cada 12 h). En caso de diarrea, pruebas terapéuticas con loperamida (tabletas de 2 mg vía oral cada mañana, luego una tableta VO después de cada evacuación suelta hasta un máximo de ocho 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 dicitclomina 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

CUADRO 160-2 Fármacos posibles para un síntoma dominante en el síndrome de intestino irritable (IBS)

Síntoma	Fármaco	Dosis
Diarrea	Loperamida	2-4 mg cuando sea necesario, máximo 12 g c/24 h
	Resina colestiramina	4 g con las comidas
	Alosetrón ^a	0.5-1 mg c/12 h (en IBS grave, mujeres)
Estreñimiento	Cáscara de <i>Psyllium</i>	3-4 g c/12 h con las comidas, luego ajustar
	Metilcelulosa	2 g c/12 h con las comidas, luego ajustar
	Polícarbófilo de calcio	1 g c/24 h-c/6 h
	Jarabe de lactulosa	10-20 g c/12 h
	Sorbitol al 70%	15 ml c/12 h
	Polietilenglicol 3350	17 g en 250 ml de agua c/24 h
	Lubiprostone	24 mg c/12 h
	Hidróxido de magnesio	30 a 60 ml c/24 h
Dolor abdominal	Relajante de músculo liso	c/24 h-c/6 h antes de las comidas
	Antidepresivos tricíclicos	Iniciar 25-50 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 de Longstreth GF et al: Functional bowel disorders. *Gastroenterology*, 2006;130:1480.

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 valoración 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. Se está estudiando la posibilidad de alterar la flora intestinal con probióticos (*Bifidobacterium infantis* 35624) o con antibióticos no absorbibles por vía oral (rifaximina) y se han obtenido algunos resultados preliminares prometedores. La psicoterapia y la hipnoterapia tienen posible beneficio en casos resistentes graves.

ENFERMEDAD DIVERTICULAR

Hernias o protrusiones saculares de la mucosa a través de la muscular en puntos donde penetran arterias nutricias; este padecimiento quizá se deba al aumento en la presión intraluminal y dieta baja en fibra. Es más frecuente en el colon sigmoide.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

1. *Asintomática* (detectada 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 computarizada (CT) en etapas después de la opacificación del intestino (en pacientes que se recuperan con tratamiento médico, se aplica enema con bario electivo o colonoscopia en cuatro a seis semanas para descartar cáncer). Complicaciones: absceso pericólico, perforación, fistula (a vejiga, vagina, piel, tejido blando), absceso hepático, estenosis. A menudo requiere intervención quirúrgica o, en caso de abscesos, drenaje percutáneo.
4. *Hemorragia*: casi siempre en ausencia de diverticulitis, a menudo en el colon ascendente y es autolimitada. Si es persistente, se trata con arteriografía mesentérica e infusión intraarterial de vasopresina o con intervención quirúrgica (cap. 47).

TRATAMIENTO 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 abarcar enterococos si no hay respuesta); en pacientes extrahospitalarios, ampicilina-clavulanato (dieta con líquidos claros); resección quirúrgica en casos resistentes o con recurrencias frecuentes, en personas jóvenes (<50 años de edad), pacientes inmunodeprimidos o cuando es imposible descartar cáncer.

En 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 septicemia, eliminar obstrucciones o fistulas y restaurar la continuidad intestinal.

SEUDOObSTRUCCIÓN INTESTINAL

Episodios recurrentes de náusea, vómito y dolor abdominal, además de distensión que simula obstrucción mecánica; puede complicarse con esteatorrea por crecimiento bacteriano excesivo.

■ ETIOLOGÍA

Primarias: neuropatía visceral familiar, miopatía visceral familiar, idiopática. *Secundarias:* esclerodermia, amiloidosis, diabetes, enfermedad celiaca, parkinsonismo, distrofia muscular, fármacos, desequilibrio electrolítico, periodo posquirúrgico.

TRATAMIENTO

Seudoobstrucción intestinal

Para episodios agudos: descompresión intestinal con sonda larga. Antibióticos orales para proliferación bacteriana excesiva (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 resistentes, considerar hiperalimentación parenteral a largo plazo.

TRASTORNOS VASCULARES (INTESTINO DELGADO Y COLON)

■ 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) y 2) no oclusivo: hipotensión, insuficiencia cardíaca, arritmia, digital (vasoconstrictor).

■ ISQUEMIA MESENTÉRICA AGUDA

Dolor periumbilical desproporcionado a 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 posquirúrgica está indicada en la trombosis venosa mesentérica, pero es controvertida 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 llevarse a cabo arteriografía mesentérica para valorar la posibilidad de colocar un injerto para revascularización.

■ COLITIS ISQUÉMICA

Por lo general, ésta se debe a enfermedad no oclusiva en pacientes con aterosclerosis. Dolor abdominal inferior intenso, hemorragia rectal e hipotensión. La radiografía abdominal muestra dilatación colónica y signo de huellas dactilares. La sigmoidoscopia detecta hemorragia submucosa, friabilidad y ulceraciones; a menudo el recto queda intacto. Tratamiento conservador (ayuno, líquidos IV); resección quirúrgica para infarto o estenosis ulterior a isquemia.

ANGIODISPLASIA COLÓNICA

En personas >60 años de edad, las ectasias vasculares, casi siempre en el lado derecho del colon, causan hasta 40% de los casos de hemorragia del tubo digestivo inferior crónica o recurrente. Tal vez se vincule 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, embolismo arteriográfico o, en casos necesarios, hemicolectomía derecha (cap. 47).

ENFERMEDADES ANORRECTALES

■ HEMORROIDES

Se producen por aumento de 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 resistentes.

■ FISURAS ANALES

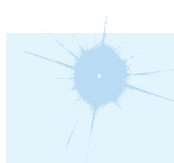
Tratamiento médico igual que para hemorroides. Relajación del conducto anal con ungüento de nitroglicerina (0.2%) aplicado cada ocho horas o toxina botulínica tipo A, hasta 20 unidades inyectadas en el esfínter interno a ambos lados de la fisura. Esfinterotomía anal interna en casos resistentes.

■ PRURITO ANAL

A menudo es de causa desconocida; quizá sea resultado de higiene deficiente, micosis o parasitosis. Tratar con limpieza minuciosa después de las evacuaciones, glucocorticoide tópico y antimicótico si está indicado.

■ CONDILOMAS ANALES (VERRUGAS GENITALES)

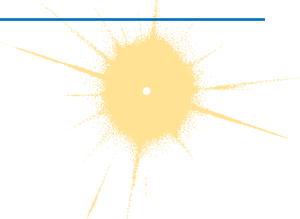
Papilomas semejantes a verrugas causadas por el virus del papiloma humano transmitido por contacto sexual. Se tratan con aplicación cuidadosa de nitrógeno líquido o podofilotoxina o con interferón α intralesional; tienden a recurrir y pueden prevenirse mediante la vacunación.



Para una revisión más detallada véase: Owyang C: Síndrome de colon irritable, cap. 296, p. 2496; Gearhart SL: Diverticulosis y trastornos anorrectales frecuentes, cap. 297, p. 2502 y Gearhart SL: Insuficiencia vascular mesentérica, cap. 298, p. 2510, en HPMI-18.

CAPÍTULO 161

Colelitiasis, colecistitis y colangitis



COLELITIASIS

Hay dos tipos principales de cálculos biliares: de colesterol y de pigmento. Los cálculos biliares de colesterol contienen >50% de colesterol monohidratado. Los cálculos de pigmentos tienen <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 1 millón de casos nuevos de coleditiasis 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.

■ SIGNOS Y SÍNTOMAS

Muchos cálculos biliares son “silenciosos”, es decir, se encuentran en pacientes asintomáticos. Los síntomas ocurren cuando los cálculos originan inflamación u obstrucción del conducto cístico o del colédoco. Los síntomas principales son: 1) cólico biliar: dolor constante e intenso en el cuadrante superior derecho o en el epigastrio que inicia de forma súbita; a menudo aparece 30 a 90 min después de las comidas, dura varias horas y a veces se irradia al omóplato derecho o a la espalda; 2) náusea y vómito. La exploración física puede tener resultados normales o mostrar sensibilidad en el epigastrio o en el cuadrante superior derecho.

■ ESTUDIOS DE LABORATORIO

En ocasiones, el cólico biliar se acompaña de aumentos leves y transitorios de la bilirrubina ($<85 \mu\text{mol/L}$ [$<5 \text{ mg/100 ml}$]).

■ ESTUDIOS DE IMAGEN

Sólo 10% de los cálculos es radioopaco. La ecografía es la mejor prueba diagnóstica. El colcistograma 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 161-1](#)).

■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Incluye úlcera péptica (PUD), reflujo gastroesofágico, síndrome de intestino irritable y hepatitis.

■ COMPLICACIONES

Colecistitis, pancreatitis y colangitis.

TRATAMIENTO

Colelitiasis

En pacientes asintomáticos, el riesgo de generar complicaciones que requieran intervención quirúrgica es bajo. La colecistectomía electiva debe utilizarse sólo para: 1)

CUADRO 161-1 Valoración diagnóstica de las vías biliares

Ventajas diagnósticas	Limitaciones diagnósticas
Ecografía hepatobiliar	
Rápida	Gas intestinal
Exploración simultánea de vesícula, hígado, vías biliares, páncreas	Obesidad masiva
Identificación precisa de conductos biliares dilatados	Ascitis
No limitada por ictericia o embarazo	Bario
Guía para biopsia con aguja fina	Obstrucción parcial del conducto biliar
	Mala visualización de la parte distal del colédoco
Tomografía computarizada	
Exploración simultánea de vesícula, hígado, vías biliares, páncreas	Caquexia extrema
Identificación precisa de conductos biliares dilatados, tumoraciones	Movimiento del artefacto
No limitada por ictericia, gas, obesidad, ascitis	Íleo
Imagen de alta resolución	Obstrucción parcial de vía biliar
Guía para biopsia con aguja fina	
Colangiopancreatografía por resonancia magnética	
Modalidad útil para visualizar conductos pancreáticos y biliares	No ofrece intervención terapéutica
Sensibilidad excelente para dilatación de vías biliares, estenosis y anomalías intraductales	Costo elevado
Permite identificar dilatación o estenosis del conducto pancreático, estenosis del conducto pancreático y páncreas dividido	
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	
Pancreatografía simultánea	Obstrucción gastroduodenal
Mejor visualización de la parte distal del conducto biliar	Anastomosis biliar-entérica en Y de Roux (¿?)
Citología biliar o pancreática	
Esfinterotomía endoscópica y extracción de cálculos	
Manometría biliar	
Colangiografía transhepática percutánea	
Muy exitosa cuando hay dilatación de conductos biliares	Conductos no dilatados o escleróticos
Mejor visualización del conducto biliar proximal	
Citología y cultivo biliares	
Drenaje transhepático percutáneo	
Ecografía endoscópica	
El método más sensible para detectar cálculos ampollares	

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 sujetos con cálculos biliares >3 cm o con vesícula anómala con cálculos. La colecistectomía laparoscópica es de mínima penetración corporal; constituye el procedimiento de elección para la mayoría de los pacientes que se somete a colecistectomía electiva. Los fármacos orales de disolución (ácido ursodesoxicólico) disuelven de modo parcial o completo los cálculos radiolúcidos pequeños en 50% de los pacientes seleccionados, en 6 a 24 meses. El tratamiento a base de disolución oral sólo se lleva a cabo en gran parte de los enfermos que no son elegibles para una colecistectomía electiva por la frecuencia con que recurren los cálculos y la eficacia de la intervención quirúrgica laparoscópica.

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 debida a aumento de 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 acompaña 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 colédoco, algunas infecciones vesiculares (*Leptospira*, *Streptococcus*, *Salmonella* o *Vibrio cholerae*), pero en >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 de 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 producen aumento del dolor o detienen la inspiración.

■ ESTUDIOS DE LABORATORIO

Leucocitosis leve; puede haber incremento ligero de la bilirrubina sérica, la fosfatasa alcalina y la aspartato aminotransferasa.

■ ESTUDIOS DE IMAGEN

La ecografía es útil para detectar 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

Éste incluye pancreatitis aguda, apendicitis, pielonefritis, úlcera péptica, hepatitis y absceso hepático.

■ COMPLICACIONES

Empiema, hidropesía, gangrena, perforación, fistulización, flegmón vesicular y vesícula “de porcelana”.

TRATAMIENTO ▶ Colecistitis aguda

Se suspenden la alimentación por vía oral, la aspiración nasogástrica, los líquidos y los electrolitos IV, la analgesia (meperidina o antiinflamatorios no esteroideos [NSAID]) y los antibióticos (ureidopenicilinas, ampicilina-sulbactam, ciprofloxacina, cefalosporinas de tercera generación; debe agregarse cobertura para anaerobios si se sospecha colecistitis gangrenosa o enfisematosa; imipenem o meropenem abarcan el espectro de bacterias que causan colangitis ascendente, pero sólo deben usarse en las infecciones con mayor riesgo para la vida cuando otros antibióticos fracasaron). En 70% de los pacientes, se suprimen los síntomas agudos. El momento óptimo para la intervención quirúrgica 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 intervención quirúrgica se utiliza en sujetos 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.

■ ESTUDIOS DE LABORATORIO

Por lo general, las pruebas resultan normales.

■ ESTUDIOS DE IMAGEN

Es preferible una ecocardiografía; ésta casi siempre muestra cálculos biliares dentro de una vesícula contraída (cuadro 161-1).

■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Úlcera péptica, esofagitis, síndrome de intestino irritable.

TRATAMIENTO ▶ Colecistitis crónica

La intervención quirúrgica está indicada en pacientes sintomáticos.

COLEDOCOLITIASIS Y COLANGITIS

■ ETIOLOGÍA

En pacientes con colecistitis, los cálculos biliares pasan al colédoco en 10 a 15% de los casos; esta tasa 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 dato 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 (*triada de Charcot*).

■ ESTUDIOS DE 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 retrógrada endoscópica (ERCP) o durante la intervención quirúrgica al momento de la colecistectomía. La ecografía puede revelar dilatación de los conductos biliares, pero no es sensible para detectar cálculos en el colédoco (cuadro 161-1).

■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Colecistitis aguda, cólico renal, viscera perforada, pancreatitis.

■ COMPLICACIONES

Colangitis, ictericia obstructiva, pancreatitis inducida por cálculos biliares y cirrosis biliar secundaria.

TRATAMIENTO

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 ecográfica de dilatación del colédoco o cálculos en el conducto. La colangitis se trata como la colecistitis aguda; las bases son ayuno, hidratación, analgesia y antibióticos; los cálculos deben extraerse por acceso quirúrgico o endoscópico.

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

La colangitis esclerosante primaria (PSC) es un proceso esclerosante, inflamatorio y obstructivo que afecta los conductos 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.

■ ESTUDIOS DE 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 los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Colangiocarcinoma, enfermedad de Caroli (dilatación quística de los conductos biliares). Infección por *Fasciola hepatica*, equinocosis y ascariosis.

TRATAMIENTO Colangitis esclerosante primaria

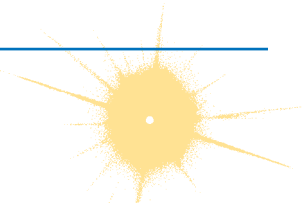
No hay un tratamiento satisfactorio. La colangitis debe tratarse como se describió antes. La colestiramina puede controlar el prurito. La vitamina D y el calcio complementarios retrasan la pérdida ósea. No se ha demostrado que los glucocorticoides, metotrexato y ciclosporina sean eficaces. El ácido ursodesoxicólico 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 tasa de complicaciones es alta. Debe considerarse el trasplante hepático en pacientes con cirrosis en etapa terminal. Mediana de supervivencia: 9 a 12 años después del diagnóstico; edad, concentración de bilirrubina, etapa histopatológica y esplenomegalia son los factores predictivos de la supervivencia.



Para una revisión más detallada véase Greenberger NJ, Paumgartner G. Enfermedades de la vesícula biliar y las vías biliares, cap. 311, p. 2615, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 162

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 cual el grado de necrosis pancreática se relaciona con la gravedad del episodio y sus manifestaciones sistémicas.

ETIOLOGÍA

La mayoría de los casos en Estados Unidos se debe a colelitiasis y alcohol. En el [cuadro 162-1](#) se presentan otras causas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Éstas varían desde dolor abdominal leve hasta estado de choque. *Síntomas frecuentes*: 1) dolor en la parte media del epigastrio, constante y terebrante, que se irradia a la espalda, a menudo intensificado con la posición supina; 2) náusea y 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

CUADRO 162-1 Causas de pancreatitis aguda**Causas frecuentes**

Cálculos biliares (incluida microlitiasis)

Alcohol (alcoholismo agudo y crónico)

Hipertrigliceridemia

Complicación por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP), sobre todo después de manometría biliar

Traumatismo (en especial traumatismo abdominal contuso)

Posoperatorio (intervenciones quirúrgicas abdominales y no abdominales)

Fármacos (azatioprina, 6-mercaptopurina, sulfonamidas, estrógenos, tetraciclina, ácido valproico, fármacos contra el VIH)

Disfunción del esfínter de Oddi

Causas infrecuentes

Causas vasculares y vasculitis (estados de isquemia e hipoperfusión después de intervención quirúrgica cardíaca)

Conjuntivopatías y púrpura trombocitopénica trombótica (TTP)

Cáncer pancreático

Hipercalcemia

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

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-parda en los flancos a causa del catabolismo hístico de la hemoglobina.

■ ESTUDIOS DE LABORATORIO

1. *Amilasa sérica*: los incrementos marcados ($>3 \times$ normal) prácticamente aseguran el diagnóstico si se descartan la enfermedad de las glándulas salivales y la perforación o el 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 h.
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 concentración aumenta en paralelo a la de la amilasa y la medición de ambos parámetros incrementa la eficacia diagnóstica.
4. *Otras pruebas*: existe *hipocalcemia* en ~25% de los pacientes. La leucocitosis (15 000 a 20 000/ μ l) es frecuente. En 15 a 20% de los casos, se detecta *hipertrigliceridemia*, que puede generar resultados normales falsos en la medición de amilasa. A menudo hay hiperglucemia. Tal vez se encuentre una elevación transitoria de *bilirrubina sérica*, *fosfatasa alcalina* y de *aspartato aminotransferasa*. La hipoalbuminemia y los incrementos marcados en la *deshidrogenasa láctica* (LDH) sérica se relacionan con aumento de la mortalidad. Existe *hipoxemia* en 25% de los pacientes. El pH arterial <7.32 origina una elevación falsa de la amilasa sérica.

■ ESTUDIOS DE IMAGEN

1. Las *radiografías abdominales* son anormales en 30 a 50% de los pacientes, pero son inespecíficas para pancreatitis. Los datos 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.
2. Casi nunca la *ecografía* permite visualizar el páncreas por el gas intestinal suprayacente, pero hace posible detectar cálculos biliares, pseudoquistes, tumoraciones, edema o crecimiento pancreático.
3. La *tomografía computarizada* (CT) permite confirmar la impresión clínica de pancreatitis aguda. También es útil para establecer la magnitud de la pancreatitis aguda por medio del índice de gravedad por CT (CTSI; cuadro 313-3, p. 2637, Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed), valorar el riesgo de morbilidad y mortalidad y buscar complicaciones de la pancreatitis aguda.

■ 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.

TRATAMIENTO Pancreatitis aguda

La mayoría (90%) de los casos involuciona en tres a siete días. Medidas convencionales: 1) analgésicos, como meperidina; 2) líquidos y coloides intravenosos, y 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 imipe-

nem-cilastatina, 500 mg cada ocho horas por dos semanas. No son eficaces: cimetidina (ni fármacos relacionados), antagonistas H_2 , inhibidores de la proteasa, glucocorticoides, aspiración nasogástrica, glucagon, lavado peritoneal y anticolinérgicos. Deben eliminarse los factores desencadenantes (alcohol, fármacos). 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 (menos de tres días).

■ COMPLICACIONES

Es importante identificar a los pacientes que son propensos a tener un mal pronóstico. En el **cuadro 162-2** se enumeran los factores de riesgo y los indicadores de pancreatitis aguda grave. La pancreatitis fulminante requiere apoyo agudo con líquidos y atención meticulosa. La mortalidad se debe sobre todo a infección.

CUADRO 162-2 Pancreatitis aguda grave

Factores de riesgo de gravedad

- Edad >60 años
- Obesidad, IMC >30
- Enfermedades concomitantes

Indicadores de gravedad en las primeras 24 h

- SIRS (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$, pulso >90 , taquipnea >24 , leucocitosis $\uparrow >12\,000$)
- Hemoconcentración (Hct $>44\%$)
- BISAP
 - (B) Nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) $>22\text{ mg\%}$
 - (I) Alteraciones mentales
 - (S) SIRS: 2/4 presente
 - (A) Edad >60 años
 - (P) Derrame pleural
- Insuficiencia de órganos
 - Cardiovascular: BP sistólica $<90\text{ mmHg}$, frecuencia cardíaca >130
 - Pulmonar: $\text{Pao}_2 <60\text{ mmHg}$
 - Creatinina sérica renal $>2.0\text{ mg\%}$

Indicadores de gravedad durante la hospitalización

- Insuficiencia de órganos persistente
- Necrosis pancreática
- Infección hospitalaria

Abreviaturas: BISAP, índice de gravedad de la pancreatitis aguda en la cabecera; BP, presión arterial.

Sistémicas

Estado de choque, hemorragia del tubo digestivo, obstrucción del colédoco, íleo, infarto o rotura esplénico, coagulación intravascular diseminada, necrosis de grasa subcutánea, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, derrame pleural, insuficiencia renal aguda y ceguera súbita.

Locales

1. *Necrosis pancreática* estéril o infectada. La necrosis puede originar 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 aquellos pacientes con pancreatitis necrótica aguda estéril, si el deterioro del paciente continúa a pesar del tratamiento convencional. La necrosis pancreática infectada requiere de desbridación quirúrgica intensa y antibióticos.
2. Los *seudoquistes pancreáticos* surgen 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 pseudoquistes que miden >5 cm de diámetro y persisten por más de seis semanas deben considerarse para drenaje. Los pacientes con un pseudoquiste en expansión o uno complicado por hemorragia, rotura o absceso, deben someterse a intervención quirúrgica.
3. *Absceso pancreático*. Es una acumulación líquida más definida de pus que evoluciona en cuatro a seis semanas. Puede tratarse de 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 intervención quirúrgica.

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 el origen. Se listan otras fuentes en el [cuadro 162-3](#).

■ SIGNOS Y SÍNTOMAS

El *dolor* es el síntoma cardinal. Son frecuentes el adelgazamiento, la esteatorrea y las otras manifestaciones de malabsorción. Muchas veces, la exploración física no tiene resultados relevantes.

■ ESTUDIOS DE 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 bili-

CUADRO 162-3 Pancreatitis crónica e insuficiencia pancreática exocrina: sistema de clasificación TIGAR-O

Tóxica-metabólica	Autoinmunitaria
Alcohol	CP autoinmunitaria aislada
Tabaquismo	CP autoinmunitaria relacionada con
Hipercalcemia	Síndrome de Sjögren
Hiperlipidemia	Enteropatía inflamatoria
Insuficiencia renal crónica	Cirrosis biliar primaria
Fármacos: abuso de fenacetina	
Toxinas: compuestos de organotina (p. ej., dicloruro de DBTC)	
Idiopática	Pancreatitis aguda grave y recurrente
Inicio temprano	Posterior a necrosis (pancreatitis aguda grave)
Inicio tardío	Pancreatitis aguda recurrente
Tropical	Vasculopatías, isquemia
	Posterior a radiación
Genética	Obstructiva
Pancreatitis hereditaria	Páncreas dividido
Tripsinógeno catiónico	Trastornos del esfínter de Oddi (controvertido)
Mutaciones CFTR	Obstrucción de conducto (p. ej., tumor)
Mutaciones SPINK1	Quistes de la pared duodenal preampollar
	Cicatrices traumáticas en el conducto pancreático

Abreviaturas: CP, pancreatitis crónica; TIGAR-O, pancreatitis aguda tóxica-metabólica, idiopática, genética, autoinmunitaria, recurrente y grave-obstructiva.

rrubina 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, la cual se trata de una forma sencilla y eficaz 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.

TRATAMIENTO Pancreatitis crónica

El tratamiento se enfoca en el control del dolor y la malabsorción. Los episodios 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, aquéllos con síntomas más leves pueden tratarse de forma extrahospitalaria. 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

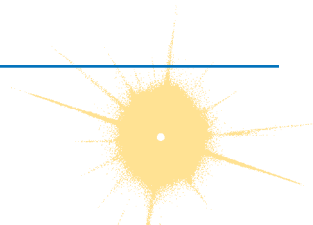
Malabsorción de vitamina B₁₂ en 40% de los casos inducidos por alcohol y en todos los casos de fibrosis quística. Tolerancia anormal a la glucosa. Retinopatía no diabética debida a deficiencia de vitamina A o de cinc. A veces hay hemorragia del tubo digestivo, ictericia, derrames, necrosis de grasa subcutánea y dolor óseo. Mayor riesgo de carcinoma pancreático. Es frecuente la adicción a narcóticos.



Para una revisión más detallada véase: Greenberger NJ, Conwell DL, Banks PA: Estudio del paciente con enfermedad pancreática, cap. 312, p. 2629; Greenberger NJ, Conwell DL, Wu BU, Banks PA: Pancreatitis aguda y crónica, cap. 313, p. 2634, en HPMI-18.

CAPÍTULO 163

Hepatitis aguda

HEPATITIS VIRAL

La *hepatitis viral aguda* es una infección sistémica que afecta sobre todo el 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 aspartato aminotransferasas y alanina aminotransferasas (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 similares 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 coleciostopatías ([cuadro 163-1](#)).

CUADRO 163-1 Los virus de la hepatitis

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Propiedades virales					
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 virus α
Incubación, días	15–45	30–180	15–160	21–140	14–63
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	1–10%, hasta 90% en recién nacidos	80–90%	Frecuente	No
Estado de portador	No	Sí	Sí	Sí	No
Hepatitis fulminante	0.1%	1%	Rara	Hasta 20% con infección agregada	10–20% en embarazadas
Carcinoma hepatocelular	No	Sí	Sí	¿?	No
Profilaxis	Ig, vacuna	HBIG, vacuna	Ninguna	Ninguna (vacuna HBV para los susceptibles)	Ninguna

Abreviaturas: 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.

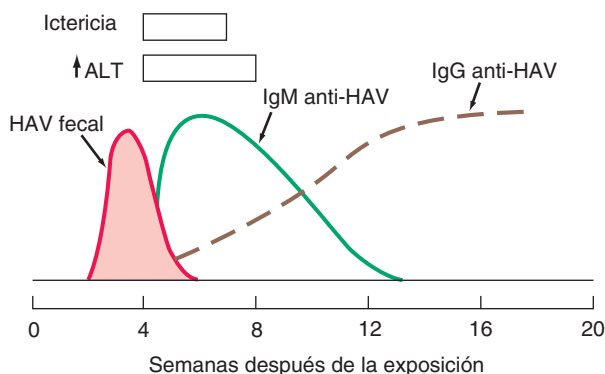


FIGURA 163-1 Esquema de manifestaciones típicas clínicas y de laboratorio de HAV.

■ HEPATITIS A (HAV)

Picornavirus de 27 nm (hepatovirus) con genoma monocatenario de RNA.

Evolución clínica. Véase figura 163-1.

Resultado

Recuperación en 6 a 12 meses, casi siempre sin secuelas clínicas; un pequeño porcentaje tiene una o dos recurrencias 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 en vías de desarrollo; epidemias transmitidas por alimento y agua; brotes en guarderías, instituciones de residencia prolongada.

Profilaxis

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 6 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 viral y capacidad de infección. Hay muchos serotipos y heterogeneidad genética.

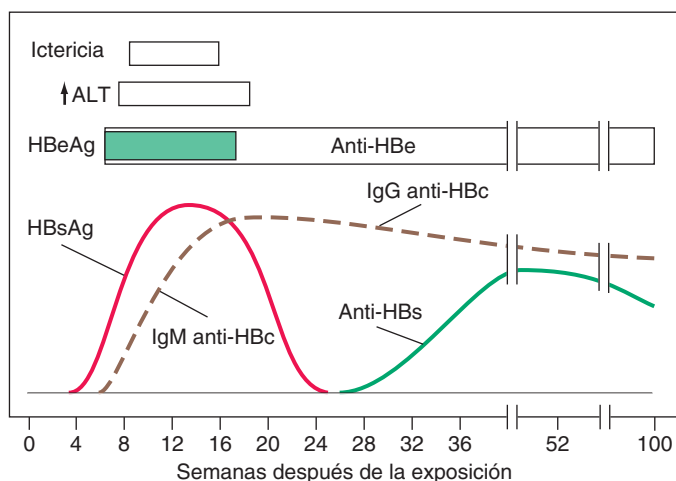


FIGURA 163-2 Esquema de manifestaciones clínicas y de laboratorio típicas de HBV.

Evolución clínica. Véase figura 163-2.

Resultado

Recuperación en >90% de los casos, hepatitis fulminante (<1%), hepatitis crónica o estado de portador (sólo 1 a 2% de los adultos sin alteraciones inmunitarias; mayor porcentaje en recién nacidos, personas de edad avanzada y en aquéllos con inmunodeficiencia), cirrosis y carcinoma hepatocelular (sobre todo después de infección crónica que comienza en la lactancia o la infancia temprana) ([cap. 165](#)). Se ha observado reactivación del HBV con la inmunodepresión, en especial con rituximab.

Diagnóstico

HBsAg en suero (infección aguda o crónica); IgM anti-HBc (anti-HBc temprano, indicador 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.

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.

Profilaxis

Después de la exposición en personas no vacunadas: inmunoglobulina para hepatitis B (HBIG), 0.06 ml/kg IM inmediatamente después del pinchazo de aguja y hasta 14 días ulteriores a la exposición sexual, combinada con serie de vacunas. Para exposición perinatal (madre positiva para HBsAg), HBIG a razón de 0.05 ml en el muslo justo después de nacer y la serie de vacunas se inicia en las primeras 12 h 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 fármacos IV, pacientes con hemodiálisis, hemofílicos, contactos domésticos y sexuales de portadores de HBsAg, personas que viajan a zonas endémicas, niños no vacunados <18 años). En Estados Unidos, ahora se recomienda la vacunación universal a todos los niños.

■ HEPATITIS C (HCV)

Causada por un virus semejante a flavivirus con genoma de RNA con >9 000 nucleótidos (similar al virus de la fiebre amarilla, virus del dengue); heterogeneidad genética. Período 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 >50% y conduce a cirrosis en >20% de los casos.

Diagnóstico

Anti-HCV en suero. El inmunoanálisis actual de tercera generación incorpora proteínas del núcleo y regiones NS3 y NS5. El indicador más sensible de infección por HCV es el RNA del virus (fig. 163-3).

Epidemiología

El HCV conforma >90% de los casos de hepatitis relacionada con transfusión. El consumo de fármacos IV causa >50% de los casos notificados de hepatitis C. Hay poca evidencia de transmisión sexual o perinatal frecuente.

Profilaxis

Exclusión de donadores de sangre remunerados, prueba de anti-HCV en la sangre donada. La detección de anti-HCV por enzimoanálisis en donadores de sangre con ALT normal a menudo tiene resultado positivo falso (30%); el resultado debe confirmarse con RNA del HCV en suero.

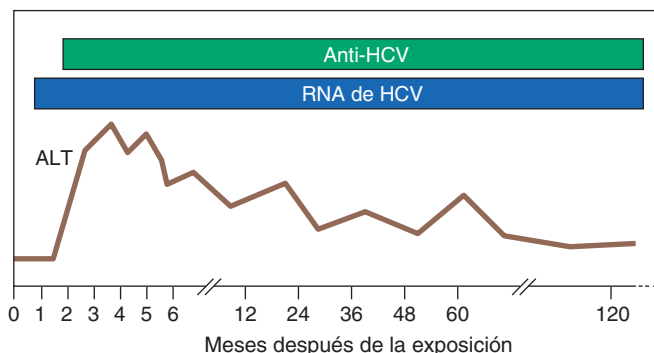


FIGURA 163-3 Esquema de manifestaciones de laboratorio típicas durante la hepatitis C que evoluciona a la cronicidad. El RNA de HCV es el primer fenómeno detectable, antes del incremento de ALT y la aparición de anti-HCV.

■ 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 fármacos intravenosos (IV) positivos para HBsAg o por transfusión en hemofílicos; en menor medida, entre varones homosexuales positivos para HBsAg.

Profilaxis

Vacuna contra 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 tasa de mortalidad alta (10 a 20%) en embarazadas.

TRATAMIENTO

Hepatitis viral

Actividad según la tolerancia, dieta alta en calorías (a menudo se acepta mejor por la mañana). Hidratación IV en caso de vómito intenso, colestiramina, hasta 4 g por vía oral cada 6 h horas 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 antiviral para HBV agudo grave ([cap. 164](#)). Un metanálisis de estudios clínicos pequeños sugiere que el tratamiento de la infección aguda por HCV con interferón α puede ser eficaz para reducir la tasa de cronicidad. Con base en estos datos, muchos expertos consideran que la infección aguda por HCV debe tratarse con un ciclo de 24 semanas de los mejores esquemas disponibles hoy día para tratar la infección crónica por HCV ([cap. 164](#)).

HEPATITIS POR SUSTANCIAS TÓXICAS Y FÁRMACOS

■ DEPENDIENTE DE DOSIS (HEPATOTOXINAS DIRECTAS)

El inicio es en 48 h, predecible, necrosis alrededor de la vénula hepática terminal. Los ejemplos de sustancias tóxicas 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 y sulfonamidas.

TRATAMIENTO Hepatitis por sustancias tóxicas y fármacos

De apoyo, como para hepatitis viral; retiro de la sustancia sospechosa y 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 compuestos parecen actuar al proporcionar un reservorio de grupos sulfhidrilo para unirse con los metabolitos tóxicos o mediante la estimulación de la síntesis de glutatión hepático. El tratamiento debe iniciarse dentro de las primeras ocho horas siguientes a la ingestión, pero puede ser eficaz incluso si se administra hasta 24 a 36 h 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.

■ ETIOLOGÍA

Infecciones (virales, incluidos HAV, HBV, HCV [pocas veces], HDV, HEV; bacterianas, por rickettsias, parasitarias), fármacos y toxinas, isquemia (estado de 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, taquiarritmias, taquipnea, fiebre, papiledema, rigidez de descerebración (puede estar ausente); ictericia intensa, coagulopatía, hemorragia, insuficiencia renal, trastorno acidobásico, hipoglucemia, pancreatitis aguda, insuficiencia cardiorrespiratoria, infecciones (bacterianas, micóticas).

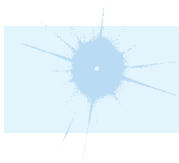
■ INDICADORES DE PRONÓSTICO ADVERSO

Edad <10 o >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 >300 $\mu\text{mol/L}$ (>18 mg/100 ml), estado de coma (supervivencia <20%), reducción rápida del tamaño hepático, insuficiencia respiratoria, prolongación marcada del tiempo de protrombina, concentración del factor V <20%. En la sobredosis de paracetamol, los factores que sugieren un pronóstico adverso incluyen pH <7.30, creatinina sérica >266 $\mu\text{mol/L}$ (>3 mg/100 ml), prolongación marcada del tiempo de protrombina.

TRATAMIENTO Insuficiencia hepática aguda

A menudo resulta necesaria la intubación endotraqueal. Vigilancia de glucosa sérica, con glucosa al 10 o 20% según se requiera. Profilaxis de hemorragia del tubo digestivo 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 IV quizá sea útil. Debe considerarse el trasplante hepático en pacientes con encefalopatía grados III a IV y otros indicadores de pronóstico adverso.



Para una revisión más detallada véase: Dienstag JL: Hepatitis viral aguda, cap. 304, p. 2537 y Dienstag JL: Hepatitis por sustancias tóxicas y fármacos, cap. 305, p. 2558, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 164

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 δ), fármacos (metildopa, nitrofurantoína, isoniazida, dantroleno), hepatitis autoinmunitaria, enfermedad de Wilson, hemocromatosis, deficiencia de antitripsina α_1 .

■ CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

La hepatitis crónica puede clasificarse por *grado* y por *etapa*. El grado es una valoración histológica de necrosis y actividad inflamatoria y se basa en el análisis de la biopsia hepática. La etapa de la hepatitis crónica refleja el nivel de progresión de la enfermedad y se fundamenta en el grado de fibrosis (cuadro 306-2, pág. 2568, HPMT-18).

■ PRESENTACIÓN

Espectro clínico amplio que va desde elevaciones asintomáticas de la aminotransferasa sérica hasta hepatitis en apariencia aguda, incluso fulminante. Los síntomas frecuentes incluyen fatiga, malestar, anorexia, febrícula; la ictericia es frecuente en la enfermedad grave. Algunos pacientes se presentan con complicaciones de la cirrosis: ascitis, hemorragia por varices, encefalopatía, coagulopatía e hiperesplenismo. En la infección crónica por HBV o HCV y en la hepatitis autoinmunitaria es probable que predominen las manifestaciones extrahepáticas.

HEPATITIS B CRÓNICA

Ésta surge hasta en 1 a 2% de los casos de hepatitis B aguda en sujetos sin anomalías inmunitarias; es más frecuente en inmunodeprimidos. Espectro de la enfermedad: antigenemia asintomática, hepatitis crónica, cirrosis, cáncer hepatocelular; la fase aguda a menudo se relaciona con síntomas continuos de hepatitis, aumento de las concentraciones de amino-

transferasa, presencia en suero de HBeAg y DNA del HBV, así como presencia en el hígado de la forma de HBV en replicación. En algunos pacientes, en la fase tardía, hay mejoría clínica y bioquímica; desaparición de HBeAg y DNA del HBV; aparición de anti-HBeAg en suero e integración del DNA del 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 del 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 del 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 (en especial, cuando la infección crónica se adquiere a edad temprana).

■ MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS (MEDIADAS POR COMPLEJO INMUNITARIO)

Exantema, urticaria, artritis, vasculitis semejante a poliarteritis nudosa, polineuropatía y glomerulonefritis.

TRATAMIENTO Hepatitis B crónica

Hoy día, se cuenta con siete fármacos aprobados para el tratamiento del HBV crónico: interferón α (IFN- α), interferón pegilado (PEG IFN), lamivudina, adefovir dipivoxilo, entecavir, telbivudina y tenofovir ([cuadro 164-1](#)). El IFN- α ha sido sustituido por PEG IFN. En el [cuadro 164-2](#) se resumen las recomendaciones para el tratamiento del HBV crónico.

HEPATITIS C CRÓNICA

Se presenta después de 50 a 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 membrano-proliferativa y sialoadenitis linfocítica. El diagnóstico se confirma con la detección de anti-HCV en suero. Puede causar cirrosis en $\geq 20\%$ de los casos luego de 20 años.

TRATAMIENTO Hepatitis C crónica

Se administra tratamiento a los pacientes con RNA del HCV detectable en suero y datos en la biopsia de hepatitis crónica por lo menos moderada (fibrosis portal con formación de puentes). Los fármacos que hoy día se utilizan en el tratamiento del HCV crónico, así como su dosis y duración, dependen del genotipo del HCV ([cuadros 164-3](#) y [164-4](#)). Para los pacientes con genotipo 1, se combina PEG IFN/ribavirina con un inhibidor de la proteasa (boceprevir, telaprevir) siempre que sea posible. Los inhibidores de la proteasa no se utilizan solos por la aparición de resistencia. Los inhibidores de la proteasa de HCV con los que se cuenta en el presente no han sido estudiados en pacientes con genotipos distintos al 1, por lo cual no se recomienda usarlos en estas poblaciones ([cuadro 164-3](#)).

CUADRO 164-1 Comparación del interferón pegilado (PEG IFN), lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina y tenofovir en la hepatitis B^a crónica

Característica	PEG IFN ^b	Lamivudina	Adefovir	Entecavir	Telbivudina	Tenofovir
Vía de administración	Inyección subcutánea	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Duración del tratamiento ^c	48-52 semanas	≥52 semanas	≥48 semanas	≥48 weeks	≥52 semanas	≥48 semanas
Tolerancia	Mal tolerado	Bien tolerado	Bien tolerado, se recomienda la vigilancia de creatinina	Bien tolerado	Bien tolerado	Bien tolerado; se recomienda la vigilancia de creatinina
Seroconversión de HBeAg						
Tratamiento por 1 año	18-20%	16-21%	12%	21%	22%	21%
Tratamiento por >1 año	NA	hasta 50% a 5 años	43% a 3 años ^d	31% a 2 años 39% a 3 años	30% a 2 años	27% a 2 años
Reducción DNA del HBV log ₁₀ (copias promedio/ml)						
Reactivo a HBeAg	4.5	5.5	Mediana de 3.5-5	6.9	6.4	6.2
Negativo a HBeAg	4.1	4.4-4.7	Mediana de 3.5-3.9	5.0	5.2	4.6

(continúa)

CUADRO 164-1 Comparación del interferón pegilado (PEG IFN), lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina y tenofovir en la hepatitis B^a crónica (*Continuación*)

Característica	PEG IFN ^b	Lamivudina	Adefovir	Entecavir	Telbivudina	Tenofovir
PCR de DNA del HBV negativa (<300-400 copias/ml; <1 000 copias/ml para adefovir) al final del año 1						
Reactivo a HBeAg	10-25%	36-44%	13-21%	67% (91% a 4 años)	60%	76%
Negativo a HBeAg	63%	60-73%	48-77%	90%	88%	93%
Normalización de ALT al final de 1 año						
Reactivo a HBeAg	39%	41-75%	48-61%	68%	77%	68%
Negativo a HBeAg	34-38%	62-79%	48-77%	78%	74%	76%
Pérdida de HBsAg en 1 año						
en 2 años	3-4%	≤1%	0%	2%	<1%	3%
	12% 5 años después 1 año de tratamiento	Sin datos	5% a 5 años	5%	Sin datos	6%
Mejoría histológica (reducción ≥2 puntos en HAI) después de 1 año						
Reactivo a HBeAg	38% a 6 meses	49-62%	53-68%	72%	65%	74%
Negativo a HBeAg	48% a 6 meses	61-66%	64%	70%	67%	72%

Resistencia viral	Ninguna	15-30% a 1 año	Ninguna a 1 año	≤1% a 1 año ^e	Hasta 5% a 1 año	0% a 1 año
		70% a 5 años	29% a 5 años	1.2% a 5 años	Hasta 22% a 2 años	0% a 3 años
Costo (en dólares de Estados Unidos) por 1 año	~18 000 dólares	~2 500 dólares	~6 500 dólares	~8 700 ^f dólares	~6 000 dólares	~6 000 dólares

^a Por lo general, estas comparaciones se basan en datos de cada fármaco valorado de forma individual en comparación con placebo en estudios clínicos para registro porque, con raras excepciones, estas comparaciones no se basan en pruebas frente a frente con estos fármacos, por lo que las ventajas y las desventajas relativas deben interpretarse con cuidado.

^b El interferón α estándar administrado a diario o tres veces por semana es un tratamiento aprobado para hepatitis B crónica, pero se sustituyó por interferón pegilado (PEG IFN), que se administra una vez a la semana y es más eficaz. 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 asignación al azar 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 adeólvir se administró correctamente.

^e Siete por ciento durante un año de tratamiento (43% a 4 años) en pacientes resistentes a lamivudina.

^f ~17 400 en sujetos resistentes a lamivudina.

Abreviaturas: 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.

CUADRO 164-2 Recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis B crónica

Estado del HBeAg	Clínica	DNA del HBV (UI/ml)	ALT	Recomendación
HBeAg reactivo	<i>b</i>	$>2 \times 10^4$	$\leq 2 \times \text{ULN}^d$	Sin tratamiento; vigilar. En pacientes >40 años de edad, con antecedentes familiares de carcinoma hepatocelular y/o ALT elevada persistente al doble; la biopsia hepática ayuda a tomar la decisión de dar tratamiento
	Hepatitis crónica	$>2 \times 10^4$ ^d	$>2 \times \text{ULN}^d$	Tratar ^e
	Cirrosis compensada	$>2 \times 10^3$	$< 0 > \text{ULN}$	Tratar ^e con fármacos orales, no PEG IFN
		$<2 \times 10^3$	$>\text{ULN}$	Contemplar la posibilidad de tratamiento ^f
HBeAg-negativo	Cirrosis descompensada	Detectable	$< 0 > \text{ULN}$	Tratar ^e con fármacos orales, ^g no PEG IFN; enviar para trasplante hepático
		Indetectable	$< 0 > \text{ULN}$	Observación; enviar para trasplante hepático
	<i>b</i>	$\leq 2 \times 10^3$	$\leq \text{ULN}$	Portador inactivo; no es necesario el tratamiento
	Hepatitis crónica	$>10^3$	$1 \rightarrow 2 \times \text{ULN}^d$	Probable biopsia hepática; tratar ^h cuando la biopsia muestra inflamación o fibrosis moderada a grave
	Hepatitis crónica	$>10^4$	$>2 \times \text{ULN}^d$	Tratar ^{h,i}

Cirrosis compensada	>2 × 10 ³ <2 × 10 ³	< 0 > ULN >ULN	Tratar ^e con fármacos orales, no PEG IFN Considerar tratamiento ^f
Cirrosis descompensada	Detectable Indetectable	< 0 > ULN < 0 > ULN	Tratar ^h con fármacos orales, ^g no PEG IFN, enviar para trasplante hepático Observación, enviar para trasplante hepático

^a Con base en las normas prácticas de la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD). Con excepción de lo que se indica en los pies de página, estas normas son similares a las que publica la *European Association for the Study of the Liver* (EASL).

^b La hepatopatía tiende a ser más leve o inactiva desde el punto de vista clínico; la mayoría de estos pacientes no se somete a una biopsia hepática.

^c Este patrón es frecuente durante los primeros decenios de vida entre los pacientes asiáticos infectados al nacimiento.

^d Según las normas de la EASL, se administra tratamiento cuando el DNA del HBV es >2 × 10³ U/ml y la ALT >ULN.

^e Uno de los fármacos orales potentes con una mayor barrera a la resistencia (entecavir o tenofovir) o PEG IFN se utiliza como tratamiento de primera elección (véase texto). Estos fármacos orales, pero no PEG IFN, se utilizan en los pacientes con resistencia o intolerancia al IFN y los inmunodeprimidos. El PEG IFN se administra cada semana por inyección SC durante un año; los fármacos orales se administran diariamente por lo menos durante un año y de manera indefinida o cuando menos seis meses después de la seroconversión de HBeAg.

^f Según las normas de la EASL, los pacientes con cirrosis compensada y DNA detectable de HBV a cualquier nivel, incluso con una ALT normal, son elegibles para recibir tratamiento. La mayor parte de los expertos recomienda tratamiento indefinido, incluso después de la seroconversión de HBeAg.

^g Dado que la resistencia elimina los beneficios antivirales y provoca un mayor deterioro en la cirrosis descompensada, se recomienda un régimen de resistencia reducida: monoterapia con entecavir o tenofovir o una combinación de lamivudina (o telbivudina) ya que hay mayor tendencia a la resistencia con adefovir. El tratamiento se instituye de urgencia.

^h La seroconversión de HBeAg no constituye una opción, por lo cual la meta del tratamiento es suprimir el DNA del HBV y mantener una ALT normal. El PEG IFN se administra por inyección subcutánea cada semana durante un año; hay que tener cuidado cuando se utiliza un intervalo de seis meses después del tratamiento para definir la respuesta sostenida, ya que la mayor parte de estas respuestas se pierde más adelante. Los fármacos orales, entecavir o tenofovir, se administran diariamente, por lo general por tiempo indefinido o, como sucede rara vez, cuando la respuesta viral y bioquímica se acompaña de seroconversión de HBeAg.

ⁱ En los pacientes ancianos y los que padecen fibrosis avanzada es posible reducir el umbral de DNA del HBV a >2 × 10³ U/ml.

Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferasa; HBeAg, antígeno de hepatitis Be; HBSAg, antígeno de hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; HBV, virus de hepatitis B; PEG IFN, interferón pegilado; ULN, límite superior normal.

CUADRO 164-3 Interferón pegilado α -2A y α -2B para hepatitis C crónica

	PEG IFN α -2b	PEG IFN α -2a
Tamaño de PEG	12 kDa lineal	40 kDa ramificado
Semivida de eliminación	54 h	65 h
Eliminación	725 ml/h	60 ml/h
Dosis	1.5 μ g/kg (con base en el peso)	180 μ g
Almacenamiento	Temperatura ambiente	Refrigerado
Dosis de ribavirina		
Genotipo 1	800–1 400 mg ^a	1 000–1 200 mg ^b
Genotipo 2/3	800 mg	800 mg
Duración del tratamiento		
Genotipo 1 ^c	48 semanas	48 semanas
Genotipo 2/3	48 semanas ^d	24 semanas
Eficacia del tratamiento combinado ^e	54%	56%
Genotipo 1 ^c	40–42%	41–51%
Genotipo 2/3	82%	76–78%

^a En el estudio para registro de PEG IFN α -2b más ribavirina, el esquema óptimo fue 1.5 μ g de PEG IFN más 800 mg de ribavirina, pero un análisis *post hoc* de este estudio sugirió que son mejores dosis mayores de ribavirina. En los estudios clínicos ulteriores de PEG IFN α -2b con ribavirina en los pacientes con genotipo 1, se han corroborado las siguientes dosis diarias de ribavirina: 800 mg para los pacientes que pesan <65 kg, 1 000 mg para los sujetos que pesan entre 65 a 85 kg, 1 200 para los que pesan >85 a 105 kg y 1 400 mg para los que pesan >105 kg.

^b Mil miligramos para los pacientes que pesan <75 kg; 1 200 mg para quienes pesan $\geq$ 75 kg.

^c Con base en los regímenes de PEG IFN/ribavirina sin inhibidores de la proteasa.

^d En el estudio clínico de registro de PEG IFN α -2b con ribavirina, los pacientes recibieron tratamiento durante 48 semanas; sin embargo, la información de otros estudios clínicos sobre IFN tradicional y otros PEG IFN demuestran que bastan 24 semanas para los pacientes con genotipos 2 y 3. En los enfermos con genotipo 3 con fibrosis/cirrosis avanzada y/o RNA abundante de HCV, se prefiere completar 48 semanas.

^e Los intentos por comparar ambas preparaciones de PEG IFN con base en los resultados de los estudios clínicos de registro se confunden por las diferencias entre los estudios de los dos fármacos en cuanto a los detalles metodológicos (distintas dosis de ribavirina, diferentes métodos para registrar la depresión y otros efectos adversos) y la composición de la población del estudio (distinta proporción con fibrosis/cirrosis, proporción de Estados Unidos frente a la internacional, el peso promedio, la proporción con genotipo 1 y proporción con abundante RNA del HCV. Al comparar ambas preparaciones de PEG IFN en el estudio clínico ideal publicado en el año 2009, ambos fármacos resultaron ser equiparables en cuanto a tolerancia y eficacia. El PEG IFN α -2b se administró a intervalos semanales con una dosis basada en el peso de 1.0 μ g/kg o 1.5 μ g/kg y el PEG IFN α -2a se administró a intervalos semanales en dosis fija de 180 μ g. En el caso de PEG IFN α -2b, la dosis diaria de ribavirina con base en el peso varió de 800 a 1 400 mg según los criterios de peso,^a mientras que para PEG IFN α -2a la dosis diaria de ribavirina con base en el peso varió de 1 000 a 1 200 mg.^b Para ambas ramas del estudio de PEG IFN α -2b, la dosis de ribavirina se redujo por efectos adversos a razón de 200 a 400 mg; para PEG IFN α -2a, la dosis de ribavirina se redujo a razón de 600 mg por intolerancia. En 38.0% del grupo que recibió dosis reducidas de PEG IFN α -2b, se observaron respuestas virales sostenidas, lo cual ocurrió en 39.8% de los que recibieron una dosis completa tradicional de PEG IFN α -2b y en 40.9% de quienes recibieron PEG IFN α -2a.

Abreviaturas: PEG, polietilenglicol; PEG IFN, interferón pegilado; RNA del HCV, RNA del virus de hepatitis C.

CUADRO 164-4 Indicaciones y recomendaciones para el tratamiento antiviral contra la hepatitis C crónica

Indicaciones estándar para tratamiento

RNA del 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

Genotipo 1

Personas con recurrencia, que responden parcialmente o que no reaccionan después de un régimen previo de monoterapia estándar con IFN o una combinación estándar de IFN/ribavirina o PEG IFN/ribavirina

Se administra un ciclo de PEG IFN/ribavirina con un inhibidor de la proteasa como se menciona más adelante

Genotipos 2, 3 y 4

Sujetos con recurrencia después de ciclo previo de monoterapia con IFN estándar o de tratamiento combinado con IFN estándar y ribavirina

Un ciclo de PEG IFN más ribavirina

Sujetos sin respuesta a un ciclo previo de IFN estándar en monoterapia o tratamiento combinado con IFN/ribavirina

Un ciclo de PEG IFN más ribavirina, es más probable que alcance una respuesta viral sostenida en pacientes caucásicos sin tratamiento previo con ribavirina, con concentraciones bajas de RNA del HCV, con reducción de 2- $\log_{10}$ en el RNA del HCV durante el tratamiento previo, con genotipos 2 y 3 y sin disminución en la dosis de ribavirina

Tratamiento antiviral, con decisiones terapéuticas basadas en datos individuales

Niños (edad <18 años): inhibidores de la proteasa no recomendados

Edad >60 años

Hepatitis leve en la biopsia hepática

Personas con insuficiencia renal grave

Tratamiento de sostén de largo plazo recomendado

Vasculitis crioglobulinémica con hepatitis C crónica

No se recomienda dar tratamiento de sostén prolongado a pacientes que no responden

No se recomienda tratamiento antiviral

Cirrosis descompensada

Embarazo (efectos teratogénos de la ribavirina)

Contraindicaciones farmacológicas

Esquemas terapéuticos

HCV, genotipo 1

PEG IFN α -2a, 180 μ g cada semana más ribavirina, 1 000 mg/día (peso <75 kg) a 1 200 mg/día (peso $\geq$ 75 kg) o

PEG IFN α -2b, 1,5 μ g/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 PEG IFN)

(continúa)

CUADRO 164-4 Indicaciones y recomendaciones para el tratamiento antiviral contra la hepatitis C crónica (*Continuación*)

Esquemas terapéuticos

Más un inhibidor de la proteasa que consta de uno de los siguientes:

Boceprevir, 800 mg c/8 h, empezando después de 4 semanas con PEG IFN/ribavirina

- Los pacientes con RNA del HCV indetectable a las 8 y 24 semanas, deben recibir un tratamiento triple (PEG IFN/ribavirina, boceprevir) hasta la semana 28 (4 semanas de PEG IFN/ribavirina y posteriormente 24 semanas de tratamiento triple). Cuando el RNA del HCV es detectable a las 4 semanas, el tratamiento se prolonga durante 48 semanas (4 semanas de PEG IFN/ribavirina y posteriormente 44 semanas de tratamiento triple) para aumentar el índice de respuesta sostenida)
- Los pacientes con RNA del HCV detectable a las 8 semanas e indetectable a las 24 semanas reciben tratamiento triple (PEG IFN/ribavirina, boceprevir) hasta la semana 36 (4 semanas de PEG IFN/ribavirina y posteriormente 32 semanas de tratamiento triple) seguido de PEG IFN/ribavirina durante 12 semanas más, con lo que la duración total del tratamiento es de 48 semanas
- Los pacientes con cirrosis que no han recibido tratamiento y tienen RNA del HCV indetectable en las semanas 8 y 24 reciben tratamiento triple (PEG IFN/ribavirina, boceprevir) durante 48 semanas (4 semanas de PEG IFN/ribavirina y posteriormente 44 semanas de tratamiento triple)

Telaprevir, 750 mg c/8 h, empezando sin haber administrado PEG IFN/ribavirina

- Los pacientes con RNA del HCV indetectable a las 4 y 12 semanas reciben tratamiento triple (PEG IFN/ribavirina, telaprevir) durante 12 semanas y posteriormente PEG IFN/ribavirina durante otras 12 semanas hasta alcanzar un total de 24 semanas
- Los pacientes con cirrosis que no han recibido tratamiento y tienen RNA del HCV indetectable a las 4 y 12 semanas, reciben tratamiento triple durante 12 semanas y posteriormente PEG IFN/ribavirina durante otras 36 semanas hasta alcanzar un total de 48 semanas

Genotipo 1 de HCV donde no se dispone de inhibidores de la proteasa o están contraindicados (48 semanas de tratamiento)

PEG IFN α -2a, 180 μ g por semana más ribavirina 1 000 mg/día (peso <75 kg) hasta 1 200 mg/día (peso $\geq$ 75 kg) o

PEG IFN α -2b, 1.5 μ g/kg c/semana más ribavirina, 800 mg/día (la dosis es la utilizada en los estudios clínicos, pero se recomiendan dosis de ribavirina basadas en el peso para ambos tipos de PEG IFN)

Genotipo 4 del HCV (48 semanas de tratamiento)

PEG IFN α -2a, 180 μ g/semana más ribavirina, 1 000 mg/día (peso <75 kg) hasta 1 200 mg/día (peso $\geq$ 75 kg) o

PEG IFN α -2b, 1.5 μ g/kg c/semana más ribavirina, 800 mg/día (es la dosis utilizada en los estudios clínicos, pero se recomiendan dosis de ribavirina basadas en el peso para ambos tipos de PEG IFN)

- El tratamiento se suspende en los pacientes sin respuesta viral temprana a las 12 semanas

(continúa)

CUADRO 164-4 Indicaciones y recomendaciones para el tratamiento antiviral contra la hepatitis C crónica (*Continuación*)

Esquemas terapéuticos

- Los pacientes que obtienen una respuesta viral temprana, se someten a pruebas a las 24 semanas y el tratamiento se suspende si el RNA del HCV permanece positivo

HCV genotipos 2 y 3 a 24 semanas de tratamiento

PEG IFN α -2a, 180 μ g c/semana más ribavirina, 800 mg/día o

PEG IFN α -2b, 1.5 μ g/kg c/ semana más ribavirina, 800 mg/día (para pacientes con genotipo 3 que tienen fibrosis avanzada y/o concentración alta de RNA del HCV es preferible el régimen terapéutico completo de 48 semanas)

En pacientes con infección concurrente con HCV y VIH: 48 semanas, sin importar el genotipo o PEG IFN α -2a semanal (180 μ g) o PEG IFN α -2b (1.5 μ g/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. No se recomienda administrar inhibidores de la proteasa para genotipo 1 en esta población, por su posible interacción con los fármacos contra el VIH

Características vinculadas con una respuesta reducida

Alelo T (frente al alelo C) con polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en el locus IL28B
Genotipo 1

Concentración alta de RNA de 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

Inmunodepresión

Grupo étnico negro

Grupo étnico latino

Obesidad

Esteatosis hepática

Resistencia a la insulina, diabetes tipo 2

Cumplimiento deficiente (dosis farmacológicas y duración del tratamiento menores)

Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferasa; HCV, virus de hepatitis C; IFN, interferón; PEG IFN, interferón pegilado; UI, unidades internacionales (1 UI/ml equivale a ~2.5 copias/ml).

Es útil vigilar el RNA plasmático del HCV para valorar la respuesta al tratamiento. La meta del régimen terapéutico es erradicar el RNA del HCV, lo cual se pronostica por la ausencia de este último por medio de una reacción en cadena de la polimerasa seis meses después de suspender el tratamiento (“respuesta viral sostenida”). Cuando es imposible lograr un descenso de 2-log del RNA del HCV hacia la semana 12 del régimen terapéutico (“respuesta viral temprana”) es poco probable que el tratamiento

ulterior genere una reacción viral sostenida. Por tanto, se recomienda medir el RNA del HCV al principio y durante las semanas 4, 12 y 24 para evaluar la respuesta al tratamiento y ayudar a tomar decisiones respecto de la duración del régimen y después de 12 semanas del mismo. En los pacientes con genotipo I que reciben boceprevir, se mide además el RNA del HCV durante la semana ocho, puesto que repercute en la duración del tratamiento. El consenso actual considera que estas medidas terapéuticas se pueden suspender cuando no se logra una respuesta viral temprana.

HEPATITIS A

La hepatitis A rara vez causa insuficiencia hepática fulminante, pero puede hacerlo con más frecuencia en pacientes con hepatopatía crónica, sobre todo en aquéllos 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 sujetos con hepatopatía crónica, en especial quienes padecen 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-LKM), que se dirigen contra el citocromo P450IID6 (se ve sobre todo en el sur de Europa). *Tipo III:* los enfermos carecen de ANA y anti-LKM y poseen 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, tercer a quinto decenios de la vida. Inicio súbito (hepatitis aguda) en 33% de los casos. Inicio gradual en 66%: ictericia progresiva, anorexia, hepatomegalia, dolor abdominal, epistaxis, fiebre, fatiga y amenorrea. Causa cirrosis, con una mortalidad >50% a cinco años sin tratamiento.

■ MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS

Exantema, artralgias, queratoconjuntivitis seca, tiroiditis, anemia hemolítica y nefritis.

■ ANOMALÍAS SEROLÓGICAS

Hipergammaglobulinemia, factor reumatoide positivo, anticuerpo contra músculo liso (40 a 80%), ANA (20 a 50%), anticuerpos antimitocondriales (10 a 20%), resultado negativo falso en enzimoinmunoanálisis contra HCV, pero casi nunca para RNA del HCV ni pANCA atípicos. Tipo II: anticuerpos contra LKM.

TRATAMIENTO Hepatitis autoinmunitaria

Está indicado en la enfermedad sintomática con evidencia de biopsia de hepatitis crónica grave (necrosis en puente), aumentos marcados de aminotransferasa (5 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 cada 24 h por vía oral, para permitir reducir las

dosis de glucocorticoides y evitar los efectos adversos 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 histopatológica 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. Se presenta recurrencia al menos en 50% de los casos (repetir tratamiento). Para las recurrencias frecuentes, considérese un régimen de sostén con dosis bajas de glucocorticoides o azatioprina, 2 mg/kg/día.

Para una revisión más detallada véase: Dienstag JL: Hepatitis crónica, cap. 306, pág. 2567, en HPMI-18.

CAPÍTULO 165

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 estructural, con formación de nódulos de regeneración, lo cual disminuye la función hepática.

■ ETIOLOGÍA (CUADRO 165-1)

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es posible que estén ausentes y la cirrosis se identifica de manera incidental en una intervención quirúrgica.

CUADRO 165-1 Causas de cirrosis

Alcoholismo	Cirrosis cardiaca
Hepatitis viral crónica	Hepatopatía metabólica hereditaria
Hepatitis B	Hemocromatosis
Hepatitis C	Enfermedad de Wilson
Hepatitis autoinmunitaria	Deficiencia de antitripsina α_1
Esteatosis hepática no alcohólica	Fibrosis quística
Cirrosis biliar	Cirrosis criptógena
Cirrosis biliar primaria	
Colangitis esclerosante primaria	
Colangiopatía autoinmunitaria	

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 del tubo digestivo (p. ej., varices), encefalopatía hepática.

Datos de laboratorio

Anemia (microcítica por hemorragia, macrocítica por deficiencia de folato; hemolítica, llamada *síndrome de Zieve*), pancitopenia (hiperesplenismo), prolongación del tiempo de protrombina (PT), pocas veces coagulación intravascular diseminada; hiponatremia, alcalosis hipopotasémica, trastornos en la glucosa e 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), anticuerpos contra los microsomas hepáticos y renales (anti-LKM), anticuerpos antinucleares (ANA), ceruloplasmina, antitripsina α_1 (y fenotipificación), ecografía abdominal y estudio Doppler, tomografía computarizada (CT) o imágenes por 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 (CUADRO 165-2 Y CAPS. 48, 49 Y 166)

El sistema de clasificación Child-Pugh se usa para predecir la gravedad de la cirrosis y el riesgo de complicaciones (cuadro 165-3).

CUADRO 165-2 Complicaciones de la cirrosis

Hipertensión portal	Coagulopatía
Varices gastroesofágicas	Deficiencia de factores
Gastropatía hipertensiva portal	Fibrinólisis
Esplenomegalia, hiperesplenismo	Trombocitopenia
Ascitis	Osteopatía
Peritonitis bacteriana espontánea	Osteopenia
Síndrome hepatorenal	Osteoporosis
Tipo 1	Osteomalacia
Tipo 2	Anomalías hematológicas
Encefalopatía hepática	Anemia
Síndrome hepatopulmonar	Hemólisis
Hipertensión portopulmonar	Trombocitopenia
Desnutrición	Neutropenia

CUADRO 165-3 Clasificación de Child-Pugh para la cirrosis

Factor	Unidades	1	2	3
Bilirrubina sérica	μmol/L	<34	34–51	>51
	mg/100 ml	<2.0	2.0–3.0	>3.0
Albúmina sérica	g/L	>35	30–35	<30
	g/100 ml	>3.5	3.0–3.5	<3.0
Tiempo de protrombina	Segundos prolongados	0–4	4–6	>6
	INR	<1.7	1.7–2.3	>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 y varía de 5-15. La clase Child-Pugh es A (calificación 5-6), B (7-9) 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, índice internacional normalizado.

HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

El consumo excesivo de alcohol puede causar: hígado graso, hepatitis alcohólica, cirrosis. La cirrosis alcohólica origina 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 generan hepatopatía avanzada con menor consumo de alcohol. Las hepatitis B y C son cofactores en la aparición de la hepatopatía. La desnutrición contribuye al surgimiento 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 y 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, se observa un cuadro coléctico que simula obstrucción biliar. La aspartato aminotransferasa (AST) casi siempre es <400 U/L y más de dos veces más alta que la alanina aminotransferasa (ALT). Puede haber incremento de bilirrubina y leucocitos. El diagnóstico se define con los datos 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 e hipoglucemia. Hay hipomagnesemia e hipofosfatemia. También se observa disfunción mitocondrial, inducción de enzimas microsómicas que alteran el metabolismo farmacológico, peroxidación de lípidos que origina daño de membranas, estado hiperme-

tabólico; 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 [TNF], liberados por la detoxificación anormal de endotoxinas).

■ FACTORES DE PRONÓSTICO ADVERSO

Los pacientes graves con hepatitis alcohólica tienen tasas de mortalidad a 30 días >50%. La hepatitis alcohólica grave se caracteriza por: PT mayor de cinco veces el control, bilirrubina >137 $\mu\text{mol/L}$ (>8 mg/100 ml), hipoalbuminemia e hiperazoemia. Puede calcularse una función de diferenciación al multiplicar 4.6 por (PT del paciente en segundos) (PT control en segundos) más bilirrubina sérica (mg/100 ml). Los valores ≥ 32 se relacionan con un mal pronóstico. La ascitis, la hemorragia por varices, la encefalopatía y el síndrome hepatorenal predicen un mal pronóstico.

TRATAMIENTO Hepatopatía alcohólica

La abstinencia es esencial; dieta de 8 500 a 12 500 kJ (2 000 a 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 al 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 del tubo digestivo, insuficiencia renal, infección). Está demostrado que la pentoxifilina mejora la supervivencia, lo cual propició la inclusión de este fármaco 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 en abstinencia 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 e hipertensión portal; elevación sérica de las concentraciones de fosfatasa alcalina, bilirrubina, colesterol e IgM.

■ ENFERMEDADES RELACIONADAS

Síndrome de Sjögren, collagenopatías vasculares, tiroiditis, glomerulonefritis, anemia perniciosa, acidosis tubular renal.

■ DIAGNÓSTICO

Anticuerpos antimitocondriales (AMA) en 90% (dirigidos contra enzimas del complejo piruvato deshidrogenasa y otras enzimas mitocondriales 2-oxo-ácido deshidrogenasa). La biopsia hepática es más importante en la PBC negativa para AMA. En la biopsia, se iden-

tifican 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, la concentración sérica de bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina y edema.

TRATAMIENTO

Cirrosis biliar primaria

Se ha demostrado que el ácido ursodesoxicólico, a razón de 13 a 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 y plasmáferesis. Se administra calcio, vitamina D y bisfosfonatos para osteoporosis. Trasplante hepático en caso de 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 (cuadro 165-4).

■ CONTRAINDICACIONES (CUADRO 165-5)

CUADRO 165-4 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
Enfermedad por almacenamiento de glucógeno	Cirrosis alcohólica
Enfermedad por almacenamiento liposómico	Hepatitis viral 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, como estenosis pulmonar.

^b Colestasis intrahepática, insuficiencia hepática progresiva, retraso mental y del crecimiento.

^c Múltiples dilataciones quísticas del árbol biliar intrahepático.

CUADRO 165-5 Contraindicaciones para el trasplante hepático

Absolutas	Relativas
Infección extrahepatobiliar no controlada	Edad >70 años
Septicemia activa, no tratada	Cirugía hepatobiliar extensa previa
Anomalías congénitas incorregibles que ponen en riesgo la vida	Trombosis portal
Abuso activo de sustancias o alcohol	Insuficiencia renal no atribuible a una hepatopatía
Enfermedad cardiopulmonar avanzada	Cáncer extrahepático previo (no incluye cáncer cutáneo distinto a melanoma)
Cáncer extrahepatobiliar (no incluye cáncer cutáneo distinto a melanoma)	Obesidad grave
Cáncer metastásico en el hígado	Desnutrición o caquexia grave
Colangiocarcinoma	Falta de cumplimiento médico
Sida	Seropositivo para el VIH sin poder contener la viremia ni reducir el recuento de CD4 por debajo de 100/ μ l
Enfermedades sistémicas que amenazan la vida	Sepsis intrahepática
	Hipoxemia grave consecutiva a cortocircuitos intrapulmonares de derecha a izquierda (PO_2 <50 mmHg)
	Hipertensión pulmonar grave (presión arterial pulmonar promedio >35 mmHg)
	Trastorno psiquiátrico no controlado

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 aceptación con el trasplante del lóbulo hepático derecho de un donador adulto sano a otro adulto. El trasplante con donador vivo del lóbulo izquierdo constituye 33% de todos los trasplantes hepáticos en niños.

INMUNODEPRESIÓN

Varias combinaciones de tacrolímús o ciclosporina y glucocorticoides, sirolímús, mofetiló 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, viral, micótica, oportunista); disfunción renal; trastornos neuropsiquiátricos, inestabilidad cardiovascular, afectación pulmonar.

ÍNDICE DE ÉXITO

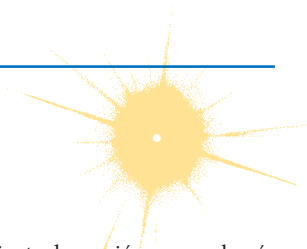
Hoy día, las tasas de supervivencia a cinco años rebasan el 60%; ésta es menor para ciertos trastornos (p. ej., hepatitis B crónica, carcinoma hepatocelular).



Para una revisión más detallada véase: Bacon BR: Cirrosis y sus complicaciones, cap. 308, p. 2592; Mailliard ME, Sorrell MF: Hepatopatía alcohólica, cap. 307, p. 2589; Dienstag JL, Chung RT: Trasplante hepático, cap. 310, p. 2066, en HPML-18.

CAPÍTULO 166

Hipertensión portal



La hipertensión portal se define como la elevación del gradiente de presión venosa hepática >5 mmHg, lo cual ocurre como consecuencia de cirrosis ([cap. 165](#)). 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 consecutivo a la vasodilatación dentro del lecho vascular esplácnico.

■ CLASIFICACIÓN (CUADRO 166-1)

CUADRO 166-1 Clasificación de la hipertensión portal

Prehepática

- Trombosis de la vena porta
- Trombosis de la 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 cardíacas
 - Miocardopatía restrictiva
 - Pericarditis constrictiva
 - Insuficiencia cardíaca congestiva grave

■ CONSECUENCIAS

Las complicaciones principales de la hipertensión portal son varices hemorrágicas con hemorragia, ascitis ([cap. 49](#)), hiperesplenismo, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea ([cap. 49](#)), síndrome hepatorenal ([cap. 49](#)) y carcinoma hepatocelular ([cap. 78](#)).

VARICES ESOFAGOGÁSTRICAS

Casi 33% de los pacientes con cirrosis tiene varices y 33% de los sujetos con varices presenta hemorragia. La hemorragia es una complicación que pone en peligro la vida. El riesgo hemorrágico se relaciona con: tamaño y localización de las varices, grado de hipertensión portal (presión portal >12 mmHg) y gravedad de la cirrosis, por ejemplo por clasificación de Child-Pugh (cuadro 165-3).

■ DIAGNÓSTICO

Esofagogastroscofia: 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 con imagen por resonancia magnética [MRI]).

TRATAMIENTO Varices esofagogástricas

Véase el [capítulo 47](#) 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 elección para controlar la hemorragia aguda. La ligadura endoscópica de las varices (EVL) se usa para controlar la hemorragia aguda en >90% de los casos. La EVL tiene éxito cuando las varices se extienden a la parte proximal del estómago. Algunos endoscopistas utilizan la inyección de las varices (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 de dicho tratamiento. 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 radiográfica con penetración corporal, la cual se utiliza en caso de fracaso de otras estrategias. Hay riesgo de encefalopatía hepática (20 a 30%), estenosis u oclusión de la derivación (30 a 60%) y de infección.

PROFILAXIS DE LA HEMORRAGIA RECURRENTE

1. La EVL debe repetirse hasta que se logre la oclusión de todas las varices.
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 intervención por derivación portosistémica se usa con menos frecuencia con el advenimiento de la TIPS; puede considerarse en pacientes con buena función de síntesis hepática.

PROFILAXIS DE LA HEMORRAGIA INICIAL

En pacientes con alto riesgo de hemorragia por varices, considérese profilaxis con EVL o bloqueadores β no selectivos o ambos.

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 con problemas para despertar; asterixis (temblor en aleteo). El paciente puede progresar al coma; al principio responde a estímulos nocivos, más tarde no lo hace.

■ FISIOPATOLOGÍA

Las neurotoxinas derivadas del intestino que el hígado no elimina a causa de la derivación vascular y la disminución de la masa hepática llegan al cerebro y causan los síntomas de la encefalopatía hepática. Las concentraciones de amoníaco 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 amoníaco. Otros compuestos que contribuyen incluyen neurotransmisores falsos y mercaptanos.

■ FACTORES DESENCADENANTES

Hemorragia del tubo digestivo, hiperazoemia, estreñimiento, alimentos con alto contenido de proteínas, alcalosis hipopotasémica, fármacos depresores del sistema nervioso central (p. ej., benzodiazepinas y barbitúricos), hipoxia, hipercarbía y septicemia.

TRATAMIENTO

Encefalopatía hepática

Eliminar los desencadenantes; corregir desequilibrios electrolíticos. La lactulosa (disacárido no absorbible) produce acidificación del colon y diarrea y 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 adversos individuales de cada uno. Desde hace poco, se usa también rifaximina; a veces es útil la complementación con cinc. Trasplante hepático cuando está indicado.

Para una revisión más detallada véase: Bacon BR: Cirrosis y sus complicaciones, cap. 308, p. 2592, en HPMI-18.

CAPÍTULO 167

Enfermedades asociadas
a hipersensibilidad inmediata

■ DEFINICIÓN

Estas enfermedades se producen por la liberación dependiente de IgE de mediadores desde los basófilos y mastocitos sensibilizados por el contacto con un antígeno nocivo (alergeno). Los trastornos relacionados comprenden anafilaxia, rinitis alérgica, urticaria, asma y dermatitis eczematosa (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 anafilaxia* (SRS-A), hidrolasas ácidas, proteasas neutrales, proteoglucanos y citocinas (fig. 167-1). Se ha implicado a los mediadores en muchos fenó-

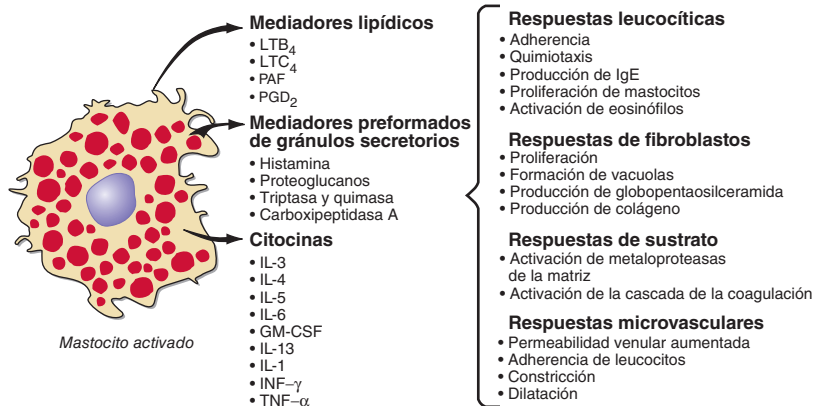


FIGURA 167-1 Los mediadores bioactivos de tres categorías generados por la activación de mastocitos murinos, dependiente de IgE, pueden desencadenar efectos comunes pero sucesivos en las células terminales y propiciar respuestas inflamatorias agudas y sostenidas. LT, leucotrieno; PAF, factor activador 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.

menos fisiopatológicos asociados a la hipersensibilidad de tipo inmediato, como vasodilatación, 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 167-1](#)).

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.

CUADRO 167-1 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: dermatografía, 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, α -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

- 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.

■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dermatitis atópica, sensibilidad por contacto, mastocitosis cutánea (urticaria pigmentosa) y mastocitosis general.

■ PREVENCIÓN

Identificar y evitar los agentes nocivos, de ser posible.

TRATAMIENTO

Urticaria y el angioedema

- Los antihistamínicos H₁ pueden ser de utilidad; por ejemplo clorfeniramina, hasta 24 mg vía oral al día; difenhidramina, 25 a 50 mg por vía oral cada 6 h; hidroxizina, 40 a 200 mg por vía oral al día; ciproheptadina, 8 a 32 mg por vía oral al día; o de la clase que causa poca o nula sedación, loratadina, 10 mg por vía oral al día; desloratadina, 5 mg por vía oral al día; fexofenadina, hasta 180 mg por vía oral al día; cetirizina, 5 a 10 mg por vía oral al día; levocetirizina, 5 mg por vía oral al día.
- Antihistamínicos H₂; 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. No deben usarse glucocorticoides sistémicos en el tratamiento de la urticaria idiopática, alérgica o física por sus efectos tóxicos de largo plazo.

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. Quizá que la inflamación de la superficie de la mucosa nasal permita la penetración de los alérgenos hacia la parte más profunda en los tejidos, donde establecen contacto con los mastocitos perivenules. La obstrucción de los orificios de los senos paranasales puede causar la aparición de sinusitis secundaria con o sin infección bacteriana.

■ DIAGNÓSTICO

Antecedente preciso de síntomas relacionados con el periodo de polinización estacional en una localidad determinada; debe prestarse atención especial a otros posibles antígenos sensibilizantes, como los materiales relacionados con mascotas, como la caspa animal.

- 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 eczema).
- 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 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, levocetirizina, olopatadina, bilastina y azelastina) tienen la misma eficacia, pero causan menos sedación y son más específicos para el receptor H_1 .
- Los simpaticomiméticos orales, por ejemplo, pseudoefedrina, 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 SISTÉMICA

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 sistémica 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 se sospecha 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 167-2](#) se muestran los criterios diagnósticos para la mastocitosis sistémica. Los estudios de laboratorio que pueden ayudar a respaldar un diagnóstico de mastocitosis sistémica comprenden la determinación de las concentraciones urinarias o sanguíneas de productos de mastocitos como histamina, metabolitos de la histamina, metabolitos de la prostaglandina 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).

TRATAMIENTO Mastocitosis sistémica

- 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 .

CUADRO 167-2 Criterios diagnósticos para la mastocitosis sistémica^a

Principales: infiltrados densos multifocales de mastocitos en la médula ósea u otros tejidos extra cutáneos 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.

- Los glucocorticoides sistémicos son de utilidad pero a menudo conllevan complicaciones.
- La hidroxurea para reducir los precursores de los mastocitos puede tener alguna ventaja en la mastocitosis general agresiva.
- Quimioterapia en las leucemias declaradas.



Para una revisión más detallada, véase Austen KF: Alergias, anafilaxia y mastocitosis sistémica, cap. 317, p. 2707, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 168

Enfermedades por inmunodeficiencia primaria



DEFINICIÓN

Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades genéticas que pueden afectar todos los aspectos posibles de las respuestas inmunitarias, innatas o adaptativas, así como la diferenciación celular, función efectora y regulación inmunitaria ([cuadro 168-1](#)). Las consecuencias de las inmunodeficiencias primarias varían mucho en función de las moléculas defectuosas, e incluyen vulnerabilidad a la infección por agentes patógenos y oportunistas; respuestas inmunopatológicas como la alergia; proliferación linfóide y autoinmunidad, y aumento en el riesgo de cánceres. Las localizaciones y sitios de infección, así como los microorganismos causales a menudo ayudan al médico a establecer el diagnóstico.

DIAGNÓSTICO (CUADRO 168-2)

CLASIFICACIÓN (CUADRO 168-1)

■ DEFICIENCIAS DEL SISTEMA INMUNITARIO INNATO

Representan ~10% de todas las inmunodeficiencias primarias ([cuadro 168-1](#)).

■ DEFICIENCIAS DEL SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO

Síndromes por deficiencia de linfocitos T

Inmunodeficiencia combinada grave (SCID) Grupo de inmunodeficiencias caracterizadas por un bloqueo profundo en el desarrollo de los linfocitos T como consecuencia de una deficiencia intrínseca. Las consecuencias clínicas aparecen tres a seis meses después del nacimiento. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son candidosis bucal recurrente, falta de progreso, diarrea prolongada, infecciones por *Pneumocystis jirovecii*. Se han identificado seis mecanismos causales distintivos:

CUADRO 168-1 Clasificación de enfermedades por inmunodeficiencia primaria**Deficiencias del sistema inmunitario innato**

- Linfocitos fagocíticos
 - Producción alterada: neutropenia congénita grave
 - Asplenia
 - Adhesión alterada: deficiencia de adhesión leucocítica
 - Destrucción alterada: enfermedad granulomatosa crónica
- Receptores de inmunidad innata y transducción de señal
 - Defectos en la señalización del receptor semejante a Toll
 - Susceptibilidad mendeliana a enfermedad micobacteriana
- Deficiencias en el complemento
 - Vías clásica, alternativa y de la lectina
 - Fase lítica

Deficiencias del sistema inmunitario adaptativo

- Linfocitos T

– Desarrollo alterado	Immunodeficiencias combinadas graves Síndrome de DiGeorge
– Supervivencia, migración, función alteradas	Immunodeficiencias combinadas graves Síndrome de hiper-IgE (autosómico dominante) Deficiencia de ligando de CD40 Síndrome de Wiskott-Aldrich Ataxia-telangiectasia y otras deficiencias en la reparación del DNA
- Linfocitos B

– Desarrollo alterado	Agammaglobulinemia XL y AR
– Función alterada	Síndrome de hiper-IgM Immunodeficiencia variable común Deficiencia de IgA

Defectos en la regulación

- Inmunidad innata

Síndromes autoinflamatorios (fuera del campo de este capítulo)
Colitis grave
- Inmunidad adaptativa

Linfohistiocitosis hemofagocítica
Síndrome de linfoproliferación autoinmunitaria
Enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias (IPEX, APECED)

Abreviaturas: APECED, displasia ectodérmica con candidosis y poliendocrinopatía autoinmunitaria; AR, autosómico recesivo; IPEX, síndrome de poliendocrinopatía y enteropatía por inmunodisregulación ligado a X; XL, ligado a X.

CUADRO 168-2 Prueba usada con mayor frecuencia para el diagnóstico de una inmunodeficiencia primaria (PID)

Prueba	Información	Enfermedad PID
Biometría hemática y morfología celular	Recuento de neutrófilos	↓Neutropenia congénita grave, ↑↑ LAD
	Recuento de linfocitos*	Linfocitos T
	Eosinofilia	WAS, síndrome hiper-IgE
	Cuerpos de Howell-Jolly	Asplenia
Radiografía torácica	Sombra tímica	SCID, síndrome de DiGeorge
	Uniones costocondrales	Deficiencia de adenosina desaminasa
Radiografía ósea	Extremos metafisarios	Hipoplasia vellosa de cartilago
Concentración sérica de inmunoglobulina	IgG, IgA, IgM	ID linfocitos B
	IgE	Síndrome hiper-IgE, WAS, ID linfocitos T
Fenotipo linfocítico	Recuento de linfocitos T, B	ID linfocitos T, agammaglobulinemia
Prueba de fluorescencia de dihidrorrodamina (DHR) Prueba de nitroazul de tetrazolio	Producción de especies reactivas de oxígeno en los PMN	Enfermedad granulomatosa crónica
CH50, AP50	Vías clásica y alternativa del complemento	Deficiencias del complemento
Ecografía abdominal	Tamaño del bazo	Asplenia

* Los recuentos normales varían con la edad. Por ejemplo, el recuento de linfocitos es de 3000 a 9000/μl de sangre antes de los 3 meses, y entre 1500 y 2500/μl en adultos.
Abreviaturas: ID, inmunodeficiencia; LAD, deficiencia de adhesión leucocítica; PMN, leucocitos polimorfonucleares; SCID, inmunodeficiencia combinada grave; WAS, síndrome de Wiskott-Aldrich.

- *Deficiencia en la señalización de citocina:* la SCID más grave, representa 40 a 50% de los casos con ausencia de linfocitos T y NK. Estos pacientes tienen deficiencia de un receptor en la cadena gamma compartida por varios receptores para citocina (interleucinas 2, 4, 7, 9, 15, 21). El mismo fenotipo observado en la SCID ligada al cromosoma X puede heredarse como enfermedad autosómica recesiva por mutaciones en el gen de la proteína cinasa JAK3.
- *Deficiencia en el metabolismo de la purina:* cerca del 20% de los pacientes con SCID tienen deficiencia en la adenosina desaminasa (ADA) a causa de mutaciones en el gen ADA.
- *Reacomodos defectuosos en los receptores de linfocitos T y B:* representa ~20 a 30% de los casos con SCID. Las principales deficiencias afectan los genes activadores de la recombinasa (RAG-1 y RAG-2), proteína cinasa dependiente de DNA, ligasa 4 del DNA y deficiencias de Cernunnos.
- *Señalización defectuosa del (pre-) receptor de linfocitos T en el timo:* deficiencias raras en las subunidades CD3 relacionadas con el (pre) TCR y CD45.

- *Disgenesia reticular*: rara en extremo. Es resultado de la deficiencia de adenilato cinasa 2.
- *Salida defectuosa de linfocitos*: salida defectuosa de los linfocitos T del timo por deficiencia de coronina-1A.

TRATAMIENTO**Inmunodeficiencia combinada grave**

El tratamiento curativo radica en el trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT).

Otras inmunodeficiencias primarias relacionadas con linfocitos T

- *Síndrome de DiGeorge*: desarrollo anormal del timo.
- *Síndrome de hiper-IgE*
- *Deficiencia de ligando de CD40*
- *Síndrome de Wiskott-Aldrich*
- *Ataxia-telangiectasia y otras deficiencias en la reparación de DNA.*

TRATAMIENTO**Otras inmunodeficiencias de linfocitos T**

El tratamiento es complejo y en gran medida experimental. El HSCT tiene aplicación en algunas enfermedades. Deben evitarse de manera absoluta las vacunas vivas y las transfusiones sanguíneas que contengan linfocitos T viables. Hay que considerar la profilaxis para neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en algunos pacientes con deficiencia grave de linfocitos T.

Síndromes por deficiencia de linfocitos B

Las deficiencias que afectan a los linfocitos B son las inmunodeficiencias primarias más frecuentes y representan ~60 a 70% de los casos. La producción defectuosa de anticuerpos predispone a las infecciones bacterianas piógenas invasivas y a las infecciones recurrentes, sinusales y pulmonares. La falta completa de producción de anticuerpos (agammaglobulinemia) predispone a las infecciones enterovirales diseminadas que causan meningoencefalitis, hepatitis y una enfermedad semejante a la dermatomiositis. El diagnóstico depende de la cuantificación de la concentración de Ig sérica.

- *Agammaglobulinemia*: es resultado de una mutación ligada a X en el gen de la tirosina cinasa de Bruton (Btk) en 85% de los casos.
- *Hiper-IgM*: en la mayoría de los casos, este síndrome se debe a un defecto ligado a X en el gen que codifica el ligando para CD40. Los pacientes tienen concentración normal o elevada de IgM, con disminución o ausencia de IgG e IgA.
- *Inmunodeficiencia variable común* (CVID, *common variable immunodeficiency*): grupo heterogéneo de síndromes caracterizados por concentraciones séricas bajas de uno o más de los isotipos de Ig. La prevalencia calculada es de 1 en 20 000. Además de infecciones, los pacientes tienen proliferación linfática, lesiones granulomatosas, colitis, enfermedades autoinmunitarias mediadas por anticuerpos y linfomas.
- *Deficiencia aislada de IgA*: la inmunodeficiencia más frecuente; afecta a 1 de cada 600 personas. La mayoría de los sujetos afectados no tiene aumento en la frecuencia de infecciones; los anticuerpos contra IgA pueden causar anafilaxia durante la transfusión de sangre o plasma; puede evolucionar a CVID.
- *Deficiencia selectiva de anticuerpos contra antígenos polisacáridos.*

TRATAMIENTO Síndromes por deficiencia de linfocitos B/inmunoglobulina

Administración de inmunoglobulina IV (sólo para pacientes con infecciones bacterianas recurrentes y con deficiencia de IgG):

- Dosis inicial 400-500 mg/kg c/3-4 semanas.
- Ajustar la dosis para mantener una concentración mínima de IgG de 800 mg/100 ml.
- Puede considerarse la administración subcutánea una vez a la semana en algunos pacientes.

DEFECTOS EN LA REGULACIÓN

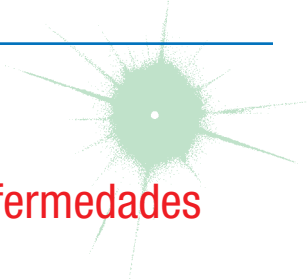
Inmunodeficiencias primarias raras, pero cada vez descritas más a menudo que causan regulación anómala de la homeostasis del sistema inmunitario, sola o acompañada de un aumento en la vulnerabilidad a la infección (cuadro 168-1).



Para una revisión más detallada, véase Fischer A: Enfermedades por inmunodeficiencia primaria, cap. 316, p. 2695, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 169

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 antígenicos 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. Los pacientes también tienen mayor riesgo de infarto miocárdico, casi siempre por aterosclerosis acelerada.
- **Nefritis:** la clasificación es principalmente histológica (cuadro 319-2, pág. 2727, en *Harrison. Principios de medicina interna*, 18ª ed).
- **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 antihistona, pero son infrecuentes los anticuerpos a dsDNA y la hipocomplementemia. La mayoría de los enfermos mejora después de retirar el fármaco nocivo.

■ VALORACIÓN

- Anamnesis 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 análisis de orina.
- 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 319-3, pág. 2728, en *Harrison. Principios de medicina interna*, 18ª ed.).

TRATAMIENTO

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 estra-

tegias 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 (véase fig. 319-2, pág. 2729, y cuadro 319-5, p. 2732, en HPMI-18).

TRATAMIENTOS CONSERVADORES DE LA ENFERMEDAD QUE NO PONE EN RIESGO LA VIDA

- *Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAID)* (p. ej., ibuprofeno 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.
- *Belimumab* (10 mg/kg IV en las semanas 0, 2, 4, luego cada mes). Inhibidor específico del estimulante de linfocitos B (BLyS). No debe administrarse en SLE grave, como en caso de nefritis o compromiso del SNC, y se limita a pacientes con enfermedad activa leve a moderada.

TRATAMIENTOS PARA SLE QUE PONE EN RIESGO LA VIDA

- *Glucocorticoides sistémicos.*
- *Fármacos citotóxicos/inmunosupresores*, agregados a glucocorticoides para tratar el SLE grave.
 1. Ciclofosfamida: se administra en pulsos IV de 500 a 750 mg/m² IV por seis meses, seguido por mantenimiento con micofenolato mofetilo o azatioprina. Los estudios europeos observaron que la ciclofosfamida, 500 mg cada dos semanas por seis dosis puede ser eficaz, pero no está claro si estos datos se aplicarán a poblaciones de EUA.
 2. Micofenolato mofetilo: 2 a 3 g por día; los datos de eficacia se limitan a la nefritis. Una proporción más alta de pacientes de raza negra parece responder a este fármaco en comparación con la ciclofosfamida.
 3. Azatioprina: puede ser eficaz, pero es más lenta para inducir la respuesta terapéutica.

ARTRITIS REUMATOIDE (RA)

■ DEFINICIÓN Y PATOGENIA

Enfermedad crónica multisistémica de causa desconocida, caracterizada por sinovitis inflamatoria persistente, casi siempre con compromiso simétrico de articulaciones periféricas. Aunque son datos característicos la destrucción cartilaginosa, las erosiones óseas y la deformidad articular, la evolución de la artritis reumatoide (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 de 0.5 a 1% 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 (BOOP), daño pleural, síndrome de Caplan (RA seropositiva asociada a neumoconiosis).

Oculares: queratoconjuntivitis seca, episcleritis y escleritis.

Hematológicas: anemia y síndrome de Felty (esplenomegalia y neutropenia).

Cardíacas: 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 (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. Los criterios de clasificación se actualizaron en 2010 (cuadro 321-1, p. 2745 en HPMT-18).

■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Gota, lupus eritematoso sistémico, artritis psoriásica, artritis infecciosa, osteoartritis y sarcoide.

TRATAMIENTO

Artritis reumatoide

Metas: disminuir el dolor, disminuir la inflamación, mejorar y mantener la función, evitar la lesión articular a largo plazo, controlar el daño sistémico. Hay una tendencia creciente a tratar la artritis reumatoide de una manera más intensiva al comienzo de la enfermedad (cuadro 321-2, págs. 2748-2749, HPMT-18). Todos los tratamientos para RA tienen efectos tóxicos particulares, muchos requieren detección previa al tratamiento y vigilancia.

- 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.
- Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (DMARD); por ejemplo, metotrexato, hidroxicloroquina, sulfasalazina, leflunomida.
- Tratamientos biológicos
- Moduladores de TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab): eficaces para controlar la RA en muchos pacientes, pueden enlentecer la progresión del daño articular radiográfico y disminuir la discapacidad; conllevan la posibilidad de infección grave y efectos tóxicos particulares.
- Abatacept (CTLA4-Ig): inhibe la activación de los linfocitos T, puede administrarse con o sin metotrexato.
- Rituximab: un anticuerpo quimérico dirigido contra CD20 que agota los linfocitos B maduros, está aprobado para RA resistente al tratamiento.
- Tocilizumab: anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de IL-6.
- Anakinra: antagonista del receptor para IL-1 aprobado para RA, pero rara vez se usa en esta enfermedad por su eficacia clínica modesta.
- Tratamiento quirúrgico; puede considerarse para la alteración funcional grave debida a la deformidad.

ESCLEROSIS SISTÉMICA (ESCLERODERMIA, SSC)

■ DEFINICIÓN Y PATOGENIA

La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad multiorgánica caracterizada por engrosamiento de la piel (esclerodermia) y afectación distintiva de múltiples 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.
- *Cardíacas*: 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. Se reconoce una mayor variedad de anticuerpos vinculados con manifestaciones clínicas específicas (cuadro 323-3, HPML-18, p. 2760).
- 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.

TRATAMIENTO

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 sildenafil, losartán, pasta de nitroglicerina, fluoxetina y bosantán, al igual que la simpatectomía distal.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (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-1) 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.

TRATAMIENTO 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 (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

Ya se establecieron criterios internacionales de clasificación basados en características clínicas y de laboratorio (cuadro 324-5, HPMI-18, p. 2772).

TRATAMIENTO Síndrome de Sjögren

- Seguimiento periódico por parte del dentista y el oftalmólogo.
- Xeroftalmia: 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.

SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS (APS)

DEFINICIÓN

Trombofilia adquirida mediada por autoanticuerpos, caracterizada por trombosis arteriales o venosas recurrentes o morbilidad en el embarazo en presencia de autoanticuerpos contra proteínas plasmáticas transportadoras de fosfolípidos (PL). Puede ocurrir solo (primario) o en presencia de otra enfermedad autoinmunitaria (secundario).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Consiste en manifestaciones trombóticas vasculares y morbilidad del embarazo (cuadro 320-2 en HPMI-18, p. 2737). El APS catastrófico (CAPS) es una enfermedad tromboembólica progresiva que afecta tres o más sistemas orgánicos, puede poner en peligro la vida.

VALORACIÓN

Pruebas de laboratorio con parámetros de coagulación, incluidos tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de coagulación con caolina, prueba con veneno de serpiente Russell diluido, anticuerpos contra la cardiolipina, glucoproteína β_2 , protrombina. Los anticuerpos deben medirse en dos ocasiones separadas por 12 semanas.

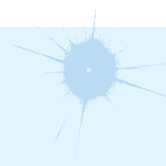
DIAGNÓSTICO

Se sugiere por la presencia de al menos una manifestación clínica y una de laboratorio.

TRATAMIENTO

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

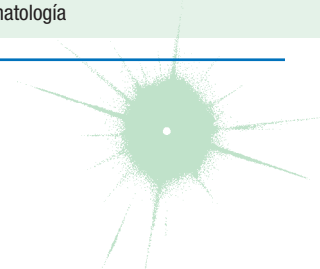
- Después del primer episodio trombótico, se utiliza warfarina de por vida para mantener un INR de 2.5 a 3.5.
- La morbilidad en el embarazo se evita con heparina y ácido acetilsalicílico, 80 mg al día. Las inmunoglobulinas IV (IVIG) también previenen la pérdida del embarazo. Los glucocorticoides no son eficaces.
- Para CAPS, considerar IVIG, anti-CD20 y el uso de antitrombóticos, como fondaparinux y rivaroxabán.



Para obtener una descripción más detallada, véase Hahn BH: Lupus eritematoso sistémico, cap. 319, p. 2724; Shah A St. Clair EW: Artritis reumatoide, cap. 321, p. 2738; Varga J: Esclerosis sistémica (esclerodermia) y trastornos relacionados, cap. 323, p. 2757; Moutsopoulos HM, Tzioufas AG: Síndrome de Sjögren, cap. 324, p. 2770; y Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG: Síndrome por anticuerpos antifosfolípidos, cap. 320, p. 2736, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 170

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 con poliangitis (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 granulomatosa de múltiples órganos y sistemas, sobre todo del pulmón; se caracteriza por asma, eosinofilia periférica, infiltración eosinofílica de tejidos; puede ocurrir glomerulonefritis.

Panarteritis 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.

Poliangitis 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

Inflamación de arterias de mediano y de gran calibre; 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.

Vasculitis crioglobulinémica

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 polivascularitis.

■ SÍNDROMES DE VASCULITIS SECUNDARIA

- Vasculitis provocada por fármacos.
- Enfermedad del suero.
- Vasculitis asociada a infecciones y cáncer, enfermedades reumáticas.

■ VALORACIÓN (VÉASE FIG. 170-1)

- 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 (*antiglomerular basement membrane*, anti-GBM), estudios serológicos para hepatitis B/C y VIH.
- Anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA): relacionados con granulomatosis con poliangitis (de Wegener), poliangitis microscópica y en algunos casos de síndrome de Churg-Strauss. La presencia de ANCA es un factor adjunto y no debe usarse en lugar de la biopsia como forma de diagnóstico ni para guiar decisiones terapéuticas.
- Radiografías: deben obtenerse radiografías de tórax aun cuando no haya síntomas.
- Diagnóstico: por lo general se establece sólo mediante arteriografía o biopsia de órganos afectados.

■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Está determinado por las manifestaciones orgánicas. En muchos casos comprende infecciones y neoplasias, las cuales deben descartarse antes de comenzar el tratamiento inmu-

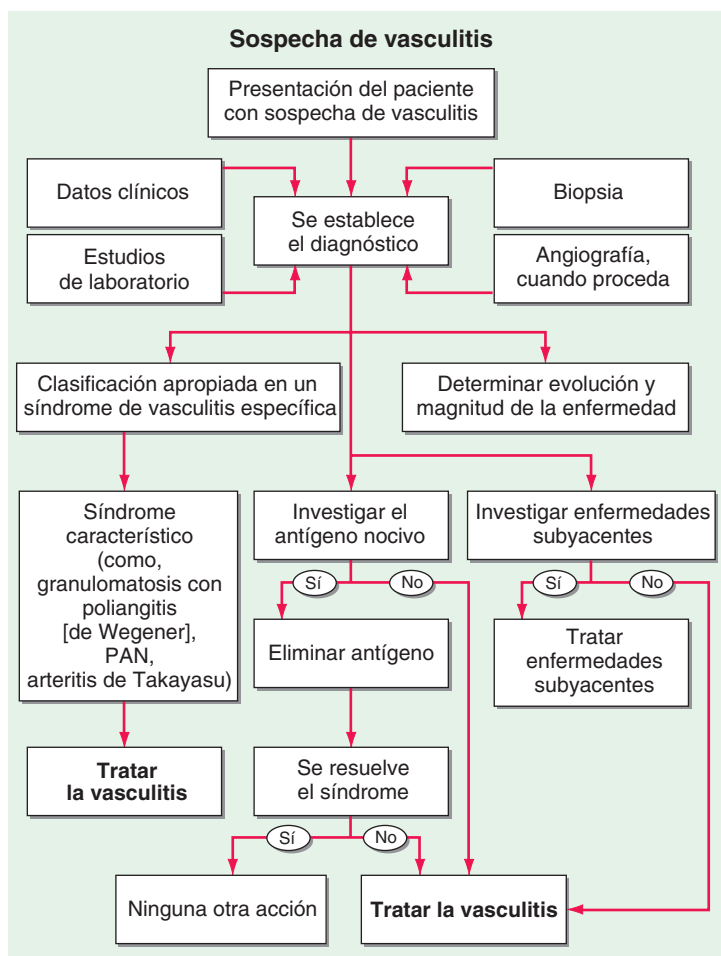


FIGURA 170-1 Algoritmo para el estudio de un paciente en quien se sospecha el diagnóstico de vasculitis. PAN, panarteritis nodosa.

nodepresor. Asimismo, deben tenerse en cuenta enfermedades que pueden parecerse a la vasculitis ([cuadro 170-1](#)).

TRATAMIENTO 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 antiviricos desempeñan un papel importante en el tratamiento de la vasculitis que se presenta con la

CUADRO 170-1 Trastornos similares a la vasculitis

Enfermedades infecciosas

- Endocarditis bacteriana
- Infección gonocócica diseminada
- Histoplasmosis pulmonar
- Coccidioidomicosis
- Sífilis
- Enfermedad de Lyme
- Fiebre exantemática de las Montañas Rocallosas
- 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

Enfermedad por anticuerpos contra la membrana basal glomerular (síndrome de Goodpasture)

Amiloidosis

Migraña

hepatitis B o la C. Los glucocorticoides por sí solos pueden controlar la arteritis de células gigantes y la arteritis de Takayasu. El tratamiento que combina glucocorticoides con otro fármaco inmunodepresor tiene importancia particular en síndromes con compromiso orgánico que pone en peligro la vida, sobre todo glomerulonefritis. Los fármacos que suelen administrarse son:

- 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. La ciclofosfamida IV (15 mg/kg cada dos semanas por tres dosis y luego cada tres semanas) también puede inducir la remisión, pero puede acompañarse de una tasa más alta de recaídas. El tratamiento debe

limitarse a tres a seis meses, seguido por la transición al régimen de mantenimiento con metotrexato o azatioprina.

- Rituximab, 375 (mg/m²)/semana por cuatro semanas. Tan efectivo como la ciclofosfamida para inducir remisión de la granulomatosis con poliangitis (de Wegener) o la poliangitis microscópica. Aún no se conocen con certeza la tasa de recaídas, la seguridad a largo plazo ni la frecuencia para repetir la dosis.
- Puede administrarse metotrexato en dosis semanales de hasta 25 mg/semana para inducir la remisión en pacientes con granulomatosis con poliangitis (de Wegener) o con poliangitis microscópica que no tienen compromiso que ponga en riesgo inmediato la vida o que no toleran 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.
- Micofenolato mofetilo, 1 000 mg c/12 h. Es menos eficaz que la azatioprina para mantener la remisión, pero es una alternativa en pacientes que no pueden tomar o que recayeron con metotrexato y azatioprina.
- La plasmáferesis puede tener un papel complementario en la glomerulonefritis que evoluciona en forma rápida.



Para una descripción más detallada, véase Langford CA, Fauci AS: Síndromes vasculíticos, cap. 326, pág. 2785, en HPML-18.

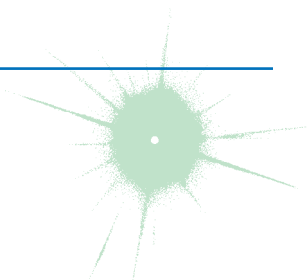
CAPÍTULO 171

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.

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 cardíaca, amiloidosis, fibrosis pulmonar en ambos lóbulos superiores.
- *Síntomas generales*: puede presentarse fiebre, fatiga y pérdida de peso.
- *Complicaciones neurológicas*: relacionadas con fractura/luxación espinal (pueden suceder incluso con un traumatismo menor), subluxación atlantoaxil (puede causar compresión de la médula espinal), 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 tasa de eritrosedimentación (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 sacroilíacas: 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. La MRI constituye un procedimiento de elección cuando las radiografías simples revelan alteraciones sacroilíacas y pueden mostrar una inflamación intraarticular temprana, cambios cartilagosos y edema de la médula ósea.

■ DIAGNÓSTICO (CUADRO 171-1)

Diagnóstico diferencial

Espondiloartropatía asociada a artritis reactiva, artritis psoriásica, artritis enteropática (cuadro 171-2). Hiperostosis esquelética idiopática difusa.

TRATAMIENTO

Espondilitis anquilosante

- El programa de ejercicios para mantener la postura y la movilidad es importante.
- Se ha observado que los fármacos moduladores del TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab) 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.

CUADRO 171-1 Criterios de la ASAS para clasificación de espondiloartritis axial
(para aplicarse en pacientes con dolor de espalda ≥ 3 meses
o edad de inicio <45 años)^a

Sacroilitis en las imágenes más ≥ 1 rasgo de SpA	o	HLA-B27 más ≥ 2 rasgos de SpA
Sacroilitis en las imágenes		Manifestaciones de SpA
Inflamación activa (aguda) en MRI muy sugestiva de sacroilitis por SpA^b		- Dolor de espalda inflamatorio^d - Artritis^e - Entesitis (talón)^f - Uveítis anterior^g
y/o		
Sacroilitis radiográfica definitiva según los criterios Nueva York^c		- Dactilitis^e - Psoriasis^e - Enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa^e - Respuesta adecuada a NSAID^h - Antecedente familiar de SpAⁱ - HLA-B27 - CRP elevadaⁱ

^a Sensibilidad 83%, especificidad 84%. El grupo con imágenes (sacroilitis) sólo tiene una sensibilidad de 66% y especificidad de 97%.

^b Edema de la médula ósea y/u osteítis en la imagen por recuperación de inversión de tau corta (STIR) o T1 intensificada con gadolinio.

^c Grado bilateral ≥ 2 y grado unilateral 3 o 4.

^d Véase el texto con respecto a los criterios.

^e Pasado o presente, diagnosticada por médico.

^f Dolor pasado o presente, o sensibilidad en la exploración en la inserción del tendón de Aquiles en el calcáneo o la fascia plantar.

^g Pasada o presente, confirmada por oftalmólogo.

^h Alivio sustancial del dolor de espalda 24-48 h después de una dosis completa de NSAID.

ⁱ Familiares en primer o segundo grado con espondilitis anquilosante (AS), psoriasis, uveítis, artritis reactiva (ReA) o enfermedad intestinal inflamatoria (IBD).

Abreviaturas: ASAS, *Assessment of Spondyloarthritis International Society*; CRP, proteína C reactiva; NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; SpA, espondiloartritis.

Fuente: tomado a partir de M. Rudwaleit et al.: Ann Rheum Dis 68:777, 2009. Copyright 2009, con autorización de BMJ Publishing Group Ltd.

- 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.

CUADRO 171-2 Criterios del *European Spondyloarthropathy Study Group* (ESSG) para espondiloartritis^a

Dolor de espalda inflamatorio ^b	<i>o</i>	Sinovitis
	<i>y</i>	• Asimétrica <i>o</i> • Predominante en extremidades inferiores
Uno o más de lo siguiente: • Antecedente familiar de SpA^b • Psoriasis^b • Enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa^c • Uretritis no gonocócica, cervicitis o diarrea aguda en el mes previo a la artritis • Dolor alternado en las nalgas^d • Entesitis^b • Sacroilitis radiográfica^b		

^a Sensibilidad >85%, especificidad >85%.

^b Véase definición en el cuadro 171-1.

^c Pasada o presente, diagnosticada por un médico y confirmada por endoscopia o radiografía.

^d Dolor pasado o presente, alternado entre las regiones glúteas derecha e izquierda. SpA, espondiloartritis.

Fuente: tomado a partir de M Dougados et al.: J Sieper J et al. Copyright 2009, con autorización de BMJ Publishing Group Ltd.

Para una revisión más detallada, véase Taurog JD: Espondiloartritis, cap. 325, p. 2774, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 172

Artritis psoriásica

DEFINICIÓN

La artritis psoriásica es una artritis inflamatoria crónica que afecta de 5 a 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; casi 15 a 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.

- Oligoartritis asimétrica: a menudo afecta las articulaciones interfalángicas distales (DIP) e interfalángicas proximales (PIP) de manos y pies, rodillas, muñecas, tobillos; puede haber “dedos de salchicha”, reflejo de inflamación de la vaina tendinosa.

- Poliartritis simétrica (40%): se parece a la artritis reumatoide, salvo que el factor reumatoide es negativo, ausencia de nódulos reumatoides.
- Compromiso predominante en articulaciones DIP (15%): relación muy frecuente con cambios ungueales psoriásicos.
- “Artritis mutilante” (3 a 5%): forma agresiva y destructiva de artritis con deformidades articulares graves y disolución ósea.
- Espondilitis, sacroilitis o ambas: compromiso axil en 20 a 40% de los pacientes con artritis psoriásica; puede ocurrir en ausencia de artritis periférica.

■ VALORACIÓN

- Pruebas negativas para el factor reumatoide.
- Anemia hipoproliferativa e incremento de la tasa de eritrosedimentación (ESR).
- Puede haber hiperuricemia.
- Se sospecha infección por VIH en 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.

CUADRO 172-1 Los criterios CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*)^a

Para cumplir los criterios CASPAR, el paciente debe tener enfermedad articular inflamatoria (articular, espinal o de entesis) con ≥ 3 puntos de cualesquiera de las cinco siguientes categorías:

1. Evidencia de psoriasis activa,^{b,c} antecedente personal de psoriasis o antecedente familiar de psoriasis.^d
2. Distrofia ungueal psoriásica típica^e en la exploración física actual.
3. Resultado negativo para factor reumatoide.
4. Dactilitis activa o antecedente de dactilitis^f registrado por un reumatólogo.
5. Evidencia radiográfica de formación de nuevo hueso yuxtaarticular^g en mano o pie.

^a Especificidad de 99% y sensibilidad de 91%.

^b A la psoriasis vigente se le asignan dos puntos; a todos los demás rasgos, un punto.

^c Enfermedad psoriásica de piel o piel cabelluda al momento de la exploración, a criterio de un reumatólogo o dermatólogo.

^d Antecedente de psoriasis en un familiar de primer o segundo grado.

^e Onicólisis, hoyuelos o hiperqueratosis.

^f Inflamación de todo el dedo.

^g Osificación mal definida cerca de los bordes articulares, incluida formación de osteofitos.

Fuente: tomado a partir de Taylor W et al.: Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*, 54:2665, 2006.

■ DIAGNÓSTICO (CUADRO 172-1)

TRATAMIENTO

Artritis psoriásica

- El tratamiento coordinado está dirigido a la piel y a las articulaciones.
- Orientación al paciente, fisioterapia y ergoterapia.
- Los moduladores del TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab) pueden mejorar la enfermedad cutánea y articular, además de retrasar la progresión radiográfica.
- 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 revisión más detallada, véase Taurog JD: Espondiloartritis cap. 325, p. 2774, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 173

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.

■ 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, la anamnesis revelará 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, 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 blenorragica:* vesículas cutáneas que se vuelven hiperqueratósicas, más frecuentes en las plantas de los pies y en las palmas de las manos.

Manifestaciones poco comunes: 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.
- El 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.

TRATAMIENTO 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 evitar 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 útil 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.

- Pueden considerarse los fármacos anti-TNF en los casos crónicos graves.
- En algunos casos de uveítis se necesita tratamiento con glucocorticoides oculares o sistémicos.

■ PRONÓSTICO

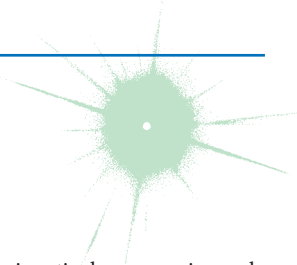
El pronóstico es variable; en 30 a 60% de los casos se observa enfermedad recurrente o persistente y 15 a 25% sufre invalidez permanente.



Para una revisión más detallada, véase Taurog JD: Espondiloartritis cap. 325, p. 2774, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 174

Osteoartrosis



■ DEFINICIÓN

La osteoartrosis 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 osteoartrosis es la pérdida del cartílago articular hialino que se acompaña de 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 osteoartrosis, pero el paso inicial suele ser una lesión articular en el contexto de una falla de los mecanismos protectores.

■ EPIDEMIOLOGÍA

La osteoartrosis 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 osteoartrosis. Dichos factores están condicionados a aspectos como edad, género femenino, raza, factores genéticos y nutricionales, traumatismo articular, lesiones previas, alineación anormal, deficiencias propioceptivas y obesidad.

■ PATOGENIA

Los cambios iniciales de la osteoartrosis 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 osteoartrosis 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 osteoartrosis 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 poco común.

Síntomas

- Dolor relacionado con el uso que afecta a una o algunas articulaciones (el dolor en reposo y nocturno son menos frecuentes).
- Puede ocurrir 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 poco común.
- Crepitación: crepitaciones audibles o crepitaciones de la articulación con el movimiento pasivo o activo.
- Deformidad, por ejemplo, la osteoartritis 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 apofisarias y ligamentos para-vertebrales).

■ 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.

TRATAMIENTO Osteoartritis

- 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 capsicina tópica puede ayudar a aliviar el dolor de las manos o las rodillas.
- Paracetamol, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (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.
- Hialuronano intraarticular: puede aplicarse en la rodilla sintomática y OA de cadera, pero aún se debate si su eficacia es mayor que el placebo.
- Glucosamina y condroitín, aunque se venden de manera generalizada, no están aprobados por la FDA para utilizarse en la osteoartritis. No se han documentado pruebas de su eficacia.
- Los glucocorticoides sistémicos no son de utilidad en el tratamiento de la osteoartritis.
- Desbridamiento y lavado artroscópico: puede ser beneficioso en el subgrupo de pacientes con osteoartritis 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 osteoartritis avanzada, que tienen dolor y disfunción resistentes al tratamiento médico intensivo.

Para una revisión más detallada, véase Felson DT: Osteoartritis, cap. 332, p. 2828, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 175

Gota, pseudogota y enfermedades relacionadas

GOTA

DEFINICIÓN

La *gota* es una enfermedad metabólica que afecta con más frecuencia a varones de edad mediana hasta ancianos y mujeres 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 con-

centración intracelular de 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPT) es el principal factor que determina la tasa de biosíntesis de ácido úrico. Este último 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 (cuadro 359-2, pág. 3183, en HPMI-18).

Artritis gotosa aguda

Los cristales de urato monosódico (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 e 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. Suele afectarse la primera articulación metatarsofalángica (*podagra*). La gota aguda a menudo inicia por la noche con un dolor intenso, edema, calor e hipersensibilidad. La crisis por lo general desaparece en forma espontánea luego 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 al miocardio y apoplejía.

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 anti-hélice 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 por 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 cuantificación de hipoxantina guanina fosforribosil transferasa (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 indica una placa simple de abdomen (los cálculos a menudo son radiolúcidos) y tal vez una pielografía intravenosa (IVP).
- Análisis químico de los cálculos renales.

Diagnóstico diferencial

Artritis séptica, artritis reactiva, enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio (CPPD) y artritis reumatoide.

TRATAMIENTO

Gota

HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA Dado que sólo alrededor de 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 (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 se observe mejoría, haya efectos secundarios digestivos o se alcance una dosis máxima de 4 mg.
- 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 HIPOURICEMIANTE 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 del tratamiento puede desencadenar un episodio agudo; considerar la colchicina oral concomitante, 0,6 mg al día, hasta que el ácido úrico sea <5.0 mg/100 ml, luego suspender.

1. *Inhibidores de la xantina oxidasa* (alopurinol, febuxostat): disminuyen la síntesis de ácido úrico. La dosis de alopurinol debe reducirse en la insuficiencia renal. Ambos fármacos tienen efectos secundarios e interacciones farmacológicas.
2. *Fármacos uricosúricos* (probenecid, sulfinpirazona): aumentan la excreción de ácido úrico por inhibición de su reabsorción tubular; no son eficaces en caso de insuficiencia renal; no deben administrarse en estas situaciones: edad >60 años, cálculos renales, tofos, excreción urinaria de ácido úrico aumentada, profilaxis durante tratamiento citotóxico.

3. *Pegloticasa*: uricasa recombinante que reduce el ácido úrico porque oxida el urato hasta alantoína. Riesgo de reacciones graves a la infusión. Debe usarse sólo en pacientes seleccionados con gota tofácea crónica resistente al tratamiento convencional.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CPPD (SEUDOGOTA)

DEFINICIÓN Y PATOGENIA

La pseudogota 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 mayor frecuencia. Pueden visualizarse depósitos de calcio en el cartílago articular (*condrocalcinosis*) en las radiografías; no siempre hay síntomas asociados.

La pseudogota muy a menudo es idiopática pero puede asociarse a otros trastornos (cuadro 175-1).

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* (“*pseudogota*”): 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.
- *Artropatía crónica*: cambios degenerativos progresivos en múltiples articulaciones; en ocasiones se parece a la osteoartritis. 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.

CUADRO 175-1 Trastornos relacionados con la enfermedad por depósito de CPPD

Envejecimiento

Relacionada con enfermedad

- Hiperparatiroidismo primario
- Hemocromatosis
- Hipofosfatosis
- Hipomagnesemia
- Gota crónica
- Posmenisquectomía

Displasias epifisarias

Hereditarias: eslovaca-húngara, española, hispanoamericana (argentina,^a colombiana y chilena), francesa,^a sueca, holandesa, canadiense, mexicano-estadounidense, italiano-estadounidense,^a germano-estadounidense, japonesa, tunecina, judía e inglesa.^a

^a Mutaciones en el gen *ANKH*.

- *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 considerarse causas de enfermedad por depósito de CPPD secundaria en pacientes <50 años de edad.

Diagnóstico diferencial

Osteoartritis, artritis reumatoide, gota y artritis séptica.

TRATAMIENTO

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 175-2](#)).

CUADRO 175-2 Trastornos asociados a la enfermedad por depósito de apatita

Envejecimiento

Osteoartritis

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., apoplejía y lesión de la médula espinal)

Hereditarios

Bursitis y artritis

Calcinosis tumoral

Fibrodysplasia osificante progresiva

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 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 (poco común) o en la oxalosis secundaria (como complicación de la nefropatía terminal). Es un síndrome clínico similar a la gota y a la pseudogota. *Tratamiento:* eficacia mínima.



Para una descripción más detallada, véase Burns CM, Wortmann RL: Trastornos del metabolismo de la purina y pirimidina cap. 359, p. 3181, y Schumacher HR, Chen LX: Gota y otras artropatías relacionadas con cristales, cap. 333, p. 2837, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 176

Otros trastornos musculoesqueléticos



ARTRITIS ENTEROPÁTICA

La artritis periférica y axial puede asociarse a las enfermedades inflamatorias intestinales (IBD) como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. La artritis se presenta después o antes que inicien los síntomas intestinales. La artritis periférica es episódica, asimétrica y muy a menudo afecta rodilla y tobillo. Las crisis por lo general ceden varias semanas después y es característico que se resuelven 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 se puede manifestar como espondilitis o sacroilitis (a menudo simétrica), o ambas. Los datos de laboratorio son inespecíficos; no se identifica factor reumatoide (RF); sólo entre 30 y 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.

TRATAMIENTO 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, lairingomielia, 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.

TRATAMIENTO

Artropatía neuropática

Estabilización de la articulación; la fusión quirúrgica puede mejorar la función.

POLICONDRIITIS 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.

TRATAMIENTO

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 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.

TRATAMIENTO

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 son útiles para 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.

TRATAMIENTO Fibromialgia

La pregabalina, duloxetina y milnaciprán producen beneficios en la fibromialgia. Las 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 por más de un mes, aumento de la tasa 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 una anamnesis cuidadosa en busca de síntomas indicativos de arteritis de células gigantes ([cap. 170](#)); tasa de eritrosedimentación; los estudios de laboratorio para descartar otros procesos suelen consistir en RF, ANA, biometría hemática, creatina fosfoquinasa (CPK), electroforesis de proteína sérica, y pruebas funcionales renales, hepáticas y tiroideas.

TRATAMIENTO 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. Los factores relacionados frecuentes incluyen tratamiento glucocorticoide, enfermedad del tejido conjuntivo, traumatismo, drepanocitosis, embolización, consumo de alcohol y enfermedad por VIH. Los sitios por lo general afectados son las cabezas del fémur y del húmero, los condilos 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 la MRI; en las etapas posteriores se demuestra colapso óseo ("signo de semiluna"), aplanamiento de la superficie articular con pérdida del espacio articular.

TRATAMIENTO Osteonecrosis

El soporte de peso limitado no ofrece una ventaja clara; se administran antiinflamatorios no esteroideos como tratamiento sintomático. Pueden considerarse los procedi-

mientos quirúrgicos para mejorar el flujo sanguíneo en las primeras etapas de la enfermedad, pero su eficacia es controvertible; puede ser 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.

TRATAMIENTO 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.

TRATAMIENTO Tendinitis

Los antiinflamatorios no esteroideos, la inyección de glucocorticoides y la fisioterapia son útiles. Los tendones del manguito de 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.

TRATAMIENTO Capsulitis adhesiva

En ocasiones la mejoría es espontánea; los antiinflamatorios no esteroideos, las inyecciones locales de glucocorticoides y la fisioterapia son de utilidad.



Para obtener una descripción más detallada, véase Taurog JD: Espondiloartritis, cap. 325, p. 2774; Crofford LJ: Fibromialgia, cap. 335, p. 2849; Langford CA, Mandell BF: Artritis relacionada con enfermedad sistémica y otras artritis, cap. 336, p. 2852; Langford CA Gilliland BC: Trastornos periarticulares de las extremidades, cap. 337, p. 2860; y Langford CA: Policondritis recidivante, cap. 328, p. 2802, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 177

Sarcoidosis



■ DEFINICIÓN

Enfermedad multiorgánica inflamatoria caracterizada por granulomas no caseificantes de origen desconocido.

■ FISIOPATOLOGÍA

Se desconoce la causa del sarcoide; las pruebas actuales indican que el desencadenamiento de una respuesta inflamatoria por un antígeno no identificado en un hospedador con susceptibilidad genética es la causa de la enfermedad. El granuloma es el dato patológico distintivo de la sarcoidosis. La respuesta inflamatoria inicial es la llegada de linfocitos T CD4+ (colaboradores) y acumulación de monocitos activados. Esto causa 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 10 a 20% de los casos, la sarcoidosis se detecta al principio como una adenopatía hilar asintomática. El sarcoide se manifiesta clínicamente en órganos donde afecta su función o se observa con facilidad. El síndrome de Löfgren consiste en adenopatía hilar, 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 presenta alteraciones en las radiografías torácicas en algún momento durante la evolución. Las manifestaciones consisten en: adenopatía hilar, alveolitis, neumonitis intersticial; pueden estar afectadas las vías respiratorias y ocasionar obstrucción del flujo de aire; es poco común la enfermedad pleural y la hemoptisis.
- **Ganglios linfáticos:** ganglios linfáticos intratorácicos crecidos en 75 a 90% de los casos. Los ganglios linfáticos extratorácicos son afectados en 15%.
- **Piel:** 25% tiene 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 60 a 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 a 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, contractilidad (o ambas), pericarditis.
- **Musculoesqueléticas:** se observan lesiones óseas que afectan al hueso cortical en 3 a 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 a 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

- Anamnesis y exploración física para descartar exposiciones y otras causas de neumopatía intersticial.
- Biometría hemática completa, Ca^{2+} , pruebas de función hepáticas, ACE, derivado proteínico purificado (PPD) y pruebas cutáneas de control.
- Radiografías torácicas o CT de tórax, o ambas, electrocardiograma y pruebas de función pulmonar.
- 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.

■ 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 incluye neoplasias; infecciones, incluido el VIH; y otros procesos granulomatosos.

TRATAMIENTO

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. 177-1 y 177-2). 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.

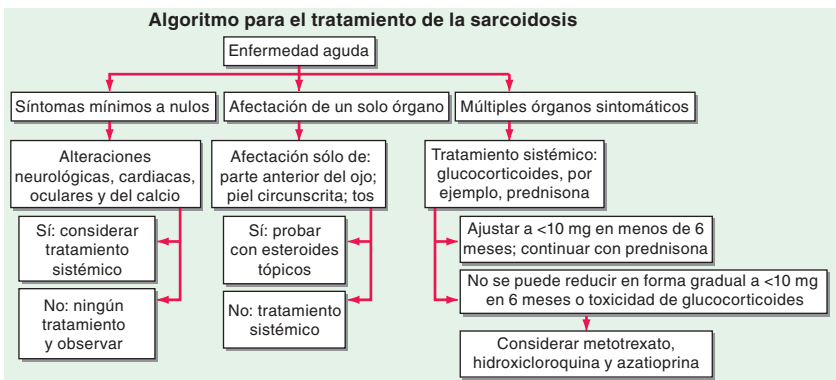


FIGURA 177-1. El tratamiento de la sarcoidosis aguda se basa en la intensidad de los síntomas y en la magnitud de la afectación orgánica. Algunos pacientes con síntomas leves no necesitan tratamiento alguno, a menos que se adviertan las manifestaciones especificadas.

■ PRONÓSTICO

La sarcoidosis por lo común es 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, cardíaca, neurológica o hepática. Las alteraciones del sistema respiratorio ocasionan la mayor parte de la morbilidad y la mortalidad asociadas al sarcoide.

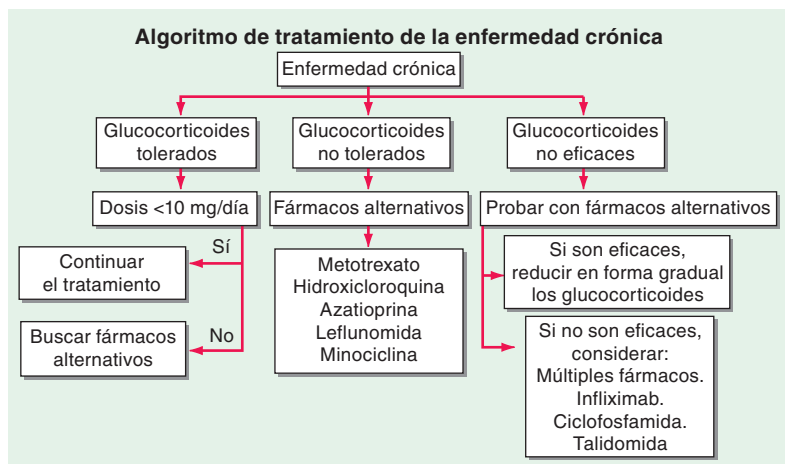


FIGURA 177-2 El manejo de las enfermedades crónicas depende de la tolerancia del tratamiento con glucocorticoides.

Para una descripción más detallada, véase Baughman RP, Lower EE: Sarcoidosis, cap. 329, p. 2805, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 178

Amiloidosis

■ DEFINICIÓN

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 amiloides se definen por la naturaleza bioquímica de la proteína en los depósitos fibrilares y se clasifican con base en que sean sistémicas o localizadas; adquiridas

o hereditarias; también se clasifican 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 112-1, pág. 945, en HPMI-18):

- 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 (amiloid 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 β_2 M: consta de microglobulina β_2 ; ocurre en la nefropatía terminal de duración prolongada.
- Amiloidosis circuncritas o limitadas a órganos: la forma más común es la A β 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. Los sitios frecuentes de afectación son:

- *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 β_2 M.
- *Respiratorias*: las vías respiratorias inferiores son afectadas en la AL; la amiloide circuncrita 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. 178-1). La tinción de la grasa abdominal con rojo Congo demostrará depósitos de amiloide en >80% de los pacientes con amiloide multiorgánica.

■ 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.

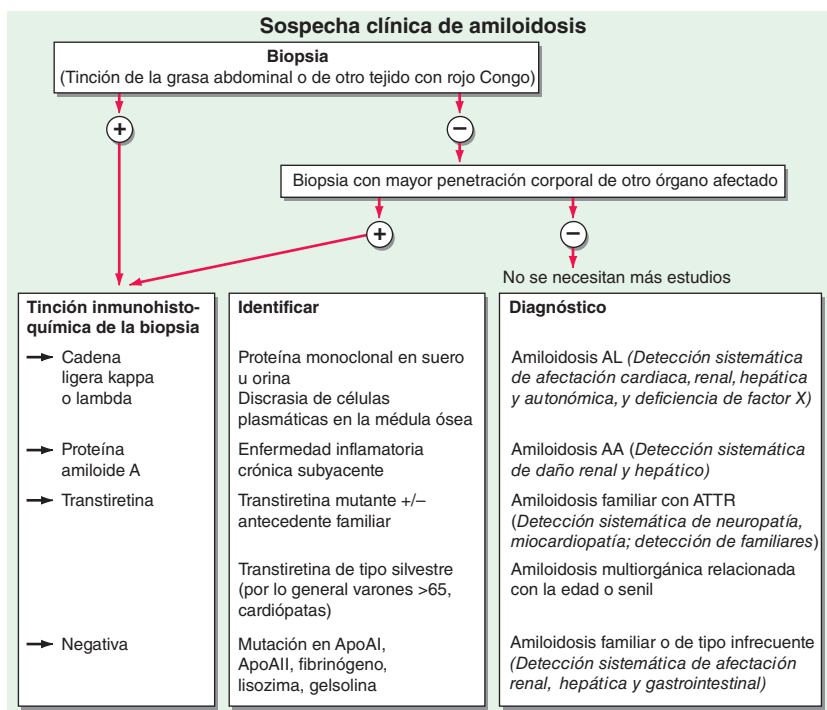


FIGURA 178-1 Algoritmo para el diagnóstico de amiloidosis y la determinación del tipo: sospecha clínica: nefropatía inexplicable, miocardiopatía, neuropatía, enteropatía, artropatía y macroglosia. ApoAI, apolipoproteína AI; ApoAII, apolipoproteína AII; GI, gastrointestinal.

TRATAMIENTO Amiloidosis

Para la AL, el tratamiento más eficaz es el melfalán intravenoso en dosis altas seguido del trasplante autólogo de células madre. Sólo 50% es elegible para tal tratamiento radical y la mortalidad peritrasplante es más alta que para otras enfermedades hematológicas a causa de las alteraciones en la función de los órganos. En individuos que no son elegibles para el trasplante de células madre, 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 evitar las crisis agudas en la FMF y, por tanto, puede bloquear el depósito de amiloide. El eprodisato enlenteció el deterioro de la función renal en AA, pero no tuvo un efecto significativo en la progresión a la nefropatía en etapa terminal ni en 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: Amiloidosis, cap. 112, p. 945, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 179

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. 179-1). La adenohipófisis produce seis hormonas principales: 1) prolactina (PRL); 2) hormona del crecimiento (GH); 3) hormona adrenocorticotrópica (ACTH); 4) hormona luteinizante (LH); 5) hormona foliculoestimulante (FSH), y 6) hormona estimulante de la tiroides (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 a su vez, ejercen control retroactivo al nivel del hipotálamo y la hipófisis para modular la función hipofisaria. Los trastornos de la hipófisis comprenden neoplasias u otras lesiones (granulomas o hemorragia) que originan efectos expansivos y síndromes clínicos a debido a exceso o 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 o destrucción sobre las estructuras contiguas, incluidos el hipotálamo, la hipófisis, el quiasma óptico y el seno cavernoso. Alrededor de un tercio de todos los adenomas no son funcionales en términos clínicos y no producen un síndrome claro de hipersecreción clínica. Entre las neoplasias con función hormonal, los tumores que secretan prolactina son más frecuentes (aproximadamente 50%) 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 hipofisarios funcionantes. Los adenomas se clasifican como microadenomas (<10 mm) o macroadenomas (≥10 mm). Los adenomas hipofisarios (en especial los tumores productores de GH y PRL) pueden ser parte de un síndrome genético familiar como el MEN 1, el síndrome de Carney o el síndrome de la proteína inhibidora mutante del receptor de aril hidrocarburos (AIP). Otras entidades que se manifiestan como tumoraciones sillaes son los craneofaringiomas, los quistes de la hendidura de Rathke, los cordomas de la silla, los meningiomas, las metástasis hipofisarias, los gliomas y la enfermedad granulomatosa (p. ej., histiocitosis X y sarcoidosis).

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

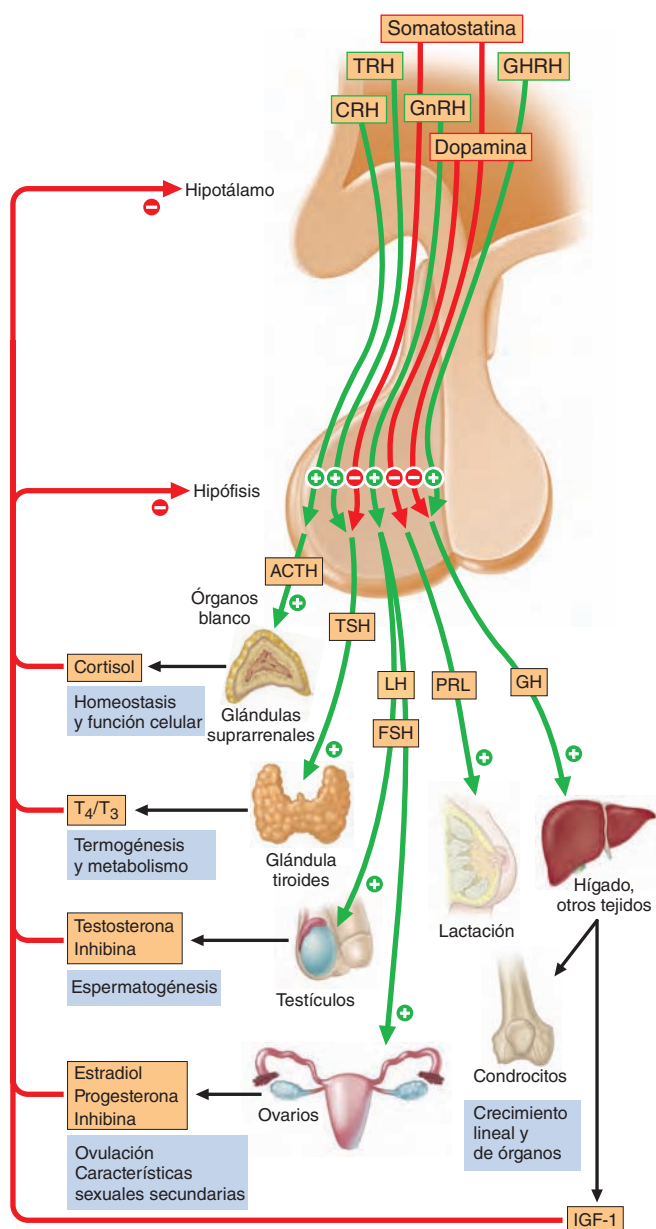


FIGURA 179-1 Diagrama de los ejes hipofisarios. Las hormonas hipotálamicas regulan las hormonas tróficas de la hipófisis anterior que, a su vez, determinan la secreción de la glándula blanco. Las hormonas periféricas generan una retroalimentación para regular las hormonas hipotálamicas e hipofisarias. GHRH, hormona liberadora de hormona del crecimiento; SRIF, somatostatina, factor inhibidor de la liberación de somatotropina; TRH, hormona liberadora de tirotropina; véanse otras abreviaturas en el texto.

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, que típicamente es el resultado de una hemorragia en un adenoma preexistente o en el posparto como el síndrome de Sheehan, 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. Por lo general los pacientes sin ceguera y sin alteraciones del nivel de conciencia pueden observarse y tratarse en forma conservadora con glucocorticoides a dosis altas; se considera la descompresión quirúrgica cuando aparecen síntomas o signos neurológicos o visuales.

Diagnóstico

La MRI 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 campo visual mediante campimetría. En el [cuadro 179-1](#) se indica la valoración hormonal inicial.

En la apoplejía hipofisaria, la CT o la MRI de la hipófisis pueden revelar signos de hemorragia siliar, con desviación del tallo hipofisario y compresión del tejido hipofisario.

TRATAMIENTO

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, excepto en el caso del prolactinoma, en donde el tratamiento médico por lo general es eficaz (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,

CUADRO 179-1 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 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	

para reducir la probabilidad de hipopituitarismo. En el posoperatorio puede ocurrir de 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 complemento al tratamiento quirúrgico, pero la eficacia es tardía y 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; la terapia médica es el tratamiento inicial de elección en los tumores secretores de PRL.

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 lactancia y disminuye la función y el impulso reproductores (por medio de la supresión de la hormona liberadora de gonadotropina [GnRH], las gonadotropinas y la esteroidogénesis gonadal).

Etiología

El aumento fisiológico de la prolactina se presenta durante el embarazo y la lactancia. Por lo demás, los adenomas hipofisarios secretores de prolactina (prolactinomas) son la causa más frecuente de concentraciones de prolactina $>100 \mu\text{g/L}$. La hiperprolactinemia menos acentuada suele deberse a medicamentos (risperidona, clorpromazina, perfenazina, haloperidol, metoclopramida, opiáceos, antagonistas de los receptores H_2 , amitriptilina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [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 y esterilidad. En los varones, los síntomas más habituales son los relacionados con el hipogonadismo ([cap. 185](#)) 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 cuantificar las concentraciones en distintas ocasiones. Si existe hiperprolactinemia deben descartarse las causas no neoplásicas (p. ej., prueba del embarazo, hipotiroidismo, fármacos).

TRATAMIENTO**Hiperprolactinemia**

Si el paciente recibe un tratamiento que produce hiperprolactinemia, éste debe interrumpirse si es 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 secundaria 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 la paciente desea embarazarse. Por el contrario, puede ser conveniente la sustitución estrogénica si no se desea la fecundidad, pero el tamaño tumoral debe vigilarse cuidadosamente. 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. La cabergolina es el fármaco más eficaz y mejor tolerado. Estos medicamentos al principio deben tomarse con los alimentos al acostarse, 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 cabergolina a dosis altas puede ocasionar valvulopatía cardíaca. En general el riesgo de valvulopatía es pequeño a la dosis utilizada para el tratamiento del prolactinoma. Sin embargo, debe realizarse ecocardiografía cardíaca antes y a los 6 a 12 meses después de iniciar el tratamiento con cabergolina. En pacientes con microadenomas tratados exitosamente (PRL normal, involución total de los tumores), el tratamiento puede retirarse después de 2 años, con un posterior seguimiento cuidadoso para descartar la recurrencia tumoral. La remisión espontánea de los microadenomas, tal vez a causa del infarto, se presenta en algunos pacientes. La reducción quirúrgica de la masa tumoral puede ser necesaria para macroprolactinomas que no responden al tratamiento farmacológico.

Las mujeres con microprolactinomas que se quedan embarazadas deben suspender el tratamiento dopaminérgico, ya que el riesgo de que el tumor crezca en grado significativo durante el embarazo es bajo. En pacientes con macroprolactinomas se realizan pruebas campimétricas cada trimestre. Se realizará 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 de los somatotropos hipofisarios, la mayoría esporádicos, pero también en conjunto con MEN 1, el síndrome de Carney, el síndrome de McCune-Albright y las mutaciones familiares de AIP. Las causas extrahipofisarias de la acromegalia (producción ectópica de GHRH) son muy poco comunes.

Manifestaciones clínicas

El pico de incidencia de la acromegalia es a la edad de 40 a 45 años. En los niños, la hipersecreción de hormona del crecimiento antes del cierre de las epífisis de los huesos largos oca-

siona gigantismo. La presentación de acromegalia en los adultos por lo general es indolora y el diagnóstico se retrasa típicamente hasta una década. Los pacientes pueden observar un cambio en las facciones, ensanchamiento de los espacios interdentes, 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, engrosamiento de los talones e hipertensión. Entre los trastornos clínicos asociados figuran miocardiopatía, hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica, apnea del sueño, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, pólipos colónicos y cáncer de colon. La mortalidad general se incrementa en casi tres veces.

Diagnóstico

Las concentraciones del factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 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 determinación aleatoria de su concentración. El diagnóstico de acromegalia se confirma cuando se demuestra la imposibilidad de suprimir la GH a $<1 \mu\text{g/L}$ al cabo de 1 a 2 h después de una carga de glucosa oral de 75 g. La MRI de la hipófisis por lo general muestra un macroadenoma.

TRATAMIENTO Acromegalia

La modalidad de tratamiento primario para la acromegalia es la cirugía transesfenoidal. Las concentraciones de GH no se normalizan sólo con el tratamiento quirúrgico en muchos pacientes con macroadenomas; en estos casos, los análogos de la somatostatina constituyen un tratamiento médico complementario que suprime la secreción de GH, con un efecto moderado o nulo sobre el tamaño del tumor. Se administra octreótido (50 μg por vía subcutánea tres veces al día) como tratamiento inicial para determinar la respuesta. Una vez que se establece una respuesta positiva y la tolerancia a los efectos secundarios (náusea, malestar abdominal, diarrea y flatulencia) se puede cambiar a formulaciones de liberación de acción prolongada (octreótido LAR de 20 a 30 mg IM cada dos a cuatro semanas o lanreótido autogel de 90 a 120 mg una vez al mes). Los agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, cabergolina) se pueden utilizar como tratamiento adyuvante pero por lo general no son muy efectivos. Se puede añadir el antagonista del receptor de GH pegvisomant (10 a 30 mg subcutáneos al día) en pacientes que no responden a los análogos de la somatostatina. El pegvisomant es altamente efectivo en disminuir las concentraciones de IGF-I, pero no en disminuir las concentraciones de GH o el tamaño tumoral. A veces también se necesita radioterapia de la hipófisis como tratamiento complementario, pero tiene un inicio terapéutico lento y conlleva una alta tasa de hipopituitarismo tardío.

■ ENFERMEDAD DE CUSHING (CAP. 182)

■ ADENOMAS NO FUNCIONALES Y PRODUCTORES DE GONADOTROPINA

Estos tumores son el tipo más común de neoplasias hipofisarias y 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 α no combinadas y subunidades LH β y FSH β . El tratamiento quirúrgico está indicado en los casos con efecto de masa 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. El tratamiento médico por lo general es ineficaz para conseguir la involución de estos tumores.

■ 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 normal inapropiada o elevada de TSH y 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. El tratamiento con análogos de somatostatina ocasiona la normalización de la TSH y el eutiroidismo en la mayoría de los casos, así como la involución del tumor en el 50 al 75% de los pacientes. De ser necesario, la ablación de la glándula tiroides o los fármacos antitiroideos se pueden utilizar para disminuir las concentraciones de hormona tiroidea.

HIPOPITUITARISMO

Etiología

Diversos trastornos ocasionan deficiencias de una o más hormonas de la hipófisis. Estos trastornos pueden ser genéticos, 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 posparto y drepanocitosis) o infecciosos (tuberculosis, micosis y enfermedades parasitarias). La causa más común de hipopituitarismo es de origen neoplásico (destrucción macroadenomatosa o posterior a hipofisectomía o a radioterapia). El déficit de las hormonas hipofisarias debida a compresión, destrucción o radioterapia, por lo general, sigue un patrón secuencial: GH>FSH>LH>TSH>ACTH. Las causas genéticas de hipopituitarismo pueden afectar a varias hormonas (p. ej., displasia hipofisaria, mutaciones en PROP-1 y PIT-1) o estar restringidas a hormonas o ejes hipofisarios únicos (p. ej., deficiencia aislada de GH, síndrome de Kallmann, deficiencia aislada de ACTH). El hipopituitarismo posterior a la radiación craneal, puede aparecer cinco a 15 años después. Diversos grados de deficiencias hormonales parciales a completas se presentan durante la evolución de la destrucción hipofisaria.

Manifestaciones clínicas

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, disminución de la vitalidad, y aislamiento social en los adultos.
- FSH/LH: trastornos menstruales y esterilidad en las mujeres ([cap. 186](#)); hipogonadismo en los varones ([cap. 185](#)).
- ACTH: manifestaciones de hipocortisolismo ([cap. 182](#)) sin deficiencia de mineralocorticoides.
- TSH: retraso del crecimiento en los niños, características de hipotiroidismo en los niños y los adultos ([cap. 181](#)).
- PRL: fracaso en la lactancia durante el puerperio.

Diagnóstico

El diagnóstico bioquímico de la insuficiencia hipofisaria se establece al demostrar concentraciones bajas o inapropiadamente normales 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 T₄ 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 el diagnóstico definitivo de deficiencia de GH y ACTH. El diagnóstico de deficiencia de GH en el adulto se establece cuando se demuestra una respuesta por debajo de lo normal 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 una respuesta por debajo de lo normal en una prueba de tolerancia a la insulina, una prueba de metirapona o una prueba de estimulación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Las pruebas estándar de estimulación de ACTH (cosintropina o 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.

CUADRO 179-2 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.)
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 aplicado a la piel) Mujeres Estrógeno conjugado (0.625-1.25 mg cada 24 h por 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 o biosintéticas 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) Desmopresina oral 300-600 µg cada 24 h

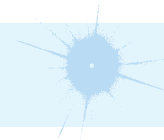
^a Todas las dosis deben ajustarse a cada paciente en particular y revalorarse durante situaciones de estrés, cirugía o embarazo. Las necesidades de fecundidad de varones y mujeres deben abordarse tal como se describe en los capítulos 185 y 186.

Nota: Véase en el texto el significado de las abreviaturas.

TRATAMIENTO

Hipopituitarismo

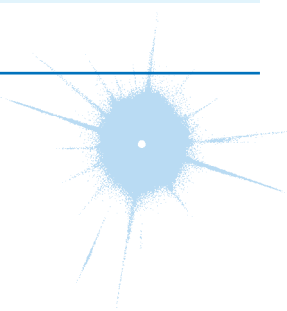
La sustitución hormonal debe tener como finalidad mimetizar la producción fisiológica de hormonas. En el [cuadro 179-2](#) se muestran los esquemas de dosis eficaces. Las dosis deben de individualizarse, en particular para GH, glucocorticoides y L-tiroxina. El tratamiento con GH, sobre todo cuando es 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: Trastornos de la adenohipófisis y el hipotálamo, cap. 339, p. 2876, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 180

Diabetes insípida y síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética



La neurohipófisis, o glándula hipofisaria posterior, produce dos hormonas: 1) arginina-vasopresina (AVP), también conocida como hormona antidiurética (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. No se ha establecido su función fisiológica durante el parto. 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 el hipotálamo o 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 (vasopresinasa) producida por la placenta origina una deficiencia relativa de AVP durante el embarazo. La *polidipsia primaria* produce insu-

ficiencias secundarias de AVP por la inhibición fisiológica de la secreción de AVP por el consumo excesivo de líquido. La *DI nefrógena* es ocasionada por la resistencia de AVP en el riñón; puede ser genética o adquirida por la exposición a fármacos (litio, demeclociclina o anfotericina B), trastornos metabólicos (hipercalcemia o hipopotasemia) 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 mosmol/kg; densidad específica <1.010). La DI puede ser parcial o completa; en el último caso la orina se encuentra diluida al máximo (<100 mosmol/kg) y el flujo urinario diario puede alcanzar 10 a 20 L. Los signos clínicos o de laboratorio de deshidratación, como la hipernatremia, se presentan sólo cuando el paciente tiene también un defecto en la sed (lo cual no es infrecuente en pacientes con enfermedad del SNC) o no tiene acceso al agua. En el [capítulo 2](#) se describen otras causas de la hipernatremia.

Diagnóstico

La DI debe distinguirse de otras causas de poliuria ([cap. 52](#)). 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 mosmol/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 menor o nula sugiere 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, por ésta debe de administrarse con cuidado.

TRATAMIENTO 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. Los síntomas de la DI nefrógena pueden mitigarse mediante el tratamiento con un diurético tiazídico, con amilorida o ambos, en combinación con 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 hiponatremia y refleja retención de agua. El [capítulo 2](#) describe la valoración de la hiponatremia.

Las causas del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) incluyen neoplasias, infecciones pulmonares, trastornos del sistema nervioso central y fármacos ([cuadro 180-1](#)).

Manifestaciones clínicas

Si sobreviene hiponatremia en forma gradual puede ser asintomática hasta que alcanza un estado grave. Sin embargo, cuando se manifiesta de manera aguda, los síntomas de intoxi-

CUADRO 180-1 Causas del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)

Neoplasias	Neurológicas
Carcinomas	Síndrome de Guillain-Barré
Pulmón	Esclerosis múltiple
Duodeno	Delirium tremens
Páncreas	Esclerosis lateral amiotrófica
Ovario	Hidrocefalia
Vejiga y uréter	Psicosis
Otras neoplasias	Neuropatía periférica
Timoma	Malformaciones congénitas
Mesotelioma	Agenesia del cuerpo calloso
Adenoma bronquial	Labio y paladar hendidos
Carcinoma	Otros defectos de la línea media
Gangliocitoma	Metabólicos
Sarcoma de Ewing	Porfiria intermitente aguda
Traumatismo craneoencefálico	Pulmonar
Infecciones	Asma
Neumonía, bacteriana o vírica	Neumotórax
Absceso, pulmonar o cerebral	Respiración con presión positiva
Cavitación (aspergilosis)	Fármacos
Tuberculosis, pulmonar o cerebral	Vasopresina o DDAVP
Meningitis, bacteriana o vírica	Clorpropamida
Encefalitis	Oxitocina en dosis altas
Sida	Vincristina
Vasculares	Carbamazepina
Obstrucciones vasculares cerebrales y hemorragia	Nicotina
Trombosis del seno cavernoso	Fenotiazinas
Genéticas	Ciclofosfamida
Recesiva ligada al cromosoma X	Antidepresivos tricíclicos
(gen del receptor V ₂)	Inhibidores de la monoaminoxidasa
	Inhibidores de la recaptación de serotonina

cación 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 mosmol/kg; la orina no se encuentra diluida al máximo y con frecuencia es hipertónica con respecto al plasma y el Na^+ urinario por lo general es >20 mmol/L.

TRATAMIENTO SIADH

Se restringe 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 ≤ 0.05 ml/kg de peso corporal IV por minuto, con determinaciones del sodio cada hora hasta que sus concentraciones aumenten en 12 meq/L o hasta 130 meq/L, lo que ocurra primero. Sin embargo, si la hiponatremia 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, una complicación neurológica seria y potencialmente letal ocasionada por cambios en los líquidos osmóticos. 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). Se encuentran disponibles antagonistas de la vasopresina (conivaptan, tolvaptan), sin embargo, es limitada la experiencia con estos fármacos en el tratamiento del SIADH.



Para una descripción más detallada, véase Robertson GL: Trastornos de la neurohipófisis, cap. 340, p. 2902, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 181

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 (fig. 179-1). Parte de la T_3 es secretada por la tiroides, pero la mayor parte es producida por desyodación de la T_4 en los tejidos periféricos. Tanto la T_4 como la T_3 se unen a proteínas transportadoras [globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG), transtiretina (se une solo a T_4) 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.

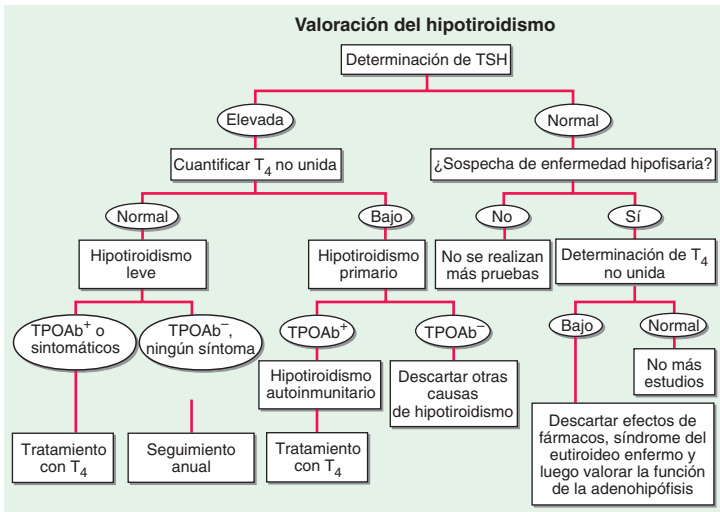


FIGURA 181-1 Valoración del hipotiroidismo. TPOAb⁺, anticuerpos contra peroxidasa tiroidea presentes; TPOAb⁻, anticuerpos contra peroxidasa tiroidea no presentes. TSH, hormona estimulante de la tiroides.

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 181-1**). 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 libre 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 disminuyen las de T₄ 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 las etiologías más frecuentes de hipotiroidismo. La edad de mayor incidencia es cerca de los 60 años y la prevalencia aumenta con la edad. El hipotiroidismo congénito se presenta en uno de 4 000 recién nacidos; la importancia de identificarlo y del tratamiento sin demora para el desarrollo del niño han llevado a implementar programas de detección neonatal.

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 o la tiroides puede estar atrófica y no ser palpable. Puede presentarse síndrome del túnel del carpo. Es posible que ocurra cardiomegalia a consecuencia del derrame pericárdico. La presentación más extrema es

CUADRO 181-1 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, aminoglutetimida y sunitinib

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

Sobreexpresión de desyodinasas tipo 3 en el hemangioma infantil

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

Abreviaturas: TSH, hormona estimulante de la tiroides; TSH-R, receptor de TSH.

un rostro sin brillo, 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. En el hipotiroidismo leve, los hallazgos clásicos de hipotiroidismo manifiesto pueden no estar presentes, y el cuadro clínico puede caracterizarse por fatiga y síntomas mal definidos.

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, pero no se identifica en el hipotiroidismo secundario. En la [figura 181-1](#) 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 (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.

TRATAMIENTO 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, pero debe individualizarse y guiarse por las determinaciones de TSH. En el hipotiroidismo *secundario*, las concentraciones de TSH no pueden ser utilizadas, y el tratamiento necesita ser guiado por cuantificaciones de T_4 libre. 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 mixodematoso 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 extratiroides 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 [hCG] y tirotoxicosis gestacional). La enfermedad de Graves ocasionada por anticuerpos activadores del receptor de TSH, es la causa más común de tirotoxicosis y da cuenta del 60 al 80% de los casos. Su prevalencia en mujeres es 10 veces mayor que en hombres; su mayor incidencia es a la edad de 20 a 50 años.

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, agitados 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 vejez,

los signos clásicos de tirotoxicosis pueden no ser aparentes, y las principales manifestaciones son la pérdida de peso y el cansancio (“tirotoxicosis apática”).

En la enfermedad de Graves, la tiroides suele tener un crecimiento difuso hasta dos a tres veces su tamaño normal y puede haber sopro o frémito. También se observa oftalmopatía infiltrativa (con grados variables de exoftalmos, edema periorbitario y oftalmoplejía) así como dermatopatía (mixedema pretibial); éstas son manifestaciones extratiroides del proceso autoinmunitario. 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 181-2](#) 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 extratiroides de la hormona tiroidea. (**Nota:** El yodo radiactivo es el nucleído necesario para valorar la captura cuantitativa en la tiroides, mientras que el tecnecio es suficiente para propósitos de imagen). La tasa de eritrosedimentación se incrementa en la tiroiditis subaguda.

TRATAMIENTO 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 metimazol 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. Debido al retraso en la recuperación de la TSH de la supresión, las concentraciones séricas de esta hormona no deben utilizarse para ajustar la dosis en los primeros meses. Los efectos secundarios comunes son exantema, urticaria, fiebre y artralgias (1 a 5% de los pacientes). Entre los efectos secundarios poco frecuentes pero importantes están hepatitis, un síndrome semejante al del lupus eritematoso y raramente 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)

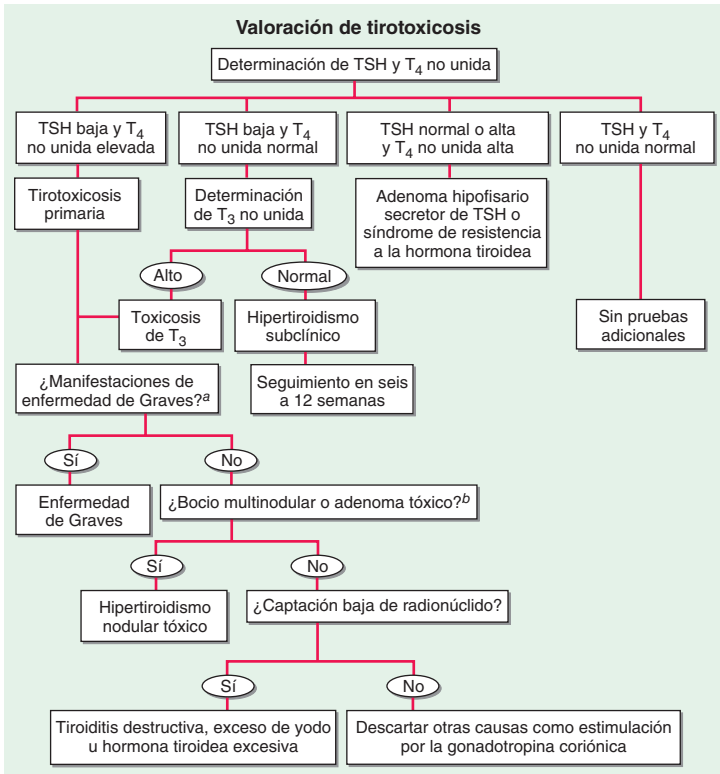


FIGURA 181-2 Valoración de la tirotoxicosis. ^a Bocio difuso, anticuerpos TPO positivos, oftalmopatía, dermatopatía; ^b puede confirmarse mediante gammagrafía con radionúclidos. TSH, hormona estimulante de la tiroides.

ayudan a controlar los síntomas adrenérgicos hasta lograr el eutiroidismo. La anticoagulación 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 por uno a dos años. Tiene que considerarse un tratamiento previo con fármacos antitiroideos en los ancianos y en aquellas personas con problemas cardíacos; 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 (PTU). (El metimazol no se recomienda en el embarazo debido a los reportes de agenesia cutis fetal). 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.

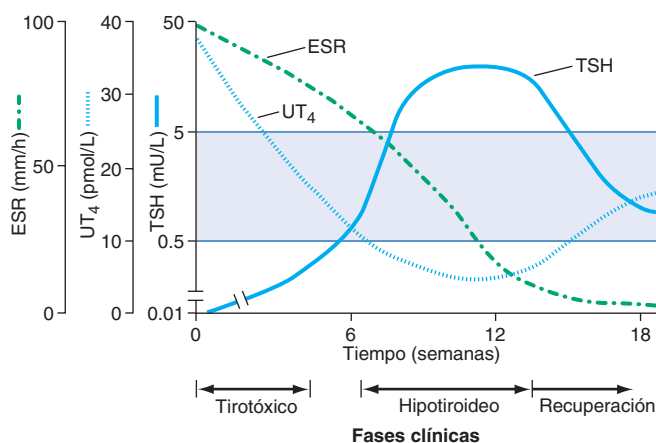


FIGURA 181-3 Evolución clínica de la tiroiditis subaguda. La liberación de hormonas tiroideas al principio se asocia a una fase tirotóxica y a supresión de las concentraciones de TSH. Luego sobreviene una fase hipotiroidica, con concentraciones de T_4 y TSH que al principio son bajas pero que aumentan 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 no unida.

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 (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 en su fase tóxica debe tratarse con antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) y bloqueadores β para controlar los síntomas, con seguimiento de las concentraciones de TSH y T_4 libre cada cuatro semanas. Los fármacos antitiroideos no son efectivos. En la [figura 181-3](#) se resume la evolución clínica de la tiroiditis subaguda. En ocasiones es necesaria la sustitución transitoria de levotiroxina (50 a 100 μ g/día) si está prolongada la fase hipotiroidica. 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 hipotiroidica; 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 dismi-

nución de las concentraciones de T_3 totales libres con concentraciones normales de TSH y T_4 . Ésta se considera una respuesta adaptativa al estado catabólico. 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. La patogenia de esta condición no se comprende por completo pero puede involucrar a la unión alterada de T_4 a TBG y los efectos de las elevadas concentraciones de glucocorticoides y citocinas. 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

La amiodarona es un fármaco antiarrítmico tipo III que presenta algunas similitudes estructurales con las hormonas tiroideas y un alto contenido de yodo. El tratamiento con amiodarona ocasiona una sobrecarga importante de yodo y se acompaña de: 1) supresión transitoria aguda del funcionamiento tiroideo; 2) hipotiroidismo, o 3) tirotoxicosis. Estos efectos se atribuyen parcialmente a la sobrecarga de yodo. El hipotiroidismo puede ocurrir en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente, con una incapacidad para escapar del efecto supresivo del exceso de yodo. Hay dos formas principales de tirotoxicosis provocadas por la amiodarona (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 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, aunque con frecuencia es difícil de lograrlo sin comprometer el tratamiento de la arritmia. La amiodarona tiene una semivida biológica larga y sus efectos persisten por semanas después de suspenderla. El tratamiento de la AIT tipo 1 consiste en la administración de medicamentos antitiroideos en dosis altas, pero la eficacia puede ser limitada. En la AIT de tipo 2 el ipodato de sodio (500 mg/día) o el tiropanoato de sodio (500 mg, 1 o 2 dosis al día) se pueden utilizar para disminuir rápidamente las concentraciones de hormonas tiroideas. El perclorato potásico (200 mg cada 6 h) se puede utilizar para depletar a la tiroides de yodo, pero su uso a largo plazo conlleva un riesgo de agranulocitosis. Los glucocorticoides en altas dosis son parcialmente efectivos. El litio se puede utilizar para bloquear la liberación de hormonas tiroideas. En algunos casos puede ser necesaria la tiroidectomía subaguda para controlar la tirotoxicosis.

BOCIO NO TÓXICO

El *bocio* es un crecimiento de la glándula tiroides (>20 a 25 g), que puede ser difuso o nodular. El bocio es más frecuente en las mujeres que en los varones. Los defectos en la biosíntesis, las deficiencias de yodo, las enfermedades autoinmunitarias, los bociógenos dietarios (repollo, mandioca) y las enfermedades nodulares pueden desencadenar bocio. A nivel mundial, la deficiencia de yodo es la causa más común de bocio. El bocio tóxico multinodular es común en poblaciones con o sin deficiencia de yodo, con una prevalencia de hasta 12%. La causa distinta a la deficiencia de yodo, por lo general no se conoce y puede ser multifactorial. 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 computarizada (*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 de función tiroidea 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. La sustitución con hormonas tiroideas raramente es eficaz en la involución significativa de un bocio no tóxico que no se debe a deficiencia de yodo o a un defecto biosintético. 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 (MNG) tóxico comprende hipertiroidismo subclínico 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 disminución en la captación. Es probable que 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. La tiroidectomía subtotal proporciona el tratamiento definitivo del bocio y de la tirotoxicosis. Los pacientes deben encontrarse eutiroides con fármacos antitiroideos antes de la intervención quirúrgica.

ADENOMA TÓXICO

Un *adenoma tóxico* es un nódulo tiroideo solitario con función autónoma. La mayoría de los casos son ocasionados por mutaciones activadoras somáticas del receptor de TSH. La tirotoxicosis típicamente es leve. 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 con dosis relativamente grandes (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. La incidencia de cáncer tiroideo es de casi nueve por 100 000 personas año. El cáncer tiroideo papilar es el tipo más frecuente de cáncer tiroideo (70 a 90%).

Tiende a ser multifocal y a producir invasión local. El cáncer tiroideo folicular es difícil de diagnosticar mediante la aspiración con aguja fina (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) que producen calcitonina 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 masculino y un tamaño más grande del nódulo conllevan un peor pronóstico.

Diagnóstico

En la [figura 181-4](#) se presenta una estrategia de valoración de un nódulo solitario.

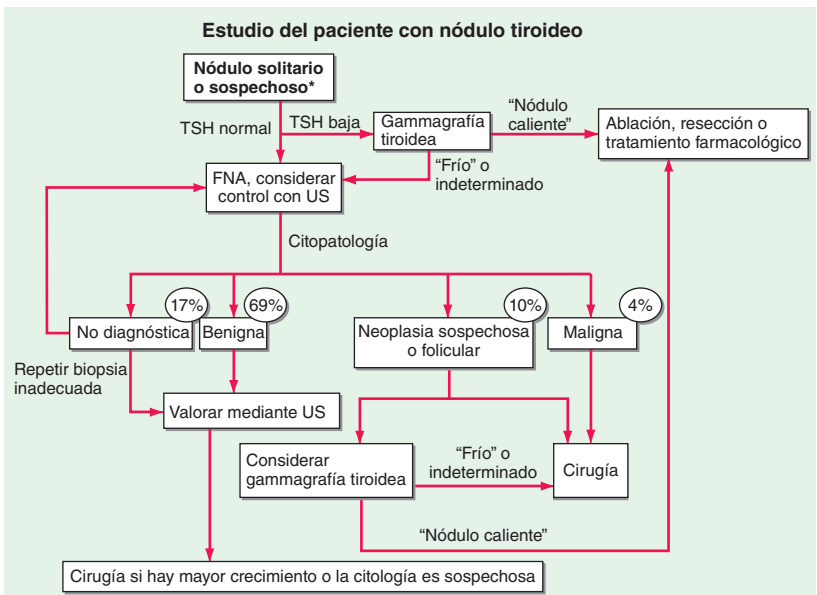


FIGURA 181-4 Estrategia para el paciente con un nódulo tiroideo. *Casi una tercera parte de los nódulos son quísticos o mixtos sólido-quísticos. FNA, aspiración con aguja fina; TSH, hormona estimulante de la tiroides; US, ecografía.

TRATAMIENTO Neoplasias tiroideas

Los nódulos benignos deben vigilarse mediante exámenes sucesivos. La supresión de TSH con levotiroxina da como resultado la disminución del tamaño tumoral en cerca del 30% de los casos. El tratamiento de supresión no debe exceder seis a 12 meses si no es exitoso.

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 casi total) 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 (T_3 , 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 cuando la concentración de TSH es >50 UI/L. De manera alterna, la TSH se puede utilizar para aumentar la preablación de la concentración de TSH. Esto parece ser igualmente eficaz que la privación de hormonas tiroideas para tratamiento de radioablación. La supresión subsiguiente de TSH a una concentración baja pero detectable (0.1 a 0.5 UI/L) debe intentarse en los individuos con bajo riesgo de recidiva y hasta un nivel de supresión completa en aquellos con un alto riesgo de recurrencia. En el último caso, debe vigilarse la T_4 libre para evitar el sobretratamiento. Se llevan a cabo gammagrafías de seguimiento y determinación de las concentraciones de tiroglobulina (actuando como un marcador tumoral en un paciente atireótico) 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, y la familia debe de estudiarse si la prueba es positiva. Después de la cirugía, la concentración sérica de calcitonina constituye un indicador de enfermedad residual o recidivante.

Para una descripción más detallada, véase Jameson JL, Weetman AP: Trastornos de la glándula tiroides, cap. 341, pág. 2911, en HPML-18.

CAPÍTULO 182

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. 126).

HIPERFUNCIÓN DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

■ SÍNDROME DE CUSHING

Etiología

La causa más frecuente del síndrome de Cushing es iatrogénica 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 adrenocorticotrófica (ACTH) por la hipófisis (enfermedad de Cushing) o de otras fuentes ectópicas como el carcinoma pulmonar de células pequeñas, los carcinoides de bronquios, timo, intestino y ovario, el carcinoma medular de la tiroides, o el feocromocitoma. Los adenomas o el carcinoma de la glándula suprarrenal contribuyen a cerca de 15 a 20% de los casos de síndrome de Cushing endógeno. Hay un predominio femenino en el síndrome de Cushing endógeno excepto para el síndrome de ACTH ectópica.

Manifestaciones clínicas

Algunas manifestaciones frecuentes (obesidad central, hipertensión, osteoporosis, alteraciones psicológicas, acné, hirsutismo, 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 raramente virilización. También se observa una piel delgada y frágil y una facies de luna pletórica. La hipopotasemia 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. $<1.8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ [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 ($<10 \mu\text{g}/\text{día}$ [$25 \text{ nmol}/\text{día}$]) o cortisol plasmático ($<5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ [140 nmol/L]) después de administrar 0.5 mg de dexametasona cada 6 h durante 48 h. Una vez que se documenta el diagnóstico de síndrome de Cushing, se necesitan más pruebas bioquímicas para localizar el origen. Esta valoración se realiza de mejor manera por un endocrinólogo experto. Las concentraciones plasmáticas bajas de ACTH sugieren 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). Deben obtenerse imágenes de resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) de la hipófisis, pero quizá no revelen un microadenoma debido a que estos tumores son típicamente muy pequeños. Además, 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. Las pruebas con hormona liberadora de corticotropina (CRH) también pueden ser útiles en determinar la fuente de ACTH.

Se necesitan estudios de imágenes del tórax y del abdomen para localizar el origen de la producción ectópica de ACTH; los carcinoides bronquiales pequeños pueden escapar a la detección por CT convencional. Los pacientes con alcoholismo crónico, depresión u obesidad pueden tener resultados falsos positivos en las pruebas para el síndrome de Cushing, una condición denominada síndrome de pseudoCushing. 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.

TRATAMIENTO Síndrome de Cushing

El hipercortisolismo no controlado conlleva un pronóstico malo y por lo tanto es necesario el tratamiento del síndrome de Cushing. La cirugía transesfenoidal es curativa en 70 a 80% de los casos de microadenomas hipofisarios que secretan ACTH, cuando se realiza por un cirujano altamente experimentado, sin embargo se necesita del seguimiento a largo plazo porque estos tumores pueden recurrir. Puede utilizarse la radioterapia cuando no se logra la curación con cirugía ([cap. 179](#)). En el tratamiento del adenoma o el carcinoma suprarrenal es necesaria la escisión quirúrgica; deben administrarse dosis de carga de glucocorticoides antes y después de la operación. Los carcinomas suprarrenales metastásicos y que no es posible realizar resección se tratan con mitotano en dosis que aumentan de manera gradual 6 g/día fraccionados en tres o cuatro tomas. 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, 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. En algunos casos, la suprarrenalectomía total bilateral es necesaria para controlar el hipercortisolismo. Los individuos con adenomas hipofisarios no resecables que se han sometido a una suprarrenalectomía bilateral se encuentran en riesgo de síndrome de Nelson (crecimiento agresivo de un adenoma hipofisario).

■ HIPERALDOSTERONISMO

Etiología

El hiperaldosteronismo es causado por la hipersecreción del mineralocorticoide suprarrenal aldosterona. El *hiperaldosteronismo primario* alude a una causa suprarrenal y puede deberse a un adenoma suprarrenal o a hiperplasia suprarrenal bilateral. Las causas poco comunes incluyen al hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides, algunas formas de hiperplasia suprarrenal congénita y otros trastornos de exceso verdadero o aparente de mineralocorticoides (cuadro 342-3, HPMI-18). Se utiliza el término *hiperaldosteronismo secundario* cuando hay un estímulo extrasuprarrenal para la secreción de renina, como en el caso de la estenosis de la arteria renal, la cirrosis hepática descompensada o el tratamiento con diuréticos.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con hiperaldosteronismo primario tiene dificultad para controlar la hipertensión (en especial la diastólica) e hipopotasemia. Las cefaleas son frecuentes. Es característico que no se presente edema, a menos que haya insuficiencia cardíaca congestiva o algunas nefropatías. La hipopotasemia, ocasionada por la eliminación urinaria de potasio, puede originar debilidad muscular, fatiga y poliuria, aunque las concentra-

ciones de potasio suelen ser normales en el hiperaldosteronismo primario leve. Una característica típica es la alcalosis metabólica.

Diagnóstico

La hipertensión resistente al tratamiento que se asocia con hipopotasemia 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 hipopotasemia después de la suplementación, se lleva a cabo una valoración utilizando la determinación de aldosterona en suero y la actividad de la renina plasmática. Idealmente, se deben de suspender los antihipertensivos antes de la prueba, pero con frecuencia esto no es práctico. Los antagonistas del receptor de aldosterona, los bloqueadores adrenérgicos β , los inhibidores de la ACE y los antagonistas del receptor de angiotensina interfieren con la prueba y si es posible deben de ser sustituidos por otros antihipertensivos. 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 μ g/día en el día tres de la administración de 200 mmol/día de NaCl oral + fludrocortisona 0.2 mg dos veces al día durante tres días) se confirma el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario. Se debe de tener cuidado con la carga de sodio en un paciente con hipertensión. Luego se llevará a cabo la localización mediante la tomografía computarizada (*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.

TRATAMIENTO

Hiperaldosteronismo

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). También se puede utilizar el bloqueador de los conductos de sodio, amilorida (5 a 10 mg cada 12 h). El hiperaldosteronismo secundario se trata con restricción de sal y corrección de la causa fundamental.

■ SÍNDROMES DE EXCESO DE ANDRÓGENOS SUPRARRENALES

Véase en el [capítulo 186](#) 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. La causa más común es la destrucción autoinmunitaria (independiente o como parte de

los síndromes autoinmunitarios poliglandulares tipo I o tipo II). La tuberculosis suele ser la causa líder. Otras enfermedades granulomatosas (histoplasmosis, coccidioidomicosis, criptococosis, sarcoidosis), suprarrenalectomía bilateral, metástasis de tumores bilaterales, hemorragia bilateral, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana, amiloidosis y enfermedades congénitas (algunos tipos de hipoplasia suprarrenal congénita, y la adrenoleucodistrofia) son etiologías adicionales.

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 (en especial, ortostática) y, en ocasiones, hipoglucemia. Los datos de laboratorio generales pueden ser normales, pero con frecuencia está reducido el Na sérico y aumentado el K sérico. El agotamiento del líquido extracelular acentúa la hipotensión. En la insuficiencia suprarrenal secundaria, está disminuida la hiperpigmentación y el potasio en suero no se encuentra elevado. El sodio sérico tiende a ser bajo a causa de la hemodilución contenida por el exceso de vasopresina secretada en el escenario de la deficiencia de cortisol.

Diagnóstico

La mejor prueba de detección inicial es la respuesta de cortisol 60 min después de administrar 250 µg de ACTH (corticotropina sintética, cosintropina) 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, mientras 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 pueden tener 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.

TRATAMIENTO Enfermedad de Addison

La hidrocortisona, en dosis de 15 a 25 mg/día fraccionados en dos tercios por la mañana y un tercio por la tarde, es la parte fundamental de la sustitución de glucocorticoides. Algunos pacientes se benefician de dosis administradas 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, y para mantener la presión arterial normal sin cambios posturales. También es útil la determinación de las concentraciones plasmáticas de renina para ajustar la dosis. La sustitución con mineralocorticoides no es necesaria en pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria. Todos los pacientes con insuficiencia suprarrenal deben recibir instrucciones para la autoadministración parenteral de esteroides y deben registrarse con un sistema de alerta médi-

co. 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.

■ HIPOALDOSTERONISMO

La deficiencia de aldosterona aislada que se acompaña de una producción normal de cortisol se presenta en caso de hiporreninismo, como en una deficiencia hereditaria de aldosterona sintasa, en el periodo posoperatorio tras la resección de adenomas secretores de aldosterona (transitorio) y durante el tratamiento prolongado con heparina. El hipoaldosteronismo hiporreninémico se observa con más frecuencia en adultos que tienen diabetes mellitus e insuficiencia renal leve; está caracterizada por hiperpotasemia leve a moderada. Ésta por lo general es una condición benigna que puede vigilarse con observación. Si es necesario, 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.

TUMORACIONES SUPRARRENALES INCIDENTALES

Las tumoraciones suprarrenales son hallazgos frecuentes en la CT o en la MRI del abdomen (prevalencia de 1 a 7% que incrementa con la edad). La mayor parte (70 a 80%) de tales “incidentalomas” son clínicamente no funcionales y es baja la probabilidad de un carcinoma suprarrenal (<0.01%). Los síndromes genéticos como el MEN 1, MEN 2, síndrome de Carney y síndrome de McCune-Albright se asocian con tumoraciones suprarrenales. 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. 182-1). 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 exceso de andrógenos y el estradiol en los varones con feminización. Rara vez se indica la aspiración con aguja fina y está absolutamente contraindicada si se sospecha un feocromocitoma. 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 el asma, la artritis reumatoide y la 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 hiperlipidemia) con las ventajas terapéuticas potenciales del tratamiento con glucocorticoides. Estos efectos secundarios se reducen al mínimo con una selección cuidadosa de los preparados de esteroides (cuadro 182-1), el uso mínimo de dosis, el tratamiento en días alternados o su interrupción; el empleo de esteroides tópicos, p. ej., inhalados, intranasales o dérmicos cuando sea posible; el empleo cauteloso de fármacos no esteroideos, la vigilan-

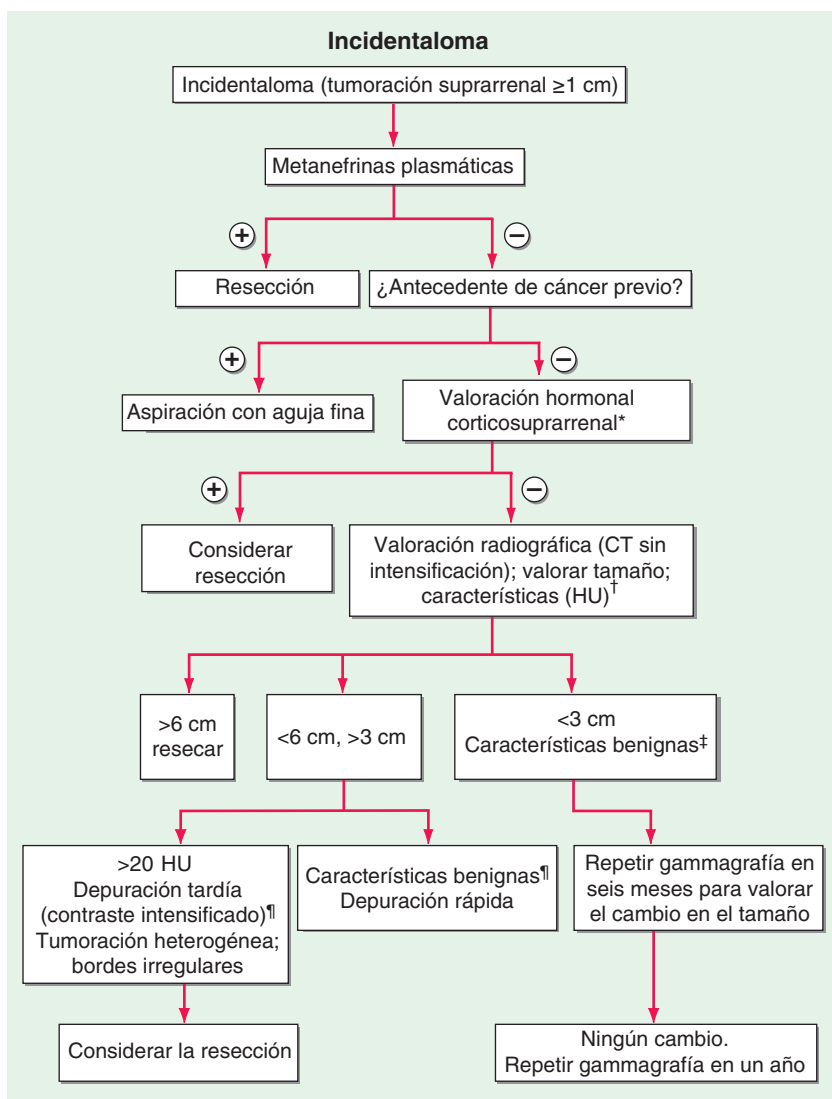


FIGURA 182-1 Incidentaloma. * Valoración hormonal corticosuprarrenal: prueba de supresión con dexametasona en todos los pacientes; cociente de actividad de renina plasmática/aldosterona en hipertensos; esteroides sexuales (sulfato de DHEA y estradiol) ante signos clínicos en mujeres y varones respectivamente. † 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 suprarenales benignos también se caracterizan por una depuración de la intensificación del contraste más rápida que en otras neoplasias.

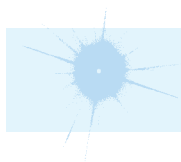
CUADRO 182-1 Preparados de glucocorticoides

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

CUADRO 182-2 Lista de referencia para emplearse antes de la administración de glucocorticoides en dosis farmacológica

Presentación de tuberculosis u otra infección crónica (radiografía torácica, 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 en pacientes 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

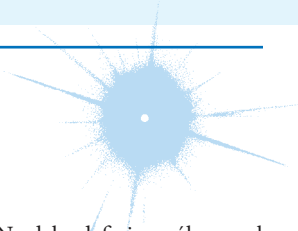
cia de la ingestión calórica, y la instauración de medidas para reducir al mínimo la osteólisis. Es necesario valorar a los pacientes para determinar el riesgo de complicaciones antes de comenzar el tratamiento con glucocorticoides ([cuadro 182-2](#)). A veces se necesitan dosis más altas de glucocorticoides durante periodos de estrés, ya que el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal está suprimido y 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 Arlt W: Trastornos de la corteza suprarrenal, cap. 342, p. 2940, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 183

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* (BMI), que equivale a peso/estatura^2 en kg/m^2 (cuadro 183-1). 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 (fundamentalmente visceral) [cociente elevado del perímetro de la cintura con respecto al perímetro de las caderas, (razón cintura-cadera), >0.9 en las mujeres y 1.0 en los varones] se interrelaciona de manera independiente con un mayor riesgo de síndrome metabólico, diabetes mellitus, hiperandrogenismo en mujeres y enfermedades cardiovasculares. La obesidad ha aumentado en forma espectacular en las últimas tres décadas. En 2008 en Estados Unidos, 34% de los adultos >20 años eran obesos (BMI >30) y otro 34% tuvo sobrepeso (BMI 25 a 30). Lo más alarmante es la misma tendencia entre niños, donde el 17% de ellos, entre dos y 19 años de edad eran obesos y otro 18% mostró sobrepeso. Esto ha ocasionado una epidemia de diabetes tipo 2 en niños, una condición casi nunca antes vista hasta ahora. Tales tendencias de aumento en la obesidad no se han limitado a la sociedad del Occidente, y además se están observando a nivel mundial.

■ 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 consecuencia de factores ambientales y genéticos; los factores sociales y las condiciones económicas también representan influencias importantes. El aumento reciente en la obesidad se puede atribuir a una combinación del exceso del consumo calórico y la disminución de la actividad física. Se han planteado razones que se comprenden

CUADRO 183-1 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.

poco para asimilar el aumento en la alimentación debido a la composición dietaria, así como la privación de sueño y una flora intestinal desfavorable. La susceptibilidad a la obesidad es de carácter poligénico en su naturaleza 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 monogénicas, las mutaciones en el receptor de melanocortina 4 son las más comunes y dan cuenta de casi 1% de obesidad en la población general y de alrededor de 6% en la obesidad grave de inicio temprano. Las formas de obesidad sindrómica incluyen al síndrome de Prader-Willi y al síndrome de Laurence-Moon-Biedl. Otras causas monogénicas o sindrómicas son extremadamente raras. 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 (tríclicos, inhibidores de la monoaminooxidasa, paroxetina y mirtazapina) o antiepilépticos (valproato, gabapentina y carbamazepina). Los tumores secretores de insulina pueden ocasionar sobrealimentación y ganancia de peso.

■ 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, como el cáncer de esófago, colon, recto, páncreas, hígado y próstata, y vesícula biliar, conductos biliares, mama, endometrio, cuello uterino y ovarios 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 incidencia de esteatohepatitis, reflujo gastroesofágico, osteoartritis, gota, dolor de espalda, infecciones cutáneas y depresión. El hipogonadismo en los varones y la esterilidad en ambos géneros son prevalentes en la obesidad; en mujeres esto puede estar asociado con hiperandrogenismo (síndrome de ovarios poliquísticos).

TRATAMIENTO

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. La recuperación del peso después de la pérdida de éste es común con todas las formas de tratamiento. 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 ≥ 25 kg/m². 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 ≥ 30 kg/m² o ≥ 27 kg/m² con enfermedades concomitantes relacionadas con la obesidad. El orlistat es el único fármaco aprobado en la actualidad por la FDA para el tratamiento de la obesidad; otros fármacos se han retirado del mercado por sus efectos secundarios importantes. 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, exenatida y liraglutida tienden a disminuir el peso corporal en los individuos con obesidad y diabetes mellitus tipo 2, pero no están indicadas en pacientes sin diabetes.

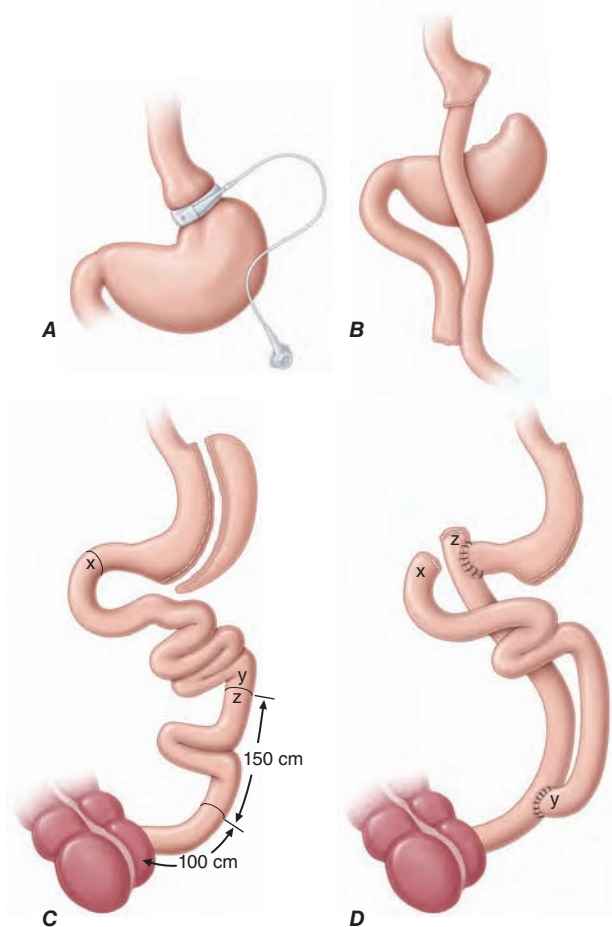


FIGURA 183-1 Procedimientos quirúrgicos bariátricos. Ejemplos de intervenciones quirúrgicas utilizadas para la manipulación quirúrgica del tubo digestivo. **A.** Cerclaje gástrico laparoscópico (*laparoscopic gastric band*, LAGB). **B.** Derivación gástrica en Y de Roux. **C.** Derivación biliopancreática con transposición duodenal. **D.** Derivación biliopancreática. (De ML Kendrick, GF Dakin, *Surgical approaches to obesity*. Mayo Clinic Proc 815:518, 2006; reproducida con autorización.)

Se considera la cirugía bariátrica en los pacientes con obesidad grave ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) u obesidad moderada ($\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) asociada a un trastorno médico grave, con fracasos repetidos de otros métodos terapéuticos, con un peso apto 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 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. 183-1). Estos procedimientos por lo general producen un adelgazamiento del 30 al 35% que se mantiene en casi el 40% de los pacientes a los cuatro años. Las complicaciones incluyen estenosis del estoma, úlceras marginales y síndrome de vaciamiento. Después de los procedimientos que implican un componente de absorción deficiente se necesitan suplementos de micronutrientes (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: Biología de la obesidad, cap. 77, p. 622, y Kushner RF: Valoración y tratamiento de la obesidad, cap. 78, p. 629, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 184

Diabetes mellitus

■ ETIOLOGÍA Y PREVALENCIA

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 [MODY] y otros trastornos monogénicos poco comunes), 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). Los fenotipos de estos tipos monogénicos y secundarios de DM típicamente asemejan una DM tipo 2; su gravedad depende del grado de disfunción de la célula β y de la resistencia a la insulina preponderante. La DM tipo 1 por lo general es resultado de la destrucción autoinmunitaria de las células β pancreáticas; también se le conoce como diabetes de inicio juvenil debido a que su pico de incidencia es en los niños y adolescentes.

La prevalencia de DM está aumentando rápidamente; en particular la frecuencia de DM tipo 2 está incrementando en paralelo con la epidemia de la obesidad (cap. 183).

Entre 1985 y 2010, la prevalencia a nivel mundial de DM ha aumentado casi 10 veces, de 30 millones a 285 millones de casos. En Estados Unidos, la prevalencia de DM en 2010 se estima en 26 millones o el 8.4% de la población. Una parte importante de personas con DM se encuentra sin diagnóstico.

La DM es reconocida por la morbilidad grave y mortalidad importante; es la quinta causa de mortalidad a nivel mundial.

■ 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.
- Hemoglobina A_{1c} $> 6.5\%$.

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.

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/m²) y que tienen otros factores de riesgo ([cuadro 184-1](#)).

Síndrome metabólico (también conocido como *síndrome de resistencia a la insulina* o *síndrome X*) es un término que se utiliza 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 asocia a enfermedad cardiovascular acelerada ([cap. 127](#)).

■ 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 de las heridas. En la DM tipo 2 temprana, los síntomas pueden ser más sutiles y consistir de fatiga, mala cicatrización de heridas y parestesias. La falta de síntomas es la principal razón para el retraso en el diagnóstico de dicho trastorno. 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 conoci-

CUADRO 184-1 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 o una hemoglobina A_{1c} de 5.7 a 6.4%
- Antecedente de GDM o parto de un lactante >4 kg
- Hipertensión (presión arterial $\geq 140/90$ 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/m² y uno o más de los siguientes factores de riesgo para la diabetes.

Abreviaturas: BMI, índice de masa corporal; GDM, diabetes mellitus gestacional; HDL, lipoproteínas de alta densidad; IFG, trastorno de la glucosa en ayunas; IGT, alteración de la tolerancia a la glucosa.

Fuente: Adaptado de *American Diabetes Association*, 2011.

miento 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. 24](#)).

A continuación se enumeran las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus:

- Oftalmológicas: retinopatía diabética no proliferativa o proliferativa, edema macular, rubeosis del iris, glaucoma y cataratas.
- 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 y candidosis vaginal.
- Cardiovasculares: coronariopatía, insuficiencia cardíaca 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.
- Dermatológicas: infecciones (foliculitis, furunculosis, celulitis), necrobiosis, mala cicatrización, úlceras y gangrena.
- Dental: enfermedad periodontal.

TRATAMIENTO **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 concentración 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 3.9 a 7.2 mmol/L (70 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 184-2](#)). 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. La pramlintida, un análogo inyectable de amilina, se puede utilizar como tratamiento adjunto para controlar los picos de glucosa posprandial.

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 184-3](#) se enumeran las clases de hipoglucemiantes orales y los esquemas posológicos. Además, la exenatida y la liraglutida son péptidos 1 similares al glucagón (GLP, una incretina) inyectables que pueden 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. 184-1](#)). La metformina ofrece la ventaja de que favorece la pérdida de peso leve, disminuye las concentraciones de insulina, mejora un poco el perfil de lípidos, disminuye el riesgo de cáncer y no ocasiona hipoglucemia cuando se administra como monoterapia, aunque está contraindicada en la insuficiencia renal, la insuficiencia cardíaca congestiva, cualquier forma de acidosis, hepatopatía o hipoxia grave y debe suspenderse de manera temporal en pacientes con enfermedades graves o que reciben material de contraste radiográfico. El tratamiento de metformina se puede continuar con la adición de un segundo fármaco oral (secretagogo de insulina, inhibidor de DPP-IV, tiazolidinediona o inhibidor de α -glucosidasa). 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. Los pacientes con DM tipo 2 que requieren insulina también pueden beneficiarse de la adición de pramlintida.

CUADRO 184-2 Farmacocinética de los preparados de insulina

Preparado	Tiempo de acción		
	Inicio, h	Máximo, h	Duración eficaz, h
De acción breve			
Asparta	<0.25	0.5–1.5	3–4
Glulisina	<0.25	0.5–1.5	3–4
Lispro	<0.25	0.5–1.5	3–4
Regular	0.5–1.0	2–3	4–6
De acción prolongada			
Detemir	1–4	— ^a	Hasta 24
Glargina	1–4	— ^a	Hasta 24
NPH	1–4	6–10	10–16
Combinaciones de insulina			
Lispro protamina 75/25-75%, lispro 25%	<0.25	1.5 h	Hasta 10–16
Protamina asparta 70/30-70%, asparta 30%	<0.25	1.5 h	Hasta 10–16
Protamina lispro 50/50-50%, lispro 50%	<0.25	1.5 h	Hasta 10–16
NPH 70/30-70%, insulina regular 30%	0.5–1	Doble ^b	10–16

^a La glargina y el detemir tienen una actividad máxima de potencia mínima.

^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.

La morbilidad y la mortalidad de las complicaciones relacionadas con la diabetes mellitus pueden reducirse mucho con procedimientos de seguimiento oportunos y constantes (cuadro 184-4). 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 o con tratamiento de antagonistas de los receptores 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 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).

CUADRO 184-3 Hipoglucemiantes orales

Fármaco	Dosis diaria, mg	Dosis/día	Contraindicaciones
Biguanida			Cr >133 $\mu\text{mol/L}$ (1.5 mg/100 ml) (varones); >124 $\mu\text{mol/L}$ (1.4 mg/100 ml) (mujeres); CHF; hepatopatía
Metformina	500–2500	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 $\mu\text{mol/L}$ (2.0 mg/100 ml)
Acarbosa	25–300	1–3	
Miglitol	25–300	1–3	
Tiazolidinediona			Hepatopatía, CHF
Pioglitazona	15–45	1	
Inhibidor de la DPP-IV			↓ Dosis en la insuficiencia renal
Sitagliptina	100	1	
Saxagliptina	2.5–5	1	
Linagliptina	5	1	
Vildagliptina	50–100	1	

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 la diabetes. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sometidos 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 bien 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

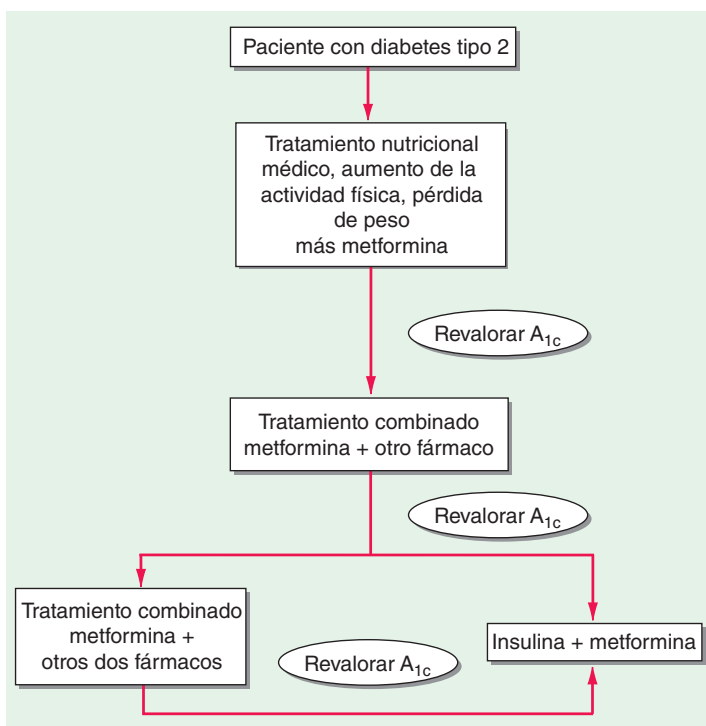


FIGURA 184-1 Control de la glucemia en la diabetes tipo 2. Los fármacos que pueden combinarse con metformina son secretagogos de la insulina, tiazolidinedionas, inhibidores de la glucosidasa α , inhibidores de la DPP-IV y agonistas del receptor de GLP-1. A_{1c} , hemoglobina A_{1c} .

CUADRO 184-4 Guías 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)
- Tratamiento nutricional médico 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 (anual, ver fig. 344-11)
- Determinación de la presión arterial (trimestral, en HIPMI-18)
- Lipidograma y creatinina sérica (estimar GFR) (anual)
- Vacunas gripal/neumocócica
- Considerar tratamiento antiplaquetario (ver texto)

Abreviatura: A_{1c} , hemoglobina A_{1c} .

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. El objetivo glucémico para los pacientes hospitalizados con DM debe ser una glucosa preprandial <7.8 mmol/L (<140 mg/100 ml) y <10 mmol/L (<180 mg/100 ml) después de una comida. Para pacientes críticamente graves, se recomiendan concentraciones de glucosa de 7.8 a 10.0 mmol/L (140 a 180 mg/100 ml). 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: Diabetes mellitus, cap. 344, pág. 2968, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 185

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 andrógenos 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 (casi 1 en 1 000 nacimientos masculinos) y se debe a la presencia de uno o más cromosomas X adicionales, por lo general un cariotipo 47,XXY. Otras causas genéticas de desarrollo testicular, biosíntesis o acción de los andrógenos, son poco comunes. La insuficiencia testicular primaria adquirida suele deberse a una orquitis vírica, pero puede ser consecutiva a traumatismos, torsión testicular, 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. 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 biosíntesis 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 Kallmann se debe al mal desarrollo de las neuronas productoras de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y se caracteriza por bajas concentraciones de LH y FSH, así como anosmia. Otros tipos de deficiencia de GnRH o de gonadotropinas se presentan sin anosmia. Las causas adquiridas de hipogonadismo hipogonadotrópico incluyen a enfermedades graves, estrés en exceso, obesidad, síndrome de Cushing, uso de opioides y marihuana, hemocromatosis e hiperprolactinemia (consecutiva a adenomas hipofisarios o fármacos como fenotiazinas). La destrucción de la glándula hipófisis por tumores, infecciones, traumatismos o enfermedad metastásica ocasionan hipogonadismo junto con alteraciones en la producción de otras hormonas hipofisarias ([cap. 179](#)). El envejecimiento normal se asocia con la disminución progresiva de la producción de testosterona, secundaria a la regulación a la baja de la totalidad del eje hipotálamo-hipófisis-testículo.

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 andrógenos 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; la ginecomastia; el volumen testicular; la próstata, y proporciones de talla y cuerpo. Las proporciones eunocoides 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 <10.4 nmol/L (<300 ng/100 ml), junto con síntomas, sugiere deficiencia de testosterona. Una concentración >12.1 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 6.9 y 12.1 nmol/L (200 y 350 ng/100 ml) se debe volver a determinar la concentración total de testosterona y cuantificar la concentración de testosterona libre con un método confiable. 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 los pacientes que no tienen deficiencia de andrógenos debe valorarse con más detalle (fig. 185-1).

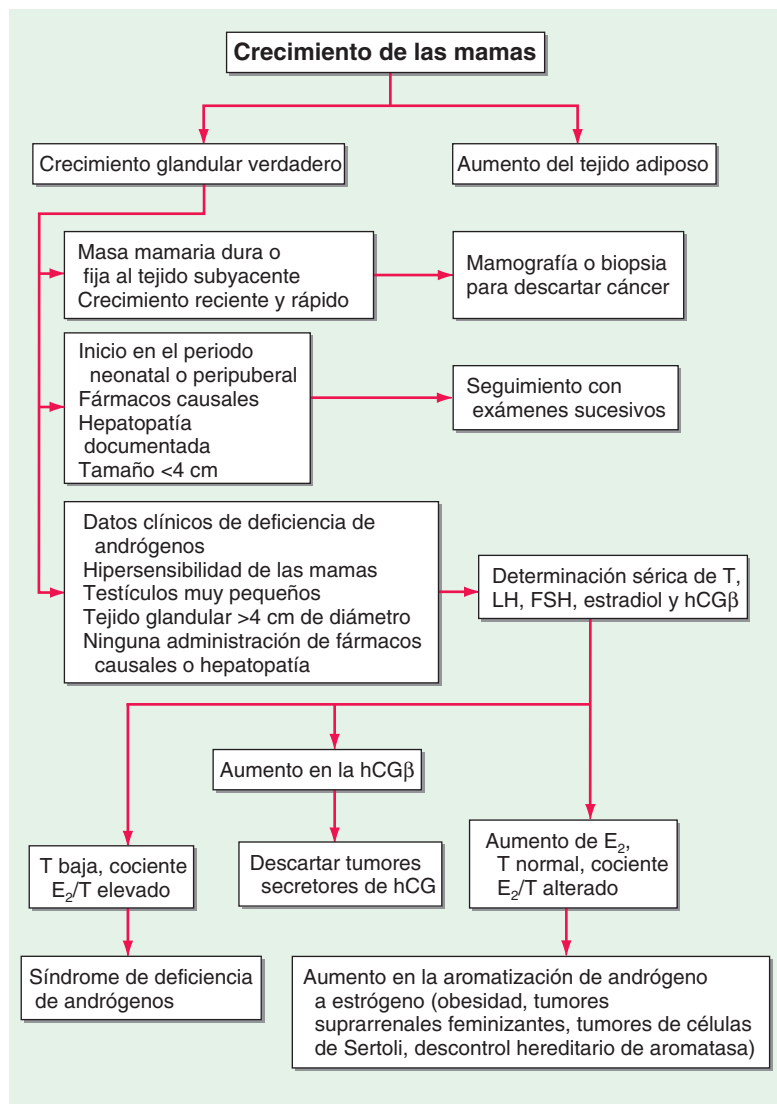


FIGURA 185-1 Valoración de la ginecomastia. T, testosterona; LH, hormona luteinizante; FSH, hormona estimulante de los folículos; hCGβ, gonadotropina coriónica humana β; E₂, 17β-estradiol.

TRATAMIENTO 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), pero no la fertilidad. 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), la administración parenteral de un éster de testosterona de acción prolongada (p. ej., 100 a 200 mg de enantato de testosterona a intervalos de una a tres semanas) o con tabletas de testosterona vía oral (30 mg/día). Debe vigilarse el hematócrito al inicio y durante el tratamiento con testosterona y disminuir la dosis si el Hct es $>54\%$. 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 cardíaca congénita de clase IV constituyen contraindicaciones para la sustitución de andrógenos. El tratamiento con gonadotropinas para el hipogonadismo secundario debe reservarse para inducción de la fertilidad.

■ 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. 186-3). Las alteraciones en la espermátogénesis se presentan con la deficiencia de testosterona, pero también surgen sin ninguna deficiencia de esta hormona. La alteración en la espermátogénesis 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 espermátogénesis. 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

La evidencia de hipogonadismo puede estar o no presente. El tamaño y la consistencia de los testículos pueden ser anormales y es posible que sea aparente o 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 la lesión pospuberal hace que los testículos queden blandos (la cápsula, una vez que ha aumentado 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 tes-

tosterona si la cifra de espermatozoides es baja en exámenes repetidos o cuando hay datos clínicos de hipogonadismo.

TRATAMIENTO 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 espermatozoides (*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 (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 (arteriográfica) o 3) la imposibilidad para almacenar el volumen sanguíneo adecuado dentro de la red lagunar (disfunción venooclusiva). Las causas diabéticas, ateroscleróticas y relacionadas con fármacos o drogas contribuyen a >80% de los casos de disfunción eréctil en los varones de mayor edad. La causa más común de ED orgánica es vasculogénica; 35 a 75% de varones con diabetes tienen ED debido a una combinación de complicaciones vasculares y neurológicas. Las causas psicógenas de ED incluyen a la ansiedad durante el desempeño sexual, depresión, conflicto en la relación de pareja, inhibición sexual, antecedente de abuso sexual en la infancia y miedo de embarazo o enfermedades de transmisión sexual. Entre los fármacos antihipertensores, los diuréticos tiazídicos y los bloqueadores β se han implicado con más frecuencia. Los estrógenos, los agonistas y antagonistas de la GnRH, los antagonistas de los receptores H_2 y la espironolactona suprimen la producción de gonadotropina o bloquean la acción de los andrógenos. Los fármacos antidepresivos y antipsicóticos —sobre todo los neurolepticos, tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina— se asocian a dificultades eréctiles, eyaculatorias, orgásmicas y del impulso sexual. Las drogas recreativas 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 sensitivas o autonómicas que innervan 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 precoz o imposibilidad para lograr el orgasmo, sin embargo, con frecuencia son muy vergonzosas para ser comentadas por el paciente, a menos que el médico las pregunte de manera específica. Las preguntas iniciales deben centrarse en el inicio de los síntomas, la presencia y la duración de las erecciones parciales, la evolución de la disfunción eréctil y la eyaculación. Como parte de la valoración clínica deben preguntarse los antecedentes psicosociales, libido, temas de la relación de pareja, orientación y prácticas sexuales. 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, vasculopatía 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.

TRATAMIENTO Disfunción eréctil

En la [figura 185-2](#) 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) (sildenafil, 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 cardíaca congestiva. También son eficaces los disposi-

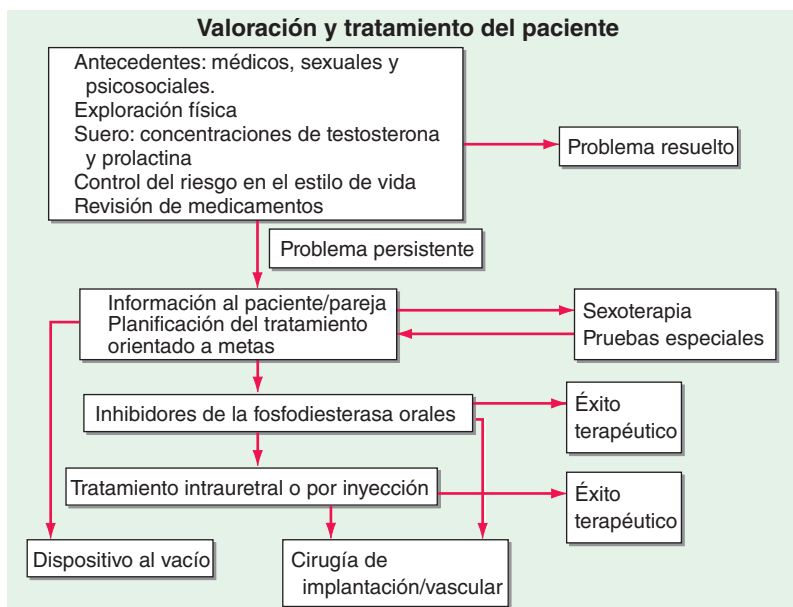


FIGURA 185-2 Algoritmo para la valoración y el tratamiento de los pacientes con disfunción eréctil. PDE, fosfodiesterasa.

tivos para la constricción al vacío o la inyección de alprostadil en la uretra o en los cuerpos cavernosos. La inserción de una prótesis peniana se reserva para pacientes con ED resistente al tratamiento.



Para una descripción más detallada, véase Bhasin S, Jameson JL: Trastornos de los testículos y aparato reproductor masculino. cap. 346, p. 3010; Hall JE: El aparato reproductor femenino, infertilidad y anticoncepción, cap. 347, pág. 3028; y McVary KT: Disfunción sexual, cap. 48, pág. 374, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 186

Trastornos del aparato reproductor femenino



Las hormonas de la hipófisis, la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (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. 186-1](#)).

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 hipogonadotrófico a consecuencia de la enfermedad del hipotálamo o de la hipófisis. Algunas de las causas hipotalámicas son hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático, 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

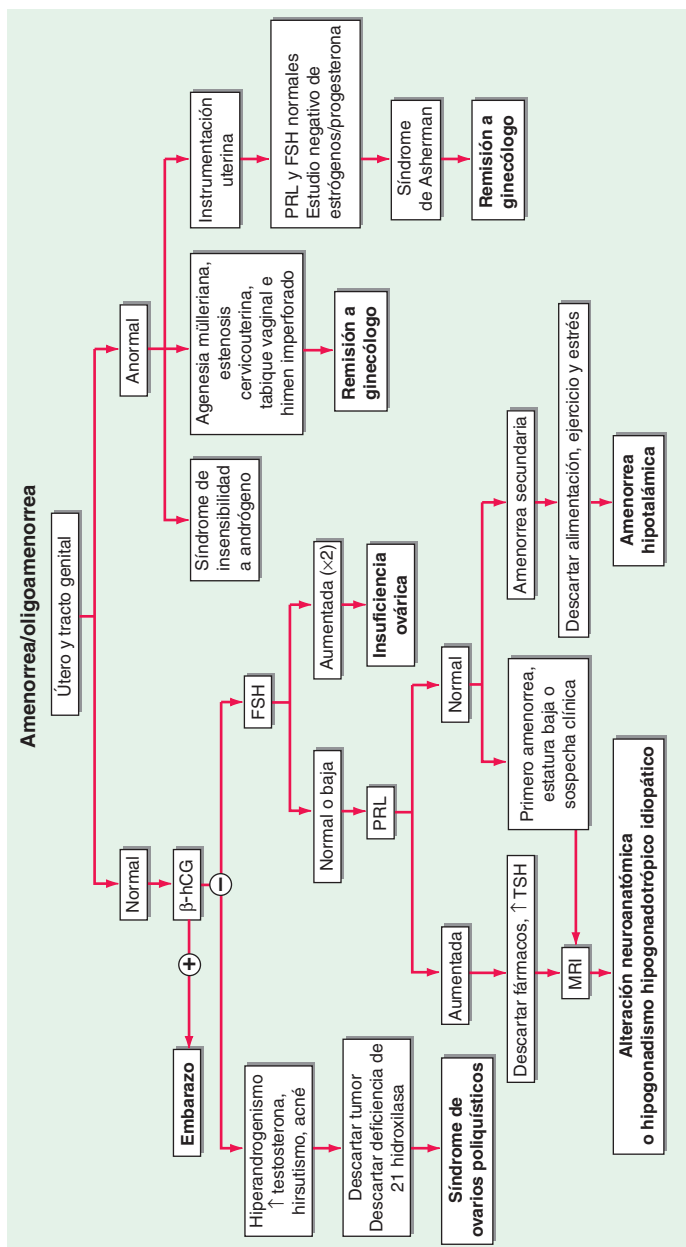


FIGURA 186-1 Algoritmo para la valoración de la amenorrea. β -hCG, gonadotropina coriónica humana; FSH, hormona estimulante de los folículos; PRL, prolactina; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

crónicas (nefropatía terminal, cáncer, absorción deficiente). La forma más común de la amenorrea hipotalámica es funcional, deficiencia reversible de GnRH debida a estrés psicológico o físico, incluyendo el ejercicio excesivo y la anorexia nerviosa. Los trastornos de la hipófisis incluyen defectos raros del desarrollo, adenomas hipofisarios, granulomas, hipopituitarismo posradiación y síndrome de Sheehan. Tales trastornos pueden originar amenorrea por dos mecanismos: interferencia directa en la producción de gonadotropina o inhibición de la secreción de gonadotropina a través de un exceso de prolactina ([cap. 179](#)).

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 infertilidad 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 y la hiperplasia suprarrenal congénita de inicio en la edad adulta. El hipertiroidismo puede estar asociado con oligomenorrea o amenorrea; el hipotiroidismo se asocia con más frecuencia a metrorragia.

Diagnóstico

La valoración inicial comprende la exploración física cuidadosa que incluye valoración del hiperandrogenismo, concentraciones séricas o urinarias de gonadotropina coriónica humana (hCG) y concentración en suero de FSH (fig. 186-1). 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 179](#) se describe la valoración de la función hipofisaria y 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.

TRATAMIENTO 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 progesterona, 200 mg al día durante 10 a 14 días de cada mes o anticonceptivos orales) y

reducción del peso, junto con tratamiento del hirsutismo, y si se desea, inducción de la ovulación (véase adelante). Algunas mujeres con PCOS se benefician de los fármacos sensibilizantes a la insulina, como la metformina, pero deben valorarse por si presentan diabetes mellitus.

■ 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 sospecha para los trastornos extrapélvicos que irradian hacia la pelvis, como apendicitis, diverticulitis, colecistitis, obstrucción intestinal e infecciones del sistema urinario. Un interrogatorio minucioso el cual 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, constante o en espasmos y cíclico en lugar de no cíclico, orientará con respecto a los estudios adicionales pertinentes ([cuadro 186-1](#)).

Dolor pélvico agudo

La enfermedad pélvica inflamatoria con mucha frecuencia se manifiesta por dolor en hipogastrio y fosas ilíacas. 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 ilíacas derecha o izquierda, hemorragia vaginal y alteraciones del ciclo menstrual, con signos clínicos que aparecen entre 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.

CUADRO 186-1 Causas de dolor pélvico

Agudas		Crónicas
Dolor pélvico cíclico		Síntomas premenstruales
		Dolor intermenstrual
		Dismenorrea
		Endometriosis
Dolor pélvico no cíclico	Enfermedad inflamatoria pélvica	Síndrome de congestión pélvica
	Rotura o hemorragia de quiste ovárico o torsión ovárica	Adherencias y retroversión del útero
	Embarazo ectópico	Cáncer pélvico
	Endometritis	Vulvodinia
	Crecimiento agudo o degeneración de mioma uterino	Antecedentes de abuso sexual

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* (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.

TRATAMIENTO Dolor pélvico

La mejor manera de tratar la dismenorrea primaria es con antiinflamatorios no esteroideos o anticonceptivos orales. La dismenorrea secundaria que no responde a antiinflamatorios no esteroideos, sugiere patología pélvica, como endometriosis. 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, que tiene una tasa de éxito de 85 a 95%. 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, embarazo y fármacos (andrógenos, anticonceptivos orales que contienen progestágenos androgénicos). Otros fármacos, como minoxidilo, difenilhidantoína, diazóxido y ciclosporina, pueden ocasionar un crecimiento excesivo del vello no dependiente de andrógeno, lo que origina una hipertrichosis.

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. 49-1, p. 382, en HPMI-18). 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. La anamnesis debe comprender 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 186-2** 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 μ g/L) por la mañana durante la fase folicular o 1 h después de la administración de 250 μ g de corticotropina sintética. La tomografía computarizada puede localizar una tumoración suprarrenal y la ecografía identificará una tumoración ovárica si la valoración indica estas posibilidades.

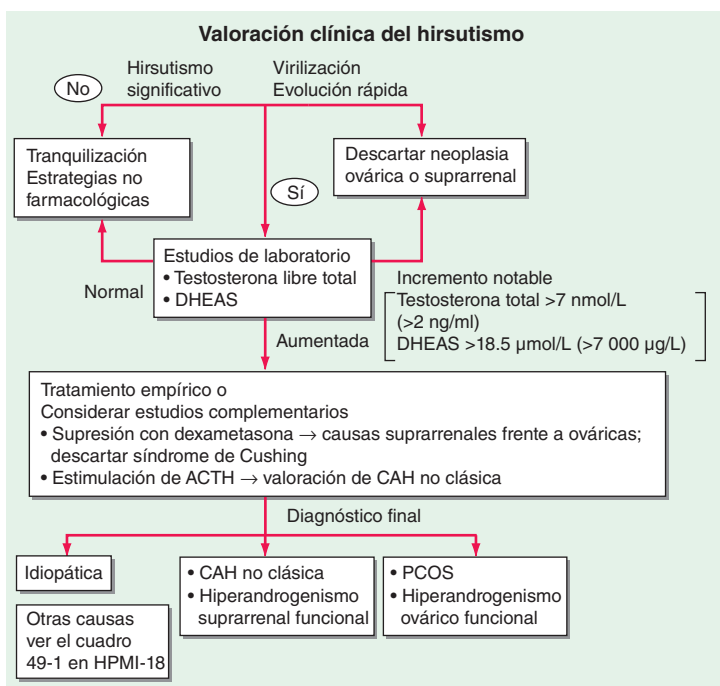


FIGURA 186-2 Algoritmo para la valoración y el diagnóstico diferencial del hirsutismo; ACTH, hormona adrenocorticotrófica; CAH, hiperplasia suprarrenal congénita; DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona; PCOS, síndrome de ovarios poliquísticos.

TRATAMIENTO Hirsutismo

El tratamiento de una causa subyacente remediable (p. ej., síndrome de Cushing, tumor suprarrenal y ovárico) también mejora el hirsutismo. En el hirsutismo idiopático o en el PCOS, está indicado el tratamiento sintomático físico o farmacológico. 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. La flutamida también es eficaz como antiandrógeno, pero su uso está limitado por su toxicidad hepática. 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.

■ 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.

TRATAMIENTO 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. Las preocupaciones incluyen riesgos aumentados de cáncer endometrial, cáncer de mama, enfermedad tromboembólica y enfermedad de la vesícula biliar, así como los riesgos probablemente incrementados de apoplejía, eventos cardiovasculares y cáncer de ovario. Los beneficios incluyen el retraso en la pérdida ósea posmenopáusica y probablemente los riesgos disminuidos de cáncer colorectal y diabetes mellitus. El tratamiento a corto plazo (< 5 años) ayuda a controlar los síntomas intolerables de la menopausia, mientras no existan contraindicaciones, las cuales comprenden hemorragia vaginal inexplicable, hepatopatía activa, tromboembolia venosa, antecedente de cáncer endometrial (exceptuando 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 usar 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. Algunos progestágenos poseen una acción andrógena inherente. El norgestimato en dosis bajas y los progestágenos de tercera generación (desogestrel, gestodeno y drospiriona) tienen un perfil menos andrógeno; 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 colestiasis. Los riesgos de infarto al 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 en la forma de Depo-Provera o de un implante subdérmico de progestágeno.

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. Tanto el Plan B como el Preven son estuches de anticonceptivos de urgencia creados de manera específica para la anticoncepción poscoital. Además, algunos anticon-

ceptivos orales se pueden administrar en las primeras 72 h para anticoncepción de urgencia (Ovral, 2 tabletas, con un intervalo de 12 h; Lo/Ovral, 4 tabletas, con un intervalo de 12 h). 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 186-3](#). En el [capítulo 185](#) 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. 186-1](#)). Un antecedente de menstruaciones regulares, cíclicas, previsible 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

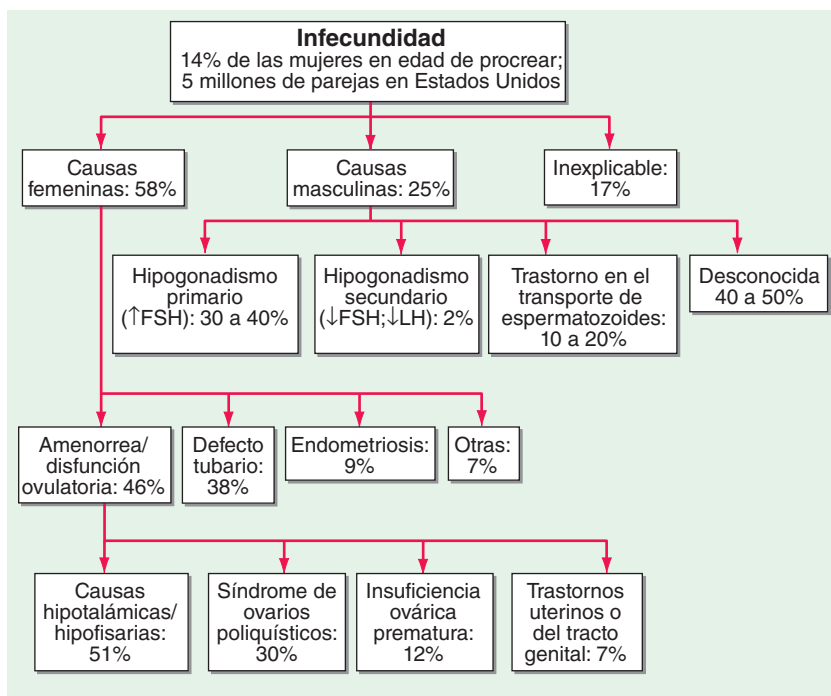


FIGURA 186-3 Causas de infecundidad, FSH, hormona estimulante de los folículos; LH, hormona luteinizante.

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 a través de 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.

TRATAMIENTO**Infecundidad**

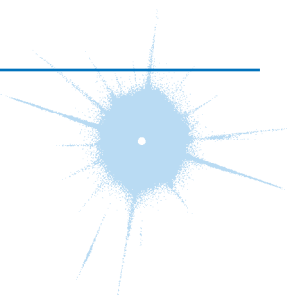
El tratamiento de la infecundidad se debe adaptar a los problemas particulares de cada pareja. Las opciones comprenden tratamiento expectante, citrato de clomifeno con o sin inseminación intrauterina (IUI), gonadotropinas con o sin IUI, así como fecundación *in vitro* (IVF). En algunas situaciones específicas se necesita intervención quirúrgica, tratamiento con pulsaciones de GnRH, inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI) o tecnología de reproducción asistida con óvulos o espermatozoides de donantes.



Para una revisión más detallada, véase Ehrmann DA: Hirsutismo y virilización, cap. 49, p. 380; Hall JE: Trastornos menstruales y dolor pélvico, cap. 50, p. 384; Hall JE: Aparato reproductor femenino: infertilidad y anticoncepción, Cap. 347, p. 3028, y Manson JE, Bassuk SS: La transición por la menopausia y el tratamiento hormonal posmenopáusico, cap. 348, p. 3040, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 187

Hipercalcemia e hipocalcemia



■ HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia 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 hipercalcemia grave, por lo general definida como >3.7 mmol/L (>15 mg/100 ml), puede ser una urgencia médica que desencadene coma y paro cardíaco.

Etiología

En la [figura 187-1](#) se ilustra la regulación de la homeostasis del calcio. En el [cuadro 187-1](#) se enumeran las causas de la hipercalcemia. El hiperparatiroidismo y el cáncer contribuyen con cerca del 90% de los casos.

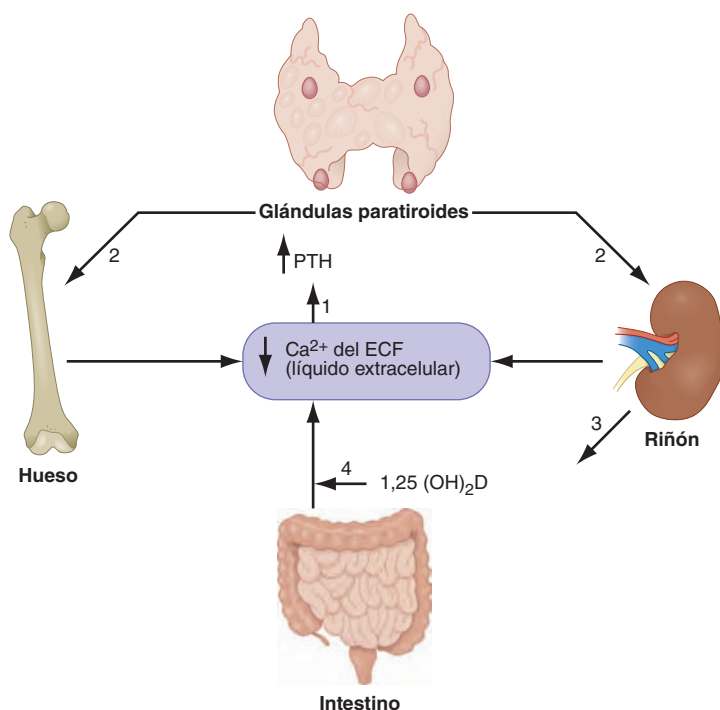


FIGURA 187-1 Mecanismos de retroalimentación que mantienen las concentraciones extracelulares de calcio dentro de límites fisiológicos reducidos [8.9 a 10.1 mg/100 ml (2.2 a 2.5 mM)]. Una disminución del calcio ionizado (Ca^{2+}) extracelular (ECF) desencadena un incremento en la secreción de hormona paratiroidea (PTH) (1) mediante la activación del receptor sensor de calcio en las células paratiroides. 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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (3). La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, 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.

El hiperparatiroidismo primario es un trastorno generalizado del metabolismo óseo debido a una mayor secreción de hormona paratiroidea (PTH) por un adenoma (81%) o en pocas ocasiones por un carcinoma en una sola glándula, o por hiperplasia paratiroidea (15%). El hiperparatiroidismo familiar puede ser parte de una neoplasia endocrina múltiple de tipo 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 hipercalcemia asociada a cáncer suele ser grave y difícil de tratar. Los mecanismos de ésta comprenden la producción en exceso y la liberación de proteína relacionada con PTH (PTHrP) en el pulmón, los riñones y carcinoma de células escamosas (hipercalcemia humoral del cáncer); destrucción ósea local en el mieloma y el carcinoma mamario; acti-

CUADRO 187-1 Clasificación de las causas de hipercalcemia

- I. Relacionadas con las paratiroides
 - A. Hiperparatiroidismo primario
 - 1. Adenomas solitarios o raramente carcinoma
 - 2. Neoplasia endocrina múltiple
 - B. Tratamiento con litio
 - C. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
- II. Relacionadas con cáncer
 - A. Tumor sólido con mediación humoral de la hipercalcemia (carcinoma epidermoide de pulmón y 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. ↑ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$; sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas
 - C. Hipercalcemia 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 o terciario
 - B. Intoxicación por aluminio
 - C. Síndrome de la leche y los alcalinos

vación de linfocitos que lleva a la liberación de IL-1 y TNF en el mieloma y en el linfoma; o una mayor biosíntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en el linfoma.

Otros trastornos diversos se han relacionado con la hipercalcemia, entre ellos: sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas, que originan un aumento en la biosíntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$; la intoxicación de vitamina D por la ingestión crónica de grandes dosis de vitaminas (50 a 100 veces las necesidades fisiológicas); tratamiento con litio, lo que origina hiperfuncionamiento de las glándulas paratiroides, e hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH) debida a una herencia autosómica dominante de una mutación inactivante en el receptor sensible al calcio, lo que origina una secreción inadecuadamente normal o incluso elevada de PTH, a pesar de la hipercalcemia, y una mejor resorción del calcio renal. El hiperparatiroidismo secundario grave asociado con nefropatía terminal puede

evolucionar a hipertiroidismo terciario, en el cual la hipersecreción de PTH se vuelve autónoma, ocasiona hipercalcemia y ya no responde al tratamiento farmacológico.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo leve a moderado 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 (nefrocalcinosis) o formar cálculos de oxalato de calcio. La lesión esquelética característica es la osteopenia o la osteoporosis; raras veces, el trastorno más grave osteítis fibrosa quística, se presenta como una manifestación de un hiperparatiroidismo más grave de larga evolución. El aumento de la resorción ósea afecta sobre todo al hueso cortical más que al trabecular. La hipercalcemia 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 hipercalcemia. 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. La diferenciación entre el hiperparatiroidismo primario y la FHH es importante debido a que la última no responde a la cirugía de la paratiroides. Las concentraciones de PTH son bajas en la hipercalcemia por cáncer (cuadro 187-2).

El calcio sérico total debe corregirse cuando la albúmina en suero es anormal [la corrección consiste en añadir 0.2 mmol/L (0.8 mg/100 ml) a la concentración sérica de calcio por cada 1 g/100 ml de concentración sérica de albúmina por debajo de 4.0 g/100 ml o lo contrario para un incremento en la albúmina]. De forma alternativa, se puede cuantificar el calcio ionizado. Los análisis de tercera generación de PTH deben utilizarse para cuantificar la PTH, en especial en pacientes con daño renal.

CUADRO 187-2 Diagnóstico diferencial de la hipercalcemia: criterios de laboratorio

	Sangre ^a			
	Ca	P _i	1,25(OH) ₂ D	iPTH
Hiperparatiroidismo primario	↑	↓	↑↔	↑(↔)
Hipercalcemia relacionada con cáncer:				
Hipercalcemia humoral	↑↑	↓	↓↔	↓
Destrucción local (metástasis osteolíticas)	↑	↔	↓↔	↓

^a Los símbolos entre paréntesis se refieren a valores que raras veces se observan en la enfermedad específica.

Abreviaturas: P_i, fosfato inorgánico; iPTH, hormona paratiroidea inmunorreactiva.

Fuente: JT Potts Jr: HPML-12, pág. 1911.

TRATAMIENTO Hipercalcemia

El tipo de tratamiento se basa en la gravedad de la hipercalcemia y en las características de los síntomas asociados. En el [cuadro 187-3](#) se muestran las recomendaciones generales que se aplican al tratamiento de la hipercalcemia grave [concentraciones >3.2 mmol/L (>13 mg/100 ml)] por cualquier causa.

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 años, nefrolitiasis, depuración de creatinina <60 ml/min, 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 invasivo posible cuando la localización mediante SPECT con sestamibi o la ecografía del cuello

CUADRO 187-3 Tratamiento para la hipercalcemia 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; inicio de acción intermedia	Fiebre en 20%, $\downarrow$ Ca, $\downarrow$ fosfato, $\downarrow$ Mg, raras veces necrosis de la mandíbula
Zolendronato 4-8 mg IV durante 15 min	1 a 2 días	>3 semanas	Alta potencia; acción prolongada; infusión rápida	Menores: fiebre; raras veces $\downarrow$ Ca, $\downarrow$ fosfato, necrosis de la mandíbula
Calcitonina (2-8 U/kg SC cada 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

demuestran un adenoma solitario y se dispone de análisis de PTH transoperatorios. De lo contrario, es necesario explorar el cuello. Se recomienda la cirugía en un centro con experiencia en intervenciones de paratiroides. El tratamiento posoperatorio exige la vigilancia rigurosa del calcio y el fósforo, debido a que es frecuente la hipocalcemia transitoria. Se administra calcio complementario en la hipocalcemia sintomática.

La hipercalcemia 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. El control a largo plazo de la hipercalcemia es difícil, a menos que la causa subyacente pueda ser eliminada.

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.

■ HIPOCALCEMIA

La hipocalcemia crónica es menos frecuente que la hipercalcemia pero suele ser sintomática y debe tratarse. Los síntomas consisten en parestesias periféricas y periorales, espasmos musculares, espasmo carpopedal, tetania, espasmo laríngeo, convulsiones y paro respiratorio. Puede incrementarse la presión intracraneal y aparecer papiledema en el caso de una hipocalcemia 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 hipomagnesemia como la alcalosis disminuyen el umbral para la tetania.

Etiología

La hipocalcemia 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. La corrección previamente mencionada (ver “Hipercalcemia”) a veces se utiliza para valorar si la concentración sérica de calcio es anormal cuando las proteínas séricas están en cifras bajas. 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 hipocalcemia pueden dividirse en aquellas en las que no hay PTH (hipoparatiroidismo hereditario o adquirido o hipomagnesemia), en las que la PTH es ineficaz (insuficiencia renal crónica, deficiencia de vitamina D, tratamiento anticonvulsivante, absorción intestinal deficiente o pseudohipoparatiroidismo) 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). Las formas más frecuentes de hipocalcemia grave crónica son el hipoparatiroidismo autoinmunitario y el hipoparatiroidismo posquirúrgico después de una cirugía de cuello. La insuficiencia renal crónica está asociada con hipocalcemia leve compensada por un hiperparatiroidismo secundario. No está clara la causa de la hipocalcemia asociada a la pancreatitis aguda.

TRATAMIENTO

Hipocalcemia

La hipocalcemia 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 hipocalcemia crónica se necesita un preparado de calcio oral, por lo general con un preparado a base de vitamina D ([cap. 188](#)). 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 hipocalcemia en el contexto de una hipomagnesemia 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, estados de hiperglucemia, raquitismo hipofosfatémico ligado a X, osteomalacia oncogénica, 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). En los síndromes de pérdida primaria grave de fosfato renal (raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante, osteomalacia oncogénica), la hormona fosfatona FGF23 (*fibroblast growth factor 23*, factor de crecimiento fibroblástico 23), desempeña una función importante en la patogénesis.

TRATAMIENTO

Hipofosfatemia

La hipofosfatemia leve puede reemplazarse por vía oral con leche, bebidas gaseosas o Neutra-Phos o K-Phos (hasta 2 g/día en dosis fraccionadas). En la hipofosfatemia grave (0.75 mmol/L [<2.0 mg/100 ml]), se puede administrar fosfato intravenoso en dosis iniciales de 0.2 a 0.8 mmol/kg de fósforo elemental durante 6 h. La pérdida de fosfato corporal total no se predice a partir de las concentraciones séricas de fosfato; por lo tanto, se necesita de una vigilancia cuidadosa del tratamiento. La hipocalcemia debe corregirse en primer lugar y la dosis reducirse en 50% en la hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio y fosfato se deben cuantificar cada 6 a 12 h; tienen que evitarse límites séricos del producto de calcio $\times$ 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, acromegalia, acidosis, rabdomiólisis y hemólisis. Las consecuencias clínicas de la hiperfosfatemia grave son la hipocalcemia y el depósito de fosfato de calcio en los tejidos. Dependiendo de la localización de las calcificaciones hísticas, pueden resultar complicaciones graves crónicas o agudas (p. ej., nefrocalcinosis, arritmias cardíacas). El tratamiento consiste en tratar el trastorno subyacente y limitar la ingestión de fósforo alimentario y su absorción. Se pueden utilizar fijadores de fosfato de aluminio orales o sevelamer y se debe pensar en la hemodiálisis en los casos graves.

HIPOMAGNESEMIA

La hipomagnesemia por lo general indica agotamiento importante del magnesio corporal total. La debilidad muscular, los intervalos PR y QT prolongados y las arritmias cardíacas son las manifestaciones más frecuentes de la hipomagnesemia. 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 hipomagnesemia suele asociarse a hipocalcemia.

Etiología

La hipomagnesemia 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 hereditarias incluyen tanto trastornos de la absorción (poco común) como de pérdida renal (p. ej., síndromes de Bartter y Gitelman). Las causas secundarias son mucho más frecuentes; la eliminación urinaria de magnesio se debe a expansión del volumen, hipercalcemia, diuresis osmótica, diuréticos de asa, alcohol, aminoglucósidos, cisplatino, ciclosporina y anfotericina B, en tanto que la eliminación gastrointestinal de magnesio con más frecuencia es resultado de vómito y diarrea.

TRATAMIENTO Hipomagnesemia

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 por un lapso de 24 h (dosis reducida en 50 a 75% en la insuficiencia renal). El tratamiento puede ser necesario por varios días, con el objetivo de llenar los sitios de almacenamiento hístico de magnesio; el Mg sérico debe vigilarse cada 12 a 24 h durante el tratamiento. Deben tratarse al mismo tiempo otras alteraciones electrolíticas. A los pacientes con convulsiones asociadas o arritmias agudas se les pueden administrar 1 a 2 g de sulfato de magnesio IV durante 5 a 10 min.

HIPERMAGNESEMIA

La hipermagnesemia 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 hipermagnesemia que se detecta con más facilidad es la desaparición de los reflejos tendinosos profundos, pero puede haber hipocalcemia, hipotensión, parálisis de los músculos respiratorios, bloqueo cardíaco completo y paro cardíaco. El tratamiento comprende la suspensión del preparado, limpiar los intestinos de residuos tóxicos de laxantes o antiácidos con enemas

libres de antiácidos o catárticos, 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 revisión más detallada, véase Bringham FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM: Metabolismo óseo y mineral en salud y enfermedad, cap. 352, p. 3082; Khosla S: Hipercalcemia e hipocalcemia cap. 46, pág. 360, y Potts JT Jr, Jüppner H: Trastornos de las glándulas paratiroides y homeostasis del calcio, cap. 353, p. 3096, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 188

Osteoporosis y osteomalacia

■ OSTEOPOROSIS

La *osteoporosis* se define como una reducción de la masa ósea (o densidad mineral ósea [BMD]) o por la presencia de fracturas por fragilidad. Se define en términos operativos como una densidad ósea que descende 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 $T < 1.0$ (osteopenia) 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.

La osteoporosis es una condición común en la vejez; las mujeres se encuentran en un riesgo particularmente alto. En Estados Unidos, 8 millones de mujeres y 2 millones de varones tienen osteoporosis; además 18 millones tienen osteopenia. La incidencia anual de fracturas relacionadas con osteoporosis es al menos de 1.5 millones; casi la mitad de ellas son fracturas por aplastamiento vertebral, seguida en frecuencia por las fracturas de cadera y muñeca. Las fracturas de cadera están asociadas con morbilidad importante (tromboembolismo) y una mortalidad de 5 a 20% en un año.

Etiología

La baja densidad ósea puede deberse a una masa ósea máxima baja o al aumento de la pérdida de hueso. En el [cuadro 188-1](#) se enuncian los factores de riesgo para una fractura osteoporótica, en tanto que en el [cuadro 188-2](#) se señalan las enfermedades relacionadas con la osteoporosis. Determinados fármacos, sobre todo glucocorticoides, ciclosporina, fármacos citotóxicos, tiazolidinedionas, anticonvulsivos, aluminio, heparina, levotiroxina en exceso, agonistas de GnRH e inhibidores de aromatasa 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

CUADRO 188-1 Factores de riesgo para las fracturas por osteoporosis

No modificables	Deficiencia de estrógenos
Antecedente personal de fractura en la edad adulta	Menopausia temprana (<45 años) u ovariectomía bilateral
Antecedente de fractura en parientes de primer grado	Amenorrea premenopáusica prolongada (>1 año)
Género sexual femenino	Baja ingestión de calcio
Edad avanzada	Alcoholismo
Raza caucásica	Alteración de la capacidad visual pese a la corrección adecuada
Demencia	
Potencialmente modificables	Caídas recurrentes
Tabaquismo actual	Actividad física inadecuada
Bajo peso corporal [<58 kg]	Salud deficiente/fragilidad

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 (DEXA) se ha convertido en la norma de referencia para determinar la densidad ósea. La *Preventive Health Services Task Force* 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 188-3](#) 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 (TSH), cortisol libre urinario, hormona paratiroidea (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 cuantifican antes y cuatro a seis meses después de iniciar el tratamiento.

TRATAMIENTO 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 . La disminución de los factores de riesgo es una parte fundamental del tratamiento; se debe motivar la interrupción del tabaquismo y el menor consumo de alcohol; suspender los fármacos agresivos o disminuir su dosis (p. ej., glucocorticoides), así como establecer un programa de ejercicio y estrategias para la prevención de caídas. En todos los pacientes con osteoporosis se debe iniciar la administración oral de calcio (1 a 1.5 g/día de calcio

CUADRO 188-2 Enfermedades asociadas a un mayor riesgo de osteoporosis generalizada en los adultos

Estado hipogonadal	Trastornos hematológicos/cáncer
Síndrome de Turner	Mieloma múltiple
Síndrome de Klinefelter	Linfoma y leucemia
Anorexia nerviosa	Producción de proteína relacionada con hormona paratiroidea (PTHrP) asociada a cáncer
Amenorrea hipotalámica	Mastocitosis
Hiperprolactinemia	Hemofilia
Otros estados hipogonadales primarios o secundarios	Talasemia
Trastornos endocrinos	Trastornos hereditarios selectos
Síndrome de Cushing	Osteogénesis imperfecta
Hiperparatiroidismo	Síndrome de Marfan
Tirotoxicosis	Hemocromatosis
Diabetes mellitus tipo 1	Hipofosfatasia
Acromegalia	Glucogenosis
Insuficiencia suprarrenal	Homocistinuria
Trastornos nutricionales y digestivos	Síndrome de Ehlers-Danlos
Desnutrición	Porfiria
Nutrición parenteral	Síndrome de Menkes
Síndromes de absorción deficiente	Epidermólisis bulosa
Gastrectomía	Otros trastornos
Hepatopatía grave, sobre todo cirrosis biliar	Inmovilización
Anemia perniciosa	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Trastornos reumatológicos	Embarazo y lactación
Artritis reumatoide	Escoliosis
Espondilitis anquilosante	Esclerosis múltiple
	Sarcoidosis
	Amiloidosis

elemental en dosis fraccionadas) y vitamina D (400 a 800 UI/día). Se debe verificar el estado adecuado de la vitamina D cuantificando 25(OH)D sérica, cuya concentración debe ser de al menos 75 nmol/L (30 ng/ml). Algunos individuos pueden necesitar mayores suplementos de vitamina D que los recomendados previamente. La exposición moderada al sol también genera vitamina D, aunque recomendar la exposición en exteriores es controversial debido a los riesgos de cáncer de piel. 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) inhiben la resorción ósea, aumentan la densidad ósea y disminuyen

CUADRO 188-3 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.

Abreviaturas: BMD, densidad mineral ósea, FDA, U.S. Food and Drug Administration

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. Los bisfosfonatos a largo plazo pueden estar asociados con fracturas atípicas del fémur; una recomendación tentativa es limitar el tratamiento a 5 años. La osteonecrosis de la mandíbula es una complicación poco común del tratamiento con bisfosfonatos, observada principalmente con altas dosis IV de ácido zoledrónico o pamidronato administradas en pacientes con cáncer. 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 (SERM), es fármaco antirresortivo alternativo que puede administrarse en vez de los estrógenos. Éste 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. Un nuevo fármaco antirresortivo es el denosumab, un anticuerpo monoclonal contra RANKL, un factor de diferenciación osteoclástico; está aprobado para pacientes en riesgo alto de fractura y se administra como una inyección dos veces al año (60 mg subcutáneos cada 6 meses). La experiencia clínica con denosumab es aún limitada.

El único fármaco disponible que induce la *formación* ósea es la teriparatida [PTH(1-34)]. Está indicada para el tratamiento de osteoporosis grave y se administra como una inyección diaria por un máximo de dos años. La terapia con teriparatida debe continuarse con un fármaco antirresortivo para prevenir la pérdida rápida del hueso formado recientemente.

■ OSTEOMALACIA

Etiología

La mineralización anormal de la matriz orgánica del tejido óseo produce *osteomalacia*. La forma infantil de osteomalacia se llama raquitismo. 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

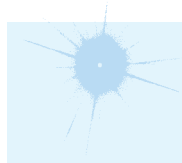
D (tratamiento anticonvulsivo, insuficiencia renal crónica, trastornos genéticos de la activación o de la acción de la vitamina D). La osteomalacia también puede ser ocasionada por hipofosfatemia de larga duración, que puede deberse a pérdida renal de fosfato (p. ej., raquitismo hipofosfático ligado al cromosoma X u osteomalacia oncogénica) o al uso excesivo de fijadores de fosfato.

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 es una característica de la deficiencia de la vitamina D y puede semejarse 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 pseudofracturas) 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, $25(\text{OH})\text{D}$ y $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ varían con la causa. La prueba más específica para la deficiencia de vitamina D en un sujeto por lo demás sano es una concentración sérica baja de $25(\text{OH})\text{D}$. Incluso, 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, hiperfosfatemia y concentraciones bajas de fosfato en suero. Con el avance de la osteomalacia, se puede desarrollar hipocalcemia por la movilización alterada de calcio de los huesos no mineralizados. Pueden conservarse las concentraciones de $1,25$ -dihidroxi-vitamina D, lo que refleja la regulación por incremento de la actividad de la 1α -hidroxilasa.

TRATAMIENTO Osteomalacia

En la osteomalacia debida a deficiencia de vitamina D [$25(\text{OH})\text{D}$ en suero <50 nmol/L (<20 ng/ml)], se administra por vía oral vitamina D₂ (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 50 000 UI/día o 250 000 UI IM cada dos años). En los pacientes que toman anticonvulsivos o en aquellos con trastornos de la activación anormal de la vitamina D, se debe administrar vitamina D en dosis que mantengan las concentraciones séricas de calcio y de $25(\text{OH})\text{D}$ dentro de los límites normales. El calcitriol (0.25 a 0.5 μg /día orales) es eficaz para tratar la hipocalcemia o la osteodistrofia causada por la insuficiencia renal crónica. La deficiencia de vitamina D siempre debe corregirse 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 revisión más detallada, véase Bringham FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM: Metabolismo óseo y mineral en salud y enfermedad, cap. 352, p. 3082; y Lindsay R, Cosman F: Osteoporosis, cap. 354, p. 3120, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 189

Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia

La hiperlipoproteinemia se caracteriza por hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia aislada, o ambas ([cuadro 189-1](#)). Problemas como diabetes mellitus, obesidad, consumo de alcohol, anticonceptivos orales, glucocorticoides, nefropatías, hepatopatías e hipotiroidismo pueden ocasionar hiperlipoproteinemias secundarias o agravar estados hiperlipoproteinéicos subyacentes.

Los análisis estándar de lipoproteínas permiten valorar el colesterol total, el colesterol HDL y los triglicéridos; para el cálculo de las concentraciones de colesterol LDL se emplea la siguiente ecuación: $\text{colesterol LDL} = \text{colesterol total} - \text{colesterol HDL} - (\text{triglicéridos}/5)$. La concentración de colesterol de las LDL puede estimarse con este método sólo si los triglicéridos tienen cifras $<4.0 \text{ mmol/L}$ ($<350 \text{ mg}/100 \text{ ml}$). Tanto las concentraciones de colesterol de las LDL como de las HDL disminuyen en forma temporal durante varias semanas después de un infarto al 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 [$>5.2 \text{ mmol/L}$ ($>200 \text{ mg}/100 \text{ ml}$)] 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 poligénicos 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 $500 \text{ mg}/100 \text{ ml}$). 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 aterosclerosis 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 indolores en los tobillos y los glúteos) y los *xantelasmas* (depósitos en los párpados). En el estado homocigoto, la FH ocasiona aterosclerosis grave durante la infancia.

DEFECTO FAMILIAR EN LA APO B-100

Este trastorno autosómico dominante altera la biosíntesis 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.

CUADRO 189-1 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	Ila	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	Ila	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	Ila	
Hipercolesterolemia poligénica	Colesterol total = 6.5 a 9.0 (250 a 350)	LDL	Ila	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

(continúa)

CUADRO 189-1 Características de las hiperlipidemias frecuentes (Continuación)

Fenotipo de lípido	Concentraciones plasmáticas de lípido, mmol/L (mg/100 ml)	Lipoproteínas		Signos clínicos
		Altas	Fenotipo	
Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia				
Hiperlipidemia combinada	TG = 2.8 a 8.5 (250 a 750)	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
	Colesterol total = 6.5 a 13.0 (250 a 500)			
Disbetalipoproteinemia	TG = 2.8 a 5.6 (250 a 500)	VLDL, IDL; LDL normal	III	Por lo general asintomática hasta que sobreviene vasculopatía; puede haber xantomas palmares o tuberoeruptivos
	Colesterol total = 6.5 a 13.0 (250 a 500)			

Nota: Colesterol total, la suma del colesterol libre y esterificado. El fenotipo de lipoproteínas se designó de acuerdo a la clasificación de Fredrickson.

Abreviaturas: IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad, TG, triglicéridos; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

Fuente: De HN Ginsberg, LJ Goldberg: HPMI-15, pág. 2250.

■ HIPERCOLESTEROLEMIA POLIGÉNICA

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.

TRATAMIENTO Hipercolesterolemia aislada

En la [figura 189-1](#) 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 (estatinas). Los inhibidores de la absorción de colesterol y los fijadores de ácidos biliares o el ácido nicotínico también son necesarios ([cuadro 189-2](#)).

HIPERTRIGLICERIDEMIA AISLADA

El diagnóstico de hipertrigliceridemia se establece con la cuantificación de las concentraciones plasmáticas de lípidos después de un ayuno nocturno (≥ 12 h). La hipertrigliceridemia en los adultos se define como una concentración de triglicéridos >2.3 mmol/L (>200 mg/100 ml). Un incremento aislado de los triglicéridos plasmáticos indica que los quilomicrones o las lipoproteínas de muy baja densidad (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 relativamente frecuente (alrededor de 1 en 500), 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 a 1 000 mg/100 ml]), concentraciones de colesterol normales o sólo un poco aumentadas (<6.5 mmol/L [<250 mg/100 ml]) y una reducción de las HDL plasmáticas es indicativa del diagnóstico. Antes de establecer el diagnóstico de hipertrigliceridemia familiar, se deben descartar las formas secundarias de hipertrigliceridemia debidas a las condiciones mencionadas previamente. 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 aterosclerosis 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

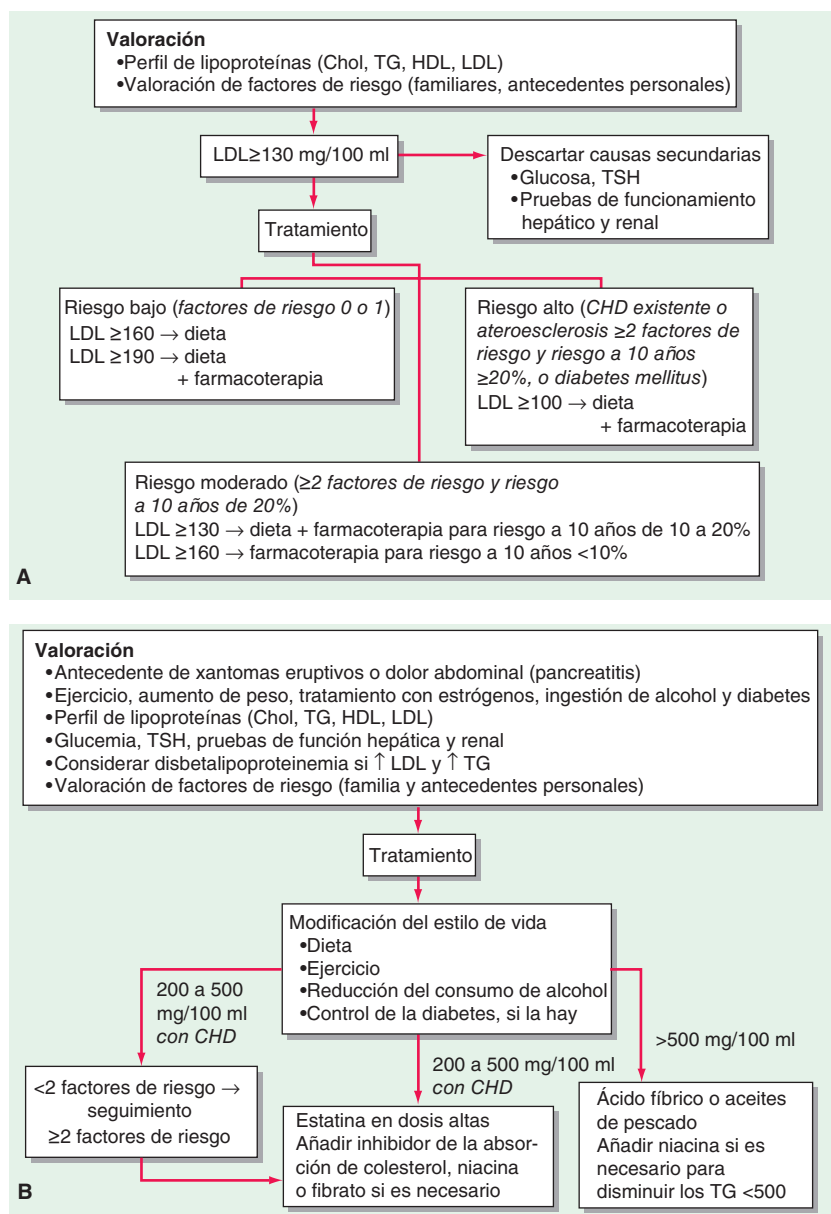


FIGURA 189-1 Algoritmos para la valoración y el tratamiento de la hipercolesterolemia (**A**) y la hipertrigliceridemia (**B**). Estatina, inhibidor de la reductasa de HMG-CoA; Chol, colesterol; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; TG, triglicéridos; TSH, hormona estimulante de la tiroides; CHD, cardiopatía coronaria.

CUADRO 189-2 Fármacos hipolipidémicos

Fármacos y dosis	Clase de lipoproteína afectada	Efectos secundarios comunes	Contraindicaciones
Inhibidores de la reductasa de HMG-CoA	↓ LDL 18 a 55%	Mialgias, artralgias, ↑ transaminasas y dispepsia	Insuficiencia hepática aguda o crónica por miositis aumentada a causa de disfunción renal y en combinación con un fibrato
Lovastatina 20 a 80 mg/día	↓ TG 7 a 30%		
Pravastatina, 40 a 80 mg a la hora de acostarse	↑ HDL 5 a 15%		
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			
Inhibidores de la absorción de colesterol	↓ LDL 18%	↑ Transaminasas	
Ezetimiba, 10 mg cada 24 h	↓ TG 8%		
Fijadores de ácidos biliares	↓ LDL 15 a 30%	Estreñimiento, malestar gástrico y náusea	Obstrucción de las vías biliares y obstrucción de la salida gástrica
Colestiramina, 4 a 32 g cada 24 h	↑ TG 10%		
Colestipol, 5 a 40 g cada 24 h	↑ HDL 3 a 5%		
Colesevelam, 3 750 a 4 375 mg cada 24 h			
Ácido nicotínico	↓ 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
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			

(continúa)

CUADRO 189-2 Fármacos hipolipidémicos (Continuación)

Fármacos y dosis	Clase de lipoproteína afectada	Efectos secundarios comunes	Contraindicaciones
De liberación extendida, 500 mg a 2 g a la hora de acostarse			
Derivados de ácido fibríco	↑ o ↓ LDL	↓ Absorción de otros fármacos	Enfermedad hepática o biliar e insuficiencia renal asociada a ↑ riesgo de miositis
Genfibrozilo, 600 mg cada 12 h	↓ TG 20 a 50%	↑ Cálculos biliares, dispepsia, disfunción hepática y mialgias	
Fenofibrato, 145 mg cada 24 h	↑ HDL 10 a 20%		
Aceites de pescado, 3 a 6 g cada 24 h	↓ TG 5 a 10%	Dispepsia, diarrea, olor del aliento a pescado	

Abreviaturas: HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; LPL, lipasa de lipoproteína; TG, triglicéridos; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

de quilomicrones en el plasma produce ataques recidivantes de pancreatitis, que por lo general comienzan en la infancia, y hay hepatoesplenomegalia. La aterosclerosis acelera 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.

TRATAMIENTO Hipertrigliceridemia aislada

En la figura 189-1 se muestra un algoritmo para la valoración y el tratamiento de la hipertrigliceridemia. Los pacientes con hipertrigliceridemia grave deben someterse a una dieta sin grasas con la administración complementaria de vitamina liposoluble. Los pacientes con hipertrigliceridemia moderada deben restringir su consumo de grasas, hidratos de carbono y de alcohol. En caso de hipertrigliceridemia familiar se administran derivados de ácido fibríco si fracasan las medidas alimentarias (cuadro 189-2).

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, hipercolestero-

lemia (elevación de las LDL), hipertrigliceridemia (elevación de los triglicéridos y las VLDL) o ambas. La aterosclerosis está acelerada. El diagnóstico de hiperlipidemia familiar combinada (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. 127). 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.

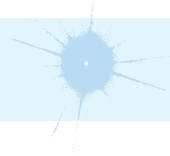
■ DISBETALIPOPROTEINEMIA

Este trastorno infrecuente se asocia a homocigosidad para una variante de la apoproteína (la apoE2) que tiene una menor afinidad para el receptor de LDL. 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 (evidenciando una banda beta ancha) o un cociente de VLDL (mediante ultracentrifugación) a triglicéridos plasmáticos totales >0.3. El trastorno se asocia con aterosclerosis acelerada. Se deben 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. Las comorbilidades como la diabetes mellitus, obesidad o el hipotiroidismo se deben tratar de manera óptima.

PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LA ATEROESCLEROSIS

Las directrices del *National Cholesterol Education Program* (fig. 189-1) 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 aterosclerótica 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 aterosclerótica 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) coleste-

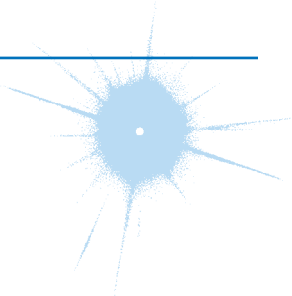
rol de las HDL <1.0 mmol/L (<40 mg/100 ml). El tratamiento comienza con una dieta con poco contenido de grasas y modificaciones al estilo de vida, pero a menudo es necesaria la intervención farmacológica (cuadro 189-2).



Para una revisión más detallada, véase Rader DJ, Hobbs HH: Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas, cap. 356, p. 3145, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 190

Hemocromatosis, porfiria 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, artropatía, alteraciones en la conducción cardíaca y hepatopatía. Existen dos causas principales de hemocromatosis: hereditarias (por herencia de los genes *HFE* mutantes) y sobrecarga de hierro secundaria (por lo general es resultado del trastorno en la eritropoyesis ineficaz, como la talasemia o la anemia sideroblástica). El *HFE* codifica una proteína que participa en la detección del hierro celular y en la regulación de la absorción intestinal de hierro. Las mutaciones en *HFE* son muy frecuentes en poblaciones originarias del norte de Europa (1 en 10 es portador). Los heterocigotos son asintomáticos; los homocigotos manifiestan una penetrancia de la enfermedad de casi 30%. Se presenta una sobrecarga progresiva de hierro, con manifestaciones clínicas que aparecen después de 30 a 40 años, por lo regular más temprano en varones que en mujeres. 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. Sin tratamiento, la enfermedad hepática progresa a cirrosis y luego a carcinoma hepatocelular en casi el 30% de los pacientes con cirrosis. Otros signos consisten en pigmentación cutánea (como bronceado), diabetes mellitus (65% de los casos), artropatía (25 a 59%), arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca crónica (15%), e hipogonadismo hipogonadotrófico. La diabetes mellitus es más frecuente en pacientes con antecedente familiar de diabetes, y el hipogonadismo puede ser una manifestación temprana aislada. Los signos típicos de hipertensión portal y cirrosis hepática descompensada pueden manifestarse tarde durante

el curso clínico. 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 en *HFE*. 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 190-1](#) se muestra un algoritmo para valorar a los pacientes con posible hemocromatosis. La muerte de los sujetos no tratados se debe a insuficiencia cardíaca (30%), cirrosis (25%) y carcinoma hepatocelular (30%); esto último se presenta pese a la eliminación adecuada del hierro.

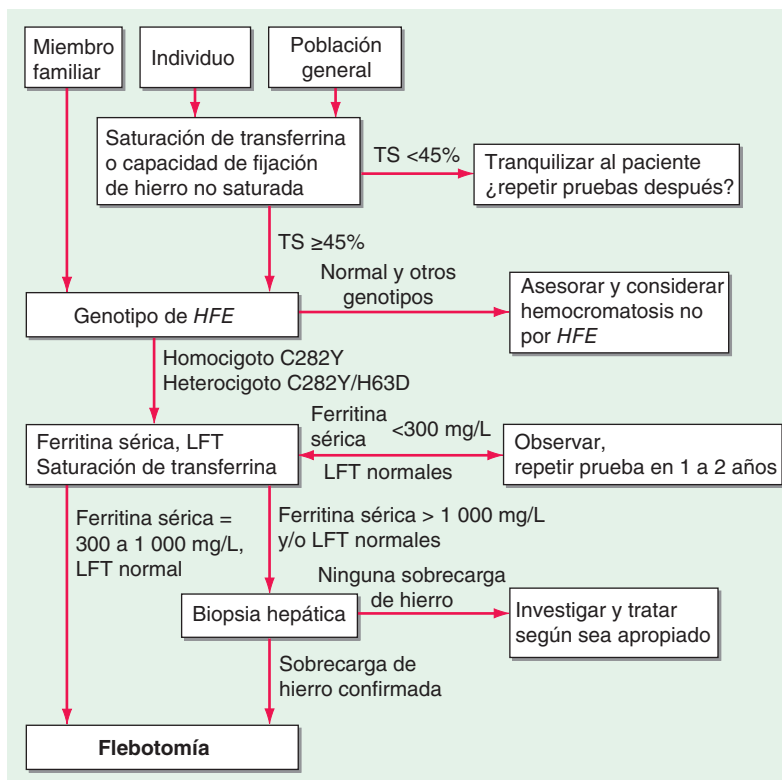


FIGURA 190-1 Algoritmo para la detección de la hemocromatosis asociada a *HFE*. LFT, pruebas de función hepática, TS, saturación de transferrina. (De EJ Eijkelkamp et al., *Can J Gastroenterol* 14, No. 2, 2000; con autorización.)

TRATAMIENTO 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 hasta 25 g de Fe, la flebotomía se realiza cada semana durante uno a dos años. Después se utiliza la flebotomía con menos frecuencia para mantener el Fe en suero de 9 a 18 $\mu\text{mol/L}$ (de 50 a 100 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$). 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. La enfermedad hepática en etapa terminal puede necesitar de trasplante hepático.

PORFIRIAS

Las porfirias son alteraciones hereditarias o adquiridas en la biosíntesis de hem. Cada uno de los nueve trastornos 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. Aquí se revisan sólo las tres porfirias más frecuentes.

■ PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA

Es un trastorno autosómico dominante con una expresividad variable ocasionado por la deficiencia parcial (50%) de hidroximetilbilano sintasa. Esta enfermedad tiene una prevalencia de uno en tres en 100 000 pero es mucho más frecuente en ciertas partes del mundo (norte de Suecia, Reino Unido). 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, la fase lútea del ciclo menstrual, 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.

TRATAMIENTO 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. El hem actúa inhibiendo la ALA sintasa, de esta manera restringe la producción de ALA

y PBG. 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 (2 a 4 en 100 000) y se caracteriza por fotosensibilidad cutánea y, por lo general, hepatopatía. Se debe a deficiencia parcial (familiar, esporádica 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 cirrosis y carcinoma hepatocelular. Se incrementan las concentraciones plasmáticas y urinarias de uroporfirina y 7-carboxilatorporfirina.

TRATAMIENTO

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.

■ PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA

La protoporfiria eritropoyética es un trastorno autosómico dominante ocasionado por la deficiencia parcial de ferroquelatasa, la última enzima en la vía biosintética del hem. Su prevalencia es de uno en 100 000. Las porfirinas (principalmente protoporfirina IX) por eritrocitos de la médula ósea y el plasma se depositan en la piel y originan fotosensibilidad cutánea. La fotosensibilidad de la piel suele iniciar 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 y 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, pseudovesículas correas, 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; la protoporfirina en los eritrocitos se encuentra libre más que unida al zinc como en otros tipos de porfiria o trastornos hematológicos. Las concentraciones urinarias son normales. El diagnóstico se confirma cuando se identifica una mutación en el gen de la ferroquelatasa.

TRATAMIENTO **Protoporfiria eritropoyética**

Es fundamental evitar la exposición al sol. 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 $\mu\text{mol/L}$ (600 a 800 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$). 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* que codifica para una ATPasa transportadora de cobre unida a membrana. La deficiencia de esta proteína altera la excreción de cobre a la bilis y la incorporación de cobre a la ceruloplasmina, ocasionando su rápida degradación.

Manifestaciones clínicas

Por lo general aparecen a la mitad o al final de la adolescencia, pero pueden ocurrir después. 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, pero pueden ser normales hasta en 10% de los pacientes. Las concentraciones urinarias de cobre están elevadas. La “norma de referencia” para el diagnóstico es una cifra de cobre alta en la biopsia hepática. En la actualidad las pruebas genéticas no son prácticas por el gran número de mutaciones que pueden ser responsables.

TRATAMIENTO **Enfermedad de Wilson**

La hepatitis o la cirrosis sin descompensación debe tratarse con acetato de zinc (50 mg de fosfato de zinc elemental por vía oral tres veces al día). El zinc es eficaz para impedir la absorción intestinal de cobre e inducir a la metalotioneína que secuestra al cobre en un complejo no tóxico. En los pacientes con descompensación hepática es recomendable el quelante trientino (500 mg orales dos veces al día) más zinc (separado por lo menos 1 h para evitar la quelación de zinc en la luz intestinal), 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 tera-

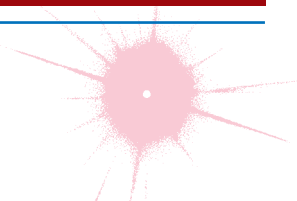
péutica alternativa disponible en lo futuro. La penicilamina ya no constituye el tratamiento de primera opción. El tratamiento con zinc no exige vigilancia de la toxicidad, y pueden vigilarse las concentraciones de cobre en orina de 24 h para valorar la respuesta terapéutica. La trientina puede desencadenar supresión de la médula ósea y proteinuria. Con el tratamiento de quelación es necesario cuantificar las concentraciones séricas de cobre libre (se ajusta el cobre sérico total con respecto al cobre de la ceruloplasmina) más que el cobre en orina para vigilar la respuesta terapéutica. El tratamiento contra el cobre debe ser de por vida.



Para una revisión más detallada, véase Powep LW: Hemocromatosis, cap. 357, p. 3162, Desnick RJ y Balwani M: Las porfirias, cap. 358, p. 3167; Brewer GJ: Enfermedad de Wilson, cap. 360, p. 3188, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 191

La exploración neurológica



EXPLORACIÓN DEL ESTADO MENTAL

- *Exploración mínima: durante la entrevista se identifican las dificultades para la comunicación y se determina si el paciente recuerda y comprende los sucesos recientes y pasados.*

La exploración del estado mental inicia tan pronto como el médico comienza a observar y hablar con el paciente. La finalidad de la valoración del estado mental es determinar la atención, la orientación, la memoria, la comprensión, el juicio y la captación de la información general. Para valorar la atención se pide al paciente que responda cada vez que se repita un punto específico de una lista. Para analizar la orientación se solicita al individuo que recuerde de inmediato una secuencia de números y se observa 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 sujeto de ofrecer una relación cronológica coherente de las enfermedades o los sucesos de su vida personal. Se puede utilizar el recuerdo de hechos históricos o fechas de acontecimientos actuales para evaluar el conocimiento. En la valoración de la función del lenguaje se debe incluir el lenguaje espontáneo, la nominación de 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 estudio de detección útil de la función cognitiva es el miniexamen del estado mental (MMSE) ([cuadro 191-1](#)).

EXPLORACIÓN DE PARES CRANEALES (NC)

- *Exploración mínima: verificar fondo de ojo, campos visuales, tamaño y reactividad de las pupilas, movimientos extraoculares y movimientos de la cara.*

NC I

Ocluir cada fosa nasal en forma sucesiva y pedir al paciente que olfatee de manera suave e identifique una serie de estímulos, como jabón, dentífrico, café o esencia de limón.

NC II

Revisar la agudeza visual con corrección de lentes externas o de contacto mediante una carta de Snellen o una herramienta similar. Se obtiene un mapa de los campos visuales con pruebas de confrontación en cada cuadrante del campo visual para cada ojo en forma individual. El mejor método consiste en sentarse de frente al paciente (0.6 a 0.9 m de separación), hacer que el enfermo se cubra un ojo y fije la mirada del otro en la nariz del examinador. A continuación se mueve un pequeño objeto blanco (p. ej., un aplicador con punta de algodón) con lentitud de la periferia del campo al centro hasta que el paciente lo

CUADRO 191-1 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: “Dos y dos son cuatro, cuatro y dos son seis”	1
Obedecer una orden de tres pasos (p. ej., “tome este papel, dóblelo 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

vea. Se realiza 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 debe revisar el fondo de ojo con un oftalmoscopio y registrar color, tamaño y grado del edema o elevación de la papila óptica. Resulta necesario observar los vasos de la retina para reconocer tamaño, regularidad, cruces arteriovenosos, hemorragia, exudados y aneurismas. Se explora la retina, incluida la mácula, para identificar pigmentación anormal y otras lesiones.

NC III, IV y VI

Describir tamaño, regularidad y forma de las pupilas; reacción (directa y consensual) a la luz; y convergencia (el paciente sigue con la mirada un objeto conforme se acerca). Verificar caída, retardo o retracción de los párpados. Pedir al individuo que siga con la vista el dedo del examinador a medida que lo aproxima en un plano horizontal hacia la izquierda y la derecha y en sentido vertical con cada ojo, primero en aducción completa y luego en abducción total. Reconocer 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 observar los movimientos oculares voluntarios rápidos (sacádicos), además del seguimiento con la vista (p. ej., el seguimiento de un dedo).

NC V

Palpar los músculos maseteros y temporales, al tiempo que el paciente muerde, e identificar la abertura, la protrusión y el movimiento lateral de la mandíbula en contra de resistencia. Determinar la sensación sobre la totalidad de la cara. La prueba del reflejo corneal está indicada si lo sugiere la historia clínica.

NC VII

Buscar asimetrías de la cara en reposo y con movimientos espontáneos. Revisar la elevación de la ceja, el arrugamiento de la frente, el cierre de los ojos, la sonrisa, el fruncimiento del ceño; verificar la insuflación de las mejillas, el silbido, el fruncimiento 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 gusto sobre los dos tercios anteriores de la lengua puede afectarse por lesiones del séptimo par craneal proximal a la cuerda del tímpano.

NC VIII

Verificar la capacidad de oír el diapasón, el frotamiento de los dedos, el tictac del reloj y la voz murmurada a distancias específicas en cada oído. Determinar la conducción aérea respecto de 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. Es preciso el examen de las membranas timpánicas.

NC IX, X

Revisar la elevación simétrica del paladar y la úvula con la fonación (“ahh”), lo mismo que la posición de la úvula y el arco palatino en reposo. En ocasiones también se explora la sensibilidad 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). En algunas situaciones es necesaria la exploración directa de las cuerdas vocales mediante laringoscopia.

NC XI

Observar el encogimiento de los hombros (músculo trapecio) y la rotación de la cabeza a cada lado (músculo esternocleidomastoideo) en contra de resistencia.

NC XII

Cuantificar 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

- *Exploración mínima: observar si existe atrofia muscular y verificar el tono de las extremidades. Para valorar la fuerza de las extremidades superiores se determinan el movimiento de los pronadores y la fuerza de los reflejos de la muñeca o los dedos de la mano. Para establecer la fuerza de las extremidades inferiores se pide al paciente que camine con normalidad y se apoye en los talones y los dedos de los pies.*

Observar en forma sistemática la fuerza de los movimientos principales en cada articulación (**cuadro 191-2**). Hay que registrar la fuerza con una escala reproducible (p. ej., 0 = ningún movimiento, 1 = intentos de contracción sin movimiento relacionado en una articulación, 2 = movimiento presente, pero incapaz de mantenerse en contra de la gravedad, 3 = movimiento en contra de la gravedad, pero no contra una resistencia aplicada, 4 =

CUADRO 191-2 Músculos que mueven articulaciones

Músculo	Nervio	Inervación segmentaria	Función
Hombro			
Supraespinoso	N. supraescapular	C5,6	Abducción del brazo
Deltoides	N. axilar	C5,6	Abducción del brazo
Antebrazo			
Bíceps	N. musculocutáneo	C5,6	Flexión del antebrazo en supinación
Supinador largo	N. radial	C5,6	Flexión del antebrazo con el brazo entre pronación y supinación
Tríceps	N. radial	C6,7,8	Extensión del antebrazo
Radial externo	N. radial	C5,6	Extensión y abducción de la mano al nivel de la muñeca
Cubital posterior	N. interóseo posterior	C7,8	Extensión y aducción de la mano al nivel de la muñeca
Extensor común de los dedos de la mano	N. interóseo posterior	C7,8	Extensión de los dedos en las articulaciones metacarpofalángicas
Supinador corto	N. interóseo posterior	C6,7	Supinación del antebrazo en extensión
Palmar mayor	N. mediano	C6,7	Flexión y abducción de la mano al nivel de la muñeca
Cubital anterior	N. cubital	C7,8,T1	Flexión y aducción de la mano al nivel de la muñeca
Pronador redondo	N. mediano	C6,7	Pronación del antebrazo
Muñeca			
Cubital posterior	N. cubital	C7,8,T1	Extensión/aducción en la muñeca
Palmar mayor	N. mediano	C6,7	Flexión/abducción en la muñeca
Mano			
Lumbricales	N. mediano + cubital	C8,T1	Extensión de los dedos en la articulación interfalángica proximal con la articulación metacarpofalángica en extensión y fija
Interóseos	N. cubital	C8,T1	Abducción/aducción de los dedos de la mano
Flexor común de los dedos de la mano	N. mediano + interóseo anterior	C7,C8,T1	Flexión de los dedos

Pulgar	Oponente del pulgar	N. mediano	C8,T1	Contacto de la base del quinto dedo con el pulgar
	Extensor propio del pulgar	N. interóseo posterior	C7,8	Extensión del pulgar
	Aductor propio del pulgar	N. mediano	C8,T1	Aducción del pulgar
	Aductor propio del pulgar	N. cubital	C8,T1	Abducción del pulgar
	Flexor corto del pulgar	N. cubital	C8,T1	Flexión del pulgar
Muslo	Iliopsoas	N. femoral	L1,2,3	Flexión del muslo
	Glúteos	N. glúteo superior + inferior	L4,L5,S1,S2	Abducción, extensión y rotación interna de la pierna
	Cuadríceps	N. femoral	L2,3,4	Extensión de la pierna en la rodilla
	Aductores	N. obturador	L2,3,4	Aducción de la pierna
	Isquiotibiales	N. ciático	L5,S1,S2	Flexión de la pierna a nivel de la rodilla
Pie	Gemelos	N. tibial	S1,S2	Flexión plantar del pie
	Tibial anterior	N. peroneo profundo	L4,5	Dorsiflexión del pie
	Peroneos	N. peroneo profundo	L5,S1	Eversión del pie
	Tibial posterior	N. tibial	L4,5	Inversión del pie
Dedos de los pies	Extensor propio del dedo gordo	N. peroneo profundo	L5,S1	Dorsiflexión del dedo gordo

movimiento en contra de cierto grado de resistencia y 5 = potencia completa; cuatro valores pueden complementarse con los signos positivo y negativo para obtener grados adicionales). Se observa la rapidez de movimiento, la capacidad para relajar de inmediato las contracciones y la fatiga con la repetición. Es necesario reconocer 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

- *Exploración mínima: determinar mediante la percusión los reflejos bicipital, rotuliano y aquiliano.*

Los reflejos miotáticos importantes que deben explorarse en forma sistemática y los segmentos de la médula espinal que intervienen en sus arcos reflejos comprenden el bicipital (C5, 6); el del supinador largo (C5, 6); el tricipital (C7, 8); el rotuliano (L3, 4), y el aquiliano (S1, 2). Una escala graduada común tiene los siguientes valores: 0 = ausente, 1 = presente pero disminuido, 2 = normal, 3 = hiperactivo y 4 = hiperactivo con clono (contracciones rítmicas iterativas con estiramiento mantenido). Determinar 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.

EXAMEN SENSORIAL

- *Exploración mínima: preguntar al paciente si puede sentir el contacto leve y la temperatura de un objeto frío en puntos distales de cada extremidad. Verificar la estimulación simultánea doble mediante el contacto leve en las manos.*

En gran parte de las ocasiones es suficiente explorar la sensibilidad a la punción, el tacto, la posición y la vibración en cada una de las cuatro extremidades (figs. 191-1 y 191-2). Problemas específicos necesitan a menudo una valoración más minuciosa. Algunos individuos con lesiones cerebrales pueden tener alteraciones en la “sensación discriminatoria”, como la capacidad para percibir dobles estímulos simultáneos, localizar con precisión los estímulos, identificar estímulos muy cercanos como independientes (discriminación de dos puntos), reconocer 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

- *Exploración mínima: determinar los movimientos alternantes rápidos de los dedos de las manos y los pies y la maniobra de dedo a nariz. Observar al paciente mientras camina sobre 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 en movimiento, 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), caminar por una línea recta (caminar en tándem) y voltear.

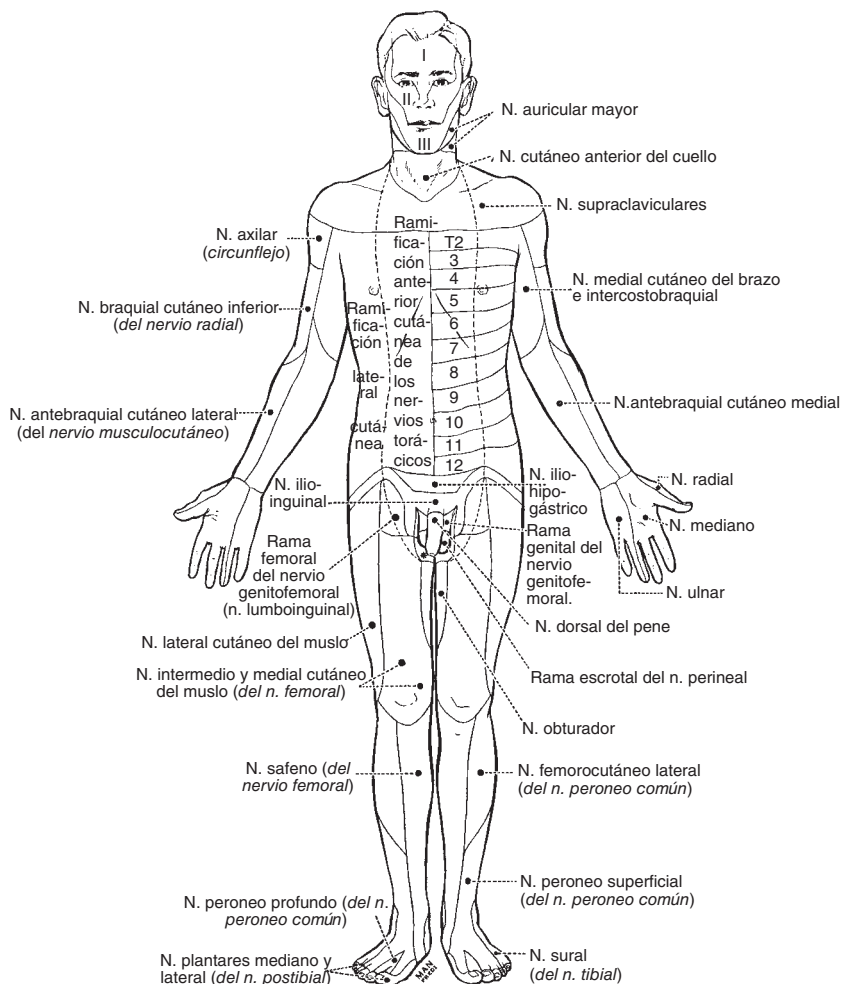


FIGURA 191-1 Campos cutáneos de los nervios periféricos. (Reproducida con autorización de W Haymaker, B Woodhall: *Peripheral Nerve Injuries*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1953.)

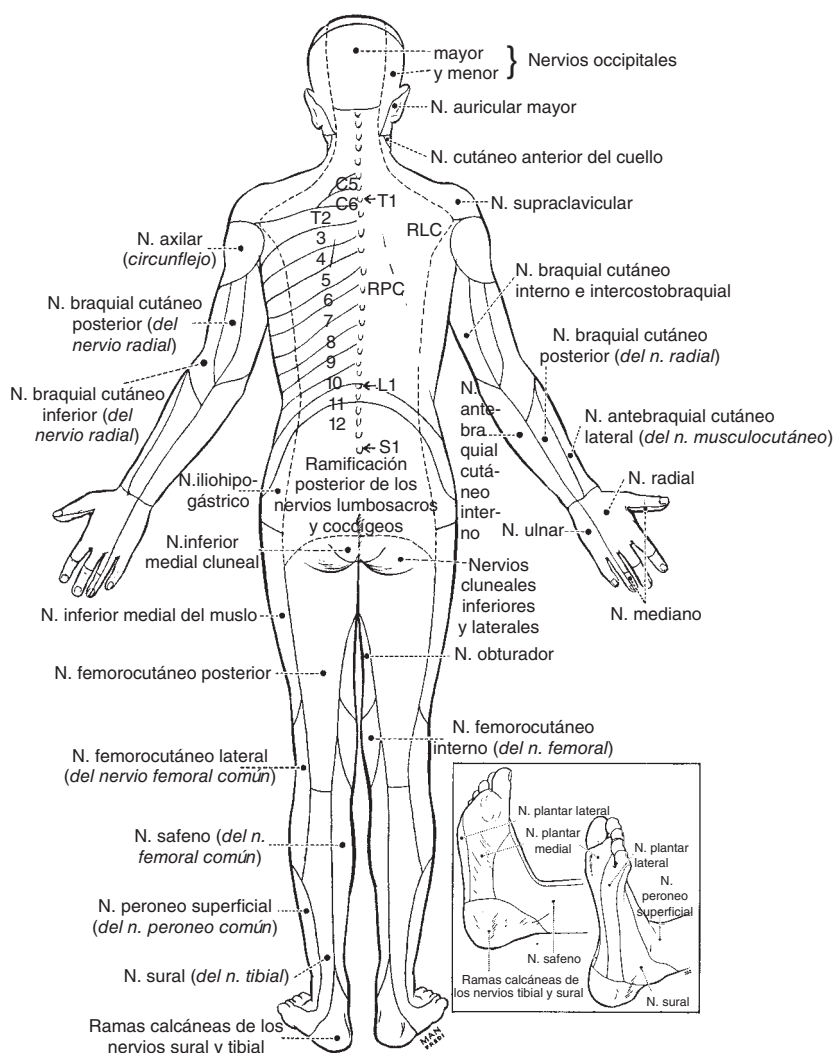


FIGURA 191-1 (Continuación) RPC, Ramificación posterior cutánea de los nervios torácicos; RLC, ramificación lateral cutánea.

MÉTODO NEUROLÓGICO Y LOCALIZACIÓN

Los datos clínicos obtenidos de las pruebas neurológicas, aunados a un interrogatorio cuidadoso, se interpretan para identificar una ubicación anatómica que explique mejor los datos clínicos (**cuadro 191-3**) y seleccionar los estudios diagnósticos que tienen más probabilidades de proporcionar información que permita definir la fisiopatología de la lesión anatómica.

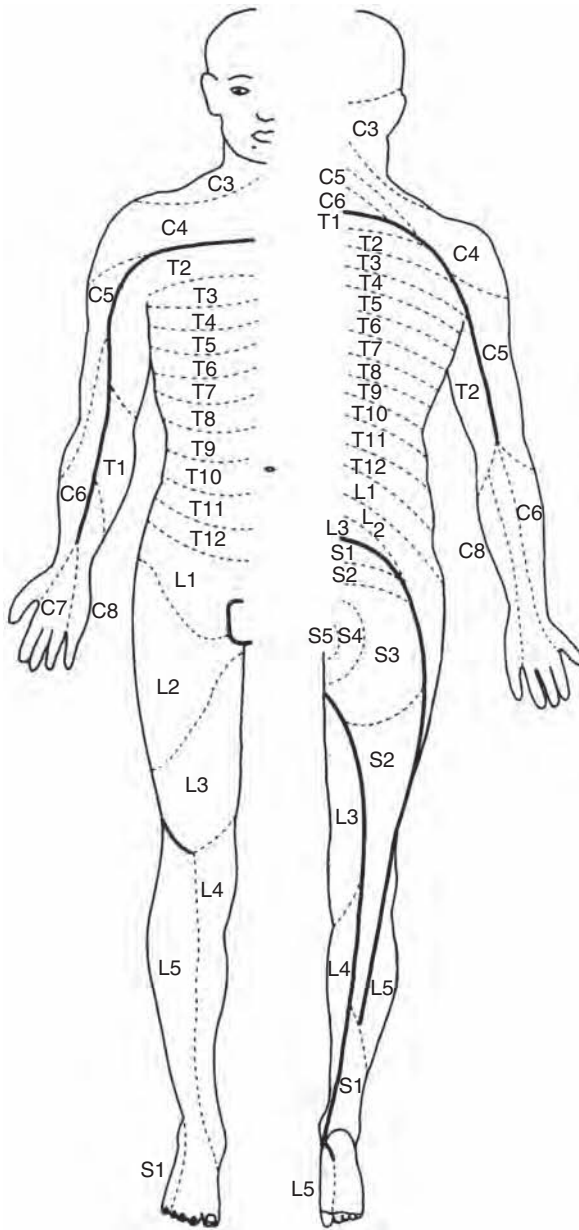


FIGURA 191-2 Distribución de las raíces vertebrales sensitivas sobre la superficie del cuerpo (dermatomas). (Tomada de D Sinclair: *Mechanisms of Cutaneous Sensation*. Oxford, UK, Oxford University Press, 1981; con autorización del Dr. David Sinclair.)

CUADRO 191-3 Datos útiles para la localización en el sistema nervioso

	Signos
Cerebro	Estado mental anormal o alteraciones cognitivas Convulsiones Debilidad unilateral ^a y alteraciones sensitivas que afectan la cabeza y las extremidades Alteraciones del campo visual Alteraciones del movimiento (p. ej., descoordinación difusa, temblor y corea)
Tallo encefálico	Alteraciones aisladas en pares craneales (únicas o múltiples) Debilidad “cruzada” ^a y alteraciones sensitivas de la cabeza y extremidades (p. ej., 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 sensitivas que no afectan la cabeza Datos mixtos de motoneurona superior e inferior Nivel sensitivo Disfunción de esfínter
Raíces medulares	Dolor de extremidad con irradiación Debilidad ^b o alteraciones sensitivas que siguen una distribución radicular (figs. 191-1 y 191-2) Pérdida de reflejos
Nervio periférico	Dolor en la parte media o distal de la extremidad Debilidad ^b o alteraciones sensitivas que siguen la distribución del nervio (figs. 191-1 y 191-2) Distribución de la pérdida sensitiva “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 conservada

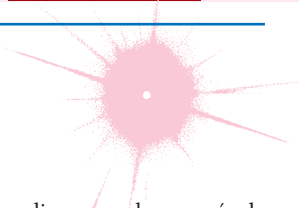
^a Debilidad aunada a otras alteraciones que tienen una distribución de “motoneurona superior”, es decir, espasticidad, debilidad de extensores más que de flexores en la extremidad superior y de flexores más que de extensores en la extremidad inferior, hiperreflexia.

^b Debilidad junto con otras alteraciones que tienen una distribución de “motoneurona inferior”, es decir, flacidez e hiporreflexia.

Para una revisión más detallada, véase Lowenstein DH, Martin JB, Hauser SL: Valoración del paciente con enfermedad neurológica, cap. 367, p. 3233, en Harrison. Principios de medicina interna, 18^a ed.

CAPÍTULO 192

Neuroimágenes



El médico que atiende a pacientes con síntomas neurológicos dispone cada vez más de estudios por imágenes. Las imágenes por resonancia magnética (MRI) son más sensibles que la tomografía computarizada (CT) para detectar lesiones múltiples que afectan al 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 identifica la reducción del movimiento microscópico del agua, es la técnica más sensible para reconocer apoplejía aguda 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 apoplejía aguda (sobre todo si se complementa con angiotomografía y CT del riego sanguíneo), hemorragia y traumatismo intracraneal o raquídeo. La tomografía computarizada 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 y endoprótesis en estructuras vasculares, así como intervenciones en la columna vertebral como discografía, inyección selectiva de raíces nerviosas e inyección epidural. 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 192-1](#) se muestran las directrices para la selección inicial de los estudios por neuroimágenes.

CUADRO 192-1 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

(continúa)

CUADRO 192-1 Directrices para el empleo de CT, ecografía e MRI (*Continuación*)

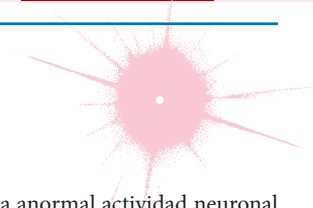
Trastorno	Técnica recomendada
Lesión masiva sospechada	
Neoplasia, primaria o metastásica	MRI + contraste
Infección/absceso	MRI + contraste
Inmunodepresión con datos focalizados	MRI + contraste
Malformación vascular	MRI ± angiografía
Trastornos de la sustancia blanca	MRI
Enfermedades desmielinizantes	MRI ± contraste
Demencia	MRI > CT
Traumatismo	
Traumatismo agudo	CT (sin contraste)
Lesión por corte/hemorragia crónica	MRI + imágenes ecográficas de gradiente
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 cervical	MRI o mielografía con CT
Infecciones	MRI + contraste, CT
Mielopatía	MRI + contraste
Malformación arteriovenosa	MRI, angiografía

Abreviaturas: CT, tomografía computarizada; CTA, angiografía por CT; MRA, angiografía por MR; MRI, imágenes por resonancia magnética; T2W, ponderada por T2.

Para una revisión más detallada, véase Dillon WP: Neuroimágenes en trastornos neurológicos, cap. 368, p. 3240, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 193

Convulsiones y epilepsia



Una *crisis epiléptica* es un episodio paroxístico debido a una anormal actividad neuronal excesiva o sincrónica en el cerebro. La *epilepsia* se diagnostica cuando se presentan crisis recidivantes consecutivas a un proceso subyacente crónico.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Epilepsia

Clasificación de las crisis epilépticas: esto es esencial para el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico ([cuadro 193-1](#)). Las convulsiones son focales o generalizadas: las *convulsiones focales* se originan en redes limitadas a un hemisferio cerebral y en las *generalizadas* intervienen redes distribuidas a través de ambos hemisferios. Las *convulsiones focales* pueden describirse de acuerdo con la presencia o ausencia de rasgos discognitivos o afectaciones cognitivas.

Las *crisis generalizadas* pueden manifestarse como un trastorno primario o deberse a la generalización secundaria de una crisis focal. Las *convulsiones tonicoclónicas* (gran mal) ocasionan una pérdida súbita del conocimiento, pérdida del control postural y contracciones musculares tónicas que dan lugar a que el paciente apriete los dientes y experimente rigidez en la extensión (fase tónica), 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 y la edad del paciente aportan indicios etiológicos importantes ([cuadro 193-2](#)).

■ VALORACIÓN CLÍNICA

El interrogatorio cuidadoso es esencial porque el diagnóstico de convulsiones y epilepsia se basa casi siempre sólo en los datos clínicos. El diagnóstico diferencial ([cuadro 193-3](#)) comprende síncope o crisis psicógenas ("pseudoconvulsiones"). En la valoración general se incluye la investigación de infecciones, traumatismos, toxinas, enfermedades generales, anomalías neurocutáneas y vasculopatías. Diversos fármacos reducen el umbral epiléptico ([cuadro 193-4](#)). Las asimetrías en el examen neurológico indican tumor cerebral, apoplejía, traumatismo u otras lesiones focalizadas. En la [figura 193-1](#) se muestra un método algorítmico.

■ VALORACIÓN DE LABORATORIO

Las pruebas sanguíneas comunes están indicadas para identificar las causas metabólicas más frecuentes de las convulsiones, como alteraciones de los electrolitos, la glucemia, el

CUADRO 193-1 Clasificación de las crisis epilépticas**1. Crisis focales**

(Se pueden describir con más detalle al especificar si tienen rasgos motores, sensoriales, autonómicos, cognitivos u otros)

2. Crisis generalizadas

a. De ausencia

Típicas

Atípicas

b. Tonicoclónicas

c. Clónicas

d. Tónicas

e. Atónicas

f. Mioclónicas

3. Pueden ser focales, generalizadas o imprecisas

Espasmos epilépticos

calcio o el magnesio, lo mismo que enfermedades hepáticas o renales. Se debe realizar un análisis de toxinas en la sangre y la orina, en especial cuando no se ha identificado con claridad un factor precipitante. 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.

Electroencefalografía (EEG)

Todos los pacientes deben valorarse lo antes posible con un electroencefalograma, el cual cuantifica la actividad eléctrica del cerebro mediante el registro de los electrodos adheridos al cuero cabelludo. La presentación de *actividad epiléptica electrográfica* durante el episodio, evidente en términos clínicos, es decir, actividad rítmica anormal e iterativa que tiene un inicio y una terminación súbitos, establece de forma inequívoca 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. Algunas 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 sustentan el diagnóstico de epilepsia y es de utilidad para clasificar los trastornos convulsivos, seleccionar los antiepilépticos y determinar el pronóstico.

Estudios de imágenes del cerebro

Todos los pacientes con convulsiones recientes deben someterse a estudios de imágenes del cerebro (MRI o CT) para identificar una alteración estructural subyacente; la única excepción son los niños con una anamnesis y exploración muy indicativas de crisis generalizadas benignas, como la epilepsia de tipo pequeño mal. Los métodos de resonancia magnética nuclear más recientes tienen más sensibilidad para detectar alteraciones en la estructura cortical, lo que comprende atrofia del hipocampo vinculada con esclerosis temporal mesial, lo mismo que anomalías de la migración neuronal.

CUADRO 193-2 Causas de las convulsiones

Recién nacidos (<1 mes)	Hipoxia perinatal e isquemia
	Hemorragia intracraneal y traumatismo
	Infección aguda del SNC
	Trastornos metabólicos (hipoglucemia, hipocalcemia, 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
Adolescentes (12 a 18 años)	Idiopáticas
	Traumatismo
	Trastornos genéticos
	Infecciones
	Tumores cerebrales
	Consumo de drogas
Adultos jóvenes (18 a 35 años)	Idiopáticas
	Traumatismo
	Abstinencia de alcohol
	Consumo de drogas
	Tumor cerebral
Adultos mayores (>35 años)	Idiopáticas
	Enfermedades cerebrovasculares
	Tumor cerebral
	Abstinencia de alcohol
	Trastornos metabólicos (uremia, insuficiencia hepática, alteraciones electrolíticas e hipoglucemia, hiperglucemia)
	Enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas del SNC
	Idiopáticas

Abreviatura: SNC, sistema nervioso central.

CUADRO 193-3 Diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas

Síncope	Accidente isquémico transitorio (TIA)
Síncope vasovagal	TIA de la arteria basilar
Arritmias cardíacas	Trastornos del sueño
Valvulopatía cardíaca	Narcolepsia/cataplexia
Insuficiencia cardíaca	Mioclónias benignas del sueño
Hipotensión ortostática	Trastornos del movimiento
Trastornos psicológicos	Tics
Convulsiones psicógenas	Mioclónias no epilépticas
Hiperventilación	Coreoatetosis paroxística
Ataque de pánico	Consideraciones especiales en los niños
Alteraciones metabólicas	Accesos de apnea
Desmayos por alcoholismo	Migraña con dolor abdominal recidivante y vómito cíclico
<i>Delirium tremens</i>	Vértigo paroxístico benigno
Hipoglucemia	Apnea
Hipoxia	Terrores nocturnos
Fármacos psicoactivos (p. ej., alucinógenos)	Sonambulismo
Migraña	
Migraña confusional	
Migraña basilar	

TRATAMIENTO Convulsiones y epilepsia

- Control agudo de las convulsiones
 - El paciente debe colocarse en posición de decúbito semiprono con la cabeza hacia un lado para evitar la aspiración.
 - No deben introducirse por la fuerza depresores linguales u otros objetos entre los dientes apretados.
 - Se debe administrarse oxígeno por medio de mascarilla facial.
 - Es necesario corregir de inmediato los trastornos metabólicos reversibles (p. ej., hipoglucemia, hiponatremia, hipocalcemia y abstinencia de drogas o alcohol).
 - En el [capítulo 23](#) se describe el tratamiento del estado epiléptico.
- El tratamiento de largo plazo comprende tratar las anomalías subyacentes, evitar factores precipitantes, instituir tratamiento profiláctico con antiepilépticos o cirugía y atender varios aspectos psicológicos y sociales.
- La elección de la farmacoterapia antiepiléptica depende de varios factores, entre ellos el tipo de convulsión, el esquema de dosificación y los efectos secundarios potenciales ([cuadros 193-5 y 193-6](#)).

CUADRO 193-4 Fármacos y otras sustancias que pueden causar convulsiones

Fármacos alquilantes (p. ej., busulfán, clorambucilo)	Psicotrópicos
Antipalúdicos (cloroquina y mefloquina)	Antidepresivos
Antimicrobianos y antivirales	Antipsicóticos
Compuestos lactámicos β y relacionados	Litio
Quinolonas	Medios de contraste radiográficos
Aciclovir	Teofilina
Isoniazida	Privación de drogas sedantes-hipnóticas
Ganciclovir	Alcohol
Anestésicos y analgésicos	Barbitúricos (de acción breve)
Meperidina	Benzodiazepinas (de acción breve)
Tramadol	Consumo de drogas
Anestésicos locales	Anfetaminas
Complementos alimentarios	Cocaína
Efedra (<i>ma huang</i>)	Fenciclidina
Ginkgo	Metilfenidato
Fármacos inmunomoduladores	Flumazenilo ^a
Ciclosporina	
Muromonab-(CD3)	
Tacrolimús	
Interferones	

^a En pacientes dependientes de benzodiazepinas.

- El objetivo terapéutico es la cesación total de las convulsiones, sin efectos adversos, mediante un solo fármaco (monoterapia) y un esquema posológico que sea fácil de seguir por el paciente.
 - Si resulta inefectiva, la medicación debe incrementarse a la dosis máxima tolerada, con base sobre todo en la respuesta clínica, más que en las concentraciones séricas.
 - Si pese a ello no se consigue el control, debe agregarse un segundo fármaco y, cuando se logre la cesación, el primer fármaco puede reducirse de forma gradual. Algunos individuos necesitan politerapia con dos o más compuestos, aunque la finalidad debe ser la monoterapia.
 - Los pacientes con ciertos síndromes epilépticos (p. ej., epilepsia del lóbulo temporal) son resistentes a menudo al tratamiento médico y se benefician de la excisión quirúrgica del foco convulsivo.

Algoritmo para el paciente adulto con convulsión

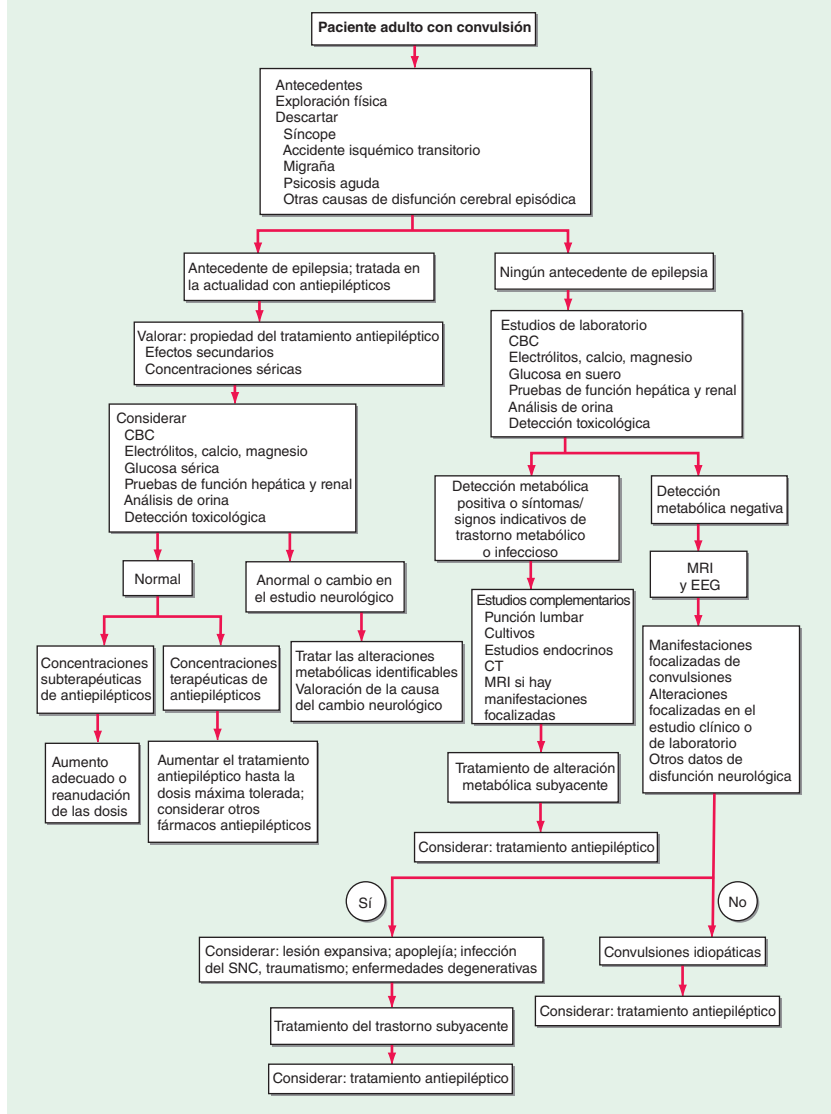


FIGURA 193-1 Valoración del paciente adulto con una crisis epiléptica. CBC, biometría hemática completa; SNC, sistema nervioso central; CT, tomografía computarizada; EEG, electroencefalograma; MRI, imágenes por resonancia magnética.

CUADRO 193-5 Dosis y efectos adversos de los antiepilépticos usados con regularidad

Nombre genérico	Aplicaciones principales	Dosis típica; intervalo de dosis	Efectos adversos				Interacciones medicamentosas
			Semivida	Intervalo terapéutico	Neurológicos	Sistémicos	
Fenitoína (difenhidantoina)	Tonicoclónicas	300 a 400 mg/día (3 a 6 mg/kg, adultos; 4 a 8 mg/kg, niños); cada 24 a 12 h	24 h (amplia variación, según sea la dosis)	10 a 20 µg/ml	Mareo	Hiperplasia gingival	Aumento de la concentración por isoniazida, sulfonamida y fluoxetina
	De inicio focalizado				Diplopía	Linfadenopatía	
Carbamazepina					Ataxia	Hirsutismo	Los fármacos inductores de enzimas disminuyen sus concentraciones ^a
					Descoordinación	Osteomalacia	Altera el metabolismo del folato
					Confusión	Aspereza de los rasgos faciales	
						Exantema cutáneo	
	Tonicoclónicas	600 a 1 800 mg/día (15 a 35 mg/kg, niños); cada 12 a 6 h	10 a 17 h	6 a 12 µg/ml	Ataxia	Anemia aplásica	Los fármacos inductores de enzimas ^a disminuyen sus concentraciones
	De inicio focalizado				Mareo	Leucopenia	
					Diplopía	Irritación gastrointestinal	La eritromicina, el propoxifeno, la isoniazida, la cimetidina y la fluoxetina disminuyen sus concentraciones
					Vértigo	Hepatotoxicidad	
						Hiponatremia	

(continúa)

CUADRO 193-5 Dosis y efectos adversos de los antiepilépticos usados con regularidad (Continuación)

Nombre genérico	Aplicaciones principales	Dosis típica; intervalo de dosis	Efectos adversos				Interacciones medicamentosas
			Semivida	Intervalo terapéutico	Neurológicos	Sistémicos	
Ácido valproico	Tonicoclónicas	750 a 2 000 mg/día (20 a 60 mg/kg); cada 12 a 6 h	15 h	50 a 125 µg/ml	Ataxia	Hepatotoxicidad	Los fármacos inductores de enzimas ^a disminuyen sus concentraciones
	De ausencia				Sedación	Trombocitopenia	
	De ausencia atípicas				Temblores	Irritación gastro-intestinal	
	Mioclónicas					Aumento de peso	
	De inicio focalizado					Alopecia transitoria	
Lamotrigina	Atónicas					Hiperamonemia	Los fármacos inductores de enzimas ^a y anticonceptivos orales disminuyen sus concentraciones
	De inicio focalizado	150 a 500 mg/día; cada 12 h	25 h	No establecido	Mareo	Exantema cutáneo	
	Tonicoclónicas		14 h (con inductores de enzimas) 59 h (con ácido valproico)		Diplopía	Síndrome de Stevens-Johnson	
	De ausencia atípicas				Sedación		
	Mioclónicas				Ataxia		
	Síndrome de Lennox-Gastaut				Cefalea		El ácido valproico aumenta su concentración

Etosuximida	De ausencia	750 a 1 250 mg/día (20 a 40 mg/kg); cada 24 a 12 h	60 h, adultos 30 h, niños	40 a 100 µg/ml	Ataxia Letargo Cefalea	Irritación gastro-intestinal Exantema cutáneo Supresión de la médula ósea	Los fármacos inductores de enzimas ^a disminuyen sus concentraciones El ácido valproico aumenta su concentración
Gabapentina	De inicio focalizado	900 a 2 400 mg/d; cada 6 a 8 h	5 a 9 h	No establecido	Sedación Mareo Ataxia Fatiga	Irritación gastro-intestinal Aumento de peso Edema	No se conocen interacciones significativas
Topiramato	De inicio focalizado Tonicoclónicas Síndrome de Lennox-Gastaut	200 a 400 mg/día; cada 12 h	20 a 30 h	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 Hipopidrosis	Los fármacos inductores de enzimas ^a disminuyen sus concentraciones

(continúa)

CUADRO 193-5 Dosis y efectos adversos de los antiepilépticos usados con regularidad (*Continuación*)

Nombre genérico	Aplicaciones principales	Dosis típica; intervalo de dosis	Semivida	Intervalo terapéutico	Efectos adversos		
					Neurológicos	Sistémicos	Interacciones medicamentosas
Trigabina	De inicio focalizado	32 a 56 mg/d; cada 12 a 6 h	7 a 9 h	No establecido	Confusión	Irritación gastrointestinal	Los fármacos inductores de enzimas ^a disminuyen su concentración
Fenobarbital	Tonicoclonicas De inicio focalizado	60 a 180 mg/d; cada 24 h	90 h	10 a 40 µg/ml	Sedación		
					Depresión		
					Mareo		
					Problemas de habla o lenguaje		
					Parestesias		
					Psicosis		
					Sedación	Exantema cutáneo	El ácido valproico y la fenitoína aumentan su concentración
					Ataxia		
					Confusión		
					Mareo		
					Libido disminuida		
					Depresión		

Primidona	Tonicoclónicas De inicio focalizado	750 a 1 000 mg/d; cada 8 a 12 h	Primidona, 8 a 15 h	Primidona, 4 a 12 µg/ml	Mismos observados con fenobarbital	El ácido valproico y la fenitoína aumentan su concentración
Clonazepam	Crisis de ausencia Crisis de ausencia atípicas Mioclonia	1 a 12 mg/d; cada 6 a 8 h	Fenobarbital, 90 h 24 a 48 h	Fenobarbital, 10 a 40 µg/ml 10 a 70 ng/ml	Ataxia Sedación Letargia	Los fármacos inductores de enzimas ^a disminuyen su concentración
Felbamato	De inicio focalizado Síndrome de Lennox-Gastaut Tonicoclónicas	2 400 a 3 600 mg/d; cada 6 a 8 h	16 a 22 h	No establecido	Insomnio Mareo Sedación Cefalea	Aumenta fenitoína. ácido valproico, metabolito activo de carbamazepina Insuficiencia hepática Pérdida de peso Irritación gastro-intestinal
Levetiracetam	De inicio focalizado	1 000 a 3 000 mg/d; cada 12 a 24 h	6 a 8 h	No establecido	Sedación Fatiga Descoordinación Cambios de humor	No se conocen interacciones significativas Leucopenia

(continúa)

CUADRO 193-5 Dosis y efectos adversos de los antiepilépticos usados con regularidad (*Continuación*)

Efectos adversos							
Nombre genérico	Aplicaciones principales	Dosis típica; intervalo de dosis	Semivida	Intervalo terapéutico	Neurológicos	Sistémicos	Interacciones medicamentosas
Zonisamida	De inicio focalizado	200 a 400 mg/d; cada 12 a 24 h	50 a 68 h	No establecido	Sedación	Anorexia	Los fármacos inductores de enzimas ^a disminuyen su concentración
	Tonicoclónica				Mareo	Cálculos renales	
					Confusión	Hipohidrosis	
					Cefalea		
					Psicosis		
Oxcarbazepina	De inicio focalizado	900 a 2 400 mg/d (30 a 45 mg/kg, niños); cada 12 h	10 a 17 h (para metabolito activo)	No establecido	Fatiga	Véase carbamazepina	Los fármacos inductores de enzimas ^a disminuyen su concentración
	Tonicoclónicas				Ataxia		
					Mareo		
					Diplopía		
					Vértigo		
					Cefalea		
						Puede aumentar la fenitoína	

Lacosamida	De inicio focalizado	200 a 400 mg/d; cada 12 h	13 h	No establecido	Mareo	Irritación gastrointestinal	Los fármacos inductores de enzimas ^a disminuyen su concentración
					Ataxia Diplopía	Conducción cardíaca (prolongación del intervalo PR)	
					Vértigo		
Rufinamida	Síndrome de Lennox-Gastaut	3 200 mg/d (45 mg/kg, niños); cada 12 h	6 a 10 h	No establecido	Sedación	Irritación gastrointestinal	Los fármacos inductores de enzimas ^a disminuyen su concentración
					Fatiga Mareo	Leucopenia Conducción cardíaca (prolongación del intervalo QT)	El ácido valproico aumenta su concentración
					Ataxia		Puede aumentar la fenitoína
					Cefalea Diplopía		

^a Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital.

CUADRO 193-6 Selección de fármacos anticonvulsivos

De inicio generalizado tonicoclónicas	Focal	Crisis de ausencia típica	Crisis de ausencia atípicas, mioclónicas, atónicas
Primera línea			
Ácido valproico	Lamotrigina	Ácido valproico	Ácido valproico
Lamotrigina	Carbamazepina	Etosuximida	Lamotrigina
Topiramato	Oxcarbazepina		Topiramato
	Fenitoína		
	Levetiracetam		
Alternativas			
Zonisamida ^a	Topiramato	Lamotrigina	Clonazepam
Fenitoína	Zonisamida ^a	Clonazepam	Felbamato
Carbamazepina	Ácido valproico		
Oxcarbazepina	Tiagabina ^a		
Fenobarbital	Gabapentina ^a		
Primidona	Lacosamida ^a		
Felbamato	Fenobarbital		
	Primidona		
	Felbamato		

^a Como tratamiento adjunto.

Para una revisión más detallada, véase Lowenstein DH: Convulsiones y epilepsia, cap. 369, p. 3251, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 194

Demencia

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 identificable en clínica. 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 y dan origen a depresión, aislamiento, alucinaciones, delirios, agitación, insomnio y desinhibición. La demencia es casi siempre crónica y progresiva.

Diagnóstico

El miniexamen del estado mental (MMSE) es una prueba útil para la detección de la demencia (cuadro 191-1). Una puntuación <24 puntos (de 30) indica la necesidad de realizar una valoración cognitiva y física más detallada. En algunos pacientes con trastornos cognitivos iniciales, el MMSE puede ser normal y se necesitan pruebas neuropsicológicas más detalladas.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Demencia

Diagnóstico diferencial: la demencia tiene muchas causas (cuadro 194-1). Es esencial excluir factores tratables; los diagnósticos potencialmente reversibles más comunes son depresión, hidrocefalia y dependencia de alcohol. Las principales demencias degenerativas pueden distinguirse casi siempre por los síntomas, los signos y los datos distintivos en los estudios de neuroimagen (cuadro 194-2).

Antecedentes: un inicio subagudo de confusión puede representar delirio y es razón para investigar intoxicación, infecciones o trastornos metabólicos (cap. 17). Una persona anciana con amnesia de avance lento en el curso de varios años tiene probablemente enfermedad de Alzheimer (AD). Un cambio en la personalidad, desinhibición, aumento de peso o ingestión compulsiva indican demencia de tipo frontotemporal (FTD), no enfermedad de Alzheimer; la apatía, la pérdida de la función ejecutiva, las alteraciones progresivas en el lenguaje o una memoria o capacidades visuoespaciales relativamente conservadas también indican una FTD. La demencia con cuerpos de Lewy (DLB) se caracteriza por la presentación inicial de alucinaciones visuales, parkinsonismo, tendencia al delirio, sensibilidad a fármacos psicoactivos o un trastorno de conducta de REM (RBD), la pérdida de parálisis musculoesquelética durante la ensoñación).

Un antecedente de apoplejía indica demencia vascular, la cual también puede presentarse con hipertensión, fibrilación auricular, vasculopatía periférica y diabetes. La evolución rápida de la demencia con mioclonos indica enfermedad priónica, como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Las alteraciones de la marcha son notorias en la demencia vascular, enfermedad de Parkinson, DLB o hidrocefalia normotensa. Las múltiples parejas sexuales o el consumo de drogas intravenosas deben ser motivo para investigar una infección, en particular VIH o sífilis. Un antecedente de traumatismo craneoencefálico puede indicar hematoma subdural crónico, demencia pugilística o bien hidrocefalia de presión normal. El alcoholismo indica desnutrición y deficiencia de tiamina. Un antecedente de cirugía gástrica puede dar como resultado pérdida de factor intrínseco y deficiencia de vitamina B₁₂. Un análisis cuidadoso de los fármacos, sobre todo sedantes y tranquilizantes, puede ser razón para pensar en una intoxicación farmacológica. Se observa un antecedente familiar de demencia en la enfermedad de Huntington, y en formas familiares de AD, FTD, DLB o enfermedad por priones. El insomnio o la pérdida de peso se presentan a menudo con deterioro cognitivo relacionado con depresión, el cual también puede deberse al deceso reciente de un ser querido.

Exploración: es esencial documentar la demencia, buscar otros signos de afectación del sistema nervioso, así como signos de una enfermedad multiorgánica que puede 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 presentan a menudo rigidez axial, parálisis supranuclear de la mirada o mani-

CUADRO 194-1 Diagnóstico diferencial de la demencia**Causas más frecuentes de demencia**

Enfermedad de Alzheimer	Alcoholismo ^a
Demencia vascular	Enfermedad de Parkinson
Multiinfarto	Intoxicación por drogas y fármacos ^a
Enfermedad difusa de la sustancia blanca (de Binswanger)	

Causas menos frecuentes de demencia

Deficiencias de vitaminas	Trastornos tóxicos
Tiamina (B ₁): encefalopatía de Wernicke ^a	Intoxicación por drogas, fármacos y narcóticos ^a
B ₁₂ (degeneración combinada subaguda) ^a	Intoxicación por metales pesados ^a
Ácido nicotínico (pelagra) ^a	Demencia por diálisis (aluminio)
Insuficiencia endocrina y de otros órganos	Toxinas orgánicas
Hipotiroidismo ^a	Psiquiátricos
Insuficiencia suprarrenal y síndrome de Cushing ^a	Depresión (seudodemencia) ^a
Hipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo ^a	Esquizofrenia ^a
Insuficiencia renal ^a	Reacción conversiva ^a
Insuficiencia hepática ^a	Trastornos degenerativos
Insuficiencia pulmonar ^a	Enfermedad de Huntington
Infecciones crónicas	Demencia con cuerpos de Lewy
VIH	Parálisis supranuclear progresiva
Neurosifilis ^a	Atrofia multiorgánica
Papovavirus (virus JC) (leucoencefalopatía multifocal progresiva)	Ataxias hereditarias (algunas variantes)
Tuberculosis, infecciones micóticas e infecciones por protozoarios ^a	Enfermedad de motoneurona [esclerosis lateral amiotrófica (ALS); algunas variantes]
Enfermedad de Whipple ^a	Demencia frontotemporal
Traumatismo craneoencefálico y lesión cerebral difusa	Degeneración corticobasal
Demencia pugilística	Esclerosis múltiple
Hematoma subdural crónico ^a	Síndrome de Down del adulto con enfermedad de Alzheimer
Posanoxia	Complejo de Guam de ALS-Parkinson-demencia
Posencefalitis	Enfermedades priónicas (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker)
Hidrocefalia normotensa ^a	Diversas
Neoplásicas	Sarcoidosis ^a
Tumor cerebral primario ^a	Vasculitis ^a
	CADASIL, etc.
	Porfiria intermitente aguda ^a
	Crisis no convulsivas recidivantes ^a

(continúa)

CUADRO 194-1 Diagnóstico diferencial de la demencia (*Continuación*)**Causas menos frecuentes de demencia**

Tumor cerebral metastásico ^a	Trastornos adicionales en niños o adolescentes
Encefalitis límbica paraneoplásica	Neurodegeneración relacionada con cinasa de pantotenato
	Panencefalitis esclerosante subaguda
	Trastornos metabólicos (p. ej., enfermedades de Wilson y Leigh, leucodistrofias, lipidosis y mutaciones mitocondriales)

^a Demencia potencialmente reversible.

Abreviatura: CADASIL, arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía.

festaciones 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 B₁₂. Una neuropatía periférica también puede señalar deficiencia subyacente de vitamina o intoxicación por metales pesados. 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 interpretan de forma errónea como demencia. Tales déficit sensoriales son comunes en los ancianos.

Selección de estudios diagnósticos: no debe soslayarse una causa reversible o tratable, pese a que no es común una causa única; por consiguiente, en la valoración deben utilizarse múltiples pruebas, cada una de las cuales aporta información parcial. En el **cuadro 194-3** 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 B₁₂ 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; las concentraciones en LCR de proteína tau y amiloide β_{42} muestran patrones distintos con las diferentes demencias, aunque su sensibilidad y especificidad todavía no son elevadas lo suficiente para justificar su uso regular. Pocas veces es útil el electroencefalograma, excepto para identificar una enfermedad priónica o un trastorno epiléptico no convulsivo subyacente. Aún se halla en investigación el papel de las imágenes metabólico-funcionales en el diagnóstico de la demencia; en fecha reciente, las imágenes de amiloides parecen ser promisorias para el diagnóstico de AD. No es recomendable la biopsia cerebral, salvo para diagnosticar vasculitis, neoplasias tratables, infecciones poco frecuentes o trastornos multiorgánicos como la sarcoidosis.

CUADRO 194-2 Diferenciación clínica de las principales demencias

Enfermedad		Síntomas principales	Estado mental	Datos neuropsiquiátricos		Datos neurológicos	Estudios de imagen
AD	Annesia		Annesia episódica	Al principio normal		Al principio normal	Atrofia de corteza entorrinal y del hipocampo
		Apatía; falta de criterio/introspección, habla/lenguaje pobre; hiperoralidad	Frontal/ejecutivo, lenguaje; respeta la capacidad de dibujar	Apatía, desinhibición, hiperoralidad, euforia, depresión	Puede tener parálisis de la mirada vertical, rigidez axial, distonía, síndrome de la mano ajena o MND		Atrofia frontal, insular 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 e hipersensibilidad de ganglios basales o del tálamo en la MRI de difusión/recuperación de inversión atenuada por líquido
Vascular		A menudo súbitos, pero no siempre; 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 o subcorticales, enfermedad de sustancia blanca confluyente

Abreviaturas: AD, enfermedad de Alzheimer; CBD, degeneración corticobasal; CJD, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; DLB, demencia con cuerpos de Lewy; FTD, demencia frontotemporal; MND, enfermedad de motoneurona; PSP, parálisis supranuclear progresiva.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Es la causa más común de demencia; 10% de todas las personas mayores de 70 años tiene una pérdida significativa de memoria y en más de la mitad la causa es la AD. El costo es mayor de 50 000 millones de dólares/año.

CUADRO 194-3 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
Electrolitos	VIH	Biopsia cerebral
CT/MRI	Apolipoproteína E	SPECT
	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 normotensa	Demencia con cuerpos de Lewy	
Hematoma subdural	Vasculares	
Infección crónica	Leucoencefalopatías	
Tumor cerebral	Enfermedad de Parkinson	
Intoxicación por drogas		

Trastornos adjuntos tratables

Depresión	Agitación
Convulsiones	“Agotamiento” del cuidador
Insomnio	Efectos secundarios de fármacos

Abreviaturas: PET, tomografía por emisión de positrones; RPR, reagina plasmática rápida (prueba); SPECT, tomografía computarizada por emisión de fotón único; VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory* (prueba para sífilis).

Manifestaciones clínicas

Los cambios cognitivos siguen un patrón característico que inicia con el deterioro de la memoria y se propaga a déficit de lenguaje y visuoespaciales. Es frecuente que la pérdida de la memoria no se reconozca al principio, lo cual se debe en parte 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 o citas) llaman la atención de amigos y familiares. Una vez que la pérdida de la memoria empiezan a reconocerla el paciente y su pareja y desciende 1.5 desviaciones estándar por debajo de lo normal en pruebas estandarizadas de memoria, se aplica el término *deficiencia cognitiva leve* (MCI); en el transcurso de cuatro años progresa cerca de 12% por año hacia AD. 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, incontinentes 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, embolia pulmonar, enfermedad cardíaca o, las más de las veces, aspiración. 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 A β , derivado de la proteína precursora de amiloide (APP); marañas neurofibrilares que constan de proteínas tau anormalmente fosforiladas. El alelo $\epsilon 4$ 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 inicio tardío. 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 incrementar la producción de amiloide A β . Se dispone de pruebas genéticas para las mutaciones de presenilina; es probable que sea reveladora sólo en casos de AD familiar con inicio a edad temprana.

TRATAMIENTO Enfermedad de Alzheimer

- La enfermedad de Alzheimer no puede curarse y no se dispone de ningún fármaco que sea en verdad eficaz. El objetivo es emplear los inhibidores de la colinesterasa de manera prudente; instituir 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 la enfermedad de Alzheimer. La tacrina ya no se usa debido a su hepatotoxicidad. Con excepción de la memantina, la acción de estos fármacos es la inhibición de la colinesterasa con un incremento consecutivo de las concentraciones cerebrales de acetilcolina. La memantina bloquea al parecer los canales sobreexcitados del N-metil-D-aspartato (NMDA).
 - Estos compuestos sólo tienen una eficacia moderada y se relacionan con una mejoría de las evaluaciones que realizan los cuidadores que atienden a los pacientes y con una aparente menor velocidad de declive en las puntuaciones de pruebas cognitivas sobre periodos hasta de tres años.
 - El donepezilo, 5 a 10 mg/día VO, tiene la ventaja de producir 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.
- El tratamiento de reposición 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.
- Los estudios aleatorizados de *Ginkgo biloba* han encontrado que no es efectivo. Hay protocolos prospectivos que analizan el papel de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y las estatinas, así como disminuir la homocisteína sérica, con el fin de lentificar la progresión a la demencia.
- Otros enfoques experimentales se orientan a los amiloides, ya sea al disminuir su producción o promover la 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 los inhibidores de la colinesterasa. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) se usan con frecuencia debido a sus bajos efectos secundarios anticolinérgicos. Es esencial el tratamiento de los problemas de la conducta en conjunto con la familia y los cuidadores. La sedación leve puede ayudar a tratar el insomnio.
- El control de la agitación implica por lo general el uso de dosis bajas de antipsicóticos atípicos, pero en investigaciones recientes se ha cuestionado la eficacia de este enfoque; además, todos los antipsicóticos tienen advertencias de que incrementan el riesgo de complicaciones cardiovasculares y muerte en los ancianos y deben utilizarse con precaución.
- Las libretas 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. Al final los pacientes deben dejar de manejar. Es común el agotamiento del cuidador; quizá sea necesario ingresar al paciente a un hogar de asistencia. Los grupos de apoyo locales y nacionales (*Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) constituyen recursos valiosos.

OTRAS CAUSAS DE LA DEMENCIA

Demencia vascular

Por lo regular sigue un patrón de múltiples episodios de tipo apopléjico (demencia multiinfarto) o enfermedad difusa de la sustancia blanca (leucoaraiosis, encefalopatía arterioesclerótica subcortical y enfermedad de Binswanger) (fig. 194-1). A diferencia de la enfermedad de Alzheimer, pueden manifestarse al inicio signos neurológicos focalizados (p. ej., hemiparesia). El tratamiento se enfoca en las causas subyacentes de la aterosclerosis.

Demencia frontotemporal

Muchas veces empieza en las décadas quinta a séptima; en este grupo de edades es casi tan prevalente como la enfermedad de Alzheimer. A diferencia de esta última, los síntomas conductuales predominan en los estadios tempranos de la FTD. Heterogénea en extremo, se presenta con combinaciones de desinhibición, demencia, apraxia, parkinsonismo y enfermedad de motoneurona. Puede ser esporádica o hereditaria; algunos casos familiares se deben a mutación de los genes tau o de 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.

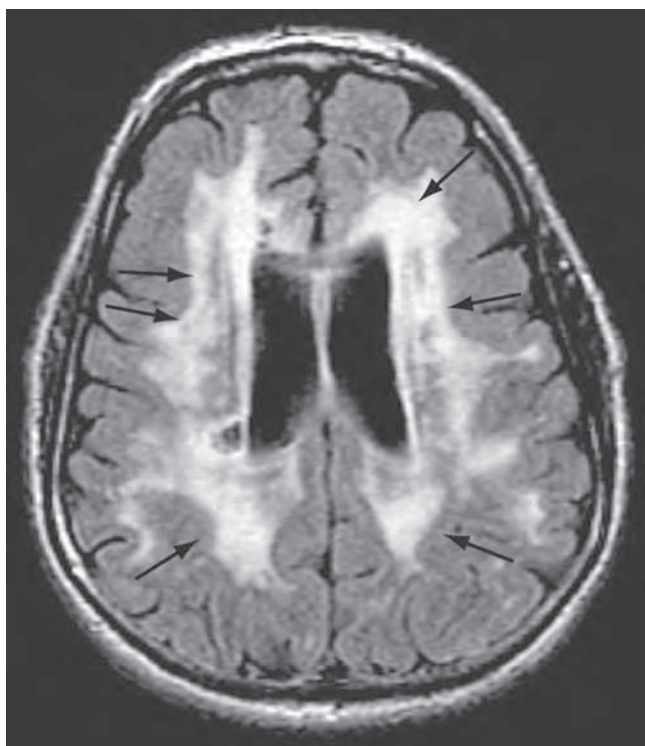


FIGURA 194-1 Enfermedad difusa de la sustancia blanca (enfermedad de Binswanger). La imagen de resonancia magnética axial ponderada en T2 a través de los ventrículos laterales revela múltiples zonas de gran intensidad de señal anormal que afecta a la sustancia blanca periventricular, al igual que a la corona radiante y 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.

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; si ocurre posterior a un diagnóstico establecido de enfermedad de Parkinson, muchos usan el término demencia por enfermedad de Parkinson (PDD). Los cuerpos de Lewy son inclusiones citoplásmicas intraneuronales. Los compuestos de anticolinesterasa aportan a menudo significativos beneficios debido a un grave déficit colinérgico de DLB. También pueden ser útiles programas de ejercicio para maximizar la función motora, antidepresivos para tratar los síndromes depresivos y tal vez los antipsicóticos a dosis bajas para aliviar la psicosis.

Hidrocefalia normotensa (NPH)

Es poco frecuente; se presenta como un trastorno de la marcha (atáxica o apráxica), demencia e 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 demen-

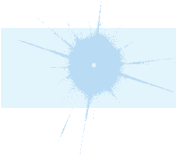
cia, incluida la enfermedad de Alzheimer; en términos históricos, muchos individuos tratados por hidrocefalia de presión normal han padecido otras demencias.

Enfermedad de Huntington

Se manifiesta por corea, alteraciones de la conducta y un trastorno frontal/ejecutivo ([cap. 59](#)). De manera característica, se inicia 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, además de asesoramiento genético. Se debe instituir tratamiento sintomático para los movimientos y las conductas; los SSRI ayudan a mejorar la depresión.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD)

Las enfermedades por priones como la de Creutzfeldt-Jakob son muy poco frecuentes (alrededor de un caso por millón). La CJD es un trastorno de rápida evolución que se manifiesta por demencia, signos corticales focalizados, rigidez y mioclonos; 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.

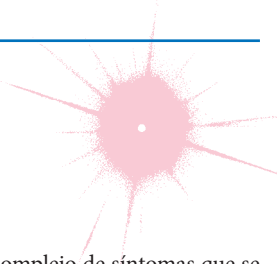


Para una revisión más detallada, véase Seeley WW, Miller BL: Demencia, cap. 371, p. 3300, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 195

Enfermedad de Parkinson

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS



Parkinsonismo es un término general usado para definir un complejo de síntomas que se manifiesta mediante bradicinesia (lentitud de movimientos voluntarios) con rigidez o temblor; tiene un amplio diagnóstico diferencial ([cuadro 195-1](#)). La *enfermedad de Parkinson* (PD) es el parkinsonismo idiopático sin signos de alteración neurológica más difundida. La enfermedad de Parkinson afecta a >1 millón de individuos en Estados Unidos. Las edades más frecuentes de inicio se encuentran en la séptima década de la vida; su curso es progresivo durante 10 a 25 años; hay temblores (“cuenta monedas” en las manos) en reposo (4 a 6 Hz). Es común la presentación con temblor confinado a una extremidad o un lado del cuerpo. Otros datos son: rigidez (“en rueda dentada”, aumento de la resistencia de tipo engrane que se presenta con los movimientos pasivos de la extremidad), bradicinesia, rostro inexpressivo, inmóvil (máscara facial) con disminución de la frecuencia del parpadeo, voz hipofónica, babeo, alteración de los movimientos alternantes rápidos, micrografía (escritura con letra pequeña), disminución de la oscilación del brazo y postura “encorvada” flexionada al caminar, marcha con arrastre de los pies, dificultad para

CUADRO 195-1 Diagnósticos diferenciales del parkinsonismo

Enfermedad de Parkinson	Parkinsonismos atípicos	Parkinsonismo secundario	Otros trastornos neurodegenerativos
Genética	Atrofia multiorgánica	Inducido por fármacos	Enfermedad de Wilson
Esporádica	Tipo cerebeloso (MSA-c)	Tumor	Enfermedad de Huntington
Demencia con cuerpos de Lewy	Tipo Parkinson (MSA-p)	Infección	Neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral
	Parálisis supranuclear progresiva	Vascular	
	Degeneración ganglionar corticobasal	Hidrocefalia normotensa	SCA 3 (ataxia espinocerebelosa)
	Demencia frontotemporal	Traumatismo	Ataxia y temblor de parkinsonismo relacionado con cromosoma X frágil
		Insuficiencia hepática	
		Toxinas (p. ej., monóxido de carbono, manganeso, MPTP, cianuro, hexano, metanol, disulfuro de carbono)	Enfermedad por priones Distonía-parkinsonismo (DYT3) Enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo

Abreviatura: MPTP, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

comenzar o detener la marcha, giro en bloque (necesidad de dar múltiples pasos para girarse), retropulsión (tendencia a caerse hacia atrás). Entre los aspectos no motores de la enfermedad de Parkinson figuran la depresión y la ansiedad, alteraciones cognitivas, trastornos del sueño, sensación de inquietud interna, pérdida del olfato (*anosmia*) y anomalías de la función autónoma. La fuerza muscular es normal, lo mismo que los reflejos tendinosos profundos y la valoración sensorial. El diagnóstico se basa en la historia clínica y la exploración física; los estudios de neuroimagen, el EEG y los análisis del líquido cefalorraquídeo son casi siempre normales para la edad.

■ FISIOPATOLOGÍA

La mayor parte de los casos de enfermedad de Parkinson ocurre de forma esporádica y tiene una causa desconocida. La degeneración de las neuronas de la *pars compacta* pigmentada de la sustancia negra en el mesencéfalo produce falta de impulsos dopaminérgicos hacia el cuerpo estriado y la acumulación de gránulos citoplásmicos de inclusión intraneural (cuerpos de Lewy). Se desconoce la causa de la muerte celular, pero puede deberse a la generación de radicales libres y al estrés oxidativo; aún no se ha determinado de forma concluyente un factor ambiental como causante de la enfermedad de Parkinson. Existen formas genéticas raras de parkinsonismo (~5% de los casos); las más comunes son las mutaciones en los genes de la sinucleína α o la parkina. La edad de inicio temprano

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 y puede representar hasta 1% de todos los casos esporádicos. Las mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa (GBA) se vinculan también con un riesgo incrementado de enfermedad de Parkinson idiopática.

■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El *parkinsonismo atípico* se refiere a un grupo de trastornos neurodegenerativos que se relacionan por lo regular con una neurodegeneración más extendida que la identificada en la enfermedad de Parkinson y que incluye atrofia de múltiples sistemas (MSA), parálisis supranuclear progresiva (PSP) y degeneración ganglionar corticobasal (CBGD). El parkinsonismo secundario puede vincularse con fármacos (neurolépticos, así como fármacos gastrointestinales como la metoclopramida, los cuales bloquean la dopamina), infección o exposición a toxinas como el monóxido de carbono o el manganeso. En el **cuadro 195-2** se muestran algunos rasgos que sugieren que el parkinsonismo puede deberse a una alteración distinta de la enfermedad de Parkinson.

CUADRO 195-2 Características que sugieren diagnósticos distintos de la enfermedad de Parkinson

Síntomas/signos	Diagnóstico alternativo a considerar
Antecedentes	
Deterioro temprano del habla y la marcha	Parkinsonismo atípico
Exposición a neurolépticos	Parkinsonismo inducido por fármacos
Inicio antes de los 40 años de edad	Forma genética de PD
Hepatopatía	Enfermedad de Wilson, degeneración hepatolenticular distinta de la de Wilson
Alucinaciones tempranas	Demencia con cuerpos de Lewy
Diplopía	PSP
Respuesta escasa o nula a una prueba con levodopa	Parkinsonismo atípico o secundario
Exploración física	
Demencia como primer síntoma	Demencia con cuerpos de Lewy
Hipotensión ortostática prominente	MSA-p
Signos cerebelosos notorios	MSA-c
Incapacidad para mirar hacia abajo	PSP
Temblor postural simétrico de alta frecuencia (8 a 10 Hz) con un componente cinético notorio	Temblor esencial

Abreviaturas: MSA-c, atrofia de múltiples sistemas de tipo cerebeloso; MSA-p, atrofia de múltiples sistemas de tipo Parkinson; PSP, parálisis supranuclear progresiva.

TRATAMIENTO Enfermedad de Parkinson (véanse [fig. 195-1](#), [cuadro 195-3](#))

Los objetivos son mantener las funciones y evitar complicaciones inducidas por fármacos; el tratamiento se instituye cuando los síntomas interfieran con la calidad de vida. La bradicinesia, el temblor, la rigidez y la postura anormal responden en los estadios tempranos; los síntomas cognitivos, la hipofonía, la disfunción autonómica y las dificultades de equilibrio tienen una respuesta pobre.

LEVODOPA

- Se administra de manera sistemática en combinación con un inhibidor de la descarboxilasa para evitar su metabolismo periférico hasta dopamina y el desarrollo de náusea y vómito. En Estados Unidos, la levodopa se combina con carbidopa.
- La levodopa está también disponible en formulaciones de liberación controlada y en combinación con un inhibidor de la COMT (véase más adelante).
- La levodopa es aún el tratamiento sintomático más efectivo para la enfermedad de Parkinson y debe dudarse del diagnóstico si no hay respuesta a la medicación a pesar de una prueba adecuada.
- Los efectos secundarios incluyen náusea, vómito e hipotensión ortostática, que pueden deberse a una dosificación gradual.
- Las complicaciones motoras inducidas por levodopa consisten en fluctuaciones en la respuesta motora y movimientos involuntarios conocidos como discinesias.
- Cuando los pacientes toman de manera inicial el fármaco, los beneficios son prolongados; con el tratamiento continuado, la duración del beneficio que sigue a una dosis individual se torna progresivamente más breve (“efecto de desgaste”).

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

- Es un grupo diverso de fármacos que actúan de modo directo sobre los receptores de dopamina. Las más de las veces se utilizan agonistas de dopamina distintos de la ergotamina de segunda generación (p. ej., pramipexol, ropinirol, rotigotina).
- Comparados con la levodopa, los agonistas de dopamina actúan en forma más extendida y producen así una estimulación más uniforme de los receptores de dopamina; respecto de la levodopa, son menos proclives a inducir discinesias.
- Son efectivos como agentes monoterapéuticos y como adyuvantes en el tratamiento de carbidopa/levodopa.
- Los efectos secundarios incluyen náusea, vómito e hipotensión postural. Las alucinaciones y el deterioro cognitivo son más comunes en comparación con la levodopa, de tal modo que exigen cautela en los individuos mayores de 70 años.
- En fecha reciente se ha reconocido que los agonistas de la dopamina se vinculan con trastornos de control de impulsos, incluidos el juego patológico, la hipersexualidad y la ingestión y la compra compulsivas.

INHIBIDORES DE LA MAO-B

- Bloquean el metabolismo central de la dopamina y aumentan las concentraciones sinápticas del neurotransmisor; por lo general son seguros y se toleran bien.
- Proporcionan beneficios antiparkinsonianos menores cuando se usan como monoterapia en la etapa temprana.
- Investigaciones recientes han estudiado si estos fármacos pueden alterar el curso de la enfermedad; sin embargo, su importancia a largo plazo es imprecisa.

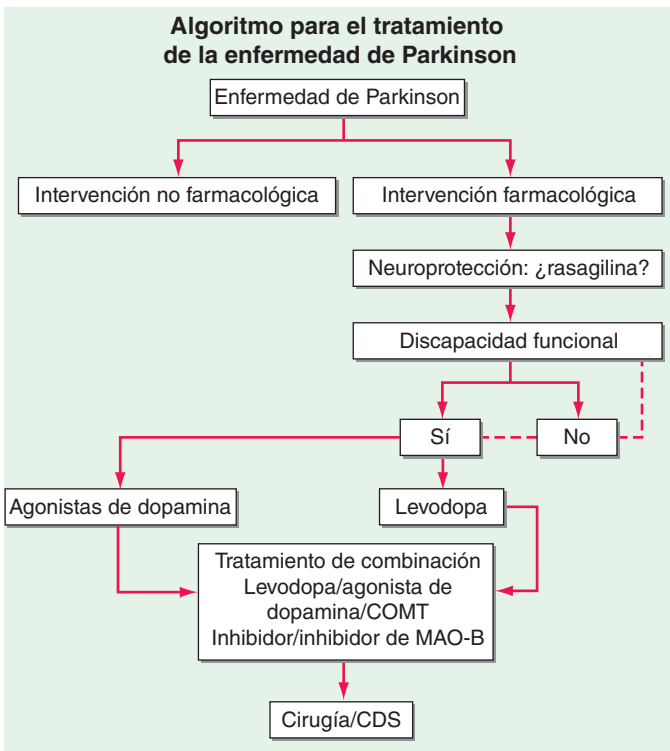


FIGURA 195-1 Opciones terapéuticas para el control de la enfermedad de Parkinson. Los puntos de decisión incluyen:

- Introducción de un tratamiento neuroprotector: no se ha determinado que algún fármaco tenga aprobación actual para neuroprotección o modificación de la enfermedad, pero hay varios compuestos que tienen este potencial, según algunos estudios de laboratorio y estudios clínicos preliminares (p. ej., rasagilina, 1 mg/d; coenzima Q10 1 200 mg/d; así como los agonistas de la dopamina, ropinirol y pramipexol).
- Cuándo iniciar el tratamiento sintomático: por lo regular se inicia un tratamiento en el momento del diagnóstico o en fase temprana en el curso de la enfermedad porque los pacientes pueden tener alguna discapacidad incluso en un estadio temprano, y existe la posibilidad de que el tratamiento temprano pueda preservar mecanismos compensatorios benéficos; sin embargo, algunos expertos recomiendan esperar hasta que haya discapacidad funcional antes de instituir el tratamiento.
- Qué tratamiento iniciar: muchos expertos se hallan a favor de empezar con un inhibidor de la MAO-B en pacientes con afección leve, debido a su potencial efecto modificador de la enfermedad; agonistas de dopamina para pacientes más jóvenes con discapacidad funcional significativa, para reducir el riesgo de complicaciones motoras; y levodopa para personas con enfermedad más avanzada, ancianos o individuos que muestran deterioro cognitivo.
- Control de complicaciones motoras: las complicaciones motoras se controlan de forma característica con tratamiento combinado para tratar y reducir la discinesia y mejorar el tiempo de “encendido”. Cuando los tratamientos médicos no pueden proporcionar un control satisfactorio, se pueden considerar los tratamientos quirúrgicos.
- Métodos no farmacológicos: se deben considerar intervenciones como el ejercicio, la educación y el apoyo a través de todo el curso de la enfermedad. (Adaptada a partir de CW Olanow et al: *Neurology* 72:S1, 2009.)

CUADRO 195-3 Fármacos administrados con frecuencia para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson*

Fármaco	Dosis disponibles	Dosis típicas
Levodopa*		
Carbidopa/levodopa	10/100, 25/100, 25/250	200 a 1 000 mg levodopa/d, 2 a 4 veces/d
Benserazida/levodopa	25/100, 50/200	
Carbidopa/levodopa CR	25/100, 50/200	
Benserazida/levodopa MDS	25/200, 25/250	
Parcopa	10/100, 25/100, 25/250	
Carbidopa/levodopa/ entacopona	12.5/50/200, 18.75/75/200, 25/100/200, 31.25/125/200, 37.5/150/200, 50/200/200	
Agonistas de la dopamina		
Pramipexol	0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5 mg	0.25 a 1.0 mg cada 8 h
Pramipexol ER	0.375, 0.75, 1.5, 3.0, 4.5 mg	1 a 3 mg/d
Ropinirol	0.25, 0.5, 1.0, 3.0 mg	6 a 24 mg/d
Ropinirol XL	2, 4, 6, 8 mg	6 a 24 mg/d
Parche de rotigotina	Parches de 2, 4, 6 mg	4 a 10 mg/d
Apomorfina SC		2 a 8 mg
Inhibidores de la COMT		
Entacopona	200 mg	200 mg con cada dosis de levodopa
Tolcapona	100, 200 mg	100 a 200 mg cada 8 h
Inhibidores de la MAO-B		
Selegilina	5 mg	5 mg cada 12 h
Rasagilina	0.5, 1.0 mg	1.0 mg cada mañana

* El tratamiento debe individualizarse. En general, los fármacos deben iniciarse con dosis bajas y ajustarse luego a la dosis óptima.

Nota: los fármacos no deben suspenderse en forma repentina, sino disminuirse o interrumpirse de manera gradual, según sea apropiado.

Abreviaturas: COMT, catecol-*O*-metiltransferasa; MAO-B, monoaminooxidasa tipo B.

INHIBIDORES DE COMT

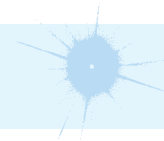
- Cuando se administra la levodopa con un inhibidor de la descarboxilasa, se metaboliza sobre todo por acción de la COMT; los inhibidores de la COMT aumentan la semivida de eliminación de la levodopa y mejoran su disponibilidad en el cerebro.
- Combinar la levodopa con un inhibidor de la COMT reduce el tiempo de desgaste.

OTROS TRATAMIENTOS MÉDICOS

- Los anticolinérgicos (trihexifenidilo, benztropina) tienen su mayor efecto clínico sobre los temblores. Su uso en ancianos es limitado debido a su propensión a inducir disfunción urinaria, glaucoma y en particular deterioro cognitivo.
- Se desconoce el mecanismo de acción de la amantadina; es un bloqueador del NMDA; se usa con mucha frecuencia como antidiscinésico en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. Los efectos secundarios incluyen *livedo reticularis*, aumento de peso y deterioro de la función cognitiva; debe discontinuarse con lentitud, dado que los pacientes pueden experimentar síntomas de abstinencia.

TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS

- En casos resistentes se debe considerar el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson.
- El uso de ablación (p. ej., palidotomía o talamotomía) ha disminuido en gran medida desde la introducción de la estimulación cerebral profunda (DBS) del núcleo subtalámico (STN) o segmento interno del globo pálido (GPi).
- La DBS está indicada sobre todo para pacientes que sufren discapacidad resultante de complicaciones motoras inducidas por la levodopa; el procedimiento es profundamente benéfico para muchos pacientes.
- Las contraindicaciones para la cirugía incluyen enfermedad de Parkinson atípica, deterioro cognitivo, enfermedad psiquiátrica mayor, comorbilidades médicas sustanciales y edad avanzada (un factor relativo).
- Se hallan bajo investigación procedimientos quirúrgicos experimentales que incluyen tratamientos celulares, genoterapias y factores tróficos.



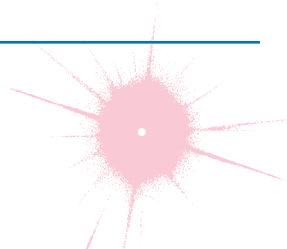
Para una revisión más detallada, véase Olanow CW, Schapira AHV: Enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento, cap. 372, p. 3317, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 196

Trastornos atáxicos

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas pueden incluir problemas de la marcha, visión borrosa debida a nistagmo, disartria (“arrastrada”), discoordinación de manos, temblor de intención (es decir, con el movimiento). *Diagnóstico diferencial*: la marcha inestable relacionada con vértigo debido a enfermedad del nervio vestibular o laberíntica puede asemejarse a la inesta-



bilidad de la marcha que se presenta en las enfermedades cerebelosas, pero produce una sensación de movimiento, desvanecimiento o mareo. Las alteraciones sensoriales también pueden simular enfermedades cerebelosas; en la ataxia sensorial, el desequilibrio se agrava de forma considerable cuando se eliminan los estímulos visuales (signo de Romberg). Rara vez la debilidad en la parte proximal de ambas piernas simula ataxia cerebelosa.

**ESTUDIO DEL
PACIENTE****Ataxia**

Las causas se agrupan mejor al determinar si la ataxia es simétrica o focalizada y de acuerdo con la evolución (**cuadro 196-1**). También es importante distinguir si la ataxia se presenta en forma aislada o como parte de un trastorno neurológico de múltiples sistemas. La ataxia simétrica aguda se debe casi siempre a fármacos, toxinas, infecciones virales o 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). Una ataxia progresiva mediada por factores inmunitarios se relaciona con anticuerpos antigliadina; la biopsia del intestino delgado puede revelar atrofia vellosa debida a enteropatía por gluten. Se han vinculado concentraciones elevadas séricas de anticuerpos contra descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) con un síndrome atáxico progresivo que afecta el habla y la marcha. 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, enfermedad de Hodgkin) u opsoclono-mioclono (neuroblastoma, mama y pulmón).

La ataxia unilateral indica una lesión focalizada en el hemisferio cerebeloso ipsilateral o sus conexiones. Una causa importante de la ataxia unilateral aguda es la apoplejía. El efecto de masa de la hemorragia cerebelosa o el edema por el infarto cerebeloso puede comprimir estructuras del tronco encefálico y producir alteraciones en la conciencia y signos protuberanciales ipsolaterales (pupilas pequeñas, parálisis del sexto o séptimo nervios); 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 (véase el cuadro 373-2, p. 3337-3340, en Harrison, Principios de medicina interna, 18ª ed). La ataxia de Friedreich es la más común; es autosómica recesiva y 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 la posición, miocardiopatía, dedos en martillo y escoliosis; se vincula con una repetición expandida de trinucleótido en el intrón del gen que codifica la frataxina; una segunda forma de ataxia hereditaria se relaciona con el síndrome de deficiencia de vitamina E determinado de forma genética. Las ataxias con patrón de herencia dominante más comunes son la ataxia espinocerebelosa (SCA)1 (atrofia olivopontocerebelosa; gen de la "ataxina-1") (**fig. 196-1**), la SCA2 (ataxina-2; pacientes originarios de Cuba e India) y la SCA3 (enfermedad de Machado-Joseph); todas ellas pueden manifestarse en la forma de ataxia con signos del tronco encefálico o extrapiramidales; la SCA3 también puede manifestarse por distonía o amiotrofia; los genes para cada trastorno contienen repeticiones inestables de trinucleótido en la región codificadora.

CUADRO 196-1 Causas de la ataxia cerebelosa

Signos simétricos y progresivos			Signos cerebelosos focalizados e ipsolaterales		
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, fenitoína y barbitúricos (anteecedente positivo y detección toxicológica)	Intoxicación: mercurio, solventes, gasolina, pegamento; quimioterapéuticos citotóxicos, fármacos de hemoterapia	Síndrome paraneoplásico Síndrome de anticuerpo anti-gliadina	Vascular: infarto cerebeloso, hemorragia o hematoma subdural Infeccioso: absceso cerebeloso (lesión por efecto de masa en la MRI/CT, antecedente que sustenta una lesión)	Neoplásicas: glioma cerebeloso o tumor metastásico (positivo para neoplasia en MRI/CT) Desmielinizantes: esclerosis múltiple (antecedentes, LCR e MRI son consistentes) 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 (lesión estable en MRI/CT de varios meses de antigüedad) Lesión congénita: malformaciones de Chiari o Dandy-Walker (malformación observada en la MRI/CT)
Cerebelitis vírica aguda (LCR que sustenta una infección vírica aguda)	Alcohólico-nutricional (deficiencia de vitaminas B ₁ y B ₁₂) Borreliosis de Lyme	Hipotiroidismo Enfermedades hereditarias Tabes dorsal (sífilis terciaria)			
Síndrome posinfección		Toxicidad de la fenitoína Amiodarona			

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; CT, tomografía computarizada; MRI, imágenes por resonancia magnética.

- Se deben administrar vitaminas B₁, B₁₂ y E a los pacientes con concentraciones deficientes.
- Los efectos nocivos de la fenitoína y el alcohol sobre el cerebelo son bien conocidos y tales exposiciones deben evitarse en los pacientes con ataxia de cualquier causa.
- No hay tratamiento comprobado para ninguna de las ataxias autosómicas dominantes. Es importante el asesoramiento familiar y genético.
- Hay evidencia preliminar 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.
- La hemorragia cerebelosa y otras lesiones de efecto de masa de la fosa posterior pueden necesitar tratamiento quirúrgico de urgencia para evitar la compresión letal del tronco encefálico.



Para una revisión más detallada, véase Rosenberg RN: Ataxias, cap. 373, p. 3335, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 197

Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora



La esclerosis lateral amiotrófica (ALS) es la forma más común de enfermedad progresiva de neurona motora ([cuadro 197-1](#)). La ALS es efecto de la degeneración de las neuronas motoras en todos los planos 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 se hereda como un trastorno autosómico dominante.

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aparece casi siempre a mitad de la vida y la mayor parte de los casos evoluciona hasta la muerte en un lapso de tres a cinco años. En la mayoría de las sociedades se observa una incidencia de 1 a 3 por cada 100 000 y una prevalencia de 3 a 5 por cada 100 000. El cuadro clínico es variable y depende de que las neuronas motoras superiores o las inferiores estén 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 manos y 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 afectación 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 origina dificultades en la articulación de palabras (disartria), la fonación y la deglución. La debilidad de los músculos respiratorios lleva a la

CUADRO 197-1 Enfermedades esporádicas de la neurona motora

Crónicas	Entidad
Neuronas motoras superiores e inferiores	Esclerosis lateral amiotrófica
Predominantemente neuronas motoras superiores	Esclerosis lateral primaria
Predominantemente neuronas motoras inferiores	Neuropatía motora multifocalizada con bloqueo de la conducción Neuropatía motora con paraproteïnemia o cáncer Neuropatías periféricas predominantemente motoras
Otras	
Relacionadas con otros trastornos neurodegenerativos	
Trastornos secundarios de la neurona motora (cuadro 197-2)	
Agudas	
Poliomielitis	
Herpes zoster	
Virus coxsackie	

insuficiencia respiratoria. Las características adicionales que distinguen a la ALS son la falta de alteraciones sensoriales, la parálisis pseudobulbar (p. ej., risa involuntaria y llanto) y una función intestinal o vesical conservada. La demencia no es un componente de la ALS esporádica; en algunas familias, la ALS es cohereditaria, con demencia frontotemporal caracterizada por anomalías conductuales debidas a disfunción del lóbulo frontal.

■ FISIOPATOLOGÍA

El dato patológico distintivo es la muerte de las neuronas motoras inferiores (que constan de las células del asta anterior en la médula espinal y sus homólogos del tronco encefálico que inervan los músculos bulbares) y de las neuronas motoras superiores o corticoespinales (que se originan en la quinta capa de la corteza motora y que descienden por la vía piramidal para hacer sinapsis con las neuronas motoras inferiores). Aunque al principio la ALS puede implicar tan sólo una pérdida selectiva de la función de las neuronas motoras superiores o inferiores, al final ocasiona la pérdida progresiva de las dos; la falta de afectación clara de los dos tipos de neurona motora puede invalidar 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., CK).

Varios tipos de trastornos secundarios de las neuronas motoras que se asemejan a la ALS son tratables (cuadro 197-2). Por lo tanto, a todos los pacientes se los somete a 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 la columna cervical. Cuando la afectación

CUADRO 197-2 Etiología de los trastornos de las neuronas motoras

Categoría diagnóstica	Estudios
Lesiones estructurales	MRI de la cabeza (incluido el agujero occipital y la columna cervical)
Tumores parasagitales o del agujero occipital	
Espondilosis cervical	
Malformación de Chiari o fístula en el encéfalo o la médula espinal	
Malformación arteriovenosa de la médula espinal	
Infecciones	Análisis y cultivo del LCR
Bacterianas: tétanos y borreliosis de Lyme	Título de Lyme
Virales: poliomiелitis y herpes zoster	Anticuerpos antivirales
Retrovirales: mielopatía	Títulos de HTLV-1
Intoxicaciones y agentes físicos	Orina de 24 h para metales pesados
Toxinas: plomo, aluminio y otros	Concentración de plomo sérico
Fármacos: estricnina y fenitoína	
Choque eléctrico y radiación por rayos X	
Mecanismos inmunitarios	Biometría hemática completa ^a
Discrasias de células plasmáticas	Velocidad de eritrosedimentación ^a
Poliradiculopatía autoinmunitaria	Proteína total ^a
Neuropatía motora con bloqueo de la conducción	Anticuerpos anti-GM1 ^a
Paraneoplásicas	Anticuerpo anti-Hu
Paracarcinomas	MRI y biopsia de médula ósea
Metabólicas	Glucemia en ayuno ^a
Hipoglucemia	Química sanguínea sistemática, incluido el calcio ^a
Hiperparatiroidismo	PTH
Hipertiroidismo	Función tiroidea ^a
Deficiencia de folato, vitamina B ₁₂ , vitamina E	Concentraciones de vitamina B ₁₂ , vitamina E y folato ^a
Deficiencia de cobre, zinc	Zinc y cobre séricos ^a
Absorción deficiente	Grasa en heces de 24 h, caroteno y tiempo de protrombina
Disfunción mitocondrial	Lactato, piruvato y amoníaco en ayuno
	Considerarse análisis de mtDNA
Hiperlipidemia	Electroforesis de lípidos
Hiperglicinuria	Aminoácidos en orina y suero
	Aminoácidos en el LCR
Trastornos hereditarios	DNA de leucocitos para análisis mutacional

(continúa)

CUADRO 197-2 Etiología de los trastornos de las neuronas motoras (*Continuación*)

Categoría diagnóstica	Estudios
Superóxido dismutasa	
TDP43	
FUS/TLS	
Defecto en el receptor de andrógeno (enfermedad de Kennedy)	
Deficiencia de hexosaminidasa	
Deficiencia infantil de glucosidasa α (enfermedad de Pompe)	

^a Denota estudios que deben obtenerse en todos los casos.

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; FUS/TLS, fusionado en sarcoma/translocado en liposarcoma; HTLV-1, virus linfotrópico de linfocito T humano; PTH, hormona paratiroidea.

está restringida sólo a las neuronas motoras inferiores, otra entidad importante es la neuropatía motora multifocalizada con bloqueo de la conducción (MMCB). Una neuropatía axonal motriz inferior y difusa que simula la ALS se relaciona algunas veces 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 neuropatía axonal de la neurona motora inferior, de manera característica con dolor intenso en la extremidad proximal y pleocitosis en el LCR. Otros trastornos tratables que se asemejan en ocasiones a la ALS son la intoxicación crónica por plomo y la tirotoxicosis.

Los estudios de funcionamiento pulmonar ayudan al tratamiento de la ventilación. La valoración de la deglución identifica a los pacientes susceptibles de 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.

TRATAMIENTO Esclerosis lateral amiotrófica

- No existe un tratamiento que detenga el proceso patológico subyacente en la ALS.
- El fármaco riluzol produce una prolongación moderada de la supervivencia; en un estudio, las tasas de supervivencia con riluzol (100 mg/d) a los 18 meses fueron similares a las obtenidas con placebo a los 15 meses. Puede actuar al disminuir la liberación de glutamato y por tanto la muerte neuronal excitotóxica. Los efectos secundarios del riluzol incluyen náusea, mareo, pérdida de peso y elevación de las enzimas hepáticas.
- En la actualidad se realizan estudios clínicos de varios tratamientos para ALS, incluidos ceftriaxona, pramipexol y tamoxifeno; intervenciones como los oligonucleótidos no codificantes que disminuyen la expresión de la proteína mutante SOD1 se hallan bajo investigación contra ALS mediada por SOD1.
- Diversos sistemas de rehabilitación ayudan en grado considerable 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 de largo plazo mediante una traqueostomía,

el respirador con presión positiva por la boca o la nariz suministra 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.

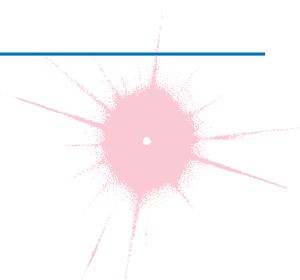
- Cuando la enfermedad bulbar impide la masticación y la deglución normales, la gastrostomía es útil para restaurar la nutrición y la hidratación normales.
- Los sintetizadores del lenguaje pueden facilitar el habla cuando hay una parálisis bulbar avanzada.
- La *Muscular Dystrophy Association* (www.mdausa.org) y la *Amyotrophic Lateral Sclerosis Association* (www.alsa.org) ofrecen información sobre la ALS en Internet.



Para una revisión más detallada, véase Brown RH Jr: Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora, cap. 374, p. 3345, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 198

Trastornos del sistema nervioso autónomo



El sistema nervioso autónomo (SNA) (fig. 198-1) inerva todo el neuroeje y se distribuye en todos los órganos y sistemas. Regula la presión arterial (BP), la frecuencia cardíaca, el sueño y la función vesical e intestinal. Opera de manera automática, de tal modo que su importancia esencial se reconoce sólo cuando se altera su función y ello produce una disautonomía.

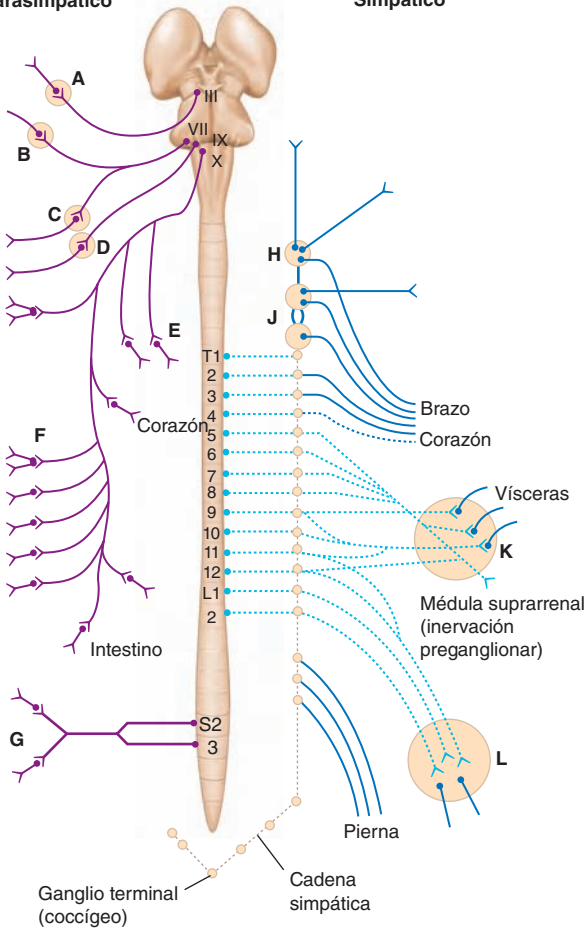
En el cuadro 198-1 se resumen las características fundamentales del SNA. Las respuestas a la activación simpática o parasimpática tienen a menudo efectos opuestos; la activación parcial de los dos sistemas permite la integración simultánea de múltiples funciones del organismo.

Se deben considerar los trastornos de la función autónoma en el diagnóstico diferencial de los pacientes con hipotensión ortostática inexplicable, disfunción del sueño, impotencia, disfunción vesical (polaquiuria, tenesmo urinario o incontinencia), diarrea, estreñimiento, síntomas gastrointestinales superiores (distensión abdominal, náusea, vómito de alimentos no recientes), alteraciones del lagrimeo o anomalías de 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 de la presión arterial altera el riego sanguíneo cerebral (cap. 56). Otras manifestaciones de alteración en los barorreflejos son la hipertensión en decúbito dorsal, una frecuencia cardíaca fija independientemente de la postura, hipotensión posprandial y una presión arterial nocturna en exceso elevada. Muchos pacientes con hipotensión ortostática tienen un diagnóstico precedente

Parasimpático

Simpático



Sistema parasimpático
de pares craneales III, VII,
IX, X y 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
desde 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 Ganglio celíaco y otros ganglios abdominales
- L Ganglios simpáticos abdominales inferiores

FIGURA 198-1 Representación esquemática del sistema nervioso autónomo. (Tomada de M. Moskowitz: *Clin Endocrinol Metab* 6:745, 1977.)

CUADRO 198-1 Consecuencias funcionales de la activación normal del SNA

	Simpáticas	Parasimpáticas
Frecuencia cardíaca	Aumentada	Disminuida
Presión arterial	Aumentada	Levemente reducida
Vejiga	Hipertonía del esfínter	Micción (disminución del tono)
Motilidad intestinal	Disminución de la motilidad	Aumentada
Pulmón	Broncodilatación	Broncoconstricción
Glándulas sudoríparas	Transpiración	—
Pupilas	Dilatación	Constricción
Glándulas suprarrenales	Liberación de catecolaminas	—
Función sexual	Eyacuación, orgasmo	Erección
Glándulas lagrimales	—	Lagrimo
Glándulas parótidas	—	Salivación

de hipertensión. Las causas más comunes de hipotensión ortostática no son de origen neurológico y deben distinguirse de las causas neurógenas.

**ESTUDIO DEL
PACIENTE****Trastornos 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 fármacos que pueden ocasionar hipertensión ortostática (p. ej., diuréticos, antihipertensivos, antidepresivos, fenotiazinas, etanol, narcóticos, insulina, agonistas de la dopamina, barbitúricos y antagonistas de los conductos de calcio); la hipotensión ortostática desencadenada por fármacos también puede ser el primer signo de un trastorno autónomo subyacente. Es posible que la historia clínica del paciente revele una causa oculta de los síntomas (p. ej., diabetes, enfermedad de Parkinson) o mecanismos adicionales específicos (p. ej., insuficiencia del bombeo cardíaco y disminución del volumen intravascular). Es necesario investigar 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 decúbito dorsal y de pie, lo mismo que de la presión arterial. La hipotensión ortostática se define como un descenso persistente de la presión arterial sistólica (≥ 20 mmHg) o la diastólica (≥ 10 mmHg) en los primeros 3 min después de ponerse de pie. En la hipotensión ortostática por causas no neurógenas (como la hipovolemia), el descenso de la presión arterial se acompaña de un incremento compensador de la frecuencia cardíaca >15 latidos/min. Un dato clave con respecto a la hipotensión ortostática neurógena es su agravamiento o inducción 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), valoración de pares craneales (alteración de la mirada hacia abajo en la parálisis supranuclear progresiva), pupilas (de Horner o Adie), tono motor (enfermedad de Parkinson) y prueba sensitiva (polineuropatía). En los individuos que no tienen un diagnóstico inicial claro, las valoraciones y los estudios de laboratorio de seguimiento durante uno a dos años pueden revelar la causa subyacente.

Pruebas del sistema autónomo: las pruebas de la función autónoma son útiles cuando los antecedentes y los datos de la exploración física no son concluyentes; también lo son para detectar afecciones subclínicas o para seguir el curso de un trastorno autónomo. Las variaciones de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda constituyen un indicador de la función vagal. La maniobra de Valsalva valora los cambios de la frecuencia cardíaca y la presión arterial mientras se mantiene una presión espiratoria constante de 40 mmHg durante 15 s. El índice de Valsalva es la frecuencia cardíaca máxima durante la maniobra dividida entre la frecuencia cardíaca mínima después de realizar la maniobra; el índice refleja la función cardiovascular. Las determinaciones de la presión arterial latido a latido en el paciente en decúbito dorsal y en posición con la mesa inclinada a un ángulo de 70° e inclinada 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 padece 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 axónico 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 representa una medida cualitativa de la sudación en respuesta a una elevación estandarizada de la temperatura corporal. Para un análisis más completo de las pruebas de funcionamiento autónomo véase el [capítulo 375](#), Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

■ TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Los trastornos autónomos pueden presentarse con un gran número de alteraciones de los sistemas nerviosos central o periférico ([cuadro 198-2](#)). Las enfermedades del SNC pueden causar disfunción del SNA en múltiples puntos, entre ellos hipotálamo, tronco encefálico o médula espinal.

La *atrofia de múltiples sistemas* (MSA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que comprende insuficiencia autónoma (hipotensión ortostática o vejiga neurógena) 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 y en la demencia con cuerpos de Lewy.

La *lesión de la médula espinal* puede acompañarse de hiperreflexia autónoma que afecta el funcionamiento intestinal, vesical, sexual, termorregulador o cardiovascular. Si hay lesiones de la médula espinal por encima del nivel C6, se puede desencadenar una descarga autónoma notablemente intensificada (disreflexia autónoma) mediante 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. Pueden producirse peligrosos aumentos o también disminuciones de la temperatura corporal debido a la incapacidad para experimentar las manifestaciones sensoriales de la exposición al calor o al frío por debajo del nivel de la lesión.

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. 205](#)). La afectación autónoma en la *diabetes mellitus* comienza de manera característica alrededor de 10 años después de la presentación de la diabetes y evoluciona con lentitud. La neuropatía entérica diabética puede provocar gastroparesia,

CUADRO 198-2 Clasificación de los trastornos autónomos clínicos**I. Trastornos autónomos con afectación del cerebro****A. Relacionados con degeneración de múltiples sistemas**

1. Degeneración de múltiples sistemas: insuficiencia autónoma clínicamente manifiesta
 - a. Atrofia de múltiples sistemas (MSA)
 - b. Enfermedad de Parkinson con insuficiencia autónoma
 - c. Enfermedad difusa por cuerpos de Lewy (algunos casos)
2. Degeneración de múltiples sistemas: insuficiencia autónoma que no suele manifestarse en clínica
 - a. Enfermedad de Parkinson
 - b. Otros trastornos extrapiramidales (atrofias espinocerebelosas hereditarias, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, síndrome de Machado-Joseph, síndrome de temblor/ataxia frágil relacionado con cromosoma X [FXTAS])

B. No relacionados con degeneración de múltiples sistemas (trastornos focales del SNC)

1. Trastornos secundarios sobre todo a afectación de la corteza cerebral
 - a. Lesiones de la corteza frontal que producen incontinencia urinaria/intestinal
 - b. Convulsiones complejas parciales (lóbulo temporal o cíngulo anterior)
 - c. Infarto cerebral de la ínsula
2. Trastornos de los circuitos límbico y paralímbico
 - a. Síndrome de Shapiro (agenesia del cuerpo caloso, hiperhidrosis, hipotermia)
 - b. Convulsiones autónomas
 - c. Encefalitis límbica
3. Trastornos del hipotálamo
 - a. Síndrome de Wernicke-Korsakoff
 - b. Síndrome diencefálico
 - c. Síndrome neuroléptico maligno
 - d. Síndrome de serotonina
 - e. Insomnio familiar letal
 - f. Síndrome de hormona antidiurética (diabetes insípida, secreción inadecuada de ADH)
 - g. Alteraciones de la regulación de la temperatura (hipertermia, hipotermia)
 - h. Alteraciones de la función sexual
 - i. Alteraciones del apetito
 - j. Alteraciones de la BP/HR y la función gástrica
 - k. Síndrome de Horner
4. Trastornos del tronco encefálico y el cerebelo
 - a. Tumores de la fosa posterior
 - b. Siringobulbia y malformación de Arnold-Chiari

CUADRO 198-2 Clasificación de los trastornos autónomos clínicos (*Continuación*)

- c. Trastornos del control de la BP (hipertensión, hipotensión)
 - d. Arritmias cardíacas
 - e. Apnea del sueño central
 - f. Insuficiencia barorrefleja
 - g. Síndrome de Horner
 - h. Síndromes vertebrobasilar y de Wallenberg
 - i. Encefalitis del tronco encefálico
- II. Trastornos autónomos con afectación de la médula espinal
- A. Cuadriplejía traumática
 - B. Siringomielia
 - C. Degeneración combinada subaguda
 - D. Esclerosis múltiple y enfermedad de Devic
 - E. Esclerosis lateral amiotrófica
 - F. Tétanos
 - G. Síndrome del hombre rígido
 - H. Tumores de la médula espinal
- III. Neuropatías autónomas
- A. Neuropatías autónomas agudas/subagudas
 - 1. Ganglionopatía autónoma autoinmunitaria (AAG) subaguda
 - a. Neuropatía autónoma paraneoplásica subaguda
 - b. Síndrome de Guillain-Barré
 - c. Botulismo
 - d. Porfiria
 - e. Neuropatías autónomas provocadas por fármacos: estimulantes, abstención de fármacos, vasoconstrictores, vasodilatadores, antagonistas de receptores β , agonistas β
 - f. Neuropatías autónomas tóxicas
 - g. Neuropatía colinérgica subaguda
 - B. Neuropatías autónomas periféricas crónicas
 - 1. Neuropatía de fibras pequeñas distales
 - 2. Insuficiencia simpática y parasimpática combinada
 - a. Amiloide
 - b. Neuropatía autónoma diabética
 - c. Ganglionopatía autónoma autoinmunitaria (paraneoplásica e idiopática)
 - d. Neuropatía sensitiva con insuficiencia autónoma
 - e. Disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day)

(continúa)

CUADRO 198-2 Clasificación de los trastornos autónomos clínicos (*Continuación*)

- f. Deficiencia diabética, urémica o nutricional
- g. Disautonomía de la vejez
- 3. Trastornos de intolerancia ortostática reducida: síncope reflejo, POTS, relacionados con prolongada estancia en el lecho, vinculados con vuelo espacial, fatiga crónica

Abreviaturas: BP, presión arterial; HR, frecuencia cardíaca; POTS, síndrome de taquicardia ortostática postural.

náusea y vómito, desnutrición, aclorhidria e incontinencia intestinal. Asimismo, puede presentarse impotencia, incontinencia urinaria, alteraciones pupilares así como hipotensión ortostática. La prolongación del intervalo QT incrementa 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; otros síntomas notorios incluyen ansiedad, dolor abdominal, náusea y vómito. Las fluctuaciones de la presión arterial y las arritmias cardíacas pueden ser graves en el *síndrome de Guillain-Barré*. La *neuropatía autónoma autoinmunitaria* se manifiesta en la forma de 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 presentarse después de una infección viral; los anticuerpos séricos frente al receptor ganglionar de acetilcolina (A_3 AChR) son determinantes diagnósticos y algunos enfermos responden al parecer a la inmunoterapia. Pocos pacientes presentan *disautonomía* como un trastorno paraneoplásico (**cap. 84**). Existen cinco neuropatías sensoriales y autónomas hereditarias conocidas (*HSAN I-V*).

El *botulismo* produce visión borrosa, xerostomía, náusea, pupila arrefléctica o indolente, retención urinaria y estreñimiento. El *síndrome de taquicardia ortostática postural* (POTS) se manifiesta por síntomas de intolerancia ortostática (distinta de la hipotensión ortostática), que consisten en disnea, obnubilación e intolerancia al ejercicio, los cuales se acompañan de un aumento de la frecuencia cardíaca pero no de un descenso de 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 ocurre 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 es casi siempre eficaz.

■ SÍNDROME DE DOLOR REGIONAL COMPLEJO (DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA Y CAUSALGIA)

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 ni 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 sobreviene al principio en el territorio del nervio afectado, pero tarde o temprano puede difundirse fuera de la distribución del nervio.

- 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 de calcio, fenitoína, opioides y calcitonina.
- El bloqueo del ganglio estrellado es una técnica terapéutica cruenta que a menudo se emplea y proporciona alivio temporal del dolor, pero es incierta la eficacia de los bloqueos repetidos.

TRATAMIENTO

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 de calcio, los antidepresivos tricíclicos, la levodopa, el alcohol o la insulina.
- En el [cuadro 198-3](#) 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 minimiza los efectos de la hipertensión supina nocturna.
- Se evita el decúbito prolongado. 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 corrige la anemia, si es necesario, con eritropoyetina; el aumento del volumen intravascular que acompaña a la elevación del 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 puede 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 individuos responden mejor a una dosis decreciente (p. ej., 15 mg al despertarse, 10 mg al mediodía y 5 mg por la tarde). La midodrina no debe tomarse después de las 6 PM. Los efectos secundarios comprenden prurito, piloerección incómoda e hipertensión en posición supina.
- La piridostigmina mejora en apariencia la hipotensión ortostática sin agravar la hipertensión supina al mejorar la transmisión ganglionar (máxima en ortostasis, mínima en decúbito dorsal).
- La fludrocortisona (0.1 a 0.3 mg VO dos veces al día) reduce la hipotensión ortostática, pero agrava la hipertensión supina. Los pacientes susceptibles pueden presentar sobrecarga de líquido, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión supina o hipopotasemia.

CUADRO 198-3 Tratamiento inicial de la hipotensión ortostática

Educación al paciente: mecanismos y estresantes de la hipotensión ortostática
Proporcionar dieta con alto contenido de sal (10 a 20 g/día)
Ingestión de líquido abundante (2 L/día)
Elevar la cabecera de la cama 10 cm
Mantener los estímulos posturales
Aprender maniobras físicas para contrarrestarla
Usar prendas compresivas
Corregir la anemia

Para una revisión más detallada, véase Low PA, Engstrom JW: Trastornos del sistema nervioso autónomo, cap. 375, p. 3351, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 199

Neuralgia del trigémino, parálisis de Bell y otros trastornos de los pares craneales

Los trastornos de la visión y el movimiento ocular se describen en los [capítulos 58 y 63](#); el mareo y el vértigo en el [capítulo 57](#); y los trastornos auditivos en el [capítulo 63](#).

■ DOLOR O ADORMECIMIENTO FACIAL [NERVIO TRIGÉMINO (V)]

(Véase [fig. 199-1](#).)

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 en la madurez o la vejez. Por lo regular, el dolor se estimula 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. El inicio en adultos jóvenes o la afección bilateral plantean la posibilidad de una esclerosis múltiple ([cap. 202](#)).

TRATAMIENTO

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 no proporcionan casi nunca beneficio alguno adicional.

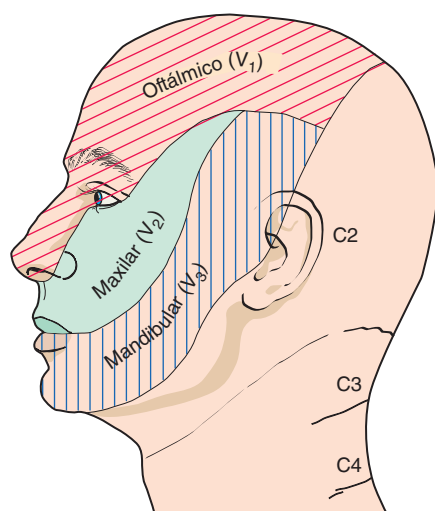


FIGURA 199-1 Las tres principales divisiones sensoriales del nervio trigémino constan de los nervios oftálmico, maxilar y mandibular.

- La oxcarbazepina (300 a 1 200 mg dos veces al día) es una alternativa con menos toxicidad para la médula ósea y tal vez con eficacia similar.
- Para los que no responden, se pueden intentar lamotrigina (400 mg/d) o fenitoína (300 a 400 mg/d).
- Cuando fracasan los fármacos, se puede intentar la descompresión microvascular quirúrgica para aliviar la presión sobre el par trigémino.
- Otras opciones incluyen la radiocirugía con bisturí de rayos y la rizotomía térmica por radiofrecuencia.

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 199-1**), entre ellas tumores de la fosa craneal media o el nervio trigémino, metástasis a la base del cráneo o lesiones en el seno cavernoso (que afectan a la primera y la segunda ramas del quinto par craneal) o la fisura orbitaria superior (que afecta a la primera división del quinto par craneal).

■ PARÁLISIS FACIAL [PAR FACIAL (VII)] (FIG. 199-2)

Se identifica 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 se halla en el conducto auditivo interno puede haber afectación de los nervios auditivo y vestibular; las lesiones protuberanciales afectan por lo general al VI par craneal (motor ocular externo) y a menudo a 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 al intentar mover un grupo en forma selectiva (*sincinesia*); espasmos hemifaciales o lagrimeo anormal cuando se activan los músculos faciales, por ejemplo al comer (*lágrimas de cocodrilo*).

CUADRO 199-1 Trastornos del nervio trigémino

Lesiones nucleares (tronco encefálico)

Esclerosis múltiple
Apoplejía
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 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

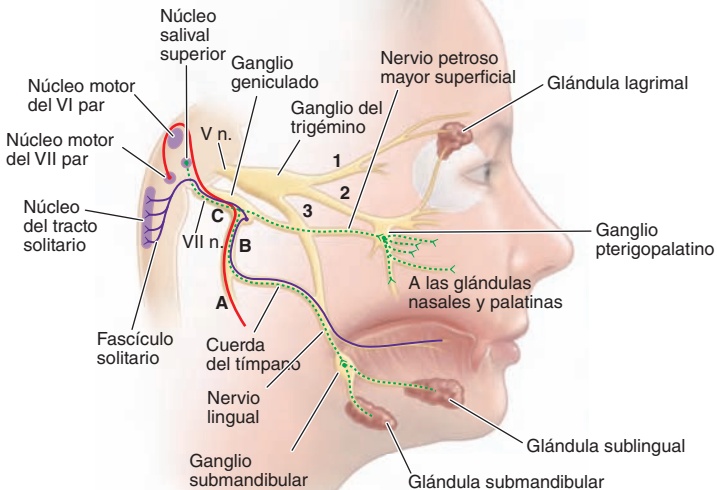


FIGURA 199-2 Nervio facial. A, B y C se refieren a lesiones del nervio facial en el agujero estilomastoideo, distal y proximal al ganglio geniculado, respectivamente. Las líneas verdes indican las fibras parasimpáticas, las líneas rojas señalan las fibras motoras y las líneas púrpura indican las fibras aferentes viscerales (gusto). (Adaptada de MB Carpenter: Core Text of Neuroanatomy, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1978.)

Parálisis de Bell

Es la forma más frecuente de parálisis facial idiopática; afecta a 1 de cada 60 personas durante el curso de la vida. Se relaciona con el virus del herpes simple tipo 1. Surge una debilidad que resulta máxima a las 48 h, algunas veces precedida por 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 en clínica 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 cuantificar la velocidad de eritrosedimentación, realizar pruebas para diabetes mellitus, título de anticuerpos de Lyme, concentraciones de enzima convertidora de angiotensina y estudio de imágenes torácicas para detectar posible sarcoidosis, punción lumbar para descartar síndrome de Guillain-Barré o estudios de resonancia magnética nuclear.

TRATAMIENTO Parálisis de Bell

- Hay que proteger el ojo con cinta de papel para deprimir el párpado superior durante el sueño y evitar la desecación de la córnea.
- El masaje al músculo debilitado también puede ayudar a mejorar los síntomas.
- La prednisona (60 a 80 mg/d durante cinco días, con reducción durante los cinco días siguientes) reduce ligeramente el periodo de recuperación y mejora el comportamiento funcional.
- En dos grandes estudios aleatorizados se encontró que no había beneficio adicional al aplicar valaciclovir o aciclovir, en comparación con el uso exclusivo de glucocorticoides.

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 comprimen a menudo 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., neuroma acústico, aneurisma de la arteria basilar o vaso anómalo que comprime el nervio) o como un trastorno idiopático. El *blefaroespasma* consiste en espasmos recidivantes involuntarios de los dos párpados, que por lo general se presentan en los ancianos y en ocasiones con espasmo facial concomitante; puede desaparecer en forma espontánea. El espasmo hemifacial o el blefaroespasma pueden tratarse mediante la inyección de toxina botulínica en el orbicular de los párpados.

■ OTROS TRASTORNOS DE LOS NERVIOS 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 de las vías olfativas centrales (pérdida neural). En el [cuadro 199-2](#) se resumen las causas de los trastornos olfativos; los más comunes, aparte del envejecimiento, son las infecciones respiratorias superiores graves, traumatismos cra-

CUADRO 199-2 Trastornos y alteraciones relacionados con una función olfativa afectada, determinada mediante pruebas olfativas

Alcoholismo	Insuficiencia suprarrenocortical
Alergias	Insuficiencia renal/enfermedad renal de estadio terminal
Anorexia nerviosa	Lepra
Apoplejía	Migraña
Ataxias	Narcolepsia con cataplexia
Ataxias degenerativas	Neoplasias craneales/nasales
Congénitos	Obesidad
Deficiencia de vitamina B ₁₂	Parálisis facial
Deficiencias nutricionales	Psicopatía
Degeneración del lóbulo frontotemporal	Psicosis de Korsakoff
Demencia multiinfarto	Radiación (terapéutica, craneal)
Diabetes	Rinosinusitis/poliposis
Disgenesia gonadal (síndrome de Turner)	Seudohipoparatiroidismo
Edad	Síndrome de ALS guamaniana/PD/demencia
Embarazo	Síndrome de Asperger
Encefalitis por herpes simple	Síndrome de Bardet-Biedl
Enfermedad de Alzheimer	Síndrome de Cushing
Enfermedad de Huntington	Síndrome de delección del cromosoma 22q11
Enfermedad de Lubag	Síndrome de Down
Enfermedad de Parkinson	Síndrome de Kallmann
Enfermedad de Pick	Síndrome de pierna inquieta
Enfermedad de Refsum	Síndrome de Sjögren
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Síndrome de Usher
Epilepsia	Tabaquismo
Esclerosis lateral amiotrófica	Temblor ortostático
Esclerosis múltiple	Trastorno afectivo estacional
Esquizofrenia	Trastorno de déficit de atención/hiperactividad
Exposición a sustancias químicas tóxicas	Trastorno de conducta de REM
Fármacos	Trastorno de estrés postraumático
Fibrosis quística	Trastorno de pánico
Hepatopatía	Trastorno obsesivo-compulsivo
Hipertrofia adenoidea	Traumatismo craneal
Hipotiroidismo	Yatrógeno
Infección por sida/VIH	
Infecciones respiratorias superiores	

neales y rinosinusitis crónica. Más de la mitad de los individuos de 65 a 80 años de edad padece disfunción olfativa que es idiopática (*presbiosmia*). Los pacientes presentan con frecuencia manifestaciones de pérdida del sentido del gusto, aun cuando sus umbrales al gusto puedan estar dentro de los límites normales.

TRATAMIENTO 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 restablecen por lo regular de forma satisfactoria el sentido del olfato.
- No hay algún tratamiento comprobado para la pérdida olfativa sensorineural; puede haber 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.
- Un estudio abierto informó que los pacientes con hiposmia pueden beneficiarse al aspirar aromas fuertes antes de acostarse y al despertar, cuando hacen esto durante varios meses.

Neuralgia del glossofaríngeo

Esta forma de neuralgia afecta al IX par craneal (glossofaríngeo) 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 vincula con parálisis de los nervios vago y espinal o accesorio).

TRATAMIENTO Neuralgia del glossofaríngeo

- El tratamiento farmacológico es similar al de la neuralgia del trigémino y la carbamazepina constituye casi siempre la primera opción.
- Si no da resultado la farmacoterapia, muchas veces resultan eficaces los procedimientos quirúrgicos (que incluyen descompresión microvascular, si es evidente la compresión vascular, o rizotomía de las fibras glossofaríngeas 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 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 es todavía idiopático.

En la parálisis laríngea, primero se determina el sitio de la lesión. Si es intramedular, suele haber otros signos del tronco encefálico o cerebelosos. Si es extramedular, los nervios glosofaríngeo (IX) y espinal o accesorio (XI) resultan a menudo afectados (síndrome del agujero yugular). Si es extracraneal en el espacio laterocondilar posterior o retroparotídeo, puede haber combinaciones de parálisis de los nervios 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 ocurre 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 y causa parálisis de los músculos esternocleidomastoideo y trapecio. Es más común la afectación en combinación con déficit de los nervios 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, pero puede ser recurrente en algunos casos.

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 o, más a menudo, enfermedad de la motoneurona. Las lesiones de las meninges basales y los huesos occipitales (platibasia, invaginación de los cóndilos occipitales, enfermedad de Paget) pueden comprimir al nervio en su trayecto extramedular o 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

Parálisis de múltiples nervios craneales

Primero se determina si el proceso se encuentra en el tronco encefálico o fuera de él. Las lesiones en la superficie del tronco encefálico tienden a afectar a los pares craneales adyacentes en forma sucesiva con tan sólo 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 traumatismo, infecciones localizadas que incluyen virus de varicela zoster, causas infecciosas y no infecciosas (sobre todo las carcinomatosas de meningitis; enfermedades granulomatosas como la de Wegener, enfermedad de Behçet, trastornos vasculares que incluyen los relacionados con diabetes, aneurismas saculares expansivos o tumores que se infiltran en planos locales. 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 la encefalopatía de Wernicke.

El *síndrome del seno cavernoso* (fig. 199-3) es casi siempre potencialmente letal. Por lo regular se manifiesta 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, una fuente cutánea en el rostro, 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. Por lo general, el síndrome de Tolosa-Hunt responde a los glucocorticoides.

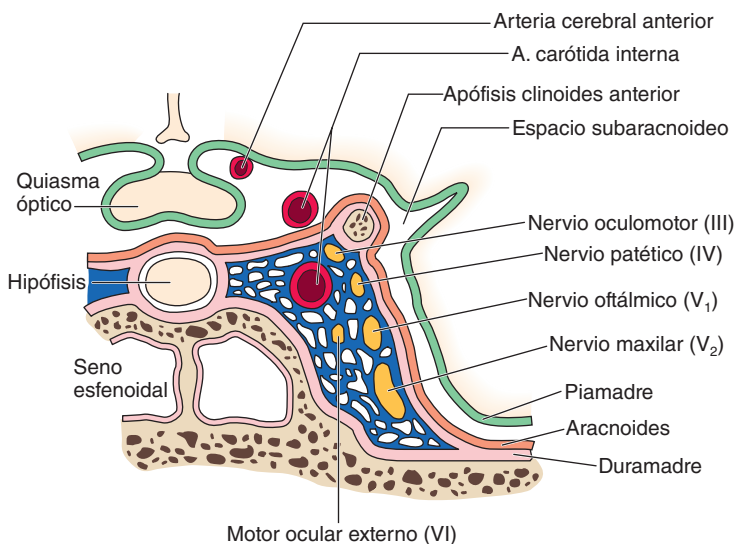
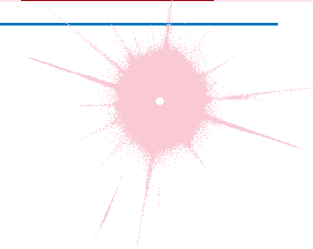


FIGURA 199-3 Anatomía del seno cavernoso en un corte frontal, que ilustra la ubicación de los nervios craneales en relación con el seno vascular, la arteria carótida interna (que forma un asa anterior al corte) y estructuras circundantes.

Para una revisión más detallada, véase Beal MF, Hauser SL: Neuralgia del trigémino, parálisis de Bell y otros trastornos de nervios craneales, cap. 376, p. 3360; y Doty RL, Bromley SM: Trastornos del olfato y del gusto, cap. 29, p. 241, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 200

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 200-1](#)). El conocimiento de la anatomía de la médula espinal es a menudo decisivo para establecer un diagnóstico correcto ([fig. 200-1](#)).

■ SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los síntomas sensitivos comprenden con frecuencia parestesias y pueden comenzar en uno o en ambos pies y ascender. El grado sensitivo a la percepción de un alfiler o a la vibración se relaciona muchas veces con la ubicación de las lesiones transversales. Puede haber una pérdida aislada de la sensación al dolor y la temperatura sobre los hombros (distribución en “capa” o “siringomiélica”) o pérdida de la sensación a la vibración y la posición en un lado del cuerpo y pérdida de la percepción del dolor y la temperatura en el otro (síndrome de hemisección medular de Brown-Séquard).

Los síntomas motores son secundarios a lesiones de las vías corticoespinales que originan cuadriplejía o paraplejía con aumento del tono muscular, reflejos osteotendinosos hiperactivos y respuestas plantares extensoras. En las lesiones graves agudas puede haber una flacidez inicial y arreflexia (choque medular).

La disfunción autónoma comprende en particular retención urinaria y debe suscitar la sospecha de una enfermedad de la médula espinal cuando se acompaña de dorsalgia o dolor del cuello, debilidad o un grado 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 radicular puede indicar el sitio de una lesión ubicada en una parte más externa; el causado por una lesión en la porción inferior de la médula (cono medular) puede irradiarse hacia la parte baja del dorso.

■ SIGNOS ESPECÍFICOS DE ACUERDO CON EL NIVEL DE LA MÉDULA ESPINAL

Los indicadores aproximados del nivel de la lesión comprenden la ubicación de un grado 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 al observar 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 y la muñeca (C8).

CUADRO 200-1 Trastornos tratables de la médula espinal**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

Mielopatía del síndrome de Sjögren

Lupus eritematoso sistémico

Vasculitis

Infecciosos

Virales: VZV, HSV-1 y 2, CMV, VIH, HTLV-I, otros

Bacterianos y micobacterianos: *Borrelia*, *Listeria*, sífilis y otros*Mycoplasma pneumoniae*

Parasitarios: esquistosomosis y toxoplasmosis

Del desarrollo

Siringomielia

Mielomeningocele

Síndrome de médula anclada

MetabólicosDeficiencia de vitamina B₁₂ (degeneración combinada subaguda)

Deficiencia de cobre

Abreviaturas: CMV, citomegalovirus; HSV, virus de herpes simple; HTLV, virus linfotrópico de linfocito T humano; VZV, virus de varicela-zoster.

Médula dorsal

Se localiza mediante la identificación de un nivel sensitivo en el tronco. Los pezones (T4) y el ombligo (T10) son indicadores útiles.

Médula lumbar

Las lesiones de la parte superior de la médula lumbar paralizan la flexión de la cadera y la extensión de la rodilla y suprimen el reflejo rotuliano, en tanto que las lesiones lumbares inferiores afectan a los movimientos del pie y el tobillo, la flexión de la rodilla y la extensión del muslo y suprimen los reflejos del tobillo.

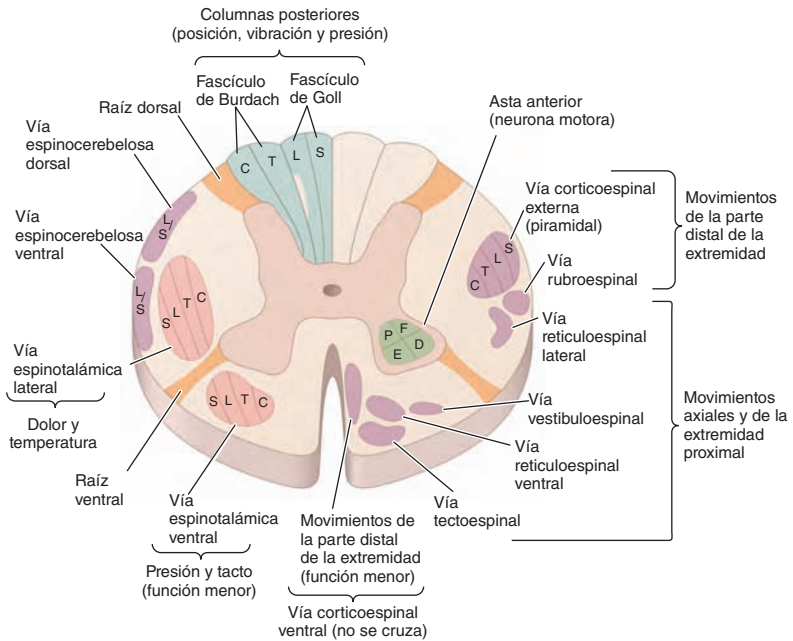


FIGURA 200-1 Corte transversal de la médula espinal, representación compuesta que ilustra las principales vías ascendentes (*izquierda*) y descendentes (*derecha*). Las vías espinotalámicas laterales y ventrales ascienden en el lado contrario al hemisferio inervado. C, cervical; D, distal; E, extensores; F, flexores; L, lumbar; P, proximal; S, sacro; T, torácico.

Médula sacra (cono medular)

Anestesia en silla de montar, disfunción vesical/intestinal inicial, impotencia; la fuerza muscular se conserva en buena medida.

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; casi siempre hay dolor, que 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). Por lo regular, las lesiones extramedulares producen dolor radicular, signos corticoespinales tempranos y pérdida sensitiva sacra. Las lesiones intramedulares provocan 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)

Compresión neoplásica de la médula espinal (cap. 21): gran parte es de origen epidural y se debe a metástasis en las vértebras adyacentes (**fig. 200-2**). La causa puede ser casi cual-

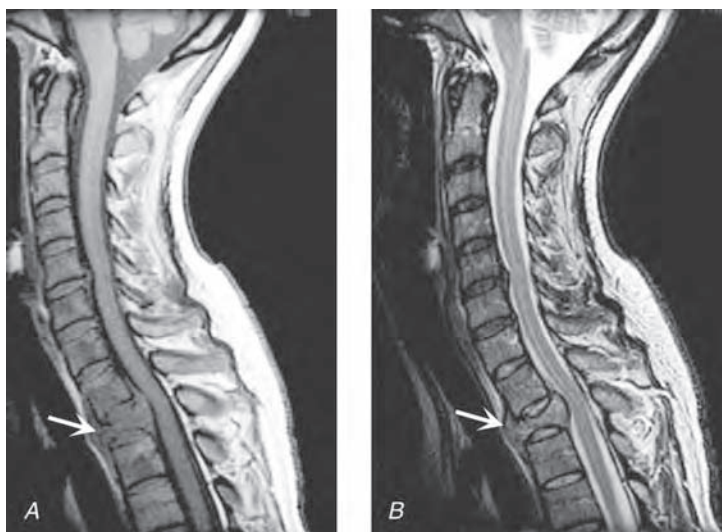


FIGURA 200-2 Compresión epidural de la médula espinal a consecuencia de carcinoma de mama. Estudios de resonancia magnética sagital ponderados en T1 (**A**) y T2 (**B**) a lo largo de la unión cervico-torácica que revelan una segunda vértebra torácica infiltrada y colapsada con desplazamiento posterior 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.

quier 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 es casi siempre dorsalgia, que se exagera 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 puede revertir una parálisis >48 h de duración.

Absceso epidural medular: triada de fiebre, dolor medular localizado en la línea media de la espalda y debilidad progresiva de las extremidades; una vez que aparecen los signos neurológicos, la compresión medular avanza con rapidez.

Hematoma epidural medular: se presenta como dolor focalizado o radicular seguido de signos variables de un trastorno de la médula espinal o el cono medular.

Hernia discal aguda: las hernias discales cervicales y dorsales son menos frecuentes que las lumbares.

Infarto de la médula espinal: el infarto de la arteria espinal anterior produce paraplejía o cuadriplejía, pérdida sensitiva que afecta la percepción del dolor y la temperatura, pero que respeta la percepción de la vibración y 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: aterosclerosis aórtica, aneurisma aórtico disecante, oclusión o disección de arteria vertebral en el cuello, cirugía aórtica o hipotensión profunda. El tratamiento se dirige al trastorno predisponente.

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 Behçet, las enfermedades del tejido conjuntivo mixto y la vasculitis por p-ANCA. La sarcoidosis puede ocasionar ATM con gran con-

gestión edematosa de la médula espinal. Las enfermedades desmielinizantes, ya sea la neuromielitis óptica (NMO) o la esclerosis múltiple también pueden presentarse como ATM; 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. 202). El tratamiento con micofenolato mofetilo (250 mg cada 12 h, con aumento de forma gradual a 1 000 mg cada 12 h) o anticuerpos monoclonales anti-CD20 puede proteger contra las recaídas en la NMO. Otros casos de ATM son idiopáticos.

Mielopatías infecciosas: el herpes zoster es el agente viral más frecuente, pero el virus del herpes simple de tipos 1 y 2, el EBV, el CMV y el virus de la rabia también intervienen; en casos de sospecha de mielitis viral se pueden iniciar adecuadamente los antivirales mientras se confirma el diagnóstico mediante estudios de laboratorio. Las causas bacterianas y micobacterianas son menos comunes. La esquistosomosis es una causa importante en todo el mundo.

■ MIELOPATÍAS CRÓNICAS

Mielopatía espondilítica: es una de las causas más comunes de dificultades en la marcha en los ancianos. Se presenta como dolor en el cuello y 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 grado. El diagnóstico se establece mejor mediante imágenes de resonancia magnética. El tratamiento es quirúrgico (cap. 54).

Malformaciones vasculares: es 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. 200-3) y se confirma con angiografía vertebral selectiva. El tratamiento consiste en embolización con oclusión de los vasos principales.

Mielopatías relacionadas con retrovirus: la infección por HTLV-1 puede producir una paraparesia espástica de lenta progresión con dolor variable, pérdida de la sensación y alteraciones vesicales; el diagnóstico se establece tras demostrar el anticuerpo sérico específico. El tratamiento es sintomático. Es posible que se presente mielopatía vacuolar progresiva como resultado de infección por VIH.

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 habituales son pérdida de la sensibilidad al dolor y la temperatura en el cuello, los hombros, los antebrazos o las manos con debilidad arreflexica en las extremidades superiores y paraparesia espástica progresiva; puede ocurrir cefalea al toser, entumecimiento facial o cifoescoliosis dorsal. El diagnóstico se determina mediante resonancia magnética; el tratamiento es quirúrgico y casi siempre es insatisfactorio.

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. 202).

Degeneración combinada subaguda (deficiencia de vitamina B₁₂): 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 adjunta; son posibles los cambios mentales ("locura megaloblástica") y atrofia óptica con anemia macrocítica. El diagnóstico se confirma al encontrar concentración sérica baja de B₁₂ y elevación de las concentraciones de homocisteína y ácido metilmalónico. El tratamiento consiste en la restitución de vitamina, primero con 1 mg de vitamina B₁₂ intramuscular seguido por repetición a intervalos regulares o por un tratamiento oral subsiguiente.

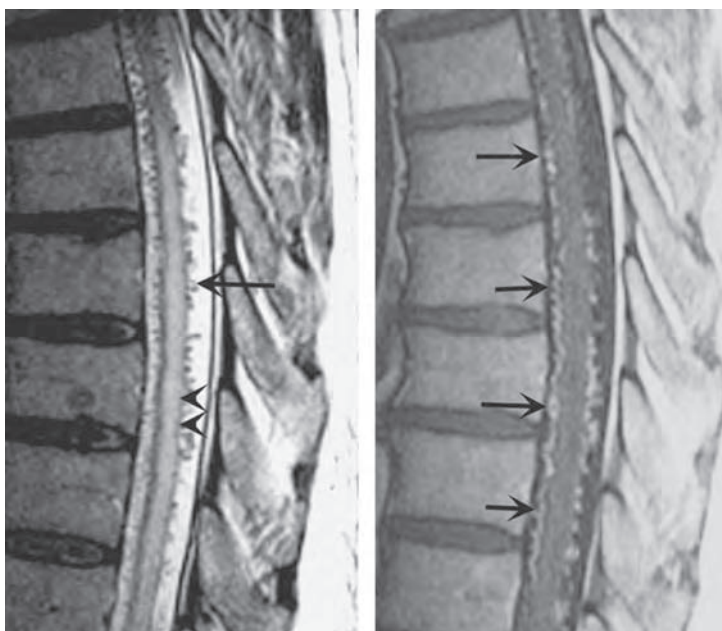


FIGURA 200-3 Malformación arteriovenosa. Resonancia magnética sagital de la médula espinal torácica: técnica de secuencia rápida en eco de espín en T2 (izquierda) e imagen en T1 después de la administración de medio de contraste (derecha). En la imagen ponderada en T2 (izquierda) se observa una intensidad 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 fistula arteriovenosa dural. Después de la administración del medio de contraste (derecha) se visualizan múltiples venas serpentinadas, 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.

Mielopatía hipocúprica: clínicamente es casi idéntica a la degeneración combinada subaguda (véase antes). Las bajas concentraciones de cobre y por lo general de ceruloplasmina en el suero 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.

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 la posición, signo de Romberg y pupilas de Argyll-Robertson, que no se logran constreñir con la luz pero que reaccionan a la acomodación.

Paraplejía espástica familiar: espasticidad progresiva y debilidad en las piernas que ocurren con un patrón familiar; puede ser autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X. Se han identificado más de 20 loci diferentes.

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. Las mujeres heteroci-

gotas pueden presentar 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

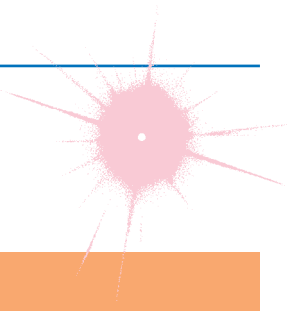
Disfunción vesical con riesgo de infección de las vías urinarias, dismotilidad intestinal, úlceras de decúbito; en las lesiones altas de la médula cervical, insuficiencia respiratoria mecánica; hipertensión o hipotensión paroxística con cambios del volumen; hipertensión grave y bradicardia en respuesta a estímulos nocivos o distensión vesical o intestinal; trombosis venosa y embolia pulmonar.



Para una revisión más detallada, véase Hauser SL, Ropper AH: Enfermedades de la médula espinal, cap. 377, p. 3366, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 201

Tumores del sistema nervioso



ESTUDIO DEL PACIENTE

Tumores del sistema nervioso

Presentación clínica: los tumores cerebrales de cualquier tipo se pueden presentar con signos y síntomas generales o focales. Los síntomas generales inespecíficos incluyen cefalea, dificultades cognitivas, cambio de la personalidad y trastorno de la marcha. La cefalea común relacionada con un tumor cerebral es más evidente en la mañana y mejora durante el día, pero este patrón se observa en realidad sólo en una minoría de pacientes. El papiledema puede sugerir elevación de la presión intracraneal. Los signos y síntomas focales comprenden hemiparesia, afasia o déficit de campo visual que son, de manera característica, subagudos y progresivos. Las convulsiones son un fenómeno común que ocurre en cerca de 25% de los individuos con metástasis cerebral o glioma maligno.

Valoración: los tumores cerebrales primarios no poseen características serológicas de malignidad, como una elevada velocidad de eritrosedimentación o antígenos específicos de tumores, a diferencia de las metástasis. La MRI craneal con contraste es la prueba diagnóstica preferida en cualquier caso de sospecha de un tumor cerebral; la CT debe reservarse para personas que no son elegibles para una MRI. Los tumores cerebrales malignos se delinear mejor con contraste y pueden tener áreas centrales de necrosis; de forma típica están rodeados por edema de la materia blanca circundante. Los gliomas de grado bajo no muestran intensificación. Rara vez está indicada o es útil alguna prueba adicional, como el angiograma cerebral, el EEG o la punción lumbar.

TRATAMIENTO Tumores del sistema nervioso**TRATAMIENTO SINTOMÁTICO**

- Glucocorticoides (dexametasona, 12 a 16 mg/d en dosis fraccionadas PO o IV) para reducir de modo temporal el edema
- Anticonvulsivos (levetiracetam, topiramato, lamotrigina, ácido valproico o lacosamida) para pacientes que se presentan con convulsiones; carecen de utilidad los anticonvulsivos profilácticos
- Heparina SC en dosis baja para pacientes inmóviles

TRATAMIENTO DEFINITIVO

- Se basa en los tipos específicos de tumor e incluye cirugía, radioterapia (RT) y quimioterapia

■ TUMORES INTRACRANEALES PRIMARIOS**Astrocitomas**

Son tumores infiltrantes originados al parecer de células gliales. Representan la neoplasia intracraneal primaria más común. Los únicos factores de riesgo conocidos son la radiación ionizante y síndromes hereditarios poco comunes (neurofibromatosis, esclerosis tuberosa). La infiltración a lo largo de vías de materia blanca impide a menudo la resección total. Los estudios de imagen ([fig. 201-1](#)) no pueden indicar la extensión completa del tumor. Los tumores de grado I (astrocitomas pilocíticos) son los tumores más comunes en la infancia, las más de las veces en el cerebelo; pueden curarse si se resecan por completo. Los astrocitomas de grado II casi siempre se presentan con convulsiones en adultos jóvenes; si es posible, deben researse por medios quirúrgicos. La radioterapia y los quimioterapéuticos como la temozolomida se administran cada vez más y pueden ser útiles. Los astrocitomas de grados III (astrocitoma anaplásico) y IV (glioblastoma) se tratan de una manera similar con resección quirúrgica de máxima seguridad seguida por radioterapia con temozolomida concurrente y adyuvante o sólo con radioterapia y temozolomida adyuvante. La mediana de supervivencia en el glioblastoma es de 12 a 15 meses. Los glioblastomas recurren de manera invariable y las opciones de tratamiento comprenden la reoperación, la implantación de una oblea de carmustina y regímenes terapéuticos, incluido el bevacizumab. Los factores de mal pronóstico más importantes en los astrocitomas de alto grado son la edad avanzada, las características histológicas del glioblastoma, el bajo estado funcional y un tumor irreseccable.

Oligodendrogliomas

Por lo general tienen mejor respuesta al tratamiento y un mejor pronóstico que los tumores astrocíticos puros. Estas tumoraciones casi nunca muestran intensificación; a menudo están parcialmente calcificadas. Se tratan con cirugía y, si es necesario, radioterapia y quimioterapia. La mediana de supervivencia rebasa los 10 años. La respuesta a la quimioterapia mejora cuando hay deleciones de los cromosomas 1p y 19q.

Ependimomas

Se derivan de las células ependimales; tienen un alto grado de celularidad. En los adultos su ubicación se halla en el conducto raquídeo más que el intracraneal. Si es posible su resección total, pueden ser curables. Los tumores resecaados en parte recurren y necesitan radiación.

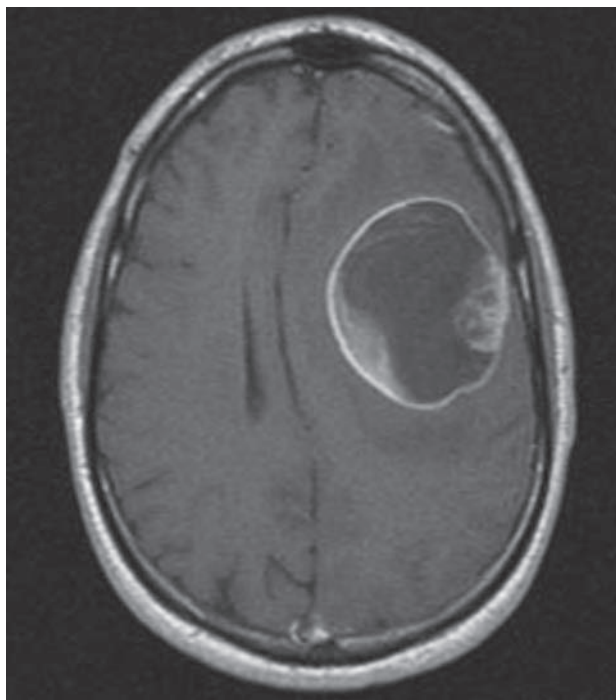


FIGURA 201-1 MRI en T1 con gadolinio de un gran glioblastoma quístico frontal izquierdo.

Linfomas primarios del SNC

Es una neoplasia maligna de linfocitos B; la mayor parte aparece en pacientes inmunosuprimidos (con trasplante de órganos o sida). Pueden presentarse en la forma de una lesión tumoral única o lesiones tumorales múltiples o enfermedad meníngea. Se observan respuestas transitorias espectaculares con los glucocorticoides; en consecuencia, siempre que sea posible no deben administrarse esteroides sino hasta después de obtener la biopsia. Se deben indicar pruebas de VIH en los pacientes y determinar la extensión de la enfermedad con PET o CT del cuerpo, MRI de la columna, análisis de LCR y exploración ocular con lámpara de hendidura. En sujetos inmunocompetentes, el tratamiento con altas dosis de metotrexato produce medianas de supervivencia hasta de 50 meses, que pueden aumentarse con radioterapia encefálica integral concurrente y con combinaciones adicionales de otros fármacos quimioterapéuticos como la citarabina o el rituximab. En individuos inmunosuprimidos, el pronóstico es peor y el tratamiento incluye altas dosis de metotrexato, radioterapia encefálica integral y, en caso de VIH, tratamiento antirretroviral.

Meduloblastomas

Son los tumores cerebrales malignos más comunes de la infancia. La mitad de ellos se ubica en la fosa posterior; son altamente celulares; y se derivan de células precursoras neurales. El tratamiento incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia. Alrededor de 70% de los pacientes tiene supervivencia a largo plazo, pero casi siempre al costo de un significativo deterioro cognitivo.

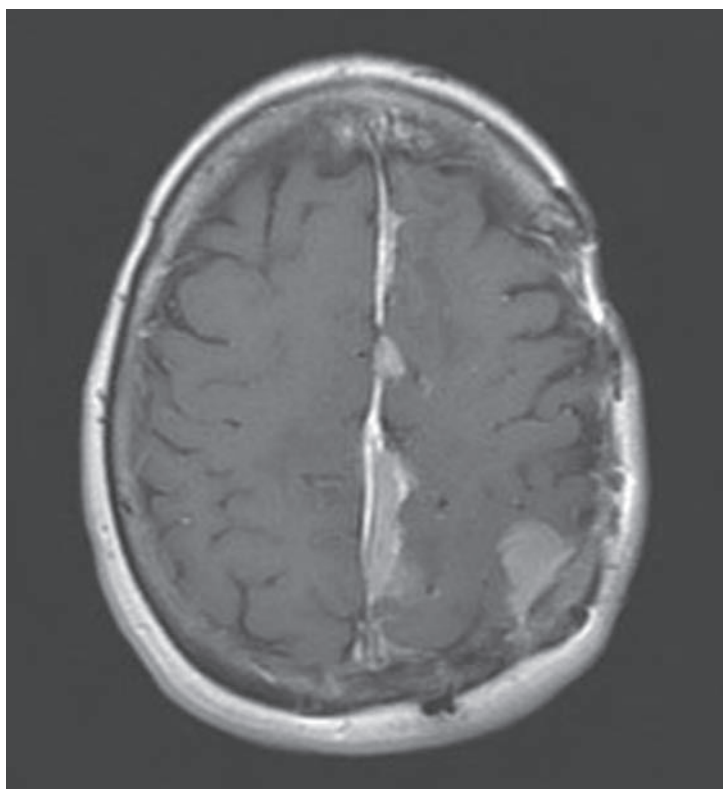


FIGURA 201-2 MRI en T1 con gadolinio que demuestra múltiples meningiomas a lo largo de la hoz y la corteza parietal izquierda.

Meningiomas

Representan el tumor cerebral primario más frecuente; es una masa extraaxial adherida a la duramadre; el diagnóstico se establece con una intensificación con contraste densa y uniforme (fig. 201-2). La resección quirúrgica total de los meningiomas benignos grandes y sintomáticos es curativa. Con resección subtotal, la radioterapia local reduce su recurrencia. Los meningiomas asintomáticos pequeños pueden seguirse de forma radiológica, sin resección. Los infrecuentes meningiomas agresivos deben tratarse con escisión y radioterapia.

Schwannomas

Los schwannomas vestibulares se presentan con sordera unilateral progresiva e inexplicable. La MRI revela un tumor denso con intensificación uniforme en el ángulo pontocerebeloso. La escisión quirúrgica puede conservar la capacidad auditiva.

■ TUMORES METASTÁSICOS DEL SISTEMA NERVIOSO

La diseminación hematógena es muy común. Las metástasis craneales rara vez invaden al SNC; comprimen el tejido cerebral adyacente o los nervios craneales u obstruyen los senos venosos intracraneales. En el cuadro 201-1 se enlistan los tumores primarios que suelen

CUADRO 201-1 Frecuencia de metástasis al sistema nervioso originadas en tumores primarios comunes

	Cerebro %	LM %	ESCC %
Pulmón	41	17	15
Mama	19	57	22
Melanoma	10	12	4
Próstata	1	1	10
GI ^a	7	—	5
Renal	3	2	7
Linfoma	<1	10	10
Sarcoma	7	1	9
Otros	11	—	18

Abreviaturas: ESCC, compresión de médula espinal epidural; GI^a, tracto gastrointestinal; LM, metástasis leptomeningea.

producir metástasis al sistema nervioso. Las metástasis cerebrales se delinear bien en la resonancia magnética y se intensifican 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, apoplejía, hemorragia y traumatismo. La detección sistemática de cáncer oculto incluye exploración de la piel y la tiroides; pruebas en sangre de antígeno carcinoembrionario (CEA) y función hepática; CT de tórax, abdomen y pelvis. En alrededor de 10% de los pacientes un cáncer sistémico se puede presentar con metástasis cerebral; se requiere la biopsia del tumor primario o la metástasis cerebral accesible para planear el tratamiento. Las medidas terapéuticas incluyen glucocorticoides, anticonvulsivos, radioterapia o cirugía. A menudo se administra radioterapia panencefálica, dado que son probables los depósitos microscópicos múltiples de tumor difundidos en todo el encéfalo; la radiocirugía estereotáctica es útil en pacientes con tres o menos metástasis demostradas mediante MRI. Si se encuentra una sola metástasis, se puede practicar la escisión quirúrgica seguida de radioterapia panencefálica. La quimioterapia sistémica produce respuestas espectaculares en algunos raros tipos de tumor altamente quimiosensible, como los tumores de células germinales.

Metástasis leptomeningeas

Se presentan como cefalea, encefalopatía, síntomas de nervios craneales o polirradiculares. El diagnóstico se establece mediante citología del LCR, MRI (depósitos nodulares menínges del tumor o intensificación meníngica difusa) o por biopsia de las meninges. Se vincula con hidrocefalia debido a la obstrucción de la vía del LCR. El tratamiento es paliativo, a menudo con radioterapia o quimioterapia.

Compresión de la médula espinal por metástasis

(Véase cap. 21.) La expansión posterior de las metástasis de los cuerpos vertebrales hacia el espacio epidural comprime la médula. Los tumores primarios más comunes son pulmonares, mamarios o prostáticos. 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 sus devastadoras secuelas. El diagnóstico se establece mediante MRI de la columna vertebral.

■ COMPLICACIONES DE LA RADIOTERAPIA

Existen tres tipos de lesión por radiación después de la radioterapia del SNC:

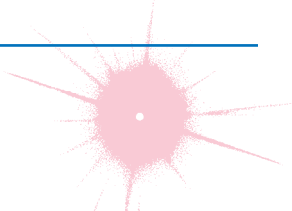
1. Agudas: cefalea, somnolencia, déficit neurológicos que se agravan durante o inmediatamente después de la RT. Rara vez se observan con los protocolos actuales. Pueden evitarse y tratarse con glucocorticoides.
2. Tempranas retrasadas: somnolencia (niños), signo de Lhermitte; en plazo de semanas a meses tras el inicio de la radioterapia. Aumento de la señal en T2 y algunas veces intensificación en la resonancia magnética. Se autolimitan y mejoran con glucocorticoides.
3. Tardías retrasadas: demencia u otros déficit neurológicos progresivos; de forma característica se presentan meses a años después de la radioterapia. Hay anomalías de la sustancia blanca en la MRI (leucoencefalopatía) o masa con intensificación anular (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, a menos que pueda manejarse mediante glucocorticoides. La lesión por radiación de grandes arterias acelera la aparición de aterosclerosis y aumenta el riesgo de apoplejía años después de la radioterapia. La disfunción endocrina debida a lesión del hipotálamo o la hipófisis puede deberse a efectos tardíos de la radioterapia. La aparición de una segunda neoplasia después de la radioterapia también constituye un riesgo años después de la exposición.



Para una revisión más detallada, véase DeAngelis LM, Wen PY: Tumores primarios y metastásicos del sistema nervioso, cap. 379, p. 3382, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 202

Esclerosis múltiple



Este trastorno 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 vida adulta y las mujeres son tres veces más susceptibles que los varones.

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio puede ser súbito o insidioso. Algunos pacientes tienen síntomas que son tan inocuos que es posible que no busquen atención médica durante meses o años. Son muy frecuentes las crisis recurrentes de disfunción neurológica focalizada, que persisten por lo general durante varias semanas o meses y se acompañan de una recuperación variable; algunos enfermos presentan al principio un deterioro neurológico de lenta progresión. Los síntomas se agravan a menudo 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 o síntomas sensitivos que afectan a una extremidad, dificultades visuales, alteraciones en la marcha y la coordinación,

sensación de deseo imperioso de orinar o polaquiuria y fatiga anormal. La afectación motriz puede presentarse en la forma de 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 causar diplopía, nistagmo, vértigo o dolor facial, entumecimiento, debilidad, hemispasmo 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 202-1](#) se presentan los criterios diagnósticos y en el [cuadro 202-2](#) los padecimientos semejantes a la MS.

■ EXPLORACIÓN FÍSICA

Por lo regular, los signos anormales están más extendidos de lo que se esperaría por los antecedentes. Es necesario reconocer alteraciones en los campos visuales, pérdida de la agudeza visual, anomalías en la percepción del color, palidez de la papila o papilitis, defecot pupilar aferente (dilatación paradójica ante la luz directa después de la 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 en sentido lateral), entumecimiento o debilidad facial, disartria, debilidad y espasticidad, hiperreflexia, clono del tobillo, dedos dirigidos hacia arriba, ataxia y alteraciones sensitivas.

■ EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Existen cuatro categorías generales:

- La *MS con recaídas y remisiones* (RRMS) se caracteriza por crisis recurrentes de disfunción neurológica, con o sin recuperación; entre las crisis no se observa progresión alguna de las alteraciones neurológicas. Representa 85% de los nuevos casos de MS.
- La *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 (cerca de 2% cada año).
- La *MS progresiva primaria* (PPMS) se reconoce por avance gradual de la discapacidad desde el inicio sin crisis distinguibles; representa 15% de los nuevos casos de MS.
- La *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 evoluciona a SPMS y necesita 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 delinea lesiones agudas con alteraciones en la barrera hematoencefálica ([fig. 202-1](#)). La MRI 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 de la IgG (80%) y concentración normal de proteína total. 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 a controlar los síntomas vesicales.

CUADRO 202-1 Criterios diagnósticos de la MS

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de MS
Dos o más crisis; evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones o signos clínicos objetivos de una lesión con indicios históricos razonables de una crisis previa	Ninguno
Dos o más crisis; evidencia clínica objetiva de una lesión	Diseminación espacial, demostrada por - Más de una lesión T2 en la MRI en al menos dos de cuatro regiones del SNC típicas de MS (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o de médula espinal) <i>o</i> - Esperar una crisis clínica más que afecte a un sitio diferente en el SNC
Una crisis; datos clínicos objetivos de dos o más lesiones	Diseminación temporal, demostrada por - Presencia simultánea, en cualquier momento, de lesiones asintomáticas realizadas y no realizadas por gadolinio <i>o</i> - Una nueva lesión de tipo T2 o intensificada por gadolinio en una MRI de seguimiento, al margen de su tiempo de aparición en referencia a una detección basal <i>o</i> - Esperar una segunda crisis clínica
Una crisis; evidencia clínica objetiva de una lesión (síndrome clínicamente aislado)	Diseminación espacial y temporal, demostrada por: Para diseminación espacial - Una o más lesiones de tipo T2 en al menos dos de cuatro regiones típicas de MS del SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o de médula espinal) <i>o</i> - Esperar una segunda crisis clínica que afecte a un sitio diferente en el SNC <i>y</i> Para diseminación temporal - Presencia simultánea, en cualquier momento, de lesiones asintomáticas realizadas y no realizadas por gadolinio <i>o</i> - Una nueva lesión de tipo T2 o realizada por gadolinio en una MRI de seguimiento, al margen de su tiempo de aparición en referencia a una detección basal <i>o</i> - Esperar una segunda crisis clínica

(continúa)

CUADRO 202-1 Criterios diagnósticos de la MS (*Continuación*)

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de MS
Progresión neurológica insidiosa indicativa de MS (PPMS)	Un año de progresión de la enfermedad (determinada de forma retrospectiva o prospectiva) <i>más</i> Dos de tres de los criterios siguientes Evidencia de diseminación espacial en el <i>cerebro</i>, con base en una o más lesiones de tipo T2⁺ en las regiones típicas de MS periventricular, yuxtacortical o infratentorial Evidencia de diseminación espacial en la <i>médula espinal</i>, con base en dos o más lesiones de tipo T2 en la médula LCR positivo (evidencia de enfoque isoelectrico de bandas oligoclonales o índice IgG elevado)

Fuente: Tomado de Polman CH et al: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol 69:292, 2011

CUADRO 202-2 Trastornos que pueden simular la esclerosis múltiple

Encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM)
Síndrome de anticuerpo antifosfolípido
Enfermedad de Behçet
Arteriopatía cerebral autosómica dominante, infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)
Leucodistrofias congénitas (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 sistémico y trastornos relacionados de la colágena vascular
Paraparesia espástica tropical (infección por HTLV I/II)
Malformaciones vasculares (sobre todo fistulas AV de la duramadre medular)
Vasculitis (primaria del SNC u otra)
Deficiencia de vitamina B ₁₂

Abreviaturas: AV, arteriovenosa; HTLV, virus linfotrópico de linfocitos T humanos; SNC, sistema nervioso central.

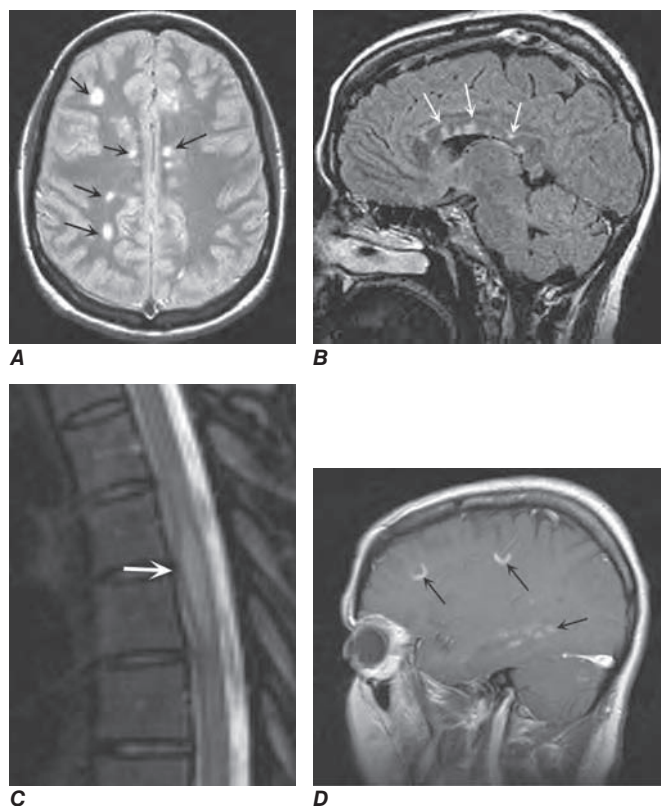


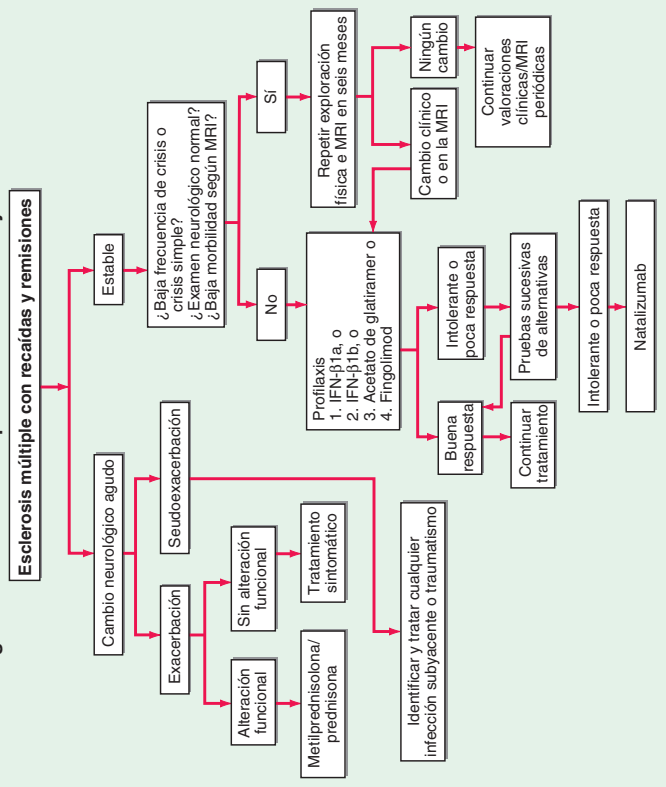
FIGURA 202-1 Datos de la MS en la MRI. **A.** Imagen axial de una secuencia ponderada en T2 que demuestra múltiples alteraciones de señal brillante en la sustancia blanca, típica de la MS. **B.** Imagen de FLAIR (recuperación de inversión atenuada de líquido) ponderada en T2 en el plano sagital, en la cual se ha suprimido la señal intensa 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 ponderada 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, identificadas como regiones de alta intensidad (*flechas*).

TRATAMIENTO Esclerosis múltiple (fig. 202-2)

TRATAMIENTOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD EN LAS VARIANTES RECURRENTES DE LA MS (RRMS Y SPMS CON EXACERBACIONES)

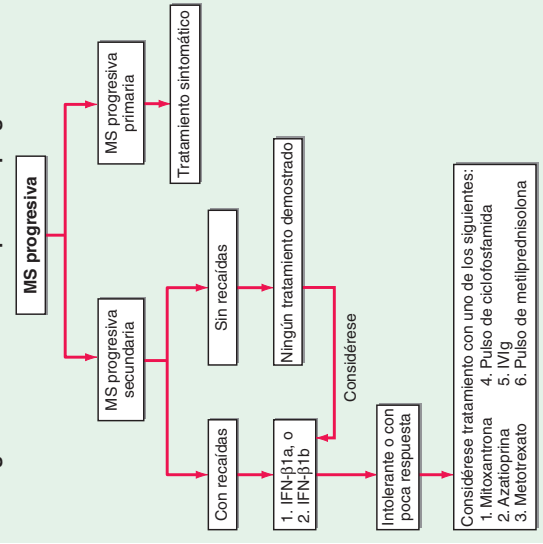
- Se dispone de siete tratamientos en Estados Unidos: interferón (IFN)- β 1a (30 μ g IM una vez a la semana), IFN- β 1a (44 μ g SC tres veces por semana), IFN- β 1b (250 μ g SC cada tercer día), acetato de glatiramer (12 mg/día SC), natalizumab (300 mg IV

Algoritmo de decisiones para MS con recaídas y remisiones



A

Algoritmo de decisiones para MS progresiva



B

FIGURA 202-2 Algoritmo de decisiones para el tratamiento de la MS (esclerosis múltiple).

cada cuatro semanas), fingolimod (0.5 mg PO diario) y la mitoxantrona (12 mg/m² IV cada tres meses). Un octavo, cladribina (3.5 mg/kg PO cada año), no ha sido aprobado por la FDA ni por la *European Medicines Agency*, pero se utiliza en algunas partes del mundo. Los primeros cuatro tratamientos reducen las tasas de exacerbación anuales alrededor de 30% y también la aparición de nuevas lesiones en la MRI.

- Las presentaciones de IFN que se administran múltiples veces a la semana tienen al parecer una eficacia levemente mayor en comparación con los fármacos que se administran una vez por semana, pero la probabilidad de inducir la formación de anticuerpos neutralizantes es mayor, lo cual reduce su utilidad clínica.
- El fingolimod se tolera casi siempre bien y su dosificación oral lo hace conveniente para los pacientes; sin embargo, como con cualquier nuevo tratamiento, todavía no se ha determinado su seguridad a largo plazo. Con el fingolimod se pueden presentar bloqueo cardíaco de primer grado y bradicardia, por lo que se requiere una observación prolongada (6 h) de los pacientes que reciben su primera dosis.
- El natalizumab es el fármaco más eficaz contra la MS. Reduce de manera notable la tasa de crisis y mejora en grado significativo todos los criterios de gravedad de la enfermedad en la MS; no obstante, dado que puede ocasionar leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) en 0.2% de los individuos tratados durante más de dos años, en la actualidad se usa en pacientes que no han respondido a otros tratamientos o en quienes tienen un cuadro muy grave. En fecha reciente, una prueba sanguínea para detectar anticuerpos contra el virus (JC) de PML se ha encontrado muy promisorio para identificar a sujetos con riesgo de presentar esta complicación.
- La mayoría de las personas con formas recurrentes de MS recibe (IFN)- β o acetato de glatiramer como tratamiento de primera línea. Aunque aprobado para su utilización como primera línea, la efectividad del fingolimod en esta situación aún no se ha definido. Sin importar cuál fármaco se elija primero, el tratamiento probablemente debe modificarse en pacientes que todavía experimentan crisis frecuentes (fig. 202-2).
- Los efectos secundarios del IFN comprenden síntomas semejantes a los del resfriado, reacciones locales en el sitio de la aplicación (con dosificación subcutánea) y alteraciones leves en la valoración regular de laboratorio (p. ej., elevación en las pruebas de funcionamiento hepático o linfopenia). Pocas veces se presenta una hepatotoxicidad más grave. Los efectos secundarios del IFN ceden por lo general con el tiempo. También pueden presentarse reacciones en el sitio de aplicación con el acetato de glatiramer, pero son menos graves respecto del IFN. Casi 15% de los individuos que reciben acetato de glatiramer experimenta uno o más episodios de rubor, sensación de opresión en el tórax, disnea, palpitaciones y ansiedad.
- Varios estudios recientes sugieren que estos fármacos pueden mejorar los resultados a largo plazo de la MS. En consecuencia, el tratamiento temprano 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) una sola crisis o una baja frecuencia de crisis, y 3) una “morbilidad” baja, según la valoración 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 por cuatro días; 40 mg cada mañana por cuatro días; 20 mg cada mañana por tres días). Este esquema reduce de forma moderada 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 sujetos con crisis fulminantes de desmielinización (no sólo MS) que no responden a los glucocorticoides; el costo es elevado y no hay datos concluyentes sobre su eficacia.

SÍNTOMAS PROGRESIVOS

- Para pacientes con MS progresiva secundaria que aún experimentan recaídas es razonable el tratamiento con uno de los IFN; pese a ello, los interferones son ineficaces contra los síntomas de la MS progresiva.
- El fármaco inmunodepresor/inmunomodulador mitoxantrona 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 cardíaca relacionada con la dosis es un problema de consideración.
- En ocasiones se utiliza el metotrexato (7.5 a 20 mg VO una vez a la semana) o la azatioprina (2 a 3 mg/kg/día VO), si bien su eficacia es moderada.
- En algunos centros se recurre al tratamiento de pulsos con ciclofosfamida en adultos jóvenes con variantes agresivas de la MS.
- En otros estudios más pequeños se han analizado los pulsos mensuales de inmunoglobulina intravenosa (IVIg) o metilprednisolona intravenosa.
- En los sujetos con PPMS sólo se recomienda el tratamiento sintomático, aunque parece promisorio un análisis secundario preplaneado de una prueba negativa de rituximab y se halla en curso un estudio de seguimiento con un fármaco relacionado.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

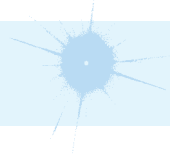
- La espasticidad responde a la fisioterapia, baclofeno (20 a 120 mg/día), diazepam (2 a 40 mg/día), tizanidina (8 a 32 mg/día), dantroleno (25 a 400 mg/día) y clorhidrato de ciclobenzaprina (10 a 60 mg/día).
- La disestesia puede responder a la carbamazepina (100 a 1 000 mg/día en dosis fraccionadas), fenitoína (300 a 600 mg/día), gabapentina (300 a 3 600 mg/día), pregabalina (50 a 300 mg/día), o amitriptilina (25 a 150 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 (30 a 150 mg 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 crisis separadas 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. Las crisis agudas 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. La profilaxis contra las recaídas puede lograrse con mofetil de micofenolato, rituximab o una combinación de glucocorticoides más azatioprina. 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 han intentado, con beneficio dudoso, glucocorticoides en dosis altas, plasmaféresis y ciclofosfamida.

■ ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA (ADEM)

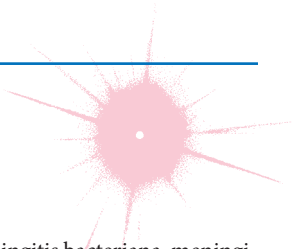
Es una enfermedad desmielinizante fulminante y a menudo devastadora que tiene una evolución monofásica y puede relacionarse con antecedentes de inmunización o infección. Siempre se presentan los signos de la enfermedad neurológica diseminada (p. ej., hemiparesia o cuadriparesia, respuestas plantares 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/ μ l. La MRI puede revelar el realce extensivo con gadolinio de la sustancia blanca cerebral y la medular. El tratamiento inicial incluye glucocorticoides en dosis elevadas. Los pacientes que no responden pueden beneficiarse con un esquema de plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa.



Para una revisión más detallada, véase Hauser SL, Goodin DS: Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes, cap. 380, p. 3395, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 203

Meningitis aguda y encefalitis



Las infecciones agudas del sistema nervioso comprenden meningitis bacteriana, meningitis viral, encefalitis, infecciones focalizadas como absceso cerebral y empiema subdural y tromboflebitis infecciosa. Objetivos clave: distinguir de manera urgente entre estos trastornos, identificar el microorganismo patógeno e iniciar la antibioticoterapia apropiada.

ESTUDIO DEL
PACIENTE

Infección aguda del sistema nervioso

(Fig. 203-1.) Primero debe identificarse si la infección afecta en forma predominante al espacio subaracnoideo (*meningitis*) o al tejido cerebral (*encefalitis* cuando es viral y *cerebritis* o *absceso* si 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 (incluidos papiledema o estupor/coma) deben someterse a un estudio de neuroimagen del cerebro antes de la punción lumbar (LP). Si se sospecha una meningitis bacteriana se comienza la antibióticoterapia empírica antes de los estudios de neuroimagen y la LP.
- El estupor y el coma, las convulsiones o los déficit neurológicos focalizados no se presentan en la meningitis viral; los pacientes con estos síntomas se deben hospitalizar y se los debe tratar en forma empírica para meningoencefalitis bacteriana y viral.
- Los individuos inmunocompetentes con un grado de conciencia normal, sin antibióticoterapia previa y con datos en el LCR consistentes con una meningitis viral (pleocitosis linfocítica y una concentración de glucosa normal) pueden tratarse a menudo como pacientes ambulatorios. Cuando un sujeto con sospecha de meningitis viral no mejora durante las primeras 48 h debe someterse a una revaloración que incluya pruebas de seguimiento, estudios de imágenes y de laboratorio repetidos, incluida con frecuencia 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 figuran 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, 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 negativos a la coagulasa son causas notorias después de procedimientos neuroquirúrgicos cruentos, sobre todo los de derivación para tratar la hidrocefalia.

Manifestaciones clínicas

Se presenta como una enfermedad fulminante aguda que evoluciona con rapidez en algunas horas o como una infección subaguda que se agrava de modo progresivo en el transcurso de varios días. La tríada clínica típica de la meningitis consiste en fiebre, cefalea y rigidez de nuca ("cuello rígido"). Las alteraciones del estado mental se presentan en >75% de las personas y pueden variar desde letargo hasta coma. También son frecuentes la náusea, el vómito y la fotofobia. Se presentan convulsiones en 20 a 40% de los pacientes. La elevación de la presión intracraneal (ICP) es la principal causa de obnubilación y del estado de coma.

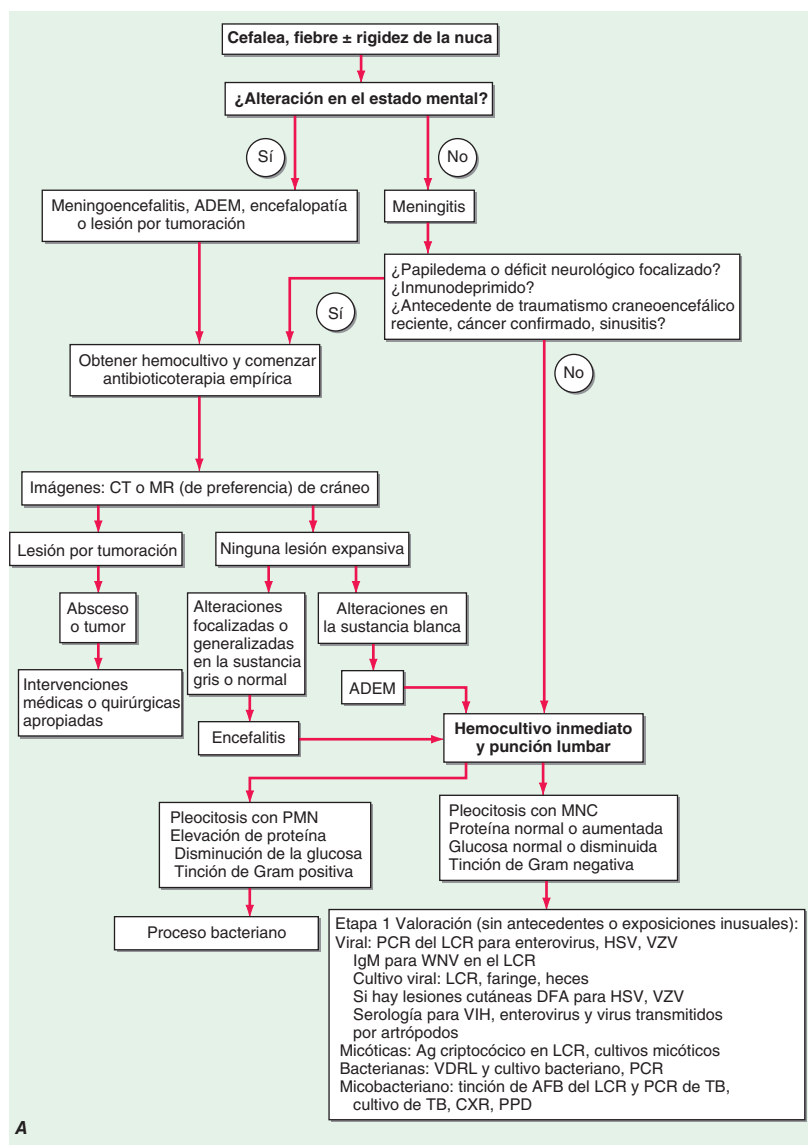


FIGURA 203-1 Tratamiento de los pacientes con sospecha de infección en el SNC. ADEM, encefalomiелitis diseminada aguda; AFB, bacilo acidorresistente; Ag, antígeno; CT, tomografía computarizada; CTFV, virus de la fiebre por la garrapata del Colorado; CXR, radiografía de tórax; DFA, anticuerpo fluorescente directo; EBV, virus de Epstein-Barr; HHV, virus del herpes humano; HSV, virus del herpes simple; LCMV, virus de la coriomeningitis linfocítica; LCR, líquido cefalorraquídeo; MNC, células mononucleares; MRI, imagen por resonancia magnética; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PMN, leucocitos polimorfonucleares; PPD, derivado proteínico purificado; TB, tuberculosis; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory; VZV, virus de la varicela zoster; WNV, virus del Nilo occidental.

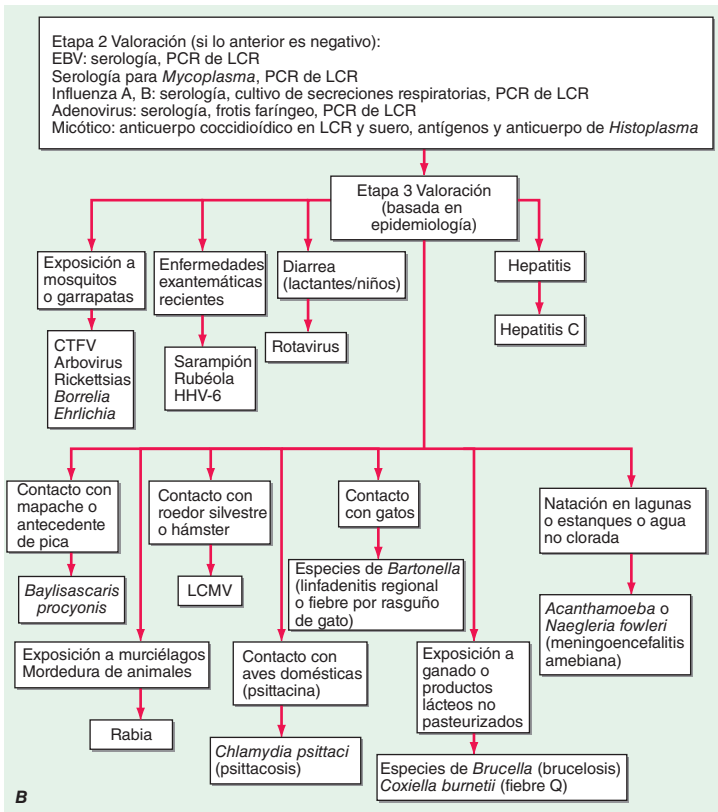


FIGURA 203-1 (Continuación)

El exantema en la meningococemia comienza con un exantema maculopapular difuso que semeja un exantema viral, pero se vuelve petequial con rapidez en el tronco y las extremidades inferiores, las mucosas y la conjuntiva y en ocasiones en las palmas y las plantas.

Valoración de laboratorio

En el **cuadro 203-1** se muestran los datos observados en el LCR. Los cultivos bacterianos del LCR son positivos en >80% de los casos y la tinción de Gram demuestra microorganismos en >60%. Una PCR de amplio espectro del rRNA de 16S bacteriano puede detectar pequeñas cantidades de microorganismos viables e inviables en el LCR y es útil para determinar el diagnóstico en pacientes tratados de forma previa con antibióticos y en quienes la tinción de Gram y los cultivos de LCR son negativos. Cuando es positiva, se pueden realizar pruebas de PCR más específicas para microorganismos individuales. 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 se ha reemplazado por la prueba PCR para bacterias en el LCR. La prueba de lisado del amebocito *Limulus* detecta con rapidez la endotoxina gramnegativa en el LCR y por tanto es de utilidad para el diagnóstico de

CUADRO 203-1 Alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con meningitis bacteriana

Presión de abertura	>180 mmH ₂ O
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 <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i> tipo b, <i>E. coli</i> y estreptococos del grupo B
Lisado de limulus	Positivo en casos de meningitis por gramnegativos
PCR	Detecta DNA bacteriano

Abreviatura: PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

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, deben someterse a biopsia. Siempre se deben realizar hemocultivos.

Diagnóstico diferencial

Incluye meningoencefalitis viral, en especial encefalitis por el virus del herpes simple (HSV) (véase más adelante); las rickettsiosis, como la fiebre exantemática de las Montañas Rocallosas (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 más adelante); la hemorragia subaracnoidea ([cap. 19](#)); y la encefalomielitis diseminada aguda, una enfermedad desmielinizante (ADEM, [cap. 202](#)).

TRATAMIENTO Meningitis bacteriana aguda

- En el [cuadro 203-2](#) se resumen las recomendaciones para el tratamiento empírico. El tratamiento se modifica después, con base en los resultados del cultivo del LCR ([cuadro 203-3](#)).
- En general, la duración del tratamiento es de siete días para la infección por meningococo, 14 días para la producida por neumococo, 21 días para la meningitis por gramnegativos y un mínimo de 21 días para la infección por *L. monocytogenes*.
- El tratamiento complementario con dexametasona (10 mg IV), administrada 15 a 20 min antes de la primera dosis de un antimicrobiano y repetida cada 6 h durante cuatro días, mejora el resultado de la meningitis bacteriana; los beneficios más notables se presentan en la meningitis neumocócica. La dexametasona puede reducir la penetración de la vancomicina en el LCR y por tanto su ventaja potencial se debe ponderar de manera cuidadosa cuando la vancomicina sea el antibiótico de primera opción.

CUADRO 203-2 Antibióticos utilizados en el tratamiento empírico de la meningitis bacteriana y en las infecciones focalizadas del sistema nervioso central^a

Indicación	Antibiótico	
Lactantes de 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, ceftriaxona o cefepima + vancomicina	
Adultos >55 y adultos de cualquier edad con alcoholismo u otras enfermedades debilitantes	Ampicilina + cefotaxima, ceftriaxona o cefepima + vancomicina	
Meningitis intrahospitalaria, meningitis postraumática o posneuroquirúrgica, pacientes neutropénicos o con alteraciones de la inmunidad celular	Ampicilina + ceftazidima o meropenem + vancomicina	

Antimicrobiano	Dosis diaria total e intervalo de las dosis	
	Niños (>1 mes)	Adultos
Ampicilina	200 (mg/kg)/día, q4h	12 g/día, q4h
Cefepima	150 (mg/kg)/día, q8h	6 g/día, q8h
Cefotaxima	200 (mg/kg)/día, q6h	12 g/día, q4h
Ceftriaxona	100 (mg/kg)/día, q12h	4 g/día, q12h
Ceftazidima	150 (mg/kg)/día, q8h	6 g/día, q8h
Gentamicina	7.5 (mg/kg)/día, q8h ^b	7.5 (mg/kg)/día, q8h
Meropenem	120 (mg/kg)/día, q8h	3 g/día, q8h
Metronidazol	30 (mg/kg)/día, q6h	1 500 a 2 000 mg/día, q6h
Nafcilina	100 a 200 (mg/kg)/día, q6h	9 a 12 g/día, q4h
Penicilina G	400 000 (U/kg)/día, q4h	20 a 24 millones U/día, q4h
Vancomicina	60 (mg/kg)/día, q6h	2 g/día, q12h ^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 con base 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.

- En la meningitis meningocócica, todos los contactos cercanos deben 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 azitromicina (500 mg) o una dosis intramuscular de ceftriaxona (250 mg).

CUADRO 203-3 Tratamiento antimicrobiano de las infecciones bacterianas del SNC con base en el microorganismo patógeno^a

Microorganismo	Antibiótico
<i>Neisseria meningitidis</i>	
Sensible a la penicilina	Penicilina G o ampicilina
Resistente a la penicilina	Ceftriaxona o cefotaxima
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Sensible a la penicilina	Penicilina G
Sensibilidad intermedia a la penicilina	Ceftriaxona o cefotaxima o cefepima
Resistente a la penicilina	(Ceftriaxona o cefotaxima o cefepima) + vancomicina
Bacilos gramnegativos (excepto especies del género <i>Pseudomonas</i>)	Ceftriaxona o cefotaxima
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima o cefepima o meropenem
Especies del género <i>Staphylococcus</i>	
Sensibles a la meticilina	Nafcilina
Resistentes a la meticilina	Vancomicina
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina + gentamicina
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ceftriaxona o cefotaxima o cefepima
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Penicilina G o ampicilina
<i>Bacteroides fragilis</i>	Metronidazol
Especies de <i>Fusobacterium</i>	Metronidazol

^a Las dosis son las que se indican en el cuadro 203-2.

Pronóstico

Las secuelas moderadas o graves se presentan en casi 25% de los supervivientes; el pronóstico varía según sea el microorganismo infectante. Las secuelas comunes comprenden una disminución de la función mental, alteraciones de la memoria, convulsiones, sordera y mareo, y alteraciones de la marcha.

MENINGITIS VIRAL

Se manifiesta por fiebre, cefalea e irritación meníngea relacionadas con pleocitosis linfocítica en LCR. La fiebre puede acompañarse de malestar, mialgias, anorexia, náusea y vómito, dolor abdominal o diarrea. Puede presentarse un grado leve de letargo o somnolencia. Sin embargo, una alteración más profunda en la conciencia debe ser motivo para considerar diagnósticos alternativos, entre ellos una encefalitis.

Etiología

Mediante diversas técnicas diagnósticas, incluidos la reacción en cadena de la polimerasa del LCR, el cultivo y el estudio serológico, se puede identificar una causa viral específica en 75 a 90% de los casos. Los microorganismos más importantes son enterovirus, HSV de tipo 2, VIH y arbovirus (cuadro 203-4). La frecuencia de infecciones por enterovirus y arbovirus se incrementa en gran medida durante el verano.

CUADRO 203-4 Virus que producen meningitis aguda y encefalitis en Norteamérica**Meningitis aguda****Comunes**

Enterovirus (virus coxsackie, ecovirus y enterovirus humano 68-71)

Virus del herpes simple 2

Virus transmitidos por artrópodos

VIH

Menos comunes

Virus de la varicela zoster

Virus de Epstein-Barr

Virus de la coriomeningitis linfocítica

Encefalitis agudas**Comunes**

Virus del herpes

Virus del herpes simple 1

Virus de la varicela zoster

Virus de Epstein-Barr

Virus transmitidos por artrópodos

Virus de La Crosse

Virus del Nilo occidental

Virus de la encefalitis de St. Louis

Menos comunes

Rabia

Virus de la encefalitis equina oriental

Virus de la encefalitis equina occidental

Virus de Powassan

Citomegalovirus^aEnterovirus^a

Fiebre de la garrapata del Colorado

Parotiditis

^a Hospedador inmunocomprometido.**Diagnóstico**

El estudio más importante es el examen del LCR. El cuadro típico es el de una pleocitosis linfocítica (25 a 500 células/ μ l), 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 mmH₂O). No se identifican microorganismos en los frotis de tinción de Gram o acidorresistente ni en las preparaciones de líquido cefalorraquídeo con tinta china. Pocas veces predominan los leucocitos polimorfonucleares (PMN) en las primeras 48 h de la enfermedad, sobre todo en el caso de infecciones por los virus ECHO 9, virus del Nilo occidental (WNV), virus de la encefalitis equina oriental o la parotiditis. La cifra total de células en el LCR en la meningitis viral es por lo regular de 25 a 500/ μ l. Por regla general, una pleocitosis linfocítica con una baja concentración de glucosa debe 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. Es necesario hacer lo posible por cultivar virus a partir del LCR y otros sitios y líquidos corporales, por ejemplo sangre, exudado faríngeo, heces y orina, aunque la sensibilidad de los cultivos es casi siempre baja. Los estudios serológicos, entre ellos los que utilizan muestras emparejadas de LCR y suero, pueden ser útiles para el diagnóstico retrospectivo y son muy importantes para diagnosticar virus del Nilo occidental y otros arbovirus causales.

Diagnóstico diferencial

Se consideran infecciones bacterianas, micóticas, tuberculosas, espiroquetales y otras causas infecciosas de meningitis; infecciones parameningeas, meningitis bacteriana tratada de forma parcial; meningitis neoplásica; enfermedades inflamatorias no infecciosas como sarcoidosis y enfermedad de Behçet.

TRATAMIENTO Meningitis viral

- El tratamiento de apoyo o sintomático suele ser suficiente y no es necesaria la hospitalización.
- Los ancianos y los pacientes inmunodeprimidos deben hospitalizarse, lo mismo que los individuos en quienes el diagnóstico es dudoso o aquellos con alteraciones graves de 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 (5 a 10 mg/kg cada 8 h), seguido por un fármaco oral (aciclovir, 800 mg, cinco veces al día; famciclovir, 500 mg cada 8 h; o valaciclovir, 1 000 mg cada 8 h) para un régimen total de siete a 14 días; en los pacientes con afectación leve puede ser apropiado un régimen de antiviricos orales durante siete a 14 días.
- 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 VIRAL

Es una infección del parénquima cerebral que suele relacionarse con meningitis ("meningoencefalitis"). Las manifestaciones clínicas son iguales a las observadas en la meningitis viral, más datos de afectación del tejido cerebral, lo que casi siempre comprende alteraciones de la conciencia como cambios de la conducta, alucinaciones, convulsiones; y signos neurológicos focalizados, como afasia, hemiparesia, movimientos involuntarios y déficit de nervios craneales.

Etiología

Los mismos microorganismos que producen la meningitis aséptica también son causa de la encefalitis, aunque la frecuencia relativa es diferente. Las causas más comunes de encefalitis esporádicas en adultos inmunocompetentes son virus del herpes (HSV, VZV, EBV) (cuadro 203-4). La encefalitis por HSV debe considerarse en presencia de datos focales y cuando sea probable la afectación de las regiones frontotemporales inferomediales del cerebro (alucinaciones olfativas, anosmia, conducta errática o alteraciones de la memoria). Las epidemias de encefalitis se deben casi siempre a arbovirus. El virus del Nilo occidental (WNV) ha sido la causa de la mayor parte de los casos de meningitis y encefalitis por arbovirus en Estados Unidos. Desde el año 2002, en la infección por este virus pueden presentarse manifestaciones motrices notorias, entre otras una parálisis semejante a la poliomielitis aguda.

Diagnóstico

Los estudios del LCR son esenciales; los datos típicos en el LCR son similares a los de la meningitis viral. Las pruebas de PCR del LCR permiten un diagnóstico rápido y confiable de HSV, EBV, VZV, CMV, HHV-6 y enterovirus. Por lo general, los cultivos de virus en el LCR 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 delinea zonas de un incremento de la señal en T2. Se reconocen zonas bitemporales y orbitofrontales de aumento de la señal en la encefalitis por HSV, pero no son diagnósticas (fig. 203-2). 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 se utiliza en la actualidad sólo si los estudios de PCR en LCR no logran identificar la causa, cuando hay alteraciones focales en la MRI y en caso de un deterioro clínico progresivo pese al tratamiento con aciclovir y medidas de apoyo.

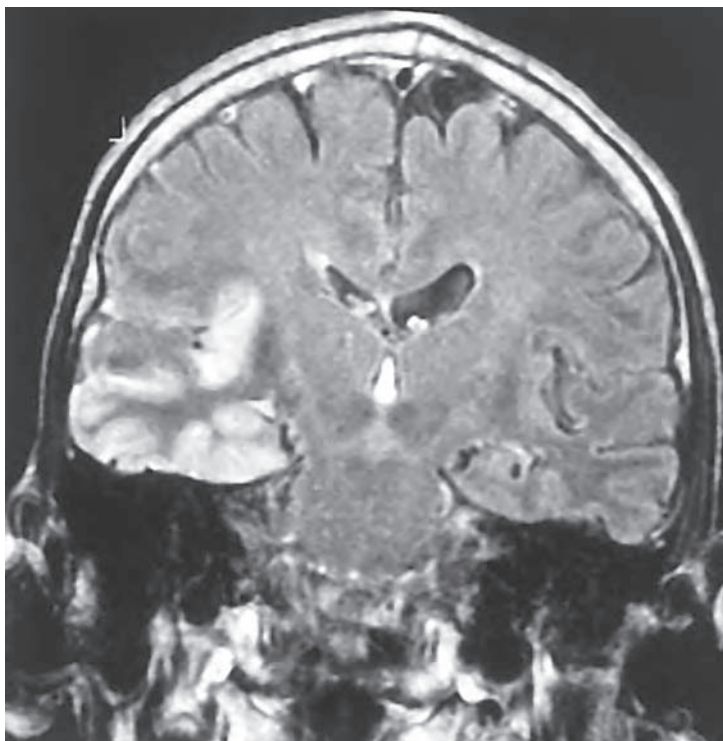


FIGURA 203-2 Imagen de resonancia magnética coronal con FLAIR de un paciente con encefalitis por herpes simple. Nótese la zona de aumento de señal en el lóbulo temporal derecho (lado izquierdo de la imagen) confinada de manera predominante a la sustancia gris. Este paciente tenía en particular afectación unilateral; las lesiones bilaterales son más frecuentes pero pueden ser muy asimétricas en su intensidad.

Diagnóstico diferencial

Comprende causas de encefalitis infecciosas y no infecciosas, incluidos enfermedades vasculares; absceso y empiema; infecciones micóticas (*Cryptococcus* y *Mucor*), espiroquetales (*Leptospira*), rickettsiales, bacterianas (*Listeria*), tuberculosas y micoplásmicas; tumores; encefalopatía tóxica; lupus eritematoso sistémico, y encefalomielitis diseminada aguda.

TRATAMIENTO Encefalitis viral

- Todos los pacientes con sospecha de encefalitis por HSV deben tratarse con aciclovir intravenoso (10 mg/kg cada 8 h) mientras se esperan los resultados de los estudios.
- Los individuos con un diagnóstico de encefalitis por HSV, confirmado mediante PCR, deben recibir un esquema de tratamiento de 14 a 21 días. Se considera repetir la PCR del LCR después de concluir el tratamiento con aciclovir; a las personas con PCR del LCR positiva en forma persistente para HSV después de cursar un esquema estándar de tratamiento con aciclovir se las debe tratar de modo adicional, después de lo cual se realiza de nueva cuenta una prueba de PCR del LCR.
- El tratamiento con aciclovir también es de utilidad en la encefalitis grave por EBV y VZV. En la actualidad no se dispone de tratamiento para la encefalitis por enterovirus, parotiditis o sarampión.
- La ribavirina intravenosa (15 a 25 mg/kg/día administrada en tres dosis fraccionadas) puede ser útil en la encefalitis grave debida al virus de la encefalitis de California (LaCrosse).
- La encefalitis por CMV se trata con ganciclovir (5 mg/kg cada 12 h IV por 1 h, seguido por tratamiento de mantenimiento de 5 mg/kg diarios), foscarnet (60 mg/kg cada 8 h IV por 1 h), seguido por tratamiento de mantenimiento (60 a 120 mg/kg por día), o una combinación de los dos fármacos; el cidofovir (5 mg/kg IV una vez a la semana durante dos semanas, y luego de manera bisemanal dos o más dosis adicionales, de acuerdo con la respuesta; rehidratación con solución salina normal y pretratamiento con probenecid) puede proveer 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, preparados de inmunoglobulina intravenosa de origen israelí que contienen grandes títulos de anticuerpos anti-WNV, y anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos contra la glucoproteína de la cubierta viral.

Pronóstico

En la encefalitis por HSV tratada con aciclovir se ha observado 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 las anomalías predisponentes se incluyen 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 se deben con menos frecuencia a bacterias que a 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 el Lejano Oriente, la infección micobacteriana (tuberculoma) aún es una causa importante de lesiones masivas focalizadas del SNC.

Manifestaciones clínicas

Es típico que el absceso cerebral se presente como una lesión intracraneal expansiva, no tanto 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 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 muestran por lo regular un aumento de la señal debido a difusión restringida.

El diagnóstico microbiológico se determina mejor mediante tinción de Gram y cultivo del material del absceso obtenido a partir de aspiración con aguja estereotáctica. Hasta 10% de los pacientes también tiene hemocultivos positivos. El análisis del LCR no contribuye en nada al diagnóstico o al tratamiento y la punción lumbar incrementa el riesgo de hernia.

TRATAMIENTO

Absceso cerebral

- El tratamiento óptimo incluye una combinación de antibióticos parenterales en dosis altas y drenaje neuroquirúrgico.
- El tratamiento empírico del absceso cerebral extrahospitalario en un paciente inmunocompetente incluye por lo general una cefalosporina de tercera o cuarta generación (p. ej., cefotaxima, ceftriaxona o cefepima) y metronidazol (véase el cuadro 203-2 para las dosis de los antibióticos).
- En los individuos con traumatismo craneoencefálico penetrante o procedimientos neuroquirúrgicos recientes, el tratamiento debe incluir ceftazidima como la cefalosporina de tercera generación que mejora la cobertura contra especies del género *Pseudomonas* 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 antibioterapia empírica se modifica con base en los resultados de la tinción de Gram y el cultivo del contenido del absceso.
- El tratamiento médico como única modalidad se reserva para los pacientes cuyos abscesos son quirúrgicamente inaccesibles, lo mismo que para pacientes con abscesos pequeños (<2 a 3 cm) o no encapsulados (cerebritis).
- Todos los sujetos deben recibir un mínimo de seis a ocho semanas de antibioticoterapia parenteral.
- Las personas deben recibir tratamiento anticonvulsivo profiláctico.
- No deben administrarse glucocorticoides en forma sistemática.

Pronóstico

En series recientes, la mortalidad es con frecuencia $<15\%$. Las secuelas significativas como convulsiones, debilidad persistente, afasia o alteraciones mentales se presentan en $\geq 20\%$ de los supervivientes.

LEUCEENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (PML)

Manifestaciones clínicas

Es un trastorno progresivo secundario a la infección con el virus JC, un virus del poliovirus humano; en términos patológicos se caracteriza por zonas multifocales de desmielinización de tamaño 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 presentan a menudo déficit visual (45%), por lo general una hemianopsia homónima y alteraciones mentales (38%) (demencia, confusión y cambios de la personalidad), debilidad y ataxia. Casi todos los sujetos tienen un trastorno de inmunosupresión subyacente. Más de 80% de los casos de PML diagnosticados en la actualidad se presenta en personas con sida; se ha calculado que casi 5% de los individuos con sida presenta leucoencefalopatía multifocal progresiva. Los inmunosupresores como el natalizumab también se han relacionado con la PML.

Estudios diagnósticos

La MRI revela lesiones multifocales y asimétricas en la sustancia blanca que se fusionan y que están situadas en la zona periventricular, en el centro semioval, en la región parieto-occipital y el cerebelo. Estas lesiones tienen una señal potenciada en T2 y disminuida en T1, casi nunca 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, muestran a menudo lesiones hipodensas de la sustancia blanca que no se intensifican con contraste.

Por lo general, el LCR es normal, aunque puede encontrarse elevación leve de la concentración de proteína o la IgG, o de ambas. La pleocitosis se presenta en $<25\%$ de los casos, tiene un predominio mononuclear y raras veces muestra 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 el 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, dado que se han encontrado antígeno y material genómico en el cerebro de pacientes normales. Los estudios serológicos no son útiles en virtud del alto nivel de seroprevalencia basal ($>80\%$).

TRATAMIENTO Leucoencefalopatía multifocal progresiva

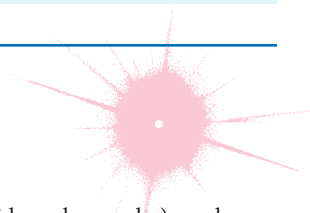
- No se dispone de ningún tratamiento eficaz.
- Algunos pacientes con PML relacionada con infección por VIH han mostrado beneficios clínicos espectaculares por la mejoría en el estado inmunitario tras la institución del tratamiento con antirretrovirales muy activos (HAART).



Para una revisión más detallada, véase Ross KL, Tyler KL: Meningitis, encefalitis, absceso cerebral y empiema, cap. 381, p. 3410, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed. y capítulos que abarcan microorganismos o infecciones.

CAPÍTULO 204

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 de forma satisfactoria. Las causas son diversas. Existen cinco categorías de enfermedades que representan la mayor parte de los casos de meningitis crónica:

- 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 ([cuadro 204-1](#)). Por lo regular, el diagnóstico se establece cuando las princi-

CUADRO 204-1 Signos y síntomas de la meningitis crónica

Síntomas	Signos
Cefalea crónica	+/- Papiledema
Dolor cervical o dorsalgia	Signo de Brudzinski o Kernig de irritación meníngea
Cambiosa en la personalidad	Alteración del 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 las piernas	Parálisis del VIII par craneal
Entumecimiento en los brazos o las piernas	Mielopatía o radiculopatía
Disfunción de esfínteres	Mielopatía o radiculopatía. Disfunción del lóbulo frontal (hidrocefalia)
Torpeza	Ataxia

pales molestias hacen que el médico examine el líquido cefalorraquídeo en busca de signos de inflamación; en algunas 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 se experimentan 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 fármacos.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Meningitis crónica

Una vez que se confirma la meningitis crónica a través del examen del LCR, el esfuerzo se dirige a identificar la causa ([cuadros 204-2 y 204-3](#)) 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.

Es indispensable el análisis apropiado del líquido cefalorraquídeo; si existe la posibilidad de elevación 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 secundaria a 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 supone el riesgo de causar una hernia cerebral. La hidrocefalia obstructiva exige por lo general un drenaje ventricular directo del LCR.

Los estudios cerebrales y medulares de MRI o CT resaltados con medio de contraste permiten reconocer la intensificación meníngea, las infecciones parameníngeas (incluido el absceso cerebral), el encapsulamiento de la médula espinal (cáncer o inflamación e infección) o los depósitos nodulares en las meninges o las raíces nerviosas (cáncer o sarcoidosis). Los estudios de imagen también son útiles para localizar zonas de enfermedad meníngea antes de la biopsia meníngea. La angiografía cerebral permite identificar arteritis.

Se considera una biopsia meníngea en personas 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 la CT; en una serie, las biopsias diagnósticas identificaron con mucha frecuencia sarcoide (31%) o adenocarcinoma metastásico (25%). La tuberculosis es la enfermedad más frecuente que se reconoce en muchos informes fuera de Estados Unidos.

En casi 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 concluir 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 enfocar el tratamiento empírico de la meningitis linfocítica en la tuberculosis, sobre todo si el trastorno se

CUADRO 204-2 Causas infecciosas de la meningitis crónica

Agente causal	Fórmula del LCR	Pruebas diagnósticas útiles	Factores de riesgo y manifestaciones sistémicas
Causas bacterianas comunes			
Meningitis supurativa tratada de modo parcial	Células mononucleares o mezcla de mononucleares y polimorfonucleares	Cultivo de LCR y tinción de Gram	Historia clínica consistente con meningitis bacteriana aguda y tratamiento incompleto
Infección parameningea	Células mononucleares o mezcla de polimorfonucleares y mononucleares	CT o MRI resaltadas por contraste para detectar infección parenquimatosas, subdural, epidural o de senos	Otitis media, infección pleuropulmonar, derivación cardiopulmonar de derecha a izquierda para absceso cerebral; signos neurológicos focalizados; sensibilidad en cuello, espalda, oídos o senos
Tuberculosis micobacteriana	Células mononucleares, excepto polimorfonucleares, en una infección temprana (casi siempre <500 leucocitos/ μ l); glucosa baja en LCR, proteínas altas	La prueba cutánea de tuberculina puede ser negativa; cultivo AFB del LCR (esputo, orina, contenido gástrico si está indicado); detección de ácido tuberculóico en el LCR; identificar bacilo de tuberculosis en la tinción acidorresistente del LCR o en película de proteína; PCR	Antecedentes de exposición, enfermedad tuberculosa previa; inmunosuprimidos o sida; niños pequeños; fiebre, meningismo, sudación nocturna, TB miliar bajo rayos X o en biopsia de hígado; apoplejía debida a arteritis
Enfermedad de Lyme (síndrome de Bannwarth), <i>Borrelia burgdorferi</i>	Células mononucleares; proteína elevada	Titulación de anticuerpos de Lyme en suero; confirmación mediante inmunotransferencia (los pacientes con sífilis pueden tener titulaciones de Lyme falsas positivas)	Antecedentes de picadura de garrapata o de exposición apropiada; exantema de tipo eritema migratorio crónico; artritis, radiculopatía, parálisis de Bell; síndrome semejante a meningoencefalitis-esclerosis múltiple
Sífilis (secundaria y terciaria), <i>Treponema pallidum</i>	Células mononucleares; proteína elevada	VDRL en LCR; VDRL (o RPR) en suero; absorción fluorescente de anticuerpo de treponema (FTA) o MHA-TP; el VDRL sérico puede ser negativo en la sífilis terciaria	Antecedentes de exposición apropiada; individuos seropositivos a VIH en riesgo aumentado de infección intensa; "demencia"; infarto cerebral debido a endarteritis

(continúa)

CUADRO 204-2 Causas infecciosas de la meningitis crónica (Continuación)

Agente causal	Fórmula del LCR	Pruebas diagnósticas útiles	Factores de riesgo y manifestaciones sistémicas
Causas bacterianas no comunes			
<i>Actinomyces</i>	Células polimorfonucleares	Cultivo anaeróbico	Absceso parameningeo o del tracto del seno (foco bucal o dental); neumonitis
<i>Mycobacteria</i>	Polimorfonucleares; en ocasiones células mononucleares; a menudo glucosa baja	Aislarla puede requerir semanas; tinción acidorresistente semanal	Puede haber un absceso cerebral relacionado
<i>Brucella</i>	Células mononucleares (rara vez polimorfonucleares); proteína elevada; a menudo glucosa baja	Detección de anticuerpos en el LCR; detección de anticuerpos séricos	Ingestión de productos lácteos no pasteurizados; exposición a cabras, ovejas, vacas; fiebre, artralgia, mialgia, osteomielitis vertebral
Enfermedad de Whipple, <i>Tropheryma whippelii</i>	Células mononucleares	Biopsia de intestino delgado o linfonodo; PCR de LCR para <i>T. whippelii</i> ; biopsia cerebral y meníngea (con tinción de PAS y examen de EM)	Diarrea, pérdida de peso, artralgias, fiebre; demencia, ataxia, parestia, oftalmoplejía, mioclonos oculomastocatorio
Causas bacterianas raras			
Leptospirosis (en ocasiones puede durar hasta tres a cuatro semanas si no se trata)			
Causas micóticas			
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Células mononucleares; el recuento no es elevado en algunos pacientes con sida	Montaje húmedo micótico o de tinta china del LCR (levadura en gemación); cultivos de sangre y de orina; detección de antígenos en el LCR	Sida e inmunodepresión; exposición a palomas; afectación de piel y otros órganos debido a diseminación de la infección
<i>Coccidioides immitis</i>	Células mononucleares (algunas veces 10 a 20% de eosinófilos); a menudo glucosa baja	Detección de anticuerpos en LCR y suero	Antecedentes de exposición; sur de Estados Unidos; virulencia mayor en etnias de piel oscura

Especies de <i>Candida</i>	Polimorfonuclear o mononuclear	Tinción micótica y cultivo de LCR	Abuso de fármacos intravenosos; posoperatorio; tratamiento intravenoso prolongado; candidosis diseminada
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Células mononucleares; glucosa baja	Tinción micótica y cultivo de grandes volúmenes de LCR; detección de antígeno en el LCR, suero y orina; detección de anticuerpos en suero y LCR	Antecedentes de exposición: Ohio y River Valley del Misisipi central; sida; lesiones en mucosas
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Células mononucleares	Tinción micótica y cultivo de LCR; biopsia y cultivo de lesiones en piel y pulmones; detección de anticuerpos en el suero	Medio Oeste y sur de Estados Unidos; suele ser infección sistémica; abscesos de senos que drenan úlceras
Especies de <i>Aspergillus</i>	Mononucleares o polimorfonucleares	Cultivo de LCR	Sinusitis; granulocitopenia o inmunosupresión
<i>Sporothrix schenckii</i>	Células mononucleares	Detección de anticuerpos en LCR y suero; cultivo de LCR	Inoculación traumática; uso de fármacos IV; lesión cutánea ulcerada
Causas micóticas raras			
<i>Xylohypha</i> (antes <i>Cladosporium trichoides</i> y otros hongos de pared oscura (dematiáceos), como <i>Curvularia</i> y <i>Drechslera</i> ; <i>Mucor</i> y, después de aspiración de agua, <i>Pseudallescheria boydii</i>)			
Causas protozoarias			
<i>Toxoplasma gondii</i>	Células mononucleares	Biopsia o respuesta a tratamiento empírico en un contexto clínicamente apropiado (incluida la presencia de anticuerpos en suero)	Casi siempre con abscesos intracerebrales; frecuente en pacientes seropositivos a VIH

(continúa)

CUADRO 204-2 Causas infecciosas de la meningitis crónica (Continuación)

Agente causal	Fórmula del LCR	Pruebas diagnósticas útiles	Factores de riesgo y manifestaciones sistémicas
Causas protozoarias			
Tripanosomiasis, <i>Trypanosoma gambiense</i> , <i>T. rhodesiense</i>	Células mononucleares, proteína elevada	IgM elevada en LCR; identificación de tripanosomas en el LCR y frotis de sangre	Endémica en África; chancros, linfadenopatía; trastorno de sueño notorio
Causas protozoarias raras			
Especies de <i>Acanthamoeba</i> que causan encefalitis amebiana granulomatosa y meningoencefalitis en individuos inmunocomprometidos y debilitados. <i>Balamuthia mandrillaris</i> causa meningoencefalitis crónica en hospedadores inmunocompetentes.			
Causas helmínticas			
Cisticercosis (infección con quistes de <i>Taenia solium</i>)	Células mononucleares; puede haber eosinófilos; la concentración de glucosa puede estar baja	Prueba de hemaglutinación indirecta en LCR; inmunotransferencia de ELISA en suero	Casi siempre hay quistes múltiples en las meninges basales e hidrocefalia; quistes cerebrales, calcificación muscular
<i>Gnathostoma spinigerum</i>	Eosinófilos, células mononucleares	Eosinofilia periférica	Ingestión previa de pescado crudo; en Tailandia y Japón hemorragia subaracnoidea; radiculopatía dolorosa
<i>Angiostrongylus cantonensis</i>	Eosinófilos, células mononucleares	Recuperación de gusanos del LCR	Ingestión previa de crustáceos crudos; común en regiones tropicales del Pacífico; con frecuencia es benigna
<i>Baylisascaris procyonis</i> (ascárido del mapache)	Eosinófilos, células mononucleares		La infección sigue a una ingestión accidental de huevos de <i>B. procyonis</i> de heces de mapache; meningoencefalitis letal

Causas helmínticas raras

Trichinella spiralis (triquinosis); *Fasciola hepatica* (duela hepática), quistes de *Echinococcus*, especies de *Schistosoma*. La primera puede producir pleocitosis linfocítica, mientras que los dos últimos pueden inducir una reacción eosinofílica en el LCR vinculada con quistes cerebrales (*Echinococcus*) o lesiones granulomatosas en cerebro o médula espinal

Causas virales

Paperas	Células mononucleares	Anticuerpos en suero	Sin paperas ni inmunización previa; puede producir meningocelalitis; puede persistir durante tres a cuatro semanas
Coriomeningitis linfocítica	Células mononucleares	Anticuerpos en suero	Contacto con roedores o sus excretas; puede persistir durante tres a cuatro semanas
Echovirus	Células mononucleares; posible glucosa baja	Aislamiento del virus del LCR	Hipogammaglobulinemia congénita; antecedentes de meningitis recurrente
VIH (síndrome retroviral agudo)	Células mononucleares	Antígeno p24 en suero y LCR; grado alto de viremia de VIH	Factores de riesgo del VIH; exantema, fiebre, linfadenopatía; linfopenia en sangre periférica; el síndrome puede persistir lo suficiente para considerarlo "meningitis crónica"; o puede desarrollarse la meningitis crónica en etapas posteriores (sida) debido al VIH
Herpes simple (HSV)	Células mononucleares	PCR para HSV, DNA del CMV; anticuerpos en el LCR para HSV y EBV	Meningitis recurrente debida a HSV-2 (rara vez HSV-1) relacionada a menudo con recurrencias genitales; EBV vinculado con mielorradiculopatía, CMV con polirradiculopatía

Abreviaturas: AFB, bacilo acidorresistente; CMV, citomegalovirus; CT, tomografía computarizada; EBV, virus de Epstein-Barr; ELISA, prueba inmunoadsorbente ligada a enzimas; EM, microscopio electrónico; FTA, prueba fluorescente de absorción de anticuerpos de treponema; HSV, virus del herpes simple; LCR, líquido cefalorraquídeo; MHA-TP, prueba de microhemoaglutinación-*T. pallidum*; MRI, imagen de resonancia magnética; PAS, ácido periyódico de Schiff; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RPR, prueba rápida de reagina plasmática; TB, tuberculosis; VDRL, *Veneral Disease Research Laboratory*

CUADRO 204-3 Causas no infecciosas de la meningitis crónica

Agente causal	Fórmula del LCR	Puebas diagnósticas útiles	Factores de riesgo y manifestaciones sistémicas
Cáncer	Células mononucleares, proteína elevada, glucosa baja	Examen citológico repetido de grandes volúmenes de LCR; examen de LCR por microscopia de luz polarizada; marcadores de linfocitos clonales; depósitos en raíces nerviosas o meninges observados en mielograma o en MRI resaltada por contraste; biopsia menígea	Cáncer metastásico de mama, pulmón, estómago o páncreas; melanoma, linfoma, leucemia; gliomatosis menígea; sarcoma menígeo; disgerminoma cerebral; melanoma menígeo o linfoma de linfocitos B
Compuestos químicos (pueden causar meningitis recurrente)	Mononucleares o PMN, glucosa baja, proteína elevada; xantocromía por hemorragia subaracnoidea en la semana anterior a la presentación de la "meningitis"	CT o MRI intensificadas por contraste Angiograma cerebral para detectar aneurisma	Antecedentes de inyección reciente en el espacio subaracnoideo; antecedente de inicio súbito de cefalea; resección reciente de neuroma acústico o craneofaringioma; tumor epidermoide de cerebro o columna vertebral, algunas veces con tracto de seno dermoide; apoplejía de la hipófisis
Inflamación primaria			
Sarcoidosis del SNC	Células mononucleares, proteína elevada; a menudo glucosa baja	Concentración de enzima convertidora de angiotensina en suero y LCR; biopsia de tejidos extraneurales afectados o biopsia menígea o de lesión cerebral	Parálisis de pares craneales, en particular del VII par; disfunción hipotalámica, sobre todo diabetes insípida; radiografía torácica anormal; neuropatía o miopatía periférica
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (meningitis recurrente)	Células mononucleares		Meningoencefalitis recurrente con uveítis, desprendimiento de retina, alopecia, decoloración de cejas y pestañas, disacusia, cataratas, glaucoma
Angitis granulomatosa aislada del sistema nervioso	Células mononucleares, proteína elevada	Angiografía o biopsia menígea	Demencia subaguda; infartos cerebrales múltiples; zoster oftálmico reciente

Lupus eritematoso sistémico	Mononucleares o PMN	Anticuerpos anti-DNA y anticuerpos antinucleares	Encefalopatía; convulsiones; apoplejía, mielopatía transversa; exantema; artritis
Síndrome de Behçet (meningitis recurrente)	Mononucleares o PMN, proteína elevada		Úlceras aftosas bucales y genitales; iridociclitis; hemorragias retinales; lesiones patérgicas en sitio de punción cutánea
Meningitis linfocítica benigna crónica	Células mononucleares		Recuperación en dos a seis meses, diagnóstico por exclusión
Meningitis de Mollaret (meningitis recurrente)	Células endoteliales grandes y PMN en las primeras horas, seguidas por células mononucleares	PCR para herpes, MRI/CT para descartar tumor epidermoide o quiste dural	Meningitis recurrente; excluir HSV-2; pocos casos debidos a HSV-1; algún caso ocasional relacionado con quiste dural
Hipersensibilidad a fármacos	PMN; en ocasiones células mononucleares o eosinófilos	Biometría hemática completa (eosinofilia)	Exposición a antiinflamatorios no esteroideos, sulfonamidas, isoniazida, tolmantina, ciprofloxacina, penicilina, carbamazepina, lamotrigina, inmunoglobulina IV, anticuerpos OKT3, fenazopiridina; mejora después de discontinuar el fármaco; recurre al repetir la exposición
Granulomatosis con poliangitis (de Wegener)	Células mononucleares	Radiografías de tórax y senos; análisis de orina; anticuerpos ANCA en el suero	Lesiones relacionadas de senos, pulmonares o renales; parálisis de pares craneales; lesiones cutáneas; neuropatía periférica
Otros: esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, enfermedad inflamatoria multiorgánica que comienza en la fase neonatal (NOMID) y formas poco frecuentes de vasculitis (p. ej., síndrome de Cogan)			

Abreviaturas: ANCA, anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos; CN, par craneal; CT, tomografía computarizada; HSV, virus del herpes simple; LCR, líquido cefalorraquídeo; MRI, imagen de resonancia magnética; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PMN, células polimorfonucleares.

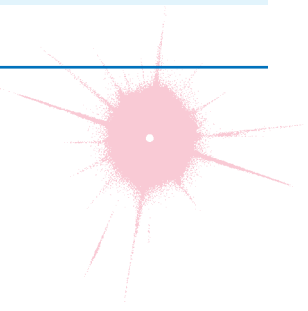
acompaña de hipoglucorraquia y parálisis del sexto par craneal y de otros más, ya que la enfermedad sin tratamiento puede ser letal en cuatro a ocho semanas. La meningitis carcinomatosa o linfomatosa puede ser difícil de diagnosticar al principio, pero el diagnóstico resulta evidente con el tiempo. Entre las causas importantes de meningitis crónica en los pacientes con sida figuran la infección por *Toxoplasma* (por lo general se presenta en la forma de abscesos intracraneales), *Cryptococcus*, *Nocardia*, *Candida* u otros hongos, sífilis y linfoma.



Para una revisión más detallada, véase Koroshetz WJ, Swartz MN: Meningitis crónica y recurrente, cap. 382, p. 3435, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 205

Neuropatías periféricas, incluido el síndrome de Guillain-Barré (GBS)



ESTUDIO DEL PACIENTE

Neuropatía periférica

La *neuropatía periférica* (PN) se refiere a un trastorno nervioso periférico de cualquier causa. La afectación de los nervios puede ser única (mononeuropatía) o múltiple (polineuropatía); la anomalía puede ser axonal o desmielinizante. En la [figura 205-1](#) se muestra un enfoque para los pacientes con sospecha de neuropatía.

Se deben formular las siguientes siete preguntas iniciales:

1. *¿Qué sistemas están afectados?* Es importante determinar si los signos y síntomas del paciente son motores, sensitivos, autónomos, o una combinación de ellos. Si sólo se presenta debilidad, sin evidencia de disfunción sensitiva o autónoma, debe considerarse una neuropatía motora, un trastorno neuromuscular de articulaciones, o miopatía; las miopatías tienen casi siempre un patrón proximal simétrico de debilidad.
2. *¿Cuál es la distribución de la debilidad?* La polineuropatía consiste en la disfunción amplia y simétrica de los nervios periféricos, que es casi siempre distal, más que proximal; la mononeuropatía afecta a un solo nervio, las más de las veces debido a traumatismo o compresión; las mononeuropatías múltiples pueden ser resultado de atrapamientos múltiples, vasculitis o infiltración.
3. *¿Cuál es la naturaleza de la afectación sensitiva?* La pérdida de temperatura o un dolor urente/cortante sugieren que están alteradas las fibras pequeñas. La pérdida vibratoria o propioceptiva se relaciona con las fibras grandes.
4. *¿Hay evidencia de afectación de motoneuronas superiores?* La causa más común es una degeneración sistémica combinada con deficiencia de vitamina B₁₂, pero tam-

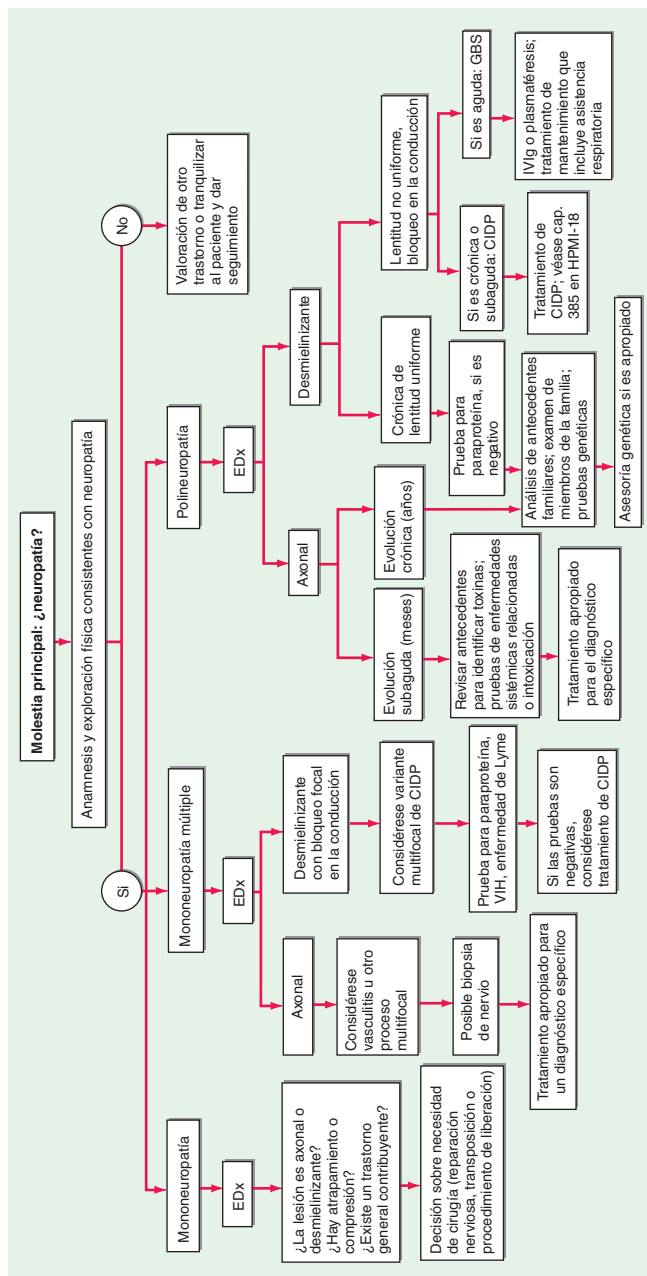


FIGURA 205-1 Método para valorar las neuropatías periféricas. CIDP, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; EDx, estudios electrodiagnósticos; GBS, síndrome de Guillain-Barré; IVlg, inmunoglobulina intravenosa.

bién se debe considerar deficiencia de cobre, infección por VIH, hepatopatía grave y neuropatía de la médula suprarrenal.

5. *¿Cuál es la evolución en el tiempo?* La mayor parte de las neuropatías es insidiosa y de lenta progresión. Las neuropatías de rápida evolución son casi siempre inflamatorias, incluidos la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP) o el *síndrome de Guillain-Barré* (GBS); la evolución subaguda indica una causa inflamatoria, tóxica o nutricional; las neuropatías crónicas de larga duración hasta de años pueden ser hereditarias.
6. *¿Existe evidencia de una neuropatía hereditaria?* Hay que considerarla en pacientes que presentan debilidad distal de lenta progresión durante muchos años, con pocos síntomas sensitivos pero con déficit sensitivos significativos en la exploración clínica. Es muy común la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT; deben identificarse anomalías en los pies, como arcos altos o planos, dedos de martillo).
7. *¿El paciente tiene otros trastornos médicos?* Es necesario preguntar sobre trastornos médicos adjuntos (p. ej., diabetes, lupus eritematoso sistémico); infecciones preexistentes o concurrentes (p. ej., diarrea anterior al GBS); operaciones (p. ej., derivación gástrica y neuropatías nutricionales); fármacos (neuropatía tóxica); preparados vitamínicos de venta libre (B_6); alcohol, hábitos dietéticos, y uso de prótesis dentales (porque los fijadores contienen zinc, que puede producir deficiencia de cobre).

Con base en las respuestas a estas siete preguntas clave, los trastornos neuropáticos pueden clasificarse en varios patrones, según sean la distribución o el patrón de afectación sensitiva, motora y autónoma ([cuadro 205-1](#)).

■ POLINEUROPATÍA

Valoración diagnóstica

Los estudios de laboratorio en una polineuropatía simétrica distal pueden comprender biometría hemática completa, estudios químicos básicos que incluyen electrolitos séricos y pruebas de función renal y hepática, glucosa en ayuno, HbA_{1c} , análisis de orina, pruebas de función tiroidea, B_{12} , folato, tasa de eritrosedimentación, factor reumatoide, ASA, SPEP y proteína de Bence Jones en orina. La prueba de tolerancia oral a la glucosa está indicada para pacientes con neuropatías sensitivas dolorosas, incluso si otras pruebas para detección de diabetes son negativas.

Las pruebas diagnósticas para clasificar mejor a la neuropatía comprenden los estudios de conducción nerviosa (NCS), la electromiografía (EMG), la biopsia de nervio safeno externo, la biopsia muscular y las pruebas sensitivas cuantitativas. Las pruebas diagnósticas tienen más probabilidades de proporcionar información en pacientes con neuropatías asimétricas, de predominio motor, de inicio rápido o desmielinizantes.

Electrodiagnóstico

Los NCS se llevan a cabo al estimular de forma eléctrica los nervios motores o sensitivos. La desmielinización se caracteriza por la lentificación de la velocidad de conducción nerviosa (NCV), la dispersión de los potenciales de acción evocados compuestos, el bloqueo de la conducción (disminución de la amplitud de los potenciales de acción compuestos evocados del músculo con la estimulación proximal del nervio en comparación con la estimulación distal), y la prolongación de las latencias distales. En contraste, las neuropatías axonales exhiben una menor amplitud de los potenciales de acción compuestos evocados con conservación relativa de las NCV. La EMG registra los potenciales eléctricos a través de un electrodo de aguja insertado en el músculo en reposo y durante la contrac-

CUADRO 205-1 Patrones de los trastornos neuropáticos**Patrón 1: debilidad simétrica proximal y distal con pérdida sensitiva**

Considerar: polineuropatía inflamatoria desmielinizante (GBS y CIDP)

Patrón 2: pérdida sensitiva simétrica distal, con o sin debilidad distal

Considerar: polineuropatía sensitiva criptogénica o idiopática (CSPN), diabetes mellitus y otros trastornos metabólicos, drogas, toxinas, factores hereditarios (Charcot-Marie-Tooth, amiloidosis y otros)

Patrón 3: debilidad asimétrica distal con pérdida sensitiva

Con afectación de múltiples nervios

Considerar: CIDP multifocal, vasculitis, crioglobulinemia, amiloidosis, sarcoidosis, infecciosas (lepra, enfermedad de Lyme, hepatitis B o C, VIH, CMV), neuropatía hereditaria con posibilidad de parálisis por compresión (HNPP), infiltración tumoral

Con afectación de un solo nervio/región

Considerar: puede ser cualesquiera de los arriba mencionados, pero también son posibles mono-neuropatía compresiva, plexopatía o radiculopatía

Patrón 4: debilidad asimétrica proximal y distal con pérdida sensitiva

Considerar: polirradiculopatía o plexopatía debida a diabetes mellitus, carcinomatosis meníngea o linfomatosis, plexopatía hereditaria (HNPP, HNA), idiopática

Patrón 5: debilidad asimétrica distal sin pérdida sensitiva

Con hallazgos de motoneurona superior

Considerar: enfermedad de motoneurona

Sin hallazgos de motoneurona superior

Considerar: atrofia muscular progresiva, amiotrofia monomérica juvenil (enfermedad de Hirayama), neuropatía multifocal motora, axonopatía multifocal motora adquirida

Patrón 6: pérdida sensitiva simétrica y arreflexia distal con hallazgos de motoneurona superior

Considerar: deficiencia de vitamina B₁₂, vitamina E y cobre con degeneración sistémica combinada con neuropatía periférica, leuкодistrofias hereditarias (p. ej., neuropatía de la médula suprarrenal)

Patrón 7: debilidad simétrica sin pérdida sensitiva

Con debilidad proximal y distal

Considerar: atrofia muscular vertebral

Con debilidad distal

Considerar: neuropatía motora hereditaria (SMA "distal") o CMT atípica

Patrón 8: pérdida sensitiva propioceptiva asimétrica sin debilidad

Considerar causas de una neuropatía sensitiva (ganglionopatía):

Cáncer (paraneoplásico)

Síndrome de Sjögren

(continúa)

CUADRO 205-1 Patrones de los trastornos neuropáticos (*Continuación*)**Patrón 8: pérdida sensitiva propioceptiva asimétrica sin debilidad (cont.)**

Neuropatía sensitiva idiopática (posible variante de GBS)
Cisplatino y otros agentes quimioterapéuticos
Toxicidad de vitamina B₆
Neuropatía sensitiva relacionada con VIH

Patrón 9: signos y síntomas autónomos

Considerar neuropatías vinculadas con disfunción autónoma grave:
Neuropatía sensitiva y autónoma hereditaria
Amiloidosis (familiar y adquirida)
Diabetes mellitus
Pandisautonomía idiopática (puede ser una variante del síndrome de Guillain-Barré)
Porfiria
Neuropatía autónoma relacionada con VIH
Vincristina y otros agentes quimioterapéuticos

Abreviaturas: CIDP, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; CMT, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; CMV, citomegalovirus; GBS, síndrome de Guillain-Barré; HNA, amiotrofia neurálgica hereditaria; SMA, atrofia muscular vertebral; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

ción voluntaria; es muy útil para distinguir los trastornos miopáticos de los neuropáticos. Los primeros se caracterizan por potenciales de acción muscular polifásicos, pequeños, de corta duración; en cambio, los trastornos neuropáticos se reconocen por desnervación muscular. La desnervación reduce 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 proveniente del crecimiento axonal de los axones motores sobrevivientes.

Otras características electromiográficas de la desnervación comprenden fibrilaciones (descarga aleatoria y no regulada de fibras musculares individuales) y fasciculaciones (descargas espontáneas y aleatorias de unidades motoras).

TRATAMIENTO Polineuropatía

- Es necesario considerar el tratamiento del trastorno subyacente, el control del dolor y los cuidados de mantenimiento para proteger y rehabilitar el tejido lesionado.
- Algunos ejemplos de modalidades terapéuticas específicas son el control riguroso de la glucemia en la neuropatía diabética, la restitución en la deficiencia de vitamina B₁₂, la inmunoglobulina IV (IVIg) o la plasmaféresis para GBS y la inmunosupresión para la vasculitis.
- Las neuropatías sensitivas dolorosas pueden ser difíciles de tratar. Por lo regular, el control del dolor se inicia con antidepresivos tricíclicos (TCA), clorhidrato de duloxetina, parches de lidocaína o anticonvulsivos como la gabapentina (**cuadro 205-2**). Los

CUADRO 205-2 Tratamiento de las neuropatías sensitivas dolorosas

Tratamiento	Vía	Dosis	Efectos secundarios
Primera línea			
Parche de lido-caína al 5%	Aplicar al área adolorida	Hasta 3 parches c/d	Irritación cutánea
Antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina, nortriptilina)	PO	10 a 100 mg al acostarse	Cambios cognitivos, sedación, resequedad en ojos y boca, retención urinaria, estreñimiento
Gabapentina	PO	300 a 1 200 mg tres veces al día	Cambios cognitivos, sedación, edema periférico
Pregabalina	PO	50 a 100 mg tres veces al día	Cambios cognitivos, sedación, edema periférico
Duloxetina	PO	30 a 60 mg al día	Cambios cognitivos, sedación, ojos secos, diaforesis, náusea, diarrea, estreñimiento
Segunda línea			
Carbamazepina	PO	200 a 400 mg cada 6 a 8 h	Cambios cognitivos, mareo, leucopenia, disfunción hepática
Fenitoina	PO	200 a 400 mg al acostarse	Cambios cognitivos, mareo, disfunción hepática
Venlafaxina	PO	37.5 a 150 mg/d	Astenia, sudación, náusea, estreñimiento, anorexia, vómito, somnolencia, boca seca, mareo, nerviosismo, ansiedad, temblores y visión borrosa, así como eyaculación/orgasmo anormales e impotencia
Tramadol	PO	50 mg al día	Cambios cognitivos, problemas digestivos
Tercera línea			
Mexiletina	PO	200 a 300 mg tres veces al día	Arritmias
Otros fármacos			
Crema EMLA Lidocaína al 2.5% Prilocaina al 2.5%	Cutánea	Diaria	Eritema local
Crema de capsaicina al 0.025-0.075%	Cutánea	Diaria	Ardor en la piel

Fuente: Modificado a partir de Amato AA, Russell J: *Neuromuscular Disease*. New York, McGraw-Hill, 2008.

anestésicos tópicos, incluidos EMLA (lidocaína/prilocaina) y crema de capsaicina, proporcionan alivio adicional.

- Es importante la fisioterapia y la terapia ocupacional. El cuidado apropiado de las zonas desnervadas evita la ulceración de la piel, que puede llevar a una deficiente cicatrización de las heridas, resorción de los tejidos, artropatía y al final la amputación.

Polineuropatías específicas

AIDP o GBS: son polineuropatías ascendentes, por lo general desmielinizantes, motoras más que sensitivas, y se acompañan de arreflexia, parálisis motora y aumento de la concentración de la proteína total en el LCR sin pleocitosis. Más de dos tercios de los casos aparecen precedidos por una infección respiratoria o gastrointestinal aguda. La debilidad máxima se alcanza casi siempre 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. Hasta 85% experimenta una recuperación completa o casi completa con cuidados de mantenimiento. Las variantes del GBS comprenden síndrome de Fisher (oftalmoparesia, diplejía facial, ataxia, arreflexia; se acompaña de anticuerpos séricos contra gangliósido GQ1b) y neuropatía axonal motora aguda (la evolución es más grave que en el GBS con desmielinización; en algunos casos se detectan anticuerpos contra GM₁).

- La IVIg (2 g/kg fraccionados en cinco días) o plasmaféresis (40 a 50 ml/kg/día durante cuatro a cinco días) acorta en grado significativo la evolución del padecimiento.
- Los glucocorticoides son ineficaces.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP): es una polineuropatía de lenta progresión o recurrente que se caracteriza por hiporreflexia o arreflexia difusas, debilidad difusa, elevación de las concentraciones de proteínas en el LCR sin pleocitosis y con desmielinización en la electromiografía.

- Se comienza el tratamiento cuando la evolución es rápida o se altera la marcha.
- El tratamiento inicial incluye por lo regular IVIg; la mayoría de los pacientes necesita repetir el tratamiento en forma periódica a intervalos de cuatro a seis semanas.
- Otras opciones terapéuticas de primera línea comprenden plasmaféresis o glucocorticoides.
- Se utilizan inmunodepresores (azatioprina, metotrexato, ciclosporina o ciclofosfamida) en los casos resistentes al tratamiento.

Neuropatía diabética: de forma característica es una polineuropatía axonal distal, simétrica y sensitivomotora. Es frecuente una mezcla de desmielinización y pérdida axonal. Otras variantes comprenden parálisis aislada de los pares craneales VI o III, neuropatía motora proximal asimétrica en las piernas, neuropatía del tronco, neuropatía autónoma y una mayor frecuencia de neuropatía por atrapamiento (véase más adelante).

Mononeuropatía múltiple (MM): se define como la afectación de múltiples nervios periféricos individuales. Cuando la causa es un trastorno inflamatorio, se utiliza el término *mononeuritis múltiple*. Tanto la vasculitis sistémica (67%) como la no sistémica (33%) se pueden presentar en la forma de MM. Está indicado el tratamiento inmunodepresor de la enfermedad subyacente (por lo general con glucocorticoides y ciclofosfamida). Se debe establecer un diagnóstico histológico de vasculitis antes de iniciar el tratamiento; una biopsia positiva ayuda a justificar el tratamiento crónico necesario con fármacos inmunodepresores; es difícil la confirmación patológica después de iniciado el tratamiento.

■ MONONEUROPATÍA

Manifestaciones clínicas

Las mononeuropatías se deben casi siempre a traumatismo, compresión o atrapamiento. Los síntomas sensitivos y motores se encuentran en la distribución de un solo nervio, con

CUADRO 205-3 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, índice y dedo medio Debilidad en los músculos de la eminencia tenar; incapacidad para hacer un círculo con el pulgar y el dedo índice Signo de Tinel y maniobra de Phalen	Lesntificación de la conducción sensitiva y motora a través del túnel del carpo	Radiculopatía C6 Férula Tratamiento quirúrgico definitivo
Compresión del nervio cubital en el codo (UNE)	Entumecimiento o parestesias en la cara cubital de la mano	Flexión del codo durante el sueño; descanso del codo sobre el escritorio	Pérdida sensitiva en el menique y la mitad cubital del dedo anular Debilidad de los interóseos y el aductor del pulgar; mano en garra	Síndrome de la abertura torácica superior 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 íleso, y algunos músculos de la mano son afectados	UNE	Evitar actividades desencadenantes

(continúa)

CUADRO 205-3 Mononeuropatías (Continuación)

Síntomas	Actividades desencadenantes	Exploración	Electrodiagnóstico	Diagnóstico diferencial	Tratamiento
Neuropatía radial en el surco espiral	Caída de la muñeca ca	Caída de la muñeca sin afectación de la extensión del codo (tríceps illeso); parálisis de los extensores de los dedos y el pulgar; pérdida sensitiva en la región radial de la muñeca	Temprano: bloqueo de la conducción a lo largo del surco espiral Tardíos: deservación de los músculos radiales; SNAP radial reducidos	Lesión del cordón posterior de la médula; el deltoides también está débil Nervio interóseo posterior (PIN); caída aislada del dedo Radiculopatía de C7	Férula Recuperación espontánea siempre y cuando no haya ninguna lesión
Síndrome de la abertura torácica superior	Entumecimiento, parestesia en la parte media del brazo, antebrazo, mano y 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	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 medial de la pierna	Histerectomía abdominal; posición de litotomía; hematomas y diabetes	Atrofia y debilidad del cuádriceps, arreflexia rotuliana; pérdida sensitiva en la parte interna del muslo y en la parte inferior de la pierna	Radiculopatía de L2-4 Plexopatía lumbar	Fisioterapia para fortalecer el cuádriceps 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: deservación limitada a los aductores de la cadera sin afectación del cuádriceps	Radiculopatía de L3-4 Plexopatía lumbar	Tratamiento conservador Cirugía si es necesario
Meralgia parestésica	Dolor o entumecimiento en la parte anterolateral del muslo	Posición de pie o caminar Aumento de peso reciente	Pérdida sensitiva en distribución de bolsa del pantalón	En ocasiones se puede demostrar lentificación de la respuesta sensitiva a través del ligamento inguinal	Radiculopatía de L2	Por lo general se resuelve en forma espontánea
Compresión del nervio safeno en la cabeza del peroné	Caída del pie	Por lo general un episodio de compresión aguda identificable; pérdida de peso	Dorsiflexión débil, eversion del pie Pérdida sensitiva de la parte anterolateral de la pierna y el dorso del pie	Lentificación focal de la conducción nerviosa a través de la cabeza del peroné Deservación de 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 los nervios sural, safeno interno y tibial EMG: deservación en la distribución del nervio ciático que respeta a los glúteos y los pararraquídeos	Radiculopatía de L5-S1 Neuropatía del safeno interno (lesión parcial del nervio ciático) Plexopatía de LS	Seguimiento conservador para las lesiones parciales del nervio ciático Férula y fisioterapia Exploración quirúrgica si es necesaria
Síndrome del túnel del tarso	Dolor y parestasias en la planta del pie pero no en el talón	Al final del día después de ponerse de pie o caminar; nocturno	Pérdida sensitiva en la planta del pie Signo de Tinel en el túnel del tarso	Reducción de la amplitud en los componentes sensitivos o motores de los nervios mediales y plantares	Polineuropatía, deformidad del pie y mala circulación	Cirugía si no se identifica alguna causa externa

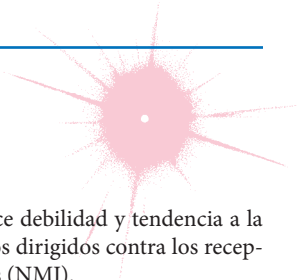
más frecuencia el nervio cubital o el mediano en el brazo o el nervio safeno en la pierna. Los factores intrínsecos que vuelven a los pacientes más susceptibles al atrapamiento son artritis, retención de líquidos (embarazo), amiloide, tumores y diabetes mellitus. Las manifestaciones clínicas en favor del tratamiento conservador de la neuropatía del nervio mediano en la muñeca (síndrome del túnel del carpo) o la neuropatía cubital en el codo comprenden un inicio súbito, ningún déficit motor, pocos o ningún hallazgo sensitivo (puede haber dolor o parestesia) y ausencia de signos de pérdida axonal en la EMG. La descompresión quirúrgica se considera para las mononeuropatías crónicas que no responden al tratamiento conservador, si se define con claridad el sitio del atrapamiento. En el **cuadro 205-3** se resumen las mononeuropatías que se encuentran con más frecuencia.



Para una descripción más detallada, véase Amato AA, Barohn RJ: Neuropatía periférica, cap. 384, p. 3448; y Hauser SL, Amato AA: Síndrome de Guillain-Barré y otras neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios, cap. 385, p. 3473, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 206

Miastenia grave (MG)



Es 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 en todo el día y los desencadena 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 limitarse sólo 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 fármacos 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 tiene como resultado una transmisión neuromuscular ineficaz. Durante la contracción muscular repetida o sostenida, la disminución de la cantidad de acetilcolina liberada por el impulso nervioso (“agotamiento presináptico”, un fenómeno normal), en combinación con la disminución de los AChR postsinápticos que es específica de la enfermedad, origina una fatiga patológica. El timo es anormal en 75% de los pacientes (65% con hiperplasia y 10% con timoma). Al mismo tiempo pueden presentarse otras enfermedades autoinmunitarias: tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

■ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Síndrome de Lambert-Eaton (autoanticuerpos contra los conductos de calcio en las terminales presinápticas de nervios motores): menor liberación de acetilcolina; puede relacionarse con cáncer

Neurastenia: debilidad y fatiga sin un trastorno orgánico subyacente

Miastenia inducida por fármacos: la penicilamina puede causar miastenia grave; se resuelve en un lapso de semanas a meses después de suspender el fármaco

Botulismo: la toxina inhibe la liberación presináptica de ACh; la variante más común se transmite por los alimentos.

Diplopía por lesión tumoral intracraneal: compresión de los nervios que inervan los músculos extraoculares o lesiones del tronco encefálico que afectan a los núcleos de los nervios craneales

Hipertiroidismo

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 mioespecífica (MuSK) en 40% de los pacientes negativos para anticuerpo de AChR que tienen miastenia grave generalizada.
- Prueba con edrofonio (una anticolinesterasa de acción corta): determina la mejoría rápida y transitoria de la fuerza; pueden ocurrir resultados falsos positivos (respuesta al placebo y enfermedad de motoneurona) y falsos negativos. Debe tenerse a la mano atropina intravenosa si aparecen 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 motoras evocadas.
- CT/MRI del tórax: se busca algún timoma.
- Deben considerarse estudios de tiroides y otros más (p. ej., ANA) para la enfermedad autoinmunitaria relacionada.
- Son de utilidad las determinaciones de la función respiratoria basal.

TRATAMIENTO

Miastenia grave (fig. 206-1)

- La dosis del inhibidor de la colinesterasa piridostigmina se ajusta 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 náusea) 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) proporciona 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 (véase más adelante).
- La timectomía mejora la probabilidad de la remisión a largo plazo en pacientes adultos (cerca de 85% mejora; de estos casos, cerca de 35% logra una remisión sin

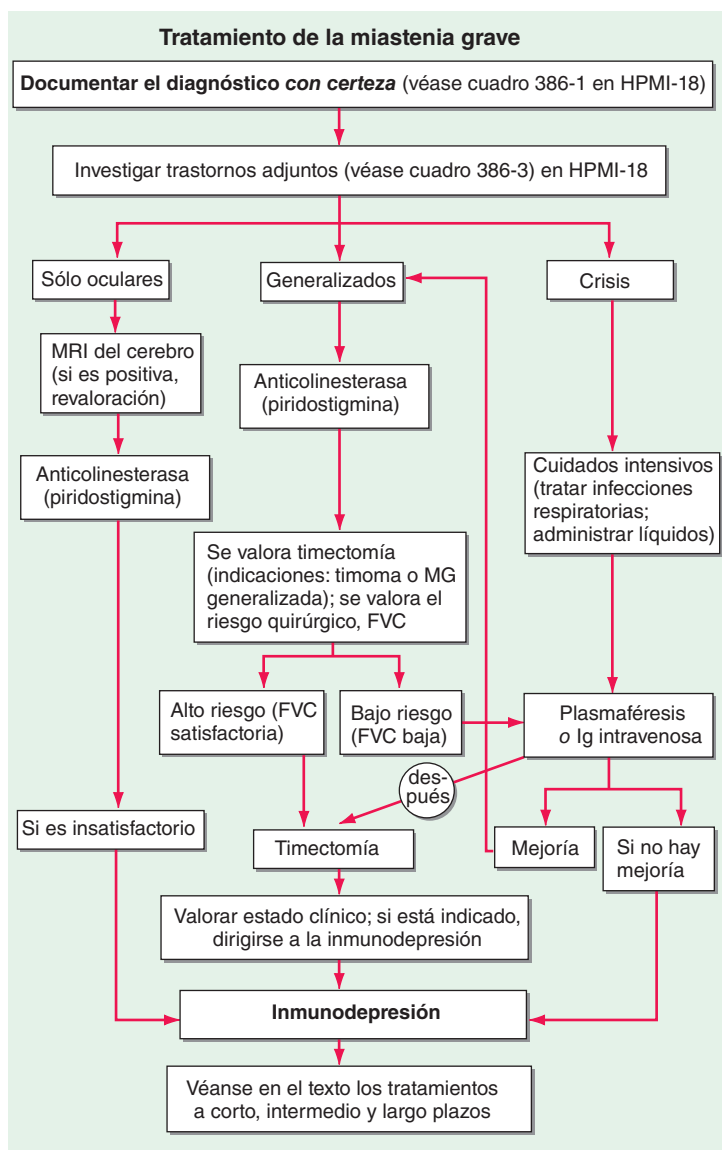


FIGURA 206-1 Algoritmo para el tratamiento de la miastenia grave. FVC, capacidad vital forzada.

necesidad de tomar fármacos); el beneficio se retrasa a menudo meses o años; no se ha esclarecido si es de utilidad para los individuos con enfermedad ocular pura, niños o personas >55 años de edad.

- Los glucocorticoides son la parte fundamental del tratamiento de inmunosupresión crónica; 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 mejoría clínica notoria o hasta una dosis de 50 a 60 mg/día. Se mantiene la dosis elevada durante uno a tres meses y luego se reduce a esquemas de días alternados. Los fármacos inmunodepresores (mofetilo de micofenolato, azatioprina, ciclosporina, tacrolímus 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.
- Ciertos fármacos pueden exacerbar la MG, con probable precipitación de una crisis, y deben por tanto evitarse ([cuadro 206-1](#)).

CUADRO 206-1 Fármacos con interacciones en la miastenia grave (MG)

Fármacos que exacerban la MG

Antibióticos

Aminoglucósidos: p. ej., estreptomicina, tobramicina, kanamicina

Quinolonas: p. ej., ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina, gatifloxacina

Macrólidos: p. ej., eritromicina, azitromicina

Relajantes musculares no despolarizantes para cirugía

D-Tubocurarina (curare), pancuronio, vecuronio, atracurio

Antagonistas adrenérgicos β

Propranolol, atenolol, metoprolol

Anestésicos locales y fármacos relacionados

Procaína, lidocaína en grandes cantidades

Procainamida (para arritmias)

Toxina botulínica

La toxina botulínica exacerba la debilidad

Derivados de la quinina

Quinina, quinidina, cloroquina, mefloquina

Magnesio

Disminuye la liberación de acetilcolina

Penicilamina

Puede causar MG

Fármacos con notables interacciones en MG

Ciclosporina

Amplio espectro de interacciones farmacológicas, que puede aumentar o reducir las concentraciones de ciclosporina

Azatioprina

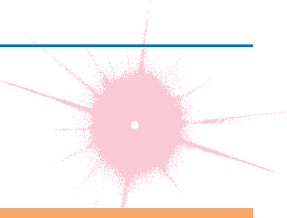
Evitar el alopurinol: la combinación puede provocar mielosupresión



Para una revisión más detallada, véase Drachman DB: Miastenia grave y otras enfermedades de la unión neuromuscular, cap. 386, p. 3480, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 207

Enfermedades musculares



ESTUDIO DEL PACIENTE

Enfermedad muscular

Las enfermedades musculares (*miopatías*) pueden ser intermitentes o persistentes y por lo general se manifiestan en la forma de debilidad proximal y simétrica, con conservación de los reflejos y la sensibilidad. Un déficit sensitivo concomitante sugiere 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 provoque debilidad muscular puede acompañarse de *fatiga*, lo cual indica una incapacidad para mantener o sostener una fuerza; esto debe distinguirse de la astenia, un tipo de fatiga secundario a cansancio excesivo o falta de energía. La fatiga sin datos clínicos o de laboratorio anormales casi nunca representa una verdadera miopatía.

Los trastornos musculares son casi siempre indoloros; sin embargo, pueden presentarse *mialgias* o dolores musculares. Las mialgias deben distinguirse de las *calambres musculares*, es decir, contracciones musculares involuntarias y dolorosas, que por lo regular 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 una anomalía 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 valoración de las miopatías. Por lo general se necesitan estudios electrodiagnósticos (estudios de conducción nerviosa y electromiografía, NCS-EMG) para diferenciar las miopatías de las neuropatías y los trastornos de la unión neuromuscular. En las [figuras 207-1](#) y [207-2](#) 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 MUSCULAR DE DUCHENNE

Es una mutación recesiva del gen de la distrofina ligada al cromosoma X que afecta a individuos del género masculino casi de manera exclusiva. Incluye 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

Valoración diagnóstica de la debilidad intermitente

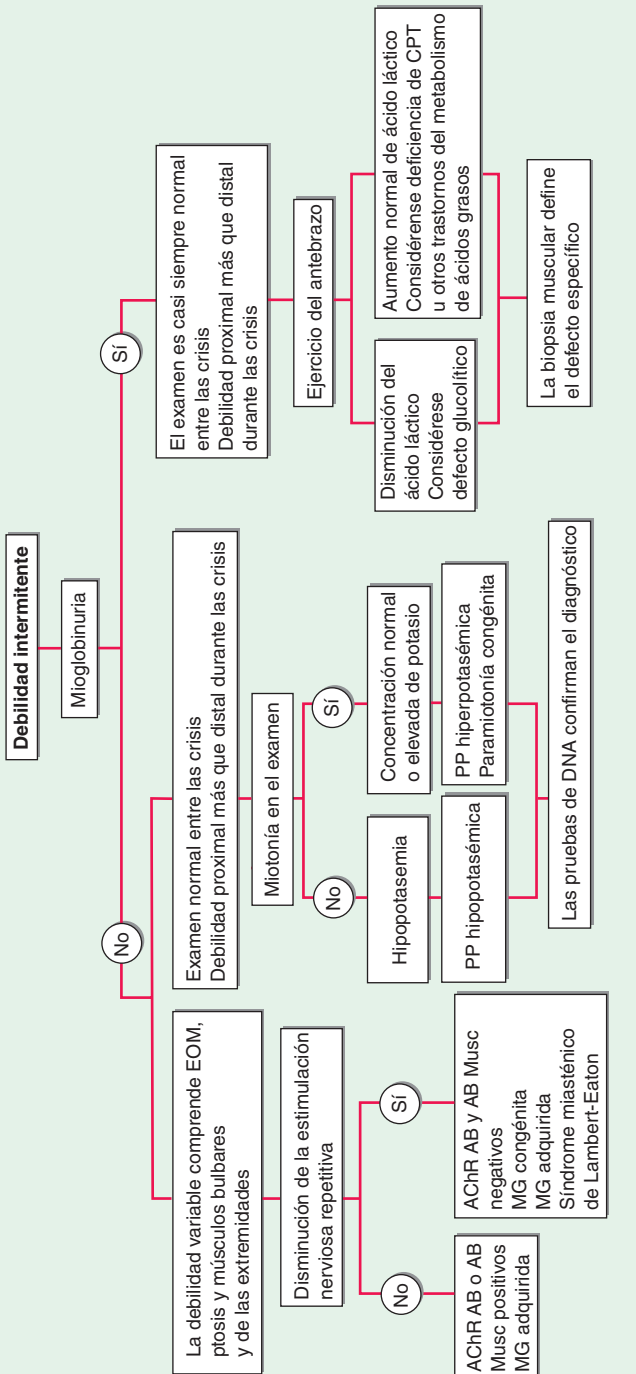


FIGURA 207-1 Valoración diagnóstica de la debilidad intermitente. AChR AB, anticuerpo contra el receptor de acetilcolina; CPT, carnitina palmitoiltransferasa; EOM, músculos extraoculares; MG, miastenia grave. PP, parálisis periódica.

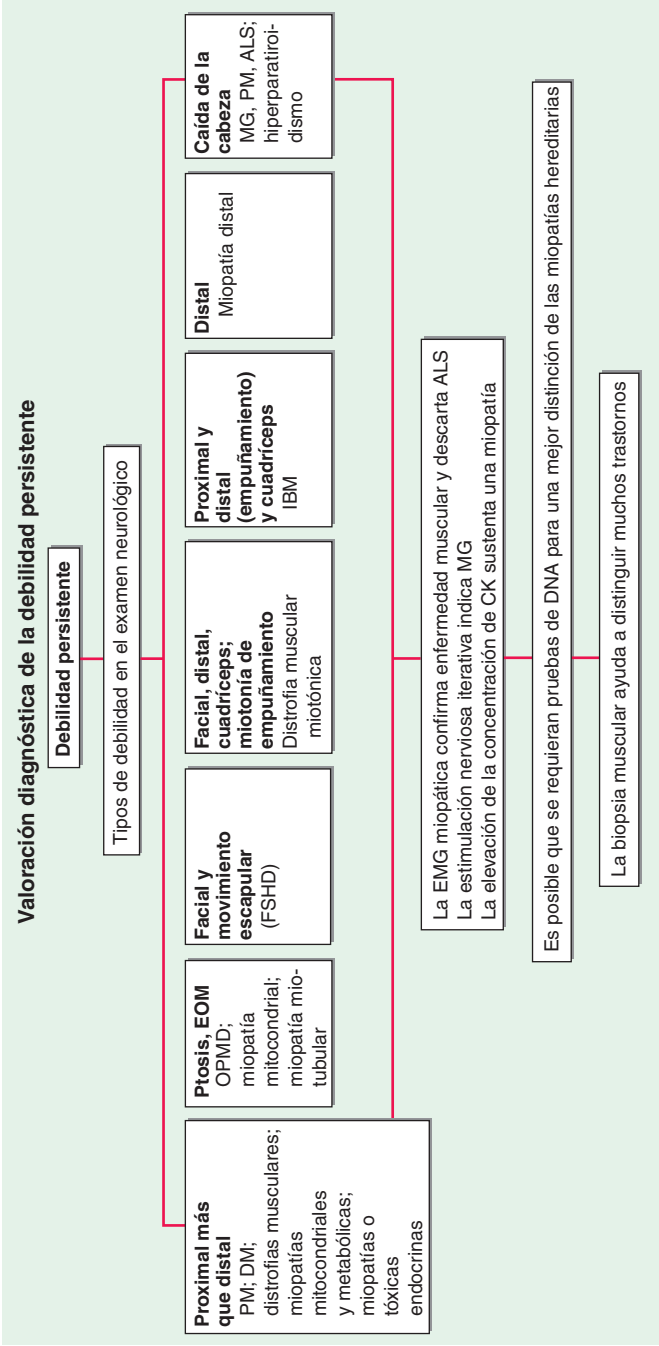


FIGURA 207-2 Valoración diagnóstica de la debilidad persistente. ALS, esclerosis lateral amiotrófica; CK, creatinina cinasa; DM, dermatomiositis; EOM, músculo extraocular; FSHD, distrofia muscular facioescapulohumeral; IBM, miostitis por cuerpos de inclusión; MG, miastenia grave; OPMD, distrofia muscular oculofaríngea; PM, polimiositis.

años de edad. Los problemas concomitantes comprenden contracturas tendinosas y musculares, cifoescoliosis progresiva, alteraciones de la función pulmonar, miocardiopatía y deterioro intelectual. Se observa un crecimiento palpable y rigidez de algunos músculos. La distrofia de Becker es una variante menos grave con una evolución más lenta e inicia a una edad más avanzada (cinco a 15 años), pero con manifestaciones clínicas, de laboratorio y genéticas 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 evidencia en la biopsia de grupos de fibras musculares necróticas con regeneración, fagocitosis y reemplazo adiposo del músculo. El diagnóstico se establece mediante la determinación de la deficiencia de distrofina en el tejido muscular o el análisis de la mutación en leucocitos de sangre periférica. Se dispone de pruebas para identificar a portadores y para el diagnóstico prenatal.

TRATAMIENTO

Distrofia muscular de Duchenne

- El tratamiento incluye glucocorticoides [prednisona (0.75 mg/kg/día)]. Estos fármacos retrasan la evolución de la enfermedad hasta por tres años; algunos pacientes no pueden tolerar este tratamiento en virtud del aumento de peso y el 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, el ritmo de progresión, la gravedad de las manifestaciones, el tipo de herencia (autosómica dominante o recesiva) y las complicaciones relacionadas (p. ej., cardíacas y respiratorias) varían según sea el subtipo específico de la enfermedad.

■ DISTROFIA MIOTÓNICA

El tipo 1 es un 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 la parte distal de las extremidades. Esto produce 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 con fuerza), casi siempre 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 la eminencia tenar).

Los problemas concomitantes pueden comprender calvicie frontal, cataratas subcapsulares posteriores, atrofia gonadal, problemas respiratorios y cardíacos, alteraciones endocrinas, alteraciones intelectuales e hipersomnía. Las anomalías cardíacas, como el bloqueo cardíaco completo, pueden ser letales. Se efectúa un seguimiento cuidadoso de la función respiratoria, ya que la hipoxia crónica puede causar insuficiencia cardiopulmonar.

Los *estudios de laboratorio* muestran concentraciones de creatina cinasa (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 inestable de DNA con un mayor número de repeticiones de trinucleótido CTG en el cromosoma 19q13.3 en un gen de la proteína cinasa. Son posibles las pruebas genéticas para la detección oportuna y el diagnóstico prenatal.

TRATAMIENTO Distrofia miotónica

- La fenitoína o la mexiletina pueden ayudar a aliviar la miotonía, aunque los pacientes raras veces refieren molestia por este síntoma.
- Es posible que sea necesario insertar un marcapasos en casos de síncope o bloqueo cardíaco.
- 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)

Es un trastorno autosómico dominante, de lenta progresión, que comienza en la infancia o la vida adulta temprana. La debilidad afecta a los músculos faciales (casi siempre la manifestación inicial), la cintura escapular y 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 por completo los ojos, con pérdida de la expresividad facial. La caída del pie y la debilidad de la pierna pueden causar caídas y dificultad progresiva con la ambulación.

Los *estudios de laboratorio* revelan valores normales o levemente elevados de CK y por lo regular se presentan características miopáticas en la EMG y la biopsia muscular. Los pacientes tienen delecciones en el cromosoma 4q35. Se dispone de pruebas genéticas para la detección de portador y el diagnóstico prenatal.

TRATAMIENTO 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 de la escápula, pero tal vez no mejoren la función.

■ DISTROFIA OCULOFARÍNGEA

Inicia en el cuarto a sexto decenios de vida con ptosis, limitación de los movimientos extraoculares y debilidad facial y cricofaríngea. Es uno de los diversos trastornos caracterizados por oftalmoplejía externa progresiva. La disfagia puede ser letal. La mayoría de los pacientes es de origen francocanadiense o hispanoamericano. La causa es la mutación en una proteína fijadora de poli-RNA.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Es el grupo más frecuente de trastornos del músculo esquelético adquiridos y potencialmente tratables. Existen 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 afectarse en los casos avanzados. La miositis por cuerpos de inclusión se distingue por la afectación inicial del cuádriceps (lo que suele propiciar caídas) y los músculos distales; la IBM puede tener una

CUADRO 207-1 Manifestaciones relacionadas con las miopatías inflamatorias

Característica	Polimiositis	Dermatomiositis	Miositis por cuerpos de inclusión
Edad de inicio	>18 años	Vida adulta e infancia	>50 años
Componente familiar	No	No	Sí, en algunos casos
Manifestaciones extramusculares	Sí	Sí	Sí
Trastornos relacionados			
Enfermedades del tejido conjuntivo	Sí ^a	Esclerodermia y enfermedades mixtas del tejido conjuntivo (síndromes de superposición)	Sí, hasta en 20% de los casos ^a
Enfermedades autoinmunitarias multiorgánicas ^b	Frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Cáncer	No	Sí, hasta en 15% de los casos	No
Virus	Sí ^a	No demostrados	Sí ^c
Fármacos ^d	Sí	Sí, raras veces	No
Parásitos y bacterias	Sí	No	No

^a Lupus eritematoso sistémico, 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 hereditaria de complemento y deficiencia de IgA.

^c VIH (virus de inmunodeficiencia humana) y HTLV-I (virus linfotrópico de linfocitos T humanos de tipo I).

^d Los fármacos comprenden penicilamina (dermatomiositis y polimiositis), zidovudina (polimiositis) y triptófano contaminado (enfermedad similar a dermatomiositis). 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).

distribución asimétrica. Evolucionan en el transcurso de algunas semanas o meses en la PM y la DM, pero es común que ocurra en el lapso 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 la parte superior del tronco o eritema sobre los nudillos (*signo de Gottron*). Diversos tipos de cáncer se relacionan con la DM. En el [cuadro 207-1](#) se resumen las características de cada trastorno.

TRATAMIENTO **Miopatías inflamatorias**

A menudo es eficaz para la PM y la DM, pero no para la IBM.

- Paso 1: glucocorticoides (prednisona, 1 mg/kg/día durante tres a cuatro semanas, con reducción muy gradual posterior)
- Paso 2: alrededor de 75% de los pacientes necesita tratamiento adicional con otros inmunodepresores. Por lo regular se administran azatioprina (hasta 3 mg/kg/día), micofenolato mofetilo (hasta 2.5 a 3 g/día en dos dosis divididas) o metotrexato (7.5 mg/semana, con aumento gradual a 25 mg/semana)
- 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 tacrolímus.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO ENERGÉTICO MUSCULAR

Existen dos principales fuentes de energía para el músculo esquelético: ácidos grasos y glucosa. Las alteraciones en la utilización de glucosa o lípidos pueden relacionarse con cuadros clínicos distintivos variables, desde un síndrome doloroso agudo similar a la poliomiositis hasta una debilidad muscular crónica y progresiva parecida a la distrofia muscular. Para el diagnóstico definitivo se necesitan estudios bioquímicos y enzimáticos de la muestra de biopsia muscular. Sin embargo, las enzimas musculares, la EMG y la biopsia muscular pueden ser anormales y señalar trastornos específicos.

La debilidad muscular progresiva que comienza casi siempre en la tercera o cuarta década de la vida puede deberse a la forma adulta de la *deficiencia de maltasa ácida (enfermedad de Pompe)*. 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 se presenta con la *deficiencia de la enzima desramificante*. Los *defectos glucolíticos*, que incluyen *deficiencia de la miofosforilasa* (enfermedad de McArdle) o la *deficiencia de fosfofructocinasa* aparecen en la forma de intolerancia al ejercicio con mialgias. Los trastornos del metabolismo de los ácidos grasos se desarrollan con un cuadro clínico similar. En los adultos, la causa más frecuente es la *deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa*. Son comunes los calambres provocados por el ejercicio y la mioglobulinuria; 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 a menudo se afectan 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 es variable, desde la infancia hasta la vida adulta; los cuadros clínicos relacionados comprenden ataxia, encefalopatía, convulsiones, episodios semejantes a apoplejía y vómitos recurrentes. Existen tres grupos: oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO), síndromes del músculo esquelético y del sistema nervioso central y síndromes de miopatía pura similares 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 muestran a menudo un patrón de herencia materna en virtud de que los genes mitocondriales se heredan casi de forma exclusiva a través del ovocito.

PARÁLISIS PERIÓDICAS

La excitabilidad de la membrana muscular está afectada en un grupo de trastornos que se conocen como *canalopatías*. Inician casi siempre en la infancia o la adolescencia. Es frecuente que los episodios ocurran después del reposo o el sueño, a menudo tras el ejercicio en las primeras fases. Es posible que se deban a trastornos genéticos del calcio [parálisis

CUADRO 207-2 Miopatías provocadas por fármacos

Fármacos	Reacción tóxica principal
Fármacos reductores de lípidos en sangre Derivados del ácido fibríco Inhibidores de la HMG-CoA reductasa 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 creatina cinasa sérica, mialgias, dolor provocado por el ejercicio, rabdomiólisis y mioglobinuria.
Glucocorticoides	El tratamiento agudo con glucocorticoides en dosis altas puede causar miopatía cuadripléjica aguda. Estas dosis elevadas de corticoesteroides se combinan a menudo con antagonistas neuromusculares no despolarizantes, pero la debilidad puede ocurrir sin su administración. El empleo crónico de corticoesteroides produce una debilidad de predominio proximal.
Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes	Es posible una 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 producir 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 anfófilos Amiodarona Cloroquina Hidroxicloroquina	Todos los fármacos anfófilos pueden 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.

periódica hipopotasémica (hipoKPP)], el sodio (parálisis periódica hiperpotasémica), el cloruro o los conductos del potasio.

- Las crisis de hipoKPP se tratan con cloruro de potasio (las más de las veces por vía oral) y la profilaxis con acetazolamida (125 a 1 000 mg/día en dosis fraccionada) suele ser eficaz en la hipoKPP tipo 1.
- Las crisis de parálisis periódica tirotóxica (por lo general en varones asiáticos) se asemejan a las de la hipoKPP; las crisis 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 enfermos; la fase de relajación de los reflejos miotáticos está prolongada de manera característica y las concentraciones séricas de CK suelen estar elevadas (hasta 10 veces respecto del valor normal).

El hipertiroidismo puede causar debilidad y atrofia de músculos proximales; algunas veces resultan afectados los músculos bulbares, respiratorios e incluso esofágicos, lo que produce disfagia, disfonía y broncoaspiración. Otros trastornos neuromusculares que se relacionan con el hipertiroidismo son hipoKPP, miastenia grave y una miopatía ocular progresiva vinculada con proptosis (*oftalmopatía de Graves*). Otros trastornos endocrinos, como los paratiroides, los suprarrenales y los hipofisarios, lo mismo que la diabetes mellitus, también pueden provocar miopatía. Las deficiencias de vitaminas D y E son causas adicionales de debilidad muscular.

MIOPATÍAS INDUCIDAS POR FÁRMACOS

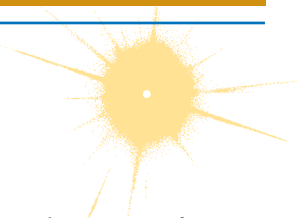
Los fármacos (incluidos glucocorticoides y fármacos hipolipemiantes) y toxinas (p. ej., alcohol) se relacionan a menudo con miopatías ([cuadro 207-2](#)). En la mayor parte de los casos, la debilidad es simétrica y afecta a los músculos proximales de la cintura pélvica. Son síntomas comunes la debilidad, las mialgias y los calambres. Una elevación de la CK suele ser un signo notable de toxicidad. El diagnóstico depende de la resolución de los signos y los síntomas cuando se retira el agente nocivo.



Para una revisión más detallada, véase Amato AA, Brown RH Jr.: Distrofias musculares y otras enfermedades musculares, cap. 387, p. 3487; Dalakas MC: Polimiositis, dermatomiositis y miositis por cuerpos de inclusión, cap. 388, p. 3509, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 208

Trastornos psiquiátricos



Los trastornos mentales se observan a menudo en la práctica médica y se manifiestan en la forma de una anomalía primaria o una concomitante. La prevalencia de los trastornos mentales o por toxicomanía en Estados Unidos se aproxima a 30%, pero sólo un tercio de estos individuos recibe tratamiento en la actualidad.

Algunos trastornos del estado de ánimo, del pensamiento y la conducta se deben a un diagnóstico psiquiátrico primario (trastornos psiquiátricos principales 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 son consecutivos a alteraciones metabólicas, efectos tóxicos de fármacos, lesiones cerebrales focalizadas, trastornos convulsivos o una enfermedad neurológica degenerativa (trastornos del eje III del DSM-IV). Todo paciente con síntomas psiquiátricos recientes debe valorarse para identificar toxicomanías o enfermedades médicas o neurológicas subyacentes. En el [capítulo 209](#) se describen los fármacos utilizados en psiquiatría. El *DSM-IV-PC* ofrece una sinopsis de los trastornos mentales que suelen reconocerse en el ejercicio médico.

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS PRINCIPALES (DIAGNÓSTICOS DEL EJE I)**■ TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO (TRASTORNOS AFECTIVOS PRINCIPALES)**

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 maníacos o hipomaniacos) y 3) depresión relacionada con enfermedades médicas o alcoholismo y toxicomanías ([caps. 211 y 212](#)).

Depresión mayor

Manifestaciones clínicas Afecta a 15% de la población general en algún momento de la vida; 6 a 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 2 que se enuncian a continuación):

1. Depresión del estado de ánimo
2. Pérdida del interés o el placer
3. Cambio en el apetito o el peso
4. Insomnio o hipersomnio
5. Fatiga o pérdida de energía
6. Agitación o retraso psicomotores
7. Sentimientos de inutilidad o 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 tiene 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 se resuelven por lo general 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 tiene una evolución recurrente. Los episodios no tratados o tratados de manera parcial colocan al sujeto 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 suele ser el cuadro inicial de un trastorno bipolar (enfermedad maniaco-depresiva).

Suicidio Entre 4 y 5% de todos los individuos deprimidos se suicida y la mayoría habrá solicitado ayuda de un médico en el mes anterior a su deceso. Los médicos siempre deben investigar acerca del suicidio al valorar a un paciente con depresión.

Depresión con enfermedad médica Casi cualquier clase de fármaco puede desencadenar o agravar una depresión. Los antihipertensivos, los anticolésterolémicos y los antiarrítmicos son detonantes comunes de síntomas depresivos. Entre los fármacos antihipertensivos, los bloqueadores adrenérgicos β , y en menor grado los antagonistas de los conductos de calcio, tienen más probabilidades de ocasionar una depresión del estado de ánimo. La depresión iatrógena también debe considerarse en los individuos que reciben glucocorticoides, antimicrobianos, analgésicos generales, antiparkinsonianos o anticonvulsivos.

Entre 20 y 30% de los pacientes con cardiopatías manifiesta un trastorno depresivo. Los antidepresivos tricíclicos (TCA) están contraindicados en sujetos 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 (SSRI) no desencadenan al parecer cambios electrocardiográficos ni efectos cardíacos 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 con 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 la bucofaringe. La caquexia extrema por cáncer puede malinterpretarse como depresión. Los antidepresivos en los sujetos 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 monoaminoxidasa (MAOI) pueden precipitar 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 ayuno, pero son más fáciles de utilizar y también mejoran el cumplimiento del régimen alimentario y la farmacoterapia.

La depresión puede presentarse en caso de *hipotiroidismo* o *hipertiroidismo*, *trastornos neurológicos*, en personas seropositivas para *VIH* e individuos 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 vinculan en alto grado con la depresión.

TRATAMIENTO**Depresión mayor**

- Los pacientes con ideas suicidas necesitan tratamiento por un psiquiatra y algunas veces es necesaria su hospitalización.
- La mayoría de los demás pacientes con una depresión mayor unipolar no complicada (una depresión mayor que no es parte de un trastorno cíclico del estado de ánimo, como un trastorno bipolar) puede atenderse de manera satisfactoria por un médico no psiquiatra.
- Las intervenciones enérgicas y el tratamiento satisfactorio disminuyen al parecer el riesgo de recaídas futuras.
- Los pacientes que no responden bien al tratamiento estándar deben remitirse a un psiquiatra.
- Los fármacos 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 208-1](#) 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 de concluir el tratamiento, ya que son comunes las recaídas.
- Cuando hay dos o más episodios depresivos debe considerarse un tratamiento de mantenimiento indefinido.
- El tratamiento electroconvulsivo se reserva en general para la depresión que no responde a la farmacoterapia o para los pacientes en quienes el empleo de antidepresivos tiene contraindicaciones médicas.
- La estimulación magnética transcraneal (TMS) está aprobada para el tratamiento de la depresión resistente.
- Asimismo, se ha aprobado la estimulación del nervio vago (VNS) para la depresión resistente al tratamiento, pero su grado de eficacia es motivo de controversia.

Trastorno bipolar (enfermedad maniaco-depresiva)

Manifestaciones clínicas Es un trastorno cíclico del estado de ánimo en el cual los episodios de depresión mayor se alternan 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 puede provocar un episodio maniaco; los individuos con un episodio depresivo mayor y un antecedente de “exaltaciones” (manía o hipomanía, que pueden ser placeras/eufóricas 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) verborrea inusual; 2) profusión de ideas y pensamientos precipitados e inconexos; 3) autoestima magnificada que puede convertirse en delirante; 4) disminución de la nece-

Algoritmo del tratamiento médico del trastorno depresivo mayor

Determinar si hay un antecedente de buena respuesta a un fármaco en el paciente o en un familiar de primer grado; si lo hay, considerar el tratamiento con este fármaco si es consistente con las consideraciones de la etapa 2.

Se valoran las características del paciente y se determina cuál es el fármaco adecuado; considerar estado de salud, efectos secundarios, comodidad, costos, preferencia del paciente, riesgo de interacción medicamentosa, potencial de suicidio y antecedente de cumplimiento de la farmacoterapia.

Se comienza un nuevo fármaco con un tercio a un medio de la dosis elegida como objetivo si el fármaco es un TCA, bupropión, venlafaxina, o mirtazapina, o con una dosis completa según se tolere si el fármaco es un SSRI.

Si surgen efectos secundarios problemáticos, se valora la posibilidad de tolerancia; se considera la disminución temporal de la dosis o tratamiento complementario.

Si continúan los efectos secundarios inaceptables, se disminuye de manera gradual el fármaco en el transcurso de una semana y se inicia una nueva prueba de tratamiento; se consideran las posibles interacciones medicamentosas del fármaco que se elija.

Se valora la respuesta después de seis semanas con la dosis elegida como objetivo; si la respuesta es inadecuada, se aumenta la dosis en forma escalonada según se tolere.

Si la respuesta es inadecuada después de la dosis máxima, se considera reducir de manera gradual y cambiar a un nuevo fármaco en contraposición al tratamiento complementario; si el fármaco es un TCA, se obtiene la concentración plasmática que sirva de guía para el posterior tratamiento.

FIGURA 208-1 Directrices para el tratamiento médico del trastorno depresivo mayor. SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; TCA, antidepresivo tricíclico.

sidad de dormir (a menudo la primera manifestación de un episodio maniaco incipiente); 5) incremento de la actividad dirigida a objetivos o agitación psicomotora; 6) distracción; 7) participación excesiva en actividades riesgosas (gastos extraordinarios, indiscreciones sexuales). Los pacientes con manía confirmada pueden volverse psicóticos. La hipomanía se caracteriza por síntomas maniacos atenuados y muchas veces 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 consumir drogas, sobre todo alcohol en exceso, y

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 a 80%.

TRATAMIENTO**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 necesitan a menudo 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, antipsicóticos de segunda generación, carbamazepina y lamotrigina) son eficaces para la resolución de los episodios agudos y 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 1 a 1.5%. Se caracteriza por perturbaciones del lenguaje, la percepción, el pensamiento, la actividad social, el afecto y la voluntad. Los pacientes sufren por lo general el problema en las últimas etapas de la adolescencia, con frecuencia después de una evolución premórbida insidiosa de dificultades psicosociales sutiles. Las manifestaciones psicóticas centrales persisten por 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 de la concentración y disminución de la participación social). Los síntomas negativos predominan en una tercera parte de los casos y se vinculan con un mal pronóstico a largo plazo y una respuesta deficiente al tratamiento.

El pronóstico depende no de la gravedad de los síntomas sino de la respuesta al fármaco antipsicótico. En ocasiones se presenta una remisión permanente sin recidiva. Alrededor de 10% de los pacientes esquizofrénicos comete suicidio. Es común la presentación concomitante de toxicomanía.

TRATAMIENTO**Esquizofrenia**

- Es necesaria la hospitalización en los individuos con psicosis aguda que pueden representar un peligro para sí mismos o para los demás.
- Los antipsicóticos estándar son eficaces contra alucinaciones, ideas delirantes y el trastorno del pensamiento.
- Los nuevos antipsicóticos (clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol) son de utilidad en quienes no responden a los neurolepticos 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 del ánimo mayores) y *trastorno esquizo-freniforme* (los pacientes cumplen los requisitos de los síntomas, pero no los de la duración para la esquizofrenia).

■ TRASTORNOS POR ANSIEDAD

Se distinguen por ansiedad grave y persistente o un sentido de pavor o presagio. 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 al miocardio o un problema respiratorio grave. El trastorno suele pasar inadvertido en un principio o se diagnostica 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 relacionados. Por lo general, las crisis 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 o 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, sudación, temblores o agitación, disnea, asfixia, dolor torácico, náusea o malestar abdominal, mareo o desmayo, desrealización o despersonalización, temor de perder el control, temor a la muerte, parestesias y escalofrío o bochorno.

Cuando el trastorno pasa inadvertido y no se trata, los pacientes experimentan a menudo una morbilidad significativa: pueden tener miedo de salir de su casa y sufren 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 simular 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).

TRATAMIENTO 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 que surtan efecto los antidepresivos.
- La intervención psicoterapéutica temprana y la orientación dirigida al control de los síntomas mejoran la eficacia de la farmacoterapia.
- Puede ser eficaz la psicoterapia (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 irreal vinculada con tensión muscular, alteraciones en la concentración, activación autónoma, 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. Muchas veces se observa depresión secundaria, lo mismo que fobia social y toxicomanía concomitante.

TRATAMIENTO

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 atentos a la dependencia psicológica y física de las benzodiazepinas.
- Un subgrupo de pacientes responde a la buspirona, un ansiolítico no benzodiazepínico.
- Algunos SSRI también son efectivos en dosis comparables a las eficaces en la depresión mayor.
- Los anticonvulsivos con propiedades gabaérgicas (gabapentina, oxcarbazepina, tiagabina, pregabalina y divalproex) también pueden ser eficaces contra la ansiedad.

Trastorno obsesivo-compulsivo

Es 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 se avergüenzan a menudo de sus síntomas; los médicos deben hacer preguntas específicas para detectar este trastorno; entre ellas, se inquirirá sobre pensamientos y conductas recurrentes.

Manifestaciones clínicas Los pensamientos obsesivos y comportamientos compulsivos comunes incluyen temor a los gérmenes o contaminación, lavado de las manos, conductas de cálculo, así como la verificación y realización repetida de acciones como el cierre de una puerta.

El inicio aparece casi siempre en la adolescencia (no es raro que comience en la infancia); es más frecuente en varones y 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.

TRATAMIENTO

Trastorno obsesivo-compulsivo

- La clomipramina y los SSRI (fluoxetina y fluvoxamina) son eficaces, pero sólo 50 a 60% de los pacientes muestra mejoría adecuada con la farmacoterapia sola.
- Una combinación de farmacoterapia y psicoterapia es muy eficaz en la mayor parte 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 (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 los experimenta de nueva cuenta 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.

TRATAMIENTO Trastorno por estrés postraumático

- Los TCA, la fenelzina (un MAOI) y los SSRI son eficaces en cierto grado.
- La trazodona suele utilizarse por las noches para resolver el insomnio.
- Las medidas psicoterapéuticas ayudan al paciente a superar las conductas de evitación y 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 de 10% de la población. Las fobias comunes incluyen temor a los sitios cerrados (claustrofobia), temor a la sangre y temor a volar. La fobia social se distingue por un temor específico a situaciones sociales o de participación en las que el individuo se expone a personas desconocidas o al posible juicio y evaluación de otros (p. ej., tener que conversar en una fiesta, usar baños públicos, conocer personas nuevas).

TRATAMIENTO 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 de 5%). En el *trastorno de somatización*, el sujeto 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 afec-

tan a la función motriz o sensorial voluntaria. En la *hipocondriasis*, el paciente cree que tiene una enfermedad médica grave, aunque se lo tranquilice y se le haga una valoración médica apropiada. Tal y como ocurre 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 hipocondriasis puede ser discapacitante y mostrar una evolución de altibajos. En las *enfermedades facticias*, el paciente consciente y voluntariamente produce síntomas físicos; el papel de enfermo es recompensador. El *síndrome de Munchausen* se refiere 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 del tubo digestivo, hematuria, convulsiones e hipoglucemia. En la *simulación*, la invención de enfermedades se deriva del deseo de una compensación externa (narcóticos o discapacidad).

TRATAMIENTO

Trastornos somatomorfos

- Los individuos con trastornos somatomorfos se someten por lo general a múltiples pruebas diagnósticas e intervenciones quirúrgicas exploradoras para tratar de encontrar su “verdadera” enfermedad. Esta conducta 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 vinculan con 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 los considera “pacientes difíciles”.

El DSM-IV describe tres categorías principales de trastornos de la personalidad; por lo regular, los individuos 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 propia importancia 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 revisión más detallada, véase Reus VI: Trastornos mentales, cap. 391, p. 3529, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 209

Fármacos 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 prolongada 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 209-1](#)). Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) tienen efectos predominantes sobre la neurotransmisión serotoninérgica, que también se refleja en sus efectos secundarios. Los antidepresivos tricíclicos (*tricyclic antidepressants*, TCA), afectan la neurotransmisión noradrenérgica y, en menor grado, la serotoninérgica, pero también tienen efectos anticolinérgicos y antihistamínicos; la venlafaxina, la desvenlafaxina, 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 neurotransmisores. Los inhibidores de la monoaminoxidasa (*monoamine oxidase inhibitors*, MAOI) inhiben la monoaminoxidasa, 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 monoaminoxidasa 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 y 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 209-2](#)). 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 administrarla por lo menos durante dos semanas en dosis terapéuticas para lograr efectos plenos.

CUADRO 209-1 Antidepresivos

Nombre		Efectos secundarios		Comentarios
Dosis diaria habitual, mg				
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 cardíaca; 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/serotonina y antagonistas receptores				
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

Dosis de una vez al día, por lo general por la mañana; la fluoxetina tiene una semivida muy prolongada; no debe combinarse con MAO

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

Desvenlafaxina	50-400	Náusea, mareo, insomnio	Principal metabolito de la venlafaxina. No aumenta su eficacia con dosis más altas.
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 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; narcóticos	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

Abreviaturas: ADD, trastorno por déficit de atención; EPS, síntomas extrapiramidales; MAOI, inhibidor de la monoaminoxidasa, SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; TCA, antidepresivo tricíclico.

CUADRO 209-2 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				
Bupiriona	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

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 DE PRIMERA GENERACIÓN

Es útil agruparlos en neurolépticos de alta, media y baja potencias (**cuadro 209-3**). 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 distonias agudas, acatisia y seudoparkinsonismo. Los síntomas extrapiramidales responden bien al trihexifenidilo, 2 mg dos veces al día, o al mesilato de bencztropina, 1 a 2 mg dos veces al día; la acatisia puede responder 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 fosfoquinasa de creatina y mioglobulinuria. El tratamiento implica la suspensión inmediata de los neurolépticos, tratamiento sintomático y el empleo de dantroleno y bromocriptina.

■ ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Una nueva clase de fármacos que se ha convertido en el tratamiento de primera opción (**cuadro 209-3**); 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.

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 209-4**). 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 maniaco agudos; es necesario administrarlos

CUADRO 209-3 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			
Potencia media				
Trifluoperazina	2-50	Menos efectos secundarios anticolinérgicos	++	Bien tolerada por la mayoría de los pacientes
Perfenazina	4-64	Menos EPSE que con fármacos de mayor potencia	++	
Loxapina	30-100	EPSE frecuentes	++	
Molindona	30-100	EPSE frecuentes	0	Poco aumento de peso
Gran potencia				
Haloperidol	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

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
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
Paliperidona	3-12	Inquietud, EPSE	+	Metabolito activo de la risperidona
Iloperidona	12-24	Mareo, hipotensión	0/+	Requiere titulación de la dosis
Asenapina	10-20	Mareo, EPSE, aumento de peso	++	Tabletas sublinguales; administración dos veces al día
Lurasidona	40-80	Náusea, EPSE	++	Utiliza CYP3A4

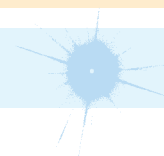
Abreviatura: EPSE, efectos secundarios extrapiramidales.

CUADRO 209-4 Farmacología clínica de los estabilizadores del estado de ánimo

Fármaco y dosis	Efectos secundarios y otros efectos
Litio	Efectos secundarios comunes
Dosis inicial: 300 mg cada 12 o cada 8 h Concentración sanguínea terapéutica: 0.8-1.2 meq/L	Náuseas/anorexia/diarrea, temblores finos, sed, poliuria, fatiga, aumento de peso, acné, folliculitis, neutrofilia e hipotiroidismo 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 <i>Efectos secundarios infrecuentes:</i> neurotoxicidad, nefrotoxicidad, hipercalcemia y cambios ECG
Ácido valproico	Efectos secundarios frecuentes
Dosis inicial: 250 mg cada 8 h Concentración sanguínea terapéutica: 50-125 µg/ml	Náuseas/anorexia, aumento de peso, sedación, temblores, exantema y alopecia Inhibe el metabolismo hepático de otros medicamentos <i>Efectos secundarios infrecuentes:</i> pancreatitis, hepatotoxicidad y síndrome de Stevens-Johnson
Carbamazepina/ oxcarbazepina	Efectos secundarios comunes
Dosis inicial: 200 mg cada 12 h para la carbamazepina, 150 mg cada 12 h para la oxcarbazepina Concentración sanguínea terapéutica: 4 a 12 µg/ml para la carbamazepina	Náusea/anorexia, sedación, exantema y mareos/ataxia La carbamazepina, pero no la oxcarbazepina, induce el metabolismo hepático de otros medicamentos <i>Efectos secundarios infrecuentes:</i> hiponatremia, agranulocitosis y síndrome de Stevens-Johnson
Lamotrigina	Efectos secundarios comunes
Dosis inicial: 25 mg/día	Exantema, mareos, cefalea, temblores, sedación y náuseas <i>Efectos secundarios infrecuentes:</i> síndrome de Stevens-Johnson

Abreviaturas: NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; ECG, electrocardiograma.

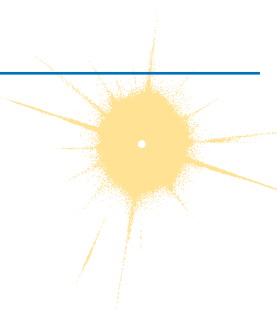
durante una o dos semanas para lograr el efecto pleno. Como profilaxis, los estabilizadores del estado de ánimo disminuyen la frecuencia y la gravedad de los episodios maníacos y depresivos en los trastornos cíclicos del estado de ánimo. En el trastorno bipolar resistente al tratamiento resultan de utilidad combinaciones de los estabilizadores del estado de ánimo.



Para una revisión más detallada, véase Reus VI: Trastornos mentales, cap. 391, p. 3529 en HPML-18.

CAPÍTULO 210

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 talla. La *bulimia nerviosa* se caracteriza por episodios recurrentes de atracones seguidos de conductas compensadoras anormales, como vómito autoprovocado, consumo excesivo de laxantes o ejercicio desmesurado. El peso se encuentra dentro de los límites normales o por encima de ellos. El *trastorno por ingestión compulsiva* es similar a la bulimia nerviosa, pero carece del comportamiento compensatorio. Como resultado, este trastorno casi siempre se acompaña de obesidad.

Tanto la anorexia nerviosa como la bulimia nerviosa se presentan sobre todo en mujeres jóvenes previamente sanas con excesiva preocupación por la forma de su cuerpo y su peso. En los dos trastornos puede haber atracones y conducta de purgamiento; lo que distingue a los dos es el peso del individuo. La prevalencia vitalicia de la anorexia nerviosa es de 1% y la de la bulimia nerviosa de 1 a 3%, pero puede haber formas leves de bulimia ocasional hasta en 5 a 10% de las mujeres. La prevalencia del trastorno por ingestión compulsiva es de 4%. Existe una proporción de 10:1 entre mujeres y varones para los primeros dos trastornos; el trastorno por ingestión compulsiva se distribuye de manera más uniforme entre mujeres y varones (2:1). La edad típica de inicio de la anorexia es la mitad de la adolescencia y para la bulimia es la vida adulta temprana. Ambas pueden aparecer más tarde, pero el inicio es infrecuente después de los 40 años.

La anorexia y la bulimia nerviosa son trastornos de sociedades opulentas y bien educadas en culturas occidentales. Las personas que las padecen tienen a menudo tendencias perfeccionistas y obsesivas. La búsqueda de actividades que hacen énfasis en la delgadez (ballet, modelar, carreras de distancias largas) son prevalentes, al igual que la búsqueda de elevados logros académicos. Los factores de riesgo incluyen el antecedente familiar de trastornos en el estado de ánimo, obesidad en la infancia y maltrato psicológico o físico durante la infancia.

En los [cuadros 210-1](#) y [210-2](#) se muestran las características diagnósticas de la anorexia y la bulimia nerviosa.

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anorexia nerviosa

- Generales: sensación de frío.
- Piel, pelo, uñas: alopecia, lanugo, acrocianosis y edema.
- Cardiovasculares: bradicardia e hipotensión.
- Gastrointestinales: hipertrofia de las glándulas salivales, lentitud en el vaciamiento gástrico, estreñimiento e incremento de las enzimas hepáticas.

CUADRO 210-1 Características diagnósticas de la anorexia nerviosa

Rechazo a mantener el peso corporal en un peso mínimamente normal para la edad y la talla o por arriba de él. (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 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.)

- Hematopoyéticas: anemia normocrómica, normocítica y leucopenia.
- Líquidos y electrolitos: aumentos del nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina, hiponatremia e hipopotasemia. Esta última puede convertirse en un riesgo para la vida.
- Endocrinas: bajas concentraciones de hormona luteinizante y 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, erosión dental por exposición a ácido gástrico.
- Líquidos y electrolitos: hipopotasemia, hipocloremia y alcalosis (por vómito) o acidosis (por consumo excesivo de laxantes).
- Otras: callo en el dorso de la mano (por raspaduras repetidas de los dientes durante la inducción de vómito).

TRATAMIENTO Trastornos de la alimentación

ANOREXIA NERVIOSA La restitución del peso a 90% del peso previsto ($BMI > 18.5 \text{ kg/m}^2$) es el objetivo primario 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. 210-1). Se deben identificar y corregir los desequilibrios electrolíticos graves. La restitución nutricional casi siempre se logra de manera satisfactoria mediante la alimentación oral. En aquellos 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 (ingestión 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 (ingestión 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) es suficiente 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. Algunas veces se pre-

CUADRO 210-2 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 pérdida del control sobre la ingestión de alimento.

Conducta inapropiada recurrente para compensar los atracones (p. ej., el vómito autoprovocado).

Presentación de atracones y 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.

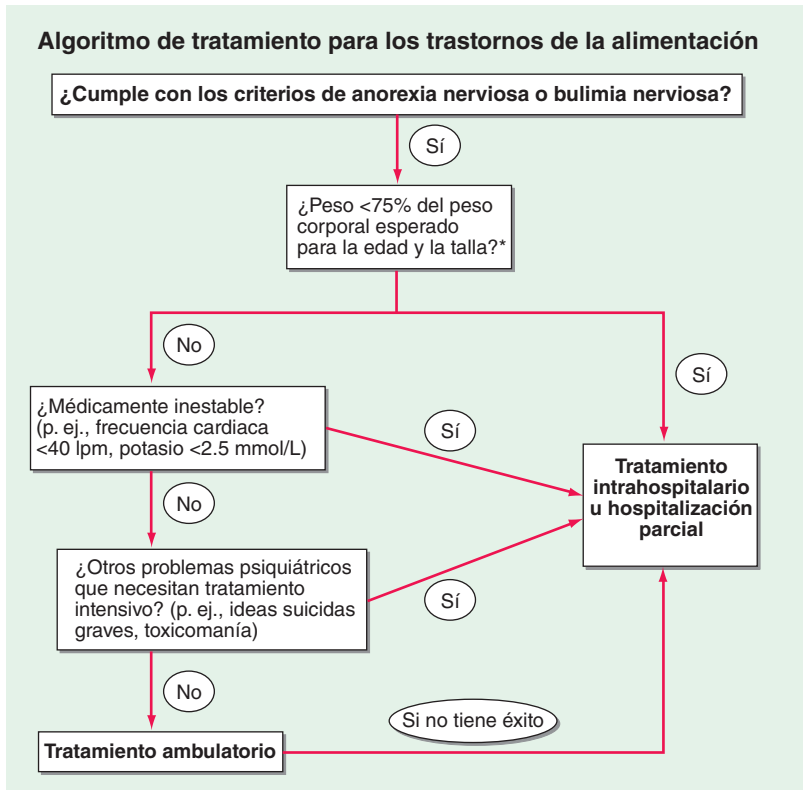


FIGURA 210-1 Algoritmo para las decisiones terapéuticas básicas con respecto a los pacientes con anorexia nerviosa o bulimia nerviosa. Basada en los lineamientos para la práctica de la *American Psychiatric Association* para el tratamiento de pacientes con trastornos de la alimentación. *Aunque puede considerarse el tratamiento ambulatorio para pacientes con anorexia nerviosa que pesan más de 75% de lo esperado, debe mantenerse un umbral bajo para aplicar las intervenciones más intensivas si la pérdida de peso ha sido rápida o si el peso actual es <80% de lo esperado.

sentan complicaciones médicas durante el restablecimiento de la alimentación; la mayoría de los pacientes retiene en forma transitoria líquido excesivo, lo que en ocasiones produce edema periférico. Se han descrito insuficiencia cardiaca congestiva y dilatación gástrica aguda cuando el restablecimiento de la alimentación es rápido. Algunas veces 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 la inanición crónica o el suicidio.

BULIMIA NERVIOSA La bulimia nerviosa se trata por lo general en forma ambulatoria (fig. 210-1). 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.

■ PRONÓSTICO

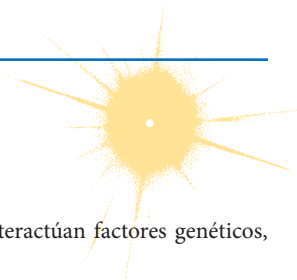
El pronóstico de la anorexia nerviosa es variable. La recuperación completa se alcanza en 25 a 50% de los pacientes, pero muchos tienen dificultades persistentes para mantener el peso, depresión y trastornos de la alimentación, incluida la bulimia. La mortalidad es de 5% por década y se debe a inanición, trastornos electrolíticos o suicidio. La bulimia nerviosa tiene un pronóstico más benigno. La recuperación completa se logra en ~50% de los pacientes en 10 años; 25% tiene bulimia persistente, pero la mortalidad es baja.



Para una descripción más detallada, véase Walsh TB, Attia E: Trastornos de la alimentación, cap. 79, p. 636, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 211

Alcoholismo



El alcoholismo es un trastorno multifactorial en el cual interactúan factores genéticos, biológicos y socioculturales.

- *Dependencia del alcohol*: se define 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 vinculan con una evolución más grave.
- *Consumo excesivo o abuso de alcohol*: 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.

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El riesgo de dependencia del alcohol en el curso de la vida es de 10 a 15% para los varones y de 5 a 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 no deja de beber se acorta la duración de su vida en un promedio de 10 años debido al mayor riesgo de muerte por cardiopatía, cáncer, accidentes o suicidio.

La detección sistemática del alcoholismo es importante dada su alta prevalencia. Es necesario investigar acerca de problemas maritales o laborales, dificultades legales, antecedente de accidentes, trastornos médicos y evidencia de tolerancia al alcohol. Otros cuestionarios estandarizados son de utilidad en consultas saturadas, incluida la prueba de identificación de trastornos por consumo de alcohol (AUDIT) que consta de 10 apartados (**cuadro 211-1**).

La asistencia médica sistemática exige atención a posibles enfermedades relacionadas con el alcohol y el propio alcoholismo:

1. Neurológicos: desmayos, convulsiones, *delirium tremens*, degeneración cerebelosa, neuropatía y miopatía.
2. Gastrointestinales: esofagitis, gastritis, pancreatitis, hepatitis, cirrosis y hemorragia del 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 y (GABA), el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso. Pueden presentarse cambios conductuales, cognitivos y psicomotores con concentraciones sanguíneas de alcohol de un mínimo de 0.02 a 0.03 g/100 ml, una concentración que se alcanza con la ingestión de una o dos bebidas típicas. En la mayoría de los estados, la “intoxicación legal” se refiere a una concentración sanguínea de alcohol de 0.08 g/100 ml; las concentraciones dos veces mayores a ésta pueden causar sueño profundo, pero alterado. Puede ocurrir disordinación, 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 que decrece la ingestión de etanol. 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 (sudación, hipertensión, taquicardia, taquipnea y fiebre) que se acompaña de insomnio, pesadillas, ansiedad y síntomas gastrointestinales.

Delirium tremens (DT)

Es 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 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 adjunto, neuropatía periférica, signos cerebelosos e hipo-

CUADRO 211-1 Prueba de identificación de trastornos por consumo de alcohol (AUDIT)^a

Apartado	Escala de cinco puntos (de menor a mayor)
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 hubiera 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 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: Adaptado a partir de DF Reinert, GP Allen: *Alcoholism: Clinical & Experimental Research* 26:272, 2002, y de MA Schuckit, *Drug and Alcohol Abuse: Clinical Guide to Diagnosis & Treatment*, 6th ed, New York: Springer, 2006.

tensión; hay alteraciones de la memoria inmediata, inatención y labilidad emocional. Sobreviene un síndrome de Wernicke-Korsakoff, que se distingue por amnesia anterógrada y retrógrada y confabulación. El síndrome de Wernicke-Korsakoff es efecto de la deficiencia crónica de tiamina, el cual 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 $\geq 60\%$ son la glutamiltransferasa γ (GGT) (>35 U) y la transferrina deficiente en carbohidratos (CDT) (>20 U/L o $>2.6\%$); 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. Diversos estudios diagnósticos pueden mostrar signos de disfunción orgánica relacionada con el alcohol.

TRATAMIENTO

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 fármaco de elección (p. ej., 10 mg PO cada 4 a 6 h de diazepam y clordiazepóxido, 25 a 50 mg PO cada 4 a 6 h), porque producen concentraciones sanguíneas muy estables del fármaco con un intervalo amplio de dosificación en el cual funcionan. Los riesgos comprenden sobremedicación y sobredosificación, que ocurre con menos frecuencia en el caso de los fármacos de acción más breve (p. ej., oxazepam y lorazepam).
- En la abstinencia grave o 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 cardíacas.
- Las convulsiones generalizadas por abstinencia raras veces necesitan intervención farmacológica intensiva más allá de los fármacos 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 proporcionar educación en torno del alcoholismo y dar instrucciones a la familia y los amigos para que dejen de proteger a la persona de los problemas causados por el alcohol.

- Un segundo objetivo 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, la llamada *prevención de las recaídas*, ayuda a la persona a identificar situaciones en las cuales es probable que vuelva a beber, y a formular métodos para controlar estos riesgos e idear formas 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 fármacos son de utilidad en la rehabilitación alcohólica; por lo general, los fármacos se continúan durante seis meses cuando se observa una respuesta positiva.

- El fármaco antagonista opioide naltrexona (50 a 150 mg/día PO o 380 mg/mes inyectados) disminuye la probabilidad de volver a beber y acorta los periodos de recaída.
- Se puede utilizar un segundo compuesto, el acamprosato (2 g/día divididos en tres dosis orales), un inhibidor del receptor de *N*-metil-D-aspartato; la eficacia al parecer es similar a la de la naltrexona.
- La combinación de naltrexona y acamprosato puede ser mejor que cualquiera de estos fármacos aislados, aunque no todos los estudios concuerdan en esto.
- El disulfiram (250 mg/día), un inhibidor de la deshidrogenasa de aldehído, produce una reacción desagradable y en potencia peligrosa en presencia de alcohol.



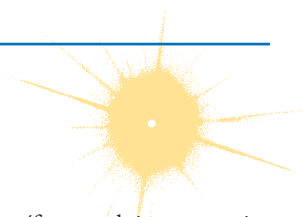
Para una revisión más detallada, véase Schuckit MA: Alcohol y alcoholismo, cap. 392, p. 3546, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 212

Abuso de narcóticos

Los narcóticos u opiáceos se unen con receptores opioides específicos en el sistema nervioso central (SNC) o con otras partes del cuerpo. Estos receptores median los efectos opiáceos de la analgesia, euforia, depresión respiratoria y estreñimiento. Los péptidos opioides endógenos (encefalinas y endorfinas) son ligandos naturales para los receptores opioides y participan en la analgesia, memoria, aprendizaje, gratificación, regulación del estado de ánimo y tolerancia al estrés.

Los opiáceos prototípicos, morfina y codeína, se obtienen del jugo de la amapola del opio. Los fármacos semisintéticos producidos a partir de la morfina incluyen hidromorfona, diacetylmorfina (heroína) y oxycodona. Los opioides sintéticos y los compuestos relacionados incluyen meperidina, propoxifeno, difenoxilato, fentanilo, buprenorfina, tramadol, metadona y pentazocina. Todas estas sustancias producen analgesia y euforia,



además de dependencia física cuando se toman en dosis lo bastante elevadas por periodos prolongados.

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La prevalencia anual de 0.14% de dependencia a la heroína en Estados Unidos sólo representa un tercio de la tasa de abuso de opiáceos con prescripción y es mucho menor a la tasa de 2% de dependencia de la morfina en algunas partes de Asia. Desde 2007, los opiáceos por prescripción rebasaron a la marihuana como la sustancia ilegal más frecuente con la que inician el abuso los adolescentes.

Efectos agudos

Todos los opiáceos tienen los siguientes efectos en el SNC: sedación, euforia, disminución de la percepción dolorosa, menor impulso respiratorio y vómito. Las dosis más altas reducen en grado notorio la respiración y causan bradicardia, miosis, estupor y coma. Además, los adúlterantes empleados para “cortar” las drogas callejeras (quinina, fenacetina, estricina, antipirina, cafeína, leche en polvo) pueden causar daño neurológico permanente, como neuropatía periférica, ambliopía, mielopatía y leucoencefalopatía; los adúlterantes también pueden provocar una reacción parecida a una “alergia” caracterizada por disminución del estado de alerta, edema pulmonar con espuma y elevación del recuento de eosinófilos.

Efectos crónicos

La tolerancia y la abstinencia son frecuentes con el uso diario y crónico después de seis a ocho semanas, según sean la dosis y la frecuencia; la cantidad siempre creciente de la droga necesaria para mantener los efectos eufóricos y evitar la molestia de la abstinencia acentúan en sumo grado la dependencia una vez que se inició.

Abstinencia

La abstinencia produce náusea y diarrea, tos, lagrimeo, midriasis, rinorrea, diaforesis, sacudidas musculares, piloerección, fiebre, taquipnea, hipertensión, dolor corporal difuso, insomnio y bostezos.

Con los opiáceos de acción más corta, como la heroína, morfina u oxiconona, los signos de abstinencia comienzan 8 a 16 h después de la última dosis, alcanzan su intensidad máxima a las 36 a 72 h y ceden en cinco a ocho días. Con los opiáceos de acción más prolongada, como la metadona, la abstinencia comienza varios días después de la última dosis, alcanza su punto máximo en siete a 10 días en algunos casos, y dura varias semanas.

TRATAMIENTO

Abuso de narcóticos

SOBREDOSIS

- Las dosis altas de opiáceos pueden ser letales, ya sea que se tomen como intento suicida o en forma accidental cuando se juzga mal la potencia. La toxicidad es inmediata después de la administración intravenosa (IV) y luego de un retraso variable después de la ingestión oral. Los síntomas incluyen miosis, respiración superficial, bradicardia, hipotermia y estupor o coma.
- El tratamiento de la sobredosis requiere apoyo de las funciones vitales, incluida la intubación en caso necesario.

- El antagonista opiáceo naloxona se administra en dosis de 0.4 a 2 mg IV o IM, con respuesta esperada en 1 o 2 min; es probable que se requieran dosis repetidas durante 24 a 72 h, según sea el fármaco de la sobredosis.

ABSTINENCIA

- Los opiáceos de acción prolongada, como la metadona o la buprenorfina, pueden usarse para tratar la abstinencia y lograr la desintoxicación mediante la reducción lenta de la dosis durante semanas o meses. La buprenorfina produce menos síntomas de abstinencia que la metadona, pero no parece tener mejores resultados.
- Varios agonistas adrenérgicos α_2 alivian la abstinencia de opioides y logran la desintoxicación mediante la supresión de la actividad noradrenérgica central. La clonidina y lofexidina se usan a menudo por vía oral en tres o cuatro dosis diarias. Las tasas de tratamiento completo de la abstinencia son similares a las obtenidas con la metadona.
- La desintoxicación rápida de opiáceos puede lograrse con naltrexona combinada con un agonista adrenérgico α_2 . Las tasas de culminación son altas, pero esta conducta es muy controversial por los riesgos médicos, incluida la mortalidad, con los que se relaciona.

MANTENIMIENTO OPIOIDE

- El mantenimiento con metadona es una medida terapéutica común para el tratamiento de la adicción a los opiáceos. La metadona es un opioide de acción prolongada con dosis óptimas de 80 a 150 mg al día (con aumento gradual).
- También puede usarse el agonista parcial buprenorfina. Tiene varias ventajas que incluyen bajo peligro de sobredosis, desintoxicación potencialmente más fácil respecto de la metadona y un probable efecto de techo en el que las dosis más altas no incrementan la euforia. En Estados Unidos, los médicos de atención primaria pueden prescribir buprenorfina; esto podría mejorar el acceso y la calidad del tratamiento.

ANTAGONISTAS OPIÁCEOS PARA LA DEPENDENCIA DE OPIOIDES

- El razonamiento es que el bloqueo de la acción de los opioides administrados por el sujeto extingue al final el hábito; no es bien aceptado por muchos pacientes.
- La naltrexona puede aplicarse tres veces a la semana (dosis de 100 a 150 mg); existe una forma de depósito para inyección mensual que mejora la observancia terapéutica, la retención y reduce el consumo de opioides.

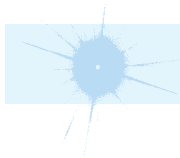
PROGRAMAS SIN FÁRMACOS

- Los tratamientos sin fármacos en instalaciones hospitalarias, residenciales o ambulatorias tienen malos resultados a uno y cinco años en comparación con la farmacoterapia; las excepciones son los programas residenciales con seis a 18 meses de duración, que requieren la inclusión completa en un sistema regimentado.

■ PREVENCIÓN

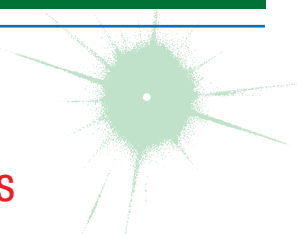
La prevención del abuso de opiáceos es un desafío crucial para los médicos. Las fuentes más frecuentes de opiáceos para los 9 000 adolescentes en Estados Unidos que se convierten en adictos cada día son los familiares, no los traficantes de drogas ni la Internet. Salvo por los enfermos terminales, los médicos deben vigilar con cuidado el uso de opioides en

sus pacientes; deben mantener al mínimo útil las dosis y la duración del tratamiento que exija la intensidad del dolor en una persona promedio. Los pacientes deben disponer de cualquier opiáceo restante después del tratamiento. Los médicos deben vigilar su propio riesgo de abuso y dependencia de opioides, y nunca deben prescribirse estos fármacos a sí mismos.



Para una revisión más detallada, véase Kosten TR: Abuso y dependencia de opioides, cap. 393, p. 3552, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 213

Detección sistemática
y prevención de enfermedades

Un objetivo primordial de la atención de la salud es prevenir las enfermedades o detectarlas en una etapa tan temprana que las intervenciones sean más eficaces. En general, la detección sistemática consigue el mayor efecto cuando se aplica a trastornos relativamente comunes que poseen una gran morbilidad y un periodo de latencia prolongado. La detección temprana de las enfermedades tiene la capacidad de reducir la morbilidad y la mortalidad; sin embargo, la detección sistemática de individuos asintomáticos representa algunos riesgos. Los resultados falsos positivos pueden llevar a solicitar pruebas de laboratorio innecesarias y procedimientos cruentos, además de incrementar la ansiedad de los pacientes. Se han ideado varias medidas para valorar mejor las ventajas potenciales de la detección sistemática y las intervenciones preventivas:

- Número necesario de sujetos que debe someterse a pruebas de detección sistemática a fin de modificar el pronóstico en un individuo
- Efecto absoluto de la detección sistemática en la enfermedad (p. ej., vidas salvadas por millar de personas sometidas a detección)
- Efecto relativo de la detección sistemática sobre el pronóstico de la enfermedad (p. ej., el porcentaje de reducción de las muertes)
- Costo por año de vida salvada
- 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 fármacos, alergias, vacunación, antecedentes alimentarios, consumo de alcohol y tabaco, prácticas sexuales, prácticas seguras (uso de cinturón de seguridad y casco, posesión de armas) y antecedentes familiares completos. Las mediciones sistemáticas deben incluir valoraciones de talla, peso, índice de masa corporal y presión arterial. También se tiene que 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 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 son con frecuencia difíciles de lograr, es conveniente señalar que los estudios muestran que incluso el asesoramiento breve (<5 min) en relación con el tabaco por parte de los médicos trae consigo una tasa elevada de interrupción del tabaquismo a largo plazo. Se deben ofrecer también instrucciones acerca de la autoexploración (p. ej., piel, mama y testículos) durante las consultas de prevención.

En el [cuadro 213-1](#) se enuncian las principales causas de mortalidad específicas para la edad y las medidas preventivas correspondientes. En el [cuadro 213-2](#) se indican las recomendaciones formales de la *Preventive Services Task Force* de Estados Unidos.

CUADRO 213-1 Causas de mortalidad específicas de la edad y opciones preventivas correspondientes

Grupo de edad	Principales causas de mortalidad específicas de 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/ otros vehículos (1) • Asesoría sobre dieta y ejercicio (5) • Descripción de los peligros que implica el consumo de alcohol mientras se conduce, nada o navega (1) • Inquirir acerca del estado de vacunación (tétanos, difteria, tos ferina, hepatitis B, MMR, varicela, meningitis y HPV) • Preguntar sobre el uso 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 STD (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, talla, peso e índice de masa corporal (5) • Describir los riesgos para la salud que implica el consumo de tabaco, destacar aspectos estéticos y económicos para mejorar las tasas de suspensión del hábito en fumadores más jóvenes (4,5) • Detección sistemática de <i>Chlamydia</i> y asesoramiento anticonceptivo para mujeres sexualmente activas • Pruebas para VIH, hepatitis B y sífilis si hay conducta sexual de alto riesgo o algún antecedente de STD

(continúa)

CUADRO 213-1 Causas de mortalidad específicas de la edad y opciones preventivas correspondientes (*Continuación*)

Grupo de edad	Principales causas de mortalidad específicas de la edad	Intervenciones de detección preventiva que deben considerarse para cada población específica
25–44	1. Accidentes 2. Cáncer 3. Cardiopatía 4. Suicidio 5. Homicidios 6. VIH	<i>Todo lo anterior más lo siguiente:</i> • Insistir en el tabaquismo, alentar la suspensión en cada consulta (2,3) • Obtener antecedentes familiares detallados de neoplasias malignas y comenzar el programa de detección sistemática/prevencción en una fase temprana si el paciente tiene un riesgo significativamente mayor (2) • Valorar todos los factores de riesgo cardíacos (como la detección sistemática para diabetes e hiperlipidemia) y considerar la prevención primaria con ácido acetilsalicílico en individuos con 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)
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 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 <i>Streptococcus pneumoniae</i>, gripe, tétanos y hepatitis vírica • Considerar la detección sistemática de coronariopatía en pacientes con riesgo más alto (2,5)

(continúa)

CUADRO 213-1 Causas de mortalidad específicas de la edad y opciones preventivas correspondientes (*Continuación*)

Grupo de edad	Principales causas de mortalidad específicas de la edad	Intervenciones de detección preventiva que deben considerarse para cada población específica
≥65	1. Cardiopatía 2. Cáncer 3. Enfermedad vascular cerebral 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	<i>Todo lo anterior más lo siguiente:</i> • Insistir en el tabaquismo, promover 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 (4,6) • Vacunar a todos los fumadores contra la gripe y <i>S. pneumoniae</i> a los 50 años de edad (6) • Detección sistemática de osteoporosis en todas las posmenopáusicas (y en todos los varones con factores de riesgo) • Confirmar el estado de vacunación a los 65 años de edad, con énfasis en la gripe y <i>S. pneumoniae</i> (4,6) • 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: AAA, aneurisma de la aorta abdominal; HPV, virus del papiloma humano; MMR, sarampión-parotiditis-rubéola; PSA, antígeno prostático específico; STD, enfermedades de transmisión sexual; UV, ultravioleta.

Además de las recomendaciones generales aplicables a todas las personas, la detección de enfermedades específicas y las medidas preventivas deben individualizarse con base en los antecedentes familiares, antecedentes de viajes o antecedentes laborales. Por ejemplo, cuando existe un antecedente familiar significativo de cáncer mamario, colónico o prostático, es prudente iniciar la detección unos 10 años antes de la edad del diagnóstico de cáncer en el familiar que lo haya desarrollado a menor edad.

También pueden encontrarse recomendaciones específicas para la prevención de las enfermedades en los capítulos siguientes: “Recomendaciones de salud para viajes internacionales” ([cap. 214](#)), “Patogenia, prevención y tratamiento de la aterosclerosis” ([cap. 215](#)), “Prevención y detección temprana del cáncer” ([cap. 216](#)), el apartado “Adicción a la nicotina” ([cap. 217](#)) y “Salud de la mujer” ([cap. 218](#)).

CUADRO 213-2 Servicios clínicos preventivos para adultos con riesgo normal, recomendados por la *U.S. Preventive Services Task Force*

Prueba o trastorno	Población, ^a años	Frecuencia
Presión arterial, talla y peso	>18	En forma periódica
Colesterol	Varones >35 Mujeres >45	Cada 5 años Cada 5 años
Depresión	>18	En forma periódica ^b
Diabetes	>45 o antes, si hay factores de riesgo adicionales	Cada 3 años
Frotis de Papanicolaou ^c	Los primeros tres años a partir del inicio de la actividad sexual o 21 a 65	Cada 1 a 3 años
<i>Chlamydia</i>	Mujeres de 18 a 25	Cada 1 a 2 años
Mamografía ^a	Mujeres >50 ^d	Cada 1 a 2 años
Cáncer colorrectal ^a	>50	Cada año Cada 5 años Cada 10 años
sangre oculta en heces o sigmoidoscopia o colonoscopia		
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	Dos dosis
Zoster	>60	Una dosis
Sarampión, parotiditis, rubéola (MMR)	Mujeres, en edad de procrear	Una dosis
Neumocócica	>65	Una 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 de consideración. Los estudios con asignación al azar y comparativos han documentado que las pruebas de sangre oculta en heces (FOBT) confieren una reducción de 15 a 30% de 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 en relación con las FOBT.

^b Si se cuenta con apoyo del personal.

^c En el futuro, la frecuencia del frotis de Papanicolaou puede depender de las pruebas de HPV y la vacuna de HPV.

^d Algunos especialistas prefieren solicitar el estudio mamográfico a la edad de 40 años.

Nota: el antígeno prostático específico (PSA) puede reconocer cáncer de próstata en etapas tempranas, pero la evidencia no es conclusiva acerca de mejorar los resultados de salud. Diversas organizaciones de profesionales recomiendan el PSA y se practica con regularidad en la práctica clínica, si bien en la actualidad no lo recomienda la *U.S. Preventive Services Task Force*.

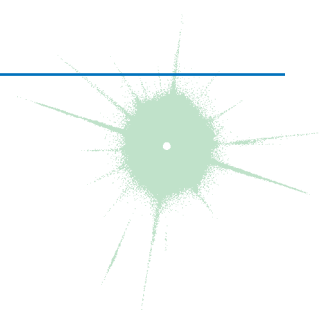
Fuente: adaptado a partir de U.S. Preventive Services Task Force, Guide to Clinical Prevention Services, 2010-2011. www.aahr.gov/clin/pocketgd.htm.



Para una revisión más detallada, véase Martin GJ: Detección sistemática y prevención de enfermedades, cap. 4, p. 29, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 214

Recomendaciones de salud para viajes internacionales



INMUNIZACIÓN

Pocas intervenciones médicas del siglo pasado pueden rivalizar con el efecto que ha tenido la inmunización sobre la longevidad, ahorros económicos y calidad de vida.

■ EFECTOS DE LA VACUNACIÓN

- Las vacunas tienen un efecto directo (protegen al individuo vacunado contra la infección) y uno indirecto (reducen la transmisión del agente infeccioso de las personas inmunizadas a otras).
- Los programas de vacunación intentan controlar, eliminar o erradicar una enfermedad.
 - *Programas de control*: limitan los efectos adversos de los brotes en una zona geográfica definida.
 - *Programas de eliminación*: requieren un bloqueo en la transmisión natural sostenida de una infección en una región geográfica definida, con posible importación de casos esporádicos de otras zonas que exigen intervenciones continuas.
 - *Programas de erradicación*: se consideran exitosos si la eliminación de una enfermedad puede sostenerse sin intervenciones continuas. La viruela es la única enfermedad prevenible por vacunación que se ha erradicado del mundo; se realizan grandes esfuerzos en un intento por erradicar la polio.

■ ESTÁNDARES PARA LA PRÁCTICA DE LA INMUNIZACIÓN

- La **figura 214-1** resume los esquemas de vacunación en adultos del año 2011.
- Antes de la vacunación debe investigarse si existen contraindicaciones (trastornos que incrementan de manera sustancial el riesgo de alguna reacción adversa) o justificantes de precaución (trastornos que elevan el riesgo de un incidente adverso o que afectan la capacidad de la vacuna para inducir inmunidad). El **cuadro 214-1** resume las contraindicaciones y precauciones para las vacunas usadas con frecuencia en los adultos.

- Debe proporcionarse una declaración de la información sobre la vacuna a todos los receptores de ésta; tales documentos están disponibles en www.cdc.gov/vaccines y en www.immunize.org/vis/. (Este último sitio incluye traducciones.)
- Cualquier suceso adverso que se presente después de la inmunización y que pueda o no relacionarse con la vacuna debe informarse al *Vaccine Adverse Event Reporting System* (www.vaers.hhs.gov).

RECOMENDACIONES PARA VIAJEROS

Los viajeros deben conocer los diversos riesgos de salud que pueden relacionarse con determinados destinos. Se puede obtener la información referente a los riesgos en países específicos en la publicación de los CDC *Health Information for International Travel*, disponible en www.cdc.gov/travel. Debe alentarse a los viajeros para visitar a un especialista en los aspectos médicos de los viajes antes de partir. Aunque las infecciones contribuyen de manera sustancial a la morbilidad entre los viajeros, sólo representan ~1% de las muertes; en contraste, las lesiones (p. ej., accidentes automovilísticos, ahogamiento o accidentes aéreos) implican 22% de todos los decesos.

■ INMUNIZACIONES PARA VIAJAR

Existen tres categorías de inmunización para viajes.

- Inmunizaciones *regulares* (fig. 214-1), necesarias de manera independiente al viaje. Sin embargo, los viajeros estadounidenses deben confirmar que sus inmunizaciones regulares están actualizadas porque es más probable contraer ciertas enfermedades (p. ej., difteria, tétanos, polio, sarampión) fuera de Estados Unidos.
- Inmunizaciones *requeridas* (p. ej., contra la fiebre amarilla), obligatorias según las regulaciones internacionales para viajar a ciertas regiones.
- Inmunizaciones *recomendadas* (p. ej., hepatitis A, tifoidea), sugeridas para proteger a los viajeros contra enfermedades para las que tienen mayor riesgo. El [cuadro 214-2](#) lista las vacunas necesarias o recomendadas para viajar.

■ PREVENCIÓN DEL PALUDISMO Y OTRAS ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR INSECTOS

- Se recomiendan la quimiopprofilaxia contra el paludismo y otras medidas preventivas para viajar a zonas endémicas de paludismo, en particular porque menos de 50% de los viajeros cumple las recomendaciones básicas para prevenir esta enfermedad.
- Los regímenes quimiopprofilácticos consisten en cloroquina, doxiciclina, atovaquona-proguanilo o mefloquina.
- En Estados Unidos, 90% de los casos de infección con *Plasmodium falciparum* ocurre en personas que regresan o emigran de África y Oceanía.
- El destino ayuda a determinar el fármaco particular que debe administrarse (p. ej., si existe *P. falciparum* resistente a cloroquina), al igual que la preferencia del viajero y sus antecedentes médicos.
- Las medidas personales de protección contra las picaduras de mosquito (p. ej., uso de repelentes de insectos que contengan DEET [25-50%], redes para cama impregnadas con permetrina y áreas supervisadas para dormir), sobre todo entre el atardecer y el amanecer, pueden prevenir el paludismo y otras enfermedades transmitidas por insectos (p. ej., fiebre del dengue).

FIGURA 214-1 Esquemas de inmunización para adultos, Estados Unidos, 2011. Para consultar las declaraciones completas del *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), véase www.cdc.gov/vaccines/pubs/ACIP-list.htm

Esquema de inmunización recomendado para adultos

ESTADOS UNIDOS • 2011

Nota: estas recomendaciones deben leerse junto con las notas al pie que contienen el número de dosis, intervalos posológicos y otra información importante.

Esquema de inmunización recomendado para adultos, por vacuna y grupo de edad

VACUNA ▾	GRUPO DE EDAD ▸	19 a 26 años	27 a 49 años	50 a 59 años	60 a 64 años	≥65 años
Influenza ^{1,*}				1 dosis anual		
Tétanos, difteria, tos ferina (Td/Tdap) ^{2,*}		Sustituir 1 dosis de Tdap por refuerzo Td; luego reforzar con Td cada 10 años				Refuerzo Td cada 10 años
Varicela ^{3,*}				2 dosis		
Virus del papiloma humano (HPV) ^{4,*}		3 dosis (mujeres)				
Zoster ⁵					1 dosis	
Sarampión, parotiditis, rubéola (MMR) ^{6,*}		1 o 2 dosis		1 dosis		
Neumocócica (polisacárido) ^{7,8}			1 o 2 dosis			1 dosis
Meningocócica ^{9,*}				1 o más dosis		
Hepatitis A ^{10,*}				2 dosis		
Hepatitis B ^{11,*}				3 dosis		

****Cubierta por el Vaccine Injury Compensation Program.**

Para todas las personas de esta categoría que cumplan los requerimientos serios y que carezcan de documentación de la vacunación (o, si, sin documentación de vacunación o sin evidencia de infección previa)

Recomendado si existe algún otro factor de riesgo (o, si, según indicaciones médicas, laborales, de estilo de vida u otras)

Sin recomendación

Notificar todas las reacciones significativas posteriores a la vacunación al *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS). Los formatos para el reporte e instrucciones están disponibles en <http://www.vaers.hhs.gov> o por teléfono al 800-822-7967. La información sobre cómo presentar una demanda sobre lesión por vacuna está disponible en <http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation>, o por teléfono al 800-338-2382. Para presentar una demanda por lesión por vacuna, comunicarse con la U.S. Court of Federal Claims, 717 Madison Place, N.W., Washington, D.C. 20005, al teléfono 202-357-6400. También existe información adicional sobre las vacunas de este esquema, extensión de los datos disponibles y contraindicaciones para la vacunación en <http://www.cdc.gov/vaccines> o en el *CDC-MPD Contact Center* al 800-CDC-INFO (800-232-4636) en inglés y español, las 24 horas del día, los siete días de la semana.

Vacunas que pueden aplicarse en adultos con base en indicaciones médicas u otras

VACUNA ▾	INDICACIÓN►	Embarazo	Trastornos con inmunodeficiencia (excepto virus de inmunodeficiencia humana, VIH) ^{3,5,13}	Infección con VIH ^{3,5,12,13} Recuento de linfocitos T CD4+ <200 >200 células/mm ³ células/ml	Diabetes, cardiopatía, enfermedad pulmonar crónica, alcoholismo crónico	Asplenia ¹² (incluida esplenectomía electiva) y deficiencia persistente de elementos del complemento	Hepatopatía crónica	Insuficiencia renal, nefropatía en etapa terminal, hemodíalisis	Personal de salud
Influenza ^{1,*}						1 dosis TIV anual			1 dosis TIV o LAIV anual
Tétanos, difteria, tos ferina (Td/(Tdap) ^{2,*}		Td				Sustituir 1 dosis de Tdap por refuerzo Td; luego refuerzo con Td cada 10 años			
Varicela ^{3,*}		Contraindicada					2 dosis		
Virus del papiloma humano (HPV) ^{4,*}						3 dosis hasta los 26 años			
Zoster ⁵		Contraindicada					1 dosis		
Sarampión, parotiditis, rubéola (MMR) ^{6,*}		Contraindicada					1 o 2 dosis		
Neumocócica (polisacárido) ^{7,8}						1 o 2 dosis			
Meningocócica ^{9,*}			1 o más dosis						
Hepatitis A ^{10,*}			2 dosis						
Hepatitis B ^{11,*}						3 dosis			

*Cubierta por el Vaccine Injury Compensation Program.

Para todas las personas de esta categoría que cumplan los requerimientos diarios y que carezcan de documentación de la vacunación (p. ej., sin documentación de vacunación o sin evidencia de infección previa)

Recomendada si existe algún otro factor de riesgo (p. ej., según indicaciones médicas, laborales, de estilo de vida u otras)

Sin recomendación

Estos esquemas se refieren a los grupos de edad recomendados y las indicaciones médicas en las que usualmente se indican las vacunas actuales autorizadas para adultos de 19 años y más hasta el 4 de febrero de 2011. Para todas las vacunas recomendadas en el esquema de inmunización para adulto no es necesario reiniciar una serie de vacunas, sin importar el tiempo que haya transcurrido entre las dosis. Pueden usarse las vacunas combinadas autorizadas siempre que esté indicado en el prospecto de la vacuna. Las vacunas combinadas no están recomendadas para niños y adolescentes. Para conocer las recomendaciones sobre todas las vacunas, incluidos los estados sobre todo en viajeros o las que se publican durante el año, consulte los insertos en el empaque del fabricante y las declaraciones completas del Advisory Committee on Immunization Practices (<http://www.cdc.gov/vaccines/pdasp/aci.htm>).

Las recomendaciones de este esquema recibieron aprobación de los Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), la American Academy of Family Physicians (AAFP), el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y el American College of Physicians (ACP).



U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION



Notas al pie

Esquema recomendado de inmunizaciones para el adulto: ESTADOS UNIDOS • 2011

Para conocer las declaraciones completas del *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*, véase www.cdc.gov/vaccines/pubs/ACIP-list.htm

1. Vacunación contra influenza

Se recomienda la vacunación anual contra influenza para todas las personas de seis meses de edad o más, incluidos todos los adultos. Sin embargo, los adultos sanos menores de 50 años, sin trastornos médicos de alto riesgo, pueden recibir la vacuna de influenza viva atenuada intranasal (FluMist) o vacuna desactivada. Otras personas deben recibir la vacuna desactivada. Los adultos de 65 años de edad y mayores pueden recibir la dosis estándar de la vacuna o la vacuna de dosis alta (Fluzone). Hay información adicional sobre la vacunación contra influenza en <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/flu/default.htm>

2. Vacunación contra tétanos, difteria y tos ferina acelular (Td/Tdap)

Administrar una dosis de Tdap a pacientes menores de 65 años de edad que no hayan recibido la Tdap antes o en personas con estado de vacunación desconocido para reemplazar uno de los refuerzos de Td cada 10 años, y lo más pronto posible en 1) puerperas, 2) contactos cercanos de lactantes menores de 12 meses (p. ej., abuelos y proveedores de cuidados infantiles, y 3) personal de salud que tenga contacto directo con pacientes. Debe vacunarse a los adultos de 65 años y más que no hayan recibido antes Tdap y que tengan contacto cercano con un lactante menor de 12 meses. Otros adultos de 65 años y mayores pueden recibir Tdap. La Tdap puede aplicarse sin importar el intervalo desde la vacuna más reciente para tétanos o difteria.

Los adultos con historial desconocido o que no completaron una serie de vacunación primaria con tres dosis que contuvieran Td deben iniciar o completar una serie de vacunación primaria. En adultos no vacunados, aplicar las primeras dos dosis con una separación mínima de cuatro semanas y la tercera dosis seis a 12 meses después de la segunda. Si la vacunación no está completa (es decir, menos de tres dosis), aplicar las dosis restantes. Sustituir una dosis de Tdap por una de las dosis de Td, ya sea en la serie primaria o en el refuerzo sistemático, lo que ocurra primero.

Si una paciente está embarazada y recibió la vacuna Td más reciente 10 o más años antes, administrar Td durante el segundo o tercer trimestre. Si la vacuna Td más reciente la recibió menos de 10 años antes, aplicar Tdap durante el puerperio inmediato. A juicio del médico, la vacuna Td puede posponerse durante el embarazo y sustituirse por Tdap en el puerperio inmediato, o puede administrarse Tdap en lugar de Td a una paciente embarazada después de una plática informativa con ella.

Las disposiciones del ACIP para las recomendaciones de administración de Td como profilaxis en el tratamiento de las heridas están disponibles en <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/aciip-list.htm>

3. Vacunación contra varicela

Todos los adultos sin evidencia de inmunidad contra la varicela deben recibir dos dosis de vacuna contra varicela de un solo antígeno si no se habían vacunado antes, o una segunda dosis si sólo recibieron una, a menos que tengan una contraindicación médica. Deben hacerse consideraciones especiales para la vacunación en las personas 1) en contacto estrecho con personas de alto riesgo de la enfermedad (p. ej., personal de salud y contactos familiares de personas con inmunosupresión); o 2) que tienen un riesgo elevado de exposición o transmisión (p. ej., maestros, empleados que atienden a niños; residentes y miembros del personal de instituciones, como las correccionales; estudiantes universitarios; personal militar; adolescentes y adultos que viven con niños; mujeres no embarazadas en edad reproductiva; y viajeros internacionales).

La evidencia de inmunidad contra la varicela en adultos incluye cualesquiera de los siguientes: 1) documentación de dos dosis de vacuna contra varicela separadas al menos cuatro semanas; 2) nacimiento en Estados Unidos antes de 1980 (aunque para el personal de salud y las embarazadas, el nacimiento anterior a 1980 no debe considerarse evidencia de inmunidad); 3) antecedente de varicela basado en el diagnóstico o verificación de la varicela por parte de un profesional de la salud (para un paciente que refiere un antecedente o que tuvo una enfermedad atípica, un caso leve o ambos, los profesionales de la salud deben buscar un vínculo epidemiológico o un caso típico de varicela o un caso confirmado por laboratorio o evidencia de confirmación del laboratorio, si se realizó durante la enfermedad aguda); 4) antecedente de herpes zoster basado en el diagnóstico o la verificación del herpes zoster por parte de un profesional de la salud, o 5) evidencia de laboratorio de inmunidad, o confirmación de la enfermedad por laboratorio.

Las embarazadas deben valorarse para confirmar la evidencia de inmunidad contra la varicela. Las mujeres sin evidencia de inmunidad deben recibir la primera dosis de la vacuna al completar o terminar el embarazo y antes de salir de la institución de salud. La segunda dosis debe aplicarse cuatro a ocho semanas después de la primera.

4. Vacunación contra el virus del papiloma humano (HPV)

Se recomienda la inmunización contra HPV con la vacuna tetravalente (HPV4) o la vacuna bivalente (HPV2) para mujeres de 11 o 12 años, con vacunación de recuperación para mujeres de 13 a 26 años.

Lo ideal es que la vacuna se aplique antes de la exposición potencial a HPV a través de la actividad sexual. Sin embargo, las mujeres que tienen actividad sexual todavía pueden vacunarse si cumplen con las recomendaciones etarias. Las mujeres con actividad sexual que no se han infectado con ninguno de los cuatro tipos de HPV de la vacuna (6, 11, 16 y 18, todos prevenidos por HPV4) o con alguno de los dos tipos de la vacuna HPV (tipos 16 y 18, que previene HPV2), obtienen el beneficio completo de la vacunación. La vacunación es menos provechosa para mujeres que ya están infectadas con uno o más de los tipos de HPV incluidos en la vacuna. HPV4 o HPV2 pueden aplicarse a personas con antecedente de verrugas genitales, resultado anormal en el Papanicolaou o prueba positiva a DNA de HPV, ya que estos trastornos no son evidencia de infección con todos los tipos de HPV incluidos en la vacuna.

HPV4 puede aplicarse a varones de nueve a 26 años de edad para reducir la probabilidad de verrugas genitales. HPV4 sería más efectiva cuando se aplica antes de la exposición al virus por contacto sexual.

Una serie completa de HPV4 o HPV2 consiste en tres dosis. La segunda dosis debe aplicarse uno a dos meses después de la primera; la tercera debe administrarse seis meses después de la primera.

Aunque la vacunación para HPV no se recomienda de manera específica para personas con las indicaciones médicas descritas en la segunda parte de la figura, "Vacunas que pueden aplicarse en adultos con base en indicaciones médicas u otras", puede aplicarse a estos individuos porque la vacuna HPV carece de virus vivo. Sin embargo, la reacción inmunitaria y la eficacia de la vacuna pueden ser menores en sujetos con las indicaciones médicas descritas en la segunda parte de la figura que en pacientes que no tienen las indicaciones médicas descritas o que son inmunocompetentes.

5. Vacuna para herpes zoster

Se recomienda una sola dosis de vacuna para herpes zoster en adultos de 60 años de edad y mayores, sin importar si ya tuvieron un episodio de herpes zoster. Los sujetos con enfermedades crónicas pueden vacunarse, a menos que la situación constituya una contraindicación.

6. Vacuna para sarampión, parotiditis, rubéola (MMR)

En general, los adultos nacidos antes de 1957 se consideran inmunes al sarampión y la parotiditis. Todos los adultos nacidos en 1957 o después deben tener documentación de una o más dosis de la vacuna MMR, a menos que posean alguna contraindicación médica para la vacuna; evidencia de laboratorio de inmunidad contra las tres enfermedades; o documentación de sarampión o parotiditis diagnosticada por un médico. En caso de la rubéola, la documentación de la enfermedad diagnosticada por un médico no se considera evidencia aceptable de la enfermedad.

Componente sarampión: una segunda dosis habitual de la vacuna MMR, aplicada un mínimo de 28 días después de la primera dosis, se recomienda en adultos que 1) tuvieron una exposición reciente a sarampión o están en un ambiente con un brote; 2) estudiantes en instituciones educativas superiores a la secundaria; 3) sujetos que trabajan en una institución de salud, o 4) individuos que planean un viaje internacional. Las personas que recibieron vacuna de sarampión desactivada (muerta) o vacuna de sarampión de tipo desconocido entre 1963 y 1967 deben vacunarse de nueva cuenta con dos dosis de la vacuna MMR.

Componente parotiditis: se recomienda una segunda dosis habitual de la vacuna MMR, aplicada un mínimo de 28 días después de la primera dosis, en adultos que 1) viven en una comunidad que experimenta un brote de parotiditis y pertenecen a un grupo de edad afectado; 2) estudiantes en instituciones educativas superiores a la secundaria; 3) sujetos que trabajan en una institución de salud, o 4) individuos que planean un viaje internacional. Las personas vacunadas antes de 1979 con vacuna de parotiditis muerta o vacuna de parotiditis de tipo desconocido y que tienen riesgo de contraer la infección (p. ej., las que trabajan en una institución de salud) deben considerarse para la revacunación con dos dosis de la vacuna MMR.

Componente de rubéola: en mujeres en edad reproductiva, cualquiera que sea su año de nacimiento, debe determinarse la inmunidad contra la rubéola. Si no hay evidencia de inmunidad, las mujeres que no están embarazadas deben vacunarse. Las embarazadas sin evidencia de inmunidad deben recibir la vacuna MMR al completar o terminar el embarazo y antes de salir de la institución de salud.

Personal de salud nacido antes de 1957: para el personal de salud no vacunado antes de 1957 que carecen de evidencia de laboratorio de inmunidad contra sarampión, parotiditis o rubéola o de confirmación de laboratorio de la enfermedad, las instituciones de salud deben 1) considerar la vacunación regular del personal con dos dosis de vacuna MMR con un intervalo apropiado (para sarampión y parotiditis) y una dosis de vacuna MMR (para rubéola), y 2) recomendar dos dosis de vacuna MMR con el intervalo apropiado durante un brote de sarampión o parotiditis, y una dosis durante un brote de rubéola. La información completa sobre la evidencia de inmunidad está disponible en <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/default.htm>

7. Vacuna de polisacárido neumocócico (PPSV)

Vacunar a todas las personas con las siguientes indicaciones:

Médicas: enfermedad pulmonar crónica (incluida asma); enfermedades cardiovasculares crónicas; diabetes mellitus; enfermedad hepática crónica; cirrosis; alcoholismo crónico; asplenia anatómica o funcional (p. ej., drepanocitosis o esplenectomía [si se planea la esplenectomía electiva, vacunar al menos dos semanas antes de la intervención]); trastornos con inmunosupresión (incluidos la insuficiencia renal crónica o el síndrome nefrótico); implantes cocleares y fugas de líquido cefalorraquídeo. Vacunar lo más próximo posible al diagnóstico de VIH.

Otras: residentes de asilos o instituciones de cuidados prolongados; y adultos fumadores. No se recomienda el uso de PPSV para nativos estadounidenses, nativos de Alaska u otras personas menores de 65 años, a menos que tengan enfermedades subyacentes que indiquen la aplicación de la vacuna. Sin embargo, las autoridades de salud pueden considerar la recomendación de la vacuna PPSV para nativos estadounidenses o de Alaska, e individuos de 50 a 64 años que viven en áreas donde hay un mayor riesgo de enfermedad neumocócica invasiva.

8. Revacunación con PPSV

Se recomienda la revacunación por una sola ocasión cinco años después de la primera dosis para personas de 19 a 64 años de edad con nefropatía crónica o síndrome nefrótico; asplenia funcional o anatómica (p. ej., drepanocitosis o esplenectomía); y para sujetos con inmunosupresión. Para personas de 65 años de edad y más, se recomienda una sola revacunación si se inmunizaron cinco años o más antes y tenían menos de 65 años al momento de la vacunación primaria.

9. Vacunación meningocócica

La vacuna meningocócica debe aplicarse a personas con las siguientes indicaciones:

Médicas: se recomienda una serie de dos dosis de vacuna meningocócica conjugada para adultos con asplenia funcional o anatómica, o con deficiencias persistentes de un elemento del complemento. Los individuos infectados con VIH que están vacunados también deben recibir dos dosis. Las dos dosis deben aplicarse a los cero y dos meses.

Otras: se recomienda una sola dosis de vacuna meningocócica para estudiantes universitarios de primer año no vacunados que viven en los dormitorios universitarios; microbiólogos que se exponen de manera habitual a aislados de *Neisseria meningitidis*, reclutas militares y personas que viajan o viven en países en los que la enfermedad meningocócica es hiperendémica o epidémica (p. ej., el "cinturón de meningitis" de África subsahariana durante la estación seca [diciembre a junio]), sobre todo si el contacto con la población local será prolongado. El gobierno de Arabia Saudita exige la vacunación de los viajeros a la Meca durante la peregrinación anual.

Es preferible la vacuna tetravalente conjugada meningocócica (MCV4) para adultos con cualesquiera de las indicaciones previas que tienen 55 años de edad y menos; la vacuna de polisacárido meningocócico (MPSV4) es preferible para los adultos de 56 años o mayores. Se recomienda la revacunación con MCV4 cada cinco años para adultos vacunados antes con MCV4 o MPSV4 que permanecen en riesgo elevado de infección (p. ej., adultos con asplenia anatómica o funcional, o con deficiencia persistente de algún elemento del complemento).

10. Vacunación para hepatitis A

Vacunar a cualquier persona que busque protección contra el virus de la hepatitis A (HAV) y aquellas con las siguientes indicaciones:

Conductuales: varones que tienen relaciones homosexuales y consumidores de drogas intravenosas.

Laborales: individuos que trabajan con primates infectados con HAV o en un laboratorio de investigación de HAV.

Médicas: sujetos con enfermedad hepática crónica y los que reciben concentrados de factores de coagulación.

Otras: personas que viajan o trabajan en países con carácter endémico intermedio o alto para hepatitis A (está disponible una lista de los países en <http://www.cdc.gov/travel/content/diseases.aspx>).

Debe vacunarse a las personas no vacunadas que anticipan un contacto personal estrecho (p. ej., convivencia o cuidado infantil) con un niño adoptado en otro país durante los 60 días siguientes a la llegada a Estados Unidos desde un país con carácter endémico intermedio o alto. La primera dosis de la serie de dos dosis de vacuna para hepatitis A debe aplicarse en cuanto se planea la adopción, de preferencia dos o más semanas antes de la llegada del niño.

Las formulaciones de vacuna con un solo antígeno deben aplicarse en un esquema de dos dosis en los meses cero y seis a 12 (Havrix) o cero y seis a 18 meses (Vaqta). Si se usa la vacuna combinada de hepatitis A y B (Twinrix), aplicar tres dosis en los meses cero, uno y seis; una alternativa es emplear un esquema de cuatro dosis, que se aplican en los días cero, siete y 21 a 30, seguidas por un refuerzo al mes 12.

11. Vacunación para hepatitis B

Vacunar a sujetos con cualesquiera de las siguientes indicaciones y a cualquier persona que busque protección contra la infección con el virus de la hepatitis B (HBV):

Conductual: individuos con actividad sexual que no estén en una relación mutuamente monógama de larga duración (p. ej., sujetos con más de una pareja en los seis meses previos); personas que buscan evaluación o tratamiento para una enfermedad de transmisión sexual (STD); consumidores de drogas inyectadas activos o previos; y varones que tienen relaciones homosexuales.

Laborales: personal de salud y trabajadores de seguridad pública que se exponen a sangre u otros líquidos corporales potencialmente infecciosos.

Médicas: pacientes con nefropatía en etapa terminal, incluidos los que se someten a hemodiálisis; sujetos con infección por VIH; y pacientes con hepatopatía crónica.

Otras: contactos domésticos y parejas sexuales con infección crónica por HBV; clientes y miembros del personal de instituciones para personas con discapacidades del desarrollo; y viajeros internacionales a países con prevalencia intermedia o alta de infección crónica por HBV (está disponible una lista de los países en <http://www.cdc.gov/travel/content/diseases.aspx>).

Se recomienda la vacunación contra hepatitis B para todos los adultos en las siguientes circunstancias: instituciones para tratamiento de STD; instituciones de pruebas y tratamiento para VIH; instituciones que brindan tratamiento y servicios preventivos para abuso de drogas; instituciones de salud que dirigen sus servicios a consumidores de drogas inyectadas o varones que tienen relaciones homosexuales; instituciones correctivas; programas para nefropatía en etapa terminal e instituciones para pacientes con hemodiálisis crónica; e instituciones que atienden a sujetos con discapacidades del desarrollo, ya sea como internos o para atención diurna no residencial.

Aplicar las dosis faltantes para completar una serie de tres dosis de la vacuna para hepatitis B a las personas no vacunadas o sin el esquema de vacunación completo. La segunda dosis debe aplicarse un mes después de la primera; la tercera dosis debe aplicarse al menos dos meses después de la segunda (y al menos cuatro meses después de la primera). Si se usa la vacuna combinada para hepatitis A y B (Twinrix), se aplican tres dosis en los meses cero, uno y seis; como alternativa, se usa un esquema con cuatro dosis de Twinrix, aplicadas los días cero, siete y 21 a 30, seguidas de un refuerzo al mes 12.

Los pacientes adultos que se someten a hemodiálisis o tienen algún otro trastorno inmunosupresor deben recibir una dosis de 40 µg/ml (Recombivax HB) aplicada en un esquema de tres dosis o dos dosis de 20 µg/ml (Engerix-B) aplicadas al mismo tiempo en un esquema de cuatro dosis a los cero, uno, dos y seis meses.

12. Algunos trastornos para los que puede usarse la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib).

Debe considerarse una dosis de la vacuna Hib para personas con drepanocitosis, leucemia o infección con VIH, o que se sometieron a esplenectomía, si no recibieron antes esta vacuna.

13. Trastornos con inmunosupresión

Por lo general son aceptables las vacunas desactivadas (p. ej., neumocócica, meningocócica y de influenza (gripe) [vacuna de influenza desactivada]) y casi siempre se evitan las vacunas vivas en individuos con deficiencias inmunitarias o trastornos inmunosupresores. Existe información sobre trastornos específicos en <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/acip-list.htm>

CUADRO 214-1 Contraindicaciones y precauciones para vacunas de uso frecuente en adultos

Formulación de la vacuna	Contraindicaciones y precauciones
Todas las vacunas	Contraindicación Reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) después de una dosis previa de la vacuna o a un componente de la vacuna Precaución Enfermedad aguda moderada o grave, con o sin fiebre; posponer la vacunación hasta que se resuelva la enfermedad
Td	Precauciones GBS en las 6 semanas siguientes a una dosis de vacuna con TT Antecedente de reacciones de hipersensibilidad tipo Arthus después de una dosis previa de vacuna con TT; posponer la vacunación hasta que hayan pasado al menos 10 años desde la última dosis
Tdap	Contraindicación Antecedente de encefalopatía (p. ej., coma o convulsiones prolongadas) no atribuibles a otra causa identificable en los siete días siguientes a la aplicación de una vacuna con componente de tos ferina, como DTaP o Tdap Precauciones GBS en las seis semanas siguientes a una dosis previa de vacuna con TT Trastorno neurológico inestable (p. ej., accidente vascular cerebral y encefalopatías agudas) Antecedente de reacciones de hipersensibilidad tipo Arthus después de una dosis previa de vacuna con TT o DT, incluida MCV4; posponer la vacunación hasta que hayan pasado al menos 10 años desde la última dosis Embarazo
HPV	Contraindicación Antecedente de hipersensibilidad inmediata a levadura (para Gardasil) Precaución Embarazo. Si se diagnostica el embarazo después de iniciar la serie de vacunación, el resto del régimen de tres dosis debe posponerse hasta que se complete el embarazo. Si se aplicó una dosis de la vacuna durante el embarazo, no es necesaria intervención alguna. Se ha establecido un registro de vacunación en el embarazo para Gardasil; las pacientes y los médicos deben informar cualquier exposición a la vacuna tetravalente para HPV durante el embarazo (teléfono: 800-986-8999)
MMR	Contraindicaciones Antecedente de reacción de hipersensibilidad inmediata a la gelatina^a o neomicina

(continúa)

CUADRO 214-1 Contraindicaciones y precauciones para vacunas de uso frecuente en adultos (*Continuación*)

Formulación de la vacuna	Contraindicaciones y precauciones
MMR (<i>continuación</i>)	Embarazo Inmunodeficiencia grave conocida (p. ej., neoplasias hematológicas y sólidas; quimioterapia; inmunodeficiencia congénita; tratamiento inmunosupresor prolongado; compromiso inmunitario grave por infección con VIH) Precaución Recepción reciente (menos de 11 meses) de un producto sanguíneo que contuviera anticuerpos
Varicela	Contraindicaciones Embarazo Inmunodeficiencia grave conocida Antecedente de reacción de hipersensibilidad inmediata a la gelatina^a o neomicina Precaución Recepción reciente (menos de 11 meses) de un producto sanguíneo que contuviera anticuerpos
Influenza, inyectable, trivalente	Contraindicación Antecedente de reacción de hipersensibilidad inmediata al huevo^b Precauciones Antecedente de GBS en las seis semanas siguientes a una dosis previa de vacuna para influenza El embarazo <i>no</i> es una contraindicación ni precaución. Esta vacuna se recomienda para mujeres que estarán embarazadas durante la estación de influenza
Influenza, vivo atenuado	Contraindicaciones Antecedente de reacción de hipersensibilidad inmediata al huevo^b Edad ≥50 años Embarazo Inmunosupresión, incluida la causada por fármacos o infección por VIH; inmunodeficiencia grave conocida (p. ej., neoplasias hematológicas y sólidas; quimioterapia; inmunodeficiencia congénita; tratamiento inmunosupresor prolongado; compromiso inmunitario grave por infección con VIH) Ciertos trastornos crónicos, como diabetes mellitus; enfermedad pulmonar crónica (incluida asma); enfermedad cardiovascular crónica (excepto hipertensión); enfermedades renales, hepáticas, neurológicas/neuromusculares, hematológicas o metabólicas Contacto estrecho con personas inmunosuprimidas que requieren un ambiente protegido (p. ej., aislamiento en una unidad para trasplante de médula ósea)

(continúa)

CUADRO 214-1 Contraindicaciones y precauciones para vacunas de uso frecuente en adultos (*Continuación*)

Formulación de la vacuna	Contraindicaciones y precauciones
Influenza, vivo atenuado (<i>continuación</i>)	El contacto estrecho con personas con inmunosupresión leve (p. ej., individuos que reciben quimioterapia o radioterapia y no se atienden en un ambiente protegido; personas con infección por VIH) <i>no</i> es una contraindicación ni precaución Precaución Antecedente de GBS en las seis semanas siguientes a una dosis previa de vacuna para influenza
Neumocócica, polisacárido	Ninguna
Hepatitis A	Precaución Embarazo
Hepatitis B	Contraindicación Antecedente de hipersensibilidad inmediata a levadura
Meningocócica conjugada	Contraindicaciones Edad >55 años (autorizada para usar sólo en personas de dos a 55 años de edad) Antecedente de reacción alérgica grave al hule natural seco (látex) o vacunas que contienen DT Precaución Antecedente de GBS
Meningocócica, polisacárido	Contraindicación Antecedente de reacción alérgica grave al hule natural seco (látex)
Zoster	Contraindicaciones Edad <60 años Embarazo Inmunodeficiencia grave conocida Antecedente de reacción de hipersensibilidad inmediata a la gelatina ^a o neomicina

^a Debe tenerse precaución extrema cuando se administren vacunas MMR, de varicela o zoster a pacientes con antecedente de reacción anafiláctica a la gelatina o productos que la contengan. Antes de aplicarla puede considerarse la prueba cutánea de sensibilidad a la gelatina. Sin embargo, no se han publicado protocolos específicos para esto.

^b Se han publicado protocolos para la aplicación segura de la vacuna contra influenza a personas con alergias al huevo. Véanse las referencias 222-224 en Fiore AE et al: MMWR Recomm Rep 57:1, 2008.

Abreviaturas: DT, toxoide diftérico; DTaP, difteria, tétanos y tos ferina; GBS, síndrome de Guillain-Barré; HPV, virus del papiloma humano; MMR, sarampión, parotiditis y rubéola; Td, toxoides tetánico y diftérico; Tdap, toxoides tetánico y diftérico, y tos ferina acelular; TT, toxoide tetánico.

CUADRO 214-2 Vacunas administradas con frecuencia antes de viajar

Vacuna	Serie primaria	Intervalo para el refuerzo
Cólera, vibriones vivos, oral (CVD 103 HgR)	1 dosis	6 meses
Fiebre amarilla	1 dosis SC	10 años
Hepatitis A (Havrix), inmunoensayo enzimático 1 440 U/ml	2 dosis, con 6 a 12 meses de intervalo, IM	No se requiere
Hepatitis A (VAQTA, AVAXIM, EPAXAL)	2 dosis, con 6 a 12 meses de intervalo, IM	No se requiere
Hepatitis A y B combinadas (Twinrix)	3 dosis, a los meses 0, 1 y 6 a 12, o a los 0, 7 y 21 días más un refuerzo al año, IM	No se requiere, <i>salvo</i> a los 12 meses (sólo una vez para el esquema acelerado)
Hepatitis B (Engerix B): esquema acelerado	3 dosis, a los meses 0, 1 y 2, o a los 0, 7 y 21 días más un refuerzo al año, IM	12 meses, sólo una vez
Hepatitis B (Engerix B o Recombivax): esquema estándar	3 dosis, a los meses 0, 1 y 6, IM	No se requiere
Inmunoglobulina (prevención de la hepatitis A)	1 dosis IM	Intervalos de 3 a 5 meses, según la dosis inicial
Japonesa, encefalitis (JE-VAX)	3 dosis, a intervalos de 1 semana, SC	12 a 18 meses (primer refuerzo), luego a los 4 años
Japonesa, encefalitis (Ixiaro)	2 dosis, separadas por un mes, SC	Aún no se determina el esquema óptimo de refuerzo
Meningococo, tetravalente [Menimmune (polisacárido), Menactra, Menveo (conjugada)]	1 dosis SC	Más de 3 años (aún no se define el esquema óptimo para refuerzo)
Rabia (HDCV), vacuna adsorbida contra la rabia (RVA) o vacuna de células de embrión de pollo purificada (PCEC)	3 dosis a los 0, 7 y 21 o 28 días, IM	No se requiere, salvo en caso de exposición
Tifoidea Ty21a, oral viva atenuada (Vivotif)	1 cápsula cada tercer día × 4 dosis	5 años
Tifoidea, polisacárido capsular Vi, inyectable (Typhim Vi)	1 dosis IM	2 años

■ PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL

- La diarrea, la principal causa de enfermedad en los viajeros, casi siempre es un trastorno corto y autolimitado, aunque 20% de los pacientes queda confinado en cama.
- La incidencia por dos semanas de estancia se aproxima a 55% en algunas partes de África, Centroamérica, Sudamérica y el sureste de Asia.
- Los viajeros deben comer sólo alimentos calientes bien cocidos, frutas y verduras peladas o cocidas, y líquidos embotellados o hervidos (es decir, “¡hiérvalo, cocínalo, pélelo u olvídelo!”).
- Las causas más frecuentes de diarrea del viajero son toxigénicas y cepas enteropatógenas de *Escherichia coli*, aunque *Campylobacter* y los norovirus son frecuentes en ciertas circunstancias.
- Los viajeros deben portar fármacos para automedicarse.
 - La diarrea leve a moderada puede tratarse con loperamida y líquidos.
 - La diarrea moderada a grave debe tratarse con un curso de tres días o una dosis única doble de una fluoroquinolona.
 - Las tasas elevadas de *Campylobacter* resistente a la quinolona en Tailandia hacen que la azitromicina sea una mejor alternativa en ese país.
 - Si no hay fiebre ni hematoquezia, debe tomarse loperamida junto con el antibiótico.
- La profilaxia con subsalicilato de bismuto tiene una efectividad ~60%; para algunos pacientes (atletas, personas con diarrea del viajero repetida y sujetos con enfermedades crónicas), una dosis diaria de alguna quinolona, azitromicina o rifaximina durante un viaje <1 mes de duración tiene una efectividad de 75 a 90%.

■ PREVENCIÓN DE OTROS PROBLEMAS RELACIONADOS CON UN VIAJE

- Los viajeros tienen un alto riesgo de contraer enfermedades de transmisión sexual prevenibles con el uso del condón.
- La esquistosomiasis puede prevenirse si se evita nadar o bañarse en lagos de agua dulce, corrientes o ríos en algunas partes del noreste de Sudamérica, el Caribe, África y el sureste de Asia.
- Las lesiones durante el viaje pueden prevenirse con precauciones de sentido común: no conducir motocicletas ni usar vehículos públicos demasiado llenos, no viajar por carretera en áreas rurales de países en vías de desarrollo después del anochecer y no beber cantidades excesivas de alcohol.
- No debe caminar descalzo por el riesgo de sufrir infecciones por anquilostoma y *Strongyloides*, además de mordeduras de serpientes.

■ VIAJES DURANTE EL EMBARAZO

- La etapa más segura del embarazo para viajar comprende entre las 18 y 24 semanas, cuando el riesgo de aborto o trabajo de parto prematuro es bajo.
- Las contraindicaciones relativas para viajes internacionales durante el embarazo incluyen antecedente de aborto, trabajo de parto prematuro, incompetencia del cuello uterino, toxemia o presencia de otros trastornos médicos generales (p. ej., insuficiencia cardíaca, anemia grave).
- Las áreas con riesgo excesivo (p. ej., aquellas en las que se requieren vacunas de virus vivos para el viaje o endémicas para paludismo resistente a múltiples fármacos) deben evitarse durante todo el embarazo.
- El paludismo durante el embarazo representa un riesgo sustancial de morbilidad y muerte, materna y fetal.

■ EL VIAJERO INFECTADO CON VIH

- Las personas seropositivas para VIH con recuento bajo de células T CD4+ deben buscar asesoría de especialistas en medicina de viajes antes de partir, sobre todo cuando viajan a países en vías de desarrollo.
- Varios países niegan de manera sistemática el ingreso a personas con VIH para estancias prolongadas, aunque estas restricciones no parecen disminuir la tasa de transmisión del virus.
- Es indispensable asegurar que las inmunizaciones del paciente con VIH estén actualizadas, ya que muchas enfermedades prevenibles por vacunación son muy graves en esta población.
- El paludismo es muy grave en pacientes con sida; la carga de VIH se duplica durante el paludismo, lo cual cede en ocho a nueve semanas.

■ PROBLEMAS POSTERIORES AL REGRESO DE UN VIAJE

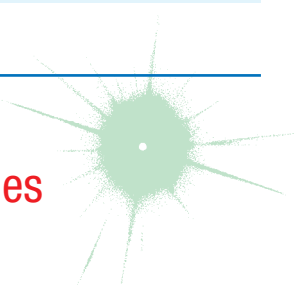
- *Diarrea*: después de la diarrea del viajero es posible que persistan los síntomas por la presencia continua de patógenos (p. ej., *Giardia lamblia*) o, más a menudo, por las secuelas posinfecciosas, como la intolerancia a la lactosa o el síndrome de intestino irritable. Una prueba terapéutica con metronidazol para giardiasis, una dieta sin lactosa o un curso de varias semanas de muciloide hidrofílico en dosis altas (más un laxante osmótico como lactulosa o PEG 3350) 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 con mayor frecuencia en África, el dengue en el sureste de Asia y el Caribe, la fiebre tifoidea en el sur de Asia y las infecciones por rickettsias en el sur de África.
- *Trastornos cutáneos*: la piodermia, quemaduras solares, picaduras de insectos, úlceras cutáneas y larva cutánea migratoria son las enfermedades dermatológicas más comunes entre los viajeros que regresan; si son persistentes debe considerarse el diagnóstico de leishmaniasis cutánea, infección micobacteriana o micótica.



Para una revisión más detallada, véase Schuchat A, Jackson LA: Principios de vacunación y uso de vacunas, cap. 122, p. 1031; y Keystone JS, Kozarsky PE: Recomendaciones de salud para viajes internacionales, cap. 123, p. 1042, 3345 en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 215

Prevención de las enfermedades cardiovasculares



Las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa principal de muerte en los países desarrollados; la prevención se enfoca en los factores de riesgo aterosclerótico que son modificables ([cuadro 215-1](#)). Si estas características se identifican y controlan, el índice ulterior de episodios cardiovasculares disminuye.

CUADRO 215-1 Factores de riesgo establecidos de aterosclerosis**Factores de riesgo modificables**

Tabaquismo
 Dislipidemias ($\uparrow$ LDL o $\downarrow$ HDL)
 Hipertensión
 Diabetes mellitus
 Obesidad
 Vida sedentaria

Factores de riesgo no modificables

Cardiopatía coronaria temprana en familiares de primer grado (edad <55 en varones, <65 en mujeres)
 Edad (varones ≥ 45 años; mujeres ≥ 55 años)
 Sexo masculino

FACTORES DE RIESGO ESTABLECIDOS**Tabaquismo**

El tabaquismo incrementa la incidencia de cardiopatía coronaria (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 hasta el de cualquier individuo que nunca ha fumado. Es importante preguntar a los pacientes en forma regular si fuman y, en caso afirmativo, iniciar el asesoramiento y, si es necesario, el tratamiento farmacológico para ayudarlo a dejar de fumar.

Alteraciones lipídicas

(Véase [cap. 189](#)) 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 se eleva el riesgo de 3 a 4%. Las normas de la ATP III recomiendan realizar un perfil de lípidos en ayuno (colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL [calculados o cuantificados 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 215-2](#)); 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 215-2](#). Si los triglicéridos aún siguen 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 tras restar al colesterol total la HDL) que esté ≤ 30 mg/100 ml (0.8 mmol/L) por encima de las cifras indicadas como objetivo en el [cuadro 215-2](#). A los individuos que sólo tienen HDL reducidas se les debe alentar a realizar algunos cambios saludables en el estilo de vida: renunciar al tabaquismo, perder peso y aumentar la actividad física. En los sujetos con coronariopatía establecida se puede agregar algún derivado del ácido fibríco o niacina para incrementar las HDL (véase [cap. 189](#)).

CUADRO 215-2 Objetivos y criterios de valoración del colesterol LDL para iniciar cambios terapéuticos en el estilo de vida (TLC) y farmacoterapia en distintas categorías de riesgo

Categoría del riesgo	Concentración de LDL, mmol/L (mg/100 ml)		
	Objetivo	Iniciar cambios en el estilo de vida	Possible farmacoterapia
<i>Muy alto</i> ACS o CHD con DM o CRF múltiples	<1.8 (<70)	≥1.8 (≥70)	≥1.8 (≥70)
<i>Alto</i> CHD o equivalentes de riesgo de CHD (riesgo a 10 años >20%)	<2.6 (<100) [objetivo opcional: <1.8 (<70)]	≥2.6 (≥100)	≥2.6 (≥100) [<2.6 (<100); posible farmacoterapia]
Si las LDL son <2.6 (<100)	<1.8 (<70)		
<i>Moderadamente alto</i> 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]
<i>Moderado</i> 2 o más factores de riesgo (riesgo <10%)	<3.4 (<130)	≥3.4 (≥130)	≥4.1 (≥160)
<i>Bajo</i> 0-1 factor de riesgo	<4.1 (<160)	≥4.1 (≥160)	≥4.9 (≥190)

Abreviaturas: ACS, síndrome coronario agudo; CHD, cardiopatía coronaria; DM, diabetes mellitus; CRF, factores de riesgo coronario; LDL, lipoproteínas de baja densidad.

Fuente: adaptado a partir de S Grundy et al: Circulation 110:227, 2004.

Hipertensión

(Véase [cap. 126](#).) La presión sistólica o diastólica mayor de la cifra “óptima” de 115/75 mmHg se vincula con 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 apoplejías, insuficiencia cardíaca congestiva y episodios de cardiopatía coronaria; el objetivo general es una BP <140/85 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 ≥140, pero diastólica <90).

Para conocer los tratamientos antihipertensivos recomendados, véase el [capítulo 126](#). 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 ponderal en caso de sobrepeso, aumento de la actividad física, menor consumo excesivo de alcohol).

Diabetes mellitus/resistencia a la insulina/síndrome metabólico

(Véanse los caps. 127 y 184.) Los diabéticos sucumben a menudo 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 sérica en los diabéticos tipo 2 reduce las complicaciones diabéticas microvasculares (retinopatía, nefropatía), pero no se ha demostrado que reduzca los episodios macrovasculares (coronariopatía, apoplejía). 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 de forma enérgica. Se administran antilipidémicos (p. ej., 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. 127), también tienen 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 elevado en los varones que en las mujeres premenopáusicas de la misma edad, pero el riesgo femenino se acelera después de la menopausia. El tratamiento de sustitución estrogénica reduce las LDL e incrementa las HDL en las posmenopáusicas, y en varios estudios de observación se ha relacionado 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 atenuar el riesgo cardiovascular, sobre todo en ancianas.

■ FACTORES DE RIESGO EMERGENTES

Se estudian de manera selectiva en los individuos que carecen de los factores de riesgo habituales ya mencionados, pero que padecen una vasculopatía precoz o tienen antecedentes familiares importantes de vasculopatía temprana.

Homocisteína

Existe una correlación gradual entre la homocisteína sérica y el riesgo de padecer episodios cardiovasculares y apoplejía. Los complementos de ácido fólico y otras vitaminas B disminuyen la concentración sérica, pero no se ha demostrado en los estudios clínicos prospectivos que el tratamiento reduzca los episodios cardíacos.

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 al miocardio y los resultados después de un síndrome coronario agudo; en la actualidad se estudia 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., lipoproteína(a), fibrinógeno] 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 aterosclerótica 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 al miocardio en los varones y el riesgo de apoplejía 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 Framingham, en varones con $\geq 10\%$ de riesgo a 10 años o en mujeres con $\geq 20\%$ de riesgo a 10 años).

Modificaciones del estilo de vida

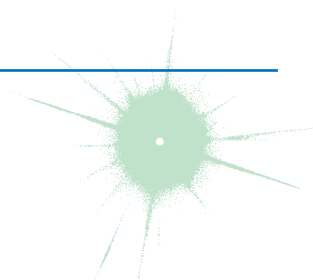
Es importante alentar el desarrollo de hábitos saludables de ejercicio (>30 min de actividad física de moderada intensidad al día) y una alimentación sana (poca grasa saturada y *trans*; dos o tres raciones de pescado por semana para asegurar el consumo suficiente de ácidos grasos ω -3; equilibrio entre 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 revisión más detallada, véase Libby P: Patogenia, prevención y tratamiento de la aterosclerosis, cap. 241, p. 1983; Gaziano TA, Gaziano JM: Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares, cap. 225, p. 1811; y Martin GJ: Detección sistemática y prevención de enfermedades, cap. 4, p. 29, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 216

Prevención y detección temprana del cáncer



Una de las funciones más importantes de la medicina es prevenir las enfermedades o bien detectarlas de manera temprana 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 216-1](#). 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 respecto de 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; empero, 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, algunas veces los

CUADRO 216-1 Factores del estilo de vida que reducen el riesgo de padecer cáncer

No consumir 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.

resultados falsos positivos afectan de modo adverso la calidad de vida. Otras veces, la evaluación de los recursos utilizados para la detección sistemática tiene sesgos y debe sustentarse en estudios prospectivos con asignación al azar. El *sesgo de anticipación diagnóstica* es el que ocurre cuando el diagnóstico no afecta la evolución natural de la enfermedad, pero el paciente se diagnostica en una etapa más incipiente de lo normal; por lo tanto, el enfermo conoce el diagnóstico más años de su vida. El *sesgo de duración* de la enfermedad tiene lugar cuando se reconoce un cáncer de crecimiento lento que quizá nunca se habría diagnosticado. El *sobrediagnóstico* es una variedad del sesgo de duración de la enfermedad en la que el cáncer se identifica cuando no se halla en crecimiento y no modifica el tiempo de supervivencia. El *sesgo de selección* es el que se refiere al hecho de que los voluntarios sometidos 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 guías para la detección han utilizado distintos criterios para sus recomendaciones (**cuadro 216-2**). Todavía no hay consenso debido a 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 (PSA) aumenta en el cáncer de próstata, pero al parecer numerosos cánceres identificados no son letales. No se ha demostrado que la detección del PSA mejore la supervivencia. Se encuentran en fase de investigación mejores pruebas (sobre todo con el uso de la diferencia entre el antígeno prostático unido y el libre y la velocidad con que se incrementa) para distinguir los cánceres letales de los que no lo son.
2. **Cáncer mamario:** la información sobre la mamografía anual corrobora que debe utilizarse en mujeres >50 años. Sin embargo, los beneficios en las mujeres de 40 a 49 años son bastante pequeños. Existe un estudio que demuestra 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 quinta década de la vida tendrá un resultado falso positivo. En la actualidad se idean 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. El método ideal para reconocer cáncer colorrectal

CUADRO 216-2 Recomendaciones para la detección en pacientes asintomáticos con riesgo normal^a

Prueba o procedimiento	USPSTF	ACS
Sigmoidoscopia	Adultos de 50 a 75 años: cada 5 años ("A") ^b Adultos de 76 a 85 años: "C" Adultos ≥85 años: "D"	Adultos ≥50 años: detección cada 5 años
Prueba de sangre fecal oculta (FOBT)	Adultos de 50 a 75 años: cada año ("A") Adultos de 76 a 85 años: "C" Adultos ≥85 años: "D"	Adultos ≥50 años: detección cada año
Colonoscopia	Adultos de 50 a 75 años: cada 10 años ("A") Adultos de 76 a 85 años: "C" Adultos ≥85 años: "D"	Adultos ≥50 años: detección cada 10 años
Prueba de DNA fecal	"I"	Adultos ≥50 años: detección, pero con intervalo incierto
Prueba inmunoquímica fecal (FIT)	"I"	Adultos ≥50 años: detección cada año
Colonografía por CT	"I"	Adultos ≥50 años: detección cada 5 años
Examen rectal digital (DRE)	Sin recomendación	Varones ≥50 años con esperanza de vida de 10 años; varones ≥45 años si son de raza negra o si tienen un familiar en primer grado con diagnóstico de cáncer prostático <65 años; ≥40 años si tiene varios familiares con cáncer prostático <65 años: analizar y ofrecer (con prueba de PSA) cada año
Antígeno prostático específico (PSA)	Varones <75 años: "I" Varones ≥75 años: "D"	Igual que para DRE
Papanicolaou	Mujeres <65 años: iniciar 3 años después del primer coito o a los 21 años de edad; realizar al menos cada 3 años ("A") Mujeres ≥65 años con Papanicolaou reciente normal y adecuado: "D"	Mujeres <30 años: iniciar 3 años después del primer coito o a los 21 años de edad. Cada año para Papanicolaou estándar; cada 2 años con la prueba líquida Mujeres de 30 a 70 años: cada 2 a 3 años si los últimos 3 resultados fueron normales

(continúa)

CUADRO 216-2 Recomendaciones para la detección en pacientes asintomáticos con riesgo normal^a (*Continuación*)

Prueba o procedimiento	USPSTF	ACS
	Mujeres después de histerectomía total por causas no malignas: “D”	Mujeres ≥70 años: pueden suspender la detección si no hubo resultados anormales en los últimos 10 años Mujeres con histerectomía total por causas no malignas: no realizar
Autoexploración mamaria	“D”	Mujeres ≥20 años: la autoexploración mamaria es una opción
Examen mamario clínico	Mujeres ≥40 años: “I” (prueba sola, sin mamografía)	Mujeres de 20 a 40 años: realizar cada 3 años Mujeres ≥40 años: realizar cada año
Mamografía	Mujeres de 40 a 49 años: la decisión debe individualizarse, tomar en cuenta el contexto (“C”) Mujeres de 50 a 74 años: cada 2 años (“B”) Mujeres ≥75 años: (“I”)	Mujeres ≥40 años: detección anual
Imagen por resonancia magnética (MRI)	“I”	Mujeres con riesgo vitalicio >20% de cáncer mamario. Detección anual con MRI más mamografía. Mujeres con riesgo vitalicio de 15 a 20% de cáncer mamario: discutir la opción de MRI más mamografía cada año Mujeres con riesgo vitalicio <15% de cáncer mamario: no realizar MRI anual
Exploración completa de la piel	“I”	Autoexploración mensual; estudio clínico como parte del examen regular relacionado con cáncer

^a Resumen de los procedimientos de detección recomendados para la población general de la *U. S. Preventive Services Task Force* y la *American Cancer Society*. Estas recomendaciones se refieren a personas asintomáticas sin factores de riesgo, aparte de la edad o el género, para el trastorno en cuestión.

^b Las recomendaciones de la USPSTF identificadas con letras se definen de la siguiente manera: “A”, la USPSTF recomienda con solidez a los médicos proporcionar el servicio a los pacientes elegibles; “B”, la USPSTF recomienda que los médicos ofrezcan este servicio a los pacientes elegibles; “C”, la USPSTF no recomienda ni desaconseja este servicio; “D”, la USPSTF desaconseja la aplicación regular del servicio a pacientes asintomáticos; “I”, la USPSTF concluye que la evidencia es insuficiente para recomendar o desaconsejar la práctica regular de este servicio.

Abreviaturas: ACS, *American Cancer Society*; USPSTF, *U.S. Preventive Services Task Force*.

es la colonoscopia, pero es un estudio costoso 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; empero, de manera paradójica, estos pacientes no tienen una supervivencia más prolongada. La CT espiral con dosis baja realizada cada año por tres años reduce en 20% la muerte por cáncer pulmonar entre los fumadores de mayor edad, en comparación con la radiografía torácica anual. Sin embargo, 96% de las pruebas positivas es falso y la supervivencia general se mejora sólo en 6.7%.

PREVENCIÓN DEL CÁNCER EN LOS GRUPOS DE ALTO RIESGO

■ CÁNCER DE MAMA

Algunos factores de riesgo son edad, menarca 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.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional#Section_627).

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 es mayor de 1.66% en los siguientes cinco años tienen una reducción de 50% del cáncer mamario al consumir tamoxifeno o raloxifeno. En general, los inhibidores de la aromatasas han sido mejores que el tamoxifeno para el tratamiento adyuvante del cáncer mamario sensible a hormonas, y uno de ellos (exemestano) reduce en 65% el riesgo de cáncer mamario entre las mujeres posmenopáusicas con riesgo alto. Las mujeres con antecedentes familiares de consideración deben someterse a una prueba para buscar mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*. Las mutaciones en estos genes representan 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 de 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 o 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 el celecoxib, el sulindaco e incluso el ácido acetilsalicílico, y el primero ha recibido aprobación de 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 decrece 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 tratamiento de sustitución hormonal, pero este beneficio se contrarrestó por el aumento de los episodios trombóticos y el cáncer mamario. En la actualidad se conducen 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 ([cap. 217](#)). Se hallan en investigación 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 ≥ 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, de acuerdo con 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. La dutasterida, otro inhibidor de la reductasa 5 α , tiene efectos similares. La FDA revisó los datos y concluyó que la disminución del riesgo se observa sobre todo en el grupo de pacientes con tumores de baja malignidad con riesgo indeterminado de cáncer prostático. Surge un tumor adicional de grado alto por cada tres o cuatro tumores de grado bajo que se previenen. Se requiere un mayor seguimiento para confirmar si los tumores de grado alto que surgen con el tratamiento preventivo tienen la misma evolución agresiva que los desarrollados en ausencia del bloqueo hormonal preventivo.

■ CÁNCER CERVICOUTERINO

Algunos factores de riesgo son el inicio precoz de la vida sexual activa, las parejas sexuales múltiples, el tabaquismo y 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, puede progresar a carcinoma *in situ* y cáncer cervicouterino invasor. Se trata por medio de escisión quirúrgica, crioterapia o tratamiento 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. Una vacuna contiene antígenos de las cepas 6, 11, 16 y 18 y se ha demostrado que es absolutamente 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 puede prevenir hasta 70% de todos los cánceres cervicouterinos. La vacuna no es efectiva cuando la infección ya se estableció.

■ CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Algunos factores de riesgo son tabaquismo, alcoholismo y quizá infección por el virus del papiloma humano.

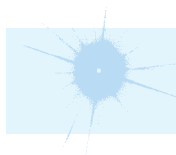
Acciones

La leucoplaquia bucal es la presencia de lesiones blanquecinas en la mucosa bucal y tiene una frecuencia de 1 a 2 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 experimenta 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 diagnosticados con cáncer de cabeza y cuello y que recibieron tratamiento local definitivo no ha generado resultados constantes. En los primeros estudios se afirmaba 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 encuentran en curso 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 DEL PACIENTE PARA LA DETECCIÓN PRECOZ

Es posible instruir a los pacientes para reconocer ciertos signos tempranos de alerta. La *American Cancer Society* ha identificado siete signos de alerta principales de cáncer:

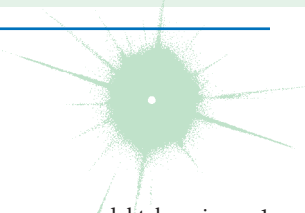
- Un cambio en el hábito intestinal o vesical
- Una úlcera que no cicatriza
- Una hemorragia o secreción anormal
- Un tumor en la mama o en otra parte del cuerpo
- Indigestión crónica o disfagia
- Cambios evidentes de una verruga o lunar
- Tos o disfonía persistentes



Para una revisión más detallada, véase Crosswell JM, Brawley OW, Kramer BS: Prevención y detección temprana del cáncer, cap. 82, p. 655, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 217

Suspensión del tabaquismo



En Estados Unidos, cada año mueren más de 400 000 personas a causa del tabaquismo: 1 de cada 5 muertes en todo el país. Cerca de 40% de los fumadores muere en forma prematura, a menos que abandone el hábito; en el [cuadro 217-1](#) se enumeran las principales enfermedades que provoca el tabaquismo.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Adicción a la nicotina

A todos los pacientes se les pregunta la razón por la que fuman, su experiencia en relación con el abandono del hábito y su posible interés actual en dejarlo; en este último caso, el sujeto debe ser alentado y motivado para abstenerse de fumar. Es necesario ofrecer un mensaje médico claro, enfático y personalizado acerca de que el tabaquismo constituye un problema grave de salud. Se debe establecer una fecha para renunciar en las siguientes semanas después de la consulta y alguna persona adscrita al consultorio debe llevar a cabo el seguimiento alrededor de la fecha fijada. La incorporación de la ayuda de la medicina para que el paciente abandone el tabaquismo exige algunos cambios en la infraestructura. Algunos de éstos son los siguientes:

- Incluir en los cuestionarios del paciente preguntas sobre el tabaquismo y el interés en dejar de fumar
- Preguntar a los individuos 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 sujeto en la fecha fijada para abandonar el hábito

TRATAMIENTO

Adicción a la nicotina

- Las normas del ejercicio clínico sugieren diversas acciones farmacológicas y no farmacológicas para ayudar a dejar de fumar ([cuadro 217-2](#)).
- Existen diversos productos que sustituyen a la nicotina, parches, goma de mascar y pastillas de nicotina que se expenden sin receta, además de inhaladores nasales y bucales de nicotina que se venden con prescripción; 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, un agonista parcial del receptor nicotínico de acetilcolina (dosis inicial, 0.5 mg diario, con aumento hasta 1 mg cada 12 h al octavo día; el tratamiento se puede prolongar hasta seis meses). Los antidepresivos son más eficaces en los individuos con antecedentes de síntomas depresivos.

CUADRO 217-1 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
Apoplejía		
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

- La clonidina y la nortriptilina son de utilidad para individuos en los que han fracasado tratamientos de primera línea.
- En la actualidad se recomienda ofrecer tratamiento farmacológico, casi siempre con alguna sustancia que sustituya a la nicotina y vareniclina, a toda persona que lo acepte y suministrar asesoramiento y otros apoyos como parte de los intentos por suspender el tabaquismo.

■ PREVENCIÓN

Alrededor de 90% de los fumadores empieza a fumar durante la adolescencia; la prevención debe comenzar en una etapa muy temprana, de preferencia durante la primaria. Los médicos que tratan a adolescentes deben conocer la prevalencia de este problema e identificar si sus pacientes consumen 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 adictivos y nocivos.

CUADRO 217-2 Protocolo de práctica clínica**Acciones médicas**

Preguntar: es necesario identificar de manera sistemática en cada consulta a los individuos que consumen tabaco

Asesorar: hay que pedir de forma insistente a los fumadores que abandonen el tabaquismo

Identificar a los fumadores que desean suspender el hábito

Ayudar al paciente a renunciar al hábito

Concertar las consultas de seguimiento

Acciones farmacológicas eficaces^a

Tratamientos de primera línea

Goma de mascar de nicotina (1.5)

Parche de nicotina (1.9)

Inhalador nasal de nicotina (2.7)

Inhalador bucal 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 cuatro a siete sesiones de 20 a 30 min de duración a intervalos de dos y de preferencia ocho 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 de la suspensión del tabaquismo en comparación con la falta de acciones.

Para una revisión más detallada, véase Burns DM: Adicción a la nicotina, cap. 395, p. 3560, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 218

Salud de la mujer

Las causas más frecuentes de muerte, tanto en varones como en mujeres, son las cardiopatías y el cáncer; pese a que se presupone que el cáncer de mama es la causa más común de muerte por cáncer, en realidad es el cáncer pulmonar la causa primera de muerte. 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 5.1 años más que los varones, la mayor parte de la carga de la enfermedad por numerosos trastornos ligados a la edad (p. ej., hipertensión, enfermedad de Alzheimer) recae en las mujeres. Para obtener una descripción más detallada sobre la transición menopáusica y el tratamiento de sustitución hormonal posmenopáusico, véase el [capítulo 186](#).

DIFERENCIAS DE GÉNERO EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD

■ ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (CAP. 194)

La enfermedad de Alzheimer es dos veces más frecuente en mujeres que en varones debido a que éstas son más longevas y en virtud de algunas diferencias de género en cuanto al tamaño del cerebro, así como su estructura y organización funcional. En algunos casos, el tratamiento de sustitución hormonal deteriora la función cognitiva y acelera la enfermedad de Alzheimer.

■ CARDIOPATÍA CORONARIA (CAPS. 128-130)

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 cardíaca congestiva y diabetes. Con más frecuencia, las mujeres padecen síntomas atípicos, entre ellos náusea, vómito, indigestión y dolor en la parte superior de la espalda. Los médicos tienen menos probabilidades de sospechar una cardiopatía en la mujer con dolor torácico y realizar procedimientos cardíacos, 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. El marcado aumento de la cardiopatía coronaria observado después de la menopausia u ooforectomía sugiere que los estrógenos endógenos tienen efecto cardioprotector. Sin embargo, en estudios controlados como el *Women's Health Initiative* y otros protocolos aleatorizados no se ha demostrado que el tratamiento de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas tenga el mismo efecto. El tratamiento con estrógeno más progestina se ha relacionado con *aumento* de los incidentes cardiovasculares. No se comprende la discrepancia entre los efectos del estrógeno endógeno y el exógeno, pero es posible que se vincule con los efectos adversos de una nueva exposición tardía al estrógeno después de un periodo con deficiencia de esta hormona.

■ DIABETES MELLITUS (CAP. 184)

La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 es similar en las mujeres y los varones. Tanto el síndrome de ovarios poliquísticos como la diabetes mellitus gestacional son enfermedades frecuentes en las premenopáusicas que elevan 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 (CAP. 126)

La hipertensión, como trastorno relacionado a la edad, es más frecuente en mujeres que en varones después de los 60 años. Al parecer, los antihipertensivos resultan igual de eficaces en varones y en mujeres, pero las mujeres manifiestan más efectos colaterales.

■ ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS (CAP. 169)

La mayor parte de las enfermedades autoinmunitarias es más común en mujeres que en varones; dichas enfermedades comprenden las autoinmunitarias de tiroides e hígado, lupus, artritis reumatoide, esclerodermia, esclerosis múltiple y púrpura trombocitopénica idiopática. Aún se desconoce el mecanismo de estas diferencias de género.

■ INFECCIÓN POR VIH (VÉASE TAMBIÉN EL CAP. 114)

El contacto heterosexual con una pareja en riesgo constituye el método de transmisión más frecuente del VIH, y las mujeres son las más susceptibles a la infección por VIH que los varones. En las mujeres con VIH, las cifras de células CD4 descienden con mayor rapidez que en los varones. Otras enfermedades de transmisión sexual, como la infección por clamidias y la gonorrea, constituyen causas importantes de esterilidad en la mujer, y el virus del papiloma predispone al cáncer cervicouterino.

■ OBESIDAD (CAP. 183)

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 corporal difiere de acuerdo con el género, con un patrón glúteo y femoral (ginecoide) en las mujeres y uno central y de la parte superior del cuerpo (androide) en los varones. La distribución androide de la grasa supone un riesgo alto de síndrome metabólico, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. La obesidad incrementa 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 (CAP. 188)

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, en particular después de los 50 años de edad, cuando la pérdida ósea posmenopáusica se acelera. Por otra parte, las diferencias en la ingestión de calcio, vitamina D y la concentración de estrógenos contribuyen a las divergencias genéricas en la formación y pérdida de hueso. La deficiencia de vitamina D se observa en un alto porcentaje de mujeres ancianas que viven en latitudes septentrionales. La fractura osteoporótica de la cadera es una causa sustancial de morbilidad y una causa considerable de mortalidad en las ancianas.

■ 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. Probablemente el hecho de que utilizan más fármacos, en combinación con las diferencias biológicas, contribuye a la frecuencia más elevada de reacciones adversas observada en la mujer.

■ TRASTORNOS PSICOLÓGICOS (CAPS. 208 Y 210)

La depresión, la ansiedad y los trastornos de la alimentación (bulimia y anorexia nerviosa) son más comunes en la mujer que en el varón. Cerca de 10% de las mujeres padece depresión durante el embarazo y de 10 a 15% durante el puerperio.

■ TRASTORNOS DEL SUEÑO (CAPS. 62)

Durante el sueño aumenta en la mujer la actividad de ondas lentas, aparecen diferencias en la cronología de la actividad δ y aumenta el número de husos del sueño. Tienen menor prevalencia de apnea durante el sueño en comparación con los varones, una característica que podría relacionarse con la concentración más baja de andrógenos.

■ ABUSO DE SUSTANCIAS Y TABAQUISMO (CAPS. 211 Y 217)

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 experimentan el mismo grado de deterioro. El abuso de alcohol implica riesgos particulares para la mujer, afecta la fecundidad y la salud del lactante (síndrome alcohólico fetal). Incluso el consumo moderado de alcohol eleva el riesgo de cáncer mamario, hipertensión y apoplejía en las mujeres. Más varones que mujeres fuman tabaco, pero la prevalencia del tabaquismo ha descendido con mayor rapidez en los varones que en las mujeres. Los efectos del tabaquismo en la enfermedad pulmonar (enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer) son más pronunciados en mujeres que en varones.

■ VIOLENCIA CONTRA LA MUJER

La violencia doméstica constituye la causa más común 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 los traumatismos. Uno de los delitos que se cometen con más frecuencia contra la mujer es la agresión sexual (con tasa informada de 1 de cada 5 en Estados Unidos), que es más probable que provenga del cónyuge, ex cónyuge o algún conocido, que de un extraño.



Para una revisión más detallada, véase Dunaif A: Salud de la mujer, cap. 6, p. 50, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.

CAPÍTULO 219

Reacciones adversas a los fármacos

Las reacciones adversas a los fármacos constituyen uno de los problemas principales que se observan en la clínica y representan una causa frecuente de hospitalización. Se identifican más a menudo en los pacientes que reciben muchos fármacos y son consecuencia de:

- Errores en la autoadministración de los medicamentos prescritos (muy común en ancianos)
- Magnificación 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. Debe considerarse lo siguiente:

- La posibilidad de que algún fármaco de venta libre o una sustancia tópica sea la causa
- Las reacciones anteriores 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 nueva cuenta 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 farmacológica; 2) anticuerpos séricos anormales en un paciente con agranulocitosis, trombocitopenia o anemia hemolítica

En el **cuadro 219-1** se enumeran las manifestaciones clínicas de los efectos adversos de ciertos fármacos. Esta lista no es completa ni exhaustiva.

CUADRO 219-1 Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a los fármacos

MANIFESTACIONES MULTIORGÁNICAS	
Anafilaxia	Fenitoína
Cefalosporinas	Insulina
Dextrán	Lidocaína
Fármacos o medios de contraste con yodo	Penicilinas

(continúa)

CUADRO 219-1 Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a los fármacos
(Continuación)
MANIFESTACIONES MULTIORGÁNICAS
Anafilaxia (cont.)

Procaína
 Procainamida
 Quinidina
 Sulfonamidas
 Tiouracilo

Angioedema

Inhibidores de la ACE

Fármacos que causan lupus eritematoso

Cefalosporinas
 Hidralazina
 Isoniazida
 Metildopa
 Yoduros

Fiebre

Ácido aminosalicílico
 Anfotericina B
 Antihistamínicos
 Penicilinas

Hiperpirexia

Antipsicóticos

Enfermedad del suero

Ácido acetilsalicílico
 Penicilinas
 Propiltiouracilo
 Sulfonamidas

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 de calcio
 Digital
 Espironolactona
 Estrógenos
 Fenitoína
 Griseofulvina
 Isoniazida
 Metildopa
 Testosterona

Síndrome similar al de Addison

Busulfán
 Cetoconazol

CUADRO 219-1 Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a los fármacos
(Continuación)

MANIFESTACIONES METABÓLICAS
Acidosis metabólica

Acetazolamida
Espironolactona
Paraldehído
Salicilatos

Hiperbilirrubinemia

Rifampicina

Hipercalcemia

Antiácidos con álcalis absorbibles
Tiazidas
Vitamina D

Hiperglucemia

Ácido etacrínico
Clortalidona
Diazóxido
Encainida
Espironolactona
Furosemida
Glucocorticoides
Hormona del crecimiento
Preparaciones de potasio, incluidos los sustitutos de sal
Sal de potasio de fármacos
Succinilcolina
Triamtereno

Hiperpotasemia

Ácido etacrínico
Amilorida
Citotóxicos
Furosemida
Heparina
Hiperalimentación
Inhibidores de la ACE
Litio
Sobredosis de digitálicos
Tiazidas

Hiperuricemia

Ácido acetilsalicílico
Anticonceptivos orales
Citotóxicos
Tiazidas

Hipoglucemia

Hipoglucemiantes orales
Insulina
Quinina

Hiponatremia

1. Dilucional
Carbamazepina
Ciclofosfamida
Clorpropamida
Diuréticos
Vincristina
2. Pérdida de sal
Diuréticos
Enemas
Manitol

Hipopotasemia

Abuso de laxantes
Alcalosis por álcalis
Anfotericina B
Diuréticos
Diuréticos osmóticos
Gentamicina
Insulina
Mineralocorticoides, algunos glucocorticoides
Simpaticomiméticos
Teofilina
Tetraciclina
Vitamina B₁₂

(continúa)

CUADRO 219-1 Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a los fármacos
(Continuación)
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
 Captopril
 Conservadores de cremas y lociones
 Lanolina

Eritema multiforme o síndrome de Stevens-Johnson

Anticonceptivos orales
 Barbitúricos
 Ciclofosfamida
 Cloroquina y otros antimaláricos
 Clorpropamida
 Codeína
 Corticotropina
 Fenilbutazona
 Fenitoína
 Fenotiazinas
 Hipervitaminosis A
 Penicilinas
 Sales de oro

Erupciones liquenoides

Ácido aminosalicílico
 Salicilatos
 Sulfonamidas
 Sulfonas
 Tetraciclinas
 Tiazidas

Eritema nudoso

Anticonceptivos orales
 Penicilinas
 Sulfonamidas

Eritemas (inespecíficos)

Allopurinol
 Ampicilina
 Antipalúdicos
 Barbitúricos
 Clorpropamida
 Fenitoína
 Fenotiazinas
 Indapamida
 Metildopa
 Sales de oro

Erupciones fijas por fármacos

Barbitúricos
 Captopril
 Fenilbutazona
 Quinina
 Salicilatos
 Sulfonamidas

Fotodermatitis

Ácido nalidíxico
 Anticonceptivos orales
 Captopril
 Clordiazepóxido
 Fenotiazinas
 Furosemida
 Griseofulvina
 Sulfonamidas
 Sulfonilureas
 Tetraciclinas, en especial demeclociclina
 Tiazidas

CUADRO 219-1 Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a los fármacos
(Continuación)

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS (Cont.)
Hiperpigmentación

Ácido acetilsalicílico

Bleomicina

Busulfán

Glucocorticoides

Necrosis cutánea

Warfarina

**Necrólisis epidérmica tóxica
(bullosa)**

Ácido nalidixico

Alopurinol

Barbitúricos

Bromuro

Fenilbutazona

Fenitoína

Penicilinas

Sulfonamidas

Yoduros

Púrpura (véase también Trombocitopenia)

Alopurinol

Ampicilina

Urticaria

Ácido acetilsalicílico

Barbitúricos

Captoprilo

Enalapril

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

Penicilinas

(continúa)

CUADRO 219-1 Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a los fármacos
(Continuación)

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS (Cont.)	
Anemia hemolítica (Cont.)	Eosinofilia (Cont.)
Procainamida	Metotrexato
Quinidina	Nitrofurantoína
Rifampicina	Procarbazina
Sulfonamidas	Sulfonamidas
Anemias hemolíticas en deficiencia de G6PD	Citotóxicos
Véase el cuadro 68-3	Fenilbutasona
Anemia megaloblástica	Fenitoína
Antagonistas del folato	Mefenitoína
Anticonceptivos orales	Quinacrina
Fenitoína	Sales de oro
Fenobarbital	Sulfonamidas
Óxido nítrico	Trimetadiona
Primidona	Zidovudina (AZT)
Triamtereno	Leucocitosis
Trimetoprim	Glucocorticoides
Aplasia eritrocitaria pura	Litio
Azatioprina	Linfadenopatía
Clorpropamida	Fenitoína
Fenitoína	Primidona
Isoniazida	Pancitopenia (anemia aplásica)
Coagulación, anomalías/hipotrombinemia	Carbamazepina
Cefamandol	Cloranfenicol
Cefoperazona	Trombocitopenia (véase también Pancitopenia)
Moxalactam	Acetazolamina
Eosinofilia	Ácido acetilsalicílico
Ácido aminosalicílico	Carbamazepina
Clorpropamida	Carbenicilina
Estolato de eritromicina	Clorpropamida
Imipramina	Clortalidona
L-triptófano	Fenilbutazona
	Fenitoína y otras hidantoínas

CUADRO 219-1 Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a los fármacos (Continuación)
MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS (Cont.)
Trombocitopenia (véase también Pancitopenia) (Cont.)

Furosemida	Quinidina
Heparina	Quina
Indometacina	Tiazidas
Isoniazida	Ticarcilina
Metildopa	Sales de oro
Moxalactam	

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES
Arritmias

Adriamicina
Antiarrítmicos
Anticolinesterasas
Atropina
Bloqueadores β
Digitálicos
Diuréticos
Fenotiazinas
Levodopa
Morfina
Nitroglicerina
Protamina
Quinidina
Emetina
Fenotiazinas
Litio
Simpaticomiméticos

Bloqueo AV

Clonidina
Metildopa
Verapamilo

Exacerbaciones de la angina

Antidepresivos tricíclicos
Bloqueadores α
Ergotamina
Hidralazina
Hormona tiroidea
Interrupción de bloqueadores β
Metisergida
Minoxidilo

Nifedipina

Oxitocina
Tiroxina excesiva
Vasopresina
Verapamilo

Hipertensión

Anticonceptivos orales
Antidepresivos tricíclicos con simpaticomiméticos
Antiinflamatorios no esteroideos
Ciclosporina
Corticotropina
Glucocorticoides
Inhibidores de la monoaminoxidasa con simpaticomiméticos
Interrupción de la clonidina
Simpaticomiméticos

Hipotensión

Antagonistas del calcio
Sangre citratada

Miocardopatías

Adriamicina
Daunorrubicina
Emetina
Fenotiazinas
Litio
Simpaticomiméticos
Sulfonamidas

(continúa)

CUADRO 219-1 Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a los fármacos
(Continuación)

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES (Cont.)	
Pericarditis	Esteroides
Emetina	Estrógenos
Hidralazina	Fenilbutazona
Metisergida	Indometacina
Procainamida	Manitol
Retención de líquidos o insuficiencia cardíaca congestiva	Minoxidilo
Antagonistas del calcio	Tromboembolias
Bloqueadores β	Anticonceptivos orales
MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS	
Edema pulmonar	Metotrexato
Heroína	Mitomicina C
Medio de contraste	Nitrofurantoína
Metadona	Procarbazona
Propoxifeno	Sulfonamidas
Infiltrados pulmonares	Obstrucción de vías respiratorias
Aciclovir	Antiinflamatorios no esteroideos
Amiodarona	Bloqueadores β
Azatioprina	Cefalosporinas
Bleomicina	Colinérgicos
Busulfán	Estreptomicina
Carmustina (BCNU)	Penicilinas
Ciclofosfamida	Pentazocina
Clorambucilo	Tartrazina (fármacos con colorante amarillo)
Melfalán	Tos
Metisergida	Inhibidores de la ACE
MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES	
Daño hepatocelular difuso	Fenitoína
Ácido aminosalicílico	Gliburida
Alopurinol	Halotano
Cetoconazol	Inhibidores de la monoaminoxidasa
Dapsona	Isoniazida
Estolato de eritromicina	Metildopa
Etionamida	Metimazol

CUADRO 219-1 Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a los fármacos
(Continuación)

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES (Cont.)
Daño hepatocelular difuso (Cont.)

Metotrexato
Metoxiflurano
Niacina
Nifedipina
Nitrofurantoína
Paracetamol
Piridío
Propiltiouracilo
Propoxifeno
Rifampicina
Salicilatos

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
Sulfonamidas
Violeta de genciana
Tiazidas

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

CUADRO 219-1 Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a los fármacos
(Continuación)

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES (Cont.)
Malabsorción (Cont.)

Fenobarbital

Neomicina

Náusea o vómito

Cloruro de potasio

Digitálicos

Estrógenos

Levodopa

Opiáceos

Sulfato ferroso

Teofilina

Tetraciclinas

Pancreatitis

Ácido etacrínico

Anticonceptivos orales

Furosemida

Glucocorticoides

Opiáceos

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 nefrótica)**

Demeclociclina

Litio

Metoxiflurano

Vitamina D

Disfunción renal

Antiinflamatorios no esteroideos

Ciclosporina

Triamtereno

Disfunción vesical

Anticolinérgicos

Antidepresivos tricíclicos

Disopiramida

Inhibidores de la monoaminoxidasa

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)

CUADRO 219-1 Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a los fármacos
(Continuación)

MANIFESTACIONES RENALES/URINARIAS (Cont.)	
Síndrome nefrótico	Uropatía obstructiva
Captoprilo	Extrarrenal: metisergida
Fenindiona	Intrarrenal: citotóxicos
Penicilamina	
Probenecid	
Sales de oro	
MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS	
Apoplejía	Etionamida
Anticonceptivos orales	Fenotiazinas
Cefalea	Glutetimida
Ergotamina (interrupción)	Hidralazina
Hidralazina	Isoniazida
Indometacina	Levodopa
Trinitrato de glicerilo	Metildopa
Convulsiones	Metisergida
Ácido nalidixico	Metoclopramida
Analépticos	Metronidazol
Anfetaminas	Nitrofurantoína
Antidepresivos tricíclicos	Polimixina, colistina
Fenotiazinas	Procarbazina
Fisostigmina	Tolbutamida
Isoniazida	Vincristina
Lidocaína	Neuropatía periférica
Litio	Amiodarona
Penicilinas	Anticonceptivos orales
Teofilina	Clofibrato
Vincristina	Cloranfenicol
Efectos extrapiramidales	Cloroquina
Ácido nalidixico	Clorpropamida
Anticonceptivos orales	Demeclociclina
Antidepresivos tricíclicos	Hipervitaminosis A
Butirofenonas, p. ej., haloperidol	Tetraciclinas
Disopiramida	Exacerbación de la miastenia
Estreptomicina	Aminoglucósidos
Etambutol	Polimixinas

(continúa)

CUADRO 219-1 Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a los fármacos
(Continuación)

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS (Cont.)
Seudotumor cerebral
(o hipertensión intracraneal)

Amiodarona

Glucocorticoides, mineralocorticoides

MANIFESTACIONES OCULARES
Cataratas

Busulfán

Clorambucilo

Fenotiazinas

Glucocorticoides

Discromatopsias

Barbitúricos

Digitálicos

Estreptomycin

Metacualona

Tiazidas

Edema corneal

Anticonceptivos orales

Glaucoma

Midriáticos

Simpaticomiméticos

Neuritis óptica

Ácido aminosalicílico

Cloranfenicol

Estreptomycin

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

MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS
Alteraciones óseas
1. Osteoporosis

Glucocorticoides

Heparina

Anticonceptivos orales

Clofibrato

Cloroquina

Glucocorticoides

CUADRO 219-1 Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a los fármacos (Continuación)

MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS (Cont.)

2. Osteomalacia

Anticonvulsivos

Glutetimida

Hidróxido de aluminio

Miopatías o mialgias

Anfotericina B

Miositis

Gemfibrozilo

Lovastatina

MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS

Alteraciones del sueño

Anorexígenos

Inhibidores de la monoaminoxidasa

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 monoaminoxidasa

Levodopa

Simpaticomiméticos

Reacciones esquizoides o paranoides

Ácido lisérgico

Anfetaminas

Antidepresivos tricíclicos

Bromuro

Glucocorticoides

Inhibidores de la monoaminoxidasa

Levodopa

Somnolencia

Ansiolíticos

Antidepresivos tricíclicos

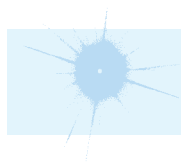
Antihistamínicos

Clonidina

Metildopa

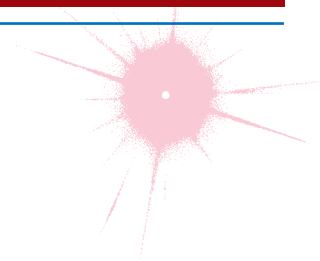
Tranquilizantes mayores

Fuente: Adaptado de AJJ Wood: HPML-15, pp. 432-436.



Para una revisión más detallada, véase Roden DM: Principios de farmacología clínica, cap. 5, p. 33, en Harrison. Principios de medicina interna, 18ª ed.; Wood AJJ: Reacciones adversas a los fármacos, cap. 71, p. 430, en HPML-15.

CAPÍTULO 220

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 (SI, *système international d'unités*) 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.

Para muchos análisis, los intervalos de referencia presentados son lineamientos generales, no intervalos normativos absolutos. Debido a diferencias en la metodología, reactivos de prueba y métodos de recolección, es posible que los valores de referencia difieran de un laboratorio clínico a otro. Por lo tanto, para fines diagnósticos, deben usarse los intervalos de referencia presentados por el laboratorio que realiza la prueba en la interpretación de un resultado determinado.

VALORES DE REFERENCIA PARA LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

(Cuadros 220-1 a 220-5.)

CUADRO 220-1 Hematología y coagulación

Análito	Muestra ^a	Unidades SI	Unidades convencionales
Actividad ADAMTS13	P	≥0.67	≥67%
Actividad del inhibidor de ADAMTS13	P	No aplicable	≤0.4 U
Agregación de plaquetas	PRP	No aplicable	Agregación >65% en respuesta a difosfato de adenosina, adrenalina, colágeno, ristocetina y ácido araquidónico
Análisis de precalicreína	P	0.50-1.5	50-150%
Anchura de distribución de eritrocitos	WB	<0.145	<14.5%
Anticuerpo ADAMTS13	P	No aplicable	≤18 U
Anticuerpo en trombocitopenia inducida por heparina	P	Negativo	Negativo
Antiplasmina α ₂	P	0.87-1.55	87-155%
Antitrombina III	P		
Antigénica		220-390 mg/L	22-39 mg/100 ml
Funcional		0.7-1.30 U/L	70-130%

Concentración de hemoglobina corpuscular media (MCHC)	WB	32.3-35.9 g/100 ml
Criofibrinógeno	P	Negativo
Cristales en líquido articular	JF	No se observan cristales
Dímero D	P	220-740 ng/ml FEU
Electroforesis de hemoglobina	WB	
Hemoglobina A		95-98%
Hemoglobina A ₂		1.5-3.1%
Hemoglobina F		0-2.0%
Otras hemoglobinas además de A, A ₂ o F		Ausente
Ensayo anti-Xa (ensayo de heparina)	P	
Heparina no fraccionada		0.3-0.7 kU/L
Heparina de bajo peso molecular		0.5-1.0 kU/L
Danaparoides		0.5-0.8 kU/L
Eosinófilos totales	WB	150-300 × 10 ⁶ /L

(continúa)

CUADRO 220-1 Hematología y coagulación (Continuación)

Análito	Muestra ^a	Unidades SI	Unidades convencionales
Factor de von Willebrand (vWF), antígeno (antígeno factor VIII:F)	P		
Grupo sanguíneo O		0.75 media de lo normal	75% media de lo normal
Grupo sanguíneo A		1.05 media de lo normal	105% media de lo normal
Grupo sanguíneo B		1.15 media de lo normal	115% media de lo normal
Grupo sanguíneo AB		1.25 media de lo normal	125% media de lo normal
Factor II, protrombina	P	0.50-1.50	50-150%
Factor IX	P	0.50-1.50	50-150%
Factor V	P	0.50-1.50	50-150%
Factor VII	P	0.50-1.50	50-150%
Factor VIII	P	0.50-1.50	50-150%
Factor IX	P	0.50-1.50	50-150%
Factor X	P	0.50-1.50	50-150%
Factor XI	P	0.50-1.50	50-150%
Factor XII	P	0.50-1.50	50-150%
Factor XIII, detección	P	No aplicable	Presente
Fibrinógeno	P	2.33-4.96 g/L	233-496 mg/100 ml
Fracción de plaquetas inmaduras (PF)	WB	0.011-0.61	1.1-6.1%

Fragilidad osmótica de eritrocitos	WB		
Directa		0.0035-0.0045	0.35-0.45%
Indirecta		0.0030-0.0065	0.30-0.65%
Glóbulos blancos: v. "Leucocitos"			
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (eritrocito)	WB	<2 400 s	<40 min
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
Hemólisis de sacarosa	WB	<0.1	Hemólisis a <10%
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 (WBC)	WB	3.54-9.06 × 10 ⁹ /L	3.54-9.06 × 10 ³ /mm ³

(continúa)

CUADRO 220-1 Hematología y coagulación (Continuación)

Análito	Muestra ^a	Unidades SI	Unidades convencionales
Longevidad de eritrocitos	WB		
Supervivencia normal		120 días	120 días
Marcados con cromo, semivida ($t_{1/2}$)		23- 35 días	25-35 días
Médula ósea: véase cuadro 220-8			
Mucina en líquido articular	JF	No aplicable	Presencia sólo de mucina tipo I
Multímeros del factor de von Willebrand	P	Distribución normal	Distribución normal
Mutación G20210A en el gen de protrombina	WB	No aplicable	No presente
Panel de anticuerpos antifosfolípidicos			
PTT-LA (detección de anticoagulante de lupus)	P	Negativo	Negativo
Procedimiento de neutralización de plaquetas	P	Negativo	Negativo
Detección con veneno de serpiente diluido	P	Negativo	Negativo
Anticuerpo anticardiolipínico	S		
IgG		0-15 unidades arbitrarias	0-15 GPL
IgM		0-15 unidades arbitrarias	0-15 MPL
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 $\mu\text{g/ml}$
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%
Protoporfirina eritrocítica libre	0.28-0.64 $\mu\text{mol/L}$ de eritrocitos	16-36 $\mu\text{g/L}$ de eritrocitos
Prueba de autohemólisis	0.004-0.045	0.4-4.50%
Prueba de autohemólisis con glucosa	0.003-0.007	0.3-0.7%
Prueba de drepanocito	Negativo	Negativo
Prueba de Ham (ácido sérico)	Negativo	Negativo
Prueba de inhibidor de factor	<0.5 unidades Bethesda	<0.5 unidades Bethesda
Prueba de liberación de serotonina	Liberación <0.2	Liberación <20%
Receptor de transferrina	9.6-29.6 nmol/L	9.6-29.6 nmol/L
Recuento diferencial	WB	
Recuento de eritrocitos	WB	
Varones adultos	4.30-5.60 $\times 10^{12}/\text{L}$	4.30-5.60 $\times 10^6/\text{mm}^3$
Mujeres adultas	4.00-5.20 $\times 10^{12}/\text{L}$	4.00-5.20 $\times 10^6/\text{mm}^3$
Recuento plaquetario, plaquetas	165-415 $\times 10^9/\text{L}$	165-415 $\times 10^3/\text{mm}^3$
Recuento 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
Recuentos absolutos		
Neutrófilos	1.42-6.34 $\times 10^9/\text{L}$	1 420-6 340/ mm^3
Bandas	0-0.45 $\times 10^9/\text{L}$	0-450/ mm^3
Linfocitos	0.71-4.53 $\times 10^9/\text{L}$	710-4 530/ mm^3
Monocitos	0.14-0.72 $\times 10^9/\text{L}$	140-720/ mm^3
Eosinófilos	0-0.54 $\times 10^9/\text{L}$	0-540/ mm^3
Basófilos	0-0.18 $\times 10^9/\text{L}$	0-180/ mm^3

(continúa)

CUADRO 220-1 Hematología y coagulación (Continuación)

Análito	Muestra ^a	Unidades SI	Unidades convencionales
Recuentos relativos			
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%
Resistencia a la proteína C activada (factor V Leiden)	P	No aplicable	Índice >2.1
Reticulocitos, contenido de hemoglobina	WB	>26 pg/célula	>26 pg/célula
Retracción del coágulo	WB	0.50-1.00/2 h	50-100%/2 h
Detección de precalcireína	P		No se detectó deficiencia
Ristocetina, cofactor (factor de von Willebrand funcional)	P		
Grupo sanguíneo O		0.75 media de lo normal	75% media de lo normal
Grupo sanguíneo A		1.05 media de lo normal	105% media de lo normal
Grupo sanguíneo B		1.15 media de lo normal	115% media de lo normal
Grupo sanguíneo AB		1.25 media de lo normal	125% media de lo normal
Tasa de eritrosedimentación	WB		
Mujeres		0-20 mm/h	0-20 mm/h
Varones		0-15 mm/h	0-15 mm/h
Tiempo de coagulación activado	WB	70-180 s	70-180 s

Tiempo de lisis de euglobulina	P	7 200-14 400 s	120-240 min
Tiempo de protrombina	P	12.7-15.4 s	12.7-15.4 s
Tiempo de reptilasa	P	16-23.6 s	16-23.6 s
Tiempo de sangría (adulto)		<7.1 min	<7.1 min
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	79-93.3 μm^3
Volumen plaquetario medio (MPV)	WB	9.00-12.95 fl	9.00-12.95 fl

Abreviaturas: JF, líquido articular; P, plasma; PPP, plasma rico en plaquetas; S, suero; WB, sangre entera.

CUADRO 220-2 Química clínica e inmunología

Análito	Muestra	Unidades SI	Unidades convencionales
Acetoacetato	P	49-294 µmol/L	0.5-3.0 mg/100 ml
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	0.1-0.6 mmol/L	2.8-16.8 mg/100 ml
Adrenocorticotropina (ACTH)	P	1.3-16.7 pmol/L	6.0-76.0 pg/ml
Alanina aminotransferasa (ALT, SGPT)	S	0.12-0.70 µkat/L	7-41 U/L
Albumina	S	40-50 g/L	4.0-5.0 g/100 ml
Albumina modificada por isquemia	S	<85 KU/L	<85 U/L
Aldolasa	S	26-138 nkat/L	1.5-8.1 U/L

Aldosterona (adultos) Supina, alimentación con sodio normal Vertical, normal	S, P S, P	<443 pmol/L 111-858 pmol/L	<16 ng/100 ml 4-31 ng/dl
Amilasa (dependiente del método)	S	0.34-1.6 μ kat/L	20-96 U/L
Amoniaco, como NH_3	P	11-35 μ mol/L	19-60 μ g/100 ml
Androstenediona (adultos) Hombres	S	0.81-3.1 nmol/L	23-89 ng/100 ml
Mujeres		0.91-7.5 nmol	26-214 ng/100 ml
Premenopáusicas		0.46-2.9 nmol/L	13-82 ng/100 ml
Postmenopáusicas			
Antígeno carcinoembrionario (CEA) No fumadores	S	0.0-3.0 μ g/L 0.0-5.0 μ g/L	0.0-3.0 ng/ml 0.0-5.0 ng/ml
Fumadores			
Antígeno específico de próstata (PSA)	S	0.0-4.0 μ g/L	0.0-4.0 ng/L
Antígeno prostático específico libre	S	Con PSA de 4 a 10 μ g/L y cuando el PSA libre es: >0.25, riesgo bajo de cáncer prostático <0.10 riesgo alto de cáncer prostático	Con PSA de 4 a 10 μ g/L y cuando el PSA libre es: >25%, riesgo bajo de cáncer prostático <10% riesgo alto de cáncer prostático

(continúa)

CUADRO 220-2 Química clínica e inmunología (Continuación)

Análito	Muestra	Unidades SI	Unidades convencionales
Antitripina α_1	S	1.0-2.0 g/L	100-200 mg/100 ml
Apolipoproteína A-1	S		
Varones		0.94-1.78 g/L	94-178 mg/100 ml
Mujeres		1.01-1.99 g/L	101-199 mg/100 ml
Apolipoproteína B	S		
Varones		0.55-1.40 g/L	55-140 mg/100 ml
Mujeres		0.55-1.25 g/L	55-125 mg/100 ml
Aspartato aminotransferasa (AST, SGOT)	S	0.20-0.65 μ kat/L	12-38 U/L
Autoanticuerpos	S		
IgG anticentrómero		$\leq$ 29 AU/ml	$\leq$ 29 AU/ml
Anti-DNA bicatenario (natural)		$\leq$ 25 U/L	$\leq$ 25 U/L
Anti-membrana basal glomerular		Negativo	Negativo
IgG, IgA cualitativo		$\leq$ 19 AU/ml	$\leq$ 19 AU/ml
IgG cuantitativo		$<$ 1.0 U	$<$ 1.0 U
Anti-histonas		$\leq$ 29 AU/ml	$\leq$ 29 AU/ml
Anti-Jo-1		No aplicable	$<$ 20 unidades
Antimitocondrial		No aplicable	$<$ 1:20
Ántineutrofilos citoplásmicos		$\leq$ 19 AU/ml	$\leq$ 19 AU/ml
Antiproteasa 3 de serina		$\leq$ 19 AU/ml	$\leq$ 19 AU/ml
Antimieloperoxidasa		$\leq$ 19 AU/ml	$\leq$ 19 AU/ml
Antinucleares		No aplicable	Negativo a 1:40
Anticélulas parietales		No aplicable	Ninguno detectado
Anti-RNP		No aplicable	$<$ 1.0 U
Anti-Sci 70		No aplicable	$<$ 1.0 U
Anti-Smith		No aplicable	$<$ 1.0 U

Antimúsculo liso		No aplicable	<1.0 U
Anti-SSA		No aplicable	<1.0 U
Anti-SSB		No aplicable	Negativo
Antitiroglobulina		<40 KU/ml	<40 U/ml
Antiperoxidasa tiroidea		<35 KU/L	<35 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	<35 kU/L	<35 U/ml
CA 15-3	S	<33 kU/L	<33 U/ml
CA 19-9	S	<37 kU/L	<37 U/ml
CA 27-29	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		0-7.5 ng/L	0-7.5 pg/ml
Mujeres		0-5.1 ng/L	0-5.1 pg/ml
Capacidad fijadora de hierro	S	45-73 µmol/L	251-406 µg/100 ml

(continúa)

CUADRO 220-2 Química clínica e inmunología (Continuación)

Análito	Muestra	Unidades SI	Unidades convencionales
Carboxihemoglobina (contenido de monóxido de carbono)			
No fumadores		0.0-0.015	0-1.5%
Fumadores		0.04-0.09	4-9%
Pérdida del conocimiento y defunción		>0.50	>50%
Ceruloplasmina	S	250-630 mg/L	25-63 mg/100 ml
Cetona (acetona)	S	Negativa	Negativa
Cistatina C	S	0.5-1.0 mg/L	0.5-1.0 mg/L
Cloruro	S	102-109 mmol/L	102-109 meq/L
Cociente K/L		0.26-1.65	0.26-1.65
Colesterol: véase cuadro 220-5			
Colinesterasa	S	5-12 kU/L	5-12 U/ml
Complemento			
C3		0.83-1.77 g/L	83-177 mg/100 ml
C4		0.16-0.47 g/L	16-47 mg/100 ml
Complemento total	S	60-144 unidades CAE	60-144 unidades CAE
Contenido de dióxido de carbono (TCO ₂)	P (a nivel del mar)	22-30 mmol/L	22-30 meq/L

Contenido de oxígeno	WB		
Arterial (a nivel del mar)		17-21	17-21 vol%
Venoso (a nivel del mar)		10-16	10-16 vol%
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
Creatina cinasa (total)	S		
Mujeres		0.66-4.0 µkat/L	39-238 U/L
Varones		0.87-5.0 µkat/L	51-294 U/L
Creatina cinasa-MB	S		
Masa		0.0-5.5 µg/L	0.0-5.5 ng/ml
Fración de la actividad total (mediante electroforesis)		0-0.04	0-4.0%
Creatinina	S		
Mujeres		44-80 µmol/L	0.5-0.9 mg/100 ml
Varones		53-106 µmol/L	0.6-1.2 mg/100 ml
Crioglobulinas	S	No es aplicable	Ninguna detectada
Cromogranina A	S	0-50 µg/L	0-50 ng/ml

(continúa)

CUADRO 220-2 Química clínica e inmunología (Continuación)

Análito	Muestra	Unidades SI	Unidades convencionales
Dehidroepiandrosterona (DHEA) (adultos)	S		
Varones		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
11-desoxicortisol (adulto) (compuesto S)	S	0.34-4.56 nmol/L	12-158 ng/100 ml
Dihidrotestosterona	S, P		
Varones		1.03-2.92 nmol/L	30-85 ng/100 ml
Mujeres		0.14-0.76 nmol/L	4-22 ng/100 ml
Dopamina	P	0-130 pmol/L	0-20 pg/ml
Electroforesis de proteína sérica	S	No es aplicable	Patrón normal
Enzima convertidora de angiotensina (ACE)	S	0.15-1.1 μ kat/L	9-67 U/L
Epinefrina (adrenalina)	P		
Decúbito dorsal (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
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		<555 pmol/L	<150 pg/ml
Fase lútea		<740 pmol/L	<200 pg/ml
Posmenopáusicas		11-118 pmol/L	3-32 pg/ml
Varones		33-133 pmol/L	9-36 pg/ml
Factor reumatoide	S	<15 kU/L	<15 UI/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

(continúa)

CUADRO 220-2 Química clínica e inmunología (Continuación)

Análito	Muestra	Unidades SI	Unidades convencionales
Fosfatasa alcalina	S	0.56-1.63 μ kat/L	33-96 U/L
Fósforo inorgánico	S	0.81-1.4 mmol/L	2.5-4.3 mg/100 ml
Fracciones de proteína	S		
Albumina		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 μ mol/L	<285 μ mol/L
Gases en sangre arterial	WB		
[HCO ₃ ⁻]		22-30 mmol/L	22-30 meq/L
P _{CO2}		4.3-6.0 kPa	32-45 mmHg
pH		7.35-7.45	7.35-7.45
P _{O2}		9.6-13.8 kPa	72-104 mmHg
Gastrina	S	<100 ng/L	<100 pg/ml

Globulina fijadora de hormona sexual (adultos)	S		
Varones		11-80 nmol/L	11-80 nmol/L
Mujeres		30-135 nmol/L	30-135 nmol/L
Globulina fijadora de tiroideos	S	13-30 mg/L	1.3-3.0 mg/100 ml
Glucagon	P	40-130 ng/L	40-130 pg/ml
Glucosa	WB	3.6-5.3 mmol/L	65-95 mg/100 ml
Glucosa (ayunas)	P		
Normal		4.2-5.6 mmol/L	75-100 mg/100 ml
Se incrementa riesgo de diabetes mellitus		5.6-6.9 mmol/L	100-125 mg/100 ml
Diabetes mellitus		En ayunas ≥ 7.0 mmol/L	En ayunas ≥ 126 mg/100 ml
		Después de dos horas, concentración ≥ 11.1 mmol/L durante prueba oral de tolerancia a la glucosa	Después de 2 h, concentración ≥ 200 mg/100 ml durante prueba oral de tolerancia a la glucosa
		Concentración de glucosa en cualquier momento ≥ 11.1 mmol/L en pacientes con síntomas de hiperglucemia	Concentración de glucosa en cualquier momento ≥ 200 mg/100 ml en pacientes con síntomas de hiperglucemia
Glutamilttransferasa γ	S	0.15-0.99 μ kat/L	9-58 U/L

(continúa)

CUADRO 220-2 Química clínica e inmunología (Continuación)

Análito	Muestra	Unidades SI	Unidades convencionales
Gonadotropina coriónica humana (HCG)	S	<5 U/L	<5 mU/ml
Mujeres no embarazadas		9-130 U/L	9-130 mU/ml
1 a 2 semanas después de la fecundación		75-2 600 U/L	75-2 600 mU/ml
2 a 3 semanas después de la fecundación		850-20 800 U/L	850-20 800 mU/ml
3 a 4 semanas después de la fecundación		4 000-100 200 U/L	4 000-100 200 mU/ml
4 a 5 semanas después de la fecundación		11 500-289 000 U/L	11 500-289 000 mU/ml
5 a 10 semanas después de la fecundación		18 300-137 000 U/L	18 300-137 000 mU/ml
10 a 14 semanas después de la fecundación		1 400-53 000 U/L	1 400-53 000 mU/ml
Segundo trimestre		940-60 000 U/L	940-60 000 mU/ml
Tercer trimestre		Fracción Hgb 0.04-0.06	4.0-5.6%
Hemoglobina A _{1c}	WB		
Prediabetes	WB	Fracción Hgb 0.057-0.064	5.7-6.4%
Diabetes mellitus		HbA _{1c} ≥0.065 fracción de Hgb, como sugiere la <i>American Diabetes Association</i>	HbA _{1c} ≥6.5% fracción de Hgb, como sugiere la <i>American Diabetes Association</i>
Hemoglobina A _{1c} con glucosa promedio calculada (eAg)		eAg mmol/L = 1.59 × HbA _{1c} - 2.59	eAg (mg/100 ml) = 28.7 × HbA _{1c} - 46.7
17-hidroxiprogesterona (adulto)			
Varones	S	<4.17 nmol/L	<139 ng/100 ml
Mujeres			
Fase folicular		0.45-2.1 nmol/L	15-70 ng/100 ml
Fase lútea		1.05-8.7 nmol/L	35-290 ng/100 ml
5'-nucleotidasa		0.00-0.19 µkat/L	0-11 U/L
β-hidroxibutirato	P	60-170 µmol/L	0.6-1.8 mg/100 ml

Hierro	S	7-25 µmol/L	41-141 µg/100 ml
Homocisteína	P	4.4-10.8 µmol/L	4.4-10.8 µmol/L
Hormona del crecimiento	S	0-5 µg/L	0-5 ng/ml
Hormona estimulante de la tiroides	S	0.34-4.25 mU/L	0.34-4.25 UI/ml
Hormona estimulante de los folículos (FSH)	S, P		
Mujeres			
Menstruación			
Fase folicular		3.0-20.0 U/L	3.0-20.0 mU/ml
Fase ovulatoria		9.0-26.0 U/L	9.0-26.0 mU/ml
Fase lútea		1.0-12.0 U/L	1.0-12.0 mU/ml
Posmenopáusica		18.0-153.0 U/L	18.0-153.0 mU/ml
Varones		1.0-12.0 U/L	1.0-12.0 mU/ml
Hormona luteinizante (LH)	S, P		
Mujeres			
En menstruación			
Fase folicular		2.0-15.0 U/L	2.0-15.0 mU/ml
Fase ovulatoria		22.0-105.0 U/L	22.0-105.0 mU/ml
Fase lútea		0.6-19.0 U/L	0.6-19.0 mU/ml
Posmenopáusicas		16.0-64.0 U/L	16.0-64.0 mU/ml
Varones		2.0-12.0 U/L	2.0-12.0 mU/ml
Hormona paratiroidea (intacta)	S	8-51 ng/L	8-51 pg/ml
Índice de tiroxina (libre)	S	6.7-10.9	6.7-10.9

(continúa)

CUADRO 220-2 Química clínica e inmunología (Continuación)

Análito	Muestra	Unidades SI	Unidades convencionales
Inmunofijación	S	No es aplicable	Ninguna banda detectada
Immunoglobulina, 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	1-87 KU/L	1-87 U/ml
IgG	S	7.0-17.0 g/L	700-1 700 mg/100 ml
IgG ₁	S	2.7-17.4 g/L	270-1 740 mg/100 ml
IgG ₂	S	0.3-6.3 g/L	30-630 mg/100 ml
IgG ₃	S	0.13-3.2 g/L	13-320 mg/100 ml
IgG ₄	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
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
Lactato deshidrogenasa	S	2.0-3.8 µkat/L	115-221 U/L
Lipasa	S	0.51-0.73 µkat/L	3-43 U/L
Lípidos: véase cuadro 220-5			
Lipoproteína (a)	S	0-300 mg/L	0-30 mg/100 ml

Lipoproteína de alta densidad (HDL) (véase cuadro 220-5)				
Lipoproteína de baja densidad (LDL) (véase cuadro 220-5)				
Líquido articular, cristales	JF	No aplicable	No se observan cristales	
Líquido articular, mucina	JF	No aplicable	Presencia sólo de mucina tipo I	
Magnesio	S	0.62-0.95 mmol/L	1.5-2.3 mg/100 ml	
Metahemoglobina	WB	0.0-0.01	0-1%	
Metanefrina	P	<0.5 nmol/L	<100 pg/ml	
β_2 -Microglobulina	S	1.1-2.4 mg/L	1.1-2.4 mg/L	
Mioglobina	S			
Varones		20-71 μ g/L	20-71 μ g/L	
Mujeres		25-58 μ g/L	25-58 μ g/L	
Nitrógeno de la urea	S	2.5-7.1 mmol/L	7-20 mg/100 ml	
Noradrenalina	P			
Supina (30 min)		650-2 423 pmol/L	110-410 pg/ml	
Sedente		709-4 019 pmol/L	120-680 pg/ml	
De pie (30 min)		739-4 137 pmol/L	125-700 pg/ml	
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	
BCE = equivalentes de colágeno óseo				

(continúa)

CUADRO 220-2 Química clínica e inmunología (Continuación)

Análito	Muestra	Unidades SI	Unidades convencionales
NT-Pro BNP	S, P	<125 ng/L en ≤75 años <450 ng/L >75 años	<125 pg/ml en ≤75 años <450 pg/ml >75 años
Osmolalidad	P	275-295 mosmol/kg de agua sérica	275-295 kg/kg de agua sérica
Osteocalcina	S	11-50 µg/L	11-50 ng/ml
Péptido C	S	0.27-1.19 nmol/L	0.8-3.5 ng/ml
Péptido natriurético de tipo B (BNP)	P	Específico de edad y género: <100 ng/L	Específico de edad y género: <100 pg/ml
Piruvato	P	40-130 µmol/L	0.35-1.14 mg/100 ml
Polipéptido intestinal vasoactivo	P	0-60 ng/L	0-60 pg/ml
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
Procalcitonina	S	<0.1 µg/L	<0.1 ng/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		
Varones		53-360 µg/L	2.5-17 ng/ml
Mujeres		40-530 µg/L	1.9-25 ng/ml
Proteína C reactiva	S	<10 mg/L	<10 mg/L
Proteína C reactiva, alta sensibilidad	S	Riesgo cardiaco Bajo: <1.0 mg/L Promedio: 1.0-3.0 mg/L Alto: >3.0 mg/L	Riesgo cardiaco Bajo: <1.0 mg/L Promedio: 1.0-3.0 mg/L Alto: >3.0 mg/L
Proteína de Bence Jones, en suero, cualitativa	S	No es aplicable	No detectado
Proteína de Bence Jones, en suero, cuantitativa	S		
Kappa libre		3.3-19.4 mg/L	0.33-1.94 mg/100 ml
Lambda libre		5.7-26.3 mg/L	0.57-2.63 mg/100 ml
Proteína inhibidora de C1-esterasa	S	210-390 mg/L	21-39 mg/100 ml
Proteína, total	S	67-86 g/L	6.7-8.6 g/100 ml
Saturación de oxígeno (a nivel del mar)	WB	Fracción: 0.94-1.0 0.60-0.85	Porcentaje 94-100% 60-85%
Arterial			
Veroso, brazo			
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

(continúa)

CUADRO 220-2 Química clínica e inmunología (Continuación)

Análito	Muestra	Unidades SI	Unidades convencionales
Sodio	S	136-146 mmol/L	136-146 meq/L
Somatostatina-C (GF-1) (adulto)	S		
16 años		226-903 µg/L	226-903 ng/ml
17 años		193-731 µg/L	193-731 ng/ml
18 años		163-584 µg/L	163-584 ng/ml
19 años		141-483 µg/L	141-483 ng/ml
20 años		127-424 µg/L	127-424 ng/ml
21-25 años		116-358 µg/L	116-358 ng/ml
26-30 años		117-329 µg/L	117-329 ng/ml
31-35 años		115-307 µg/L	115-307 ng/ml
36-40 años		119-204 µg/L	119-204 ng/ml
41-45 años		101-267 µg/L	101-267 ng/ml
46-50 años		94-252 µg/L	94-252 ng/ml
51-55 años		87-238 µg/L	87-238 ng/ml
56-60 años		81-225 µg/L	81-225 ng/ml
61-65 años		75-212 µg/L	75-212 ng/ml
66-70 años		69-200 µg/L	69-200 ng/ml
71-75 años		64-188 µg/L	64-188 ng/ml
76-80 años		59-177 µg/L	59-177 ng/ml
81-85 años		55-166 µg/L	55-166 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	
Testosterona, libre				
Mujeres		10.4-65.9 pmol/L	3-19 pg/ml	
Varones	S	312-1 041 pmol/L	90-300 pg/ml	
Testosterona, total	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	13-318 µg/L	1.3-31.8 ng/ml	
Tiroxina, libre (fT4)	S	9.0-16 pmol/L	0.7-1.24 ng/100 ml	
Tiroxina, total (T4)	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 220-5)	S	0.34-2.26 mmol/L	30-200 mg/100 ml	
Triyodotironina, libre (fT3)	S	3.7-6.5 pmol/L	2.4-4.2 pg/ml	

(continúa)

CUADRO 220-2 Química clínica e inmunología (Continuación)

Análito	Muestra	Unidades SI	Unidades convencionales
Triyodotironina, total (T3)	S	1.2-2.1 nmol/L	77-135 ng/100 ml
Troponina I (dependiente de metodología) percentil 99 de población sana	S,P	0-0.04 µg/L	0-0.04 ng/ml
Troponina T	S,P		
Percentil 99 de población sana		0-0.01 µg/L	0-0.01 ng/ml
Zinc: protoporfirina	WB	0-400 µg/L	0-40 µg/100 ml
Zinc protoporfirina (ZPP) tasa hemo	WB	0-69 µmol ZPP/mol hem	0-69 µmol ZPP/mol hem

Abreviaturas: P, plasma; S, suero; WB, sangre completa.

CUADRO 220-3 Toxicología y vigilancia farmacológica terapéutica

Fármaco	Intervalo terapéutico		Concentración tóxica	
	Unidades SI	Unidades convencionales	Unidades SI	Unidades convencionales
Acetaminofén	66–199 $\mu\text{mol/L}$	10–30 $\mu\text{g/ml}$	>1320 $\mu\text{mol/L}$	>200 $\mu\text{g/ml}$
Amikacina				
Máxima	34–51 $\mu\text{mol/L}$	20–30 $\mu\text{g/ml}$	>60 $\mu\text{mol/L}$	>35 $\mu\text{g/ml}$
Mínima	0–17 $\mu\text{mol/L}$	0–10 $\mu\text{g/ml}$	>17 $\mu\text{mol/L}$	>10 $\mu\text{g/ml}$
Anitriptilina/nortriptilina (fármaco total)	430–900 nmol/L	120–250 ng/ml	>1800 nmol/L	>500 ng/ml
Anfetamina	150–220 nmol/L	20–30 ng/ml	>1500 nmol/L	>200 ng/ml
Bromuro	9.4–18.7 mmol/L	75–150 mg/100 ml	>18.8 mmol/L	>150 mg/100 ml
Toxicidad leve			6.4–18.8 mmol/L	51–150 mg/100 ml
Toxicidad grave			>18.8 mmol/L	>150 mg/100 ml
Letal			>37.5 mmol/L	>300 mg/100 ml
Cafeína	25.8–103 $\mu\text{mol/L}$	5–20 $\mu\text{g/ml}$	>206 $\mu\text{mol/L}$	>40 $\mu\text{g/ml}$
Carbamazepina	17–42 $\mu\text{mol/L}$	4–10 $\mu\text{g/ml}$	>85 $\mu\text{mol/L}$	>20 $\mu\text{g/ml}$
Cloranfenicol				
Máxima	31–62 $\mu\text{mol/L}$	10–20 $\mu\text{g/ml}$	>77 $\mu\text{mol/L}$	>25 $\mu\text{g/ml}$
Mínima	15–31 $\mu\text{mol/L}$	5–10 $\mu\text{g/ml}$	>46 $\mu\text{mol/L}$	>15 $\mu\text{g/ml}$

(continúa)

CUADRO 220-3 Toxicología y vigilancia farmacológica terapéutica (Continuación)

Fármaco	Intervalo terapéutico		Concentración tóxica	
	Unidades SI	Unidades convencionales	Unidades SI	Unidades convencionales
Clordiazepóxido	1.7–10 µmol/L	0.5–3.0 µg/ml	>17 µmol/L	>5.0 µg/ml
Clonazepam	32–240 nmol/L	10–75 ng/ml	>320 nmol/L	>100 ng/ml
Clozapina	0.6–2.1 µmol/L	200–700 ng/ml	>3.7 µmol/L	>1 200 ng/ml
Cocaína			>3.3 µmol/L	>1.0 µg/ml
Codéina	43–110 nmol/ml	13–33 ng/ml	>3 700 nmol/ml	>1 100 ng/ml (letal)
Ciclosporina				
Trasplante renal				
0–6 meses	208–312 nmol/L	250–375 ng/ml	>312 nmol/L	>375 ng/ml
6–12 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 cardíaco				
0–6 meses	208–291 nmol/L	250–350 ng/ml	>291 nmol/L	>350 ng/ml
6–12 meses después del trasplante	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				
0–6 meses	250–374 nmol/L	300–450 ng/ml	>374 nmol/L	>450 ng/ml

Trasplante hepático				
Inicio	208–291 nmol/L	250–350 ng/ml	>291 nmol/L	>350 ng/ml
Mantenimiento	83–166 nmol/L	100–200 ng/ml	>166 nmol/L	>200 ng/ml
Desipramina	375–1130 nmol/L	100–300 ng/ml	>1 880 nmol/L	>500 ng/ml
Diazepam (y metabolito)				
Diazepam	0.7–3.5 μ mol/L	0.2–1.0 μ g/ml	>7.0 μ mol/L	>2.0 μ g/ml
Nordiazepam	0.4–6.6 μ mol/L	0.1–1.8 μ g/ml	>9.2 μ mol/L	>2.5 μ g/ml
Digoxina	0.64–2.6 nmol/L	0.5–2.0 ng/ml	>5.0 nmol/L	>3.9 ng/ml
Disopiramida	5.3–14.7 μ mol/L	2–5 μ g/ml	>20.6 μ mol/L	>7 μ g/ml
Doxepina y nordoxepina				
Doxepina	0.36–0.98 μ mol/L	101–274 ng/ml	>1.8 μ mol/L	>503 ng/ml
Nordoxepina	0.38–1.04 μ mol/L	106–291 ng/ml	>1.9 μ mol/L	>531 ng/ml
Etanol				
Cambios conductuales			>4.3 mmol/L	>20 mg/100 ml
Límite legal			$\geq$ 17 mmol/L	$\geq$ 80 mg/100 ml
Crítico en exposición aguda			>54 mmol/L	>250 mg/100 ml
Etilenglicol				
Tóxico			>2 mmol/L	>12 mg/100 ml
Letal			>20 mmol/L	>120 mg/100 ml

(continúa)

CUADRO 220-3 Toxicología y vigilancia farmacológica terapéutica (Continuación)

Fármaco	Intervalo terapéutico		Concentración tóxica	
	Unidades SI	Unidades convencionales	Unidades SI	Unidades convencionales
Etosuximida	280–700 µmol/L	40–100 µg/ml	>700 µmol/L	>100 µg/ml
Everolimus	3.13–8.35 nmol/L	3–8 ng/ml	>12.5 nmol/L	>12 ng/ml
Fenitoína (difenilhidantoína)	40–79 µmol/l	10–20 µg/ml	>158 µmol/L	>40 µg/ml
Fenitoína (difenilhidantoína) libre	4.0–7.9 µg/ml	1–2 µg/ml	>13.9 µg/mL	>3.5 µg/ml
% libre	0.08–0.14	8–14%		
Fenobarbital	65–172 µmol/L	15–40 µg/ml	>258 µmol/L	>60 µg/ml
Flecainida	0.5–2.4 µmol/L	0.2–1.0 µg/ml	>3.6 µmol/L	>1.5 µg/ml
Gentamicina				
Máxima	10–21 µmol/ml	5–10 µg/ml	>25 µmol/ml	>12 µg/ml
Mínima	0–4.2 µmol/ml	0–2 µg/ml	>42 µmol/ml	>2 µg/ml
Heroína (diacetilo de morfina)			>700 µmol/L	>200 ng/ml (como morfina)
Ibuprofeno	49–243 µmol/L	10–50 µg/ml	>970 µmol/L	>200 µg/ml
Imipramina (y metabolito)				
Desipramina	375–1130 nmol/L	100–300 ng/ml	>1880 nmol/L	>500 ng/ml
Imipramina total + desipramina	563–1130 nmol/L	150–300 ng/ml	>1880 nmol/L	>500 ng/ml
Lamotrigina	11.7–54.7 µmol/L	3–14 µg/ml	>58.7 µmol/L	>15 µg/ml
Lidocaína	5.1–21.3 µmol/L	1.2–5.0 µg/ml	>38.4 µmol/L	>9.0 µg/ml
Litio	0.5–1.3 mmol/L	0.5–1.3 meq/L	>2 mmol/L	>2 meq/L
Metadona	1.0–3.2 µmol/L	0.3–1.0 µg/ml	>6.5 µmol/L	>2 µg/ml

Metanfetamina	0.07–0.34 µmol/L	0.01–0.05 µg/ml	>3.35 µmol/L	>0.5 µg/ml
Metanol			>6 mmol/L	>20 mg/100 ml
Metotrexato				
Dosis baja	0.01–0.1 µmol/L	0.01–0.1 µmol/L	>0.1 mmol/L	>0.1 mmol/L
Dosis alta (24 h)	<5.0 µmol/L	<5.0 µmol/L	>5.0 µmol/L	>5.0 µmol/L
Dosis alta (48 h)	<0.50 µmol/L	<0.50 µmol/L	>0.5 µmol/L	>0.5 µmol/L
Dosis alta (72 h)	<0.10 µmol/L	<0.10 µmol/L	>0.1 µmol/L	>0.1 µmol/L
Morfina	232–286 µmol/L	65–80 ng/ml	>720 µmol/L	>200 ng/ml
Micofenólico, ácido	3.1–10.9 µmol/L	1.0–3.5 ng/ml	>37 µmol/L	>12 ng/ml
Nitroprusiato (como tiocianato)	103–499 µmol/L	6–29 µg/ml	860 µmol/L	>50 µg/ml
Nortriptilina	190–569 nmol/l	50–150 ng/ml	>1 900 nmol/L	>500 ng/ml
Primidona y metabolito				
Primidona	23–55 µmol/L	5–12 µg/ml	>69 µmol/L	>15 µg/ml
Fenobarbital	65–172 µmol/L	15–40 µg/ml	>215 µmol/L	>50 µg/ml

(continúa)

CUADRO 220-3 Toxicología y vigilancia farmacológica terapéutica (Continuación)

Fármaco	Intervalo terapéutico		Concentración tóxica	
	Unidades SI	Unidades convencionales	Unidades SI	Unidades convencionales
Procainamida				
Procainamida	17–42 µmol/L	4–10 µg/ml	>43 µmol/L	>10 µg/ml
NAPA (N-acetilprocainamida)	22–72 µmol/L	6–20 µg/ml	>126 µmol/L	>35 µg/ml
Quinidina	6.2–15.4 µmol/L	2.0–5.0 µg/ml	>19 µmol/L	>6 µg/ml
Salicilatos	145–2 100 µmol/L	2–29 mg/100 ml	>2 900 µmol/L	>40 mg/100 ml
Sirolimús (concentración mínima)				
Trasplante renal	4.4–15.4 nmol/L	4–14 ng/ml	>16 nmol/L	>15 ng/ml
Tacrolimús				
(FK506) (mínima)				
Riñón e hígado				
Inicio	12–19 nmol/L	10–15 ng/ml	>25 nmol/L	>20 ng/ml
Mantenimiento	6–12 nmol/L	5–10 ng/ml	>25 nmol/L	>20 ng/ml
Corazón				
Inicio	19–25 nmol/L	15–20 ng/ml		
Mantenimiento	6–12 nmol/l	5–10 ng/ml		

Teofilina	56–111 µg/ml	10–20 µg/ml	>168 µg/ml	>30 µg/ml
Tiocianato				
Después de infusión de nitroprusiato	103–499 µmol/L	6–29 µg/ml	860 µmol/L	>50 µg/ml
No fumador	17–69 µmol/L	1–4 µg/ml		
Fumador	52–206 µmol/L	3–12 µg/ml		
Tobramicina				
Máxima	11–22 µg/L	5–10 µg/ml	>26 µg/L	>12 µg/ml
Mínima	0–4.3 µg/L	0–2 µg/ml	>4.3 µg/L	>2 µg/ml
Valproico, ácido	346–693 µmol/L	50–100 µg/ml	>693 µmol/L	>100 µg/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 220-4 Vitaminas y algunos oligoelementos

Análito	Muestra	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	<0.2 µmol/L	<5.41 µg/L
Arsénico	WB	0.03-0.31 µmol/L	2-23 µg/L
Cadmio	WB	<44.5 nmol/L	<5.0 µg/L
Caroteno β	S	0.07-1.43 µmol/L	4-77 µg/100 ml
Cobre	S	11-22 µmol/L	70-140 µg/100 ml
Coenzima Q10 (ubiquinona)	P	433-1 532 µg/L	433-1 532 µg/L
Mercurio	WB	3.0-294 nmol/L	0.6-59 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 , 25- hidroxi total	P	75-250 nmol/L	30-100 ng/ml
Vitamina D ₃ ,1,25-dihidroxi total	S, P	36-180 pmol/L	15-75 pg/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
Zinc	S	11.5-18.4 µmol/L	75-120 µg/100 ml

Abreviaturas: P, plasma; RC, eritrocitos; S, suero; WB, sangre entera.

CUADRO 220-5 Clasificación del colesterol de las LDL, total y de las HDL

Colesterol de las LDL	
<70 mg/100 ml	Opción terapéutica para pacientes con muy alto riesgo
<100 mg/100 ml	Óptimo
100–129 mg/100 ml	Casi óptimo/por encima de óptimo
130–159 mg/100 ml	Alto límite
160–189 mg/100 ml	Alto
≥190 mg/100 ml	Muy alto
Colesterol total	
<200 mg/100 ml	Conveniente
200–239 mg/100 ml	Alto límite
≥240 mg/100 ml	Alto
Colesterol de las HDL	
<40 mg/100 ml	Bajo
≥60 mg/100 ml	Alto

Abreviaturas: 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 (grupo de expertos para el tratamiento del adulto III). JAMA 285:2486-97, 2001. Repercusiones de los ensayos clínicos recientes para las directrices del grupo de tratamiento del adulto III 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 220-6 al 220-9)

CUADRO 220-6 Líquido cefalorraquídeo (LCR)^a

Componente	Intervalo de referencia	
	Unidades SI	Unidades convencionales
Amoniaco	15–47 $\mu\text{mol/L}$	25–80 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$
Creatinina	44–168 $\mu\text{mol/L}$	0.5–1.9 $\text{mg}/100\text{ ml}$
Electrólitos		
Sodio	137–145 mmol/L	137–145 meq/L
Potasio	2.7–3.9 mmol/L	2.7–3.9 meq/L
Calcio	1.0–1.5 mmol/L	2.1–3.0 meq/L
Magnesio	1.0–1.2 mmol/L	2.0–2.5 meq/L
Cloro	116–122 mmol/L	116–122 meq/L
Contenido de CO_2	20–24 mmol/L	20–24 meq/L
Eritrocitos	0	0
Glucosa	2.22–3.89 mmol/L	40–70 $\text{mg}/100\text{ ml}$
Lactato	1–2 mmol/L	10–20 $\text{mg}/100\text{ ml}$
Leucocitos		
Total	0 a 5 células mononucleares por μl	
Fórmula		
Linfocitos	60–70%	
Monocitos	30–50%	
Neutrófilos	Ninguno	
Osmolaridad	292–297 mmol/kg de agua	292–297 mosmol/L
Pco_2	6–7 kPa	45–49 mmHg
pH	7.31–7.34	
Presión del LCR		50–180 mmH_2O
Proteína básica de mielina	<4 $\mu\text{g/L}$	
Proteína total:		
Lumbar	0.15–0.5 g/L	15–50 $\text{mg}/100\text{ ml}$
En la cisterna	0.15–0.25 g/L	15–25 $\text{mg}/100\text{ ml}$
Ventricular	0.06–0.15 g/L	6–15 $\text{mg}/100\text{ ml}$
Albúmina	0.066–0.442 g/L	6.6–44.2 $\text{mg}/100\text{ ml}$
IgG	0.009–0.057 g/L	0.9–5.7 $\text{mg}/100\text{ ml}$
IgG, índice ^b	0.29–0.59	
Bandas oligoclonales (OGB)	<2 bandas, no presentes en muestra de suero equiparado	
Volumen del LCR (adulto)	~150 ml	

^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 = $\text{IgG de LCR (mg}/100\text{ ml)} \times \text{albúmina sérica (g}/100\text{ ml)} / \text{IgG sérica (g}/100\text{ ml)} \times \text{albúmina de LCR (mg}/100\text{ ml)}$.

CUADRO 220-7 Análisis urinario y pruebas de función renal

	Intervalo de referencia	
	Unidades SI	Unidades convencionales
17-Cetoesteroides	3-12 mg/d	3-12 mg/d
5-Hidroxiindolacético, ácido [5-HIAA]	0-78.8 $\mu\text{mol/d}$	0-15 mg/d
Acidez, titulable	20-40 mmol/d	20-40 meq/d
Ácido úrico (dieta normal)	1.49-4.76 mmol/d	250-800 mg/d
Ácido vanillilmandélico (VMA)	<30 $\mu\text{mol/d}$	<6 mg/d
Adrenalina	0-109 nmol/d	0.20 $\mu\text{g/d}$
Albumina		
Normal	0.0-0.03 g/d	0-30 mg/d
Microalbuminuria	0.03-0.30 g/d	30-300 mg/d
Albuminuria clínica	>0.3 g/d	>300 mg/d
Aldosterona	Dieta normal: 6-25 $\mu\text{g/d}$ Dieta baja en sal: 17-44 $\mu\text{g/d}$ Dieta alta en sal: 0-6 $\mu\text{g/d}$	Dieta normal: 6-25 $\mu\text{g/d}$ Dieta baja en sal: 17-44 $\mu\text{g/d}$ Dieta alta en sal: 0-6 $\mu\text{g/d}$
Aluminio	0.19-1.11 $\mu\text{mol/L}$	5-30 $\mu\text{g/L}$
Amilasa		4-400 U/L
Amilasa/creatina, índice de depuración $[(\text{Cl}_{\text{am}}/\text{Cl}_{\text{cr}}) \times 100]$	1-5	1-5
Amoniaco	30-50 mmol/d	30-50 meq/d
Arsénico	0.07-0.67 $\mu\text{mol/d}$	5-50 $\mu\text{g/d}$
Calcio (10 meq/d o 200 mg/d de calcio dietético)	<7.5 mmol/d	<300 mg/d
Cetona (acetona)	Negativa	Negativa
Citrato	320-1 240 mg/d	320-1 240 mg/d
Cloro	140-250 mmol/d	140-225 mmol/d
Cobre	<0.95 $\mu\text{mol/d}$	<60 $\mu\text{g/d}$
Coproporfirinas (tipos I y III)	0.20 $\mu\text{mol/mol}$ de creatinina	0.20 $\mu\text{mol/mol}$ de creatinina
Cortisol, libre	55-193 nmol/d	20-70 $\mu\text{g/d}$
Creatina, como creatinina		
Mujeres	<760 $\mu\text{mol/d}$	<100 mg/d
Varones	<380 $\mu\text{mol/d}$	<50 mg/d
Creatinina	8.8-14 mmol/d	1.0-1.6 g/d

(continúa)

CUADRO 220-7 Análisis urinario y pruebas de función renal (*Continuación*)

	Intervalo de referencia	
	Unidades SI	Unidades convencionales
Densidad específica		
Después de restricción de líquido por 12 h	>1.025	>1.025
Después de ingestión de agua deliberada por 12 h	≤1.003	≤1.003
Dopamina	392-2876 nmol/d	60-440 µg/d
Eosinófilos	<100 eosinófilos/ml	<100 eosinófilos/ml
Fosfato (fósforo) (varía con la ingestión)	12.9-42.0 mmol/d	400-1 300 mg/d
Glucosa (método de glucosa oxidasa)	0.3-1.7 mmol/d	50-300 mg/d
Hidroxiprolina	53-328 µmol/d	53-328 µmol/d
Índice albúmina/creatinina		
Normal	0-3.4 g/mol de creatinina	0.30 µg/mg de creatinina
Microalbuminuria	3.4-34 g/ml de creatinina	30-300 µg/mg de creatinina
Albuminuria clínica	>34 g/ml de creatinina	>300 µg/mg de creatinina
Índice proteína/creatinina	Varón: 15-68 mg/d Mujer: 10-107 mg/g	Varón: 15-68 mg/g Mujer: 10-107 mg/g
Metanefrinas		
Metanefrina	30-550 µg/d	30-550 µg/d
Normetanefrina	50-650 µg/d	50-650 µg/d
Microglobulina β ₂	0-160 µg/L	0-160 µg/L
Nitrógeno ureico	214-607 mmol/d	6-17 g/d
Noradrenalina	89-473 nmol/d	15-80 µg/d
N-Telopéptido (enlaces cruzados), NTx		
Mujer, premenopáusica	17-94 nmol BCE/mmol de creatinina	17-94 nmol BCE/mmol de creatinina
Mujer, posmenopáusica	26-124 nmol BCE/mmol de creatinina	26-124 nmol BCE/mmol de creatinina
Varón	21-83 nmol BCE/mmol de creatinina	21-83 nmol BCE/mmol de creatinina
BCE = equivalente de colágena ósea		
Osmolalidad	500-800 kg/kg de agua	500-800 kg/kg de agua

CUADRO 220-7 Análisis urinario y pruebas de función renal (*Continuación*)

	Intervalo de referencia	
	Unidades SI	Unidades convencionales
Oxalato		
Varón	80-500 $\mu\text{mol/d}$	7-44 mg/d
Mujer	45-350 $\mu\text{mol/d}$	4-31 mg/d
pH	5.0-9.0	5.0-9.0
Porfobilinógeno	Ninguno	Ninguno
Potasio (varía con la ingestión)	25-100 mmol/d	25-100 meq/d
Proteína	<0.15 g/d	<150 mg/d
Proteína Bence-Jones, urinaria cuantitativa		
κ libre	1.4-24.2 mg/L	0.14-2.42 mg/100 ml
λ libre	0.2-6.7 mg/L	0.02-0.67 mg/100 ml
Índice κ/λ	2.04-10.37	2.04-10.37
Proteína de Bence-Jones, urinaria, cuantitativa	No aplicable	Ninguna detectada
Reabsorción tubular, fósforo	0.79-0.94 de la carga filtrada	79-94% de la carga filtrada
Sedimento		
Eritrocitos	0-2/campo de alto poder	
Leucocitos	0-2/campo de alto poder	
Bacterias	Ninguna	
Cristales	Ninguna	
Células vesicales	Ninguna	
Células epiteliales	Ninguna	
Células tubulares	Ninguno	
Cilindros, general	Ninguno	
Cilindros de células epiteliales	Ninguno	
Cilindros granulares	Ninguno	
Cilindros hialinos	0-5/campo de alto poder	
Cilindros eritrocíticos	Ninguno	
Cilindros cerosos	Ninguno	
Cilindros leucocíticos	Ninguno	
Sodio (varía con la ingestión)	100-260 mmol/d	100-260 meq/d
Tasa de filtración glomerular	>60 ml/min/1.73 m ² Para afroamericanos, multipli- car el resultado por 1.21	>60 ml/min/1.73 m ² Para afroamericanos, multipli- car el resultado por 1.21

(continúa)

CUADRO 220-7 Análisis urinario y pruebas de función renal (*Continuación*)

	Intervalo de referencia	
	Unidades SI	Unidades convencionales
Yodo urinario aleatorio		
Clasificación OMS de deficiencia de yodo:		
Sin deficiencia 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

CUADRO 220-8A Recuento diferencial de células nucleadas de aspirados de médula ósea^a (véase HPML-18 caps. 57, e17)

	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).

Abreviaturas: M:E, cociente mieloide a eritroide.

Fuente: De BJ Bain: Br J Haematol 94:206, 1996.

CUADRO 220-8B Celularidad de la médula ósea

Edad	Intervalo observado	Intervalo a 95%	Media
Menor de 10 años	59.0–95.1%	72.9–84.7%	78.8%
10–19 años	41.5–86.6%	59.2–69.4%	64.3%
20–29 años	32.0–83.7%	54.1–61.9%	58.0%
30–39 años	30.3–81.3%	41.1–54.1%	47.6%
40–49 años	16.3–75.1%	43.5–52.9%	48.2%
50–59 años	19.7–73.6%	41.2–51.4%	46.3%
60–69 años	16.3–65.7%	40.8–50.6%	45.7%
70–79 años	11.3–47.1%	22.6–35.2%	28.9%

Fuente: Tomado a partir de R.J. Hartsock et al.; Am J Clin Pathol 1965; 43:326, 1965.

CUADRO 220-9 Coproanálisis

	Intervalo de referencia	
	Unidades SI	Unidades convencionales
Ácidos grasos	0-21 mmol/día	0-6 g/24 h
Agua	<0.75	<75%
Alfa-1-antitripsina	≤540 mg/L	≤54 mg/100 ml
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
Leucocitos	Ninguno	Ninguno
Nitrógeno	<178 mmol/día	<2.5 g/24 h
Osmolalidad	280-325 mosmol/kg	280-325 mosmol/kg
pH	7.0-7.5	
Potasio	14-102 mmol/L	14-102 mmol/L
Sangre oculta	Negativo	Negativo
Sodio	7-72 mmol/L	7-72 mmol/L
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

Fuente: Con modificaciones; FT Fishbach, MB Dunning III: *A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*, 7th ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

■ PRUEBAS DE FUNCIÓN ESPECIAL (CUADROS 220-10 A 220-14)

CUADRO 220-10 Análisis urinario y pruebas de función renal		
	Intervalo de referencia	
	Unidades SI	Unidades convencionales
5-Hidroxiindolacético, ácido [5-HIAA]	0-78.8 μmol/d	0-15 mg/d
Acidez, titulable	20-40 mmol/d	20-40 meq/d
Ácido úrico (dieta normal)	1.49-4.76 mmol/d	250-800 mg/d
Ácido vanililmandélico (VMA)	<30 μmol/d	<6 mg/d
Adrenalina	0-109 nmol/d	0.20 μg/d
Albúmina		
Normal	0.0-0.03 g/d	0-30 mg/d
Microalbuminuria	0.03-0.30 g/d	30-300 mg/d
Albuminuria clínica	>0.3 g/d	>300 mg/d
Aldosterona	Dieta normal: 6-25 μg/d Dieta baja en sal: 17-44 μg/d Dieta alta en sal: 0-6 μg/d	Dieta normal: 6-25 μg/d Dieta baja en sal: 17-44 μg/d Dieta alta en sal: 0-6 μg/d
Aluminio	0.19-1.11 μmol/L	5-30 μg/L
Amilasa		4-400 U/L
Amilasa/creatinina, índice de depuración [(Cl _{am} /Cl _{cr}) × 100]	1-5	1-5
Amoníaco	30-50 mmol/d	30-50 meq/d
Arsénico	0.07-0.67 μmol/d	5-50 μg/d
Calcio (10 meq/d o 200 mg/d de calcio dietético)	<7.5 mmol/d	<300 mg/d
17-Cetoesteroides	3-12 mg/d	3-12 mg/d
Cetona (acetona)	Negativa	Negativa
Citrato	320-1 240 mg/d	320-1 240 mg/d
Cloruro	140-250 mmol/d	140-250 mmol/d
Cobre	<0.95 μmol/d	<60 μg/d
Coproporfirinas (tipos I y III)	0.20 μmol/mol de creatinina	0.20 μmol/mol de creatinina
Cortisol, libre	55-193 nmol/d	20-70 μg/d

CUADRO 220-10 Análisis urinario y pruebas de función renal (*Continuación*)

	Intervalo de referencia	
	Unidades SI	Unidades convencionales
Creatinina	8.8-14 mmol/d	1.0-1.6 g/d
Creatina, como creatinina		
Mujeres	<760 μ mol/d	<100 mg/d
Varones	<380 μ mol/d	<50 mg/d
Densidad específica		
Después de restricción de líquido por 12 h	>1.025	>1.025
Después de ingestión de agua deliberada por 12 h	$\leq$ 1.003	$\leq$ 1.003
Dopamina	392-2 876 nmol/d	60-440 μ g/d
Eosinófilos	<100 eosinófilos/ml	<100 eosinófilos/ml
Fosfato (fósforo) (varía con la ingestión)	12.9-42.0 mmol/d	400-1 300 mg/d
Glucosa (método de glucosa oxidasa)	0.3-1.7 mmol/d	50-300 mg/d
Hidroxiprolina	53-328 μ mol/d	53-328 μ mol/d
Índice albúmina/creatinina		
Normal	0-3.4 g/mol de creatinina	0.30 μ g/mg de creatinina
Microalbuminuria	3.4-34 g/mol de creatinina	30-300 μ g/mg de creatinina
Albuminuria clínica	>34 g/mol de creatinina	>300 μ g/mg de creatinina
Índice proteína/creatinina	Varón: 15-68 mg/d Mujer: 10-107 mg/g	Varón: 15-68 mg/g Mujer: 10-107 mg/g
Metanefrinas		
Metanefrina	30-550 μ g/d	30-550 μ g/d
Normetanefrina	50-650 μ g/d	50-650 μ g/d
Microglobulina β_2	0-160 μ g/L	0.160 μ g/L
Nitrógeno ureico	214-607 mmol/d	6-17 g/d
Noradrenalina	89-473 nmol/d	15-80 μ g/d

(continúa)

CUADRO 220-10 Análisis urinario y pruebas de función renal (*Continuación*)

	Intervalo de referencia	
	Unidades SI	Unidades convencionales
<i>N</i> -Telopéptido (enlaces cruzados), NTx		
Mujer, premenopáusica	17-94 nmol BCE/mmol de creatinina	17-94 nmol BCE/mmol de creatinina
Mujer, posmenopáusica	26-124 nmol BCE/mmol de creatinina	26-124 nmol BCE/mmol de creatinina
Varón	21-83 nmol BCE/mmol de creatinina	21-83 nmol BCE/mmol de creatinina
BCE = equivalente de colágena ósea		
Osmolalidad	100-800 mosm/kg	100-800 mosm/kg
Oxalato		
Varón	80-500 μ mol/d	7-44 mg/d
Mujer	45-350 μ mol/d	4-31 mg/d
pH	5.0-9.0	5.0-9.0
Porfobilinógeno	Ninguno	Ninguno
Potasio (varía con la ingestión)	25-100 mmol/d	25-100 meq/d
Proteína	<0.15 g/d	<150 mg/d
Proteína Bence-Jones, urinaria cuantitativa		
κ libre	1.4-24.2 mg/L	0.14-2.42 mg/100 ml
λ libre	0.2-6.7 mg/L	0.02-0.67 mg/100 ml
Índice κ/λ	2.04-10.37	2.04-10.37
Proteína de Bence-Jones, urinaria, cuantitativa	No aplicable	Ninguna detectada
Reabsorción tubular, fósforo	0.79-0.94 de la carga filtrada	79-94% de la carga filtrada
Sedimento		
Eritrocitos	0-2/campo de alto poder	
Leucocitos	0-2/campo de alto poder	
Bacterias	Ninguna	
Cristales	Ninguna	
Células vesicales	Ninguna	
Células epiteliales	Ninguna	
Células tubulares	Ninguno	
Cilindros, general	Ninguno	
Cilindros de células epiteliales	Ninguno	
Cilindros granulares	Ninguno	
Cilindros hialinos	0-5/campo de bajo poder	
Cilindros eritrocíticos	Ninguno	
Cilindros cerosos	Ninguno	
Cilindros leucocíticos	Ninguno	
Sodio (varía con la ingestión)	100-260 mmol/d	100-260 meq/d

CUADRO 220-10 Análisis urinario y pruebas de función renal (*Continuación*)

	Intervalo de referencia	
	Unidades SI	Unidades convencionales
Tasa de filtración glomerular	>60 ml/min/1.73 m ² Para afroamericanos, multi- plicar el resultado por 1.21	>60 ml/min/1.73 m ² Para afroamericanos, multi- plicar el resultado por 1.21
Yodo urinario aleatorio		
Clasificación OMS de deficien- cia de yodo:		
Sin deficiencia 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

CUADRO 220-11 Pruebas de función circulatoria

Prueba	Resultados: intervalo de referencia	
	Unidades SI (intervalo)	Unidades convencionales (intervalo)
(40 mmHg) (DP, desarrollo de presión LV)	3.32 ± 0.84 volúmenes telediastólicos por segundo	3.32 ± 0.84 volúmenes telediastólicos por segundo
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
DP cuando DP = 5.3 kPa	(37.6 ± 12.2)/s	(37.6 ± 12.2)/s
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 cardíaco (Fick)	2.5-3.6 L/m ² del área de superficie corporal por minuto	2.5-3.6 L/m ² del área de superficie corporal por minuto
Índice de consumo de oxígeno	110-150 ml	110-150 ml
Índice de contractilidad		
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
Máximo ventricular dp/dt (dp/dt)	220 kPa/s (176-250 kPa/s)	1 650 mmHg/s (1 320-1 880 mmHg/s)
Resistencia vascular periférica	77-150 (kPa · s)/L	770-1 600 (din · s)/cm ⁵
Resistencia vascular pulmonar	2-12 (kPa · s)/L	20-130 (din · s)/cm ⁵
Tasa de expulsión sistólica normalizada media (angiografía)	1.83 ± 0.56 circunferencias por segundo	1.83 ± 0.56 circunferencias por segundo
Trabajo ventricular izquierdo		
Velocidad media de cortamiento de fibra circunferencial (angiografía)		
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 Co, 2001.

CUADRO 220-12 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
Plasma		>3.6 (± 1.1) $\mu\text{g/ml}$ 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 $\mu\text{mol/s}$	15 a 35 meq/h
Secreción de ácido		
Basal		
Mujeres (media ± 1 SD)	0.6 $\pm$ 0.5 $\mu\text{mol/s}$	2.0 $\pm$ 1.8 meq/h
Varones (media ± 1 SD)	0.8 $\pm$ 0.6 $\mu\text{mol/s}$	3.0 $\pm$ 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 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal)		

(continúa)

CUADRO 220-12 Pruebas gastrointestinales (*Continuación*)

Prueba	Resultados	
	Unidades SI	Unidades convencionales
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 220-13 Valores normales de mediciones con ecocardiografía Doppler en adultos

	Intervalo de referencia mujeres	Ligera anomalía	Anomalía moderada	Anomalía grave	Intervalo de referencia varones	Ligera anomalía	Anomalía moderada	Anomalía grave
Dimensiones ventriculares izquierdas								
Grosor septal, cm	0.6–0.9	1.0–1.2	1.3–1.5	≥1.6	0.6–1.0	1.1–1.3	1.4–1.6	≥1.7
Grosor de la pared posterior, cm	0.6–0.9	1.0–1.2	1.3–1.5	≥1.6	0.6–1.0	1.1–1.3	1.4–1.6	≥1.7
Diámetro diastólico, cm	3.9–5.3	5.4–5.7	5.8–6.1	≥6.2	4.2–5.9	6.0–6.3	6.4–6.8	≥6.9
Diámetro diastólico/BSA, cm/m ²	2.4–3.2	3.3–3.4	3.5–3.7	≥3.8	2.2–3.1	3.2–3.4	3.5–3.6	≥3.7
Diámetro diastólico/talla, cm/m	2.5–3.2	3.3–3.4	3.5–3.6	≥3.7	2.4–3.3	3.4–3.5	3.6–3.7	≥3.8
Volúmenes ventriculares izquierdos								
Diastólico, ml	56–104	105–117	118–130	≥131	67–155	156–178	179–201	≥202
Diastólico/BSA, ml/m ²	35–75	76–86	87–96	≥97	35–75	76–86	87–96	≥97
Sistólico, ml	19–49	50–59	60–69	≥70	22–58	59–70	71–82	≥83
Sistólico/BSA, ml/m ²	12–30	31–36	37–42	≥43	12–30	31–36	37–42	≥43
Masa ventricular izquierda, método 2D								
Masa, g	66–150	151–171	172–182	≥183	96–200	201–227	228–254	≥255
Masa/BSA, g/m ²	44–88	89–100	101–112	≥113	50–102	103–116	117–130	≥131
Función ventricular izquierda								
Acorciamento fraccional endocárdico (%)	27–45	22–26	17–21	≤16	25–43	20–24	15–19	≤14

(continúa)

CUADRO 220-13 Valores normales de mediciones con ecocardiografía Doppler en adultos (Continuación)

	Intervalo de referencia mujeres	Ligera anomalía	Anomalía moderada	Anomalía grave	Intervalo de referencia varones	Ligera anomalía	Anomalía moderada	Anomalía grave
Acortamiento fraccional de pared media (%)	15–23	13–14	11–12	≤10	14–22	12–13	10–11	≤9
Fracción de expulsión, método 2D (%)	≥55	45–54	30–44	≤29	≥55	45–54	30–44	≤29
Dimensiones cardíacas derechas (cm)								
Diámetro basal RV	2.0–2.8	2.9–3.3	3.4–3.8	≥3.9	2.0–2.8	2.9–3.3	3.4–3.8	≥3.9
Diámetro medio RV	2.7–3.3	3.4–3.7	3.8–4.1	≥4.2	2.7–3.3	3.4–3.7	3.8–4.1	≥4.2
Longitud base-punta	7.1–7.9	8.0–8.5	8.6–9.1	≥9.2	7.1–7.9	8.0–8.5	8.6–9.1	≥9.2
Diámetro RVOT sobre la válvula aórtica	2.5–2.9	3.0–3.2	3.3–3.5	≥3.6	2.5–2.9	3.0–3.2	3.3–3.5	≥3.6
Diámetro RVOT sobre la válvula pulmonar	1.7–2.3	2.4–2.7	2.8–3.1	≥3.2	1.7–2.3	2.4–2.7	2.8–3.1	≥3.2
Diámetro arterial pulmonar por debajo de la válvula pulmonar	1.5–2.1	2.2–2.5	2.6–2.9	≥3.0	1.5–2.1	2.2–2.5	2.6–2.9	≥3.0
Tamaño y función del ventrículo derecho en la vista de 4 cámaras								
Superficie diastólica, cm ²	11–28	29–32	33–37	≥38	11–28	29–32	33–37	≥38
Superficie sistólica, cm ²	7.5–16	17–19	20–22	≥23	7.5–16	17–19	20–22	≥23
Cambio fraccional en la superficie, %	32–60	25–31	18–24	≤17	32–60	25–31	18–24	≤17

Tamaños auriculares									
Diámetro LA, cm	2.7-3.8	3.9-4.2	4.3-4.6	≥4.7	3.0-4.0	4.1-4.6	4.7-5.2	≥5.3	
Diámetro LA/BSA, cm/m ²	1.5-2.3	2.4-2.6	2.7-2.9	≥3.0	1.5-2.3	2.4-2.6	2.7-2.9	≥3.0	
Eje menor RA, cm	2.9-4.5	4.6-4.9	5.0-5.4	≥5.5	2.9-4.5	4.6-4.9	5.0-5.4	≥5.5	
Eje menor RA/BSA, cm/m ²	1.7-2.5	2.6-2.8	2.9-3.1	≥3.2	1.7-2.5	2.6-2.8	2.9-3.1	≥3.2	
Superficie LA, cm ²	<20	20-30	30-40	≥41	<20	20-30	30-40	≥41	
Volumen LA, ml	22-52	53-62	63-72	≥73	18-58	59-68	69-78	≥79	
Volumen LA/BSA, ml/m ²	16-28	29-33	34-39	≥40	16-28	29-33	34-39	≥40	
Estenosis aórtica, clasificación por gravedad									
Velocidad de chorro aórtico, m/s	2.6-2.9	2.6-2.9	3.0-4.0	>4.0		2.6-2.9	3.0-4.0	>4.0	
Gradiente medio, mmHg	<20	<20	20-40	>40		<20	20-40	>40	
Superficie valvular, cm ²	>1.5	>1.5	1.0-1.5	<1.0		>1.5	1.0-1.5	<1.0	
Índice de superficie valvular, cm/m ²	>0.85	>0.85	0.60-0.85	<0.6		>0.85	0.60-0.85	<0.6	
Índice de velocidad	>0.50	>0.50	0.25-0.50	<0.25		>0.50	0.25-0.50	<0.25	
Estenosis mitral, clasificación por gravedad.									
Superficie valvular, cm ²	>1.5	>1.5	1.0-1.5	<1.0		>1.5	1.0-1.5	<1.0	
Gradiente medio, mmHg	<5	<5	5-10	>10		<5	5-10	>10	
Presión arterial pulmonar, mmHg	<30	<30	30-50	>50		<30	30-50	>50	

(continúa)

CUADRO 220-13 Valores normales de mediciones con ecocardiografía Doppler en adultos (Continuación)

	Intervalo de referencia mujeres	Ligera anomalía	Anomalía moderada	Anomalía grave	Intervalo de referencia varones	Ligera anomalía	Anomalía moderada	Anomalía grave
Insuficiencia aórtica, índices de gravedad								
Anchura de vena contraída, cm		<0.30	0.30–0.60	≥0.60		<0.30	0.30–0.60	≥0.60
Anchura de chorro/anchura de LVOT, %		<25	25–64	≥65		<25	25–64	≥65
CSA de chorro/LVOT CSA, %		<5	5–59	≥60		<5	5–59	≥60
Volumen regurgitante, ml/latido		<30	30–59	≥60		<30	30–59	≥60
Fracción regurgitante, %		<30	30–49	≥50		<30	30–49	≥50
Superficie del orificio de regurgitación efectiva, cm ²		<0.10	0.10–0.29	≥0.30		<0.10	0.10–0.29	≥0.30
Insuficiencia mitral, índices de gravedad								
Anchura de vena contraída, cm		<0.30	0.30–0.69	≥0.70		<0.30	0.30–0.69	≥0.70
Volumen regurgitante, ml/latido		<30	30–59	≥60		<30	30–59	≥60
Fracción regurgitante, %		<30	30–49	≥50		<30	30–49	≥50
Superficie del orificio de regurgitación efectiva, cm ²		<0.20	0.20–0.39	≥0.40		<0.20	0.20–0.39	≥0.40

Abreviaturas: BSA, superficie corporal total; CSA, superficie transversal; LA, aurícula izquierda; LVOT, vía de salida ventricular izquierda; RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho; RVOT, vía de salida ventricular derecha; 2D, bidimensional.

Fuente: valores adaptados a partir de American Society of Echocardiography, Guidelines and Standards. www.asecho.org/4a/pages/index.cfm?pageid=3317. Con acceso el 23 de febrero, 2010.

CUADRO 220-14 Resumen de valores útiles en fisiología pulmonar

		Valores típicos	
Símbolo		Varón, edad 40, 75 kg, 175 cm de estatura	Mujer, edad 40, 60 kg, 160 cm de estatura
Mecánica pulmonar			
Espirometría: curvas de volumen-tiempo			
Capacidad vital forzada	FVC	5.0 L	3.4 L
Volumen espiratorio forzado en 1 s	FEV ₁	4.0 L	2.8 L
FEV ₁ /FVC	FEV ₁ %	80%	78%
Flujo mesoespiratorio máximo	MMEF (FEF 25-75)	4.1 L/s	3.2 L/s
Flujo espiratorio máximo	MEFR (FEF 200-1 200)	9.0 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%)	5.0 L/s	4.0 L/s
El flujo espiratorio máximo al 75% de la capacidad vital espirada	V _{máx} 75 (FEF 75%)	2.1 L/s	2.0 L/s

(continúa)

CUADRO 220-14 Resumen de valores útiles en fisiología pulmonar (Continuación)

	Símbolo	Valores típicos	
		Varón, edad 40, 75 kg, 175 cm de estatura	Mujer, edad 40, 60 kg, 160 cm de estatura
Resistencia al flujo de aire			
Resistencia pulmonar	RL (R _L)	<3.0 (cmH ₂ O/s)/L	
Resistencia de las vías respiratorias	Raw	<2.5 (cmH ₂ O/s)/L	
Conductancia específica	SGaw	>0.13 cmH ₂ O/s	
Distensibilidad pulmonar			
Presión de retracción estática a la capacidad pulmonar total	Pst TLC	25 ± 5 cmH ₂ O	
Distensibilidad de los pulmones (estática)	CL	0.2 L cmH ₂ O	
Distensibilidad de los pulmones y el torax	C(L + T)	0.1 L cmH ₂ O	
Distensibilidad dinámica de 20 respiraciones por minuto	C din 20	0.25 ± 0.05 L/cmH ₂ O	
Presiones respiratorias estáticas máximas			

Presión inspiratoria máxima	MIP	>110 cmH ₂ O	>70 cmH ₂ O
Presión espiratoria máxima	MEP	<200 cmH ₂ O	>140 cmH ₂ O
Volumenes pulmonares			
Capacidad pulmonar total	TLC	6.9 L	4.9 L
Capacidad residual funcional	FRC	3.3 L	2.6 L
Volumen residual	RV	1.9 L	1.5 L
Capacidad inspiratoria	IC	3.7 L	2.3 L
Volumen de reserva espiratoria	ERV	1.4 L	1.1 L
Capacidad vital	VC	5.0 L	3.4 L
Intercambio de gases (a nivel del mar)			
Tensión de O ₂ arterial	Pao ₂	12.7 ± 0.7 kPa (95 ± 5 mmHg)	
Tensión de CO ₂ arterial	Paco ₂	5.3 ± 0.3 kPa (40 ± 2 mmHg)	
Saturación de O ₂ arterial	Sao ₂	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}	37 ml CO/min/mmHg 27 ml CO/min/mmHg	
Volumen del espacio muerto	V _D	2 ml/kg peso corporal	
Espacio muerto fisiológico: cociente espacio muerto-volumen corriente			
Reposo	V _D /V _T	≤35% V _T	
Ejercicio		≤20% V _T	
Diferencia alveolar-arterial de O ₂	P(A - a)ao ₂	≤2.7 kPa (≤24 mmHg)	

Fuente: Basado en AH Morris et al: *Clinical Pulmonary Function Testing. A Manual of Uniform Laboratory Procedures*, 2nd ed. Salt Lake City, Utah, Intermountain Thoracic Society, 1984.

DIVERSOS (CUADRO 220-15)

CUADRO 220-15 Líquidos corporales y otros datos de masa		
	Intervalo de referencia	
	Unidades SI	Unidades convencionales
Índice de masa corporal	18.5-24.9 kg/m ²	18.5-24.9 kg/m ²
Líquido ascítico: véase cap. 49		
Líquido corporal		
Volumen total (magro) de peso corporal	50% (en obesos) a 70%	
Intracelular	30-40% de peso corporal	
Extracelular	20-30% 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 ALFABÉTICO

Los números de página seguidos por *f* y *c* corresponden a figuras y cuadros, respectivamente.

A

- Abacavir, VIH/sida, 736c
- Abatecept, artritis reumatoide, 1074
- Abciximab, trastornos trombóticos, 394
- Abdominal
 - angina, 1019
 - dolor, 239–244
 - agudo, grave, 242–244
 - características, 241
 - causas, 240c
 - estudio del paciente, 240–242
 - infección, actinomicosis, 647–648
 - radiografía, 26, 28
 - pancreatitis, 1028, 1030
- Abdominales, trastornos de la pared, dolor, 240c
- Abdominoperineal, resección, cáncer anal, 457
- Abeja, picadura, 150–151
- Abertura torácica superior, síndrome, 1300c
 - arteria, 306
 - neurógeno verdadero, 306
- Abiotrofia* defectiva, 599
- Abiraterona, cáncer prostático, 472
- Aborto, 1157
- Absceso. *Véanse también sitios específicos*
 - E. coli*, 616
 - epidural, *S. aureus*, 586
 - estreptocócica, 598
 - intraabdominal, 534–536
 - lepra, 660
 - nocardiosis, 645–646
- Abstinencia, síndrome, 161c–162c, 1325
- ABU. *Véase* Asintomática, bacteriuria (ABU)
- ABVD, régimen, enfermedad de Hodgkin, 428
- Acalasia, 251
- Acamprosato, rehabilitación alcohólica, 1340
- Acantocitos, 292, 375
 - anemia por, 381
- Acarbosa, 1142c
- Ácaro, picadura, rickettsiosis exantemática, 670–674, 671c
- Accesorio, nervio, 1189
 - trastornos, 1249
- Accidentes, prevención, 1346c–1347c
- ACE, inhibidores. *Véase* Angiotensina, inhibidores de la enzima convertidora de (ACE)
- Acebutolol, intoxicación, 170c
- Aceite de pescado, complemento
 - enfermedad intestinal inflamatoria, 1015
 - hiperlipidemia, 1173c
 - nefropatía por IgA, 978
- Acelerado, ritmo idioventricular (AIVR)
 - características clínicas y electrocardiográficas, 871c
 - infarto del miocardio, 849
- Acetazolamida
 - AMS, 156, 156c
 - glaucoma, 345
 - parálisis periódica, 1314
- N*-acetilcisteína, sobredosis de paracetamol, 1038
- Acetilsalicílico, ácido
 - angina de pecho, 863
 - angina inestable, 857–858
 - apoplejía, 99
 - tratamiento, 102, 102c
 - artritis reumatoide, 1073
 - cáncer colorrectal, 1370
 - cefalea tensional, 314
 - dolor, 43, 44c–45c
 - dosis reducida, 1365
 - fibrilación auricular, 877
 - fiebre, 211
 - infarto del miocardio, 846, 848, 857–858
 - prevención secundaria, 854
 - migraña, 310c
 - pericarditis, 831
 - prevención de las enfermedades cardiovasculares, 1361
 - síndrome de Reye, 701
 - síndrome por anticuerpos antifosfolípidos, 1077
 - trastornos trombóticos, 392
 - tromboflebitis superficial, 892
- Aciclovir
 - encefalitis viral, 1279–1280
 - esofagitis viral, 252
 - herpes zoster, 570c
 - HSCT, 517
 - infección por VZV, 692
 - infecciones por
 - HSV, 567, 570c, 688, 689c–690c
 - virus de Epstein-Barr, 699
 - meningitis viral, 1278
 - parálisis de Bell, 1246
 - queratitis por herpes, 344
- Acidobásico, equilibrio, 3
- Acidobásicos, trastornos, 17–25
 - acidosis
 - metabólica, 20–22, 21c
 - respiratoria, 24
 - alcalosis
 - metabólica, 23–24, 23f
 - respiratoria, 25

- Acidobásicos, trastornos (*cont.*)
mixtos, 25
nomograma, 19f
- Acidorresistentes
bacilos, 649
tinción, 485
- Ácidos grasos, aporte, 46
- Acidosis, 17
- Acinetobacter*, 619–620
- Acitretina, psoriasis, 367
- ACMV, 84, 85c
- Acné, 371
fármacos, 1382c
rosácea, 364f, 371
vulgar, 364f, 371
- Acromegalia, 1109–1110
paraneoplásica, 479, 479c
- ACS. Véase Agudo, síndrome coronario (ACS)
- ACTH. Véase Adrenocorticotropina, hormona (ACTH)
- Actínica, queratosis, 364f
- Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Véase HACEK, grupo
- Actinomicetoma, 645–646, 647c
- Actinomicosis, 646–648
- Activada, proteína C, tratamiento
infecciones por el virus de Ébola y de Marburgo, 728
septicemia/estado de choque séptico, 76
- Acupuntura, lumbalgia crónica, 303–304
- Acústico, neuroma, 322, 1246
- AD. Véase Alzheimer, enfermedad de (AD)
- Adalimumab
artritis
psoriásica, 1087
reumatoide, 1073
enfermedad inflamatoria intestinal, 1015, 1096
espondilitis anquilosante, 1083
psoriasis, 367
- Adamantánicos, fármacos, influenza, 701, 702c
- Adaptativo, sistema inmunitario, deficiencias, 1066–1070, 1067c
- Addison, enfermedad de, 1129–1131
fármacos, 1380c
- Adefovir, hepatitis B crónica, 1040, 1041c–1043c
- ADEM. Véase Aguda, encefalomiелitis diseminada (ADEM)
- Adenilato cinasa 2, deficiencia, 1069
- Adenoma
hepatocelular, 457
pólipo colónico, 452
suprarrenal, 1127–1128
tiroideo, 1124–1126, 1125f
tumor gástrico, 450
- Adenosina
arritmias, 876c
desaminasa, deficiencia, 1068
síndrome de Wolff-Parkinson-White, 877
- Adenovirus, 344, 704c, 707–708
- ADH. Véase Antiidiurética, hormona (ADH)
- Adquiridas, infecciones, 509–510
- Adrenocorticotropina, hormona (ACTH), 1105
deficiencia, 1107c, 1111, 1112c, 1129
hipersecreción, 1127–1128
síndrome de secreción ectópica de ACTH, 477, 478c, 479–480
tratamiento, enfermedad intestinal inflamatoria, 1015
- Adrenomiелopatía, 1256–1257
- Adulto, conjuntivitis por inclusión (AIC), 682–683
- Adultos, leucemia/linfoma de linfocitos T (ATL), 423
- AED. Véase Automático, desfibrilador externo (AED)
- Aeromonas*, infecciones por, 620
- Afasia, 335–337, 336c
- Afectivos, trastornos, 1315–1319
- Aféresis, tratamiento, 51–54
- Aflatoxina, carcinoma hepatocelular, 457
- Africana, garrapata, fiebre por picadura de, 671c, 674
- Aftosa, estomatitis, 364f
- Agammaglobulinemia, 1069
- Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, 613–614
- Aggregatibacter aphrophilus*, 613–614,
- Agitación, paciente, días, horas finales, 63c
- Aglutinación, 764
- AGMA. Véase Aniónico-desequilibrio, acidosis metabólica con (AGMA)
- Agonista β
asma, 909–911
EPOC, 918–919
- Agonistas adrenérgicos α , glaucoma, 345
- Agorafobia, 1320, 1322
- Agranulocitosis, fármacos, 1383c–1384c
- Agresivo, linfoma, 420–421
- Agua, necesidades, 46
- Agua caliente, foliculitis por, 572
- Aguda
encefalomiелitis diseminada (ADEM), 1270
insuficiencia renal (AKI), 980
leucemia linfoide/linfoma (ALL), 415c, 417f, 422–423
leucemia mielóide (AML), 403–406
clasificación, 404c–405c
tratamiento, 406, 407f
leucemia promielocítica, 403, 404c
lumbalgia (ALBP), 300c
nefritis intersticial (AIN), 980–981, 982c
neumonía intersticial (AIP), 934
otitis media (AOM), 350
porfiria intermitente (AIP), 1182–1183, 1238
- Aguda, enfermedad por radiación, 205
manifestaciones clínicas, 205–206
tratamiento de las víctimas, 206–207, 206f
- Aguda, síndrome de insuficiencia respiratoria (ARDS), 80–83
definición y etiología, 80

- evolución clínica y fisiopatología, 80–81
- resultados, 82–83
- tratamiento, 81–82, 82f
- Agudo
 - síndrome coronario (ACS), 855, 856f
 - síndrome retroviral, 730, 732–733, 733c
- Agudo, dolor abdominal grave, 242–244
 - diagnóstico, 243
 - estudio, 240
 - tratamiento, 244
- Agujero occipital, lesiones, 1251
- AIC. *Véase* Adulto, conjuntivitis por inclusión (AIC)
- AIN. *Véase* Aguda, nefritis intersticial (AIN)
- AIP. *Véanse* Aguda, porfiria intermitente (AIP); Aguda, neumonía intersticial (AIP)
- Aislamiento, técnicas, 506
- AIVR. *Véase* Acelerado, ritmo idioventricular (AIVR)
- AKI. *Véase* Aguda, insuficiencia renal (AKI)
- Alacrán, picaduras, 150
- Alanina aminotransferasa (ALT), 270, 272c
- Albendazol
 - anquilostoma, 781
 - ascariasis, 781
 - enterobiasis, 783
 - equinocosis, 790
 - strongiloidosis, 782
 - filariosis linfática, 784
 - larva migratoria, 780
 - teniasis *solium* y cisticercosis, 788
 - triquinelosis, 779
- ALBP. *Véase* Aguda, lumbalgia (ALBP)
- Albúmina
 - ascitis, gradiente, suero, 276f
 - concentración sérica, hepatopatía, 273, 273c
 - intravenosa, síndrome hepatorenal, 278
 - orina, 290
- Albuterol
 - anafilaxis, 139
 - COPD, 918–919
 - hiperpotasemia, 18c
 - intoxicación, 166c
- Alcalina
 - diuresis, intoxicación, 179c
 - fosfatasa, 270, 273c, 1028
- Alcalina-encrustada, cistitis, 602
- Álcalis, tratamiento con, nefrolitiasis, 1000c
- Alcalosis, 17
- Alcohol
 - abstinencia, 1337, 1339
 - abuso, 1336
 - dependencia, 1336
- Alcohólica
 - cetoacidosis, 20, 21c
 - hepatopatía, 1053–1054
 - intoxicación, 1337
 - polineuropatía, 1238
- Alcoholismo/consumo de alcohol, 1336–1340, 1346c–1347c
 - consecuencias metabólicas, 1053–1054
 - crónico, 1030
- demenia, 1213, 1214c
- tratamiento
 - abstinencia aguda, 1339
 - farmacológico, 1340
 - prevención de recaídas, 1340
 - recuperación y sobriedad, 1339–1340
- Alefacept
 - artritis psoriásica, 1087
 - psoriasis, 367
- Alemtuzumab, CLL, 419
- Alendronato, osteoporosis, 1169
- Alergia
 - anafilaxis, 138–139
 - hipersensibilidad inmediata, 1061–1066
 - leucocitosis, 386
 - picaduras de insectos, 150–151
- Alérgica, aspergilosis broncopulmonar, 748
- Alexia pura, 336c
- Alfavirus, 725
- Algodón, polvo de, 914
- Alilaminas, infección con dermatofitos, 370
- Alimentario, botulismo de origen, 638
- Alimentos, intoxicación por
 - bacteriana, 536–539, 538f–539f
 - S. aureus*, 587
- ALL. *Véase* Aguda, leucemia linfocítica/linfoma (ALL)
- Almotriptán, migraña, 310c, 312c
- Alodinia, 40, 1241
- Aloinmunización, 52
- Alopecia, fármacos, 398c, 1382c
- Alopurinol
 - CML, 409
 - gota, 1093
 - nefrolitiasis, 1000c
- Alosetrón, síndrome de intestino irritable, 1017c, 1018
- Alprazolam
 - dosis, 1328c
 - intoxicación, 174c
- Alprostadil, inyección, disfunción eréctil, 1150
- Alquilantes, fármacos, efectos tóxicos, 398c
- Alquitrán de carbón, champú, 369
- ALS. *Véase* Amiotrófica, esclerosis lateral (ALS)
- ALT. *Véase* Alanina aminotransferasa (ALT)
- Alteplasa, trastornos trombóticos, 394
- Alturas elevadas, edema cerebral por (HACE), 155–157, 156c
- Alucinaciones
 - fármacos, 1391c
 - hipnagógicas, 341c, 342, 342c
- Alucinógenos, 160c–161c
- Aluminio, fosfato de, fijadores, hiperfosfatemia, 1165
- Alveolar
 - hemorragia, síndromes, 935, 938
 - ventilación, 902
- Alveoloarterial, gradiente de oxígeno, 902

- Alzheimer, enfermedad de (AD), 1213, 1214c,
1215, 1217–1219
diferenciación, principales demencias,
1216c
familiar, 1213
mujer, 1375
- Amantadina
enfermedad de Parkinson, 1227
influenza (gripe), 701, 702c
intoxicación, 168c, 182c–183c
síndrome neuroléptico maligno, 214
- Amarilla, fiebre, 130, 726
vacuna, 1359c
- Amaurosis fugaz, 94, 326
- AmB, leishmaniosis, 773
- Ambrisentan, hipertensión de la arteria pulmo-
nar, 898
- Amebosis, 495c
diarrea, 548–549
- Amenorrea, 1150–1153, 1151f
primaria, 1150
secundaria, 1150
- Amikacina
GNB entéricos, 620
infección por *P. aeruginosa*, 624c
infecciones extraintestinales por *E. coli*, 616
infecciones por
Klebsiella, 618
Proteus, 619
micobacterias no tuberculosas, infecciones, 663
neumonía, 924c, 926c
nocardiosis, 646
- Amilasa, sérica, 1028
- Amilasa urinaria y depuración de creatinina,
relación, 1028
- Amilo, nitrato, inhibición de citocromo oxidasa,
intoxicación, 176c
- Amiloide, angiopatía, 96c
- Amiloidosis, 1102–1104
AA (secundaria), 1103–1104, 1104c
AL (primaria), 983, 983c, 1102–1104,
diagnóstico, 1103, 1104f
disautonomía, 1238
familiar, 1103–1104, 1103f
glomerulopatía, 977c
manifestaciones clínicas, 1103
tratamiento, 1103–1104
- Amilorida
diabetes insípida, 8
edema, 238c
hiperaldosteronismo, 1129
hipertensión, 837c
síndrome de Liddle, 24
- Aminofilina, anafilaxis, 139
- Aminoglucósidos
brucelosis, 629
efectos secundarios, 501c
endocarditis infecciosa, 526c–528c, 528–530
grupo HACEK, 614c
infección por *P. aeruginosa*, 624c–625c
infecciones enterocólicas, 600
infecciones por
Aeromonas, 620
micobacterias no tuberculosas, 663
mecanismo de acción/resistencia, 496, 498c
otitis externa, 359
- Aminoglutetimida, cáncer prostático, 472
- Aminosalicilatos, enfermedades intestinales
inflamatorias, 1013–1015
- 5-aminosalicílico, ácido (5-ASA), enfermedades
intestinales inflamatorias, 1013
- Aminotransferasas, 270, 272c
- Amiodarona
arritmias, 875c
miocardiopatía
dilatada, 825
hipertrofica, 827
taquicardia ventricular, 848
tirototoxicosis provocadas por, 1123
- Amiotrófica, esclerosis lateral (ALS), 1231–1235
familiar, 1231
tratamiento, 1234–1235
- Amitriptilina
características fisiopatológicas, 168c, 172c,
1326c
cefalea tensional, 314
ciguatera, 147
dolor, 44c–45c
neuralgia posherpética, 692
síndrome de intestino irritable, 1017
tratamiento preventivo de la migraña, 313c
- AML. Véase Aguda, leucemia mieloide (AML)
- Amlodipina, hipertensión de la arteria pulmonar,
898
- Amodiaquina, paludismo, 766c
- Amoniaco, sanguíneo, 274
- Amoxapina, 1327c
- Amoxicilina
borreliosis de Lyme, 665–666
carbunco, 195c
erradicación de infección por *H. pylori*, 1008c
exacerbaciones de EPOC, 919
faringitis, 357c
infecciones por neumococo, 582
neumonía, 924c
otitis media, 356c
sinusitis, 356c
- Amoxicilina/clavulanato
infecciones, heridas después de mordeduras de
animales, 141c, 570c
infecciones por *H. influenzae*, 610
M. catarrhalis, 613
neumonía, 924c
nocardiosis, 646
otitis media, 356c
sinusitis, 356c
- Ampicilina
actinomycosis, 648
diverticulitis, 1018
endocarditis infecciosa, 527c, 529
estreptococos, 597
fascitis necrosante, 571c

- grupo HACEK, 614c
- infecciones
- enterocólicas, 599–600
 - extraintestinales por *E. coli*, 616
 - mixtas por anaerobios, 643
 - vías urinarias, 988
- infecciones por
- clostridios, 641c
 - H. influenzae*, 610
 - Klebsiella*, 618
 - Listeria*, 608
 - neumococo, 582
 - M. catarrhalis*, 613
- meningitis bacteriana, 1275c
- neumonía, 924c
- osteomielitis, 578c
- peritonitis, 533
- virus de Epstein-Barr, 696
- Ampicilina-clavulanato, diverticulitis, 1018
- Ampicilina/sulbactam
- celulitis, 570c
 - colecistitis, 1024
 - endocarditis infecciosa, 528c
 - epiglotitis, 362
 - grupo HACEK, 614c
 - infecciones después de mordeduras
 - de animales, 141c, 570c
 - de humanos, 141c - miositis/mionecrosis, 574
 - mordedura de serpientes, 142c
 - neumonía, 926c
- Amrinona, intoxicación
- antagonistas de los conductos de calcio, 170c
 - bloqueadores β , 170c
- AMS. Véase Mal de montaña, agudo (AMS)
- ANA. Véase Antinucleares, anticuerpos (ANA)
- Anaerobias, bacterias, 635
- Anaerobios, infecciones, 635–644
- boca, cabeza y cuello, 642
 - huesos y articulaciones, 643
 - infecciones por clostridios, 635–640, 641c
 - botulismo, 637–639
 - intoxicación por alimentos, 539
 - tétanos, 635–637
 - mixtas, 640–643
 - obtención y transporte de muestras, 492c
 - pélvicas, 642
 - piel y partes blandas, 642
- Anafilaxis, 138–139
- fármacos, 1379c
 - picaduras de himenópteros, 151
 - prevención, 139
- Anagrelida, trombocitosis esencial, 414
- Anakinra, artritis reumatoide, 1074
- Anal, cáncer, 457
- Anales
- condilomas, 1020
 - fisuras, 1020
- Analgesia, 40
- Analgésicos, 43, 44c–45c
- nefropatía por, 982
- Anaplásico, linfoma de células grandes, 416, 417f
- Anaplasmosis, 148
- granulocitotrópica humana, 672c, 677–678
- Anastrozol
- cáncer de mama, 445–446
 - toxicidad/efectos tóxicos, 399c
- ANCA. Véase Antineutrófilos, anticuerpos citoplásmicos (ANCA)
- Ancianos, enfermedades articulares, 297–298
- Ancylostoma braziliense*, 780
- Androgénica, privación, cáncer prostático, 472
- Andrógenos
- deficiencia, 1144–1147
 - exceso, 1154–1156
 - suprarrenales, 1126
 - uso excesivo, 1147
- Anemia, 39, 283–284. Véanse también tipos específicos
- clasificación fisiológica, 285f
 - de enfermedad crónica, 379, 383
 - enfermedad renal, 379c
 - fármacos y, 379–380, 380–381, 382c, 401, 1384c–1385c
 - hipoproliferativa, 284, 377–379, 379c
 - infección por parvovirus, 713
 - inflamación, 379c, 380c
 - microcítica, 378f, 379–380, 380c
 - refractaria, 379–380
 - exceso de blastos, 410c
 - sideroblastos con forma de anillos, 410c
 - tratamiento, 383–384
- Anémonas marinas, lesiones, 145
- Anestésicos
- delirio, 59c
 - locales, 177c, 182c–183c
- Aneurisma. Véanse tipos específicos
- Anfetaminas, intoxicación, 166c, 182c
- Anfotericina B, 744
- aspergilosis, 750c
 - blastomicosis, 757
 - candidosis, 253, 747
 - coccidioidomicosis, 756
 - criptococosis, 751
 - esporotricosis, 758
 - fusariosis, 759
 - histoplasmosis, 755c
 - infección por *Malassezia*, 757
 - leishmaniosis, 773
 - mucormicosis, 753
 - neutropenia y fiebre en pacientes con cáncer, 137
 - paracoccidioidomicosis, 758
 - peniciliosis, 758
 - scedosporiosis, 759
- Angina de pecho, 224, 858–864
- estable crónica, 858
 - fármacos, 1385c
 - inestable, 855–858
 - recurrente, 854, 860

- Angina de pecho (*cont.*)
tratamiento
revascularización mecánica, 863, 863c
supresión a largo plazo, 861–862
variante de Prinzmetal, 864
- Angiodisplasia, 264, 266
colónica, 1020
- Angioedema, 235, 1062–1063
clasificación, 1062, 1062c
fármacos, 1379c
tratamiento, 1063
- Angiografía, hepatobiliares, 275
- Angioma senil, 364f
- Angiotensina, antagonistas de los receptores de (ARB)
angina inestable, 857–858
estenosis de la arteria renal, 992
glomeruloesclerosis, 974
hipertensión, 836, 837c, 839, 840c, 841, 962
infarto miocárdico, 848, 850, 857–858
prevención secundaria, 854
insuficiencia cardiaca, 881c, 882–883, 882c
miocardiopatía dilatada, 825
nefropatía diabética, 975
síndrome metabólico, 843
- Angiotensina, inhibidores de la enzima convertidora de (ACE)
angina inestable, 857–858
enfermedad coronaria, 862
esclerosis sistémica, 1075
estenosis de la arteria renal, 992
glomeruloesclerosis focal, 974
glomerulonefritis, 974
hipertensión, 836, 838c, 839, 840c, 841, 962
infarto miocárdico, 848, 850, 857–858
prevención secundaria, 854
insuficiencia
aórtica, 821
cardiaca, 880–883, 881c, 882c, 885
miocardiopatía dilatada, 825
nefropatía diabética, 975
síndrome metabólico, 843
- Anidulafungina, 745
- Anilina, 177c
- Animal, mordedura de, 570c, 572
- Aniónico, desequilibrio, 19–20, 21c, 25
cálculo, 22
- Aniónico-desequilibrio, acidosis metabólica con (AGMA), inductores, 160c–161c
intoxicaciones, 178c–179c
- Anisocitosis, 375
- Anistreplasa, fenómenos trombóticos, 394
- Ann Arbor, sistema de estadificación, enfermedad de Hodgkin, 427, 427c
- Anogenitales, verrugas, 568–569, 1020
- Anómica, 336c
- Anorexia, 61c
nerviosa, 220, 1333–1335, 1334c, 1335f
- Anorrectal, gonorrea, 559
- Anorrectales, enfermedades, 1020
- Anosagnosia, 93–94
- Anosmia, 1222
- Anquilosante, espondilitis, 900c, 1082–1085
diagnóstico, 1083, 1084c, 1085c
tratamiento, 1083–1084
- Anquilostoma, infección, 1360
- Ansiedad, 319
trastornos, 1320–1321
- Ansiolíticos, 1325, 1328c, 1329
delirio, 59c
disnea, 58c
- Antagonistas adrenérgicos α , trastornos vasoespásticos, 892
- Antebrazo, músculo, innervación, 1190c–1191c
- Anterior, neuropatía óptica isquémica (AION), 325f, 327
- Antiácidos
esclerosis sistémica, 1075
gastropatías erosivas, 1009
indigestión, 247
úlceras pépticas, 1006–1007
- Antiarrítmicos, 874c–876c, 877
dolor, 43, 44c–45c
intoxicaciones, 182c–183c
miocardiopatía dilatada, 825
hipertrófica, 827
selección, 878f
taquiarritmias, 877
- Antibacteriana, resistencia, mecanismos, 497c–499c, 499–500
- Antibacteriano, tratamiento, 496–505
abscesos
intraabdominales, 534–536
pulmonares, 928–929
bronquiectasias, 928
campilobacteriosis, 546
cólera, 540
corazón pulmonar, 886
efectos secundarios, 501c–502c, 504–505
elección de fármacos antibacterianos, 504
endocarditis infecciosa, 524, 526c–528c, 528–532, 531c
enfermedad diverticular, 1018
epididimitis, 553
farmacocinética, 500
HSCT, 516
infección *Clostridium difficile*, 550–551
insuficiencia renal aguda, 959
interacciones de fármacos, 503c–504c, 505
mecanismo de acción de los fármacos, 496, 497c–499c, 499
pacientes con neutropenia febril, 514, 515f
pancreatitis, 1028–1029
peritonitis, 533–534
principios, 500, 502, 504
pruebas de susceptibilidad, 487
receptores de un trasplante, 518, 520
salmonelosis, 545
seudoobstrucción intestinal, 1019
shigellosis, 547–548
síndrome de intestino irritable, 1017

- toxicidad, 399c
- uretritis en varones, 552
- Anticipadas, instrucciones, 55
- Anticoagulantes
 - angina inestable, 857
 - apoplejía, 99
 - miocardiopatía
 - dilatada, 825
 - restrictiva, 826
 - trastornos trombóticos, 392–394, 393c
 - tromboembolia pulmonar, 932–933
 - tromboembolias venosas, 932
 - trombosis venosa profunda, 932–933
- Anticolinérgicos
 - asma, 909–911
 - disonía, 333
 - enfermedad
 - de Parkinson, 1227
 - diverticular, 1018
 - EPOC, 918–919
 - glaucoma, 347
 - intoxicaciones, 160c–161c, 168c
 - náusea y vómito, 246
 - síndrome de intestino irritable,
 - 1017–1018
 - vértigo, 323c
- Anticolinesterasa
 - intoxicaciones, 172c
 - miastenia grave, 1303
- Anticoncepción, 1157–1158
- Anticonceptivos orales, 1157
- Anticonvulsivos
 - dolor, 43, 44c–45c
 - estado epiléptico, 117f, 118
 - hemorragia subaracnoidea, 104
 - intoxicación, 173c
 - migraña, prevención, 313c
 - polineuropatía, 1296
 - trastorno de ansiedad generalizada, 1321
 - tumor cerebral, 1257
- Anticuerpos antimembrana basal del glomérulo (anti-GBM), 971–972
- Anticuerpos contra antígenos polisacáridos, deficiencia selectiva, 1070
- Antidepresivos, 1325
 - depresión, 1317
 - dolor, 42–43, 44c–45c
 - enfermedad de Alzheimer, 1219
 - fibromialgia, 1098
 - intoxicación, 168c, 180c
 - PTSD, 1322
 - síndrome
 - fatiga crónica, 217–218
 - intestino irritable, 1017, 1017c
 - síndromes de abstinencia, 1325
 - somnolencia diurna, 341
 - suspensión del tabaquismo, 1372
 - trastorno de pánico, 1320
- Antidiurética, hormona (ADH), 1113
- Antídotos, 163
- Antiepilépticos, 1205c–1212c
- Antifosfolípidos, anticuerpos, síndrome (APS), 1077
- Antigénica, variación, 700
- periódica, 700
- Antígenos virales, detección, 487
- Antihipertensor
 - disección de la aorta, 889
 - hipertensión, 841
 - nefropatía, 962
 - síndrome metabólico, 843
- Antihistamínicos
 - antiveneno, 144
 - eritema multiforme, 372
 - intoxicación, 168c, 180c, 182c–183c
 - por escórbridos, 148
 - mastocitosis sistémica, 1065
 - náusea y vómito, 246
 - picaduras de himenópteros, 151
 - pitiriasis rosada, 367
 - rinitis alérgica, 1064
 - síndrome de fatiga crónica, 217
 - tos, 232
 - tumor carcinoide, 458
 - urticaria/angioedema, 1063
 - vértigo, 323c
- Antiinflamatorios no esteroideos, fármacos (NSAID)
 - artritis
 - enteropática, 1096
 - psoriásica, 1088
 - reactiva, 1088
 - reumatoide, 1074
 - bursitis, 1099
 - capsulitis adhesiva, 1099
 - cefalea tensional, 314
 - colecistitis, 1024
 - diabetes insípida, 8
 - dolor, 42–43, 44c–45c
 - cuello y hombro, 306
 - pélvico, 1154
 - eritema
 - multiforme, 372
 - nudoso, 372
 - espondilitis anquilosante, 1083
 - fibromialgia, 1098
 - fiebre, 211
 - gota, 1093
 - inflamación ocular, 345
 - lumbalgia, 303
 - mastocitosis sistémica, 1065
 - migraña, 309, 310c, 312c
 - osteoartritis, 1091
 - osteonecrosis, 1098
 - pericarditis, 831
 - pólipos de colon, 452
 - prevención de cáncer de colon, 1369–1370
 - seudogota, 1095
 - síndrome de fatiga crónica, 217
 - SLE, 1072
 - tendinitis, 1099
 - tirototoxicosis, 1122

- Antileucotrienos, asma, 910
- Anti-LKM, anticuerpos, 1050
- Antimetabolitos
 - mecanismo, 496
 - toxicidad, 398c
- Antimicóticos, 744–745
 - fármacos, 744
- Antimonio, compuestos, leishmaniosis, 772–773
- Antineuronales, anticuerpos, paraneoplásicos,
 - 482c, 483c, 484
- Antineutrófilos, anticuerpos citoplásmicos (ANCA), 1079
 - glomerulonefritis, 971
- Antinucleares, anticuerpos (ANA), 896, 936
- Antipiréticos, 211
- Antiplaquetarios
 - apoplejía, 99
 - tratamiento, 102
 - glomerulonefritis membranoproliferativa, 975
 - infarto al miocardio, 848
 - prevención secundaria, 854
 - trastornos trombóticos, 392
- Antiprotazoarios
 - ciclosporiasis, 544
 - cistosisporiasis, 543
 - criptosporidiosis, 543
 - giardiasis, 542
- Antipsicóticos, 1329, 1330c–1331c
 - alcaloides de ergotamina, 166c
 - enfermedad de Alzheimer, 1219
 - esquizofrenia, 1319
 - intoxicación, 168c, 180c, 182c–183c
 - primera generación, 1329, 1330c
 - segunda generación, 1329, 1331c
 - trastorno bipolar, 1319
- Antirretroviral, tratamiento, 734, 740–742
 - análogos de
 - nucleósidos, 740–741
 - nucleótidos, 740–741
 - inhibidor de la penetración, 739c, 740
 - inhibidores
 - integrasa, 739c, 740
 - proteasa, 738c–739c, 740–741
 - transcriptasa inversa, 735c–737c, 740–741
 - iniciar, 732
 - pruebas de resistencia, 732
 - selección, 740–742
- Antirreumáticos modificadores de enfermedad,
 - fármacos (DMARD), artritis reumatoide, 1074
- Antisocial, personalidad, trastorno, 1324
- Antitetánico
 - inmunoglobulínico, 636
 - refuerzo, 143
- Antitumócito, globulina, anemia aplásica, 384
- Antitoxina
 - botulismo, 638
 - difteria, 601
 - tétanos, 636
- Antitripsina α_1 , deficiencia, 917
- Antitrombóticos
 - angina inestable, 855
 - infarto al miocardio, 855
 - síndrome por anticuerpos antifosfolípidicos, 1077
- Antiveneno, mordeduras de víboras, 143–144
- Antivirales
 - hepatitis viral, 1037
 - HSCT, 517
 - queratitis herpética, 345
 - receptores de un trasplante, 518, 520–521
 - vasculitis, 1080
- Antrectomía, 1008c
- Anular, lesión, 363
- Anuria, 288
- AOM. Véase Serosa, otitis media (SOM)
- Aorta
 - abdominal, obstructiva, 890
 - coartación, 814, 834–835
 - enfermedades, 887–890
 - ecocardiografía, 807, 809c
- Aórtica
 - disección, 887–889, 889c
 - clasificación, 887–888, 888f
 - dolor torácico, 223f, 225
 - estenosis (AS), 798c, 819–821
 - ecocardiografía, 820
 - tratamiento, 820–821, 820f
 - insuficiencia (AR), 798c, 821
 - ecocardiografía, 821
- Aórtico, aneurisma, 887
- Aortografía, 887, 889
- Aparato reproductor, infecciones, 551
 - cervicitis mucopurulenta, 554, 559
 - chancroide, 557c, 567
 - donovanosis, 557c, 567–568
 - enfermedad inflamatoria pélvica, 555–556
 - epididimitis, 552–553
 - gonorrea, 552–556, 558–559, 560c–561c, 574–576
 - herpes genital, 553–554, 556, 557c, 558, 566–567
 - HPV, infección, 568–569
 - infección por
 - clamidias, 552–556, 561–562
 - micoplasmas, 552, 562
 - infecciones vulvovaginales, 553–554
 - proctitis, proctocolitis, enterocolitis y enteritis, 558
 - sífilis, 557c, 558, 562–566, 565c
 - úlceras en genitales, lesiones, 556, 557c
 - uretritis
 - mujeres, 553, 559
 - varones, 552, 559
- Aparato reproductor, trastornos
 - femenino, 1150–1159
 - masculino, 1144–1150
- Apixaban, trastornos trombóticos, 393
- Aplásica
 - anemia, 378, 388
 - crisis, infección por parvovirus, 713

- Apnea, 947
 - paciente en días y horas finales, 62c
- Apnea del sueño, 338, 340, 947–948
 - central, 340, 948
 - mixta, 340
 - obstructiva, 340, 341c, 947–948
- Apnea/hipopnea obstructiva del sueño, síndrome (OSAHS), 947–948
- Apo B-100, defecto familiar, 1172, 1173c
- Apo CII, deficiencia, 1173c, 1178
- Apomorfina, enfermedad de Parkinson, 1226c
- Apoplejía, 93–102
 - causas, 99–101
 - embólica, prevención, 102
 - factores de riesgo, 101, 101c
 - fármaco, 1390c
 - fisiopatología, 93
 - hemorragia, 93, 95
 - isquémica, 93–94
 - causas, 99–101, 100c
 - tratamiento, 96–99, 98c
 - localización anatómica, 94c–95c
 - pequeños vasos, 93, 95
 - prevención, 101–102, 102c
 - tratamiento, 95–98, 97f
- Apraxia, 331
- Aprepitant, náusea y vómito, 56, 246, 401
- APS. Véase Antifosfolípidicos, anticuerpos, síndrome (APS)
- AR. Véase Aórtica, insuficiencia (AR)
- Arácnidos, picaduras de, 148–149
- Aracnoiditis, lumbal, dolor, 302
- Araña reclusa, mordeduras de, 148–149
- ARB. Véase Angiotensina, antagonistas de los receptores de (ARB)
- Arbovirus, 722, 723c–724c
- Arcanobacterium haemolyticum*, 603
- ARDS. Véase Aguda, síndrome de insuficiencia respiratoria (ARDS)
- Argatroban
 - inducida por heparina, trombocitopenia, 390
 - trastornos trombóticos, 392
- Argentina, fiebre hemorrágica, 725
- Arginina vasopresina (AVP), 3, 1113
- Aripiprazol, esquizofrenia, 1319
- Aromatasa, inhibidor de, cáncer de mama, 443, 446
- Arritmia
 - bradiarritmias, 864–867
 - fármacos, 1385c
 - infarto al miocardio, 1385c
 - magnesio sérico, 848
 - síncope, 316, 319c
 - taquiarritmias, 867–879
- Arsénico
 - intoxicación, 184c
 - trióxido, AML, 406
- Artemeter, paludismo, 767c
- Artemeter-lumefantrina, paludismo, 766c
- Artemisinina, derivados, paludismo, 765, 766c
- Arteria pulmonar
 - catéteres en, 38–39
 - presión media normal de (PAP), 901
- Arterial, embolia, 891
- Arterioesclerosis, periférica, 890–891
- Arteriografía
 - angiodisplasia colónica, 1020
 - coronaria, 857, 859–860
 - mesentérica, 264
- Arteriovenosa
 - fístula, dural, 96c
 - malformación, 1256f
 - hemorragia intracraneal, 96c
 - hemorragia subaracnoidea, 103
- Arteritis, 1078–1079
- Artesunato, paludismo, 128c, 765, 766c–767c
- Articulación
 - músculos, innervación, 1190c–1191c
 - reemplazo quirúrgico, 1091
 - osteonecrosis, 1098
- Articulación, infección
 - anaerobios, 643
 - artritis, 574–576, 586, 592
 - osteomielitis, 576, 579–580
 - Klebsiella*, 618
 - microbiología, 576, 577c
 - S. aureus*, 585–586, 592
 - tratamiento, 578c–579c, 579–580
 - P. aeruginosa*, 621, 624c
 - tuberculosis, 651
- Articulaciones, dolor, 294
 - anamnesis, 294
 - ancianos, 297–298
 - estudios de laboratorio, 297
 - exploración física, 295
 - imagenología diagnóstica, 297
 - valoración, 294, 295f
- Artritis. Véanse también tipos específicos
 - aguda, 1092
 - borreliosis de Lyme, 663, 665
 - crónica, 1092
 - exantema, alfavirus, 725
 - gonocócica, 559, 574–576
 - infección, 574–576, 586
 - mutilante, 1086
 - S. aureus*, 586, 592
- Artropatía
 - crónica, 1094
 - neuropática, 1097
- Artropodos
 - ectoparásitos, 791–792
 - picaduras o mordeduras, 148–149
 - virus, 720–727, 723c–724c
- Artroscópico, lavado, osteoartritis, 1091
- AS. Véase Aórtica, estenosis (AS)
- 5-ASA. Véase 5-Aminosalicílico, ácido (5-ASA)
- Asbesto, enfermedades relacionadas, 912–913
- Asbestosis, 900c, 912–913
- Ascariidiosis, 780–781
- Ascitis, 235–236, 275–278
- cirrótica, 276f, 277

- Ascitis (*cont.*)
 complicaciones, 277–278
 gradiente de albúmina entre el suero y líquido de ascitis, 276f
 líquido, 276f
 pancreática, 1030
 paracentesis, 34–35
 peritonitis bacteriana primaria, 532
 quillosa, 276
 refractaria/resistente, 277
- ASD. Véase Interauricular, comunicación (ASD)
- Asenapina, 1331c
- Asfixiantes, intoxicación, 160c–161c, 176c
- Asintomática, bacteriuria (ABU), 986–989
- Asistólica, 68, 68f
- Asma, 900c, 907–911
 crónica, 909–910
 disnea, 226–227
 exacerbaciones, 911
 grandes altitudes, 158
 intrínseca, 907
 laboral, 907, 912–914
 pruebas de función pulmonar, 908
 tos, 231–232
 trastorno de somnolencia, 340, 341c
 tratamiento, 909–910, 910f
 tratamientos reguladores, 909–911
 valoración clínica, 907–908
- L-asparaginasa, leucemia linfoblástica, linfoma, 423
- Aspartato aminotransferasa (AST), 270, 272c, 1028
- Aspergiloma, 748, 750c
- Aspergilosis, 747–749, 750c
 broncopulmonar alérgica, 748
 diseminada, 748
 pulmonar, 748, 750c
 sinusitis, 748
 tratamiento, 749, 750c
- Aspirado, obtención y transporte de muestras, 489c–491c
- AST. Véase Aspartato aminotransferasa (AST)
- Asterixis, 335
- Astrocitos, 1258
- Ataxia, 1227–1231
 aguda, 1229c
 crónica, 1229c
 estudio, 1228, 1229c
 hereditaria, 1228
 subaguda, 1229c
- Ataxia-telangiectasia, 1069
- Atazanavir, VIH/sida, 738c
- Atención del paciente hospitalizado, 1
- Atención hospitalaria, infecciones relacionadas, 505–510
 endocarditis, 522–523
 infecciones nosocomiales y relacionadas con dispositivos, 506–509, 507c
 prevención, 505–506, 507c
 problemas epidemiológicos y nuevos, 509–510
- Atenolol
 hipertensión, 837c
 intoxicación, 170c
 síncope, 320
 tirotoxicosis, 1120
- Ateroembolia, 891
 renal, 991–992
- Atherosclerótica
C. pneumoniae, 684
 factores de riesgo, 1362–1364, 1362c
 prevención de las complicaciones, 1179–1180
- Atetosis, 333–334
- ATL. Véase Adultos, leucemia/linfoma de linfocitos T (ATL)
- Atorvastatina
 angina inestable, 856
 hiperlipidemia, 1177c
 infarto al miocardio, 857
 prevención secundaria, 854
- Atovacuona
 babesiosis, 126c, 771
 glomerulonefritis relacionada con ANCA, 972
 infecciones por *Pneumocystis*, 761, 761c, 762c
 toxoplasmosis, 777
- Atovacuona-proguanilo, paludismo, 766c
- Atracones, 1333
- Atrofia (epidérmica), 366c
- Atrófica, acrodermatitis crónica, 665
- Atropina
 bloqueador β , 170c
 bradicardia, 846
 colinérgicos, 172c
 conductos de calcio, 170c
 enfermedades intestinales inflamatorias, 1013
 exposición, 201, 203c
 glucósidos cardíacos, 171c
 intoxicaciones, 168c
 simpaticomiméticos, 169c
- Audiológica, valoración, 349–350
- AUDIT. Véase Prueba de identificación de trastornos por consumo de alcohol (AUDIT)
- Auditivo, auxiliar, 349–350, 352–353
- Auer, bastones, 376
- Auricular
 aleteo, 868f, 870c
 fibrilación, 868f, 870c
 apoplejía, 101c
 crónica, 877
 proflaxis antitrombótica, 102c
 taquicardia, 869c
 con bloqueo, 868f
 multifocal, 870c
- Auriculares, extrasístoles, 869c
- Auriculoventricular, bloqueo, 865–867
 causas, 865c
 fármacos, 1385c
 primer grado, 866, 866f

- segundo grado
 - Mobitz I, 866
 - Mobitz II, 866
 - tercer grado (completo), 866f, 867
 - Auscultación, 796–798
 - Autoanticuerpos, 54
 - Autoinmunitaria
 - hemólisis, 384
 - neuropatía autónoma, 1241
 - Autoinmunitarias, enfermedades
 - leucopenia, 386
 - mujeres, 1376
 - trombocitopenia, 389
 - Autóloga, transfusión, 52
 - Automático, desfibrilador externo (AED), 66
 - Autónomo, sistema nervioso (SNA)
 - activación, 1237c
 - anatomía, 1236f
 - enfermedad, 1235–1243
 - afectación de la médula espinal, 1240c
 - afectación del cerebro, 1239c–1240c
 - autoinmunitaria, 1241
 - clasificación, 1239c–1241c
 - estudio, 1237–1238
 - fármacos, 1237
 - tratamiento, 1242, 1243c
 - pruebas de la función, 1238
 - Autosómica dominante, enfermedad renal poliquística (ADPKD), 984–985
 - AV, bloqueo. *Véase* Auriculoventricular, bloqueo
 - Avascular, necrosis, 1098
 - AVP. *Véase* Arginina vasopresina (AVP)
 - Axilar, ganglio linfático, carcinoma, 476
 - 5-Azacitidina, síndromes mielodisplásicos, 412
 - Azatioprina
 - artritis reactiva, 1088
 - enfermedad intestinal inflamatoria, 1015
 - esclerosis múltiple, 1269
 - glomerulonefritis relacionada con ANCA, 972
 - hepatitis autoinmunitaria, 1050–1051
 - inmunodepresión, trasplante renal, 967
 - miastenia grave, 1305
 - miopatías inflamatorias, 1312
 - polineuropatías, 1298
 - SLE, 1072
 - toxicidad, 398c
 - vasculitis, 1082
 - Azelastina, rinitis alérgica, 1064
 - Azitromicina
 - babesiosis, 126c, 771
 - campilobacteriosis, 546
 - chancroide, 567
 - cólera, 540
 - conjuntivitis por inclusión del adulto, 683
 - diarrea, 1360
 - donovanosis, 567
 - gonocócicas, 560c
 - infecciones por
 - Bartonella*, 633c
 - C. pneumoniae*, 684
 - H. influenzae*, 610
 - Legionella*, 626
 - M. pneumoniae*, 681
 - meningococo, tratamiento, 1275
 - micobacterias no tuberculosas, 663
 - neumococo, 582
 - leptospirosis, 668
 - M. catarrhalis*, 613
 - neumonía, 924c
 - otitis media, 356c
 - pertussis, 611
 - salmonelosis, 545
 - shigellosis, 547
 - tifus epidémico, 676
 - uretritis, 552
 - Azólicos, 744–745
 - candidosis, 371, 747
 - scedosporiosis, 759
 - AZT. *Véase* Zidovudina (AZT, azidotimidina)
 - Aztreonam, septicemia y estado de choque séptico, 77c
 - Azufre
 - gránulos de, 647–648
 - mostaza de, 200–201
 - Azul de metileno, metahemoglobina, 177c
- B**
- B, células, 278
 - síndromes por deficiencia, 1067
 - Babesiosis, 126c, 130, 148, 495c, 765, 771
 - Babinski, signo, 329c
 - Bacilar
 - angiomatosis, 570c
 - Bartonella*, 633c, 634
 - peliosis, 633c, 634
 - Bacillus anthracis*. *Véase* Carbunco
 - Bacillus cereus*, 536–537
 - Bacilo Calmette-Guérin (BCG), 656
 - instalación intravesical, 461
 - Bacitracina, mecanismos/resistencia, 497c
 - Baclofeno
 - distonía, 333
 - esclerosis múltiple, 1270
 - intoxicación, 175c
 - Bacteriana
 - intoxicación por alimentos, 536–539, 538f–539f
 - vaginosis, 553–554
 - Bacteriana, infección
 - diagnóstico, 485, 487, 494
 - cultivo, 487, 488c–493c
 - detección antígenos, 487
 - microscópica, 485
 - serología, 487
 - sondas de ácidos nucleicos, 487
 - HSCT, 516
 - linfadenopatía, 279c
 - meningitis crónica, 1285c–1286c
 - Bacteriemia
 - clostridios, 639
 - E. coli*, 616
 - estreptocócica, 596, 598
 - Klebsiella*, 618

- Bacteriemia (*cont.*)
 listeriosis, 607–608
P. aeruginosa, 621, 624c
S. aureus, 586
- Bacteriuria, asintomática, 986–989
- Bacteroides fragilis*, 642
- BAER. Véase Tallo encefálico, respuestas auditivas evocadas del (BAER)
- Bagre, intoxicación, 145
- Bajo peso molecular, heparina de (LMWH)
 angina inestable, 859
 infarto al miocardio, 848, 857
 trastornos trombóticos, 392, 393c
 trastornos venosos, 893
 preventivo, tratamiento, 894
 tromboembolia venosa, 932
 trombosis venosa profunda, prevención, 893–894
- BAL. Véase Broncoalveolar, lavado (BAL)
- Balcánica, nefropatía endémica (BEN), 982
- Barbitúrico, coma, 107c
- Barbitúricos
 intoxicación, 174c
 con isoniazida, 180c
 sedantes-hipnóticos, 173c
- Bariátrica, cirugía, 1136, 1136f
- síndrome metabólico, 843
- Bario
 contraste, estudios radiográficos, 257
 enema
 contraste con aire, 454, 456
 poliposis colónica, 452
 radiografía de tubo digestivo, hemorragia, 264
 trago, 249, 251, 448–449
- Barotrauma, 86
- Barrett, esófago, 247, 447
- Bartonella*, infecciones, 632–635
 angiomatosis bacilar, 633c, 634
 bartonellosis, 633c, 634–635
 endocarditis, 633c, 634
 enfermedad por arañazo de gato, 632, 635
 fiebre quintana, 633c, 634
 peliosis bacilar, 633c, 634
- Bartelosis, 633c, 634–635
- Bartter, síndrome, 953
- Basal, gasto energético (BEE), 46, 46f
- Básica, reanimación cardiovascular (BLS), 66–68, 66f
- Basofilia, 386
- Basofílico, punteado, 375
- BCC. Véase Células basales, carcinoma (BCC)
- BCG. Véase Bacilo Calmette-Guérin (BCG)
- Beclometasona, rinitis alérgica, 1064
- Behçet, síndrome, 1079
 meningitis crónica, 1291c
- Belimumab*, SLE, 1072
- Bell, parálisis, 686, 1246
- Belladona, alcaloides, intoxicación, 168c
- Belsey, técnica, 247
- BEN. Véase Balcánica, nefropatía endémica (BEN)
- Benceno, derivados, 1037
- Bendamustina, toxicidad, 398c
- Benigno, vértigo postural paroxístico (BPPV), 322, 322c, 323c, 324
- Benserazida/levodopa, enfermedad de Parkinson, 1226c
- Bentiromida, pruebas, 257, 1031
- Benzantina, penicilina
 difteria, 602
 faringitis, 357c
 infecciones por estreptococos, 594c
 profilaxis contra la fiebre reumática, 816
 sífilis, 565c
 treponematoses endémicas, 667
- Benznidazol, enfermedad de Chagas, 774
- Benzodiazepinas, 1325
 abstinencia de alcohol, 1339
 dosis, acción, 1328c
 fibromialgia, 1098
 intoxicación, 174c
 sedantes-hipnóticos, 173c
 simpaticomiméticos, 166c
 tétanos, 636
 trastorno
 ansiedad generalizada, 1321
 pánico, 1320
 trastornos del sueño, 337–339
 vértigo, 323c
- Benzofilo, peróxido de, acné, 371
- Benzonato, tos, 232
- Benzotropina, reacciones extrapiramidales, 180c
- Beriliosis, 913–914
- Betametasona, 1131c
- Betanecol, intoxicación, 173c
- Bevacizumab
 cáncer colorrectal, 456
 cáncer renal, 462
 toxicidad, 400c
- Bexaroteno, toxicidad, 399c
- BFM, régimen, leucemia/linfoma de Burkitt, 423
- Bicarbonato
 acidosis metabólica, 22–23, 72
 acidosis tubular renal, 985–986
 retención renal, 23
 síndrome por lisis tumoral, 137
- Bicarbonato de sodio
 acidosis metabólica, 22–23
 antidepresivos, intoxicación, 179c
 antipsicóticos, intoxicación, 169c
 hierro, intoxicación, 178c
 inductores de AGMA, intoxicación, 178c
 intoxicación, 190
 metanol, intoxicación por, 179c
 salicilato, intoxicación por, 179c
 sustancias activas en la membrana, intoxicación, 182c–183c
- Bicloroacético, ácido, virus papiloma humano (HPV), 568
- Bicúspide, válvula aórtica, congénita, 814
- Bisfosfonatos
 actinomicosis, 646–647

- cáncer de mama, 446
- cirrosis biliar primaria, 1055
- hipercalcemia, 479
- osteoporosis, 1169–1170
- Biguanida, diabetes mellitus, 1142c
- Bilastina, rinitis alérgica, 1064
- Biliar
 - cólico, 1023
 - enfermedad, infecciones, paciente con cáncer, 512c
- Biliares
 - sales, deficiencia, 260c
 - vías, valoración diagnóstica, 1022c
- Bilirrubina sérica, 1028
- fracción conjugada (directa), 267, 267c, 269
- fracciones indirectas, 272c
- Binswanger, enfermedad. *Véase* Sustancia blanca, enfermedad difusa
- Biopsia. *Véanse también órganos específicos*
 - colección y transporte, 491c
 - médula ósea, 376–377
- Bioterrorismo, 191–207
 - microbiano, 191–200, 510
 - químico, 200–202
 - radiación, 204–207
- Bioterroristas, ataques, armas, botulismo, 638
- Bipolar, trastorno, 1317–1319
- Bisacodilo, estreñimiento, 56c
- Bisinosis, 914
- Bismuto, subsalicilato de
 - diarrea, 1360
 - erradicación de infección por *H. pylori*, 1008c
- Bisoprolol, insuficiencia cardíaca, 882c
- Bivalirudina
 - angina inestable, 857
 - infarto al miocardio, 855
- Blastomycosis, 756–757
- Blefarokonjuntivitis, 344–345
- Blefaroespasma, 1247
- Bleomicina
 - cáncer testicular, 463
 - toxicidad, 399c
 - tumor de células germinales, 476
- Bloqueadores, 207
- Bloqueadores beta
 - angina inestable, 857–858
 - arritmias supraventriculares, 849
 - bocio multinodular tóxico, 1124
 - disección de la aorta, 889, 889c
 - estenosis mitral, 816
 - fibrilación auricular, 877
 - glaucoma, 345
 - hipertensión, 836, 837c, 840c
 - infarto al miocardio, 857–858
 - prevención secundaria, 854
 - insuficiencia cardíaca, 880, 881c, 882c, 883, 885
 - intoxicación, 170c, 182c–183c
 - miocardiopatía dilatada, 825
 - miocardiopatía hipertrófica, 827
 - preventivos para migraña, 313c
 - prolapso de la válvula mitral, 819
 - síndrome de Wolff-Parkinson-White, 877
 - taquicardia sinusal, 849
 - tirototoxicosis, 1121–1123
 - varices esofagagástricas, 1058
- BLS. *Véase* Básica, reanimación cardiovascular (BLS)
- BMI. *Véase* Índice de masa corporal (BMI)
- BNP. *Véase* Cerebral, péptido natriurético (BNP)
- Bocio, 1117, 1123
 - multinodular tóxico, 1120, 1124
 - no tóxico, 1123–1124
- Bolivia, fiebre hemorrágica, 725
- BOOP. *Véase* Bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BOOP)
- Bordetella*, infecciones por. *Véase* Tos ferina
- Bordetella pertussis*. *Véase* Tos ferina
- Bornholm, enfermedad, 716
- Borrelia burgdorferi*. *Véase* Lyme, borreliosis de
- Borrelia recurrentis*, 668–669
- Bortezomib
 - mieloma múltiple, 424
 - toxicidad, 400c
- Bosentán
 - esclerosis sistémica, 1075
 - hipertensión pulmonar, 898
- Botulínica, toxina
 - acalasia, 251
 - arma biológica, 197c, 199
 - distonía, 333
 - espasmo hemifacial o blefaroespasma, 1246
 - fisuras anales, 1020
- Botulismo, 637–639, 1241
 - arma en ataques bioterroristas, 638
 - tratamiento, 197c
- Bowen, enfermedad, 431
- BPPV. *Véase* Benigno, vértigo postural paroxístico (BPPV)
- Bradiarritmias, 864–867
 - infarto al miocardio, 849
 - tratamiento, 67, 67f
- Bradicardia, 864
- Bradikinesia, 331, 332
- Braquial
 - neuritis, aguda, 306
 - plexo, lesión, 306
- Brasil, fiebre hemorrágica, 725
- BRCA, gen, 441, 447, 465, 1369
- Brenner, tumor, 465
- Brentuximab vedotin, toxicidad, 400c
- Brill-Zinsser, enfermedad, 675
- Broca, afasia de, 336, 336c
- Bromocriptina
 - acromegalia, 1110
 - hiperprolactinemia, 1109
 - intoxicación, 166c
 - síndrome neuroepiléptico maligno, 213
- Broncoalveolar, lavado (BAL), 905

- Broncodilatadores
asma, 909–910
bronquiectasias, 928
corazón pulmonar, 886
EPOC, 918–919
intoxicación, 166c
- Broncoscopia, 233, 234f, 905–906, 936
- Bronquial, aspiración, 489c
- Bronquiectasias, 900c, 925–928
- Bronquiolitis, 900c
respiratoria, 936–937
virus sincitial respiratorio humano, 705
- Bronquiolitis obliterante con neumonía organiza-
tiva (BOOP), 935
- Bronquitis, 900c
hemoptisis, 233
- Brown-Séquard, lesión, 330c, 1251
- Brucelosis, 627–629, 628c
tuberculosis, 628, 628c
- Brucelosis vs tuberculosis, imágenes radiológicas
de la columna, 628c
- Brugada, síndrome, 867
- Brugia*, infección. Véase Filariosis, linfática
- Bruton, gen de la tirosina cinasa de, 1069
- Bubónica, peste, 631
- Bucal
enfermedad
actinomicosis, 646
cáncer bucal, 432
desnutrición, 48
fármaco, 1387c–1388c
infecciones, 360–361
anaerobios, 642
leucoplaquia vellosa, 697, 699
- Bucofaciales, infección por HSV, 685–686, 689c–
690c
- Bucofaringe, cáncer, 432
- Budd-Chiari, síndrome, 276, 276f
- Búho, pestaño, signo, 134
- Bulimia nerviosa, 1333–1336, 1335c, 1335f
- Bumetanida
edema, 238c
hipertensión, 841
insuficiencia cardiaca, 882c
- BUN. Véase Sanguíneo, nitrógeno ureico (BUN)
- Buprenorfina
abuso de narcóticos, 1340
mantenimiento opioide, 1342
- Bupropión, 1325
dosis y efectos secundarios, 1327c
síncope, 320
suspensión del tabaquismo, 1372
- Burkholderia cepacia*, 622–623, 625c
- Burkholderia mallei*, 623
- Burkholderia pseudomallei*, 623
- Burkitt, linfoma de, 416, 417f, 423, 697, 698c
- Bursitis, 1099
- Buspirona, 1329
dosis, acción, 1328c
trastorno de ansiedad generalizada, 1321
- Busulfán, 398c
- Butalbarbital, intoxicación, 174c
- Butorfanol
dolor, 44c–45c
migraña, 311c
- C
- Cabazitaxel
cáncer prostático, 472
efectos tóxicos, 398c
- Cabergolina
acromegalia, 1110
hiperprolactinemia, 1109
- Cabeza, cáncer, 432–433
enfermedad
avanzada local, 433
localizada, 432–433
infecciones en el paciente con cáncer, 512c
prevención, 433, 1371
prueba de impulso de cabeza, vértigo, 321
recurrente o metastásica, 433
síndromes paraneoplásicos, 478c, 480
urgencias oncológicas, 134–135
- Cabeza, ojos, 792
- Cabeza y cuello, enfermedad
actinomicosis, 647
anaerobios, 642
- CABG. Véase Coronaria arterial, derivación con
injerto (CABG)
- CAD. Véase Coronariopatía (CAD)
- Cadenas
ligeras, depósito de, enfermedad, 983–984,
983c
pesadas, nefropatía por depósito de, 983c
- Cadmio, intoxicación, 185c
- CaEDTA, intoxicación aguda, 186c
- Cafeína
intoxicación, 167c
migraña, 310c
- Calamine, loción tópica, picaduras de himenópte-
ros, 151
- Calcio
antagonistas, tétanos, 637
apatita, enfermedades por depósito, 1095–1096
trastornos asociados, 1095c
carbonato, hiperfosfatemia, 962
docusato, estreñimiento, 56c
fosfato, cálculos, 998, 1000c
gluconato
espasmos musculares, 145
hemorragia de tubo digestivo, 266
hipocalcemia, 1164
oxalato
cálculos, 98, 1000c
enfermedad por depósito, 1096
policarbofílo, síndrome de intestino irritable,
1017c
- Calcio, antagonistas de los conductos
angina de pecho, 862
esclerosis sistémica, 1075
estenosis de la arteria renal, 992
estenosis mitral, 816

- fibrilación auricular, 877
- hipertensión, 836, 838c, 839, 840c, 841
 - pulmonar, 898
- intoxicación, 160
- trastornos vasoespásticos, 892
- Calcio, tratamiento
 - cirrosis biliar primaria, 1055
 - colangitis esclerosante primaria, 1026
 - hipermagnesemia, 1167
 - hiperpotasemia, 18c
 - hipocalcemia, 1165
 - hipoparatiroidismo, 1165
 - intoxicación con antagonistas de los conductos de calcio, 170c
 - intoxicación, 186c–187c
 - intoxicación con antagonistas β , 170c
 - osteoporosis, 1168–1169
 - prevención, cáncer colorrectal, 1370
- Calcipotriol, psoriasis, 367
- Calcitonina, hipercalcemia, 1163c
- Calcitriol
 - hipoparatiroidismo, 1165
 - osteomalacia, 1171
- Cálculos, 221c
- Calicivirus, diarrea, 540–541
- Calvert, fórmula, 467
- Cama, redes para, 1351
- Cambios mínimos, enfermedad, 972
- Campilobacteriosis
 - diarrea, 546
 - proctocolitis, 558
- Canalopatías, 1313
- Cáncer. *Véanse también tipos y sitios específicos*
 - compresión de la médula espinal, 112
 - crecimiento tumoral, 395
 - depresión, 1316
 - detección, 1365–1371
 - detección sistemática, 1346c–1348c, 1365–1366
 - sesgo de anticipación diagnóstica, 1366
 - sesgo de duración, 1366
 - sesgo de selección, 1366
 - sobrediagnóstico, 1366
 - factores del estilo de vida que reducen el riesgo, 1366c
 - fatiga, 216c
 - hemoptisis, 233
 - infecciones en pacientes, 511–514, 512c, 515f
 - leucocitosis, 385–386
 - pérdida de peso, 219–220
 - prevención, 1346c–1348c, 1365–1371
 - grupos de alto riesgo, 1369–1371
 - signos de alerta, 1371
 - síndromes paraneoplásicos
 - endocrinos, 477–480
 - neurológicos, 480–484, 482c
 - urgencias oncológicas, 133–138
 - vacunación de los pacientes, 519c–520c, 521
- Cáncer, quimioterapia, 395–403
 - categorías de antineoplásicos, 397
 - complicaciones, 400–401
 - curabilidad de cánceres, 396c–397c
 - desarrollo de resistencia farmacológica, 395, 397
 - leucopenia, 386
 - náusea y vómito, 246
 - toxicidades de antineoplásicos, 397, 398c–400c
 - tratamiento, 401
- Cáncer de un sitio primario desconocido (CUPS), 473–476
 - citogenética, 475c
 - histología, 474c, 475
 - marcadores/subtipos de citoqueratina, 475, 476f
 - pronóstico, 475–476
 - valoración patológica posible de muestras de biopsia, 474c–475c
- Candesartán
 - hipertensión, 838c
 - infarto al miocardio, 845
 - insuficiencia cardíaca, 882c
- Candidosis, 370–371, 745–747
 - cutánea, 365
 - diseminada, 211
 - esofágica, 252
 - invasión profunda, 746–747
 - mucocutánea, 746–747
 - pacientes con cáncer, 513–514
 - vulvovaginal, 371, 553–554, 746–747
- Caolina-pectina, para diarrea, 257
- CAP. *Véase* Extrahospitalaria, neumonía (CAP)
- CAPD-asociada con peritonitis, 534
- Capecitabina
 - cáncer de mama, 446
 - cáncer pancreático, 458
 - toxicidad/efectos tóxicos, 398c
- Capilares, telangiectasias, 96c
- Capnocytophaga canimorsus*, infección, 139–140, 141c
- Capsaicina, crema
 - osteoartrosis, 1090
 - polineuropatía, 1296, 1297c
- Capsulitis, adhesiva, 1099
- Captopril
 - alcaloides de ergotamina, intoxicación, 166c
 - hipertensión, 838c
 - infarto al miocardio, 845
 - prevención secundaria, 854
 - insuficiencia cardíaca, 882, 882c
- Carbamazepina
 - dolor, 42, 44c–45c
 - epilepsia, 120c, 1212c
 - esclerosis múltiple, 1269
 - neuralgia
 - glossofaríngeo, 1248
 - trigémico, 1243
 - polineuropatía, 1297c
 - trastorno bipolar, 1319
- Carbapenemas
 - extraintestinales por *E. coli*, 616
 - GNB entéricos, 620
 - infecciones mixtas por anaerobios, 643

- Carbapenemas (*cont.*)
 infecciones por
Aeromonas, 620
Klebsiella, 618
 micobacterias no tuberculosas, 663
P. aeruginosa, 624c
 mecanismos de resistencia, 496, 497c
- Carbidopa/levodopa, enfermedad de Parkinson, 1224, 1226c
- Carbidopa/levodopa/entacapona, enfermedad de Parkinson, 1226c
- Carbimazol, tirotoxicosis, 1120
- Carbohidratos, consumo, aporte, 46
- Carbón activado
 hepatitis por sustancias tóxicas y fármacos, 1038
 intoxicación, 165
 con metales pesados, 184c
 con metilxantinas, 167c
 paralítica por moluscos, 147
 protoporfiria eritropoyética, 1184
- Carbónica, anhidrasa, inhibidores, glaucoma, 347
- Carbono, monóxido, intoxicación, 114, 116, 159, 176c, 914
- Carboplatino
 cáncer
 cabeza y cuello, 433
 ovario, 467
 vesical, 461
 toxicidad, 399c
- Carbunco, 193, 211
 arma biológica, 193
 cutáneo, 193
 inhalación/inhalado, 133, 193
 tratamiento, 194, 195c
- Carbunco, *S. aureus*, 585
- Carcinoide
 síndrome, 458, 459c
 tumor, 458
 síndromes paraneoplásicos, 478c
- Carcinomatosis peritoneal, mujeres, 476
- Cardiaca, enfermedad. *Véase también* Cardiovasculares, enfermedades
 borreliosis de Lyme, 664, 666
 cianosis, 229–230, 230c
 congénitas. *Véase* Congénitas, cardiopatías
 depresión, 1316
 detección, 1347c–1348c
 disnea, 226–227
 dolor torácico, 221c
 ecocardiografía, 805–808
 edema, 235–236, 238–239
 factores de riesgo, 854, 1362–1364
 fatiga, 215c
 grandes alturas, 158
 inducida por fármacos, 399c–400c, 1385c–1386c
 masas cardíacas, 806–807
 MRI, 808, 809c
 mujer, 1375
 náusea y vómito, 245c
 pérdida de peso, 219c
 prevención, 1346c–1348c, 1361
 profilaxis de la endocarditis, 531c
 tomografía computarizada, 808, 809c
 valvular. *Véase* Valvulopatía
- Cardiaca, insuficiencia, 879–885
 ascitis, 275, 276f
 edema, 235–236, 238–239, 879
 factores desencadenantes, 879
 fármacos, 1385c–1386c
 infarto al miocardio, 850c, 851c
 linfadenopatía, 280c
 perfiles hemodinámicos, 884–885, 885f
 trastornos que simulan, 880
 tratamiento, 393c, 849–850, 850c, 851c, 880–885, 880f, 881c, 882c, 884c
- Cardiaca, toxicidad, 883
- Cardiaco
 cateterismo
 hipertensión pulmonar, 896
 miocardiopatía, 824c, 826
 pericarditis constrictiva, 833
 taponamiento cardíaco, 831
 glucósido, intoxicación, 171c
 paro, 65–69
 tratamiento, 66–69, 66f, 67f, 68f
 vigilancia, 68–69
 taponamiento, 71c, 831
 trasplante
 infección en receptores, 520
 miocardiopatía dilatada, 825
- Cardiacos, biomarcadores, infarto al miocardio, 844, 855
- Cardiacos, soplos, 798, 798c
 diastólicos, 798, 798c
 efectos de las acciones fisiológicas y farmacológicas, 799c
 sistólicos, 798, 798c
- Cardiobacterium hominis*, 613–614, 614c
- Cardiógeno, choque, 36, 37f, 70c, 71c, 72, 851, 851c, 852f, 853
- Cardiopulmonar, reanimación, 66–67, 66f
 hipotermia, 153
- Cardiovascular, colapso, 65–69, 65c
- Cardiovasculares, enfermedades
 factores de riesgo, 1362–1364
 fármacos, 1385c–1386c
 prevención, 1361–1365
 modificaciones del estilo de vida, 1365
 tratamiento antitrombótico, 1365
 sífilis, 564, 565c
 síncope, 316, 319c
- Carisoprodol, intoxicación, 175c
- Carnitina palmitoiltransferasa, deficiencia, 1312
- Caroteno
 concentración sérica, 266
 tratamiento, degeneración macular, 347
- Caroteno β, protoporfiria eritropoyética, 1184
- Carotídea
 endarterectomía, 102

- estenosis
 - asintomática, 101c, 102
 - sintomática, 101c, 102
 - Carotídeo
 - pulso, 795, 795f
 - seno, sensibilidad, 318c
 - Carpó, túnel del, síndrome, 1299c
 - Carrión, enfermedad. *Véase* Bartonellosis
 - Carvedilol
 - hipertensión, 837c
 - insuficiencia cardíaca, 882c, 883
 - intoxicación, 170c
 - Cascanueces, esófago en, 251
 - CASPAR, criterios, artritis psoriásica, 1086, 1086c
 - Caspopfungina, 745
 - aspergilosis, 750c
 - Castleman, enfermedad, 693
 - linfadenopatía, 279c
 - Cataplejía, 340, 341c, 342, 342c
 - síncope, diferencia con, 319
 - Catarata, 345–346
 - fármacos, 1390c
 - Catecolaminas, 1127
 - Catéter, infecciones relacionadas con, pacientes con cáncer, 511
 - Causalgia, 40, 1241–1242
 - Cavernoso
 - angioma, 96c
 - seno
 - anatomía, 1250f
 - síndrome, 1250
 - CBT. *Véase* Cognitiva, terapia conductual (CBT)
 - CD. *Véase* Crohn, enfermedad (CD)
 - CD40, ligando, deficiencia, 1069
 - CDI. *Véase* *Clostridium difficile*, infección por (CDI)
 - Cefalea, 307–308. *Véanse también* tipos específicos
 - causas, 308c
 - fármacos, 1389c
 - síntomas que sugieren un trastorno de fondo grave, 308c
 - Cefalexina, infecciones estafilocócicas, 591c
 - Cefalorraquídeo, líquido, valoración. *Véase* Líquido cefalorraquídeo, valoración
 - Cefalosporinas
 - artritis infecciosa, 575
 - colecistitis, 1024
 - epiglotitis, 362
 - fascitis necrosante, 571c
 - GNB entéricos, 620
 - infecciones
 - estafilocócicas, 589, 590c
 - extraintestinales por *E. coli*, 616
 - meningocócicas, 605
 - vías urinarias, 988
 - infecciones por
 - Aeromonas*, 620
 - H. influenzae*, 610
 - Klebsiella*, 618
 - neumococo, 582–583
 - Proteus*, 619
 - M. catarrhalis*, 613
 - mecanismos de acción y de resistencia, 496, 497c
 - osteomielitis, 578c–579c
 - peritonitis, 533–534
 - salmonelosis, 545
- Cefazolina
- celulitis, 570c
 - endocarditis, 527c
 - estreptococos, 598
 - infecciones estafilocócicas, 590c
 - osteomielitis, 578c, 579
 - peritonitis, 534
- Cefdinir, otitis media, 356c
- Cefepima
- absceso cerebral, 1281
 - infección por *P. aeruginosa*, 624c–625c
 - meningitis bacteriana, 1275c, 1276c
 - neumonía, 924c, 926c
 - osteomielitis, 579c
 - septicemia/choque séptico, 77c, 126c
- Cefixima
- infecciones gonocócicas, 560c–561c
 - uretritis en varones, 552
- Cefotaxima
- absceso cerebral, 1281
 - artritis infecciosa, 575
 - borreliosis de Lyme, 665
 - infecciones
 - gonocócicas, 560c
 - meningocócicas, 605
 - infecciones por *H. influenzae*, 610
 - leptospirosis, 668
 - meningitis bacteriana, 1275c, 1276c
 - neumococo, 583
 - neumonía, 924c
 - nocardiosis, 646
 - peritonitis, 533
 - bacteriana, 277
 - septicemia/choque séptico, 77c
- Cefotetan
- enfermedad inflamatoria pélvica, 556
 - infecciones gonocócicas, 560c
- Cefoxitina
- enfermedad inflamatoria pélvica, 556
 - gangrena gaseosa, 571c
 - infecciones gonocócicas, 560c
 - infecciones por
 - clostridios, 641c
 - micobacterias no tuberculosas, 663
 - mordedura de animal, 570c
 - mordeduras de humanos, 141c
- Cefpodoxima
- neumonía, 924c
 - uretritis en varones, 552
- Ceftazidima
- absceso cerebral, 1281
 - infección por *P. aeruginosa*, 624c–625c
 - meliodosis, 625c
 - meningitis bacteriana, 1275c, 1276c
 - muermo, 625c

- Ceftazidima (*cont.*)
 neumonía, 926c
 neutropenia, 406
 febril en individuos con cáncer, 137
 osteomielitis, 579c
 otitis externa, 359
 peritonitis, 533
- Ceftizoxima, infecciones gonocócicas, 560c
- Ceftriaxona
 absceso
 cerebral, 128c, 1281
 epidural, 129c
 artritis infecciosa, 575
Bartonella, 633c
 borreliosis de Lyme, 665–666
 brucelosis, 629
 chancroide, 567
 endocarditis
 bacteriana aguda, 129c
 infecciosa, 129c, 526c, 528c, 529
 enfermedad inflamatoria pélvica, 556
 epididimitis, 553
 grupo HACEK, 614c
 infecciones
 gonocócicas, 560c
 meningocócicas, 605–606
 tratamiento, 1275
 infecciones por
 H. influenzae, 610
 neumococo, 582–583
 leptospirosis, 668
 meningitis bacteriana, 127c, 1275c, 1276c
 meningococemia, 126c
 neumonía, 924c, 926c
 nocardiosis, 646
 osteomielitis, 578c–579c
 otitis media, 356c–357c
 peritonitis, 533
 proctitis, proctocolitis, enterocolitis y enteritis, 558
 púrpura fulminante, 127c
 salmonelosis, 545
 septicemia abrumadora luego de esplenectomía, 126c
 septicemia/choque séptico, 77c
 shigellosis, 547
 uretritis en varones, 552
- Cefuroxima
 borreliosis de Lyme, 665
 neumonía, 924c
 otitis media, 356c
- Celecoxib
 dolor, 44c–45c
 prevención, cáncer colorrectal, 1370
- Celiaca, arteriografía, 1058
- Células basales, carcinoma (BCC), 364f, 430–431
 morfeo, 430
 noduloulcerativo, 430
 pigmentado, 430
 queratósico, 430
 superficial, 430
- Células gigantes, arteritis de, 327, 1078
- Celulitis, 570c, 572–573
 auricular, 358
 clostridios, 640
E. coli, 616
 estreptococos, 594c
Klebsiella, 618
 nocardiosis, 645, 647c
 pacientes con cáncer, 511, 512c
- Centinela, asa, 1028
- Central
 catéter, coagulado, 134
 catéter venoso, infecciones, 507c
 mielínolisis pontina, 7
- Central, apnea del sueño (CSA), 340, 948
- Central, sistema nervioso (SNC), enfermedad
 criptococcosis, 749
 infección por *P. aeruginosa*, 621, 624c
Listeria, 607
 pacientes con inmunodepresión, 513
 paraneoplásicos, 481c, 482–483
 parvovirus, 712
 sarampión, 709
 toxoplasmosis, 776
 vasculitis, 1079
- Cepacia, síndrome, 623
- Cercariosis cutánea, 786
- Cerebelar, degeneración, paraneoplásica, 481c, 482, 482c
- Cerebral
 absceso, 128c, 132, 1270, 1280–1282
 nocardiosis, 645–646
 angiografía, 103
 aspergilosis, 748
 edema, 1039
 hernia, 106, 106f
 muerte, 92–93
 parálisis, 334
 presión de la perfusión (CPP), 105–106
 sal, pérdida, 104
 tallo, lesión, 329c, 330c
- Cerebral, péptido natriurético (BNP)
 insuficiencia cardíaca, 880
 miocardiopatía, 825
- Cerebral profunda, estimulación (DBS), 333
- enfermedad de Parkinson, 1227
- Cerebral, tumor, 1215
 cefalea, 308c
 estudio, 1257
 intracraneales, 1258–1260
 metastásico, 96c
 tratamiento, 1258
- Cerebrales
 metástasis, 1260–1261, 1261c
 tumores, pacientes con cánceres, 513
- Cerebritis, 1271, 1280
- Cernunnos, 1067
- Certolizumab, artritis reumatoide, 1074
- Ceruloplasmina, sérica, 1184
- Cerumen, daño, 349–350
- Cerveza, potomanía por, 3

- Cervical, columna, trastornos, dolor, 222f, 225, 304
- Cervical, neoplasia intraepitelial, 1371
- Cervicales, ganglios linfáticos, metástasis, 476
- Cervicitis, mucopurulenta, 554, 559
- Cervicouterino, cáncer, 468–469
 - detección en pacientes asintomáticos, 1367c–1368c
 - estadificación y supervivencia, 466c, 468
 - factores de riesgo, 1370
 - paraneoplásicos, 478c
 - prevención, 468, 569, 1371
- Cestodos, 787–791
 - infección, 787–791
- Cetirizina
 - rinitis alérgica, 1064
 - urticaria/angioedema, 1063
- Cetoacidosis. *Véanse tipos específicos*
- Cetoconazol (véase Ketoconazol)
- Cetólidos
 - efectos secundarios, 501c
 - mecanismo, 496
- Cetorolaco (véase Ketorolaco)
- Cetuximab
 - cáncer cabeza y cuello, 433
 - cáncer colorrectal, 456
 - efectos tóxicos/toxicidad, 400c
- Cevimelina, síndrome de Sjögren, 1077
- CFS. *Véase* Fatiga crónica, síndrome de (CFS)
- Chagas, enfermedad, 773–774
- Chagoma, 773
- Chancro, sífilítico, 563
- Chancroide, 567
 - características clínicas de las úlceras en genitales, 557c
- Charco, signo, 275
- Charcot, articulación de, 1097
- Charcot, triada de, 1025
- Cheyne-Stokes, respiración, 62c
- Chicungunya, virus de, 725
- Child-Pugh, clasificación, cirrosis, 1053c
- China, herbolaria, nefropatía por, 982
- CHOP, régimen
 - carcinoma gástrico, 449
 - linfoma
 - folicular, 419
 - gran malignidad, 421
- Choque, 36, 37f, 69–71. *Véanse también tipos específicos*
 - cardiogeno, 36
 - estudio del paciente, 69
 - formas, 70c
 - gasto cardíaco elevado/disminución de la resistencia vascular sistémica, 36, 37f
 - hemorragia de tubo digestivo alto, 262
 - hipovolémico, 36, 37f
 - tratamiento, 71–72, 73c
- Choque tóxico, síndrome (TSS), 127c, 131, 210
 - clostridios, 640
 - estafilocócica, 585, 587, 588c, 592
 - estreptocócica, 594c, 596, 596c
- Churg-Strauss, síndrome, 1078
- Chvostek, signos, 1164
- Cianosis, 229
 - causas, 230c
 - central, 229, 230c
 - estudio, 230–231
 - periférica, 229–230, 230c
- Cianuro, intoxicación, 114, 176c
- Ciática, neuropatía, 1301c
- Cicatriz, 366c
 - carcinoma, 431
- Cíclico, monofosfato de adenosina, 1076
- Ciclobenzaprina
 - esclerosis múltiple, 1266
 - intoxicación, 168c, 175c
 - lumbalgia, 303
- Ciclofosfamida
 - cáncer de mama, 445–446
 - carcinoma gástrico, 449
 - CLL, 419
 - esclerosis
 - múltiple, 1266
 - sistémica, 1075
 - glomerulonefritis pauciinmunitaria ANCA, 971–972
 - insuficiencia renal aguda, 958
 - linfoma, 420–421
 - linfoma/leucemia de Burkitt, 423
 - miastenia grave, 1305
 - miopatías inflamatorias, 1312
 - polineuropatías, 1298
 - púrpura trombocitopénica idiopática, 390
 - SLE, 971, 1072
 - toxicidad, 398c
 - vasculitis, 1081–1082
- Ciclopentolato, abrasión corneal, 343
- Ciclopiroxolamina, infección por dermatofitos, 370
- Ciclopléjicos, queratitis herpética, 345
- Cicloserina, 201–202
- Ciclosporina
 - anemia aplásica, 384
 - colangitis esclerosante primaria, 1026
 - enfermedad intestinal inflamatoria, 1015
 - glomeruloesclerosis focal, 974
 - glomerulonefritis membranosa, 974
 - gotas, 1076
 - inmunodepresión, trasplante renal, 967
 - miastenia grave, 1305
 - miopatías inflamatorias, 1312
 - polineuropatía, 1298
 - psoriasis, 367
- Ciclosporiosis, diarrea, 543–544
- Cidofovir
 - encefalitis viral, 1280
 - infecciones por
 - adenovirus, 708
 - citomegalovirus, 696
 - HSV, 690c
 - viruela, 196c
- Cifoescoliosis, 226, 900c
- Ciguatera, 146–147
- Cilindros, nefropatía por, 983–984, 983c

- Cilostazol, arterioesclerosis, 891
 Cimetidina, gastropatías erosivas, 1009
 Cinetosis, 245c, 246, 323c
 "Cinta adhesiva de celofán", método de, 494
 Ciprofloxacino
 artritis infecciosa, 575
 Bartonella, 633c
 carbunco, 195c
 chancroide, 567
 colecistitis, 1024
 cólera, 540
 diverticulitis, 1018
 enfermedad intestinal inflamatoria, 1015
 fascitis necrosante, 571c
 fiebre exantemática transmitida por garrapatas, 674
 fiebre Q, 679
 infecciones
 meningocócicas, 606
 vías urinarias, 988
 infecciones por
 Aeromonas, 620
 clostridios, 641c
 estafilococos, 592
 M. pneumoniae, 681
 P. aeruginosa, 624c–625c
 mecanismos de acción y de resistencia, 496, 499c
 mordeduras de animales, 141c, 570c
 neumonía, 924c, 926c
 osteomielitis, 579c
 pericondritis, 358
 peritonitis, 533
 peste, 632
 salmonelosis, 545
 septicemia/choque séptico, 77c
 pseudoobstrucción intestinal, 1019
 shigellosis, 547
 tifus murino, 675
 tuberculosis, 654
 tularemia, 196c
 Ciproheptadina
 alcaloides de ergotamina, 166c
 síndrome por serotonina, 182c
 urticaria/angioedema, 1063
 Circadiano, ritmo, trastornos, 337, 342
 Circulatoria, función, pruebas, valores de referencia, 1440c
 Cirrosis, 1051–1052
 ascitis, 276, 276f
 biliar primaria, 1054–1055
 causas, 1051c
 clasificación de Child-Pugh, 1053c
 complicaciones, 1052, 1052c
 edema, 236, 238–239
 patrones de pruebas hepáticas, 272c
 peritonitis bacteriana primaria, 532
 Ciruela, jugo de, 57c
 Cisplatino
 cáncer
 cabeza y cuello, 433
 cervicouterino, 469
 endometrial, 467
 ovárico, 467
 pulmonar, 437, 439
 testicular, 463
 vesical, 461
 carcinoma
 esofágico, 448
 gástrico, 449
 extragonadal de células germinales, 476
 toxicidad, 399c
 Cistectomía, 461
 Cisticercosis, 788, 789c
 Cistina, cálculos, 998–999, 1000c
 Cistitis, 986–988
 alcalina-incrustada, 602
 hemorrágica, 398c, 1388c
 intersticial, 990
 Cistosisporiosis, diarrea, 543
 Citalopram
 depresión, 58
 dosis, efectos secundarios, 1326c
 Citarabina
 AML, 406, 407f
 leucemia linfoblástica y linfoma linfoblástico
 agudo, 422
 toxicidad, 398c
 Citoadherencia, 764
 Citocina, señalización, deficiencia, 1068
 Citocinas
 neutropenia, 385
 reacción leucemoide, 385
 Citomegalovirus (CMV), infecciones, 694–696
 congénita, 694–695
 faringitis, 361
 mononucleosis, 695
 pacientes con inmunodepresión, 967
 perinatal, 695
 receptores de trasplante, 517–518, 520, 695–696
 Citopenias resistentes
 al tratamiento con displasia de un solo linaje (RCUD), 410c
 con displasia de linajes múltiples (RCMD), 410c
 Citoqueratina, cáncer no identificado primario, 475, 476f
 Citrato, tratamiento
 acidosis tubular renal, 986
 nefrolitiasis, 1000c
Citrobacter, infecciones por, 619–620
 CJD. Véase Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de (CJD)
 CKD. Véase Crónica, nefropatía (CKD)
 Cladribina
 esclerosis múltiple, 1267
 linfoma folicular, 420
 toxicidad, 398c
 Clamidia, infecciones, 559, 561–562, 681–684
 C. pneumoniae, 684
 cervicitis, 554

- conjuntivitis por inclusión del adulto, 682–683
- enfermedad inflamatoria pélvica, 555
- epididimitis, 552–553
- infecciones vulvovaginales, 553
- linfadenopatía, 279c
- proctitis, proctocolitis, enterocolitis y enteritis, 558
- psitacosis, 683
- tracoma, 559, 682–683
- uretritis, 552–553
- Claritromicina
 - erradicar la infección por *H. pylori*, 1008c
 - infecciones por
 - H. influenzae*, 610
 - Legionella*, 626
 - micobacterias no tuberculosas, 663
 - interacciones de fármacos, 503c
 - M. catarrhalis*, 613
 - neumonía, 924c
 - pertussis, 612
- Claudicación, intermitente, 890
- Claustrofobia, 1322
- Clindamicina
 - abscesos pulmonares, 928
 - actinomicosis, 648
 - babesiosis, 126c, 771
 - carbunco, 195c
 - celulitis, 570c
 - clostridio, 128c
 - difteria, 601
 - efectos secundarios, 501c
 - enfermedad inflamatoria pélvica, 556
 - eritrodermia, 127c
 - fascitis necrosante, 127c, 571c
 - gangrena gasosa, 571c
 - infecciones mixtas por anaerobios, 643
 - infecciones por
 - Clostridium*, 641c
 - Corynebacterium*, 602
 - estafilococos, 591c, 592
 - estreptococos, 594c, 598
 - neumococo, 582
 - Pneumocystis*, 761–762, 761c
 - mecanismos de acción y de resistencia, 496, 497c
 - mordedura de serpiente, 142c
 - mordeduras de animales, 141c, 570c
 - osteomielitis, 578c
 - otitis media, 356c–357c
 - paludismo, 766c
 - septicemia/choque séptico, 77c
 - síndrome de choque tóxico, 127c
 - toxoplasmosis, 777
 - vaginosis bacteriana, 554
- Clínica, química, valores de referencia para pruebas de laboratorio, 1402c–1420c
- CLL. Véase Crónica, leucemia linfocítica (CLL)
- Clofazimina, lepra, 660
- Clomifeno, citrato de, infertilidad, 1159
- Clomipramina, 1325
 - dosis, efectos secundarios, 1326c
 - somnolencia diurna, 342c
- Clonazepam
 - convulsiones, 1209c
 - disnea, 58c
 - dolor, 44c–45c
 - dosis, acción, 1328c
 - intoxicación, 174c
 - mioclonos, 335
 - posterior a la hipoxia, 116
 - vértigo, 323c
- Clonidina
 - abstinencia, narcóticos, 1342
 - intoxicación, 169c
 - preventivo de la migraña, 314c
 - síntomas menopáusicos, 1156
 - suspensión del tabaquismo, 1373, 1374c
 - tics, 334
- Clonorquiosis, 786–787
- Clonidogrel
 - angina
 - inestable, 857–858
 - de pecho, 862
 - fenómenos trombóticos, 394
 - infarto al miocardio, 857–858
 - prevención secundaria, 854
 - prevención, apoplejía, 102
- Cloral, hidrato, intoxicación, 175c
- Clorambucilo, 398c
- Cloranfenicol
 - Bartonella*, 633c
 - fiebre exantemática de las Montañas Rocallosas, 673
 - fiebres exantemáticas transmitidas por garrapatas, 674
 - mecanismos de acción y de resistencia, 496, 497c
 - peste, 632
 - tifus epidémico, 676
 - tularemia, 196c
- Clordiazepóxido
 - abstinencia, alcohol, 1339
 - dosis, acción, 1328c
 - intoxicación, 174c
- Clorfeniramina
 - rinitis alérgica, 1064
 - urticaria/angioedema, 1063
- Cloroquina
 - enfermedad intestinal inflamatoria, 1015
 - intoxicación, 182c–183c
 - paludismo, 766c
 - tratamiento, 768c
 - porfiria cutánea tardía, 1183
- Clorpromazina
 - delirio, 59c
 - efectos secundarios, 1330c
 - migraña, 311c
 - tétanos, 636
- Clortalidona, hipertensión, 837c

- Clostridios, infecciones, 635–640
 botulismo, 637–639
 intoxicación por alimentos, 539
 mionecrosis. *Véase* Gaseosa, gangrena
 tétanos, 635–637
 tratamiento, 641c
- Clostridium botulinum*. *Véase* Botulismo
- Clostridium difficile*, infección por (CDI)
 diarrea, 549–551
 nosocomial, 509
- Clostridium tetani*. *Véase* Tétanos
- Clotrimazol, candidosis, 252, 554
- Clozapina
 dosis, efectos secundarios, 1332c
 esquizofrenia, 1319
- CML. *Véase* Crónica, leucemia mieloide (CML)
- CMP. *Véase* Miocardiopatía (CMP)
- CMV, cáncer vesical, regímenes, 461
- CMV, inmunoglobulina de, 696
- CMV. *Véase* Citomegalovirus (CMV)
- CNS. *Véase* Central, sistema nervioso (SNC), enfermedad
- Coagulación, trastornos, 390
 dilución, 390
 enfermedad hepática, 273
 fármacos, 1383c
 hemorragia intracraneal, 96c
 valores de referencia para pruebas de laboratorio, 1394c–1402c
- Coagulasa-negativos, estafilococos (CoNS), 588–589
 tratamiento, 589, 590c–591c, 592
- Coartación aórtica, 814
 hipertensión, 834–835
- Cobre, metabolismo, 1184
- Cocaína, 166c, 182c–183c
- Coccidioidomicosis, 754–756
 pulmonar primaria, 755–756
- Cockcroft-Gault, fórmula, 287
- Cocleares, implantes, 352
- Cocodrilo, lágrimas de, 1244
- Codeína
 abuso de narcóticos, 1340
 disnea, 58c
 dolor, 44c–45c
 tos, 232
- CODOX-M, regímenes, linfoma de Burkitt, 423
- Cogan, síndrome, 1079
- Cognitiva, terapia conductual (CBT)
 fatiga crónica, síndrome, 218
 insomnio, 339–340
 lumbalgia crónica, 303–304
- Colágena, enfermedades vasculares
 eosinofilia, 386
 monocitosis, 385
- Colangiografía, 275
 transhepática percutánea, 1022c
- Colangiopancreatografía, 1022c, 1025
- Colangitis, 1024–1025
E. coli, 616
 esclerosante primaria, 1025–1026
- Colchicina
 amiloidosis, 1104
 gota, 1093
 pericarditis, 831
 seudogota, 1095
- Colecistectomía, 1021, 1023–1025
- Colecistitis
 aguda, 1023–1024
 crónica, 1024
- Colectomía, 452, 1015, 1369
- Coledocolitiasis, 1024–1025
- Colelitiasis, 1021, 1022c, 1023
- Cólera, 539–540
 vacuna, 1359c
- Colesevelam, hiperlipidemia, 1177c
- Colestasis, pruebas hepáticas, 272c
- Colesteatoma, 350
- Colesterol
 cálculos biliares, 1021, 1023
 émbolos, 991
 HDL, 1172, 1173c–1174c, 1175
 LDL, 1172, 1173c–1174c, 1175
 sangre
 enfermedades cardiovasculares, 1362
 objetivos y criterios, cambios terapéuticos, 1363c
 valores de referencia para pruebas de laboratorio, 1429c
 total, 1172, 1173c–1174c, 1175
- Colestipol, hiperlipidemia, 1177c
- Colestiramina
 cirrosis biliar primaria, 1055
 colangitis esclerosante primaria, 1026
 hepatitis
 por sustancias tóxicas y fármacos, 1038
 viral, 1037
 hiperlipidemias, 1173c
 nefrolitiasis, 1000c
 protoporfiria eritropoyética, 1184
 síndrome de intestino irritable, 1017, 1017c
- Colinérgica, crisis, 201
- Colinérgicos, intoxicación, 160c–161c, 172c–173c
- Colinesterasa, inhibidores, enfermedad de Alzheimer, 1218
- Colistina
 GNB entéricos, 620
 infecciones por
Klebsiella, 618
P. aeruginosa, 625c
- Colitis
 amebiosis, 548–549
 fármacos, 1387c
 isquémica, 1020
 ulcerosa. *Véase* Ulcerosa, colitis (UC)
- Colon, enfermedades, 1016
- Colónica, angiodisplasia, 1020
- Colónica, poliposis, 452–453
 hereditaria, síndromes, 452–453, 453c

- Colonoscopia, 1366, 1367c–1368c, 1369
 angiodisplasia colónica, 1020
 cáncer colorrectal, 456–457
 diarrea, 257
 hemorragia de tubo digestivo, 264
 poliposis colónica, 452
 Colorrectal, cáncer, 453–457
 detección sistemática, 456–457, 1347c,
 1366, 1369
 enfermedad local, 456
 estadificación y pronóstico, 455f
 factores de riesgo, 1369
 patología, 454
 prevención, 456–457, 1369–1370
 tumor avanzado, 456
 Colostomía, cáncer anal, 457
 Columna, imágenes radiológicas de, brucelosis vs
 tuberculosis, 628c
 Coma, 86, 88–92
 diagnóstico diferencial, 90c
 estudio, 88–91
 grado de respuesta, 91
 hiperosmolar, 118, 121
 mixedema, 1118–1119
 movimientos oculares, 91–92
 patrones respiratorios, 92
 signos pupilares, 91
 traumatismo, 109
 Complejo, dolor regional, síndrome, 1241–1242
 Compresión neumática, 104
 hipotensión ortostática, 1242
 vasculopatías periféricas, 894
 Compulsivo, trastorno de la personalidad, 1324
 COMT, inhibidores, enfermedad de Parkinson,
 1227
 Común, inmunodeficiencia variable (CVID), 1069
 Concentrados de eritrocitos, transfusiones de, 52
 hepatopatía alcohólica, 1054
 Conciencia, trastornos, 86–93
 Concusión, 109, 111
 tratamiento en deportes, 110c, 111
 Condilomas
 acuminados, 364f, 568
 anales, 1020
 planos, 563
 Condrocalcinosis, 1094
 Conducción, afasia de, 336c, 337
 Conducta alimentaria, trastornos, 1333–1335
 manifestaciones clínicas, 1333–1334
 mujeres, 1376
 tratamiento, 1334–1336, 1335f
 Confusión, 86
 Congelación, 153–154, 154c
 Congelado, hombro, 1099
 Congénita, rubéola, 710
 Congénitas, cardiopatías, 811–815
 acianóticas
 con cortocircuito de izquierda a derecha,
 811–813
 sin cortocircuito, 813–814
 cardiopatías complejas, 814–815
 ecocardiografía, 807
 hipertensión pulmonar, 813
 profilaxis de la endocarditis, 815
 Conivaptan, SIADH, 1116
 Conjuntivitis
 hemorrágica aguda, enterovirus, 716
 inclusión del adulto, 682–683
 tracoma, 559, 682–683
 CoNS. Véase Coagulasa-negativos, estafilococos
 (CoNS)
 Consumo alimenticio de referencia (DRI), 46
 Contaminación externa, radiación, 204
 Contención, medidas de, 506
 Conversión, trastorno, 1323
 Convulsiones, 1199–1203. Véase también Epilep-
 sia
 causas, 1199, 1201c, 1202c
 crisis de ausencia (pequeño mal), 1199, 1200c,
 1205c–1212c
 diagnóstico diferencial, 1202c
 EEG, 1200
 fármaco, 1203c, 1389c
 focales, 1199, 1200c, 1205c–1212c
 generalizadas, 1199, 1200c, 1205c–1212c
 intoxicación, 165
 síncope, 317
 tónico-clónicas (gran mal), 1199, 1200c, 1205c–
 1212c, 1208c–1210c
 tratamiento, 1202–1203, 1205c–1212c
 valoración del paciente, 1199, 1204f
 Coordinación, pruebas, 1196
 COP. Véase Criptógena, neumonitis organizativa
 (COP)
 Coprolalia, 334
 Coral de fuego, 145
 Corazón
 exploración física, 795–800
 exploración sin penetración, 805–810
 tamaño de las cavidades y función ventricular,
 805
 Corazón pulmonar, 885–886
 Coreoatetosis, 333–334
 Coriocarcinoma, 463, 478c
 Corneal, abrasión, 343
 Coronaria, arteriografía, 857, 859–860
 Coronaria arterial, derivación con injerto
 (CABG), 851c, 853, 857, 863, 863c
 Coronario
 espasmo arterial, 859
 vasoespasmo, 864
 Coronariopatía (CAD), 855, 856f, 858
 prueba de estrés, 859, 861c
 tratamiento
 farmacológico, 861–862, 862c
 revascularización mecánica, 863, 863c
 supresión a largo plazo, 861–862
 Coronavirus, 703, 704c, 705
 Corporal, temperatura, 209
 Corporales, fluidos
 especies, colección y transporte, 490c–491c
 intervalos de referencia, 1450c

- Corrosivos, ingestión, 165
- Corticoesteroides
asma, 909–911
COPD, 918
tos, 232
- Cortisol, exceso, 1127
- Cortisona
hipopituitarismo, 1112c
preparados de esteroides, 1131 1133c
- Cortocircuito, hipoxemia, 903
- Corynebacterium*, 600–603
difteria, 600–602
no diftéricos, 602–603
- Corynebacterium diphtheriae*. Véase Difteria
- Costocondral, dolor, 224
- Costra (lesiones cutáneas), 366c, 572
- COX-2, inhibidores, osteoartritis, 1091
- Coxiella burnetii*. Véase Q, fiebre
- Coxsackie virus, 714, 716. Véase también Enterovirus
- faringitis, 361
- CPAP. Véase Presión positiva, continua en las vías respiratorias (CPAP)
- CPEO. Véase Crónica, oftalmoplejía externa progresiva (CPEO)
- CPP. Véase Cerebral, presión de la perfusión (CPP)
- CPPD, enfermedad por depósito. Véase Dihidrato de pirofosfato de calcio (CPPD)
- Craneal, fractura, 109
- Craneoencefálico, traumatismo, 108–111, 1213, 1214c
aumento de la presión intracraneal, 106
cefalea conmocional, 315
contusión en los deportes, 110c, 111
estudio, 109, 111
hemorragia
intracraneal, 96c
subaracnoidea, 103
hipoacusia, 349
- C reactiva, proteína (CRP), 1364
- Creatinina
eliminación, 287
sérica, 961–962
- Crecimiento, hormona (GH), 1105, 1106f
deficiencia, 1107c, 1111, 1112c
hipersecreción, 1107c, 1109–1110
tratamiento para pérdida de peso, 221
- CREST, síndrome, 1074
- Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de (CJD), 1213, 1216c, 1221
- Crioglobulinemia, 977c
- Crioglobulinémica, vasculitis, 1079
- Crioprecipitado, 53, 391, 932
- Crioterapia
infecciones por HPV, 568
verrugas, 371
- Criptococosis, 749, 751
- Criptógena, neumonitis organizativa (COP), 935, 938
- Cryptococcus*, pacientes con cáncer, 513
- Crizotinib, cáncer pulmonar, 439
- Crohn, enfermedad (CD), 1012–1013
epidemiología, 1011, 1011c
manifestaciones extraintestinales, 1013
tratamiento, 1013, 1014f, 1015
- Cromoglicato disódico
asma, 910
mastocitosis sistémica, 1065
rinitis alérgica, 1064
- Crónica
aspergilosis pulmonar, 748
leucemia linfocítica (CLL), 418–419
estadificación, 418, 418c
tratamiento, 419
leucemia mieloide (CML), 407–409
criterios de respuesta, 409c
tratamiento, 408–409
nefropatía (CKD), 960–962
oftalmoplejía externa progresiva (CPEO), 1310, 1312
- Crónicos, leucemias/linfomas linfoides, 415c, 417f
- Cronkhitte-Canada, 450
- CRP. Véase C reactiva, proteína (CRP)
- CRRT. Véase Renal, función, tratamiento de sustitución continua (CRRT)
- Crup (laringotraqueobronquitis), 706–707
- CSA. Véase Central, apnea del sueño (CSA)
- CT. Véase Tomografía computarizada (CT)
- Cuadrantanopsia, 325f, 330c
- Cuadriparesia, 330c, 331f
- Cuantitativa, prueba del reflejo axónico sudomotor (QSART), 1238
- Cubital, nervio, compresión, 1299c
- Cuello
debilidad, 1249
dolor, 304–307
causas, 304–306
tratamiento, 306–307
- Cuello, cáncer, 432–433
enfermedad
avanzada local, 433
local, 432–433
infecciones en el paciente con cáncer, 512c
prevención, 433, 1371
recurrente o metastásica, 433
síndrome paraneoplásico, 477c, 480
- Cuerpo completo, exposición a radiación, 204, 206
- Cuerpo, piojo del, 792
- Cuerpos de inclusión, miosis por (IBM), 1310, 1311c
- Cuidados al final de la vida, 54–63. Véase también Etapa terminal, pacientes
- Cuidados intensivos, medicina de, 35–40
- Cullen, signo, 1028
- Cultivo
colección y transporte, 488c–493c
diagnóstico de infecciones, 487
- CUPS. Véase Cáncer de un sitio primario desconocido (CUPS)
- CURB-65, 923

- Cushing, síndrome de, 1127–1128
hipertensión, 836
paraneoplásicos, 477, 478c, 480
- Cutánea
biopsia, 365
lesión, 365c, 569
- Cutánea, enfermedad
acné, 371
anamnesis, 364–365
características de las lesiones, 363–364, 364f
dermatitis, 368–369
desnutrición, 48
diagnóstico, 365–366
disposición y forma, lesiones, 363, 364f
distribución de las lesiones, 363
fármacos, 372–373, 400c, 1382c–1383c
lesiones primarias, 363, 365c
lesiones secundarias, 363, 366c
pacientes con cáncer, 511
papuloescamosos, 367–368
séptico, 130–131
trastornos vasculares, 372–373
viajero, 1361
- Cutáneas, infecciones, 369–371, 569, 570c–571c, 572–574
anaerobios, 642
aspergilosis, 748
celulitis, 570c, 572–573
paciente con cáncer, 511, 512c
clostridios, 639
criptocócico, 751
difteria, 601
fascitis necrosante, 571c, 573
grupo A, *Streptococcus*, 594c, 595
micobacterias no tuberculosas, 661
mucormicosis, 752
P. aeruginosa, 622
S. aureus, 585, 589, 591c
trasplante, 517c
tratamiento, 570c–571c
- Cutáneas, lesiones, descripción, 366c
- CVID. Véase Común, inmunodeficiencia variable (CVID)
- CXR. Véase Torácica, radiografía (CXR)
- D**
- Dabigatrán
fibrilación auricular, 877
trastornos trombóticos, 393
- Dacarbazina
efectos tóxicos, 398c
melanoma, 430
- Dactinomicina, 399c
- DAH. Véase Difusa, hemorragia alveolar (DAH)
- Dalteparina
trastornos trombóticos, 392
trombosis venosa, 932
- Danazol
hemólisis autoinmunitaria, 384
púrpura trombocitopénica idiopática, 390
- Dantroleno
esclerosis múltiple, 1269
hipertermia maligna, 214
- Dapsona
glomerulonefritis con ANCA, 972
infecciones por *Pneumocystis*, 761, 761c, 762c
intoxicación, 177c
lepra, 660–661
toxoplasmosis, 777
- Daptomicina
efectos secundarios, 502c
endocarditis infecciosa, 521
infecciones
enterocócicas, 600
estafilocócicas, 589, 590c
mecanismos de resistencia, 499, 499c
osteomielitis, 578c
- Darunavir, VIH/sida, 739c
- Dasatinib
CML, 409
toxicidad, 400
- Daunorrubicina
AML, 406, 407f
leucemia linfoblástica/linfoma linfoblástico agudo, 423
toxicidad, 399c
- DBS. Véase Cerebral profunda, estimulación (DBS)
- DCS. Véase Descompresión, enfermedad por (DCS)
- DDAVP. Véase Desmopresina (DDAVP)
- Debilidad, 214, 328–332
causas, 329c
estudios del paciente, 328, 331, 331f
sitio de la lesión causante, 329c, 331
valoración diagnóstica, 1307f–1308f
- Decitabina, síndromes mielodisplásicos, 412
- Dedos de los pies, músculo e inervación, 1190c–1191c
- Defecación, 254
- Deferasirox
mucormicosis, 753
talasemia, 383–384
- Deferoxamina
hemocromatosis, 1182
intoxicación, hierro, 178c
talasemia, 383–384
- Deglución, estudios, 249
- Delavirdina, VIH/sida, 740
- Delirio, 86–88
causas frecuentes, 87c–88c
manifestaciones clínicas de los fármacos, 1391c
paciente terminal, 58, 63c
tratamiento, 59c, 88
valoración por pasos, 89c
- Delirium tremens* (DT), 1337
- Demeclociclina
hiponatremia, 480
SIADH, 136, 480, 1116

- Demencia, 1212–1220. *Véanse también tipos específicos*
 diagnóstico, 1213, 1214c–1215c, 1216c, 1217c
 diferenciación clínica, 1216c
 trastornos del sueño, 339
- Demencia con cuerpos de Lewy (DLB), 1213, 1216c, 1220, 1238
- Dengue, fiebre, 722, 1351
 infección transmitida por el mosquito, 722
- Dengue/síndrome de choque del dengue, fiebre hemorrágica, 130, 726–727
- Denileukin diftitox, 400c
- Denosumab, osteoporosis, 1169
- Dental, caries, 642
- Dentales, procedimientos, endocarditis, profilaxis antes de, 531, 531c
- Depresión
 enfermedad médica, 1316–1317
 fármacos detonantes, 1316, 1391c
 mayor, 1315–1317
 paciente terminal, 57–58
 pérdida de peso, 218
 tratamiento, 57, 1317, 1318f, 1325
- Dermatitis, 368–369
 alérgica por contacto, 368
 atópica, 364f, 368
 contacto, 364f
 estasis, 364f
 fármacos, 1382c
 irritante por contacto, 368–369
 seborreica, 364f, 369
- Dermatofibroma, 364f
- Dermatofitos, 370
 infecciones por, 365, 370
- Dermatomas, 1192f–1194f
- Dermatomiositis (DM), 1310, 1311c
- Dermatopática, linfadenitis, linfadenopatía, 279c
- Descamativa, neumonitis intersticial, 900c, 938
- Descerebración, 91
- Descompresión, enfermedad por (DCS), 158–159
- Descongestionantes
 intoxicación, 166c, 169c
 síndrome de fatiga crónica, 217
 sinusitis, 355
 URI inespecíficas, 354
- Descontaminación, exposición a sustancia neurotóxica, 201
- Descorticación, 91
- Desequilibrio, síndrome de, diálisis, 964
- Deshidratación, paciente terminal, 61c
- Desipramina
 dolor, 44c–45c
 dosis, efectos secundarios, 1326c
- Desloratadina
 rinitis alérgica, 1064
 urticaria/angioedema, 1063
- Desmayo, 316, 320–321
- Desmopresina (DDAVP)
 diabetes insípida, 8, 1114
 enfermedad de von Willebrand, 391
 hipernatremia, 8–9
- hiponatremia, 6, 8
- hipopituitarismo, 1112c
- Desnutrición, 46–48
 ascitis, 276
 trastornos del ojo, 344
- Desramificante, enzima, deficiencia, 1312
- Desvenlafaxina, 1325, 1327c
- Devic, síndrome, 1270
- DEXA. *Véase* Energía dual, absorciometría de rayos X de (DEXA)
- Dexametasona
 AMS, 156, 156c
 aumento de la presión intracraneal, 107c
 compresión de la médula espinal, 113, 135
 hirsutismo, 1155, 1156
 infecciones por
 H. influenzae, 610
 neumococo, 583
 meningitis bacteriana, 1274
 mieloma múltiple, 424
 náusea y vómito, 401
 preparados de esteroides, 1131, 1131c, 1133
 prueba, 1127
 salmonelosis, 545
 tirotoxicosis, 1122
 tumor cerebral, 1258
- Dextroanfetamina
 depresión, 56c
 fatiga, 56c
 somnolencia diurna, 340
- Dextrometorfan
 intoxicación, 182c
 tos, 232
- DGI. *Véase* Diseminada, infección gonocócica (DGI)
- Diabetes insípida, 1113–1114
 central, 8, 289, 1113
 fármacos, 8, 1388c
 gestacional, 1113
 nefrótica, 8, 289, 290c, 953, 1114
 tratamiento, 8–9, 1114
- Diabetes mellitus (DM), 1137–1144
 cáncer pancreático, 458
 depresión, 1316
 diagnóstico, 1138, 1139c
 enfermedad cardiovascular, 1364
 factores de riesgo, 1139c
 gran altitud, 158
 hipertensión, 841
 manifestaciones clínicas, 1138–1139
 mujeres, 1375–1376
 nefropatía, 1141
 neuropatía, 1238, 1241, 1298
 pérdida de peso, 220
 retinopatía, 348, 348f
 tipo 1, 1137–1138
 tipo 2, 1137–1138
 tratamiento, 1140–1144, 1141c, 1142c, 1143c, 1364
 paciente hospitalizado, 1142, 1143c, 1144

- Diabética
 cetoacidosis (DKA), 21c, 25, 118–120, 1139
 tratamiento, 22, 120, 120c
 valores de laboratorio, 119–120, 119f
 nefropatía, 975, 978
- Diacetilmorfina, 1340
- Diagnóstica, imagen, 26
- Dialisis, 963–965
 hemodiálisis, 963–964, 964c. *Véase también*
 Hemodiálisis
 hipercalcemia, 1163c
 insuficiencia renal, 962
 aguda, 959
 lenta de poca eficiencia, 959
 peritoneal, 190, 959, 963–965
- Diana
 células en, 375
 lesión, 363
- Diarrea, 254–257
 acidosis metabólica, 21c
 crónica, exploración física, 256c
 examen fecal, 257
 exudativa, 255
 fármacos, 1387c
 infecciosa, 255, 536–551, 538f–539f
 inflamatoria, 537c, 544–551
 microorganismos patógenos, 537c
 no inflamatoria, 536–544, 537c
 penetrante, 537c
 motilidad intestinal alterada, 255
 nosocomial, 509–510
 osmótica, 254, 257
 pacientes con sida, 256c
 secretores, 254–255
 síndrome de intestino irritable, 1016, 1017c
 superficie de absorción insuficiente/disminución de la superficie de absorción, 255, 260c
 tratamiento, 257, 258f, 259f
 viajero, 1361
- Diascopia, 366
- Diastólica, insuficiencia, 879
- Diazepam
 dosis, acción, 1328c
 esclerosis múltiple, 1269
 espasmos musculares, 145
 exposición a sustancias neurotóxicas, 202, 203c
 infarto al miocardio, 844
 intoxicación, 174c
 isoniazida, intoxicación, 180c
 síndrome de abstinencia, 1339
 vértigo, 323c
- Diazóxido, tratamiento, hipoglucemia, 124
- DIC. *Véase* Diseminada, coagulación intravascular (DIC)
- Diclomina
 enfermedad diverticular, 1018
 intoxicación, 168c
 síndrome de intestino irritable, 1017
- Dicloxacilina
 celulitis auricular, 358
 infecciones
 estaflócólicas, 591c
 por estreptococos, 595
- Dietilcarbamazina, filariasis, 784
- Dietilestilbestrol, 399c
- Difenhidramina
 anafilaxia, 139
 antiveneno, 144
 intoxicación, 168c, 182c–183c
 reacciones antipirámides, 180c
 rinitis alérgica, 1064
 urticaria/angioedema, 1063
- Difenoxilato
 abuso de narcóticos, 1340
 diarrea, 257
 enfermedad intestinal inflamatoria, 1013
 síndrome de intestino irritable, 1017
- Difilobotriosis, 791
- Difteria, 600–602
 vacuna absorbida de, 602
- Difteria-tétanos, vacuna, 519c
- Diftérica
 antitoxina, 601
 toxina, 600
- Difusa, hemorragia alveolar (DAH), 233
- Difuso, linfoma de células B grandes, 449
- DiGeorge, síndrome, 1069
- Digital, examen rectal (DRE), 456, 469–470, 471f, 1367c–1368c, 1370
- Digital, hipocratismo, 230–231, 233, 434
- Digitálicos
 estenosis mitral, 816
 insuficiencia cardíaca, 881c
 toxicidad, 869c, 883
- Digoxina
 arritmia, 876c
 arritmias supraventriculares, 849
 corazón pulmonar, 886
 fibrilación auricular, 877
 insuficiencia cardíaca, 883
 intoxicación, 171c
 taquiarritmias, 869c–870c
- Digoxina, fragmentos de anticuerpos específicos para, 171c
- Dihidrato de pirofosfato de calcio (CPPD), enfermedad por depósito, 1094–1095
- Dihidroergotamina, migraña, 310c–312c
- Dihidropirina, trastornos vasoespásticos, 892
- Diltiazem
 angina inestable, 857
 arritmias, 876c
 supraventriculares, 849
 dissección de la aorta, 889
 estenosis mitral, 816
 fibrilación auricular, 877
 hipertensión, 838c
 infarto al miocardio, 857
 intoxicación, 170c
 síndrome de Wolff-Parkinson-White, 877
 taquiarritmias, 869c–870c

- Diluyentes, contaminación, radionúclidos, 207
- Dimenhidrinato
náusea y vómito, 246
vértigo, 323c
- Dimercaprol
intoxicación por arsénico, 184c
intoxicación por mercurio, 187c
metales pesados, 186c
- Dinámica, agudeza visual, vértigo, 321
- Diocetil sulfosuccinato de sodio, hemorroides, 1020
- DIP. *Véase* Descamativa, neumonitis intersticial
- Dipiridamol
prevención de apoplejía, 102
trastornos trombóticos, 391
- Diplopía. *Véase* Doble visión
- Disartria, 95
- Disautonomía, 1235, 1241
- Disbetalipoproteinemia, 1174c, 1179
- Discinesia, 1224
tardía, 334, 1329
- Disco cervical, hernia
aguda, 1254
disco cervical, 304, 307
lumbar, disco, 300
- Discromatopsias, fármacos, 1390c
- Diseminada
coagulación intravascular (DIC), 389, 391
infección gonocócica (DGI), 574–575
- Disentería, 537c, 540
amebiasis, 548–549
- Disestesia, 40
- Disfagia, 248–249, 1248–1249
bucofaríngea, 249
esofágica, 249
estudio, 248–249
paciente en horas finales, 61c
- Disfonía, 1248–1249
- Disfunción eréctil, 1148–1150, 1149f
- Disfuncional, hemorragia uterina, 1150
- Dislipidemia, 1172
diabetes mellitus, 1141–1142
síndrome metabólico, 842, 843c
- Dismenorrea
primaria, 1154
secundaria, 1154
- Disnea, 226–229
ARDS, 80
cardiaca, pulmonar, 228f
edema pulmonar, 228–229
estudio, 227, 228f
paciente moribundo, 56–57, 62c
paroxística nocturna, 339
tratamiento, 22, 57, 58c
- Disopiramida
arritmias, 874c
cardiopatía hipertrófica, 827
- Dispepsia, 246–247
funcional, 247
úlcer a péptica, 247
- Dispositivos, infecciones relacionadas con, 509, 507c
- Distonía, 333
focal, 333
generalizada, 333
idiopática con torsión, 333
- Distributivo, choque, 70c, 71c
- Disulfiram, rehabilitación alcohólica, 1340
- Diuresis, osmótica, 290c
- Diuréticos
complicaciones, 238, 239c
corazón pulmonar, 886
edema, 238
estenosis mitral, 816
hipernatremia, 8–9
hipertensión, 836, 837c, 840c, 841, 962
arteria pulmonar, 898
infarto al miocardio, 844–850, 851c
insuficiencia
cardiaca, 880–881, 881c, 882c
tricuspídea, 822
miocardiopatía
dilatada, 825
restrictiva, 826
nefrolitiasis, 1000c
nefropatía diabética, 975
- Divalproex, trastorno de ansiedad generalizada, 1321
- Diverticular, enfermedad, 1018
- Diverticulitis, 1018
- Diverticulosis, 264, 266
- Dix-Hallpike, maniobra, 321
- DKA. *Véase* Diabética, cetoacidosis (DKA)
- DLB. *Véase* Demencia con cuerpos de Lewy (DLB)
- DLco (capacidad de difusión del pulmón), 902
- DM. *Véanse* Dermatomiositis (DM); Diabetes mellitus (DM)
- DMARD. *Véase* Antirreumáticos modificadores de enfermedad, fármacos (DMARD)
- DNA
deficiencias en la reparación, 1069
proteína cinasa dependiente, 1067
- Doble visión, 327, 328c, 343
- Dobutamina
bloqueadores β , intoxicación, 170c
choque, 72, 70c
edema pulmonar, 80
infarto al miocardio, 850, 850c, 851c
insuficiencia cardiaca, 884, 884c
- Docetaxel, 398c
cáncer de cabeza y cuello, 433
- Docusato de sodio
estreñimiento, 56c, 260f
infarto al miocardio, 846
- Dofetilida
arritmias, 875c
miocardiopatía dilatada, 825
- Döhle, cuerpos de, 376

- Dolor. Véanse también tipos específicos y localización
- administración, 40–45, 44c–45c
 - pacientes en etapa terminal, 55
 - crónico, 41
 - tratamiento, 43, 1325
 - enfermedad diverticular, 1018
 - espontáneo, 1241
 - estudio del paciente, 40–41
 - fármacos para alivio, 42–43, 44c–45c
 - neuropático, 40–41, 41c, 43
 - organización de las vías del dolor, 41–43
 - somático, 40, 41c, 43, 241
 - visceral, 40, 41c, 241
- Dolorosa, vejiga, síndrome, 990
- Doméstica, violencia, 1377
- Donepezilo, enfermedad de Alzheimer, 1218
- Donovanosis, 557c, 567–568
- Dopamina
- anafilaxia, 138
 - antagonistas de los conductos de calcio, intoxicación, 170c
 - aumento de la presión intracraneal, 107c
 - bloqueadores β , intoxicación, 170c
 - choque, 71, 73c, 853
 - edema pulmonar, 80
 - glucósidos cardíacos, intoxicación, 171c
 - infarto al miocardio, 850c, 851c
 - insuficiencia cardíaca, 881c, 884, 884c
 - simpaticolíticos, 169c
- Dopamina, agonistas
- acromegalia, 1110
 - enfermedad de Parkinson, 1224, 1226c
 - hiperprolactinemia, 1109
- Doripenem, infección por *P. aeruginosa*, 624c
- Dorsal, columna, enfermedad, dolor torácico, 222f, 225
- Dos puntos, discriminación de, 1192
- Dotiequina, prevención, migraña, 313c
- Doxepina
- dolor, 44c–45c
 - dosis y efectos adversos, 168c, 172c, 1326c
- Doxiciclina
- actinomicosis, 648
 - anaplasmosis granulocitotrópica humana, 671c
 - angiomatosis bacilar, 570c
 - borreliosis de Lyme, 665–666
 - brucelosis, 629
 - carbunco, 195c
 - cólera, 540
 - conjuntivitis por inclusión del adulto, 683
 - donovanosis, 568
 - durante las exacerbaciones de la EPOC, 919
 - ehrlichiosis monocitotrópica humana, 671c
 - enfermedad inflamatoria pélvica, 556
 - epididimitis, 553
 - fiebre
 - exantemática de las Montañas Rocallosas, 127c, 673
 - exantemática transmitida por garrapatas, 674
- Q, 679
- recurrente, 669
- filariasis linfática, 784
- infección gonocócica, 560c
- infecciones
- enterocócicas, 600
 - estafilocócicas, 591c
- infecciones por
- Bartonella*, 633c
 - corinebacterias, 603
 - Legionella*, 626
 - M. pneumoniae*, 681
 - mordedura de animal, 570c
 - mordedura de roedor, 142c
- leptospirosis, 668
- linfogranuloma venéreo, 559
- malaria, 132, 766c
- profilaxis, 768c
- neumonía, 924c
- oncocercosis, 785
- plaga, 196c, 632
- proctitis, proctocolitis, enterocolitis y enteritis, 558
- rickettsiosis, 674
- sífilis, 565c
- tifus
- epidémico, 676
 - murino, 675
- treponematosis endémica, 667
- tularemia, 196c, 630
- uretritis en varones, 552
- Doxilamina, intoxicación, 168c
- Doxorrubicina
- cáncer
 - endometrial, 467
 - mama, 446
 - vesical, 461
 - carcinoma gástrico, 449
 - leucemia/linfoma de Burkitt, 423
 - linfoma, 420–421
 - mieloma múltiple, 424
 - síndrome de Zollinger-Ellison, 1011
 - toxicidad, 399c
 - tumor carcinoide, 458
 - tumores de células de los islotes pancreáticos, 460
- DRE. Véase Digital, examen rectal (DRE)
- Drepanocítica
- anemia, 380–381, 383
 - fisiopatología de crisis drepanocíticas, 382f
 - enfermedad, alturas, 158
- Drepanocitos, 375
- DRI. Véase Consumo alimenticio de referencia (DRI)
- Drogas, abuso, 1346c–1347c
- abuso de narcóticos, 1340–1343
 - alcoholismo, 1336–1340
 - mujeres, 1377
- Drogas ilícitas por vía IV, endocarditis, 523
- Dronabinol, pérdida de peso, 221
- Dronedarona, arritmias, 875c

- DT. Véase Delirium tremens (DT)
- DTaP, vacuna, 602
- Duchenne, distrofia muscular, 1306, 1309
- Ductal, carcinoma *in situ*, 443
- Duelas, infección
- duela hepática (biliar), 786–787
 - duela sanguínea, 495c
 - fasciola pulmonar, 787
- Duke, criterios, endocarditis infecciosa, 524, 525c
- Duloxetine, 1325
- dolor, 44c–45c
 - dosis y efectos secundarios, 1327c
 - fibromialgia, 1098
 - polineuropatía, 1296, 1297c
- Duodenal, úlcera, 1005–1007, 1008c, 1010c
- Durie-Salmon, sistema de estadificación, mieloma múltiple, 425c
- Dutasterida
- cáncer prostático, 473
 - prevención, 1370
 - hiperplasia prostática, 470
- DVT. Véase Profunda, trombosis venosa
- E
- E:G, índice. Véase Eritroide granulocítico (E:G), índice
- EAEC, infección. Véase Enterogregada y con adherencia difusa, *E. coli* (EAEC)
- Ébola, virus, infección, 130, 727–728
- Ebstein, anomalía, 815
- EBV, infección. Véase Epstein-Barr, virus de (EBV)
- Ecceema, 368
- dishidróico, 364f
 - esteatósico, 364f
 - herpético, 686
 - inducido por fármacos, 1382c
 - mano, 364f
- ECG. Véase Electrocardiografía (ECG)
- Ecocardiografía, 805–808
- anomalías valvulares, 805–806, 807f, 809c, 816–817, 820–821
 - aplicaciones clínicas, 805–807, 805c, 807f
 - apoplejía, 101
 - cardiopatías congénitas, 807, 811–814
 - corazón pulmonar, 886
 - coronariopatía, 859, 861c
 - derrame/taponamiento pericárdico, 134
 - Doppler, 805c
 - valores normales en adultos, 1443c–1446c
- ecografía bidimensional (2D), 805c, 806f
- endocarditis, 524
- enfermedad
- aórtica, 807, 809c, 887, 889
 - pericárdica, 806, 809c
- hipertensión de la arteria pulmonar, 896
- infarto al miocardio, 845
- insuficiencia cardíaca, 879–880
- masa cardíaca, 806–807, 809c
- miocardiopatía, 824c, 825–827
- miocarditis, 828
- palpitaciones, 226
- pericarditis, 829, 832–833, 832f
- tamaño de las cavidades y función ventricular, 805
- taponamiento cardíaco, 831
- transesofágico, 805c
- tromboembolia pulmonar, 930
- Ecografías (US)
- apoplejía, 101
 - diagnóstica, 28
 - endoscópica, 448, 1022c, 1031
 - hepatobiliar, 274, 1022c
 - neuroimagen, 1197c–1198c
 - pancreatitis, 1029
 - renal, 960
 - venosas, 930
- Ecolalia, 334
- Ecovirus, 714, 716. Véase también Enterovirus
- Ectima gangrenoso, 131, 621
- Ectoparásitos, 791–792
- Ectópica
- contracción auricular, 868f
 - contracción ventricular, 868f
- Edema, 235–239, 237f
- generalizado, 235–237
 - idiopático, 237
 - inducido por fármacos, 236c, 237, 400c
 - insuficiencia cardíaca, 879
 - linfedema, 894
 - neumonía, 921
 - tratamiento, 237
- EEE. Véase Oriental, encefalitis equina (EEE)
- EEG. Véase Electroencefalografía (EEG)
- Efavirenz, VIH/sida, 737c, 740
- Efedrina, intoxicación, 166c
- Eflornitina, 775
- Ehrlichiosis, 148
- monocitotrópica humana, 672c, 676–677
- EIA. Véase Enzimo-inmunoanálisis (EIA)
- EIEC. Véase Enteroinvasora, *E. coli* (EIEC)
- Eikenella corrodens*, infección, 613–614, 614c
- Eisenmenger, síndrome, 813
- Ejercicio, hábitos, 1365
- Ejercicio, prueba
- coronariopatía, 859, 860f, 861c
 - palpitaciones, 225–226
- Ejercicio graduado, terapia (GET), síndrome de fatiga crónica, 218
- Eléctrica, estimulación nerviosa, lumbalgia crónica, 303
- Electrocardiografía (ECG), 800–805
- angina variante, 864
 - bradiarritmias, 864
 - cardiopatía congénita, 811–814
 - complejo QRS, 802
 - corazón pulmonar, 886
 - coronariopatía, 859
 - eje promedio, 801
 - frecuencia cardíaca, 800
 - hemorragia subaracnoidea, 103
 - hipertansemia, 13, 15, 16f,

- hipertensión de la arteria pulmonar, 896
- hipertrofia, 802, 804c
- hipotermia, 152
- infarto al miocardio, 225, 802, 803f, 804c, 829c, 844, 855
- intervalo PR, 801
- intervalo QT, 802
- intoxicación, 160
- miocardiopatía, 824c, 825–827
- miocarditis, 828
- ondas ST-T, 803–804
- palpitaciones, 225–226
- pericarditis, 828–829, 829c, 830f, 832
- ritmo, 800
- sistema de derivaciones, 801f
- taponamiento cardiaco, 831
- taquiarritmias, 867, 868f, 869c–872c
- valvulopatías cardíacas, 816
- Electrococleografía, 349
- Electroconvulsivo, tratamiento, 1317
- Electrodiagnóstico
 - enfermedad muscular, 1306
 - mononeuropatía, 1299c–1301c
 - neuropatía periférica, 1294–1296
- Electroencefalografía (EEG)
 - coma, 92
 - convulsiones, 1200
 - estado epiléptico, 117
 - muerte cerebral, 93
- Electrolítico, equilibrio, 4, 216c
- Electrónicos, registros, 1
- Elefantiasis, 783
- Eletriptan, migraña, 310c, 312c
- Eliptocitos, 375
- Eltrombopag, púrpura trombocitopénica idiopática, 390
- Embarazo
 - ectópico, 1153–1154
 - gonorrea, 559
 - grandes altitudes, 158
 - hipertensión, 841
 - infecciones por
 - estreptococo, 597–598
 - listeria, 606–608
 - paludismo, 764
 - sífilis, 565c
 - toxemia, 997
 - toxoplasmosis, 776
 - viajes, 1360
- Embolectomía, 933
- Embrionario arcinoma, 463
- Empiema, 581, 940
- anaerobios, 642
 - estreptococos, 594c, 595
- Emtricitabina, VIH/sida, 736c, 741
- Enalapril
 - insuficiencia cardíaca, 882c
 - urgencias hipertensivas, 841c
- Encefalitis. Véanse también tipos específicos
 - aguda, 1270–1282
 - estudio, 1271, 1272f–1273f
- arbovirus, 721, 723c–724c
- citomegalovirus, 695
- enterovirus, 715–716
- HSV, 690c
- pacientes con cáncer, 513
- paraneoplásico, 481c, 482, 482c, 483c
- rabia, 719
- sarampión, 709
- virus, 1277c, 1278–1280
 - diagnóstico, 1279–1280, 1279f
 - patógenos, 1278
 - tratamiento, 1280
- Encefalopatía
 - hepática, 1059
 - hipóxica isquémica, 114–116, 115f
- Endémico, tífus murino, 672c, 674–675
- Endocarditis
 - bacteriana, 210
 - Bartonella*, 633c, 634
 - infecciosa, 521–532
 - aguda, 129c, 132–133, 521
 - desenlace, 530–531
 - diagnóstico, 524, 525c
 - epidemiología, 521
 - estafilocócicas, 586–587, 592
 - estreptocócicas, 598–599
 - etiología, 521–522
 - grupo HACEK, 613–614, 614c
 - manifestaciones clínicas, 522–524
 - P. aeruginosa*, 624c
 - patogenia, 522
 - prevención, 531–532, 531c
 - profilaxis en las cardiopatías congénitas, 815
 - subaguda, 521
 - tratamiento, 524, 526c–528c, 528–530, 529c
- Endocrinopatías
 - choque, 70c
 - diabetes mellitus, 1137–1144
 - hipófisis
 - anterior, 1105–1113
 - posterior, 1113–1116
 - hipotálamo, 1105–1113
 - hipotermia, 152c
 - leucocitosis, 384
 - linfadenopatía, 279c
 - manifestaciones clínicas de los fármacos, 1380c
 - náusea y vómito, 245c
 - paraneoplásicas, 477–480
 - pérdida de peso, 219c
 - suprarrenal, 1126–1133
 - tiroides, 1114–1116
 - trastornos del aparato reproductor
 - femenino, 1150–1159
 - masculino, 1144–1150
 - trastornos musculares, 1314
 - tumores del tubo digestivo y páncreas, 458–460
- Endodérmico, saco, tumor, 463
- Endoftalmitis
 - Klebsiella*, 618
 - P. aeruginosa*, 625c

- Endometrial, cáncer, 466c, 467–468
 Endometritis, 555
 Endoscopia
 gastropatías, 1008–1009
 hemorragia del tubo digestivo, 264
 úlcera gástrica, 1006
 Endoscópica
 colangiopancreatografía retrógrada (ERCP), 1022c, 1025, 1031
 ligadura de varices (EVL), 1058
 Energía dual, absorciometría de rayos X de (DEXA), 1168
 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 900c, 915–920
 cianosis, 230
 disnea, 226–227
 H. influenzae, 609
 insomnio, 339
 M. catarrhalis, 612–613
 pruebas funcionales pulmonares, 915–917
 tratamiento
 ambulatorio, 917–919
 cirugía, 918–919
 exacerbaciones, 919–920
 Enfermedades, prevención, 1345
 inmunización, 1350–1351
 recomendaciones por la U.S. Preventive Services Task Force, 1349c
 Enfisema
 disnea, 227
 mediastínico, dolor torácico, 224
 Enfuvirtide, VIH/sida, 740
 Enoxaparina
 angina inestable, 857
 infarto al miocardio, 845, 848, 857
 trastornos
 trombóticos, 392
 venosos, 893
 tromboembolia venosa, 932
 trombosis venosa
 prevención, 894
 profunda, 893
 Entacapona, enfermedad de Parkinson, 1226c
 Entecavir, hepatitis B crónica, 1040, 1041c–1043c
 Entréica, nutrición, 49–50
 algoritmo para la toma de decisión, 49f
 fórmulas, 50
 Entréicas, bacterias gramnegativas, 615–620
 Aeromonas, 620
 E. coli
 extraintestinal, 615–616
 patógena intestinal, 616–617
 Klebsiella, 617–618
 otros patógenos, 619–620
 Proteus, 618–619
 Entréicas, clostridios, infecciones, 639
 Enteritis, 556, 558
 Enteroagregada y con adherencia difusa, *E. coli* (EAEC), 617
 Enterobacter, 619–620
 osteomielitis, 577c, 579c
 Enterobiasis, 782–783
 Enteroclisia, 451
 Enterococos, infecciones, 592–593, 599–600
 endocarditis, 522, 526c–527c, 529
 microbiología, 592–593
 osteomielitis, 578c
 Enterocolitis, 556, 558
 infecciosa, 1013
 Enteroinvasora, *E. coli* (EIEC), 617
 Enteropática, artritis, 1096–1097
 Enteropatógena, *E. coli* (EPEC), 617
 Enterotoxígena, *E. coli* (ETEC), 617
 Enterovirus, 704c, 714–717
 Enzimoimmunoanálisis (EIA), 487
 Eosinófila, neumonía, 935–936, 938
 Eosinofilia, 386
 fármacos, 1383c–1384c
 infiltrados pulmonares, 938
 Eosinopenia, 387
 EPEC. Véase Enteropatógena, *E. coli* (EPEC)
 Ependimoma, 1258
 Epidémico (transmitido por pulgas), tifus, 672c, 675–676
 Epidémico, tifus, 672c, 676
 Epidemiología, problemas, 509–510
 Epidérmico, quiste de inclusión, 364f
 Epidermoide, carcinoma (SCC), 364f, 431
 infecciones en pacientes con cáncer, 512c
 Epididimitis, 552–553
 Epididimoorquitis, sarampión, 711
 Epidural
 absceso
 dolor de cuello, 306
 espinal, 113, 129c, 1254
 S. aureus, 586
 hematoma, 109, 111
 espinal, 114, 1254
 Epiescleritis, 345
 Epiglottitis, 362
 H. influenzae, 609–610
 Epilepsia, 1199–1203
 estado epiléptico, 116–118
 trastornos del sueño, 339
 tratamiento, 1202–1203, 1205c–1212c
 Epinefrina
 anafilaxis, 138–139
 CRUP, 707
 insuficiencia cardiaca, 884c
 intoxicación
 con antagonistas de los conductos de calcio, 170c
 con bloqueador β , 170c
 con glucósidos cardiacos 171c
 con inhibidores de la MAO, 167c
 picadura de himenópteros, 151
 reacción antiveneno, 144
 Epirrubicina
 carcinoma gástrico, 449
 toxicidad, 399c
 Eplerenona
 edema, 238c

- hiperaldosteronismo, 24, 1129
- hipertensión, 837c
- infarto al miocardio, 848, 850
- insuficiencia cardíaca, 881c, 882c, 883
- Epley, procedimiento de, 324
- EPOC. Véase Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- Epoprostenol
 - esclerosis sistémica, 1075
 - hipertensión de la arteria pulmonar, 898
- Eprodisato, amiloidosis, 1104
- EPSE. Véase Extrapiramidales, efectos secundarios (EPSE)
- Epstein-Barr, virus de (EBV), 696–699, 698c
 - cáncer asociado, 416, 697, 698c
 - faringitis, 361
 - receptores de trasplantes, 967
- Eptifibatida
 - angina inestable, 857
 - fenómenos trombóticos, 394
 - infarto al miocardio, 857
- Epworth, puntuaciones de somnolencia, 948
- Equinocandinas, 745
 - candidosis, 747
 - mucormicosis, 753
 - scedosporiosis, 759
- Equinocitos, 375
- Equinococosis, 789–791
- ERCP. Véase Endoscópica, colangiopancreatografía retrógrada (ERCP)
- Eréctil, disfunción, 1148–1150, 1149f
- Ergotamina
 - alcaloides, intoxicación, 166c
 - intoxicación, 166c
 - migraña, 310c, 312c
 - prevención cefalea en racimos/migraña, 307, 314c
- Erisipela, 369, 572
- estreptococos, 594c, 595
- Eritema
 - infeccioso, 713
 - migratorio, 664
 - multiforme, 372
 - fármacos, 1382c
 - HSV, 686, 690c
 - pacientes con cáncer, 511
 - nodular, 210, 372
 - fármacos, 1382c
 - nudoso necrosante, 657, 661
- Eritrocitos (RBC)
 - aumento en la masa de eritrocitos, 412
 - inclusiones, 375–376
 - índices de eritrocitos, 284–285
 - intervalo de referencia para volúmenes, 1450c
 - morfología, 375
 - transfusión, 52
 - trombocitopenia, 401
 - trastornos, 377–384
 - anemia, 283, 377–381
 - anomalías de la membrana, 381
 - anomalías intracelulares, 380
 - policitemia, 284–286
 - trastornos en la maduración, 379–380
- Eritrocitosis. Véase Policitemia
- Eritroderma, 127c, 131
- Eritroide, leucemia, 405c
- Eritroide granulocítico (E:G), índice, médula ósea, 377
- Eritromicina
 - acné, 371
 - angiomatosis bacilar, 570c
 - borreliosis de Lyme, 665
 - campilobacteriosis, 546
 - celulitis, 570c
 - chancroide, 567
 - difteria, 601–602
 - donovanosis, 568
 - enfermedades por *Bartonella*, 633c
 - erradicación de *H. pylori*, 247
 - faringitis, 357c
 - fiebre recurrente, 669
 - infecciones por
 - C. pneumoniae*, 684
 - C. psittaci*, 683
 - estreptococo, 598
 - mordeduras de humanos, 141c
 - interacciones de fármacos, 503c
 - linfogranuloma venéreo, 562
 - mecanismo de acción/resistencia, 496, 497c
 - náusea y vómito, 246
 - pertusis, 612
- Eritroplaquia, 432
- Eritropoyesis, 284
- Eritropoyetina
 - disminución de la concentración, 379
 - tratamiento
 - anemia, 383, 401
 - nefropatía crónica, 962
- Erlotinib
 - cáncer pancreático, 458
 - cáncer pulmonar, 439
 - toxicidad, 400c
- Erosión (lesiones cutáneas), 366c
- Errores de comisión, 1
- Ertapenem, neumonía, 924c, 926c
- Erupciones fijas por fármacos, 1382c
- Eruptivos, xantomas, 1175
- Escabiosis, 791–792
 - ácaro, 791
- Escaras, 211, 572
- Escarlatina, fiebre, 595
- Escherichia coli*, infección
 - enteroagregada y con adherencia difusa, 617
 - enterohemorrágica productora de toxina shiga, 547–548, 616–617
 - enteroinvasora, 617
 - enteropatógena, 617
 - enterotoxigénica, 617
 - extraintestinal, 615–616
 - osteomielitis, 577c, 579c
 - patógenos intestinales, 616–617

- Escitalopram, 1326c
 Escleritis, 345
 Esclerodactilia, 1074
 Esclerodermia. *Véase* Sistémica, esclerosis
 Escómbridos, intoxicación, 147–148
 Escopolamina
 intoxicación, 168c
 náusea y vómito, 56, 56c, 246
 vértigo, 323c
 Escorpinas, intoxicación por picadura, 145
 Escotoma, 325, 325f, 346
 Esferocitos, 375
 Esfuerzo
 cefalea de, 308c, 315
 prueba de, cardiopatía isquémica, 859, 860f, 861c
 Esmolol
 arritmias, 875c
 disección de la aorta, 889, 889c
 inhibidores de la MAO 167c
 intoxicación, 170c
 simpaticomiméticos, intoxicación, 166c
 tétanos, 637
 urgencias hipertensivas, 841c
 Esofágica
 inflamación, 252–253
 manometría, 249
 motilidad, trastornos, 249–252
 rotura, 223f
 úlceras, 253
 Esofágico
 carcinoma, 447–448
 adenocarcinoma, 447–448
 carcinoma escamoso, 447–448
 paraneoplásico, 479c
 espasmo, 251–252
 Esofagitis, 252–253
 Candida, 252–253
 eosinofílica, 253
 infecciones por HSV, 687, 690c
 relacionada con fármacos, 253
 VIH/sida, 253
 viral, 252
 Esofagogástricas, varices, 1058–1059
 profilaxis de la hemorragia inicial, 1059
 tratamiento
 hemorragia aguda, 1058
 profilaxis de la hemorragia recurrente, 1058–1059
 Esofagoscopia, 249, 447–448, 1058
 Espalda, dolor de, 298, 301. *Véase también* Lumbalgia (LBP)
 espondilitis anquilosante, 1082
 pacientes de cáncer, 135f
 tratamiento, 135f
 Especializado, apoyo nutricional (SNS), 49, 49f
 Espectomicina, infecciones gonocócicas, 560c–561c
 Espermatogénesis, 1147
 Espinal
 manipulación, lumbalgia crónica, 303
 médula. *Véase* Médula espinal
 Espinocerebelosa, ataxia, 1228, 1230f
 Espirometría, 899–900, 916
 tos, 232
 Espironolactona
 ascitis, 277
 edema, 238c, 239
 hiperaldosteronismo, 24, 1129
 hipertensión, 837c
 hirsutismo, 1156
 infarto al miocardio, 848, 850
 insuficiencia cardíaca, 881c, 882c, 883
 miocardiopatía dilatada, 825
 Espiroquetas, infección
 borreliosis de Lyme, 663–666
 fiebre recurrente, 668–669
 leptospirosis, 667–668
 treponematoses endémicas, 666–667
 Esplenectomía, 281, 419, 535
 infecciones después de esplenectomía, 126c, 130
 púrpura trombocitopénica idiopática, 390
 talasemia, 383–384
 Esplénicos, abscesos, 535
 Esplenomegalia, 281–283
 enfermedades relacionadas, 282c–283c
 mecanismo, 281, 282c–283c
 tropical, 764
 Espondilítica, mielopatía, 307, 1255
 Espondiloartropatía, 1083, 1085c
 Espondilolistesis, 301
 Espondilosis
 cervical, 304, 307
 lumbalgia, 301
 Esporotricosis, 757–758
 Esporozoitos, 763
 Espujo
 análisis
 neumonía, 921
 obtención y el transporte de muestras, 489c
 estudio citológico, tos, 232
 Esquistocitos, 375
 Esquistosomosis, 495c, 785–786, 1360
 Esquizoafectivo, trastorno, 1320
 Esquizofrenia, 1319–1320
 fármaco, reacciones esquizoides, 1391c
 Esquizofreniforme, trastorno, 1320
 Esquizoide, personalidad, trastorno, 1323
 Esquizotípica, personalidad, trastorno, 1323
 ESRD. *Véase* Etapa terminal, nefropatía (ESRD)
 Estado crítico, paciente en, 35–40
 choque, 36, 37f
 disfunción neurológica, 40
 falla de sistemas orgánicos múltiples, 38
 limitación o retiro de la atención, 40
 prevención de complicaciones, 39
 valoración inicial, 35–36
 ventilador mecánico, 36–38
 vigilancia en la unidad de cuidados intensivos, 38–39
 Estado de ánimo
 estabilizadores, 1329, 1332, 1332c
 trastornos, 1315–1319

- Estado epiléptico, 116–118, 117f
GCSE, 116–118
lesión hipóxica isquémica, 116
no convulsivo, 117
- Estafilocócicas, infecciones, 584–592
artritis, 574–576, 586
endocarditis, 521–523, 527c–528c, 529–530
estafilococos coagulasa-negativos, 588–589
tratamiento, 589, 590c–591c, 592
osteomielitis, 576, 577c, 578c, 579, 585–586
piel, 570c, 572
S. aureus, 584–587, 588c
bacteriemia y septicemia, 586
endocarditis, 586–587, 592
enfermedad invasiva, 584–585
enfermedad mediada por toxinas, 585, 587, 588c
infecciones de vías urinarias, 587
MRSA, 570c, 578c, 584, 587, 589, 590c–591c, 592
musculoesqueléticas, 585–586
osteomielitis, 585–586, 592
piel, 585, 589
prevención, 587
relacionadas con dispositivos prostéticos, 587
tejidos blandos, 585–586, 589, 591c
tratamiento, 589, 590c–591c, 592
- Estafilocócico, síndrome, de piel escaldada (SSSS), 587
- Estasis, úlcera por, 364f
- Estazolam, intoxicación, 174c
- Esteatorrea, 258
- Esterilización, 1157
- Esteroides, tratamiento
ANCA relacionado con glomerulonefritis, 971
artritis psoriásica, 1088
glomeruloesclerosis focal, 974
- Estomatitis aftosa, 364f
- Estramustina
cáncer prostático, 472
toxicidad, 398c
- Estrellado, ganglio, bloqueo, 1242
- Estreñimiento, 258–260
causas, 259–260
fármacos, 1387c
pacientes en etapa terminal, 55
síndrome de intestino irritable, 1016, 1017c
tratamiento, 55, 57c, 260, 261f
- Estreptocinasa (SK)
infarto del miocardio, 845
trastorno trombotico, 394
- Estreptococos, infecciones, 592–599
artritis, 574–576
capacidad hemolítica, 592–593
endocarditis, 521–522, 526c, 528
erisipela, 369
estreptococos *viridans*, 598–599
faringitis, 361
glomerulonefritis, posestreptocócica, 969
grupo A, 369, 593–596, 594c, 596c
bacteriemia, 596
faringitis, 593–594, 594c
fiebre escarlatina, 595
infección hospitalaria, 510
infecciones de la piel y de tejidos blandos, 594c, 595
neumonía y empiema, 594c, 595
síndrome de choque tóxico, 594c, 596, 596c
grupo B, 597–598
grupo D, 598
grupos C y G, 596–597
infección por neumococo, 580–584
microbiología, 592–593
osteomielitis, 577c, 578c
piel, 570c–571c, 572
variantes nutricionales de estreptococo, 599
- Estreptograminas, mecanismo/resistencia a, 496, 498c
- Estreptomicina
brucelosis, 629
endocarditis, 526c, 529
infecciones
enterocócicas, 600
por *Bartonella*, 633c
peste, 196, 632
tuberculosis, 653, 655c
tularemia, 196c, 630
- Estreptozocina
síndrome de Zollinger-Ellison, 1010
tumor carcinóide, 458
tumores de células de los islotes, 460
- Estrés agudo, trastorno, 1322
- Estrógenos, tratamiento
amenorrea, 1152
anticonceptivos orales, 1157
hipopituitarismo, 1112c
osteoporosis, 1170
síntomas menopáusicos, 1156
- Estromal, tumor, 465
- Estroncio 89, tratamiento, 400c, 472
- Estrongiloidosis, 495c, 781–782, 1360
- Estruvita, cálculos, 998, 1000c
- Estupor, 86
- Eszopiclona, insomnio, 340
- ET. Véase Evidente, temblor (ET)
- Etambutol
infecciones por micobacterias no tuberculosas, 663
tuberculosis, 653, 655c
- Etanercept
artritis
psoriásica, 1087
reumatoide, 1074
espondilitis anquilosante, 1083
psoriasis, 367
- Etanol
inductores de AGMA, intoxicación, 178c–179c
miocardiopatía hipertrófica, 827

- Etapa terminal, nefropatía (ESRD), 960
trasplante renal, 965
- Etapa terminal, pacientes, 54–55
anorexia, 61c
apnea, 62c
cuidados durante las últimas horas, 59–60, 61c–63c
delirio, 59, 63c
depresión, 58–59
deshidratación, 61c
disfagia, 61c
disnea, 56–57, 62c
estertor de muerte, 62c
estreñimiento, 55
evolución clínica en los últimos días, 60f
fatiga, 57–58, 61c
incontinencia, 62c
mucosas secas, 63c
náusea y vómito, 56, 56c
retiro de la atención, 40
síntomas
 físicos, 55, 55c
 psicológicos, 55, 55c
 tratamiento del dolor, 55
- Etclorvinol, intoxicación, 175c
- ETEC. Véase Enterotoxigénica, *E. coli* (ETEC)
- Etilenglicol, toxicidad, 22, 178c
- Etinilestradiol/noretisterona, telangiectasia de tubo digestivo, 266
- Etomidato, intoxicación, 175c
- Etopósido
 AML, 406, 407f
 cáncer
 pulmonar, 437
 testicular, 463
 síndrome de cáncer extragonadal de células germinales, 476
 toxicidad, 399c
- Etosuximida
 convulsiones, 1207c, 1212c
 intoxicación, 173c
- Etravirina, VIH/sida, 737c, 740
- Europa del centro, encefalitis, 723c
- Eutiroideo enfermo, síndrome, 1122–1123
- Everolimus
 toxicidad, 400c
 tumores de célula de los islotes, 460
- Evidente, temblor (ET), 332–333, 332c
- Evitativos, trastornos de la personalidad, 1324
- EVL. Véase Endoscópica, ligadura de varices (EVL)
- Ewingii, ehrlichiosis de, 672c
- Exantema, 693
 artritis, infección por alfavirus, 725
 fármaco, 511
 infección por sarampión, 708–709
 rubéola, 710
- Exantemas, enterovirus, 716
- Exantemática, fiebre
 garrapata y picadura de ácaro, 670–674, 671c
 transmitida por pulgas, 671c
- Excoriación, 366c
- Exemestano
 cáncer mamario, 445–446
 toxicidad, 399c
- Exenatida
 diabetes mellitus, 1140
 obesidad, 1136
- ExPEC, infección. Véase Extraintestinal, *E. coli* patógena (ExPEC)
- Exsanguinotransfusión, 52, 190
- Éxtasis (MDMA), 7
- Extrahospitalaria, neumonía (CAP), 920–923
 antibioticoterapia, 923, 924c
 complicaciones, 923
 cuidados intensivos, 922–923, 924c
 hallazgos de laboratorio, 922
- Extraintestinal, *E. coli* patógena (ExPEC), infecciones, 615–616
- Extrapiramidales, efectos secundarios (EPSE), 180c, 1329, 1389c
- Extremidad en cinturón, distrofia, 1309
- Extremidades, distonías de, 333
- Ezetimiba, hiperlipidemia, 1177c
- F**
- FAB, clasificación
 AML, 404c–405c
 malignidad linfóide, 414
- Facial
 adormecimiento, 1243–1244
 diplejía, 1249
 dolor, 315, 1243–1244
 máscara, 1221
 mioquimia, 1244
 nervio, 1189, 1245f
 trastornos, 1244, 1246
 parálisis, 1244, 1246
 bilateral, 1246
- Factor VII, inhibidor/factor de los tejidos, infecciones por los virus del Ébola y Marburgo, 728
- Factores inmunitarios, mielopatía mediada por, 1254–1255
- Facultativas, bacterias, 635
- Fagocíticos, linfocitos, deficiencias, 1067c
- Fallot, tetralogía, 814
- FALS. Véase Familiar, esclerosis lateral amiotrófica (FALS)
- Famciclovir
 herpes zoster, 570c
 infección por VZV, 692
 infecciones por HSV, 567, 688, 689c–690c
 meningitis viral, 1278
- Familiar
 esclerosis lateral amiotrófica (FALS), 1231
 fiebre del Mediterráneo, linfadenopatía, 280c
 hipercalcemia hipocalciúrica (FHH), 1161
 hipercolesterolemia (FH), 1172
 hiperlipidemia combinada (FCHL), 1178–1179
 paraplejía espástica, 1256
 poliposis colónica (FPC), 452, 453c
- Famotidina, gastropatías erosivas, 1009

- Fanconi
 anemia de, 378
 síndrome, 952, 983c, 984
- Faringea, gonorrea, 559
- Faringitis
 aguda, 360–361
 estreptococos, 593–594, 594c
 HSV, 685
 tratamiento, 357c
- Faringoconjuntival, fiebre, 707
- Farmacológico, prueba de estrés, 859, 861c
- Fármacos, enfermedad inducida por
 acidosis
 metabólica, 21c, 1381c
 tubular renal, 1388c
 acné, 1382c
 agranulocitosis, 1383c–1384c
 alopecia, 398c, 1382c
 alteraciones
 función tiroidea, 1380c
 óseas, 1390c–1391c
 sueño, 1391c
 alucinaciones, 1391c
 anafilaxia, 1379c
 anemia, 379–380, 380–381, 381c, 1384c–1385c
 angina, 1385c
 angioedema, 1379c
 aplasia eritrocitaria pura, 1384c
 apoplejía, 1390c
 arritmia, 1385c
 bloqueo AV, 865c, 1385c
 cálculos, 1388c
 cataratas, 1390c
 cefalea, 1389c
 cistitis hemorrágica, 398c, 1388c
 coagulación, anomalías, 1383c
 colitis, 1387c
 convulsiones, 1203c, 1389c
 daño hepatocelular, 1387c–1388c
 delirio, 87c, 1391c
 depresión, 1316, 1391c
 dermatitis, 1382c–1383c
 diabetes insípida, 8
 diarrea, 1387c
 discromatopsia, 1390c
 disfunción
 sexual, 1380c
 vesical, 1388c
 eccema, 1382c
 edema, 236c, 237, 400c
 pulmonar, 1386c
 efectos extrapiramidales, 1389c
 enfermedad del suero, 1380c
 eosinofilia, 386, 1383c–1384c
 eritema
 multiforme, 1382c
 nodoso, 1382c
 erupciones liquenoides, 1382c–1383c
 esofagitis relacionada con fármacos, 253
 estreñimiento/ileal, 259–260, 1387c
 fatiga, 215, 216c, 217
 fibrosis pulmonar, 398c–400c
 fiebre, 1380c
 galactorrea, 1380c
 ginecomastia, 398c, 1380c
 glaucoma, 1390c
 golpe de calor, 213
 hemorragia intracraneal, 96c
 hepatitis, 1037–1038
 hiperbilirrubinemia, 1381c
 hipercalcemia, 1381c
 hiperglucemia, 1381c
 hiperpigmentación, 1382c
 hiperpirexia, 1380c
 hiperpotasemia, 10, 10c, 13, 15, 18c, 1381c
 hiperprolactinemia, 1108
 hipertensión, 1385c
 hiperuricemia, 1381c
 hipocalcemia, 399c
 hipoglucemia, 122, 1381c
 hipomanía, 1391c
 hiponatremia, 1381c
 hipopotasemia, 10, 1381c
 hipotensión, 1386c
 hipotermia, 152c
 hirsutismo, 1154
 ictericia, 270c, 1386c–1387c
 infiltrados pulmonares, 1386c
 insomnio, 338–339
 insuficiencia cardíaca, 399c–400c
 leucemia, 398c–399c
 leucocitosis, 1384c
 leucopenia, 386
 linfadenopatía, 1384c
 lupus, 1071, 1379c
 malabsorción, 1387c
 manía, 1391c
 mialgia, 1391c–1392c
 mielosupresión, 398c–400c
 miocardiopatía, 1385c
 miopatía, 1313c, 1314, 1391c–1392c
 miositis, 1391c
 náusea y vómito, 245c, 398c–400c, 401, 1387c
 necrólisis epidérmica tóxica, 1383c
 nefritis, 980–982, 982c, 1388c–1389c
 nefropatía, 1389c
 neumopatía intersticial, 935
 neuritis óptica, 1390c
 neuropatía periférica, 398c, 1389c
 neutropenia, 385, 401
 obesidad, 1135
 obstrucción de vías respiratorias, 1386c
 pancitopenia, 1385c
 pancreatitis, 1388c
 pérdida auditiva, 350, 352, 1390c
 pérdida de peso, 219c
 pericarditis, 1386c
 púrpura, 1383c
 reacciones esquizoides, 1391c

Fármacos, enfermedad inducida por (*cont.*)

- retención de líquidos, 1385c–1386c
- retinopatía, 1390c
- seudotumor cerebral, 1390c
- SIADH, 398c
- síndrome
 - nefrótico, 1388c
 - similar al de Addison, 1380c
- somnolencia, 1391c
- tos, 1386c
- trastornos
 - cutáneos, 372–373, 1383c
 - gusto, 1387c–1388c
 - sistema nervioso autónomo, 1235
 - vestibulares, 1390c
- tratamiento, 401
- trombocitopenia, 388, 390, 401, 1384c–1385c
- tromboembolia, 1386c
- úlceras pépticas, 1388c
- uropatía obstructiva, 1388c
- urticaria, 1383c

Fármacos, sobredosis, 159–190. *Véase también*

- Intoxicación
 - diagnóstico, 160c–161c
 - tratamiento, 163–165, 164c, 166c–189c, 190
 - prevención de la absorción, 165, 190
 - tratamiento complementario, 163–165
- valores de referencia para las pruebas de laboratorio, 1421c–1427c

Fasciculaciones, 329c, 330c, 1189

Fascioescapulohumeral, distrofia, 1310

Fasciolosis, 787

Fatiga

- durante el día, 337
- enfermedad muscular, 1306
- fármacos, 215
- generalizada, 214–217
- paciente en etapa terminal, 57–58, 61c
- síndrome de fatiga crónica, 217–218
- tratamiento, 58, 217

Fatiga crónica, síndrome de (CFS), 217–218, 1317

- criterios de los CDC para diagnóstico, 218c

FCHL. *Véase* Familiar, hiperlipidemia combinada (FCHL)

Fiebre, dermatosis neutrofílica, pacientes con

cáncer, 511

Febuxostat, gota, 1093

Fecal

- incontinencia, 62c, 255
- prueba de antígeno, *H. pylori*, 1006, 1007c

Fecal, examen, 257

- intervalo de referencia, 1435c
- obtención y transporte de muestras, 489c
- parasitosis, 494

Fecundación *in vitro* (IVF), 1159

Felbamato

- convulsiones, 1209c
- intoxicación, 173c

Fenazopiridina, 177c

Fenelzina, 167c, 1327c

Fenilefrina

- aumento de la presión intracraneal, 107c
- choque, 71, 73c
- hemorragia subaracnoidea, 105
- insuficiencia cardíaca, 884c
- intoxicación, 166c

Fenilpropanolamina, 166c

Fenitoína (difenilhidantoína)

- adenopatía, 280
- antidepresivos, intoxicación, 172c
- convulsiones, 1205c, 1212c
- distrofia miotónica, 1310
- dolor, 44c–45c
- esclerosis múltiple, 1269
- estado epiléptico, 117f
- glucósidos cardíacos, intoxicación, 171c
- intoxicación, 173c
- neuropatía del trigémino, 1244
- polineuropatía, 1295c–1296c

Fenobarbital

- convulsiones, 1208c
- estado epiléptico, 117f
- intoxicación, 174c
- tétanos, 636

Fenofibrato, hiperlipidemia, 1178c

Fenoprofeno, dolor, 44c–45c

Fentanilo

- abuso de narcóticos, 1340
- dolor, 43, 44c–45c

Fentolamina

- simpaticomiméticos, intoxicación, 166c
- urgencias hipertensivas, 841c

Feocromocitoma, 1127

- hipertensión, 835–836
- paraneoplásico, 479c

Fexofenadina

- rinitis alérgica, 1064
- urticaria/angioedema, 1063

FFP. *Véase* Plasma fresco congelado (FFP)FGS. *Véase* Focal, glomeruloesclerosis (FGS)FH. *Véase* Familiar, hipercolesterolemia (FH)FHH. *Véase* Familiar, hipercalemia hipocalciúrica (FHH)

Fibra dietética, 260, 1017–1018

Fibrinógeno, déficit, 390

Fibrinolítico, tratamiento

- infarto al miocardio, 844, 847f
- trastornos trombóticos, 392
- tromboembolia venosa, 933

Fibromialgia, 1098, 1317

Fiebre, 209

- causas, 210
- cuando un viajero regresa, 1361
- estudio, 210–211, 514, 515f
- exantema, 210
- fármacos, 1380c
- mialgia, infección viral, 720–722
- paciente con cáncer, 137
- tratamiento, 211

Fiebre de origen desconocido (FUO)

- características, 209

- estudio, 212, 212f
- hospitalaria, 209, 211
- neutropénica, 209, 211
- relacionada con VIH, 209, 211
- tratamiento, 213
- Filariosis, linfática, 783–784
- Finasterida
 - cáncer prostático, prevención, 1370
 - carcinoma prostático, 473
 - hiperplasia prostática, 470
- Fingolimod, esclerosis múltiple, 1268
- Fisher, síndrome de, 1298
- Física, actividad, 46
- Fisioterapia
 - capsulitis adhesiva, 1099
 - tendinitis, 1099
 - vértigo, 323c
- Fisostigmina
 - anticolinérgicos, intoxicación, 168c
 - intoxicación, 172c
 - sustancias activas en la membrana, intoxicación, 182c–183c
- Fitz-Hugh-Curtis, síndrome de, 555
- Flebotomía, 286, 413, 1182–1183
- Flecainida, arritmias, 875c
- Floxuridina (FUDR), cáncer colorrectal, 456
- Flucitosina, 745
 - candidosis, 747
 - criptococosis, 751
- Fluconazol, 744
 - blastomicosis, 757
 - candidosis, 252–253, 371, 554, 747
 - coccidioidomicosis, 756
 - criptococosis, 751
 - infección por *Malassezia*, 757
 - infecciones urinarias, 989
- Fludarabina
 - CLL, 419
 - linfoma folicular, 420
 - púrpura trombocitopénica idiopática, 391
 - toxicidad, 398c
- Fludrocortisona
 - enfermedad de Addison, 1130
 - hipoaldosteronismo, 1131
 - hipotensión ortostática, 1242
 - insuficiencia suprarrenal, 136
 - SIADH, 1116
 - síncope, 320
- Flufenazina, 1330c
 - neuralgia posherpética, 692
- Flunarizina, prevención de migraña, 313c
- Flunitrazepam, intoxicación, 174c
- Fluoroquinolonas
 - artritis infecciosa, 576
 - brucelosis, 629
 - campilobacteriosis, 546
 - diarrea, 1360
 - efectos secundarios, 502c
 - enfermedades urinarias, 988, 989c
 - profilaxis, 989
 - fiebre Q, 679
- infecciones estafilocócicas, 589
- infecciones por
 - Aeromonas*, 620
 - C. pneumoniae*, 684
 - corinebacteria, 603
 - E. coli* extraintestinal, 616
 - enterococo 600
 - H. influenzae*, 610
 - Klebsiella*, 618
 - Legionella*, 626
 - M. catarrhalis*, 613
 - M. pneumoniae*, 681
 - miembros del grupo HACEK, 614c
 - neumococo, 582
- interacciones de fármacos, 503c
- mecanismo de acción/resistencia, 496, 499c
- nocardiosis, 646
- otitis externa, 359
- peritonitis, 533–534
- salmonelosis, 545
- shigellosis, 547
- sinusitis, 356c
- tuberculosis, 654, 655c
- 5-fluorouracilo (5-FU)
 - cáncer
 - anal, 457
 - cabeza y cuello, 433
 - cervicouterino, 469
 - colorrectal, 456
 - mamario, 446
 - pancreático, 458
 - carcinoma
 - esofágico, 448
 - gástrico, 449
 - síndrome de Zollinger-Ellison, 1011
 - toxicidad, 398c
 - tumor carcinoide, 458
- Fluoxetina
 - depresión, 58
 - dosis, efectos secundarios, 1326c
 - esclerosis sistémica, 1075
 - migraña, prevención, 314c
 - síntomas menopáusicos 1157
 - somnolencia diurna, 342
- Flurazepam
 - dosis, inicio de la acción, 1328c
 - intoxicación, 174c
- Flutamida
 - cáncer prostático, 472
 - hirsutismo, 1156
 - toxicidad, 399c
- Fluticasona
 - esofagitis, 253
 - rinitis alérgica, 1064
- Fluvastatina, hiperlipidemia, 1177c
- Fluvoxamina, dosis, efectos secundarios, 1326c
- Fobia simple, 1322
- Fóbicos, trastornos, 1322
- Focal, glomeruloesclerosis (FGS), 974

- Folato
deficiencia
anemia, 379–380, 383
leucopenia, 386
hepatopatía alcohólica, 1054
metanol, intoxicación, 179c
- FOLFIRI, cáncer colorrectal, 456
- FOLFOX, cáncer colorrectal, 456
- Folicular, linfoma, 416, 417f, 419–420
- Foliculitis, 364f, 572
- Foliculoestimulante, hormona (FSH), 1105, 1105f
deficiencia, 1111, 1112c
- Folínico, ácido, metanol, intoxicación, 179c
- Fomepizol, inductores de AGMA, 178c–179c
- Fondaparinux
angina inestable, 857
infarto al miocardio 854
síndrome por anticuerpos antifosfolípidos, 1077
trastornos trombóticos, 392
tromboembolia venosa, 932
- Formoterol, asma, 909
- Forúnculos, *S. aureus*, 585
- Fosamprenavir, VIH/sida, 738c
- Foscarnet
encefalitis viral, 1280
esofagitis viral, 252
infecciones por
citomegalovirus, 696
HSV, 690c
- Fosfenitoína, estado epiléptico, 117f
- Fosfofructocinasa, deficiencia, 1312
- Fosfomicina, infecciones urinarias, 989c
- Fotodermatitis, fármacos, 1383c
- Fotón único, tomografía computarizada con emisión de (SPECT), 29
- FPC. Véase Familiar, poliposis colónica (FPC)
- Fractura osteoporótica, 1167–1168, 1168c
- Francisella tularensis*. Véase Tularemia
- Friedreich, ataxia, 1228
- Frontotemporal, demencia (FTD), 1213, 1216c, 1219
- Frovatriptan, migraña, 310c, 312c
- FSH. Véase Foliculoestimulante, hormona (FSH)
- FTD. Véase Frontotemporal, demencia (FTD)
- 5-FU. Véase 5-fluorouracilo (5-FU)
- FUDR. Véase Floxuridina (FUDR)
- FUO. Véase Fiebre de origen desconocido (FUO)
- Furosemda
ascitis, 277
edema, 238c
pulmonar, 79
hipercalcemia, 480, 1163c
hiperpotasemia, 18c
hipertensión, 837c, 841
hiponatremia, 480
infarto al miocardio, 849, 851c
insuficiencia cardíaca, 880–881, 882c
SIADH, 136
- Furunculosis, 369
- Fusariosis, 759
- Fusídico, ácido, infecciones estafilocócicas, 590c
Fusobacterium, 640, 642
- G**
- Gabapentina
convulsiones, 1207c
dolor, 43, 44c–45c
esclerosis múltiple, 1269
intoxicación, 173c
neuralgia posherpética, 692
polineuropatía, 1296, 1297c
síntomas menopáusicos, 1157
trastorno de ansiedad generalizada, 1321
tratamientos preventivos para la migraña, 313c
- GAD. Véase Generalizada, trastorno de ansiedad
- Galactorrea, fármacos, 1380c
- Galantamina, enfermedad de Alzheimer, 1218
- Gametocitos, 763
- Gamma, hidroxibutirato (GHB), somnolencia diurna, 342
- Gamma, radiación, 204
- Gammagrafía
imágenes hepatobiliares, 274
utilidad, 29–30
- Gammopatía monoclonal de significado incierto (MGUS), 424
- Ganciclovir
encefalitis viral, 1280
esofagitis viral, 252
infecciones por citomegalovirus, 696
- Ganglio centinela, biopsia, cáncer de mama, 443
- Gangliopatía de la raíz dorsal, paraneoplásicas, 481c, 482–483, 482c, 483c
- Gardner, síndrome, 450, 452, 453c
- Gardnerella vaginalis*, infecciones vulvovaginales, 553–554
- Garrapatas
extirpación, 148
fiebre
exantemática, 670–674, 671c
recurrente, 668–669
parálisis por, 148
picaduras por, 148
- GAS. Véase Grupo A, estreptococos (GAS)
- Gaseosa, gangrena, 571c, 573–574
clostridios, 640, 641c
- Gases, intercambio, trastornos, 901–902
- Gases en sangre arterial (ABG), 902
análisis, ICU, 38
trastornos acidobásicos, 19, 24
- Gasto alto/disminución de las resistencias vasculares sistémicas, choque, 36
- Gastrectomía, 449, 1007
- Gástrica
aspiración, 179c
atrofia, 1009
úlcera, 1005–1007
- Gástrico
lavado, 165, 1038
tumor, benigno, 450–451

- Gástrico, carcinoma, 448–449
 adenocarcinoma, 448–449
 diseminación superficial, 448
 estadificación, 450c
 infiltrativo difuso, 448
 tipos intestinal, 448
- Gastrinoma, 459–460, 459c, 1009–1011
- Gastritis, 1009
 atrófica, 1009
 crónica, 1009
 superficial, 1009
 tipos A y B, 1009
 tratamiento, 266
- Gastroesofágicas, varices, 262, 266
- Gastrointestinal
 estroma, tumor del (GIST), 448
 función normal, 253–254, 1441c–1442c
 telangiectasis, 266
- Gastropatías, 1008–1009
 erosiva, 1008–1009
- Gastroscoopia, 449
- Gatifloxacino, tuberculosis, 654
- Gato
 mordeduras, 140, 141c, 572
 rasguño, infección, 140, 632, 633c, 634
- GBS. Véase Grupo B, estreptococos (GBS);
 Guillain-Barré, síndrome de (GBS)
- GCSE. Véase Generalizado, estado epiléptico
 convulsivo (GCSE)
- Gefitinib
 cáncer pulmonar, 439
 toxicidad, 400c
- Gemcitabina, cáncer
 mama, 444
 pancreático, 458
 vesical, 461
- Gemfibrozilo, hiperlipidemia, 1178c
- Gemifloxacina, neumonía, 924c
- Gemtuzumab ozogamicina, 400c
- Generalizada, trastorno de ansiedad, 1321,
 1325
- Generalizado, estado epiléptico convulsivo
 (GCSE), 116–118
- Genital, herpes, 566–567, 686, 689c–690c
 características clínicas de úlceras en genita-
 les, 557c
 infecciones vulvovaginales, 553–554
 proctitis, proctocolitis, enterocolitis y
 enteritis, 556, 558
 uretritis, en mujeres, 553
- Genitales, lesiones ulcerosas, 556, 557c
- Genitourinarias, vías, cáncer, 460
 paraneoplásico, 478c
- Gentamicina
 brucelosis, 629
 endocarditis infecciosa, 526c–528c, 529–530
 enfermedad pélvica inflamatoria, 556
 fascitis necrosante, 127c
 infección
 estafilocócica, 590c, 592
 estreptocócica, 597, 599
 infecciones por
 Bartonella, 633c
 enterococo, 600
 listeriosis, 608
 mecanismo de acción/resistencia, 496, 498c
 meningitis bacteriana, 1275c, 1276c
 neumonía, 926c
 osteomielitis, 578c
 plaga, 196c, 632
 septicemia/choque séptico, 126c
 tularemia, 196c, 630
- Geográfica, lengua, 364f
- GERD. Véase Reflujo gastroesofágico, enfermedad
 (GERD)
- Germinales, tumor de células, 465
 extragonadal, no identificado, 476
 síndromes paraneoplásicos, 482c
- GET. Véase Ejercicio graduado, terapia (GET)
- GFR. Véase Glomerular, tasa de filtración (GFR)
- GGT. Véase Glutamilttranspeptidasa (GGT)
- GH. Véase Crecimiento, hormona (GH)
- GHB. Véase Gamma, hidroxibutirato (GHB)
- Giardiasis, 485c
 diarrea, 541–542
 enteritis, 558
- Gigantes, plaquetas, 376
- Gilbert, síndrome, 268f, 269, 272c
- Ginecológico, cáncer, 464–469
- Ginecomastia
 fármacos, 399c, 1380c
 paraneoplásica, 478c
 valoración, 1146, 1146f
- Gingivitis, 642
 ulceronecrosante aguda, 642
- Gingivoestomatitis, HSV, 685
- GIST. Véase Gastrointestinal, estroma, tumor del
 (GIST)
- Gitelman, síndrome, 953
- Glándula suprarrenal, trastornos, 1126–1133
 hiperfunción, 1127–1129
 hipofunción, 1129–1131
- Glándula tiroides, trastornos, 1116–1126
 adenoma tóxico, 1124
 bocio
 multinodular tóxico, 1124
 no tóxico, 1123–1124
 fármaco, 1380c
 hipotiroidismo, 1117–1119
 neoplasias, 1124–1126, 1125f
 síndrome del eutiroides enfermo, 1122–1123
 tirototoxicosis, 1119–1122
- Glatiramer, acetato de, esclerosis múltiple, 1268
- Glaucoma, 325f, 346–347, 346f
 agudo, cierre del ángulo, 345
 ángulo abierto, 346–347
 fármacos, 1390c
- Gliburida, diabetes mellitus, 1142c
- Glicilciclinas
 efectos secundarios, 502c
 mecanismo, 496
- Glimepirida, diabetes mellitus, 1142c

- Glioma, 1257
 Glipizida, para diabetes mellitus, 1142c
 Global, afasia, 336–337, 336c
 Globo
 dilatación con, trastornos esofágicos, 251
 taponamiento con, varices esofagogástricas, 1058
 Globo faríngeo, 248
 Globulina, enfermedad hepática, 273
 Glomerular, tasa de filtración (GFR), 287, 288c, 960, 963
 estimación, 287, 961
 GFR, 961
 Glomeruloesclerosis focal, 974
 Glomerulonefritis (GN)
 aguda, 949–951, 968–969, 969c
 ANCA, 971
 evolución rápida, 949, 969–972
 anticuerpos anti-GBM, 971–972
 causas, 970c
 complejos inmunitarios, 971–972
 paucimunitaria, 971–972
 membranoproliferativa, 974–975
 membranosa, 973–974
 postestreptocócica, 292, 969
 posinfecciosa, 969
 SLE, 971
 Glomerulopatías, 968–978
 datos serológicos que abarcan aparatos y sistemas múltiples, 977c
 Glosofaríngeo, neuralgia del, 1248
 Glucagon
 antagonistas de los conductos de calcio, intoxicación, 170c
 hipoglucemia, 124
 intoxicación, bloqueadores β , 170c
 Glucagonoma, 459–460, 459c
 Glucocólica, prueba de aliento, 257
 Glucocorticoides, suprarrenal, 1126
 Glucocorticoides, tratamiento
 acné, 371
 amiloidosis, 1103–1104
 amiodarona, tirototoxicosis, 1123
 anafilaxis, 139
 aplicaciones clínicas, 1131, 1131c, 1133
 artritis
 psoriásica, 1087
 reactiva, 1088
 reumatoide, 1074
 ataxia, 1230
 aumento de la presión intracraneal, 107c
 bursitis, 1099
 capsulitis adhesiva, 1099
 CLL, 419
 colangitis primaria esclerosante, 1026
 compresión de la médula espinal, 113
 crup, 707
 dermatitis, 368–369
 distrofia muscular, 1309
 dolor de espalda, 303–304
 ecceema, 368
 encefalomielitis diseminada aguda, 1270
 enfermedad
 de cambios mínimos, 972
 intestinal inflamatoria, 1015
 enterovirus, 717
 eritema nudoso, 372
 esclerosis sistémica, 1075
 espondilitis anquilosante, 1084
 esquistosomiasis, 786
 fatiga, 58
 fiebre, 211
 glomerulonefritis, 974, 975
 gota, 1093
 hemólisis autoinmunitaria, 384
 hepatitis autoinmunitaria, 1051
 hepatopatía alcohólica, 1054
 hipercalcemia, 136, 480, 1163c
 hirsutismo, 1156
 histoplasmosis, 755c
 infecciones por *Pneumocystis*, 761c, 762
 insuficiencia renal aguda, 959
 larva migratoria, 780
 lepra, 661
 leucemia/linfoma de células T adultas, 423
 linfopenia, 387
 liquen plano, 368
 mastocitosis sistémica, 1065
 miastenia grave, 1305
 mieloma múltiple, 424
 miopatía inflamatoria, 1312
 monocitopenia, 387
 náusea y vómito, 246
 neumopatía intersticial, 937
 neuritis óptica, 326–327
 osteoartritis, 1091
 otitis externa, 359
 picaduras de himenópteros, 151
 pitiriasis rosada, 367
 polineuropatía, 1298
 preparados de esteroides, 1131, 1131c, 1133
 psoriasis, 367
 rinitis alérgica, nasal, 1064
 sarcoidosis, 1101
 seudogota, 1095
 síndrome
 de Sjögren, 1077
 de Stevens-Johnson, 372
 SLE, 971, 1072
 tendinitis, 1099
 teniasis *solium* y cisticercosis, 788
 tópica, ojo inflamado, 345
 tos, 232
 triquinelosis, 779
 tuberculosis, 651–652
 tumor cerebral, 1258
 vasculitis, 1081
 vértigo, 324
 virus de Epstein-Barr, 699
 Glucolíticos, trastornos, 1312
 Gluconato, hiperpotasemia, 18c
 Glucopéptidos, mecanismo, 496

- Glucosa, tratamiento
hipoglucemia, 124
intoxicación, salicilato, 179c
- Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, deficiencia,
380, 382c
- Glucosamina y condroitín, osteoartritis, 1091
- Glulislina, diabetes mellitus, 1140
- γ -Glutamiltanspeptidasa (GGT), 272
- Gluten, dieta carente de, 1230
- Glutetímida, intoxicación, 175c
- GN. Véase Glomerulonefritis (GN)
- GNB. Véase Gramnegativos, bacilos (GNB)
- Golimumab
artritis psoriásica, 1087
artritis reumatoide, 1074
espondilitis anquilosante, 1083
- Golpe de calor
fármacos, 213
por esfuerzo, 213
por no esfuerzo, 213
- Gomas, 564
- Gonadotropina, hormona liberadora de, deficien-
cia, 1145
- Gonadotropinas
deficiencia, 1107c, 1111, 1112c
hipersecreción, 1107c, 1110–1111
- Gonococemia, 210
- Gonorrea, 558–559, 560c–561c
artritis, 559, 574–576
cervicitis, 554, 559
enfermedad pélvica inflamatoria, 555
epididimitis, 552–553
infecciones vulvovaginales, 553
proctitis, proctocolitis, enterocolitis y enteritis,
556, 558
uretritis, 552–553, 559
- Goodpasture, síndrome, 972, 977c
- Goserelina, carcinoma prostático, 472
- Gota, 1091–1094
células en, 375
- Gotosa, artritis, aguda, 1092–1093
- Gottron, signo, 1310
- GP IIb/IIIa, antagonista de
angina inestable, 857
infarto al miocardio, 855
- Gradiente de albúmina entre el suero y líquido de
ascitis (SAAG), 276, 276f
- Grafestesia, 1196
- Gram, tinción de, 485, 486f
- Gramicidina, mecanismo de acción/resistencia,
499c
- Gramnegativos, bacilos (GNB)
brucelosis, 627–629, 628c
entéricas, 615–620
Aeromonas, 620
E. coli extraintestinal, 615–616
E. coli patógena intestinal,
616–617
Klebsiella, 617–618
otros patógenos, 619–620
Proteus, 618–619
- infección por *Bartonella*, 632–635, 633c
plaga, 630–632
tularemia, 629–630
- Grandes altitudes, tos por, alteraciones del sueño,
157
- Grandes alturas, edema pulmonar por (HAPE), 157
- Granisetron, náusea y vómito, 246
- Granjero, pulmón del, 914
- Granos, polvo de, 914
- Granulicatella*, infección, 599
- Granulocitos, factor estimulante de, 401, 402c–
403c, 433
- Granulocitos-macrófagos, factor estimulante de
colonias de, 401, 402c–403c
- Granuloma inguinal, 557c, 567–568
- Granulomatosa
angitis, aislada, 1291c
enfermedad, leucocitosis, 385
- Granulomatosis
infantiséptica, 607
poliangeitis, 1078, 1291c
- Gránulos
actinomicosis, 647–648
nocardiosis, 645–646
- Graso, hígado, 1053
- Grave
inmunodeficiencia combinada (SCID), 1066–
1069
síndrome respiratorio agudo (SARS),
703, 705
- Graves
enfermedad, 1119–1122
oftalmopatía de, 1314
- Gray (unidad de radiación), 204
- Griseofulvina, 745
infecciones por dermatofitos, 370
- Grupo A, estreptococos (GAS), 593–596
bacteriemia, 596
faringitis, 593–594, 594c
fiebre escarlata, 595
infección hospitalaria, 510
infecciones de la piel y de tejidos blandos,
594c, 595
neumonía y empiema, 594c, 595
síndrome de choque tóxico, 594c, 596, 596c
- Grupo B, estreptococos (GBS), 597–598
- Grupo C, estreptococos, 596–597
- Grupo D, estreptococos, 598
- Grupo G, estreptococos, 596–597
- Guanabenz, intoxicación, 169c
- Guanfacina, tics, 334
- Guillain-Barré, síndrome de (GBS), 900c, 1241,
1298
- Gusanos planos/trematodos, infecciones, 785–787
- Gusto, pérdida del sentido, 1246, 1248
- H**
- H₂, antagonistas del receptor
esclerosis sistémica, 1075
gastropatías erosivas, 1009
úlceras pépticas, 1006–1007

- Habla, audiometría del, 350
- HACE. Véase Alturas elevadas, edema cerebral por (HACE)
- HACEK, grupo, 613–614, 614c
endocarditis, 521–522, 528c
- Haemophilus*, infecciones por
ducreyi, 557c, 567
grupo HACEK, 613–614, 614c
influenzae, 608–610
cepas Hib, 609–610
cepas NTHi, 608–610
- Halo, signo, 749
- Haloperidol
delirio, 59c
dosis y efectos secundarios, 1330c
náusea y vómito, 56, 246
- Haloprogina, infecciones por dermatofitos, 370
- Hamartoma, gástrico, 450
- Hantaan, virus, 726
- Hantavirus
fiebre hemorrágica con síndrome renal por, 130
síndrome pulmonar por, 133, 726
- HAPE. Véase Grandes alturas, edema pulmonar por (HAPE)
- Harris y Benedict, fórmula de, 46, 46f
- Haverhill, fiebre de, 140
- HCAP. Véase Medio de salud, neumonía relacionada con el (HCAP)
- HD. Véase Hodgkin, enfermedad (HD)
- Hece
ablandadores, 55, 57c, 1020
sangre oculta en, prueba positiva, 262, 454, 456, 1366, 1367c–1368c
- Heinz, cuerpos, 376
- Helicobacter pylori*
detección, 1006, 1007c
erradicación, 247, 1006–1007, 1008c
indigestión, 247
malignidades linfoides, 416
úlceras pépticas, 1005–1007
- Helminths
ectoparásitos, 791–792
infecciones, 778–791
diagnóstico, 494, 495c
meningitis crónica, 1288c–1289c
- Hemaféresis, 53–54
- Hematemesis, 261
- Hematina, porfiria, 1182–1183
- Hematócrito, 283
- Hematología
fármacos, 1383c–1385c
fatiga, 215c
frotis sanguíneo, 375–376
leucocitosis, 384–386
leucopenia, 386
monocitosis, 385
trastornos
hemorrágicos, 387–391
trombóticos, 391–394
valoración de médula ósea, 376–377
- valores de referencia para pruebas de laboratorio, 1394c–1402c
- Hematopoyéticas, células madre, trasplante (HSCT)
amiloidosis, 1103
CLL, 419
infecciones en los receptores, 516–518
inmunodeficiencia combinada grave, 1069
linfoma folicular, 420
vacunación de los pacientes, 519c–520c, 521
- Hematuria, 292, 462, 952, 978
causas, 292c
estudio, 293f
microscópica, 292
- Hemianopsia
bitemporal, 325, 325f
homónima, 325f, 330c
- Hemibalismo, 334
- Hemibloqueo, 802f
- Hemicrania
continua, 315
paroxística, 315
- Hemifacial, espasmo, 1246
- Hemiparesia, 95, 111, 330c, 331f
- Hemocromatosis, 52, 1180–1182
detección, 1180f
HFE, 1180–1181, 1181f
- Hemodíalisis
complicaciones, 964, 964c
hiperpotasemia, 18c
intermitente, 959
intoxicación, 167c, 173c, 178c, 179c, 181c, 190
síndrome de lisis tumoral, 137–138
- Hemofilia A, 390–391
- Hemofilia B, 390–391
- Hemoglobina
anormal, 229, 231, 379–380
concentración sanguínea, 283
variantes inestables, 380
- Hemólisis, 283–284
reacción leucemoide, 385
reacción leucoeritoblástica, 385
- Hemolítica, anemia, 283, 380–383
clasificación, 381c
fármacos, 1384c–1385c
microangiopática, 996
- Hemolítico, síndrome urémico (HUS), 381c, 995–997
- Hemolíticos, patrones
hemólisis α , 592
hemólisis β , 593
hemólisis γ , 593
- Hemoperfusión
metilxantinas, 167c
sedantes-hipnóticos, 173c
- Hemoptisis, 232–235, 234f
- Hemorragia. Véase también tipos específicos y sitios
enfermedad diverticular, 1018

- reacción leucoeritroblástica, 385
- soporte transfusional, 389
- Hemorrágica, fiebre
 - síndrome renal, 726
 - viral, 130, 725–727
- Hemorroidectomía, 1020
- Hemorroides, 364f, 1020
- Hemostáticos, trastornos, 387–391
 - defectos de la pared vascular, 389–390
 - trastornos
 - de coagulación, 390
 - plaquetarios, 388–389
 - tratamiento, 390–391
 - tubo digestivo, 261
- Hemotórax, 944
- Henbano, 168c
- Henderson–Hasselbalch, ecuación, 17
- Henoch–Schönlein, púrpura de, 972, 977c, 1079
- Heparina
 - angina inestable, 857
 - DIC, 391
 - embolia arterial, 891
 - infarto al miocardio, 845, 857
 - síndrome por anticuerpos antifosfolípidicos, 1077
 - trastornos
 - trombóticos, 392, 393c, 394
 - venosos, 893
 - trombocitopenia inducida por, 388–390, 932
 - tromboembolias venosas, 932
 - tratamiento, 894
 - trombosis venosa profunda, prevención, 893
- Hepática
 - arteria, embolización, 458
 - biopsia, percutánea, 275
 - encefalopatía, 1059
 - insuficiencia
 - aguda, 1038–1039
 - indicadores de pronóstico adverso, 1038
 - trastornos del sueño, 339
 - pruebas de función, 269–274, 269f, 272c
- Hepático, trasplante, 1054–1056
 - amiloidosis, 1104
 - ascitis, 277
 - cirrosis biliar primaria, 1055
 - colangitis esclerosante primaria, 1026
 - complicaciones médicas, 1056
 - contraindicaciones, 1056c
 - encefalopatía hepática, 1059
 - enfermedad de Wilson, 1184–1185
 - hepatitis B crónica, 1044c–1045c
 - hepatitis por sustancias tóxicas y fármacos, 1038
 - hepatitis viral, 1037
 - hepatopatía alcohólica, 1054
 - indicaciones, 1055c
 - infecciones en receptores, 520–521
 - inmunodepresión, 1056
 - insuficiencia hepática aguda, 1038–1039
- Hepáticos, abscesos, 535
- amebiana, 549
- Hepatitis
 - aguda, 1032–1039
 - alcohólica, 272c, 1053
 - autoinmune, 273, 1050
 - tipo I, 1050
 - tipo II, 1050
 - tipo III, 1050
 - tratamiento, 1050–1051
 - crónica, 1039–1051
 - clasificación, 1039
 - depresión, 1316
 - grado, 1039
 - lesión medular, 378
 - tóxicas y fármacos, 1037–1038
 - viral, 1032–1037, 1033c
- Hepatitis A
 - aguda, 1034
 - crónica, 1050
 - vacuna, 519c, 1034, 1050, 1352c–1353c, 1354f–1355f, 1358c, 1359c
- Hepatitis B
 - aguda, 1034–1036
 - carcinoma hepatocelular, 457–458
 - crónica, 1039–1040, 1041c–1045c
 - inmunoglobulina para, 1035
 - profilaxis, 1036
 - vacuna, 519c, 1035–1036, 1352c–1353c, 1354f–1355f, 1358c, 1359c
- Hepatitis C
 - aguda, 1036
 - carcinoma hepatocelular, 457–458
 - crónica, 1040, 1047c–1049c, 1049–1050
 - profilaxis, 1036
- Hepatitis D, 1033c, 1037
- Hepatitis E, 1033c, 1037
- Hepatitis
 - gris, 921
 - roja, 921
- Hepatobiliares, trastornos
 - imagen, 274–275, 1022c
 - pruebas hepáticas, 272c
- Hepatocelular, carcinoma, 457–458
- Hepatocelulares, trastornos, pruebas hepáticas, 272c
- Hepatopatía
 - alcohólica, 1053–1054
 - fármaco, 1387c–1388c
 - ictericia, 266
 - imágenes hepatobiliares, 274–275
 - trastornos de la coagulación sanguínea, 390–391
 - tumores benignos, 457
- Hepatorrenal, síndrome (HS), 277–278
- Hepatotoxinas, 1037–1038
- Hereditaria
 - eliptocitosis, 381
 - esferocitosis, 381, 383
- Herida infectada
 - botulismo, 638
 - clostridiosis, 639

- Herida infectada (*cont.*)
 obtención y transporte de muestras, 491c
 quirúrgica, 507c, 508
- Hermana María José, nódulo, 276
- Heroína, abuso, 1340
- Herpangina, 716
- Herpes del gladiador, 686
- Herpes simple, infección (HSV), 364f, 366, 566–567, 685–688, 704c
 bucofaciales, 685–686
 complicaciones neurológicas, 686–687, 690c
 enfermedades de la piel, 369–370
 faringitis, 361
 herpes genital, 566–567, 686, 689c–690c
 características clínicas de las úlceras en genitales, 557c
 infecciones vulvovaginales, 553–554
 proctitis, proctocolitis, enterocolitis y enteritis, 558
 uretritis, mujeres, 553
- infecciones
 oculares, 686, 690c
 viscerales, 687, 690c
 neonatales, 687, 690c
 panadizo, 686, 690c
 parálisis de Bell, 1246
 piel, 570c
 reactivación, 685–686, 689c–690c
 resistente a aciclovir, 690c
 tratamiento, 370, 688, 689c–690c
- Herpes zoster, 364f, 366, 370, 691–692
 dolor de cuello, 306
 piel, 570c
 tratamiento, 370
 vacuna, 1352c–1353c, 1354f–1355f, 1358c
- Herpetiforme, lesión, 363
- Heterófilos, anticuerpos, prueba para, 698, 698c
- HGA. Véase Anaplasmosis, granulocitotrópica humana
- HHS. Véase Hiperosmolar hiperglucémico, coma (HHS)
- 5-HIAA. Véase 5-Hidroxiindolacético, ácido (5-HIAA)
- Hialuronano, osteoartritis, 1091
- Hidralazina
 hipertensión, 841, 841c
 insuficiencia cardiaca, 882c, 883
- Hidralazina-nitrato, miocardiopatía dilatada, 825
- Hidrocefalia
 hemorragia subaracnoidea, 105
 presión normal, 1213, 1220–1221
- Hidroclorotiazida
 diabetes insípida, 9
 edema, 238c
 hipertensión, 836, 837c
 insuficiencia cardiaca, 882c
- Hidrocodona, disnea, 58c
- Hidrocortisona
 coma mixedematoso, 1119
- enfermedad
 de Addison, 1130–1131
 intestinal inflamatoria, 1015
- hipopituitarismo, 1112c
- insuficiencia suprarrenal, 136
- preparados de esteroides, 1131, 1133
- septicemia/choque séptico, 76
- Hidrógeno, sulfuro de, 176c
- Hidroides, 145
- Hidromorфона
 disnea, 58c
 dolor, 44c–45c
 narcóticos, abuso, 1340
- Hidropesía fetal, 713
- Hidrotórax, 235
- Hidroxicina
 ciguatera, 147
 urticaria/angioedema, 1063
- Hidroxicloroquina
 artritis reumatoide, 1074
 fiebre Q, 679
 intoxicaciones, 182c–183c
 paludismo, 768c
 porfiria cutánea tardía, 1183
 síndrome de Sjögren, 1077
 SLE, 1072
- 5-Hidroxiindolacético, ácido (5-HIAA), orina, 458
- Hidroxiprogesterona, cáncer endometrial, 468
- Hidroxiurea
 anemia de células falciformes, 383
 cáncer cervicouterino, 469
 mastocitosis sistémica, 1066
 toxicidad, 398c
 trombocitosis esencial, 414
- Hierro
 anemia por deficiencia de, 378f, 379–380, 379c, 383
 complementario, hipertensión, 962
 hemocromatosis, 1180
 intoxicación, 178c
 sobrecarga, 52
- Hígado graso, 1053
- Himenópteros, picaduras, 150–151
- Hiosciamina
 intoxicaciones, 168c
 síndrome del intestino irritable, 1018
- Hiperaldosteronismo, 1128–1129
 hipertensión, 835–836
 primario, 1128
 secundario, 1128
 tratamiento, 24
- Hiperalgesia, 40
- Hiperalimentación, 21c
- Hiperbárico, oxígeno
 AMS, 156c
 DCS, 159
 HAPE, 156c
 inductores de metahemoglobina, intoxicaciones, 177c
 inhibidor de la oxidasa de citocromo, intoxicaciones, 176c

- Hiperbilirrubinemia, 267, 267c
 conjugada (directa), 267, 267c, 269
 fármacos, 1381c
 no conjugada, 267, 267c, 269
- Hipercalcemia, 983c, 1159–1164
 causas, 1159–1162, 1161c
 diagnóstico, 1162, 1162c
 fármacos, 1381c
 hipocalciúrica familiar, 1161, 1161c, 1164
 paraneoplásica, 135–136, 477, 478c, 479–480
 tratamiento, 136, 1163–1164, 1163c
- Hipercalciuria, 998, 1162
- Hipercapnia, 24, 903, 946
- Hipercarbia, 83
- Hipercolesterolemia, 1172, 1175
 aislada, 1172, 1173c
 enfermedades cardiovasculares, 1362
 familiar, 1172, 1173c
 hipertrigliceridemia, 1174c, 1178–1179
 tratamiento, 1174, 1176f
 valoración, 1176f
- Hipereosinofílico, síndrome, 386
- Hiperesplenismo, 281, 383, 386
- Hiperestesia, 40
- Hiperflexión, lesión, 304
- Hiperfosfatemia, 1165
 tratamiento, 962
- Hiperglobulinemia, 273
- Hiperglucemia, 39
 fármacos, 1381c
- Hipergranular, leucemia promielocítica, 403
- Hiperhidrosis, 1235
 primaria, 1241
- Hiper-IgE, síndrome, 1069
- Hiperlipidemia, 1174c
 combinada familiar, 1174c, 1178–1179
- Hiperlipoproteinemia, 1172
- Hipermagnesemia, 1166–1167
- Hipernatremia, 8–9, 9c
- Hiperosmolar hiperglucémico
 coma (HHS), 118, 121
 estado, 119f, 1139
- Hiperoxaluria, 998
- Hiperparatiroidismo
 primario, 1160, 1161c, 1163
 secundario, 1161c, 1162, 1164
- Hiperpatía, 1241
- Hiperpigmentación, fármacos, 1382c
- Hiperpirexia, 209
 fármacos, 1380c
- Hiperpotasemia, 10, 13
 causas, 10c–11c
 diagnóstico, 16f
 ECG, 16f, 17f
 inducida por fármacos, 10c, 16f, 1381c
 tratamiento, 15, 18c, 962
- Hiperprolactinemia, 1108–1109
 fármacos, 1108
- Hipersegmentación, 376
- Hipersensibilidad inmediata, 1061–1066
 angioedema, 1062–1063
 fisiopatología, 1061–1062
 mastocitosis sistémica, 1065–1066
 rinitis alérgicas, 1063–1064
 urticaria, 1062–1063
- Hipersomnia, 342
- Hipertensión, 834–842
 apoplejía, 101c
 arteria pulmonar. Véase Pulmonar, hiperten-
 sión, arteria
 cianosis, 230
 coartación aórtica, 834–835
 diabetes, 841
 embarazo, 841
 enfermedades cardiovasculares, 1363
 esencial, 834
 estenosis arterial renal, 834, 841
 estudio, 835
 fármacos, 1385c
 feocromocitoma, 835
 hiperaldosteronismo, 835, 1129
 maligna, 97, 326, 842, 992
 mujeres, 1376
 portal. Véase Portal, hipertensión
 renovascular, 834
 secundaria, 834
 síndrome metabólico, 842, 843c
 supina nocturna, 1242
 tratamiento, 836, 837c–838c, 839, 839f, 840c,
 841–842, 1363
 presión, ideal, 1363
- Hipertensivas, urgencias, 841c
- Hipertermia, 209, 213
 maligna, 213
- Hipertiroidismo
 depresión, 1316
 pérdida de peso, 220
 primario, 1119–1120
 secundario, 1119–1120
 subclínico, 1124
 trastornos
 musculares, 1314
 sueño, 339
- Hiperttransfusión, tratamiento, 52
- Hipertrigliceridemia, 1172
 aislada, 1173c, 1175, 1178
 estudio, 1176f
 familiar, 1173c, 1175
 hipercolesterolemia, 1174c, 1178–1179
 linfadenopatía, 280c
 tratamiento, 1176f, 1178
- Hipertrófica, osteoartropatía, 1097
- Hiperuricemia, 1091
 asintomática, 1093
 fármacos, 1381c
- Hiperventilación, 947
 desvanecimiento, 321
 tratamiento del aumento de la presión intra-
 craneal, 107c, 108
- Hiperviscosidad, 54, 286, 983c
- Hipervolemia, 3
- Hipnozoítos, 764

- Hipoalbuminemia, 236–237, 273, 276–277, 1164
- Hipoadosteronismo, 1131
- Hipocalcemia, 1164–1165
por fármacos, 399c
- Hipocondría, 1323
- Hipocúprica, mielopatía, 1256
- Hipofisaria, apoplejía, 1107
- Hipofisario, tumor, 325f, 348–349, 1105
- Hipofisarios, adenomas, 1105–1108
gonadotropina, 1107c, 1110–1111
hormona del crecimiento, productores, 1105, 1107c, 1109–1110
hormona estimulante de la tiroides, productor, 1107c, 1111, 1119
macroadenomas, 1105
microadenomas, 1105
productores de ACTH, 1105, 1107c, 1127–1128
prolactina, 1105, 1107c, 1108–1109
valoración hormonal, 1107c
- Hipofisectomía, cáncer prostático, 472
- Hipofísis
hormonas, 1105, 1106f
trastornos
anterior, 1105–1113
posterior, 1113–1116
síndromes de hipersecreción hormonal, 1108–1113
- Hipogloso, nervio, 1189
paraneoplásicos, 477
trastornos, 1249
- Hipoglucemia, 122–124. *Véase también* Insulino-
ma
diagnóstico, 124c
estudio, 123f
diagnóstico, 123–124
fármacos, 122
fármacos, 1381c
síncope, 319, 321
tratamiento, 124
- Hipoglucemiantes orales, 1140, 1142c
- Hipoglucémica, inconsciencia, 122, 124
- Hipogonadismo, 1152
hipogonadotrópico, 1145
primario, 1144–1148
secundario, 1144–1148
tratamiento, 1147
- Hipohidrosis, 1235
- Hipomagnesemia, 1164, 1166
- Hipomanía, 1317–1319
fármacos, 1391c
- Hiponatremia, 3–8
crónica, 6–8
estudio, 5f
euvolémica, 3, 6
fármacos, 1381c
hemorragia subaracnoidea, 104
hipervolémica, 3, 6, 8
hipovolémica, 3–6
paraneoplásica, 480
sintomática aguda, 7–8
tratamiento, 7–8
- Hipoparatiroidismo, 1164–1165
- Hipopituitarismo, 1111–1113, 1112c
- Hipopnea, 947
- Hipopotasemia, 10–13
abordaje diagnóstico, 12f
causas, 10, 10c
fármacos, 10, 1381c
- Hipopotasémica, alcalosis, 480
- Hipoprotrombinemia, fármacos, 1383c
- Hiposegmentación, 376
- Hiposensibilización, tratamiento, rinitis alérgica, 1064
- Hipotalámicas, hormonas, 1106f
- Hipotensión
fármacos, 1386c
infarto al miocardio, 849–851, 853
ortostática. *Véase* Ortostática, hipotensión (OH)
- Hipotermia, 151–153
diagnóstico, 152–153
factores de riesgo, 152c
manifestaciones clínicas, 152
terapéutica, 68
apoplejía, 99
aumento de la presión intracraneal, 107c
encefalopatía isquémica hipóxica, 116
tratamiento, 153
- Hipotiroidismo, 1116–1119
clínico o manifiesto, 1117
depresión, 1316
diagnóstico, 1118–1119
edema, 237
primario, 1117, 1117c
secundario, 1117, 1117c
subclínico o leve, 1117
transitorio, 1117, 1117c
trastornos musculares, 1314
- Hipoventilación, 946–947
- Hipovolemia, 3–6, 319c
infarto al miocardio, 851c
- Hipovolémico, choque, 36, 37f
- Hipoxemia, 83, 895c, 901, 946–947
ARDS, 80
edema pulmonar, 228–229
estudio, 903f
mecanismos, 903
- Hipoxia, 114
encefalopatía hipóxica e isquémica, 114–116
histotóxica, 114
- Hirsutismo, 1154–1156
fármacos, 1154
tratamiento, 1156
valoración, 1155, 1155f
- Histerectomía, 468
- Hística, necrosis, 385
- Hístico, activador del plasminógeno (tPA)
apoplejía, 98, 98c
congelamiento, 154

- trastornos trombóticos, 394
- tromboembolia venosa, 932
- Histona desacetilasa, inhibidores, tóxicos, 399c
- Histoplasmosis, 753–754
 - cavitaria crónica, 754, 755c
 - diseminada progresiva, 753–754, 755c
- Histotóxica, hipoxia, 114
- Histriónico, paciente, 1324
- HME. *Véase* Humana, ehrlichiosis monocitotrópica (HME)
- Hodgkin, enfermedad (HD), 414, 415c,
 - 426–428
 - estadificación, 427, 427c
 - infecciones, 512c
 - síndromes paraneoplásicos, 481c
 - vacunación, 519c–520c
 - virus de Epstein-Barr, 697
- Hombro
 - capsulitis adhesiva, 1099
 - dolor, 304–307
 - causas, 304–306
 - mecánico, 306
 - tratamiento, 306–307
 - músculo e inervación, 1190c–1191c
- Homocisteína, 1364
- Hongo, venenoso, 168c, 173c, 1037
- Hongos, bola de, 357
- Horario, desajuste, 337, 342
- Hormonal, tratamiento, cáncer prostático, 472
- Hormonas, producción ectópica, 477
- Hospitalización, proceso, 1
- Howell-Jolly, cuerpos de, 375
- HPV. *Véase* Papiloma humano, virus (HPV)
- HRSV, infección. *Véase* Humano, virus sincitial respiratorio (HRSV)
- HS. *Véase* Hepatorrenal, síndrome (HS)
- HSCT. *Véase* Hematopoyéticas, células madre, trasplante (HSCT)
- HSV, infección. *Véase* Herpes simple, infección (HSV)
- Humana
 - anaplasmosis granulocitotrópica (HGA), 672c, 677–678
 - ehrlichiosis monocitotrópica (HME), 672c, 676–677
- Humano
 - herpes virus 6, 693
 - herpes virus 7, 693
 - herpes virus 8, 416, 693
 - mordedura de, 140, 141c, 572
 - virus linfotrópico de linfocitos T, 416
 - virus sincitial respiratorio (HRSV), 704c, 705–706
- Humanos, metaneumovirus, 704c, 706
- Humedad, preparaciones, 485
- Humo, inhalación, 914
- Hunt-Hess, escala de, hemorragia subaracnoidea, 104c
- Huntington, enfermedad, 333, 1216, 1221
- HUS. *Véase* Hemolítico, síndrome urémico (HUS)
- I
- Ibandronato, osteoporosis, 1169
- IBD. *Véase* Inflamatoria, enfermedad intestinal (IBD)
- IBM. *Véase* Cuerpos de inclusión, miositis por (IBM)
- Ibritumomab tiuxetan
 - linfoma folicular, 420
 - toxicidad, 400c
- IBS. *Véase* Irritable, intestino, síndrome (IBS)
- Ibuprofeno
 - congelación, 154, 154c
 - dolor, 44c–45c
 - migraña, 310c
 - pericarditis, 831
 - SLE, 1072
- Ibutilida
 - arritmias, 875c
 - síndrome de Wolff-Parkinson-White, 878
- ICD. *Véase* Implantable, desfibrilador cardiover-sor (ICD)
- ICP. *Véase* Intracraneal, presión (ICP)
- ICSI. *Véase* Intracitoplásmica, inyección de esper-matozoides (ICSI)
- Ictericia, 266, 458
 - causas, 267c
 - colestasis, 271c
 - inducida por fármacos, 270c, 1386c–1387c
 - obstrucción, 272c
 - trastornos hepatocelulares que podrían causar, 270c
 - valoración, 268f
- Icterus. *Véase* Ictericia
- ICU. *Véase* Unidad de cuidados intensivos (ICU) paciente. *Véase* Estado crítico, paciente en
- Idarrubicina
 - AML, 406
 - toxicidad, 399c
- Idebenona, ataxia, 1231
- Idiopática
 - mielofibrosis, 412
 - púrpura trombocitopénica (ITP), 389–390
- Idoxuridina, infecciones por HSV, 690c
- Ifosfamida
 - cáncer cervical 469
 - toxicidad, 398c
- IgA
 - deficiencia aislada, 1069–1070
 - nefropatía, 978
- IHD. *Véase* Intermitente, hemodiálisis (IHD)
- Íleo, fármacos, 1387c
- Ileoproctostomía, 452
- Iloperidona, 1331c
- Iloprost, hipertensión de la arteria pulmonar, 898
- Imagen, diagnóstica, 26–30
- Imatinib
 - carcinoma gástrico, 449
 - CML, 408
 - toxicidad, 400c
- Imidazol, infecciones por dermatofitos, 370

- Imipenem
 colecistitis, 1024
 infección por *Proteus*, 619
 infecciones mixtas por anaerobios, 643c
 infecciones por
 mordeduras de humanos, 141c
 P. aeruginosa, 624c
 melioidosis, 625c
 muermo, 625c
 neumonía, 924c, 926c
 nocardiosis, 646
 peritonitis, 533
 Imipenem-cilastatina
 pancreatitis, 1029
 septicemia/choque séptico, 77c
 Imipramina
 dolor, 44c–45c
 torácico no cardíaco, 249
 dosis y efectos secundarios, 168c, 172c, 1326c
 Imiquimod
 infecciones por HPV, 568
 verrugas, 371
 Impétigo, 369, 572
 ampollar, 369
 estreptococos, 594c, 595
 Implantable, desfibrilador cardioversor (ICD)
 insuficiencia cardíaca, 885
 miocardiopatía
 dilatada, 825
 hipertrófica, 827
In vitro, fecundación (IVF), 1159
 Inanición, 47–48
 Incidentaloma, 1131, 1132f
 Índice de masa corporal (BMI), 47, 1134, 1450c
 Indigestión, 246–247
 Indoloro, linfoma, 415c, 418, 419–420
 Indometacina
 artritis reactiva, 1088
 cefalea que responde a la, 315
 dolor, 44c–45c
 espondilitis anquilosante, 1083
 pericarditis, 831
 Inestable, angina, 855–858
 TIMI, calificación de riesgo, 855, 856f
 tratamiento, 855–858, 856f
 Infarto al miocardio (MI)
 aneurisma ventricular, 853–854
 anterior, 848–849
 arritmias, 848–849
 choque cardíaco, 851, 851c, 852f, 853
 complicaciones, 848–849
 hemodinámicas, 851c
 mecánicas agudas, 853
 datos de laboratorio, 844–845, 855
 dolor torácico, 223f, 225
 ECG, 225, 802, 803f, 804c
 elevación del segmento ST (ondas Q), 802–
 803, 803f, 804c, 829c, 844–855
 tratamiento, 845–848, 846f, 847f
 hipotensión, 849–851, 853
 hipovolemia, 851c
 insuficiencia cardíaca, 849–850, 850c, 851c
 pericarditis, 853
 prevención secundaria, 854
 sin elevación del segmento (no-ondas Q),
 802–803, 803f, 804c, 829c, 844,
 855–858
 tratamiento, 855–858, 856f
 síncope, 316
 TIMI, calificación de riesgo, 855, 856f
 tratamiento, 393c, 394
 Infecciones
 cefalea, 308c
 delirio, 87c
 diarrea, 254–255
 dolor de cuello, 306
 enfermedades de la piel, 369–371
 leucopenia, 386
 linfadenopatía, 279c
 linfocitosis, 385
 monocitosis, 385
 nefritis, 981
 neutrófilos, 385
 pérdida de peso, 219c, 220
 reacción leucemoide, 385
 septicemia, 74
 transfusión, 52
 Infecciosa
 mielopatía, 1255
 mononucleosis
 citomegalovirus, 695
 virus de Epstein-Barr, 696–699, 698c
 Infecciosa, enfermedad. Véanse también Antimi-
 cóticos; enfermedades específicas y
 patógenos
 diagnóstico, 485–496
 consideraciones para diagnóstico de
 parasitosis, 494, 495c
 cultivo, 487, 488c–493c
 detección de antígenos, 487
 microscopia, 485, 486f, 487
 serología, 487
 sondas de ácidos nucleicos, 487, 494
 fatiga, 215c
 hospedador inmunodeprimido, 511–521,
 967, 968c
 inmunización, 519c–520c, 521
 pacientes con cáncer, 511–514, 512c,
 515f
 receptor de un trasplante, 515–521, 517c
 infecciones relacionadas con la atención
 hospitalaria, 505–510
 endocarditis, 522–523
 infecciones de los dispositivos y hospita-
 larias, 506–509, 507c
 prevención, 505–506, 507c
 problemas epidemiológicos y nuevos,
 509–510
 síndromes focales con un curso fulminante,
 129c, 132–133
 tratamiento, 125, 126c–129c
 urgencias, 125–133

- Inferior
 - esfínter esofágico, trastorno, 251
 - vena cava, filtro, 933
- Infertilidad
 - femenina, 1158–1159, 1158f
 - masculina, 1147–1148
- Inflamación
 - basofilia, 386
 - neutropenia, 385
- Inflamatoria, diarrea infecciosa, 537c, 544–551
 - amebiasis, 548–549
 - campilobacteriosis, 546
 - infección por *Clostridium difficile*, 549–551
 - salmonelosis, 544–545
 - shigellosis e infección por STEC/EHEC, 547–548
 - yersiniosis, 548
- Inflamatoria, enfermedad intestinal (IBD), 1011–1015
 - artritis enteropática, 1096
 - colitis ulcerosa, 1012
 - diagnóstico, 1013
 - enfermedad de Crohn, 1012–1013
 - epidemiología, 1011, 1011c
 - manifestaciones extraintestinales, 1013
 - tratamiento, 1013, 1014f, 1015
- Infliximab
 - artritis psoriásica, 1087
 - artritis reumatoide, 1074
 - enfermedad intestinal inflamatoria, 1015, 1096
 - espondilitis anquilosante, 1083
 - psoriasis, 367
- Influenza
 - vacuna, 519c, 701–702, 1352c–1353c, 1354f–1355f, 1357c–1358c
 - virus, arma biológica, 199
- Influenza (gripe), 699–702, 702c, 704c
 - aviar, 133
 - complicaciones, 700–701
 - infección por *H. influenzae*, 608–610
 - refuerzos Hib, 519c, 609–610
 - refuerzos NTHi, 608–610
 - problemas epidemiológicos y nuevos, 509
 - tratamiento, 701–702, 702c
 - variación antigénica, 700
- Injerto contra huésped, enfermedad, 52
- Inmaduras, fracción de plaquetas (IPF), 900c, 935, 937
- Inmunitarios, complejos, trastornos, 54
- Inmunización, 1350–1351
 - DTaP, 602
 - esquema, adultos, 1352c–1353c, 1356c–1358c
 - Hib, 519c, 609–610
 - HPV, 519c, 569
 - influenza (gripe), 519c, 701–702
 - meningocócica, 519c, 606
 - neumocócica, 519c, 580, 583–584
 - pacientes inmunocomprometidos, 519c–520c, 521
 - parotiditis, 520c, 709, 712
 - pertussis, 611–612
 - poliovirus, 715, 717
 - rabia, 720, 721f
 - recomendaciones, 1346c–1348c
 - rotavirus, 541
 - rubéola, 520c, 709, 711
 - sarampión, 520c, 708–709
 - Td, 602
 - tétanos, 602, 637
 - tuberculosis, 656
 - viajeros, 1351, 1359c
 - VIH, 743
 - VZV, 520c, 693
- Inmunocomprometidos, hospedadores
 - infecciones, 511–521
 - pacientes con cáncer, 511–514, 512c, 515f
 - receptores de trasplantes, 515–521, 517c
 - infecciones por
 - citomegalovirus, 694–696
 - HSV, 686–688, 689c–690c
 - Pneumocystis*, 759–763, 762c
 - VZV, 691–692
 - inmunización, 519c–520c, 521
- Inmunodeficiencia, enfermedad
 - clasificación, 1066–1070, 1067c
 - defectos en la regulación, 1067c, 1070
 - definición, 1066
 - diagnóstico, 1068c
 - inmunodeficiencias de linfocitos T, 1066–1069
 - leucopenia, 387
 - primaria, 1066
 - síndromes por deficiencia de inmunoglobulina, 1069–1070
 - sistema inmunitario
 - adaptativo, 1066–1070, 1067c
 - innato, 1066, 1067c
- Inmunodepresores, fármacos
 - enfermedad intestinal inflamatoria, 1015
 - miocardiopatía dilatada, 825
 - SLE, 1072
 - trasplante
 - hepático, 1056
 - renal, 967
 - vasculitis, 1080
- Inmunofluorescentes, tinciones, 485, 487
- Inmunoglobulina, deficiencia, síndromes, 1069–1070
- Inmunoglobulina, intramuscular, hepatitis A, 1034
- Inmunoglobulina IV
 - CLL, 419
 - enterovirus, 717
 - esclerosis múltiple, 1269
 - infección por
 - Clostridium difficile*, 551
 - enterococo, 592
 - estreptococo, 594c
 - parvovirus, 713
 - RSV, 706
 - miastenia grave, 1303

- Inmunoglobulina IV (*cont.*)
 miopatía inflamatoria, 1312
 polineuropatía, 1296, 1298
 púrpura trombocitopénica idiopática, 390
 síndrome por antifosfolípidos, 1077
 síndromes por deficiencia de inmunoglobulina, 1070
- Inmunohemolítica, anemia, 381
 anticuerpo caliente, 381
 anticuerpo frío, 381
- Inmunología, valores de referencia para pruebas de laboratorio, 1402c–1420c
- Inmunoproliferativa, enfermedad del intestino delgado (IPSID), 451
- Innato, sistema inmunitario, deficiencia, 1066, 1067c
- Inotrópicos, tétanos, 637
- Insecticida, intoxicación, 172c
- Insectos, enfermedades transmitidas por
 infecciones por protozoarios, 763–778
 infecciones virales, 720–727, 723c–724c
- Insectos y animales, infecciones virales transmitidas por, 718
 rabia, 718–720, 721f
- Insomnio, 337–340, 341c
 agudo, 338
 corta duración, 337
 fisiopsicología, 338
 inducido por fármacos, 338–339
 inicio del sueño, 337
 larga duración (crónico), 337
 mantenimiento del sueño, 337
 recuperación, 338
 transición, 338
 tratamiento, 339–340
- Instrucciones anticipadas, 55
- Insulina
 combinaciones, 1140c
 preparado
 acción breve, 1141c
 acción prolongada, 1140c
- Insulina, tratamiento
 antagonistas de los conductos de calcio, intoxicación, 170c
 bloqueadores β , intoxicación, 170c
 cetoacidosis diabética, 120c
 diabetes mellitus, 1140–1144, 1140c, 1143f
 estado hiperosmolar hiperglucémico, 121
 hipopotasemia, 18c
- Insulinoma, 122, 123f, 124c, 459, 459c
- Integrasa, inhibidores, VIH/sida, 739c, 740
- Interauricular
 aneurisma, 96c, 103
 comunicación (ASD), 811
 ostium primum, 811
 ostium secundum, 811
 seno venoso, 811
- Intercostal, neuritis, 225
- Interferón
 carcinoma epidermoide, 431
 infecciones por HSV, 690c
 linfoma/leucemia de células T adultas, 423
 toxicidad, 400c
- Interferón alfa, tratamiento
 cáncer
 hepático, 458
 renal, 462
 glomerulonefritis membranoproliferativa, 975
 hepatitis B crónica, 1040
 hepatitis viral, 1037
 linfoma folicular, 420
 melanoma, 430
 síndrome de Zollinger-Ellison, 1011
 trombocitosis esencial, 414
 tumor carcinoide, 458
 tumores de las células de los islotes, 460
- Interferón beta, tratamiento, esclerosis múltiple, 1267–1268
- Interleucina-2, tratamiento
 cáncer renal, 462
 melanoma, 430
 toxicidad, 400c
- Intermitente, hemodiálisis (IHD), 959
- Interna, contaminación, radiación, 204–205
- Internacional, viajero. Véase Viajeros
- Internista, procedimientos que realizan a menudo, 30
 paracentesis, 34–35
 punción lumbar, 32–34
 toracentesis, 31–32, 31f
- Intersticial, neumopatía, 900c, 933–939
 alveolitis, inflamación intersticial y fibrosis, 933, 934c
 estudio, 935–936
 inducida por fármacos, 935
 reacción granulomatosa, 933, 934c
 trastornos del tejido conjuntivo, 937–938
- Interventricular
 comunicación (VSD), 798c, 812
 tabique, rotura, 853
- Intestinal
 descompresión, 1019
 fiebre, 537c
 salmonelosis, 544–545
 infección
 botulismo, 638
E. coli patógena, 616–617
 motilidad, 254
 alterada, 255
 pseudoobstrucción, 1019
- Intestinales, parásitos, diagnóstico, 494, 495c
- Intestino delgado, tumor, 451
- Intestino, irrigación, 190
- Intoxicación, 159–190
 diagnóstico, 159–163, 161c–162c
 marinos, 146–148
 metales pesados, 184c–189c
 tratamiento, 163–165, 164c, 166c–189c, 190
 refuerzo de la eliminación, 190
 vigilancia farmacológica terapéutica, 1421c–1427c

- Intoxicaciones
 - mordeduras de víboras, 143–144
 - organismos marinos, 144–145
- Intoxicaciones, centros de control de, 146, 190
- Intraabdominal, infección, 532–536
 - absceso, 534–536
 - clostridio, 639
 - peritonitis, 532–534
- Intraabdominales, abscesos, *E. coli*, 616
- Intraarterial, monitoreo, 38
- Intracerebral, hemorragia, 103
 - presión intracraneal, 106
 - tratamiento, 99
 - traumatismo craneoencefálico, 111
- Intracitoplásmica, inyección de espermatozoides (ICSI), 1148, 1159
- Intracraneal
 - hemorragia, 93, 95, 96c
 - infección, 128c
 - presión (ICP)
 - aumento, 105–108
 - manifestaciones clínicas, 106–107
 - tratamiento, 107–108, 107c
 - monitor, 107c, 108, 108f
- Intracraneales, tumores, 1258–1260
- Intraocular, presión, 346
- Intraperitoneales, abscesos, 534
- Intrauterina, inseminación (IUI), 1159
- Intrauterinos, dispositivos, 1157
 - actinomicosis, 646–648
- Intravasculares, dispositivos, infección relaciona-
da con, 507c, 509
- Invasiva, aspergilosis pulmonar, 748
- Iodoquinol, amebiasis, 549
- Ipecacuana, jarabe, 165
- Ipilimumab, melanoma, 430
- Ipratropio, EPOC, 918–919
- IPSID. *Véase* Inmunoproliferativa, enfermedad
del intestino delgado (IPSID)
- IPV. *Véase* Virus inactivos, vacuna contra la
poliomielitis (IPV)
- Irbesartán, insuficiencia cardíaca, 882c
- Iridociclitis, 345
- Irinotecan
 - cáncer
 - cervicouterino, 469
 - colorrectal, 456
 - mama, 446
 - toxicidad, 399c
- Iris, lesión, 363
- Iritis, 345
- Irritable, intestino, síndrome (IBS), 1016–1018,
1017c, 1018c
- ISDN. *Véase* Isosorbida, dinitrato de (ISDN)
- Islotes, células de los, tumores
 - pancreáticos, 459–460, 459c
 - síndromes paraneoplásicos, 478c
- ISMO. *Véase* Isosorbida, mononitrato
de (ISMO)
- Isocarboxazida, 1327c
- Isometepeno, migraña, 311c
- Isoniacida
 - infecciones por micobacterias no tuberculosas,
663
 - intoxicación, 180c
 - tuberculosis, 653, 655c, 656, 658c
- Isoproterenol
 - antagonistas de los conductos de calcio,
intoxicación, 170c
 - bloqueadores β , intoxicación, 170c
 - intoxicación por antipsicóticos, 169c
 - sustancias activas en la membrana, intoxica-
ción, 182c–183c
 - taquiarritmias, 872c
- Isosorbida, dinitrato de (ISDN)
 - acalasia, 251
 - angina de pecho 862c
 - espasmo esofágico, 252
 - insuficiencia cardíaca, 882c, 883
- Isosorbida, mononitrato de (ISMO), angina de
pecho, 862c
- Isotretinoína, acné, 371
- Isquemia, encefalopatía hipóxica isquémica,
114–116
- Isquémica, apoplejía, 93–94
 - causas, 99–101, 100f
 - tratamiento, 96–99, 98c
- ITP. *Véase* Idiopática, púrpura trombocitopénica
(ITP)
- Itraconazol, 745
 - aspergilosis, 750c
 - blastomicosis, 757
 - candidosis, 252, 747
 - coccidioidomicosis, 756
 - esporotricosis, 758
 - histoplasmosis, 755c
 - infecciones por dermatofitos, 370
 - paracoccidioidomicosis, 758
 - peniciliosis, 758
- IUI. *Véase* Intrauterina, inseminación (IUI)
- Ivermectina
 - ascaridiosis, 781
 - escabiosis, 791–792
 - estrongiloidosis, 782
 - filariosis linfática, 784
 - larva migratoria, 780
 - oncercosis, 785
- Ixabepilona, toxicidad, 398c
- J**
- J, ondas. *Véase* Osborn (J), ondas
- Japonesa, encefalitis, 722, 723c
 - vacuna, 1359c
- Jarisch-Herxheimer, reacción, 564
- JC, virus, 1282
- Juvenil, poliposis, 452, 453c
- JVP. *Véase* Yugular, presión venosa (JVP)
- K**
- Kaposi, sarcoma, 693
 - VIH/sida, 734
- Katayama, fiebre, 786

- Kawasaki, enfermedad, 1079
linfadenopatía, 280c
- KCS. Véase Queratoconjuntivitis seca (KCS)
- Kenya, garrapata, exantemática, 673
- Ketoconazol (cetoconazol)
carcinoma suprarrenal, 1128
esofagitis por *Candida*, 253
síndrome de secreción ectópica de ACTH, 480
- Ketorolaco (cetorolaco)
congelamiento, 154c
dolor, 43, 44c–45c
- Kikuchi, enfermedad, linfadenopatía, 280c
- Kingella kingae*, infección, 613–614, 614c
- Klebsiella*, infección
intestinal, 617–618
Klebsiella granulomatosis, 567–568
- Klinefelter, síndrome, 1144
- Koplik, manchas, 709
- Korsakoff, síndrome, 1339
- Kussmaul, signo, 796
- Kwashiorkor, 47
- L**
- La Crosse, encefalitis, 723c
- Laberintitis, 245c, 322, 322c
- Laberinto, disfunción
bilateral aguda, 322
recurrente, 322
- Labetalol
dissección de la aorta, 889, 889c
estenosis de la arteria renal, 992
hipertensión, 837c, 841, 841c
intoxicación, 170c
simpaticomiméticos, intoxicación, 166c
- Laboratorio, pruebas, valores de referencia para, 1393–1450
- Lacosamida, convulsiones, 1211c
- Lactámicos β
abscesos pulmonares, 928
Corynebacterium, 602
efectos secundarios, 501c
grupo HACEK, 614c
infecciones
enterocócicas, 600
estafilocócicas, 589, 590c, 592
mixtas por anaerobios, 643
por neumococo, 582–583
vías urinarias, 988
mecanismos/resistencia, 496, 497c
P. aeruginosa, 622, 624c
- Lactantes, botulismo, 637–638
- Láctica, acidosis, 20, 21c, 22
- D-Láctica, acidosis, 20, 21c
- Lactosa H₂ en aliento, prueba, 257
- Lactulosa
encefalopatía hepática, 1059
estreñimiento, 57c, 260
síndrome de intestino irritable, 1017c
- Lagunares, síndromes, 95, 101
- Lambert-Eaton, síndrome miasténico, 481c, 483c
- Laminectomía descompresiva, 113
- Lamivudina
hepatitis B, crónica, 1037, 1040, 1041c–1043c
VIH/sida, 735c, 741
- Lamotrigina
convulsiones, 1206c, 1212c
dosis y efectos secundarios, 173c, 1332c
neuralgia del trigémino, 1244
trastorno bipolar, 1319
- Lámpara de hendidura, examen, 324, 325, 344–345
- Lanreótido autogel, acromegalia, 1110
- Lansoprazol
erradicación de *H. pylori*, 1008c
síndrome de Zollinger-Ellison, 1010
- Laringea, parálisis, 1249
- Laríngeo, cáncer, 432
- Laringitis, 361–362
- Larva migratoria
cutánea, 780
ocular, 779–780
visceral, 779–780
- Laséque, signo (SLR), 298–299
- Láser, tratamiento
carcinoma esofágico, 448
glaucoma, 347
retinopatía diabética, 348
- Lassa, fiebre, 130, 725
- Latencia múltiple del sueño, prueba de (MSLT), 340, 341c
- Lateral, esclerosis, amiotrófica, 900c
- Látex, aglutinación con, técnicas, 487
- Laurence-Moon-Biedl, síndrome, 1134
- Laxantes, 57c
estreñimiento, 260
hemorroides, 1020
- LBP. Véase Lumbalgia (LBP)
- LCM. Véase Linfocítica, coriomeningitis (LCM)
- Leche alcalina, síndrome, 23
- Lecho ungual, cianosis, 229
- Leflunomida
artritis psoriásica, 1088
artritis reumatoide, 1074
- Legionarios, enfermedad, 623, 626
- Legionella*, infección, 623, 626–627
nosocomial, 505, 623
obtención y el transporte de muestras, 492c
- Leiomioma
gástrico, 450
intestino delgado, 451
- Leiomiomasarcoma, gástrico, 448–449
- Leishmaniasis, 771–773
cutánea, 772–773
mucosa, 772–773
visceral, 772–773
- Lemierre, síndrome, 642
- LEMS. Véase Lambert-Eaton, síndrome miasténico
- Lenalidomida
mieloma múltiple, 424
síndromes mielodisplásicos, 412
- Lengua, parálisis, 1249

- Lepirudina
trastornos trombóticos, 393
trombocitopenia inducida por heparina, 390
- Lepira, 656–657, 660–661
complicaciones, 657, 660
lepromatosa, 656–657
tratamiento, 660–661
tuberculoide, 656–657
- Leptomeníngea, metástasis, 1261, 1261c
- Leptospirosis, 667–668
- Leriche, síndrome, 890
- Letrozol
cáncer de mama, 445–446
efectos tóxicos, 399c
- Leucemia, 378. *Véanse también tipos específicos*
definición, 414
fármacos dirigidos, 398c–399c
infecciones en el paciente con cáncer, 512c
linfoblástico agudo, 422–423
linfocitos T adultos, 423
megacarioblástica, 405c
mieloblástica, 404c–405c
mielomonocítica, 405c
monocítica, 405c
monocitopenia, 387
oligoblástica, 409
- Leucemoide, reacción, 385
- Leucocitaféresis, 54
- Leucocíticas
concentraciones normales en sangre, 384c
inclusiones y anomalías en el contorno nuclear, 376
- Leucocitosis, 384–386
fármacos, 1384c
- Leucoeritroblástica, reacción, 385
- Leucopenia, 386–387
fármacos, 386
- Leucoplaquia, 364f, 432
bucal, 1371
vellosa bucal, 364f
- Leucovorín
cáncer colorrectal, 456
carcinoma gástrico, 449
neumocistosis, infecciones, 761c, 762c
- Leuprolida
cáncer prostático, 472
efectos tóxicos, 399c
- Levetiracetam
convulsiones, 1209c, 1212c
intoxicación, 173c
mioclono, 335
- Levocetirizina
rinitis alérgica, 1064
urticaria y angioedema, 1063
- Levodopa
enfermedad de Parkinson, 1224, 1226c
síndrome neuroléptico maligno, 214
- Levofloxacina
infecciones por
C. pneumoniae, 684
M. pneumoniae, 681
neumococo, 582
P. aeruginosa, 625c
Legionella, infección, 626
neumonía, 924c, 926c
S. maltophilia, infección, 625c
septicemia/choque séptico, 77c
sinusitis, 356c
tuberculosis, 654
- Levorfanol, dolor, 43, 44c–45c
- Levotiroxina
hipotiroidismo, 1119
neoplasias tiroideas, 1126
tirototoxicosis, 1120
- Levoximendán, insuficiencia cardíaca, 884c
- Lewisita, 200
- L.H. *Véase* Luteinizante, hormona (LH)
- Lhermitte, signo, 1262
- Liddle, síndrome, 24
- Lidocaína
antidepresivos, intoxicación, 172c
antipsicóticos, intoxicación, 169c
arritmias, 874c
glucósidos cardíacos, intoxicación, 171c
neuralgia posherpética, 692
polineuropatía, 1296, 1299c
sustancias activas en la membrana, intoxicación, 182c–183c
taquiarritmias, 868–873
- Liendres, 792
- Li-Fraumeni, síndrome, 441
- Límbica, encefalitis, paraneoplásica, 481c, 482, 482c, 483c
- Límites, trastornos de la personalidad, 1323–1324
- Linagliptina, diabetes mellitus, 1142c
- Lincosamidas, mecanismo/resistencia, 496, 497c
- Lineal, lesión de piel, 363
- Linezolid
efectos secundarios, 502c
infección por MRSA, 570c
infecciones
enterocócicas, 600
estafilocócicas, 589, 590c–591c
mecanismo/resistencia, 496, 498c
neumonía, 924c, 926c
nocardiosis, 646
osteomielitis, 578c
- Linfadenitis, tuberculosis, 650
- Linfadenopatía, 278–281
abordaje del paciente, 280
debida a
hiperplasia, 279
infiltración, 279
enfermedades relacionadas, 279c–280c
fármaco, 1384c
micobacterias no tuberculosas, 661
toxoplasmosis, 777
tratamiento, 280–281
VIH/sida, 733
- Linfangiectasia intestinal, 387
- Linfedema, 894
- Linfoblástica, leucemia, 422–423

- Linfoblástico, linfoma, 422–423
- Linfocítica
- coriomeningitis (LCM), 721–722
 - leucemia, crónica, 418–419
 - estadificación, 418, 419c
 - tratamiento, 419
 - meningitis, benigna crónica, 1291c
- Linfocitos, salida defectuosa, 1069
- Linfocitos B, receptores, reacomodos defectuosos, 1068–1069
- Linfocitos T, receptores
- deficiencia en la señalización, 1069
 - reacomodos defectuosos, 1068–1069
- Linfocutánea, nocardiosis, 645, 647c
- Linfoepitelioma, 432
- Linfogranuloma venéreo, 558–559, 561–562
- características de las úlceras en genitales, 557c
- Linfoides, leucemias/linfomas
- aguda, 415c, 417f; 422–423
 - leucemia linfoblástica y linfoma linfoblástico, 422–423
 - leucemia/linfoma de linfocitos T adultos, 423
 - crónicos, 415c, 417f, 418–419
- Linfoides malignos, 414–428
- clasificación, 414, 415c
 - diagnóstico y estadificación, 416, 418
 - incidencia y etiología, 416, 417f
- Linfoma, 414, 693. *Véanse también tipos específicos*
- agresivo, 415, 418, 420–421
 - Burkitt, 416, 417f, 423
 - células anaplásicas grandes, 416, 417f
 - células del manto, 416
 - definición, 414
 - difuso de linfocitos B, 421
 - folicular, 416, 417f
 - infecciones en el paciente con cáncer, 512c
 - linfoblástico, 422–423
 - linfocitos T adultos, 423
 - linfopenia, 387
 - MALT, 416, 417f
 - no hodgkiniano, 417f, 418, 422c
 - primarios del SNC, 1258–1259
 - urgencias oncológicas, 133
 - virus de Epstein-Barr, 697
- Linfomatoidea, granulomatosis, linfadenopatía, 279c
- Linfopenia, 387
- Linfoproliferativa, enfermedad, virus de Epstein-Barr, 697, 699
- Linitis plástica, 448
- Liotironina, neoplasias tiroideas, 1126
- Lipasa sérica, 1028
- Lipemia retiniana, 1175
- Lipoglucopeptidos, mecanismo, 496
- Lipoma, intestino delgado, 451
- Lipoproteínas
- análisis, 1172, 1173c–1174c
 - lipasa, deficiencia, 1173c–1174c, 1175, 1178
- Liquen
- plano, 364f, 368
 - simple crónico, 364f
- Liquenización, 366c
- Liquenoides, erupciones, fármaco, 1382c–1383c
- Líquida, diarrea, 537c
- Líquido, nitrógeno, verrugas, 371
- Líquido cefalorraquídeo, valoración
- colección y transporte, 490c
 - meningitis
 - bacteriana, 1273–1274, 1274c
 - crónica, 1284
 - viral, 1276–1277
 - punción lumbar, 32–34, 33f
 - valores de referencia para análisis específicos, 1430c
- Líquidos
- absorción, tubo digestivo, 253–254
 - restricción
 - hiponatremia, 480
 - insuficiencia cardíaca, 880
 - SIADH, 136, 1116
 - retención, fármacos, 1385c–1386c
 - sustitución, cólera, 540
- Liraglutida
- diabetes mellitus, 1140
 - obesidad, 1136
- Lisinopril
- hipertensión, 838c
 - infección por *Listeria*, 606–608
 - insuficiencia cardíaca, 882c
- Lisis tumoral, síndrome, 137, 423
- Litio, 1329, 1332c
- diabetes insípida nefrótica, 952
 - dosis y efectos secundarios, 9, 181c, 1332c
 - tirotoxicosis provocadas por la amiodarona, 1123
 - trastorno bipolar, 1319
- LMWH. *Véase* Bajo peso molecular, heparina de (LMWH)
- Lobelina, 172c
- Locales, anestésicos, 177c, 182c–183c
- Lofexidina, opiáceo, abstinencia, 1342
- Löeffler, síndrome, 781
- Löfgren, síndrome, 1100
- Loperamida
- diarrea, 257, 1360
 - enfermedad intestinal inflamatoria, 1013
 - síndrome de intestino irritable, 1017, 1017c
- Lopinavir/ritonavir, VIH/sida, 738c
- Loratadina
- rinitis alérgica, 1064
 - urticaria y angioedema, 1063
- Lorazepam
- delirio, 59c
 - disnea, 58c
 - dosis y acción, 1328c
 - estado epiléptico, 117f
 - infarto al miocardio, 844–846
 - intoxicación, 174c
 - náusea, 56
- Losartán
- esclerosis sistémica, 1075
 - hipertensión, 838c
 - insuficiencia cardíaca, 882c

- Lovastatina, hiperlipidemia, 1175-1178, 1177c
 Loxapina, 1330c
 Lubiprostone, síndrome de intestino irritable, 1017c
 Ludwig, angina, 642
 Lumbalgia (LBP), 298-304
 aguda, 300c, 302
 causas, 300-303
 visceral, 302, 302c
 crónica, 303-304
 exploración, 298-299, 299c
 factores de riesgo, causa estructural, 300c
 tipos, 298
 tratamiento, 303-304
 Lumbar
 hernia de disco, lumbalgia, 300-301
 punción, 32-34, 33f, 490c
 cefalea por, 315
 infección meningocócica, 605
 Lupus provocado por fármacos, 1071, 1379c
 Lurasidona, 1331c
 Luteinizante, hormona (LH), 1105, 1106f
 deficiencia, 922c, 1111
 Lyme, borreliosis de, 148, 663-666
 enfermedad crónica, 665
 infección
 diseminada, 664
 localizada, 664
 persistente, 664-665
 Lynch, síndrome, 452, 453c, 465
- M**
 M, componente, 423-424
 MAC, infección. Véase *Mycobacterium avium* complejo (MAC) infección
 Macrólidos
 borreliosis de Lyme, 665
 efectos secundarios, 501c
 infecciones por
 C. pneumoniae, 684
 Corynebacterium, 602
 H. influenzae, 610
 Legionella, 626
 M. catarrhalis, 613
 M. pneumoniae, 681
 micobacterianos no tuberculosos, 663
 neumococo, 582
 mecanismo/resistencia, 496, 497c
 tos ferina, 612
 Macronodular, hiperplasia suprarrenal, 477c
 Mácula, 365c
 pacientes con cáncer, 511
 Macular, degeneración, 325f, 326, 347-348, 347f
 húmeda, 347
 seca, 347
 Maculatum, 671c
 Maculopapulares, exantemas, 130, 210
 Magnesio
 citrate de
 estreñimiento, 57c
 intoxicación, 190
 hidróxido de (leche de magnesia)
 estreñimiento, 57c
 síndrome de intestino irritable, 1017c
 sérico, arritmias, 848
 sulfato de, tétanos, 636-637
 Magnesio, tratamiento
 antipsicóticos, intoxicación, 169c
 glucósidos cardíacos, intoxicación, 171c
 hepatopatía alcohólica, 1054
 hipomagnesemia, 1166
 sustancias activas en la membrana, intoxicación, 182c-183c
 torsade de pointes, 872c
 Mal de las alturas, 155-159
 AMS, 155-157, 156c
 DCS, 158-159
 entidades médicas preexistentes, 156, 158
 HACE, 155-157, 156c
 HAPE, 157
 tratamiento, 156c
 Mal de montaña, agudo (AMS), 155-157, 156c
 Mala digestión, 260c
 Malabsorción, síndromes, 258
 causas, 260c
 fármaco, 1387c
 Malassezia, infección, 757
 Malation, pediculosis, 792
 MALT, linfoma. Véase Mucosa, tejido linfóide relacionado con la (MALT)
 Mama, cáncer, 441-447
 avanzado local, 443
 carcinoma en un ganglio linfático axilar, 476
 diagnóstico, 442-443
 estadificación/estadios, pronóstico por etapa, 443, 446c
 estadio, 442, 444c-445c
 estado del receptor de estrógenos, 443, 445-446
 factores de riesgo, 1369
 genética, 441-442
 infecciones en pacientes con cáncer, 512c
 metastático, 443, 446
 operable, 443
 paraneoplásico, 479c
 prevención, 446-447, 1369
 pruebas de detección, 1346c-1347c, 1366, 1367c-1368c
 síndromes paraneoplásicos, 482c, 483c
 tratamiento, 443-446
 urgencias oncológicas, 133-135
- Mamaria
 autoexploración, 1367c-1368c
 tumoración, estudio, 442, 442f
 Mamografía, 442
 detección, 442-443, 1366, 1367c-1368c
 Maltosa ácida, deficiencia, 1312
 Mandibular, posicionamiento, dispositivo, 948
 Manía, 1317-1319
 fármaco, 1391c

- Maniocodepresiva, enfermedad. *Véase* Bipolar, trastorno
- Maniobras de reposición, vértigo, 323c, 324
- Manitol, tratamiento
aumento de la presión intracraneal, 107, 107c
intoxicación, 190
isquémico, 97
- Manos
higiene, 717
músculo e inervación, 1190c–1191c
pies y boca, exantema vírico de, 716
- MAOI. *Véase* Monoaminooxidasa, inhibidores (MAOI)
- Marasmo, 47
- Maraviroc, VIH/sida, 739c, 740
- Marburgo, infección por el virus, 130, 727–728
- Marcha, coordinación, 1192
- Mareo, 320, 321
- Marinos, intoxicaciones por organismos, 144–145
invertebrados, 145
vertebrados, 145–146
- Masaje, lumbalgia crónica, 303
- Masculino, sexo, enfermedades cardiovasculares, 1364
- Mastectomía
bilateral profiláctica, 1369
cáncer de mama, 443
- Mastitis, *S. aureus*, 585
- Mastocitosis sistémica, 1065–1066, 1065c
- Mastoiditis, 360
- McArdle, enfermedad, 1312
- MCTD. *Véase* *Mixta, enfermedad del tejido conjuntivo (MCTD)*
- MDMA. *Véase* *Éxtasis (MDMA)*
- MDR, tuberculosis. *Véase* Múltiples fármacos, tuberculosis resistente a (MDR)
- MDS. *Véase* Mielodisplásicos, síndromes (MDS)
- MDV3100, cáncer prostático, 472
- Mebendazol
áscaris, 781
enterobiasis, 783
triquinelosis, 779
- Mecánica, ventilación. *Véase* Respiratorio, apoyo
- Meclizina
náusea, vómito, 56, 56c, 246
vértigo, 323c
- Mecloretamina, 398c
- Mediastínico, tumor, 945
- Mediastinitis, 945
- Mediastinoscopia, 906
- Médicas, urgencias. *Véase* Urgencias médicas
- Medio de salud, neumonía relacionada con el (HCAP), 920
- Mediterráneo, fiebre del, 131, 673
- Medroxiprogesterona
amenorrea, 1152
efectos tóxicos, 399c
síntomas menopáusicos, 1156
- Médula espinal
anatomía, 1253f
infarto, 1254
- Médula espinal, compresión, 112–114
absceso epidural, 113
estudio, 112
hematoma epidural, 114
metástasis, 1261, 1261c
neoplásica, 112–113, 1253
tratamiento, 113, 135, 135f
urgencias oncológicas, 133
- Médula espinal, enfermedades, 1251–1257
aguda, 1253–1255
cola de caballo, 1253
complicaciones, 1257
crónica, 1255–1257
debilidad, 329c, 330c
disfunción autónoma, 1238, 1251
extramedulares, 1253
intramedulares, 1253
lesiones, agujero occipital, 1251
médula
cervical, 1251
dorsal, 1251
lumbar, 1252
sacra, 1253
subagudas, 1253–1255
tratable, 1252c
- Médula ósea
aspiración, 376–377
intervalo de referencia, 1434c
celularidad, 377, 1435c
daño, anemia, 378–379
eritroide:radio granulocítico, 377
examen, 284, 376–377
insuficiencia/sustitución, 387
- Médula ósea, trasplante
AML, 406
CLL, 418
CML, 406, 409
leucemia linfoblástica y linfoma linfoblástico agudos, 422
síndromes mielodisplásicos, 412
- Meduloblastomas, 1259
- Medusa, picadura, 145
- Mefloquina, paludismo, 766c
tratamiento preventivo, 765, 769c–770c
- Megacarioblástica, leucemia, 405c
- Megestrol
cáncer endometrial, 468
pérdida de peso, 221
- Meglumina, antimonio de, leishmaniosis, 772
- Melanoma, 428–430
diseminación superficial, 429
factores predisponentes, 428–429, 429c
lentiginoso acral, 429
lentigo maligno, 429
metástasis, 428–430
nodular, 429
ojo, 348
síndromes paraneoplásicos, 482c
- Melarsoprol, tripanosomosis africana, 775
- Melasma, 364f
- Melena, 261–262

- Melfalán
 amiloidosis, 1103
 efectos tóxicos, 398c
 mieloma múltiple, 424
- Melioidosis, 623, 625c
- Memantina, enfermedad de Alzheimer, 1218
- Membrana basal delgada, nefropatía con, 978
- Membranoproliferativa, glomerulonefritis (MPGN), 974–975
- MEN 1. Véase Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1)
- Ménière, enfermedad, 322, 322c, 324, 352
- Meníngea, sífilis, 563
- Meningioma, 325f, 1260, 1260f
- Meningitis
 aguda, 1270–1282
 atención del paciente, 1271, 1272f–1273f
 bacteriana, 128c, 132
 aguda, 1271–1276
 manifestaciones clínicas, 1271, 1273
 patógenos, 1271, 1276c
 tratamiento, 1274–1275, 1275c, 1276c
 valoración de laboratorio, 1273–1274, 1274c
 coccidioidomicosis, 756
 crónica, 1283–1292
 atención al paciente, 1284, 1292
 causas, 1284, 1285c–1289c, 1290c–1291c
 manifestaciones clínicas, 1283–1284, 1283c
E. coli, 616
 enterovirus, 715–716
 estreptococo, 597
H. influenzae, 609–610
 HSV, 687, 690c
 listeria, 606–608
 meningocócica, 604–605
 neumococo, 581–583
 pacientes con cáncer, 513
 poliovirus, 714
 punción lumbar, 32–34, 33f
 tuberculosis, 651
 viral, 1276–1278
 patógenos, 1277c
 tratamiento, 1278
- Meningococemia, 127c, 130, 210, 604
- Meningocócica
 infección, 603–606
 vacuna, 519c, 606, 1352c–1353c, 1354f–1355f, 1358c, 1359c
- Meningoencefalitis, listeria, 607
- Meningovascular, sífilis, 563
- Menopausia, 1156–1157
 trastornos del sueño, 339
- Mental, estado, exploración, 1187
- Meperidina
 abuso de narcóticos, 1340
 colecistitis, 1024
 dolor, 44c–45c
 intoxicación, 182c–183c
 pancreatitis, 1028
- Meprbamato, intoxicación, 175c
- Meralgia parestésica, 1301c
- 6-Mercaptopurina
 enfermedad intestinal inflamatoria, 1013–1015
 linfoma de Burkitt, 423
- Mercurio, intoxicación, 187c–189c
- Meropenem
 absceso cerebral, 1281
B. cepacia, infección, 625c
 colecistitis, 1024
 infecciones mixtas por anaerobios, 643
 melioidosis, 625c
 meningitis bacteriana, 1275c, 1276c
 muermo, 625c
 neumonía, 924c, 926c
P. aeruginosa, infecciones, 624c
 septicemia/choque séptico, 74, 77c
- Merozoítos, 763
- Mesalamina, enema, enfermedad intestinal inflamatoria, 1013
- Mesenquimatososis, tumores, paraneoplásico, 477c
- Mesentérica
 arteriografía, 264, 1058
 insuficiencia, crónica, 1019
 isquemia, aguda, 1019
- Mesotelioma, 912
- Metabólica
 acidosis, 20–23, 21c
 causas, 20–22, 21c
 con desequilibrio aniónico, 20, 21c, 22, 25
 fármaco, 21c, 1381c
 hiperclorémica, 22
 sin desequilibrio aniónico, 21c, 22, 25
 alcalosis, 23–24
 abordaje diagnóstico, 23f
 resistente a cloro, 23–24, 23f
 sensible al cloro, 23–24, 23f
- Metabólica, enfermedad
 dolor abdominal, 240c
 fármaco, 1381c
 fatiga, 216c
 náuseas y vómito, 245c
 neutropenia, 385
 pérdida de peso, 219c
 trastornos musculares, 1314
- Metabólico, síndrome, 842–843, 1138
 NCEP: Criterios de ATP III 2001, 843c
- Metabolismo, 46
 alimentos, 46
 desorganizadores, 161c–162c
- Metacualona, intoxicación, 175c
- Metadona
 abuso de narcóticos, 1340
 dolor, 43, 44c–45c
 mantenimiento opioide, 1342
 opioides, abstinencia, 1342
- Metahemoglobina, inductores, 177c
- Metahemoglobinemia, 229
- Metales pesados, 184c–189c
- Metaneomovirus humanos, 704c, 706
- Metanol, intoxicación, 20, 21c, 22, 179c
- Metenamina, nefrolitiasis, 1000c

- Metformina
 amenorrea, 1152
 diabetes mellitus, 1140, 1142c
 obesidad, 1136
 síndrome metabólico, 843
- Metilicina resistente a *S. aureus* (MRSA)
 infección, 77c, 584, 587
 osteomielitis, 578c
 piel, 570c
 tratamiento, 589, 590c–591c, 592
- Metilcelulosa, síndrome de intestino irritable, 1017c
- Metildopa, hipertensión, 841
- Metileno, azul de, metahemoglobina, 177c
- Metilfenidato
 depresión, 58
 fatiga, 58
 somnolencia excesiva durante el día, 340, 340c
- Metilprednisolona relacionada con ANCA
 asma, 911
 esclerosis múltiple, 1269
 glomerulonefritis, 971
 neuritis óptica, 326
 preparados de esteroides, 1131, 1133c
 rechazo de trasplante renal, 966
 vértigo, 323c
- Metilxantina, intoxicación, 167c
- Metimazol, tirotoxicosis, 1120
- Metiprilón, intoxicación, 175c
- Metirapona
 carcinoma suprarrenal, 1128
 síndrome de secreción ectópica de ACTH, 480
- Metisergida
 intoxicación, 166c
 prevención de migraña, 313c
- Metocarbamol, intoxicación, 175c
- Metoclopramida
 erradicación de *H. pylori*, 247
 esclerosis sistémica, 1075
 migraña, 311c
 náusea y vómito, 56, 56c, 246
- Metolazona
 edema, 238, 238c
 hipertensión, 841
 insuficiencia cardíaca, 880–881, 882c
- Metoprolol
 angina inestable, 859
 arritmias, 875c
 disección de la aorta, 889
 hipertensión, 837c, 841
 infarto al miocardio, 847f
 tratamiento preventivo, 854
 insuficiencia cardíaca, 882c
 intoxicación, 170c
 simpaticomiméticos, intoxicación, 166c
 síncope, 320
- Metotrexato
 artritis
 psoriásica, 1088
 reactiva, 1088
 reumatoide, 1074
- cáncer
 cabeza y cuello, 433
 vesical, 461
- colangitis esclerosante primaria, 1026
- efectos tóxicos, 398c
- enfermedad intestinal inflamatoria, 1013
- esclerosis múltiple, 1269
- espondilitis anquilosante, 1083
- miopatía inflamatoria, 1312
- polineuropatía, 1298
- psoriasis, 367
- relacionado con ANCA, glomerulonefritis, 972
- vasculitis, 1080
- Metoxalona, intoxicación, 175c
- Metronidazol
 absceso cerebral, 128c, 1281
 acné, 371
 amebiasis, 549
 diverticulitis, 1018
 efectos secundarios, 502c
 encefalopatía hepática, 1059
 enfermedad
 inflamatoria pélvica, 556
 intestinal inflamatoria, 1013
 erradicar *H. pylori*, 1008c
 fascitis necrosante, 571c
 giardiasis, 542
 infección por *Clostridium difficile*, 550–551
 infecciones
 mixtas por anaerobios, 643
 por clostridios, 641c
 interacciones de fármacos, 503c
 mecanismo de resistencia, 496, 499c
 meningitis bacteriana, 1275c, 1276c
 peritonitis, 533
 pseudoobstrucción intestinal, 1019
 tétanos, 636
 tricomonosis, 554
 uretritis en varones, 552
 vaginosis bacteriana, 554
- Mexiletina
 arritmias, 874c
 distrofia miotónica, 1310
 polineuropatía, 1295c–1296c
- MG. Véase Miastenia grave (MG)
- MGUS. Véase Gammopatía monoclonal de significado incierto (MGUS)
- MI. Véase Infarto al miocardio (MI)
- Mialgia, 1306
 fármaco, 1391c–1392c
 fiebre, enfermedad viral, 720–722
- Miasis, 792
- Miastenia grave (MG), 900c, 1302–1305
 diagnóstico diferencial, 1303
 diplopia, 327
 fármacos con interacciones, 1305c
 paraneoplásicos, 481c, 483c
 tratamiento, 1303–1305, 1304f
- Miasténica, crisis, 1303, 1305
- MIBE. Véase Sarampión, encefalitis por cuerpo de inclusión del (MIBE)

- Micafungina, 745
 aspergilosis, 750c
Micetoma, 357
Micobacterias no tuberculosas, infecciones por (NTM), 661–663
 enfermedad
 diseminada, 661
 piel y tejidos blandos, 662
 linfadenopatía, 662
 neumopatía, 661–662
Micoferolato mofetilo
 ANCA relacionado con glomerulonefritis, 972
 inmunodepresión por trasplante renal, 967
 miastenia grave, 1305
 miopatía inflamatoria, 1312
 SLE, 971, 1072
 vasculitis, 1080
Miconazol, candidosis, 554
Micoplasmas, infecciones, urogenitales, 552, 554, 561–562
Micoplasmas de genitales, infección, 562
 cervicitis, 554
 uretritis en varones, 552
Micóticas, infecciones, 744–759
 antimicóticos 744–745
 aspergilosis, 747–749, 750c
 broncopulmonar alérgica, 748
 diseminada, 748
 pulmonar, 748
 sinusitis, 748
 tratamiento, 749, 750c
 blastomycosis, 756–757
 candidosis, 745–747
 invasión profunda, 746–747
 mucocutánea, 746–747
 pacientes con cáncer, 513–514
 vulvovaginal, 553–554, 746–747
 coccidioidomycosis, 754–756
 diagnóstico, 485
 esporotricosis, 757–758
 fusariosis, 759
 histoplasmosis, 753–754, 755c
 hospitalaria, 510
 infección por *Malassezia*, 757
 linfadenopatía, 279c
 meningitis crónica, 1286c–1287c
 mucormycosis, 751–753
 obtención y transporte de muestras, 491c
 pacientes de HSCT, 516
 paracoccidioidomycosis, 758
 peniciliosis, 758
 scedosporiosis, 759
Micótico, aneurisma, 103
Microaerófila, bacteria, 635
Microbiano, bioterrorismo, 191–200, 510
 características de armas biológicas, 191c
 fármacos CDC
 categoría A, 192c, 193–199
 categoría B, 192c, 199
 categoría C, 192c, 199
 prevención, 200
Micrografía, 1221
Micronutrientes, deficiencias, 50, 51c
Microscópica, polivascularitis, 1078
Microscópico, diagnóstico, 485, 486f, 487
Midazolam
 aumento de la presión intracraneal, 107c
 delirio, 59c
 disnea, 58c
 estado epiléptico, 117f
 intoxicación, 174c
 picaduras de alacrán, 150
Midodrina
 hipotensión ortostática, 1242
 síncope, 320
 síndrome hepatorenal, 277
Midriáticos, medicamentos, inflamación ocular, 345
Mielitis, paraneoplásicas, 481c, 482c, 483c
Mieloblástica, leucemia, 404c–405c
Mielodisplásicos, síndromes (MDS), 379–380, 404c, 409, 412
 aislada con 5q, 411c
 clasificación, 410c–411c
 no clasificable, 411c
 sistema pronóstico, puntuación, 413c
Mielofibrosis, 378, 385
 idiopática, 412
Mielografía, 1197
Mieloide, leucemia
 aguda, 403–406, 404c–405c, 407f
 crónica, 407–409, 408c
Mieloma múltiple, 415c, 424–426
 estadificación, 424, 425c
 glomerulopatía, 977c
 infecciones en el paciente con cáncer, 512c
 urgencias oncológicas, 133
Mielomonocítica, leucemia, 405c
Mielopatía. Véanse también tipos específicos
 hipocúprica, 1256
 infecciosas, 1255
 mediada-factores inmunitarios, 1254–1255
 relacionadas con retrovirus, 1255
Mieloproliferativos, síndromes, 412–414
 basofilia, 386
 neutropenia, 385
Mieloptisis, 378, 385
Mielosupresión, fármacos dirigidos, 398c–400c
Mifepristón, anticoncepción de urgencia, 1157
Miglitol, diabetes mellitus, 1142c
Migraña, 308–315, 308c
 diagnóstico, 309c
 pérdida visual, 326
 prevención, 313c–314c
 trastornos del sueño, 339
 tratamiento, 309, 310c–312c, 314
 vértigo, 323c, 324
Migratorio, complejo motor, 254
Miliar, enfermedad, 652

- Milnaciprán, fibromialgia, 1098
- Milrinona
 edema pulmonar, 80
 infarto al miocardio, 850c
 insuficiencia cardiaca, 884, 884c
- Miltefosina, leishmaniosis, 773
- Milwaukee, hombro, 1095
- Mineral, aceite, estreñimiento, 260
- Minerales
 tratamiento para deficiencias minerales, 51c
 valores de referencia para pruebas de laboratorio, 1428c
- Mineralocorticoide, 1128
 enfermedad de Addison, 1130
- Minixamen del estado mental, 1188c, 1213
- Minitrasplante, 419–420
- Minnesota, sonda, varices esofagógicas, 1058
- Minociclina
 actinomicosis, 648
 infecciones estafilocócicas, 589, 591c
 lepra, 660
 nocardiosis, 646
- Miocardio
 infarto. *Véase* Infarto al miocardio (MI)
 isquemia
 alteraciones del sueño, 339
 dolor torácico, 221c, 222f, 224
- Miocardiopea (CMP), 823–828
 dilatada, 823–825
 presentación, 823c
 valoración de laboratorio, 824c
- fármacos, 1385c
- hipertrofica, 798c, 826–827
 ECG, 802, 804c
 presentación, 823c
 valoración de laboratorio, 824c
- restrictiva, 825–826, 833c
 presentación, 823c
 valoración de laboratorio, 824c
- Miocarditis, 827–828
 enterovirus, 716
- Mioclono, 334–335
 posterior a la hipoxia, 116
- Miofosforilasa, deficiencia, 1312
- Mioneurosis. *Véanse* Gaseosa, gangrena
- Miopatías, 1306. *Véanse tipos específicos*
 debilidad, 329c, 330c
 fármaco, 1313c, 1314, 1391c–1392c
 inflamatoria, 1310–1312, 1311c
- Miositis, 573–574. *Véanse también tipos específicos*
 estreptococos, 594c, 595
 fármaco, 1391c
- Miotonía, 1306
- Miotónica, distrofia, 1309–1310
- Mirtazapina, 1325, 1327c
- Misoprostol, gastropatías erosivas, 1009
- Mitocondriales, miopatías, 1312–1313
- Mitomicina
 cáncer anal, 457
 efectos tóxicos, 399c
- Mitotano
 carcinoma suprarrenal, 1128
 síndrome de secreción ectópica de ACTH, 480
- Mitoxantrona
 cáncer prostático, 472
 efectos tóxicos, 399c
 esclerosis múltiple, 1267, 1269
- Mitral
 estenosis (MS), 798c, 815–816
 ecocardiografía, 807f, 816
 tratamiento, 816, 817f
 insuficiencia (MR), 798c, 816–818
 ecocardiografía, 807f, 817
 infarto al miocardio, 853
 tratamiento, 818, 818f
- Mitramicina, 399c
- Mittelschmerz, 1154
- Mixedema, coma, 1118–1120
- Mixta, enfermedad del tejido conjuntivo (MCTD), 1075–1076
- Mixtas, infecciones por anaerobios, 640–643, 642c
- MM. *Véase* Mononeuropatía, múltiple (MM)
- MMCB. *Véase* Multifocalizada, neuropatía motora con bloqueo de la conducción (MMCB)
- MMR, vacuna. *Véase* Sarampión, parotiditis y rubéola (MMR), vacuna
- Modafinilo
 depresión, 58
 somnolencia excesiva durante el día, 340, 340c
 trastornos del ritmo circadiano, 342
- Mohs, cirugía micrográfica, 431
- Molindona, 1330c
- Mollaret, meningitis, 1291c
- Monoaminooxidasa, inhibidores (MAOI), 1325, 1327c
 enfermedad de Parkinson, 1224
 intoxicación, 167c, 182c
- Monocítica, leucemia, 405c
- Monocitopenia, 387
- Monocitosis, 385
- Monoclonales, inmunoglobulinas, nefropatía, 983–984
- Mononeuritis múltiple, 1298
- Mononeuropatía, 1292, 1298, 1299c–1301c, 1302 múltiple (MM), 1298
- Monoparesia, 331f
- Monos, mordeduras, 140, 141c
- Montañas Rocallosas, fiebre exantemática de, 127c, 130–131, 210, 670, 671c, 673
- Montelukast
 asma, 910
 rinitis alérgica, 1064
 urticaria y el angioedema, 1063
- MOPP, régimen, enfermedad de Hodgkin, 428
- MOPP-ABV, régimen, enfermedad de Hodgkin, 428
- Moraxella catarrhalis*, infección, 612–613
- Morbiliforme, lesión, 363
- Mordeduras
 artrópodos, 148–149

- mamíferos, 139–140
 - tratamiento, 141c, 143
- serpiente, 142c, 143
- tratamiento de infecciones de heridas, 141c–142c
- Morfina
 - abuso de narcóticos, 1340
 - angina inestable, 859
 - aumento de la presión intracraneal, 107c
 - disnea, 58c
 - dolor, 43, 44c–45c
 - edema pulmonar, 79
 - infarto al miocardio, 844–846, 857
 - tétanos, 637
- Morganella*, infección, 619–620
- Mortalidad, específicas de la edad, 1345, 1346c–1348c
- Mosquito, infección transmitida por, dengue, fiebre, 722
- Mostaza nitrogenada, 200
- Motora, exploración, 1189, 1192
- Motora, unidad, trastornos, 330c, 331
- Motoras, fluctuaciones, 1224, 1227
- Movilizadores, radionúclidos, contaminación, 204–207
- Movimiento, trastornos, 332–335
 - insomnio, 339
- Moxifloxacina
 - infecciones por neumococo, 582
- Legionella*, infección, 626
- neumonía, 924c, 926c
- septicemia/choque séptico, 77c, 74
- tuberculosis, 654
- MPGN. Véase Membranoproliferativa, glomerulonefritis (MPGN)
- MR. Véase Mitral, insuficiencia (MR)
- MRA. Véase Resonancia magnética, angiografía (MRA)
- MRI. Véase Resonancia magnética, imágenes por (MRI)
- MRSA, infección. Véase Meticilina resistente a *S. aureus* (MRSA)
- MS. Véase Mitral, estenosis (MS)
- MSA. Véase Múltiples sistemas, atrofia de (MSA)
- MSLT. Véase Latencia múltiple del sueño, prueba de (MSLT)
- Mucocutánea, candidosis, 746–747
- Mucopurulenta, cervicitis, 554, 559
- Mucormicosis, 751–753
 - cutánea, 752
 - pulmonar, 752
 - rinocerebral, 132, 752
- Mucosa, tejido linfoide relacionado con la (MALT), 416, 417f, 448–449, 451, 1009
- Mucosas, membranas
 - secas, paciente durante los días y las horas finales, 63c
 - desnutrición, 48
- Muerte, estertor de, 62c
- Muerte súbita, 65–69
 - diagnóstico diferencial, 65c
- Muerte y mortalidad, 54–55
 - causas de mortalidad específicas de la edad, 1346c–1348c
 - muerte cerebral, 92–93
- Muestras
 - obtención, 488c–493c
 - transporte, 488c–493c
- Mujer, salud de la, 1375–1377
 - abuso de sustancias, 1377
 - cardiopatía coronaria, 1375
 - diabetes mellitus, 1375–1376
 - enfermedad
 - de Alzheimer, 1375
 - autoinmunitaria, 1376
 - farmacología, 1376–1377
 - hipertensión, 1376
 - infección por VIH, 1376
 - obesidad, 1376
 - osteoporosis, 1376
 - trastornos
 - psicológicos, 1377
 - sueño, 1377
 - violencia, 1377
- Multifocalizada, neuropatía motora con bloqueo de la conducción (MMCB), 1232, 1232c,
- Multiinfarto, demencia, 1219
- Múltiple, esclerosis (MS), 1262–1270
 - aguda (variante de Marburgo), 1270
 - criterios diagnósticos, 1262, 1264c–1265c
 - datos de laboratorio, 1263, 1266f
 - manifestaciones clínicas, 1262–1263
 - médula espinal, 1255
 - nervio facial, 1246
 - progresiva
 - primaria, 1263, 1267f
 - secundaria, 1263, 1266–1269, 1267f
 - progresiva y recurrente, 1263
 - recadas y remisiones, 1263, 1266–1268, 1267f
 - tratamiento, 1266–1269, 1267f
 - recadas agudas, 1269
 - síntomas progresivos, 1269
 - tratamiento sintomático, 1269
 - tratamientos modificadores de la enfermedad, 1266–1268
 - variantes clínicas, 1270
- Múltiple, falla orgánica, 38
- Múltiples fármacos, tuberculosis resistente a (MDR), 649
- Múltiples pares craneales, parálisis de, 1249–1250
- Múltiples sistemas, atrofia de (MSA), 1238
- Munchausen, síndrome, 1322
- Mupirocina
 - mecanismo/resistencia, 498c
 - tifus murino (picadura de pulga), 672c, 674–675
- Murphy, signo, 1023
- Muscular
 - contractura, 1306
 - calambre, 1306

- Musculares, distrofias, 900c, 1306, 1309
 distrofia miotónica, 1309–1310
 Duchenne, 1306, 1309
 extremidad en cinturón, 1309
 facioescapulohumeral, 1310
 oculofaríngea, 1310
- Musculares, enfermedades (miopatías), 1306–1314
 atención al paciente, 1306, 1307f–1308f
 distrofia muscular, 1306, 1309
 fármaco, 1313c, 1314, 1390c–1391c
 miopatía
 inflamatoria, 1310–1312, 1311c
 mitocondrial, 1312–1313
 miopatías endocrinas y metabólicas, 1314
 parálisis periódicas, 1313–1314
 paraneoplásico, 481c, 483–484, 483c
 trastornos del metabolismo energético, 1312
- Musculares, relajantes, intoxicación, 168c, 169c, 175c
- Musculoesqueléticas
 infecciones
 E. coli, 616
 S. aureus, 585–586
 molestias, 294
- Muslo, músculo e inervación, 1190c–1191c
- M-VAC, regímenes, cáncer vesical, 461
- MVP. Véase Válvula mitral, prolapso (MVP)
- Mycobacterium*, infección, 491c
 lepra, 656–657, 660–661
 complicaciones, 657, 660
 lepromatosa, 656–657
 tratamiento, 660–661
 tuberculoide, 656–657
 no tuberculosa, 661–663
 tuberculosis, 649–656
 afectación del esqueleto, 651
 afectación pleural, 651
 brucelosis, 628c, 629
 caso en el hospital, 510
 enfermedad del tubo digestivo, 651
 enfermedad miliar, 652
 extrapulmonar, 650–652
 genitourinario, 651
 latente, 656, 657c, 658c–659c
 meningitis, 651
 pericarditis, 652
 prevención, 656, 657c, 658c–659c
 pulmonar, 650
 resistente a múltiples fármacos, 649
 resistente extenso a fármacos, 649
 tratamiento, 653–656, 655c, 658c–659c
 VIH/sida, 649–652, 658c–659c
- Mycobacterium abscessus*, infección, 661–663
- Mycobacterium avium* complejo (MAC), infección, 661–663
- Mycobacterium chelonae*, infección, 661
- Mycobacterium fortuitum*, infección, 661–662
- Mycobacterium kansasii*, infección, 661–663
- Mycobacterium leprae*, infección. Véase Lepra
- Mycobacterium marinum*, infección, 661–663
- Mycobacterium tuberculosis*, infección. Véase Tuberculosis (TB)
- Mycobacterium ulcerans*, infección, 661–662
- Mycoplasma pneumoniae*, infección, 680–681
- N
- Na⁺, déficit, 7-8
- Nadolol
 hemorragia por varices, 266
 intoxicación, 170c
 síncope, 320
 varices esofagogástricas, 1058
- Nafcilina
 celulitis, 570c
 infecciones estafilocócicas, 589, 590c
 meningitis bacteriana, 1275c, 1276c
 osteomielitis, 578c, 579
 pericondritis, 358
- Naloxona
 bradicardia, 846
 simpaticolíticos, intoxicación, 169c
 sobredosis de opiáceos, 1342
 sustancias activas en la membrana, intoxicación, 182c–183c
- Naltrexona, antagonista opiáceo, 1342
- cirrosis biliar primaria, 1055
 opiáceos, abstinencia, 1342
 rehabilitación alcohólica, 1340
- Naproxeno
 dolor, 44c–45c
 migraña, 310c
- Naratriptán, migraña, 310c, 312c
- Narcisista, trastornos de la personalidad, 1324
- Narcolepsia, 338, 340, 341c, 342c
- Narcóticos, 42–43, 44c–45c
 congelamiento, 154, 154c
 dolor abdominal, 244
 migraña, 311c
- Narcóticos, abuso, 1340–1343
 manifestaciones clínicas, 1341
 prevención, 1342–1343
 tratamiento, 1341–1342
 abstinencia, 1341–1342
 antagonistas opiáceos, 1342
 mantenimiento opioide, 1342
 programas sin fármacos, 1342
 sobredosis, 1341–1342
- Nasofaríngeo, cáncer, 432
- virus de Epstein-Barr, 697, 698c
- Natalizumab
 enfermedad intestinal inflamatoria, 1013
 esclerosis múltiple, 1266
- Nateglinida, diabetes mellitus, 1142c
- Náusea y vómito, 244–246
 causas, 244–245, 245c
 fármaco, 245c, 398c–400c, 401, 1387c
 tratamiento, 56, 246, 401
- NBTE. Véase No bacteriana, endocarditis trombotica (NBTE)
- Necator americanus*, infección. Véase Anquilostoma, infección

- Necrosante
fascitis, 127c, 131, 571c, 573
estreptococos, 594c, 595
mielopatía, aguda, 483
- Nedocromilo sódico, asma, 910
- Nefazodona, 1325, 1327c
- Nefrectomía, 462
- Nefritis
fármaco, 980–981, 982c, 1388c–1389c
intersticial
aguda, 980–981, 982c
crónica, 982–983
- Nefritis tubulointersticial con uveítis, síndrome (TINU), 981
- Nefroesclerosis arteriolar, 995
- Nefrolitiasis, 536, 951c, 953, 998–1000, 1000c
ácido úrico, 1092
composición de los cálculos, 998–999
tratamiento, 999–1000, 1000c
- Nefropatía. *Véanse también tipos específicos y*
Renal, enfermedad
aguda por ácido úrico, 1092
fármacos, 1389c
IgA, 978
isquémica, 992–995, 994f
membrana basal delgada, 978
uratos, 1092
VIH, 974
- Nefrostomía, sonda, 1002
- Nefrótico, síndrome (NS), 290, 950c, 952, 968, 972–978
ascitis, 276f
causas, 972–973, 973c
fármaco, 1388c
valoración, 976c
- Negra, mancha, 673
- Negri, cuerpo, 718
- Neisseria gonorrhoeae*, infección. *Véase* Gonorrea
- Neisseria meningitidis*, infección, 603–606
- Nematocistos, 145
- Nematodos, infección, 778–785
filariales, larvas, 783–785
intestinales, 780–783
nematodos hísticos, 778–780
- Neomicina, encefalopatía hepática, 1059
- Neonatal, enfermedad
generalizada del recién nacido, 715
infecciones por
citomegalovirus, 694–695
estreptococo, 597–598
HSV, 687, 690c
listeria, 607–608
- Neoplasia, dolor de cuello, 306
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1), 459, 1009–1010, 1160
- Neostigmina, intoxicación, 172c
- Nervios, abscesos en, lepra, 660
- Nesiritida
edema pulmonar, 80
insuficiencia cardíaca, 884, 884c
- Neumocistosis, infección, 759–763, 761c, 762c
- Neumocócica, vacuna, 519c, 580, 583–584, 1352c–1353c, 1354f–1355f, 1358c
- Neumococo, infección, 580–584
meningitis, 581–583
neumonía, 581–583
prevención, 583–584
- Neumoconiosis, 900c
trabajadores de la industria del carbón, 913
- Neumonía, 900c, 920
asociada al ventilador, 86, 621, 923, 925, 927c
aspiración, 642
bacteriana secundaria, 700
C. pneumoniae, 684
causas, 920–921
cianosis, 230
dolor, 225
E. coli, 616
eosinófila, 935–936, 938
estreptococo, 594c, 595
extrahospitalaria, 920–923, 924c
fisiopatología, 920–921
H. influenzae, 609
hemoptisis, 233
hospitalaria, 925
influenza, virus, 700
intersticial
aguda, 935
descamativa, 900c, 938
Klebsiella, 618
Legionella, infección, 623, 626
M. catarrhalis, 612
M. pneumoniae, 680–681
neumocistosis, infección, 759–763, 761c, 762c
neumococo, 581–583
nocardiosis, 644
nosocomial, 507–509, 507c, 623
organizativa criptógena, 935, 938
P. aeruginosa, 621, 624c
pacientes con cáncer, 513–514
relacionada, atención de la salud, 920, 923–929
RSV humano, 705–706
S. aureus, 586
toxoplasmosis, 776
virus
sarampión, 709
varicela-zoster, 691
- Neumonía, índice de gravedad de la (PSI), 922
- Neumónica, peste, 631
- Neumonitis
hipersensibilidad, 935–936, 939
infecciones por HSV, 687, 690c
necrosante, 642
- Neumopatía. *Véase* Pulmonar, enfermedad
- Neumotórax, 935, 944–945
- Neuralgia, 40. *Véanse también tipos específicos*
- Neuraminidasa, inhibidores, de la gripe, 701, 702c
- Neuritis. *Véanse tipos específicos*
- Neurocisticercosis, 788
- Neurógeno, choque, 70c
- Neuroimagen, 1197–1198, 1197c–1198c
convulsiones, 1200

- Neurroléptico maligno, síndrome (NMS), 213, 1329
- Neurrolépticos, delirio, 59c
- Neurológica, enfermedad
- absceso cerebral, 1280–1282
 - ataxia, 1227–1231
 - borreliosis de Lyme, 664–665
 - convulsiones, 1199–1203
 - debilidad y parálisis, 331
 - demencia, 1212–1220
 - depresión, 1316
 - desnutrición, 48
 - dolor abdominal, 240c
 - encefalitis aguda, 1270–1282
 - enfermedad de Parkinson, 1221–1227
 - enfermedades
 - médula espinal, 1251–1257
 - neurona motora, 1231–1235
 - epilepsia, 1199–1203
 - esclerosis múltiple, 1262–1270
 - fármaco, 398c, 1389c–1390c
 - fatiga, 215c
 - hipotermia, 152c
 - infección por HSV, 686–687, 690c
 - infecciones, 128c–129c, 132
 - virus de varicela-zoster, 691
 - lepra, 660
 - leucoencefalopatía multifocal progresiva, 1282
 - meningitis
 - aguda, 1270–1282
 - crónica, 1283–1292
 - miastenia grave, 1302–1305
 - neuropatía periférica, 1292–1302
 - paraneoplásicos, 480–484, 482c, 483c
 - pérdida de peso, 219c
 - rabia, 719
 - trastornos
 - nervios craneales, 1243–1250
 - sistema nervioso autónomo, 1235–1243
 - sueño, 339
 - tumores del sistema nervioso, 1257–1262
 - VIH/sida, 734
- Neurológica, exploración, 1187–1196
- coordinación y marcha, 1192
 - examen sensorial, 1192
 - exploración
 - estado mental, 1187, 1188c
 - motora, 1189, 1192
 - pares craneales, 1187–1189
 - lumbalgia, 299, 299c
 - reflejos, 1193, 1192
 - traumatismo craneoencefálico, 109
 - ubicación anatómica del problema, 1194, 1195c
- Neurológica, protección, apoplejía, 99
- Neuromielitis óptica (NMO), 326, 1270
- Neuromuscular, unión, trastorno, 329c, 330c
- Neuromusculares, bloqueadores, 37–38
- Neurona motora, enfermedad, 1231–1235
- esporádicas, 1232c
 - etiología, investigación, 1233c–1234c
 - neurona motora
 - inferior, 329c, 330c, 331, 1232c
 - superior, 329c, 330c, 331, 1232c
 - secundarios, 1232c
- Neuropatía. *Véanse también tipos específicos*
- paraneoplásica, 481c, 482c, 483c
- Neuropático, dolor, 40–41, 41c
- Neurosífilis, 563–564, 565c, 566
- Neurotóxico, gas, 172c
- Neutrofilia, 384–385
- Neutrones, partículas, 204
- Neutropenia, 386
- fármaco, 385, 401
 - febril, 386
 - estudio del paciente, 514, 515f
 - P. aeruginosa*, infección, 622, 624c
 - tratamiento, 386
 - pacientes con cáncer, 137
 - resistentes al tratamiento, 410c
 - tratamiento, 137, 386
- Nevirapina, VIH/sida, 736c, 740
- Niacina, deficiencia, 51c
- Nicardipina, urgencias hipertensivas, 841c
- Nicotina, 172c
- adicción, 1372–1373. *Véase también* Tabaquismo, suspensión
 - mujeres, 1377
 - enfermedad intestinal inflamatoria, 1013
 - productos que sustituyen a la, 1372, 1374c
- Nicotínico, ácido, hiperlipidemia, 1177c
- Nifedipina
- acalasia, 251
 - alcaloides de ergotamina, intoxicación, 166c
 - esclerosis sistémica, 1075
 - espasmo esofágico, 251
 - HAPE, 156c
 - hipertensión pulmonar, 898
 - hipertensión, 838c, 842
 - insuficiencia aórtica, 821
 - intoxicación, 170c
 - síndrome neurroléptico maligno, 214
 - trastornos vasoespásticos, 892
- Nifurtimox, enfermedad de Chagas, 774
- Nilotinib
- CML, 408
 - efectos tóxicos, 400c
- Nimodipina
- hemorragia subaracnoidea con vasoespasmo, 104–106
 - prevención de la migraña, 314c
- Nissen, funduplicatura, 247
- Nistagmo, 321–323
- Nistatina, candidosis, 252, 371, 747
- Nitazoxanida
- criptosporidiosis, 543
 - giardiasis, 542
 - infección por *Clostridium difficile*, 551
- Nitratos
- angina de pecho, 863, 860f
 - insuficiencia cardíaca, 882c, 883
 - intoxicación, 177c

- Nitrito, intoxicación, 177c
- Nitrofurantoína
 infección de vías urinarias, 988, 989c
 prevención, 989
 mecanismo, 496
- Nitrogenada, mostaza, 200
- Nitrógeno, óxidos de, intoxicación, 177c
- Nitroglicerina
 alcaloides de ergotamina, intoxicación, 166c
 angina
 de pecho, 863, 860f
 inestable, 858
 edema pulmonar, 79
 esclerosis sistémica, 1075
 fisuras anales, 1020
 infarto al miocardio, 844-846, 850, 850c, 851c, 857
 insuficiencia cardíaca, 884c
 urgencias hipertensivas, 841c
- Nitroprusiato
 alcaloides de ergotamina, intoxicación, 166c
 disección de la aorta, 889, 889c
 estenosis de la arteria renal, 992
 hipertensión, 841c
 infarto al miocardio, 849, 850c, 851c, 853
 inhibidores de la monoaminooxidasa, intoxicación, 167c
 insuficiencia
 cardíaca, 883-884, 884c
 mitral, 818
- Nitrosureas, 398c
- NIV. Véase Ventilación, sin penetración corporal (NIV)
- NMO. Véase Neuromielitis óptica (NMO)
- NMS. Véase Neuroléptico maligno, síndrome (NMS)
- No bacteriana, endocarditis trombótica (NBTE), 522
- No esteroideos, antiinflamatorios, fármacos (NSAID). Véase Antiinflamatorios no esteroideos, fármacos (NSAID)
- No fraccionada, heparina (UFH)
 angina inestable, 859
 infarto al miocardio, 857
 trastornos trombóticos, 392
 tromboembolia venosa, 932
 tratamiento preventivo, 894
- No Hodgkin, linfomas, 417f, 418
 índice pronóstico internacional, 421, 422c
- Nocardiosis, 644-646, 647c
- Nódulo (lesión en la piel), 210, 365c, 572
- Norepinefrina
 antagonistas β , intoxicación, 170c
 antagonistas de los conductos de calcio, intoxicación, 170c
 aumento de la presión intracraneal, 107c
 choque, 71, 73c
 hemorragia subaracnoidea con vasoespasmio, 105
 inhibidores de la MAO, intoxicación, 167c
 simpaticolíticos, intoxicación, 169c
- Normotensa, hidrocefalia (NPH), 1213, 1220-1221
- Norovirus, infección
 diarrea, 540-541
 hospitalaria, 509
- Nortriptilina
 dolor, 44c-45c
 dosis y efectos secundarios, 1326c
 prevención de migraña, 313c
 suspensión del tabaquismo, 1373, 1374c
- Nosocomiales, infecciones, 505-510
 diarrea, 509-510
 endocarditis, 522-523
 infecciones
 dispositivos intravasculares, 509
 sitio quirúrgico, 507c, 508
 vías urinarias, 506-507, 507c
 neumonía, 507-508, 507c, 623
 prevención, 505-506, 507c
- Novobiocina, mecanismos/resistencia, 499c
- NPH. Véase Normotensa, hidrocefalia (NPH)
- NS. Véase Nefrótico, síndrome (NS)
- NSAID. Véase Antiinflamatorios no esteroideos, fármacos (NSAID)
- 5'-NT. Véase 5'-nucleotidasa (5'-NT)
- NTM, infección. Véase Micobacterias no tuberculosas, infecciones por (NTM)
- Nuclear
 cardiología, 808, 809c, 824c
 medicina, enfermedades respiratorias, 904-905
 valoración, de perfusión miocárdica, 808, 845, 861c
- Nucleicos, ácidos, sondas de, 487, 494
- Nucleósidos, análogos, VIH/sida, 735c-736c, 740-741
- 5'-nucleotidasa (5'-NT), 270, 272
- Nucleótidos, análogos, VIH/sida, 735c-736c, 740-741
- Numular, lesión, 363
- Nutrición
 fatiga, 216c
 inadecuada, 39
 leucopenia, 386
- Nutricional
 apoyo, 49
 nutrición entérica, 50
 nutrición parenteral, 50
 toma de decisiones para la implementación, 49f
 estado, valoración, 46
- Nutricionales, variantes, de estreptococos, 599
- Nutrientes, absorción gastrointestinal, 253-254
- NVE. Véase Válvulas naturales, endocarditis de (NVE)
- O**
- OAE. Véase Otoacústicas, emisiones (OAE)
- Obesidad, 900c, 1134-1137, 1134c
 central, 1134
 extrema, 1134c
 fármacos y, 1134

- Obesidad (*cont.*)
 mujeres, 1376
 síndrome metabólico, 842, 843c
 trastornos del sueño, 341c
 tratamiento, 1135–1137, 1136f
- Obsesivo-compulsivo, trastorno (OCD), 1321, 1325
- Obstrutivo, choque, extracardiaco, 70c
- Obturador, neuropatía, 1300c
- Occipital
 corteza, lesiones, 326
 neuralgia, 315
- Oclusivas, lesiones, 140
- Octreótido
 acromegalia, 479, 1110
 síndrome hepatorenal, 277
 tratamiento, hipoglucemia, 124
 tumor carcinoide, 458
 tumores de células de los islotes, 460
 varices esofagogástricas, 1058
- Octreótido, gammagrafía con, 458
 síndrome de Zollinger-Ellison, 1010
- Ocular
 nervio motor, parálisis, 327–328
 traumatismo, 343
- Oculares, movimientos, coma, 92
- Oculofaríngea, distrofia, 1310
- Oculoganglionar, tularemia, 630
- Odinofagia, 248
- Ofloxacina
 infección meningocócica, 606
 infecciones por *M. pneumoniae*, 681
 lepra, 660
- Oftalmía del neonato, 559
- Oftálmica, gonorrea, 559
- Oftalmoplejía, 1249
 difusa, 327
 externa progresiva crónica, 1310, 1312
- Oftalmoscópico, examen, 324
- OH. Véase Ortostática, hipotensión (OH)
- Oído
 enfermedad
 hipoacusia, 349–353
 infecciones de oído
 externo, 358–359
 medio, 359–360
 manifestaciones clínicas de los fármacos, 1390c
 infección
 anaerobios, 642
 otitis media
M. catarrhalis, 612–613
 neumococo, 582
P. aeruginosa, 622, 624c
- Ojo, trastornos, 343–349
 desnutrición, 48
 fármacos, 1390c
 infecciones por, 344–345
 clamidia, 682–683
 HSV, 686, 690c
 inflamación, 345
 larva migratoria, 779–780
 lepra, 660
 nocardiosis, 645
 ojo rojo doloroso, 343–345, 344c
P. aeruginosa, 621, 625c
 paraneoplásicos, 481c, 482c
 toxoplasmosis, 777
 tumores, 348–349
- Olanzapina
 delirio, 59c
 dosis y efectos secundarios, 168c, 1311c
 esquizofrenia, 1319
- Olfativo, nervio, 1246
 trastornos, 1246, 1247c, 1248
- Oligoanuria, 288
- Oligoblástica, leucemia, 409
- Oligodendrogliomas, 1258
- Oligomenorrea, 1150
- Oliguria, 288
- Olopatadina, rinitis alérgica, 1064
- Omalizumab, asma, 910
- Omeprazol
 dolor torácico no cardíaco, 249
 erradicación de *H. pylori*, 1008c
 esclerosis sistémica, 1075
 indigestión, 247
 síndrome de Zollinger-Ellison, 1010
 úlcera péptica, 1007
- Oncocercomas, 784
- Oncocercosis, 784–785
- Oncológicas, urgencias, 133–138
 complicaciones del tratamiento, 137–138
 estructurales y obstructivas, 133–135
 síndromes paraneoplásicos, 135–136
- Ondansetrón, náusea y vómito, 246, 401
- Ondulante, fiebre, brucelosis, 628
- Ooforitis, parotiditis, 711
- Opiáceos, abuso de narcóticos, 1340
- Opioides
 disnea, 58c
 intoxicación, 161c–162c, 182c–183c
 lumbalgia, 303
- Opistorquiosis, 786–787
- Opsoclono-mioclono, síndrome, 481c, 482
- Óptica
 neuritis, 325f, 326–327
 fármaco, 1390c
 neuropatía, 325f
- Óptico, quiasma, compresión del, 325f
- Oral, vacuna, contra el virus de la poliomielitis (OPV), 717
- Orales
 anticonceptivos, 1154, 1157
 hirsutismo, 1156
 fármacos de disolución, cálculos biliares, 1021
- Orfenadrina, intoxicación, 168c, 175c, 182c–183c
- Órganos sólidos, trasplante
 infecciones en receptores, 518, 520–521
 vacunación de los pacientes, 521
- Oriental, encefalitis equina (EEE), 722, 724c
- Orientia tsutsugamushi*, infección, 672c, 676

- Orina
 análisis, 949, 980
 toxicológico, 160
 valores de referencia para análisis específicos, 1431c–1434c
 anomalías
 asintomáticas, 950c–951c, 952, 976c, 978
 composición, 290–293
 volumen, 288–289
 obtención y transporte de muestras, 490c
- Orlistat
 obesidad, 1136
 síndrome metabólico, 843
- Orofaringea, tularemia, 630
- Oroya, fiebre, 633c, 634–635
- Orquidectomía, 463
- Orquitis, parotiditis, 711
- ORS. Véase Rehidratación oral, solución (ORS)
- Ortostática, hipotensión (OH), 317, 318c, 319, 1235, 1237
 feocromocitoma, 835
 neurógena, 1237
 tratamiento, 1242, 1243c
- OSAHS. Véase Apnea/hipopnea obstructiva del sueño, síndrome (OSAHS)
- Osborn (J), ondas, 152
- Óseas, enfermedades
 dolor de cuello, 306
 fármacos, 1390c–1391c
 osteoporosis, 1167–1170
- Óseas, infecciones
 anaerobios, 643
 artritis, 574–576, 586, 592
 osteomielitis, 576, 579–580
Klebsiella, 618
 microbiológica, 576
S. aureus, 585–586, 592
 tratamiento, 578c–579c, 579–580
P. aeruginosa, 621, 624c
 tuberculosis, 651
- Óseas, metástasis, osteoblásticas, varones, 476
- Oseltamivir, gripe, 701, 702c
- Osmolar, brecha, 20, 22
- Osmótica, desmielinización, síndrome, 7–8
- Osteoartritis, 1089–1091
 lumbalgia, 301
- Osteomalacia, 1170–1171
 fármaco, 1391c
- Osteomielitis, 576, 579–580
 dolor de cuello, 306
Klebsiella, 618
 microorganismo, 576, 577c
S. aureus, 585–586, 592
 tratamiento, 578c–579c, 579–580
 vertebral, lumbalgia, 302
- Osteonecrosis, 1098, 1170
- Osteoporosis, 1156, 1167–1170
 enfermedades asociadas, 1169c
 fármaco, 1390c
 lumbalgia, 302
 mujeres, 1376
 riesgo de fractura, 1167–1168, 1168c
- Otitis externa
 aguda, 358, 622
 circunscrita aguda, 358
 crónica, 360
 difusa aguda, 358
 maligna o necrosante, 359
P. aeruginosa, 622, 624c
- Otitis media, 350
 aguda, 350, 356c–357c, 359–360
 crónica, 350, 360
M. catarrhalis, 612–613
 neumococo, 582
 serosa, 350, 359
 tratamiento, 356c–357c
- Otoacústicas, emisiones (OAE), 350
- Otoesclerosis, 350
- Otoscopia, 350
- Ováricas, tumoraciones, 465
- Ovárico
 cáncer, 464–467
 estadificación y pronóstico, 465, 466c
 infecciones en el paciente con cáncer, 512c
 paraneoplásicos, 477c
 quiste, 465
- Ovarios poliquísticos, síndrome (PCOS), 1152, 1154
- Oxacilina
 celulitis, 570c
 infecciones estafilocócicas, 589, 590c
 osteomielitis, 578, 579
- Oxaliplatino
 cáncer colorrectal, 456
 efectos tóxicos, 399c
- Oxazepam
 dosis y acción, 1328c
 infarto al miocardio, 844–846
 intoxicación, 174c
- Oxazolidinona, mecanismo, 496
- Oxcarbazepina
 convulsiones, 1210c, 1212c
 dolor, 44c–45c
 dosis y efectos secundarios, 173c, 1332c
 neuralgia del trigémino, 1244
 trastorno de ansiedad generalizada, 1321
- Oxibutina, esclerosis múltiple, 1269
- Oxicodona
 abuso de narcóticos, 1340
 disnea, 58c
 dolor, 44c–45c
- Oxígeno, tratamiento
 AMS, 156c
 anafilaxis, 139
 asma, 911
 cefalea en racimos, 307
 choque, 72, 853
 corazón pulmonar 886
 DCS, 159
 edema pulmonar, 79
 EPOC, 919–920

- Oxígeno, tratamiento (*cont.*)
 HAPE, 156c
 hipertensión pulmonar, 898
 infarto al miocardio, 844-846, 849
 inhibidores de la oxidasa de citocromo,
 intoxicación, 176c
 intoxicación, 177c
 neumonía intersticial, 937
- Oxitocina, 1113
- Oxiuros. *Véase* Enterobiasis
- 5-Oxoprolinuria, 20, 21c, 22
- P**
- Paciente, analgesia controlada por el (PCA), 43
- Paciente hospitalizado, 1. *Véase también* Nosocomiales, infecciones
- cuidados
 cuidado paliativo, 54-63
 cuidados al final de la vida, 54-63
 dolor y tratamiento, 40-46
 equilibrio
 ácido-básico, 3-25
 de electrolitos, 4-25
 estado nutricional, 46-48
 imagenología, 26-30
 indicaciones de hospitalización, 2-3
 medicina de cuidado crítico, 35-40
 nutrición
 entérica, 49-50
 parenteral, 49-50
 procedimientos que los internistas forman, 30-35
 transfusión, hemaféresis terapéutica, 51-54
- Paclitaxel
 cáncer
 cabeza y cuello, 433
 mama, 445
 ovárico, 467
 vesical, 461
 efectos tóxicos, 398c
- Paliativos, cuidados, 54-63
- Paliperidona, 1331c
- Palivizumab, RSV humano, infecciones, 706
- Palmares, xantomas, 1179
- Palpitaciones, 225-226
- Paludismo, 763-765
 cerebral, 128c, 764
 diagnóstico, 495c
 embarazo, 764
 prevención, 765, 768c-770c, 1351
 tratamiento, 765, 766c-767c, 768c-770c
 artritis psoriásica, 1087
 intoxicación, 177c, 182c-183c
 SLE, 1072
- 2-PAM. *Véase* 2-Pralidoxima, cloruro de (2-PAM)
- Pamidronato, hipercalcemia, 136, 477-479, 1163c
- Pamoato de pirantel
 áscaris, 781
 enterobiasis, 783
- PAN. *Véase* Poliarteritis, nudosa (PAN)
- Panadizo herpético, 686, 690c
- Pancitopenia, fármacos, 1385c
- Páncreas, tumores endocrinos y, 458-460
- Pancreatectomía, 1032
- Pancreática, necrosis, 1030
- Pancreática exocrina, insuficiencia, 1030-1032, 1031c
- Pancreáticas, enzimas, restitución, 1032
- Pancreático
 absceso, 1030
 cáncer, 458
 paraneoplásicos, 477c-479c
 pseudoquistes, 1030
- Pancreáticos, células de los islotes, tumores, 459-460
- Pancreatitis, 1026-1032
 aguda, 1026-1030
 causas, 1027c
 complicaciones, 1029-1030
 factores de riesgo de gravedad, 1029c
 tratamiento, 1028-1029
 ascitis, 276f
 cáncer pancreático y, 458
 crónica, 1030-1032
 clasificación TIGAR-O, 1031c
 complicaciones, 1032
 tratamiento, 1032
 fármaco, 1388c
 intersticial, 1026
 necrosante, 1026
- Pánico, trastorno, 1320, 1325
- Paniculitis septal, 372
- Panitumumab
 cáncer colorrectal, 456
 efectos tóxicos, 400c
- Pantoprazol
 erradicar *H. pylori*, 1008c
 gastropatías erosivas, 1009
- PAP. *Véase* Pulmonar, proteinosis alveolar (PAP)
- Papanicolaou, prueba, 468, 1367c-1368c, 1371
- Papilar, necrosis, 987
- Papiledema, 325f, 326
- Papiloma humano, virus (HPV)
 infecciones, 568-569
 cáncer cervicouterino, 468
 verrugas, 371
 vacuna, 468, 519c, 569, 1352c-1353c, 1354f-1355f, 1356c, 1371
- Pappenheimer, cuerpos, 376
- Pápula (lesión en la piel), 365c, 572
- Pápulas, pacientes con cáncer, 511
- Papuloescamosos, trastornos, 367-368
- Paracentesis, 34-35, 276-277
- Paracetamol
 cefalea tensional, 314
 dolor, 43, 44c-45c
 fiebre, 211
 lumbalgia/dolor de espalda, 303
 migraña, 310c-312c
 osteoartritis, 1091
 toxicidad/efectos tóxicos, 159, 1037
- Paracoccidiodomicosis, 758

- Paragonimiasis, 233
Paragonimus, infección. *Véase* Trematodos, infección por
Parainfluenza, virus, 704c, 706–707
Parálisis, 328–332
 estudios del paciente, 328, 331
 periódicas, 1313–1314
 sitio de la lesión causante, 329c, 331
Paralítica
 enfermedad, poliovirus, infección, 715
 moluscos, intoxicación, 147
Paraneoplásicos, 477c
Paraneoplásicos, síndromes
 cáncer pulmonar, 434
 cáncer renal, 462
 endocrinos, 477–480
 neurológicos, 480–484
 urgentes, 135–136
Paranoide, personalidad, trastorno, 1323
Paraparesia, 330c, 331f
Parasimpático, sistema, 1236f, 1237c
Parasitosis, infección
 diagnóstico, 494, 495c
 eosinofilia, 386
 linfadenopatía, 279c
 pacientes con HSCT, 516
Paratiroidectomía, hiperparatiroidismo, 1162–1164
Parche, pruebas, 366
Parche (lesión de la piel), 365c
Parcopa, enfermedad de Parkinson, 1226c
Pared celular, defectos, 389–390
Parénquima renal, enfermedad, hipertensión, 834, 836
Parenquimatosa, sífilis, 563
Parenteral, nutrición, 49–50
 toma de decisiones para la implementación, 49f
Pares craneales
 examinador, 1187–1189
 PC I. *Véase* Olfativo, nervio
 PC II, 1187–1188
 PC III, 1188
 PC IV, 1188
 PC V. *Véase* Trigémino, nervio
 PC VI, 1188
 PC VII. *Véase* Facial, nervio
 PC VIII, 1189
 PC IX, 1189
 PC X. *Véase* Vago, nervio
 PC XI. *Véase* Accesorio, nervio
 PC XII. *Véase* Hipogloso, nervio
 trastornos, 1243–1250
 parálisis de múltiples pares craneales, 1249–1250
Paresia, 328
Parkinson, enfermedad (PD), 1221–1227, 1238
 demencia, 1213, 1214c
 diagnóstico diferencial, 1222c, 1223, 1223c
 temblor, 332
 trastornos del sueño, 339
 tratamiento, 1224, 1225f, 1226c, 1227
Parkinsonismo, 332, 1221
Paromomicina
 amebiasis, 549
 leishmaniasis, 773
Parotiditis, 711–712
 infección por virus, 711–712
Paroxetina
 depresión, 59
 dosis y efectos secundarios, 1326c
 síncope, 320
 síndrome de intestino irritable, 1017
 síntomas menopáusicos, 1156
Paroxística nocturna
 disnea, 879
 hemoglobinuria (PNH), 378, 381, 381c
Parvovirus B19, infección, 712–713
Patógenos hospitalarios, 505–506
PBP. *Véase* Primaria (espontánea), peritonitis bacteriana (PBP)
PCA. *Véase* Paciente, analgesia controlada por el (PCA)
PCI. *Véase* Percutánea, intervención coronaria (PCI)
PCOS. *Véase* Ovarios poliquísticos, síndrome (PCOS)
PD. *Véase* Parkinson, enfermedad de (PD)
PE. *Véase* Pulmonar, tromboembolia (PE)
Pediculosis, 792
PEEP. *Véase* Presión positiva, al final de la espiración (PEEP)
PEG IFN. *Véase* Pegilado, interferón (PEG IFN)
Pegilado, interferón (PEG IFN)
 hepatitis B crónica, 1040, 1041c–1043c
 hepatitis C crónica, 1040, 1047c–1049c
Pegloticosa, gota, 1094
Pegvisomant, acromegalia, 1110
Pelger-Huet, anomalía, 376
Peliosis bacilar, 633c, 634
Pélvica
 enfermedad inflamatoria (PID), 555–556
 dolor, 1153
 infección
 actinomicosis, 648
 anaerobios, 642
Pélvico, dolor, 1153–1154
 agudo, 1153
 causas, 1153, 1153c
 cíclico, 1153, 1153c
 crónico, 1154
 no cíclico, 1153, 1153c
Pemetrexed
 cáncer pulmonar, 439
 efectos tóxicos, 398c
Pemolina, depresión, 58–59
Penciclovir, infecciones por HSV, 689c–690c
Penetración, inhibidores, VIH/sida, 739c, 740
Penetrante
 infección, diarrea, 537c
 radiación, 204
Penicilamina
 esclerosis sistémica, 1075

- Penicilamina (*cont.*)
 intoxicación por plomo, 187c–188c
 nefrolitiasis, 1000c
 Penicilina, mecanismo/resistencia, 496, 497c
 Penicilina/penicilina G/penicilina V
 actinomicosis, 648
 borreliosis de Lyme, 665
 clostridio, infecciones, 128c
 difteria, 601–602
 endocarditis, 526c–527c
 faringitis, 357c
 fascitis necrosante, 127c, 571c
 fiebre reumática, prevención, 816
 gangrena gaseosa, 570c
 infecciones
 estafilocócicas, 590c, 592
 grupo HACEK, 614c
 meningocócicas, 127c, 606
 infecciones por
 clostridios, 641c
 estreptococos, 594, 594c, 597–599
 listeria, 607
 mordidas de roedores, 142c
 neumococo, 582–583
 leptospirosis, 668
 meningitis bacteriana, 1275c, 1276c
 osteomielitis, 578c
 pericondritis, 358
 peritonitis, 533
 sífilis, 565c
 tétanos, 636
 Peniciliosis, 758
 Pentamidina
 neumocistosis, infecciones, 761c, 762, 762c
 tripanosomosis africana, 775
 Pentamidina, isetionato de, leishmaniosis,
 773
 Pentazocina, abuso, 1340
 Pentobarb, coma, 107c
 Pentobarbital
 estado epiléptico, 117f
 intoxicación, 174c
 Pentostatina, 398c
 Pentoxifilina
 arterioesclerosis, 891
 hepatopatía alcohólica, 1054
Peptostreptococcus, infección, 640
 Peramivir, gripe, 701
 Percutánea
 aspiración con aguja, pulmonar, 906
 colangiografía transhepática, 1022c
 Percutánea, intervención coronaria (PCI), 845,
 846f, 851c, 853–854, 857, 858c,
 863, 863c
 Perfenazina, 1330c
 Pergolida, intoxicación, 166c
 Periamigdalino, absceso, 642
 Periapendicitis, 555
 Periarticulares, trastornos, 1099
 Pericárdica, enfermedad, 828–834
 cocardiografía, 806, 809c
 Pericárdico
 derrame
 atención del paciente, 834
 tratamiento, 134
 urgencias oncológicas, 133
 taponamiento, urgencias oncológicas, 134
 Pericárdico/ventana, derrame, 134
 Pericardiotomía, pericarditis, 831
 Pericardiocentesis, taponamiento cardiaco, 831
 Pericarditis
 aguda, 828–831
 causas, 829c
 datos de laboratorio, 828–829, 829c, 830f
 dolor torácico, 221c, 223f, 224
 constrictiva, 134, 832–834, 833c
 datos de laboratorio, 832–833, 832f
 enterovirus, 716
 fármaco, 1386c
 infarto al miocardio, 853
 tuberculosis, 652
 Pericondritis, 358
 Periféricas, neuropatías (PN), 1292–1302
 atención al paciente, 1292–1294, 1293f
 autónomas, 1238, 1240c–1241c, 1241
 debilidad, 329c, 330c
 fármaco, 398c, 1389c
 mononeuropatía, 1292, 1298, 1299c–1301c,
 1302
 paraneoplásicas, 481c, 482c, 484
 patrones, 1295c–1296c
 polineuropatía, 1292, 1294–1298
 predominantemente motoras, 1232c
 valoración diagnóstica, 1294–1296
 Periféricas, vasculopatías, 890–894
 arterioesclerosis en arterias, 890–891
 ateroembolia, 891
 embolia arterial, 891
 insuficiencia venosa crónica, 894
 trastornos
 vasoespásticos, 891–892
 venosos, 892–894
 tromboflebitis superficial, 892
 Periférico, edema, 879
 Periféricos, nervios, campos cutáneos, 1192f–1194f
 Perihepatitis, 555
 Perimenopausia, 1156
 Perinéfricos, abscesos, 535–536
 Periódicas, parálisis, 1313–1314
 hiperpotasémicas, 1314
 hipopotasémicas, 1314
 Periódicos, movimientos de extremidades duran-
 te el sueño (PLMS), 337, 339
 Periodontal, enfermedad, 642
 Periorbitario, edema, 235
 Peristalsis, 254
 Peritoneal
 carcinomatosis, 276f
 mujeres, 476
 diálisis, 190, 959, 963–965
 complicaciones, 964–965, 964c
 líquido, paracentesis, 34–35

- Peritoneo, enfermedad
ascitis, 275
dolor, 240c
- Peritonitis, 532–534
bacteriana, 277
primaria, 532–533
CAPD, 534
E. coli, 616
secundaria, 533
- Permetrina, crema
escabiosis, 791
pediculosis, 792
- Peroneo, nervio, compresión, 1301c
- Perro, mordedura de, 139–140, 141c, 572
- Persistente, conducto arterioso, 798c, 812–813
- Persona rígida, síndrome, 481c, 482c, 483c
- Personalidad, trastornos, 1323–1324
grupo A, 1323
grupo B, 1323–1324
grupo C, 1324
paciente dependiente, 1324
- Pertussis. Véase Tos ferina
- Peso ideal según la talla, 47c
- Peso, pérdida, 218–221, 220c
apnea del sueño, 948
causas, 219c, 220
desnutrición, 47–48
fármaco, 219c
hipertensión, 836
obesidad, 1135–1137
síndrome metabólico, 843
tratamiento, 221
- Peste, 130, 630–632
arma biológica, 193–194
neumónica, 194, 196c
tratamiento, 196c
- PET. Véase Positrones, tomografía por emisión de (PET)
- Petequia, 130
- Peutz-Jeghers, síndrome, 450, 453, 453c
- PID. Véase Pélvica, enfermedad inflamatoria (PID)
- Pie, músculos e inervación, 1190c–1191c
- Piel, cáncer, 428–432
carcinoma de células basales, 430–431
detección, 1367c–1368c
melanoma. Véase Melanoma
paraneoplásicos, síndromes, 477c
prevención, 429, 431, 1346c–1347c
- Piel, exploración, 363–366
- Piel de naranja, apariencia de, 369
- Pielonefritis, 535–536, 986–988
enfisematosa, 987
xantogranulomatosa, 987
- Piernas inquietas, síndrome (RLS), 339, 341c
- Pies azules, dedos de los, síndrome, 891
- Pigmentos, cálculos biliares, 1021, 1023
- Pilas de moneda, formación, 375
- Pilocarpina
glaucoma, 345
intoxicación, 173c
síndrome de Sjögren, 1076
- Pilorooplastia, 1008c
- Pindolol, 170c
- Pinta, 666–667
- Pioglitazona
diabetes mellitus, 1142c
síndrome metabólico, 843
- Piojos
fiebre recurrente transmitida por, 668–669
ser humano, 792
tifus epidémico transmitido por, 672c, 675–676
- Piomiositis, 573–574
S. aureus, 586
- Piperacilina, otitis externa, 359
- Piperacilina-tazobactam
infecciones mixtas por anaerobios, 643
neumonía, 924c, 926c
P. aeruginosa, infecciones, 624c
peritonitis, 533
septicemia, choque séptico, 77c, 126c
- Piracetam, mioclonos, 335
- Pirazinamida, tuberculosis, 653, 655c, 659c
- Piridostigmina
hipotensión ortostática, 1242
miastenia grave, 1303
- Piridoxina
deficiencia, 51c
isoniazida, intoxicación, 180c
- Pirilamina, 168c
- Pirimetamina
cistoisporiasis, 543
neumocistosis, infecciones, 762c
paludismo, 766c
toxoplasmosis, 777
- Pirógeno, 209
- Piroglutámica, aciduria, 20, 21c
- Piruvato cinasa, deficiencia, 380
- Pitiriasis rosada, 364f, 367
- Piuria, 293, 952
estéril, 952
- Pivmecillinam
infecciones de vías urinarias, 989, 989c
shigellosis, 547
- Pizotifén, prevención de migraña, 313c
- Placa (lesión de la piel), 365c
- Placas (lesiones de MS), 1262
- Plantar, reflejo, 1192
- Plaquetaria
aglomeración, 376
función, trastornos, 389
- Plaquetarios, trastornos, 388–389
- Plasma fresco congelado (FFP), 52–53
microangiopatía trombótica, 997
trastornos hemostáticos, 391
warfarina, 392, 932
- Plasmacitoma, 424
- Plasmaféresis, 54
cirrosis biliar primaria, 1055
esclerosis múltiple, 1269

- Plasmaféresis (*cont.*)
 glomerulonefritis relacionada con ANCA, 971
 hemólisis autoinmunitaria, 384
 insuficiencia renal aguda, 958
 miastenia grave, 1303
 microangiopatías trombóticas, 995
 polineuropatía, 1296
 porfirias eritropoyéticas, 1182
 púrpura trombocitopénica trombótica, 391
 vasculitis, 1080
- Plasmáticas, células, trastornos, 415c, 417f, 423–428
- Plasmodium, infección. Véase Paludismo
- Platino, compuestos, 399c
 cáncer de mama, 446
- PLCH. Véase Pulmonar, histiocitosis, células de Langerhans (PLCH)
- Pleural, derrame, 923, 940–944
 causas, 940, 941c–942c
 crónico, 900c
 embolia pulmonar, 942, 944
 exudativos, 939–940, 941c–942c
 hemotórax, 944
 malignos, 940–942
 pancreatitis, 1030
 paraneumónico, 940
 pleuritis tuberculosa, 942
 quilotórax, 944
 secundarios a infecciones virales, 944
 toracocentesis, 31–32, 31f
 trasudativos, 939–940, 941c–942c
- Pleural, sonda, 940, 942
- Pleuritis, 224
 tuberculosa, 942
- Pleurodesis, 944
- Pleurodinia, enterovirus, 716
- Pleuropulmonares, infecciones, anaerobio, 642
- PLMS. Véase Periódicos, movimientos de extremidades durante el sueño (PLMS)
- Plomo, intoxicación, 185c–187c
- Plummer, uñas, 1119
- PM. Véase Polimiositis (PM)
- PML. Véase Progresiva, leucoencefalopatía multifocal (PML)
- PMR. Véase Polimialgia reumática (PMR)
- PMS. Véase Premenstrual, síndrome (PMS)
- PN. Véase Periféricas, neuropatías (PN)
- PNH. Véase Paroxística nocturna, hemoglobinuria (PNH)
- Podagra, 1092
- Poder legal duradero para atención a la salud, 55
- Podofilina
 infecciones por HPV, 568
 verrugas, 371
- Podofilo, infecciones por HPV, 568
- Poiquilocitosis, 375
- Poliarteritis
 glomerulopatía, 977c
 nudosa (PAN), 1078
- Poliartropatía, parvovirus, 713
- Policitemia, 284–286
 causas, 285, 286f
 complicaciones, 286
 tratamiento, 286
 vera, 285, 412–413
- Policondritis recurrente, 1097
- Polidipsia, 7
 primaria, 1113–1114
- Polieno, candidosis, 747
- Polietilenglicol, soluciones
 estreñimiento, 260
 síndrome de intestino irritable, 1017c
- Polimialgia reumática (PMR), 1098
- Polimiositis (PM), 1310, 1311c
- Polimixina B
 entéricos GNB, infección, 620
Klebsiella, infecciones, 618
- Polimixina-bacitracina-neomicina, inflamaciones oculares, 345
- Polimixinas, mecanismos y resistencia, 499, 499c
- Polineuropatía, 1292, 1294–1298
 desmielinizante inflamatoria
 aguda, 1294
 crónica, 1298
 patrones, 1295c–1296c
 tratamiento, 1296–1298, 1297c
- Poliomielitis, vacuna, 519c
- Poliovirus
 infección, 714–715
 enfermedad paralítica, 715
 meningitis, 714
 síndrome pospoliomielitis, 715
 vacuna, 715, 717
- Pólipos
 colónica, 452–453
 gástricos, 450
- Poliposis, síndromes, 450
 hereditaria, 452–453, 453c
- Poliquística, enfermedad renal, 984–985
 autosómica dominante, 984–985
- Polisomnografía, 341c
- Poliuria, 288–289, 290c, 291f, 1162
- Polivascularitis
 granulomatosis, 1078
 microscópica, 1078
 solapamiento de, síndromes, 1079
- Pompe, enfermedad, 1312
- Pontiac, fiebre, 623
- Porfiria, 1182–1184
 cutánea tardía, 1182–1183
 eritropoyética, 1182–1184
 hepática, 1183
 intermitente aguda, 1182–1183, 1241
- Porphyromonas*, infección, 640
- Portal, hipertensión, 281, 1057–1059
 clasificación, 1057c
 complicaciones, 1058
- Posaconazol, 745
 aspergilosis, 750c
 fusariosis, 759
 mucormicosis, 752

- Posherpética, neuralgia, 370, 691–692
- Positrones, tomografía por emisión de (PET), 26–29
- Posmeningocócica, enfermedad reactiva, 604–605
- Posmenopausia, 1364
- Posmenopáusica, hormonoterapia, 1156–1157
- Pospoliomielitis, síndrome, 715
- Posradiación, fibrosis, 306
- Postramático, trastorno de estrés (PTSD), 1322, 1325
- Postural
- hipotensión. *Véase* Ortostática, hipotensión (OH)
 - taquicardia ortostática, síndrome (POTS), 1241
- Potásico, perclorato, tirotoxicosis provocadas por amiodarona, 1123
- Potasio
- cloruro
 - hiperpotasemia, 13
 - parálisis periódicas, 1314
 - hidróxido, preparaciones, 365, 485
 - limitar, hiperpotasemia, 962
 - trastornos, 9–17
 - hiperpotasemia, 10, 10c–11c, 13–17, 16f, 17f
 - hipopotasemia, 10–13, 10c–11c, 12f
 - tratamiento, hepatopatía alcohólica, 1054
 - yoduro, captación de yoduro radiactivo, 207
- POTS. *Véase* Postural, taquicardia ortostática, síndrome (POTS)
- Pott, enfermedad, 651
- Pott, tumor hinchado, 355
- Powassan, encefalitis, 724c
- PPMS. *Véase* Primaria, esclerosis múltiple progresiva (PPMS)
- Prader-Willi, síndrome, 1134
- 2-Pralidoxima, cloruro de (2-PAM)
- colinérgico, intoxicación, 172c
 - exposición a productos neurotóxicos, 202, 203c
- Pramipexol
- enfermedad de Parkinson, 1226c
 - síndrome de piernas inquietas, 339, 341c
- Pramlintida, diabetes mellitus, 1140
- Pravastatina, hiperlipidemia, 1177c
- Praziquantel
- equinocosis, 790
 - esquistosomosis, 786
 - infección por
 - teniasis, 788
 - trematodos, 785
 - teniasis solium y cisticercosis, 788
- Prazosina
- alcaloides de ergotamina, intoxicación, 166c
 - trastornos vasoespásticos, 892
- Precordial, palpación, 796
- Prednisolona
- hepatitis autoinmunitaria, 1050
 - hepatopatía alcohólica, 1054
- Prednisona
- carcinoma gástrico, 449
 - distrofia muscular, 1309
 - enfermedad intestinal inflamatoria, 1015
 - esclerosis múltiple, 1269
 - hepatitis autoinmunitaria, 1050
 - hepatopatía alcohólica, 1054
 - hiperpotasemia, 1163c
 - hipopituitarismo, 1113c
 - hirsutismo, 1156
 - inmunodepresión por trasplante renal, 967
 - leucemia linfoblástica y linfoma linfoblástico agudos, 422
 - linfoma, 420–421
 - linfoma/leucemia de Burkitt, 423
 - miastenia grave, 1305
 - mieloma múltiple, 424
 - miopatía inflamatoria, 1312
 - neumocistosis, infecciones, 761c, 762
 - neumonía intersticial, 937
 - neuralgia posherpética, 692
 - neuritis óptica, 326
 - parálisis de Bell, 1246
 - pericarditis, 831
 - policondritis recurrente, 1097
 - polimialgia reumática, 1098
 - preparados de esteroides, 1131, 1133c
 - púrpura trombocitopénica idiopática, 390
 - sarcoidosis, 1101
 - tirotoxicosis, 1120
 - vasculitis, 1080
- Preexcitación, síndrome. *Véase* Wolff-Parkinson-White (WPW), síndrome
- Pregabalina, 44c–45c
- esclerosis múltiple, 1269
 - fibromialgia, 1098
 - polineuropatía, 1295c–1296c
 - trastorno de ansiedad generalizada, 1321
- Prehipertensión, 1363
- Preleucemia, 409
- Premenstrual, síndrome (PMS), 1154
- Presbiacusia, 352
- Presión, ventilación con apoyo de (PSV), 84, 85c
- Presión controlada, ventilación con, 84
- Presión positiva
- al final de la espiración (PEEP), 81–82, 86
 - continua en las vías respiratorias (CPAP), 948
- Prevención
- complicaciones, 39
 - enfermedades, 1345
- Preventive Services Task Force*, recomendados por la U.S., 1349c
- Prevotella*, infección, 640
- Prilocaina, polineuropatía, 1297c
- Primaquina
- neumocistosis, infecciones, 761–762, 761c
 - paludismo, 765, 766c
 - tratamiento preventivo, 770c
- Primaria
- cirrosis biliar, 1054–1055
 - colangitis esclerosante (PSC), 1025–1026
 - esclerosis lateral, 1232c
 - esclerosis múltiple progresiva (PPMS), 1263

- Primaria (espontánea), peritonitis bacteriana (PBP), 532–533
- Primavera-verano en Rusia, encefalitis, 724c
- Primidona
convulsiones, 1209c
intoxicación, 174c
mioclonos, 335
temblor, 333c
- Prinzmetal, angina variante, 864
- PRL. Véase Prolactina (PRL)
- PRMS. Véase Progresiva y recurrente, esclerosis múltiple (PRMS)
- Probenecid
gota, 1093
infecciones gonocócicas, 560c
sífilis, 565c
- Procainamida
arritmias, 874c
síndrome de Wolff-Parkinson-White, 877
taquiarritmias, 871c
- Procaína, penicilina
difteria, 601
infección por estreptococo, 594c
sífilis, 565c
- Proclorperazina
migraña, 311c
náusea y vómito, 246, 401
- Proctitis, 558
HSV, 690c
- Proctocolitis, 558
- Profesional de la salud, VIH/sida, 742–743
- Profunda, trombosis venosa, 39, 893–894, 929–933
causas, enfermedades relacionadas, 893, 893c
estudios de imagen, 930–931, 931f
prevención, 894
pruebas de laboratorio, 930
trastornos trombóticos, 391–392
tratamiento, 392–394, 393c, 893–894, 932–933, 933f
- Progresiva
esclerosis generalizada, 937
histoplasmosis diseminada, 753–754, 755c
leucoencefalopatía multifocal (PML), 1282
- Progresiva y recurrente, esclerosis múltiple (PRMS), 1263
- Prolactina (PRL), 1105, 1105f
deficiencia, 1107c, 1111
hipersecreción, 1108–1109
- Prolactinoma, 349, 1108–1109
- Prometazina, vértigo, 323c
- Promielocítica, leucemia
aguda, 403, 404c
hipergranular, 404c
- Propafenona, arritmias, 875c
- Propilenglicol, toxicidad, 20, 21c
- Propiltiouracilo (PTU), tirotoxicosis, 1120–1122
- Propionibacterium acnes*, infección, 640
- Proprofol
aumento de la presión intracraneal, 107c
delirio, 59c
estado epiléptico, 117f
intoxicación, 175c
sedantes-hipnóticos, intoxicación, 173c
simpaticomiméticos, intoxicación, 166c
- Propranolol
diseccción aórtica, 889c
hemorragia por varices, 266
hipertensión, 837c
intoxicación, 170c
metilxantina, intoxicación, 166c
prevención de migraña, 313c
simpaticomiméticos, intoxicación, 166c
temblor, 333c
tirotoxicosis, 1120, 1122
varices esofagagástricas, 1058
- Prostaglandina, análogos, glaucoma, 345
- Prostatectomía retropúbica radical, 472
- Prostática
biopsia, por ecografía transrectal, 470, 471f
hiperplasia, 469–470
- Prostático, antígeno específico (PSA), 469, 471f, 472, 1366, 1367c–1368c, 1370
libre, 470
unido, 470
- Prostático, carcinoma, 470–473
detección, 1347c–1348c, 1366, 1367c–1368c
factores de riesgo, 1370
metástasis óseas osteoblásticas, 476
paraneoplásicos, 477c
prevención, 472, 1370
tratamiento, 472–473
urgencias oncológicas, 133
- Prostatitis, 986–988
- Prostéticos, dispositivos, infecciones relacionadas con, 587
estafilococos coagulasa-negativos, 588
S. aureus, 587
tratamiento, 589, 592
- Protamina, invertir la anticoagulación, 392, 932
- Proteasa, inhibidores, VIH/sida, 738c–739c, 740–741
- Proteínas
enteropatía perdedora de, 276
requerimientos, 46
restricción, insuficiencia renal, 962
- Proteínica, desnutrición, 47–48
- Proteinuria, 290–292, 952, 978
intervalo nefrótico, 290
- Prótesis valvulares, endocarditis de (PVE), 522–524, 530–531, 592
grupo HACEK, 613–614, 614c
- Proteus*, infección, 618–619
- Protooncogenes, 395
- Protozoarios, infecciones, 763–778
diagnóstico, 494, 495c
meningitis crónica, 1287c–1288c
- Protriptilina, somnolencia excesiva durante el día, 340c
- Protrombina, tiempo de, 273c
- Providencia*, infección, 619–620

- Prueba de esfuerzo, cardiopatía isquémica, 859, 860f, 861c
- Prueba de identificación de trastornos por consumo de alcohol (AUDIT), 1337, 1338c
- Prurito anal, 1020
- PS. *Véase* Pulmonar, estenosis (PS)
- PSA. *Véase* Prostático antígeno específico (PSA)
- PSC. *Véase* Primaria, colangitis esclerosante (PSC)
- Pseudomonas aeruginosa*
antibioticoterapia, 622, 624c-625c
infección, 620-622
infecciones causadas por bacterias, 622-623, 625c
osteomielitis, 577c, 579c
tratamiento, 622, 624c-625c
- PSI. *Véase* Neumonía, índice de gravedad de la (PSI)
- Psicóticos, trastornos, 1319-1320
- Psiquiátricos, fármacos, 1324-1332
ansiolíticos, 1325, 1328c
antidepresivos, 1325, 1326c-1327c
antipsicóticos, 1329
estabilizadores del estado de ánimo, 1329, 1332, 1332c
principios de uso, 1324-1325
- Psiquiátricos, trastornos, 1315-1324
diagnóstico, 1217c
eje I del DSM-IV, 1315-1323
eje II del DSM-IV, 1315, 1323-1324
esquizofrenia, 1319-1320
fármaco, 1391c
fatiga, 215c
mujeres, 1377
náusea y vómito, 245c
pérdida de peso, 219c
síncope, 319-320
trastornos
ansiedad, 1320
conducta alimentaria, 1333-1336
estado de ánimo, 1315-1319
personalidad, 1323-1324
psicóticos, 1319-1320
sueño, 339
tratamiento, 1324-1332
- Psitacosis, 683
- Psoralenos, policitemia vera, 412
- Psoriásica, artritis, 1085-1088
criterios CASPAR, 1086, 1086c
tipos de afectación articular, 1085-1086
- Psoriasis, 364f, 367
- PSV. *Véase* Presión, ventilación, con apoyo de (PSV)
- Psyllium
enfermedad diverticular, 1018
hemorroides, 1020
síndrome de intestino irritable, 1017, 1017c
- PTH(1-34), osteoporosis, 1170
- PTSD. *Véase* Postraumático, trastorno de estrés (PTSD)
- PTU. *Véase* Propiltiouracilo (PTU)
- Ptx. *Véase* Neumotórax
- Pubis, piojo, 792
- PUD. *Véase* Úlcera péptica, enfermedad (PUD)
- Pulgar, músculo e inervación, 1190c-1191c
- Pulgas, fiebre exantemática transmitida por, 671c
- Pulmón, trasplante
EPOC, 919
infecciones en receptores, 520
neumonía intersticial, 937
- Pulmonar
angiografía, 904
biopsia, 936
circulación
alteraciones, 901
corazón pulmonar, 885
cirugía destinada a reducir el volumen, 918-919
estenosis (PS), 798c, 813
histiocitosis, células de Langerhans (PLCH), 935
insuficiencia valvular, 798c
nódulo, solitario, 437, 440f
proteinosis alveolar (PAP), 938
rehabilitación, 918, 937
resistencia vascular (PVR), 901
tromboendarterectomía, tromboembolia venosa, 932-933
tularemia, 630
- Pulmonar, cáncer, 433-441
adenocarcinoma, 433, 438c
broncoalveolar, 433, 438c
causas, 433-434, 912-914
células
grandes, 434
no pequeñas, 437, 438c, 439
pequeñas, 434, 438c-439c, 439
detección, 1369
diagnóstico, 904-905
dolor torácico, 221c
epidermoide (escamoso), 432-434
estadificación, 434, 435c-437c, 437
prevención, 1370
síndromes paraneoplásicos, 434, 477c-479c, 480, 482c, 483c
tratamiento, 437, 438c-439c, 439
urgencias oncológicas, 133
- Pulmonar, edema, 235, 238
agudo, 78-80
cardiígeno, 79
causas, 79c
cianosis, 230-231
desencadenantes, 78c
disnea, 228-229
fármaco, 1386c
no cardiígeno, 78, 79c
tratamiento, 79-80
- Pulmonar, enfermedad
actinomicosis, 646
aspergilosis, 748, 750c

- Pulmonar, enfermedad (*cont.*)
 cianosis, 229, 230c
 coccidioidomicosis, 755–756
 corazón pulmonar, 885–886
 criptocócico, 751
 disnea, 226–229, 228c
 fatiga, 215c
 grandes altitudes, 158
 hipertensión pulmonar, 895c
 infecciones por
 anaerobios, 642
 micobacterias no tuberculosas, 661–662
 intersticial, 900c, 933–939, 934c
 mucormicosis, 752
 nocardiosis, 644, 647c
 origen ambiental, 911–914
 exposiciones laborales, 912–914
 polvos inorgánicos, 912–914
 polvos orgánicos, 914
 sustancias químicas tóxicas, 914
 parénquima, 226
 tuberculosis, 650
- Pulmonar, fibrosis
 fármacos dirigidos, 398c–400c
 idiopática, 900c, 935, 937
 masiva progresiva, 913
- Pulmonar, hipertensión, 895–898, 901
 arteria, 895c
 cardiopatías congénitas, 813
 categorías, 895c
 datos de laboratorio, 896
 diagnóstico diferencial, 896
 tratamiento, 898
 vena, 895c
- Pulmonar, tromboembolia (PE), 900c, 929–933
 derrame pleural, 942, 944
 disnea, 227
 dolor torácico, 221c, 223f, 224
 estudios de imagen, 930–931, 931f
 hemoptisis, 233
 hipertensión pulmonar, 895c
 pruebas de laboratorio, 930
 trastornos trombóticos, 391–392
 tratamiento, 392–394, 932–933, 933f
- Pulmonares
 abscesos, 923, 928–929
 infiltrados
 eosinofilia, 938
 fármaco, 1386c
 volúmenes, 899f
- Pulso, 796–798, 796f
 alternante, 795, 795f
 chasquido
 de abertura, 797
 de expulsión, 797
 chasquidos mesosistólicos, 798
 efectos de las acciones fisiológicas y farmacológicas, 799c
 en mitra, 795, 795f
 lento, 795, 795f
 oximetría, 902–903
- paradójico, 795, 795f
 pequeño, 795, 795f
 S₁, S₄, 796–797
- Punzante, cefalea, primaria, 308c, 315
- Puño cerrado, lesión del, 140, 141c
- Pupilares, signos, coma, 91
- Pura
 aplasia eritrocitaria
 fármaco, 1384
 parvovirus, infecciones, 713
 sordera verbal, 336c
- Purgamiento, conducta de, 1333
- Purina, deficiencia en el metabolismo, 1068
- Púrpura, 210. *Véanse también tipos específicos*
 fármaco, 1383c
 fulminante, 127c, 131
 palpable, 373
- Pústula, 365c
- Puumala, virus, infección, 726
- PUVA, psoriasis, 367
- PVE. *Véase* Prótesis valvulares, endocarditis de (PVE)
- PVR. *Véase* Pulmonar, resistencia vascular (PVR)
- Q**
- Q, fiebre, 672c, 678–679
 aguda, 678–679
 crónica, 679
- QSART. *Véase* Cuantitativa, prueba del reflejo axónico sudomotor (QSART)
- Quebrantahuesos, fiebre, 722
- Queilitis de las comisuras, 364f
- Quelación
 enfermedad de Wilson, 1184–1185
 hemocromatosis, 1182
 intoxicación aguda, 186c
 mercurio, intoxicación, 187c
- Quemado, paciente
 hipotermia, 152c
 neutrófilos, 385
- Queratitis, 344–345
- Queratoconjuntivitis seca (KCS), 1076
- Queratolíticos, verrugas, 371
- Queratosis pilosa, 364f
- Quetiapina
 dosis y efectos secundarios, 168c, 1331c
 esquizofrenia, 1319
- Quiasma óptico, compresión del, 325f
- Quilotórax, 944
- Químico, bioterrorismo, 200–202
- Quimioterapia, cáncer. *Véase* Cáncer, quimioterapia
- Quinidina
 arritmias, 874c
 paludismo, 765, 767c
- Quinina
 babesiosis, 126c, 771
 intoxicación, 182c–183c
 paludismo, 128c, 766c–767c
- Quinolonas. *Véase* Fluoroquinolonas
- Quinta, enfermedad, 713

- Quintana, fiebre, 633c, 634
Quinupristina/dalfopristina
 infecciones
 enterocócicas, 600
 estafilocócicas, 589, 590c
 interacciones de fármacos, 503c
 mecanismo de/resistencia, 496, 498c
Quística, fibrosis, 900c
 trastorno de somnolencia, 340
- R**
- RA. Véase Resistente, anemia (RA); Reumatoide, artritis (RA)
- Rabdomiólisis, 292
- Rabia, 139–140, 718–720
 forma
 encefálica, 719
 paralítica, 719
 pródromo, 718–719
 profilaxis
 antes de la exposición, 720
 después de la exposición, 143, 720, 721f
 vacuna, 143, 720, 721f, 1359c
- Rabia humana, inmunoglobulina contra, 143, 720, 721f
- Racimos, cefalea en, 307
- Rad, 204
- Radiación, enfermedad aguda, 205, 206f
- Radiación, tratamiento
 cáncer
 anal, 457
 cabeza y cuello, 432–433
 cervicouterino, 468–469
 colorrectal, 456
 endometrial, 467
 mama, 443, 446
 prostático, 472
 pulmonar, 437, 439
 testicular, 463, 463c
 vesical, 461
 carcinoma
 esofágico, 448
 gástrico, 449
 suprarrenal, 1128
 complicaciones, 400
 compresión de la médula espinal, 113, 135
 enfermedad de Hodgkin, 428
 leucopenia, 386
 linfoma folicular, 420
 mieloma múltiple, 424
 tumor cerebral, 1259
- Radiación α , 204
- Radiación β , 204
- Radiaciones, bioterrorismo con, 204–207
 enfermedad aguda por radiación, 205
 tipos
 de exposición, 204–205
 de radiación, 204
 tratamiento, 206–207, 206f
- Radiactivo, yodo
 adenoma tóxico, 1124
 bocio multinodular tóxico, 1124
 bocio no tóxico, 1124
 neoplasias tiroideas, 1126
 tirototoxicosis, 1120–1122
- Radial, neuropatía, en el surco espiral, 1300c
- Radiculopatía
 cervical, 304, 305c, 306–307
 lumbosacra, 299c
 subaguda, 304
- Radiocirugía con bisturí de rayos γ , 1244
- Radiología
 compresión de la médula espinal, 135
 dolor articular, 294
- Radionúclidos, contaminación, 204–207
- RAEB. Véase Resistente, anemia, con exceso de blastos (RAEB)
- Raloxifeno
 efectos tóxicos, 399c
 osteoporosis, 1170
 prevención del cáncer de mama, 1369
- Raltegravir, VIH/sida, 739c, 740
- Rama, bloqueo de
 derecha, 802f, 867, 873c
 izquierda, 802f, 804c, 867, 873c
- Ramiprilo
 hipertensión, 838c
 insuficiencia cardíaca, 882c
- Ramsay Hunt, síndrome, 691, 1246
- Ranitidina
 erradicación de *H. pylori*, 1008c
 indigestión, 247
 urticaria y el angioedema, 1063
- Ranolazina, angina de pecho, 862
- Rápido, movimiento ocular (REM), trastorno conductual, 337
- Raquídea, estenosis, 1095
 lumbalgia, 301
- RARS. Véase Resistente, anemia, con sideroblastos con forma de anillos (RARS)
- Rasagilina, enfermedad de Parkinson, 1226c
- Rasburicasa, síndrome de lisis tumoral, 137–138
- Rasgadas, fibras rojas, 1312
- Raynaud
 enfermedad, 892c
 fenómeno, 891, 892c
- RBC. Véase Eritrocitos (RBC)
- RCMD. Véase Citopenias resistentes, con displasia de linajes múltiples (RCMD)
- RCUD. Véase Citopenias resistentes, al tratamiento con displasia de un solo linaje (RCUD)
- RDA. Véase Recomendado, aporte alimentario (RDA)
- Reacciones adversas, fármacos, 1379–1391, 1379c–1391c. Véase también Fármacos, enfermedad inducida por
- Reactiva, artritis, 575, 1087–1089
- Reanimación, 72f
- Recaídas, prevención, 1340

- Recaidas y remisiones, esclerosis múltiple (RRMS), 1263
- Recalentamiento
activo, 153
aislamiento, 153
externo, 153
pasivo, 153
- Recién nacido, infección generalizada, 715
- Recombinasa, deficiencias que afectan los genes activadores de, 1068–1069
- Recomendado, aporte alimentario (RDA), 46
- Rectal, carcinoma, 456
- Rectorragia, 262
- Recurrente
fiebre, 668–669
policondritis, 1097
- Redes para cama, 1351
- REE. *Véase* Reposo, gasto energético en (REE)
- Referido, dolor, 41
abdominal, 240c
cuello, 306
hombro, 306
lumbalgia, 298
- Refleja, distrofia simpática, 1241–1242
- Reflejo axónico sudomotor, prueba cuantitativa (QSART), 1238
- Reflejos, prueba, 1192
- Reflexógenos, puntos, 1243
- Reflujo gastroesofágico, enfermedad (GERD), 246–247
tos, 231–232
trastornos del sueño, 339
- Reguladores, tratamientos, asma, 909–911
- Regurgitación, 244, 246
- Rehidratación, en diarrea, 257
- Rehidratación oral, solución (ORS), cólera, 540
- REM, trastorno conductual del sueño. *Véase* Rápido, movimiento ocular (REM), trastorno conductual
- Renal, acidosis tubular (RTA), 985–986
distal (tipo I), 985
fármaco, 1388c
proximal (tipo II), 985–986
tipo IV, 986
- Renal, arteria
estenosis, 992–995
hipertensión, 834, 836, 992
manifestaciones clínicas, 992, 993c
tratamiento, 994f
oclusión, 991–997
trombosis, 991
- Renal, ateroembolia, 991–992
- Renal, cáncer, 462
infecciones en el paciente con cáncer, 512c
urgencias oncológicas, 133
paraneoplásicos, 462, 477c
- Renal, enfermedad
acidosis metabólica, 20, 21c
aguda por ácido úrico, 1092
análisis urinario y pruebas de función renal, 1436c–1439c
anomalías en el volumen urinario, 288–289
base de datos clínicos y de laboratorio, 950c–951c
crónica
clasificación, 288c
tratamiento, 962
defectos de los túbulos renales, 950c, 952–953, 978–986
diálisis, 962
enfermedad vascularrenal, 991–997
estudio del paciente, 949–954
fármacos, 398c, 1388c–1389c
fatiga, 215c
glomerular, 949–951, 968–978
grandes altitudes, 158
hipertensión, 834, 836, 841, 951c, 953, 962
infección en vías urinarias, 950c, 952
infecciones en el hospedador inmunodeprimido, 511–514
inmunoglobulinas monoclonales, 983–984, 983c
nefrolitiasis, 951c, 953, 998–1000
obstrucción en vías urinaria, 951c, 953, 1001–1003
síndromes en nefrología, 950c, 952
terminal, 960
trasplante renal, 965–968
uremia, 287
- Renal, función, tratamiento de sustitución continua (CRRT), 959
- Renal, insuficiencia
aguda, 39, 949–951, 950c, 954–959
causas, 955, 955c–956c
diálisis, 959
intrínseca, 954, 955c, 956–958, 957c
posrenal, 954, 956, 956c, 958
prerrenal, 954, 955c, 957c
tratamiento, 958–959
crónica, 950c, 951–952, 960–962
causas, 960–961, 960c
progresión lenta, 962
trastornos del sueño, 339
edema, 236–237
- Renal, trasplante, 16f, 962, 965–968
complicaciones, 967–968
contraindicaciones, 966c
factores que influyen sobre la supervivencia del injerto, 966c
fármaco, 1388c
FGS, 974
infecciones en receptores, 518, 520
inmunodepresión, tratamiento, 967
rechazo, 965–967
- Renales, abscesos, 535–536
- Repaglinida, diabetes mellitus, 1142c
- Reposo, gasto energético en (REE), 46
- Reproducción asistida, tecnología, 1159
- Resfriado común, 354
coronavirus, 703, 704c, 705
rinovirus, 703, 704c

- virus sincitial respiratorio humano (RSV), 704c, 705–706
 - Resistencia. *Véase* Antibacteriana, resistencia, mecanismos
 - Resistencia a la insulina, síndrome. *Véase* Metabólico, síndrome
 - Resistente
 - anemia (RA), 410c
 - con exceso de blastos (RAEB), 410c
 - con sideroblastos con forma de anillos (RARS), 410c
 - neutropenia (RN), 410c
 - trombocitopenia (RT), 410c
 - Resonancia magnética, angiografía por (MRA), apoplejía, 95–96, 99, 101
 - Resonancia magnética, imágenes por (MRI)
 - apoplejía, 96, 99
 - cardiopatía, 808, 809c
 - coma, 92
 - enfermedades respiratorias, 904
 - hepatobiliar, 274, 1022c
 - hipoacusia, 350
 - indicaciones, 26
 - infarto al miocardio, 845
 - intoxicación, 160
 - neuritis óptica, 326
 - neuroimagen, 1197, 1197c–1198c
 - trastornos de médula espinal, 112–113
 - utilidad, 29
 - vértigo, 321
 - Respiración
 - espontánea, prueba de, 38
 - rápida superficial, índice de (RSBI), 38
 - Respirador, neumonía asociada al (VAP), 86, 507–508, 507c, 920, 923, 925
 - estrategia preventiva, 927c
 - mecanismo patógeno, 927c
 - tratamiento, 925, 926c
 - Respiratoria
 - acidosis, 24
 - alcalosis, 25
 - bronquiolitis, 936–937
 - insuficiencia, 83–86, 85c
 - hipercápnica, 83
 - hipoxémica, 83
 - Respiratoria, fisiología, alteraciones, 899–901
 - extraparenquimatosa, 900c, 901, 901c
 - obstructiva, 899–901, 900c, 901c
 - parenquimatosa, 900c, 901, 901c
 - restrictiva, 899–901, 900c, 901c
 - Respiratorias, enfermedades. *Véase también* Pulmonar, enfermedad
 - broncoscópicas, 905–906
 - diagnóstico, 904–906
 - examen del esputo, 905
 - extraparenquimatosa, 900c, 901, 901c
 - fármaco, 1386c
 - infecciones
 - hospedador inmunodeprimido, 511–514, 517c
 - vías respiratorias altas, 353–362
 - infecciones por
 - C. pneumoniae*, 684
 - M. pneumoniae*, 680–681
 - lavado broncoalveolar, 905
 - medicina nuclear, 904–905
 - MRI, 904
 - obstructiva, 899–901, 900c, 901c
 - parenquimatosa, 900c, 901, 901c
 - pérdida de peso, 219c
 - pruebas funcionales respiratorias, 900–906
 - radiografía de tórax, 904
 - restrictiva, 899–901, 900c, 901c
 - tomografía computarizada, 904
- Respiratorias, pruebas funcionales, 899, 904–906
- asma, 908
 - EPOC, 915–917, 915c
 - hipertensión pulmonar, 896
 - resumen de valores, 1447c–1449c
- Respiratorio
- cociente, 902
 - virus sincitial, humano. *Véase* Humano, virus sincitial respiratorio (HRSV)
- Respiratorio, aparato
- funciones, 899–904
 - alteraciones de la circulación pulmonar, 901
 - alteraciones de la fisiología respiratoria, 899–901
 - coma, 92
 - trastornos en el intercambio de gases, 901–902
 - infección, obtención y transporte de muestra, 488c–489c
- Respiratorio, apoyo
- ALS, 1235
 - ARDS, 81–82, 82f
 - asma, 911
 - choque, 853
 - complicaciones, 86
 - corazón pulmonar 886
 - cuidados al paciente con ventilación, 37–38
 - destete del ventilador mecánico, 38
 - durante una exacerbación de la EPOC, 919
 - hemoptisis, 235
 - insuficiencia respiratoria, 83–86, 85c
 - modos de ventilación mecánica, 83–85, 85c
 - pacientes en estado crítico, 36
 - tratamiento de pacientes con ventilación mecánica, 86
 - ventilación mecánica, 36
- Respiratorio, virus, 703
- adenovirus, infección, 704c, 707–708
 - coronavirus, 703, 704c, 705
 - infección por virus de la parainfluenza, 704c, 706–707
 - influenza, 699–702, 702c, 704c
 - complicaciones, 700–701
 - infección por *H. influenzae*, 519c, 608–610
 - problemas epidemiológicos y nuevos, 509

- Respiratorio, virus (*cont.*)
tratamiento, 701–702
variación antigénica, 700
metaneumovirus humanos, infección, 704c, 706
rinovirus, 703, 704c
RSV humano, 704c, 705–706
- Respuesta inflamatoria sistémica, síndrome (SIRS), 74
- Reticular, disgenesia, 1069
- Reticulocitos, 375
índice (RI), 284
- Retina
desprendimiento, 326
vena, oclusión, 325f, 326
- Retiniana, arteria, obstrucción, 325f
- Retinitis
pigmentosa, 325f
por citomegalovirus, 695–696
- Retinoico, ácido
acné, 371
cáncer de cabeza y cuello, 433
prevención, 1371
- Retinoide, psoriasis, 367
- Retinopatía
diabética, 348, 348f
fármaco, 1390c
paraneoplásica, 481c, 482c, 483
- Retiro de la atención, 40
- Reumática
cardiopatía, 816
fiebre, profilaxis, 816
- Reumática (de Sydenham), corea, 333
- Reumatoide
artritis (RA), 935, 944, 1072–1074
dolor de cuello, 306
tratamiento, 1073–1074
factor, 936, 1079, 1083
- Reye, síndrome, 700–701
- Rhizopus oryzae*. Véase Mucormicosis
- Rhodococcus*, infección, 602–603
- Ribavirina
carcinoma hepatocelular, 457
crup, 707
encefalitis viral, 1280
fiebre hemorrágica
con síndrome renal, 726
sudamericana, 725
fiebres hemorrágicas virales, 197c
glomerulonefritis membranoproliferativa, 975
hepatitis C crónica, 1040, 1047c–1049c
infecciones por adenovirus, 708
RSV humano, infecciones, 706
- Richter, síndrome, 418
- Rickettsia africae*, infección, 671c, 674
- Rickettsia conorii*, infección, 671c, 673–674
- Rickettsia prowazekii*, infección. Véase Tifus, epidémico (transmitido por piojos)
- Rickettsia rickettsii*, infección. Véase Montañas Rocallosas, fiebre exantemática de
- Rickettsia typhi*, infección. Véase Tifus, murino (picadura de pulga)
- Rickettsiosis, 130–131, 211, 670–679, 671c–672c
exantemática, 671c, 674
fiebre Q, 672c, 678–679
garrapata y picadura de ácaro y rickettsiosis exantemática, 670–674, 671c
linfadenopatía, 279c
transmitido por pulgas y tifus epidémico, 672c, 674–678
- Rifabutina
infecciones por micobacterianos no tuberculosos, 663
tuberculosis, 653, 658c
- Rifampina
anaplasmosis granulocitotrópica humana, 678
artritis infecciosa, 576
brucelosis, 629
carbunco, 195c
cirrosis biliar primaria, 1055
Corynebacterium, infección, 602
difteria, 601
efectos secundarios, 502c
endocarditis, 527c–528c, 530
estreptocócica, infección, 594
fiebre Q, 679
infecciones
enterocócicas, 600
estafilocócicas, 590c, 592
infecciones por
Bartonella, 633c
por micobacterianos no tuberculosos, 663
por neumococo, 583
interacciones de fármacos, 503c–504c
Legionella, infección, 626
lepra, 660–661
mecanismo/resistencia a, 496, 498c
meningocócica, 1275
infección, 606
tuberculosis, 653, 655c, 656, 658c–659c
- Rifapentina, tuberculosis, 654, 655c
- Rifaximina
diarrea, 1360
encefalopatía hepática, 1059
infección por *Clostridium difficile*, 559
síndrome de intestino irritable, 1018
- Rift, fiebre del valle, 725–726
- Rilpivirina, VIH/sida, 740
- Riluzol, ALS, 1234
- Rimantadina, influenza, 701, 702c
- Ringer, lactato, cólera, 540
- Rinitis, alérgica, 1063–1064
- Rinne, prueba, 349
- Rinocerebral, mucormicosis, 752
- Rinofima, 371
- Rinosinusitis. Véase Sinusitis
- Rinovirus, infección, 703, 704c
- Río, ceguera del, 784
- Risedronato, osteoporosis, 1168
- Risperidona
delirio, 59c

- dosis y efectos secundarios, 169c, 1331c
esquizofrenia, 1319
- Ritmo, 800
- Ritonavir, VIH/sida, 738c
- Rituximab
ANCA relacionada con glomerulonefritis, 971
artritis reumatoide, 1074
carcinoma gástrico, 449
CLL, 419
efectos tóxicos, 398c
esclerosis múltiple, 1269
glomeruloesclerosis focal, 974
glomerulonefritis, 974-975
hemólisis autoinmunitaria, 384
linfoma, 420-421
miopatía inflamatoria, 1312
púrpura trombocitopénica idiopática, 390
síndrome linfoproliferativo, postrasplante, 699
vasculitis, 1080
- Rivaroxabán
fibrilación auricular, 877
síndrome por anticuerpos antifosfolípidos, 1077
trastornos trombóticos, 392-393
- Rivastigmina, enfermedad de Alzheimer, 1218
- Rizatriptán, migraña, 310c, 312c
- RLS. *Véase* Piernas inquietas, síndrome (RLS)
- RN. *Véase* Resistente, neutropenia (RN)
- Roedor
fiebre por mordedura, 140
mordedura, infecciones virales, 720-727, 723c-724c
- Roedores, mordeduras, 140, 142c
- Rojo, ojo, 343-345, 344c
- Romaña, signo, 773
- Romberg, prueba, 1192
- Romidepsina, efectos tóxicos, 399c
- Roncha, 365c
- Ropinol
enfermedad de Parkinson, 1226c
síndrome de piernas inquietas, 339, 341c
- Rosa, ojo, 344
- Rosácea. *Véase* Acné, rosácea
- Rosadas, manchas, 544
- Rosai-Dorfman, enfermedad, linfadenopatía, 280c
- Roséola infantil, 693
- Rosetas, 764
- Ros, infección por virus del río, 725
- Rosuvastatina, hiperlipidemia, 1177c
- Rotavirus
infección, diarrea, 541
vacuna, 541
- Rotigotina, enfermedad de Parkinson, 1226c
- RRMS. *Véase* Recaídas y remisiones, esclerosis múltiple (RRMS)
- RSBI. *Véase* Respiración, rápida superficial, índice de (RSBI)
- RT. *Véase* Resistente, trombocitopenia (RT)
- RTA. *Véase* Renal, acidosis tubular (RTA)
- Rubéola, 710-711
vacuna, 520c, 709, 711
- Rubéola. *Véase* Sarampión, infección por virus de Rueda dentada, 1221
- Rufinamida, convulsiones, 1211c
- Rumia, 244
- Rusia, primavera-verano en, encefalitis, 724c
- RVSP. *Véase* Ventrículo derecho, presión sistólica del (RVSP)
- S**
- SAAG. *Véase* Gradiente de albúmina entre el suero y líquido de ascitis (SAAG)
- Saccharomyces boulardii*, tratamiento, infección por *Clostridium difficile*, 550
- Saco ileal, anastomosis anal, 1015
- SAH. *Véase* Subaracnoidea, hemorragia (SAH)
- Salchicha, dedos de, 1085-1086
- Sales de oro, artritis psoriásica, 1087
- Salicilatos, 20
acidosis metabólica, 21c
dermatitis seborreica, 369
intoxicación, 179c
osteoartritis, 1091
verrugas, 371
- Salina, tratamiento
alcalosis metabólica, 24
aumento de la presión intracraneal, 107c
cetoacidosis diabética, 120c
estado hiperosmolar hiperglucémico, 118
hipernatremia, 8
hiperpotasemia, 136, 479, 1163c
hiponatremia, 7, 480
SIADH, 136
síndrome por lisis tumoral, 137
sustancias activas en la membrana, intoxicación, 182c-183c
- Salmeterol, asma, 909
- Salmonelosis, 544-545
fiebre tifoidea, 544-545
- Salpingitis, 555
- Saltón, pulso, 795
- Samario 153
EDTMP, 400c
tratamiento, 472
- Sangre
análisis toxicológico, 160, 1421c-1427c
colección y transporte, 488c
intervalo de referencia, 1450c
parásitos en, diagnóstico, 494, 495c
- Sangre entera, transfusión, 51
- Sanguijuelas
infestaciones, 792
terapéuticas, 792
- Sanguínea, pérdida
anemia, 283-284, 380-384
síntomas, 262
- Sanguíneo, frotis, 375-376
anormalidades
eritrocíticas, 375-376
leucocíticas, 376
plaquetarias, 376
- Sanguíneo, nitrógeno ureico (BUN), 287

- Sapo, piel de, secreciones, 171c
- Sarampión
encefalitis por cuerpo de inclusión del (MIBE), 709
infección por virus de, 708–710
vacuna, 520c, 708–709, 712
- Sarampión, parotiditis y rubéola (MMR), vacuna, 520c, 709, 1352c–1353c, 1354f–1355f, 1356c–1357c
- Sarcoidosis, 900c, 935, 1100–1101
linfadenopatía, 279c
meningitis crónica, 1290c
tratamiento, 1101, 1101f, 1102f
- Sarcoma, síndromes paraneoplásicos, 479c
- Sarcoptes scabiei*, infestación. Véase Escabiosis
- Sarina, 172c, 201–202
- SARS, coronavirus, arma biológica, 199
- SARS. Véase Grave, síndrome respiratorio agudo (SARS)
- Saxagliptina, diabetes mellitus, 1142c
- Scedosporiosis, 759
- Schilling, prueba, 257
- Schwannoma, 1260
vestibular, 352
- SCID. Véase Grave, inmunodeficiencia combinada (SCID)
- Seborreica, queratosis, 364f
- Secobarbital, 174c
- Secretina, prueba de estimulación con, 257, 1030
- Secundaria, MS progresiva (SPMS), 1263
- Sedantes hipnóticos, intoxicación, 161c–162c, 173c
- Selectivos, inhibidores de recaptación de serotonina (SSRI), 1325, 1326c
- Selegilina
dosis y efectos secundarios, 167c, 1327c
enfermedad de Parkinson, 1226c
- Selenio
prevención de cáncer pulmonar, 1370
sulfuro de, dermatitis seborreica, 369
- Semen, análisis, 1147
- Semiluna, signo de, 1098
- Seminoma, 463, 463c
- Sengstaken-Blakemore, sonda de, varices esofagogástricas, 1058
- Senna, estreñimiento, 57c
- Seno enfermo, síndrome (SSS), 864
- Sensibilización, 40–41
- Sensitiva, pérdida, 330c
propioceptiva, 331
- Sensitivo, nivel, 134
- Sensorial, examen, 1192
- Septal, paniculitis, 372
- Septicemia, 39, 74–78
clostridios, 639, 641c
complicaciones, 75
epidemiología, 74
esplenectomía, 126c, 130
estreptococo, 597
fisiopatología, 74–75
grave, 74
listeria, 606–608
manifestaciones
clínicas, 75–76
cutáneas, 127c, 130–131
meningocócica, 604–605
S. aureus, 586
sin un foco claro de infección primaria, 126c, 130
tejido blando o en músculo, 127c–128c, 131
tratamiento, 76, 77c
urgencias en enfermedades infecciosas, 126–129
- Septicémica, peste, 631
- Séptico, choque, 36, 37f, 70, 70c, 74–78, 126c, 130
complicaciones, 75
epidemiología, 74
fisiopatología, 74–75
manifestaciones clínicas, 75–76
tratamiento, 76, 77c
urgencias en enfermedades infecciosas, 126–129
- Serología, diagnóstico de enfermedades infecciosas, 485
- Serosa, otitis media (SOM), 350
- Serotonina, síndrome, 182c, 213
- Serpientes, mordeduras, 142c, 143–145
tratamiento de campo, 143–144
tratamiento hospitalario, 144–145
- Serratia*, infección, 619–620
- Sertralin
dosis y efectos secundarios, 1326c
OCD, 1321
síncopa, 320
- Seudoconvulsiones, 1199
- Seudodemencia, 1214c
- Seudoefedrina
rinitis alérgica, 1064
síncopa, 320
- Seudogota, 1094–1095
trastornos relacionados, 1094c
- Seudohiponatremia, 4
- Seudomelena, 261–262
- Seudoquistes pancreáticos, 1030
- Seudotrombocitopenia, 389
- Seudotumor cerebral, 326
fármacos, 1390c
- Sevelamer, hiperfosfatemia, 1165
- Sexual
agresión, 1377
disfunción, fármaco, 1380c
- Shiga, toxina productora de *E. coli* (STEC)/*E. coli* enterohemorrágica (EHEC), 616–617
diarrea, 547–548
- Shigellosis
diarrea, 547–548
proctocolitis, 558
- SIADH. Véase Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
- Sida. Véase también VIH/sida
definición, 728

- Sideroblástica, anemia, 379–380, 380c
- Sífilis, 558, 562–566
- características de las úlceras en genitales, 557c
 - congénita, 564
 - embarazo, 565c
 - endémicas, 666–667
 - latente, 563, 565c
 - primaria, 563, 565c
 - secundaria, 210, 563, 565c
 - terciaria, 563–564, 565c, 1256
- Sigmoidoscopia, 456, 1367c–1368c
- diarrea, 257
 - hemorragia de tubo digestivo, 264
 - pólipos de colon, 452
- Sildenafil
- acalasia, 251
 - disfunción eréctil, 1149
 - esclerosis sistémica, 1075
 - hipertensión pulmonar, 898
- Silenciosa, isquemia, 859
- Silicosis, 913
- Simpatectomía distal, esclerosis sistémica, 1075
- Simpaticolíticos, intoxicación, 161c–162c, 169c
- Simpaticomiméticos
- intoxicación, 161c–162c, 166c
 - rinitis alérgica, 1064
- Simulación, 1322
- SIMV. *Véase* Sincronizada, ventilación obligatoria intermitente (SIMV)
- Simvastatina, hiperlipidemia, 1177c
- Sin pulso, actividad eléctrica, 67, 68f
- Sincinesia, 1244
- Síncope, 316–320
- cardíaco, 319c
 - causas, 318c–319c
 - diagnóstico diferencial, 317–320
 - cataplexia, 319
 - convulsiones, 317
 - hipoglucemia, 319
 - trastornos psiquiátricos, 319–320
- estudio, 316, 317f
 - etiología, 316–317
 - hipotensión ortostática, 317, 318c–319c
 - neurocardiogeno, 316, 318c
 - tratamiento, 320
 - vasodepresor, 316
 - vasovagal, 316
- Sincronizada, ventilación obligatoria intermitente (SIMV), 84, 85c
- Sindbis, infección por virus, 725
- Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), 1114–1116
- causas, 1115c
 - fármaco, 398c
 - hiponatremia, 6–8
 - paraneoplásicos, 136, 477c, 480
 - tratamiento, 136, 480, 1116
- Síndrome X. *Véase* Metabólico, síndrome
- Sinoauricular, nódulo, disfunción, 864
- extrínsecas, 864
 - intrínsecas, 864
- Sinovial, líquido, análisis, 296f, 297, 575, 1092, 1095
- Sinovitis proliferativa simétrica, 1094
- Sinusal
- ritmo, 800
 - taquicardia, 849, 868f, 869c
- Sinusitis, 354–355, 358
- aguda, 354–355
 - anaerobios, 642
 - aspergilosis, 748
 - bacteriana, 354–355
 - casos hospitalarios, 354
 - crónica, 355, 358
 - hongos, 354–355
 - Klebsiella*, 618
 - M. catarrhalis*, 612
 - neumococo, 582
 - tratamiento, 354, 356c
 - virus, 354–355
- Sinusoidal, obstrucción, síndrome, 276f
- Sipuleucel-T, cáncer prostático, 472
- Siringomielia, 1255
- Sirolímús, inmunodepresor para trasplante renal, 967
- SIRS. *Véase* Respuesta inflamatoria sistémica, síndrome (SIRS)
- Sistema nervioso, tumores, 1257–1262
- metástasis al sistema nervioso, 1260–1261, 1261c
- Sistemas computarizados para indicaciones de hospitalización, 2
- Sistémica, esclerosis, 1074–1075
- cutánea
 - circunscrita, 1074
 - difusa, 1074 - enfermedad vascularrenal, 991
 - trastorno esofágico, 252
- Sistémica, resistencia vascular (SVR), 850
- Sistémico, lupus eritematoso (SLE), 938, 1070–1072
- corea, 333–334
 - glomerulopatía, 971, 977c
 - meningitis crónica, 1291c
 - tratamiento, 1071–1072
- Sitagliptina, diabetes mellitus, 1142c
- Sitio quirúrgico, infecciones, 507c, 508
- Sjögren, síndrome, 1076–1077
- SK. *Véase* Estreptocina (SK)
- SLE. *Véase* Sistémico, lupus eritematoso (SLE)
- SLED. *Véase* Diálisis, lenta de poca eficiencia
- SLR, signo. *Véase* Laségue, signo (SLR)
- SNA. *Véase* Autónomo, sistema nervioso (SNA)
- SNS. *Véase* Especializado, apoyo nutricional (SNS)
- Sobredosis, 159
- Social, fobia, 1322
- Sodio
- bicarbonato de. *Véase* Bicarbonato de sodio
 - citrato de, acidosis metabólica, 22–23
 - docusato de, para estreñimiento, 57c
 - estibogluconato de, leishmaniosis, 772

- Sodio (*cont.*)
 fosfato de (enema), para el estreñimiento, 57c
 ipodato de, tirototoxicosis provocadas por amiodarona, 1123
 nitrito de, inhibidores de la oxidasa de citocromo, intoxicación, 176c
 tiosulfato de, inhibición de la oxidasa de citocromo, intoxicación, 176c
 tiropanoato de, tirototoxicosis provocadas por la amiodarona, 1123
- Sodio, restricción
 aldosteronismo, 1129
 ascitis, 277
 corazón pulmonar, 886
 edema, 238
 hipertensión, 836
 insuficiencia cardíaca, 880, 881c
 miocardiopatía restrictiva, 826
 vértigo, 323c, 324
- Sodio, trastornos, 3–9
 hipernatremia, 8–9, 9c
 hiponatremia, 3–8, 5f
- SOM. Véase Serosa, otitis media (SOM)
- Somático, dolor, 40, 41c
- Somatización, trastorno, 1322
- Somatomorfo, trastornos, 1322–1323
- Somatostatina, tratamiento
 acromegalia, 1110
 varices esofagogástricas, 1058
- Somatostatina, 459–460, 459c
- Somatotropina, hipopituitarismo, 1112c
- Somnolencia
 diurna, excesiva, 337, 340–342, 341c, 342c, 948
 inducida por fármacos, 1391c
- Sonambulismo, 337
- Soplo. Véase Cardíacos, soplos
- Sorafenib
 cáncer renal, 462
 carcinoma hepatocelular, 457
 efectos tóxicos, 400c
- Sorbitol
 intoxicación, 190
 paralítica por moluscos, 147
 síndrome de intestino irritable, 1017c
- Sordera/hipoacusia, 321–322, 349–353
 causada por ruido, 349, 353
 causas, 350–352
 conducción, 349–350, 353
 estudio, 349, 351f
 inducida por fármacos, 350, 352, 1390c
 neurosensitiva, 349–350, 352
 prevención, 353
 tratamiento, 352–353
- Sotalol
 arritmias, 875c
 intoxicación, 170c
- Soya, productos de, 1156
- SPECT. Véase Fotón único, tomografía computarizada con emisión de (SPECT)
- Spirillum minor*, infección, 140
- SPMS. Véase Secundaria, MS progresiva (SPMS)
- SRS-A. Véase Sustancia de reacción lenta de la anafilaxis (SRS-A)
- SSPE. Véase Subaguda, panencefalitis esclerosante (SSPE)
- SSRI. Véase Selectivos, inhibidores de recaptación de serotonina (SSRI)
- SSS. Véase Seno enfermo, síndrome (SSS)
- SSSS. Véase Estafilocócico, síndrome, de piel escaldada (SSSS)
- St. Louis, encefalitis, 723c
- Staphylococcus aureus*, infección
 absceso epidural espinal, 113
 impétigo, 369
 resistente a meticilina, 77c
- Staphylococcus moniliformis*, infección, 140–141
- Stauffer, síndrome, 462
- STEC/EHEC. Véase Shiga, toxina productora de *E. coli* (STEC)/*E. coli* enterohemorrágica (EHEC)
- Stenotrophomonas maltophilia*, infección, 622–623, 625c
- Stevens-Johnson, síndrome, 372, 1382c
- STI. Véase Transmisión sexual, infecciones (STI)
- Streptobacillus moniliformis*, infección, 140
- Streptococcus pneumoniae*, infección. Véase Neumococo, infección
- Subaguda, panencefalitis esclerosante (SSPE), 709
- Subaracnoidea, hemorragia (SAH), 103–105
 cefalea, 308c
 escalas para gradación, 103, 104c
 hidrocefalia, 105
 punción lumbar, 32–34, 33f
 tratamiento, 104–105
 vasoespasmo, 105
- Subdural, hematoma, 111
- Succímico, intoxicación por metales pesados, 185c–187c
- Sucralfato
 gastropatías erosivas, 1009
 úlcera péptica, 1006–1007
- Sudamericana
 blastomicosis, 758
 fiebre hemorrágica, 725
- Sueño
 alteraciones, por grandes altitudes, 157
 fase avanzada, síndrome, 342
 fase tardía, síndrome, 337, 342
 higiene de, 338
 inadecuado, 338
 no restaurador, 337
 parálisis del, 340, 341c, 342, 342c
 trastornos, 215c, 337–342
 estudio del paciente, 337–338
 fármaco, 1391c
 mujeres, 1377
- Suero, enfermedad, 210
 fármaco, 1380c
- Suero y líquido de ascitis, gradiente de albúmina entre el (SAAG), 276, 276f
- Suicida, intento, 159

- Suicidio, 1316, 1319
prevención, 1346c–1347c
- Sulfacetamida, infecciones oculares, 345
- Sulfadiazina, toxoplasmosis, 777
- Sulfadoxina/pirimetamina, paludismo, 766c
- Sulfasalazina
artritis
enteropática, 1096
psoriásica, 1088
reactiva, 1088
reumatoide, 1073
enfermedad intestinal inflamatoria, 1013–1015
espondilitis anquilosante, 1083
- Sulfhemoglobinemia, 229
- Sulfinpirazona, gota, 1093
- Sulfonamidas
efectos secundarios, 501c–502c
intoxicación, 177c
mecanismo/resistencia a, 496, 498c
nocardiosis, 646
- Sulfonato sódico de poliestireno, hiperpotasemia, 18c
- Sulfonilureas, diabetes mellitus, 1140, 1142c
- Sulindac
cáncer de colon, prevención, 1369
pólipos de colon, 452
- Sumatriptán
cefalea, 314
migraña, 310c–312c
- Sunitinib
cáncer renal, 462
efectos tóxicos, 400c
tumores de células de los islotes, 460
- Suprarrenal
adenoma, 1127–1128
carcinoma, 1127–1128
insuficiencia
paraneoplásica, 136
primaria, 1129
secundaria, 1129
- Suprarrenalectomía, cáncer prostático, 472
- Suprarrenales, tumoraciones, incidentales, 1131, 1132f
- Supraventricular, taquicardia, 867, 872c
intoxicación, 164
- Supraventriculares, arritmias, infarto al miocardio, 848–849
- Suramina, tripanosomosis africana, 775
- Susceptibilidad, pruebas de, tratamiento antibacteriano, 487–494
- Sustancia blanca, enfermedad difusa, 1214c, 1219, 1220f
- Sustancia de reacción lenta de la anafilaxis (SRS-A), 1061, 1061f
- SVR. Véase Sistémica, resistencia vascular (SVR)
- SVT. Véase Supraventricular, taquicardia
- Sweet, síndrome, 210, 511
- T
- T, célula/linfocito, 278
síndromes por deficiencia, 1066–1069, 1067c
- T₃. Véase Triiodotironina (T₃)
- T₄. Véase Tiroxina (T₄)
- Tabaquismo
cáncer
pancreático, 458
pulmonar, 434
vesical, 460–461
infarto al miocardio, 854
prevención, 1373
riesgos relativos de los fumadores actuales, 1373c
tos, 231–232
- Tabaquismo, suspensión, 433, 439, 1345, 1372–1374
arterioesclerosis, 891
atención del paciente, 1372
EPOC, 916–917
fecha para renunciar, 1372
neumonía intersticial, 937
osteoporosis, 1168
prevención, 1346c–1348c
protocolo de práctica clínica, 1374c
trastornos vasoespásticos, 892
- Tabes dorsal, 563–564, 1256
- Tabun, 172c, 201–202
- TAC. Véase Transitoria, crisis aplásica (TAC)
- Tacrina
enfermedad de Alzheimer, 1218
intoxicación, 172c
- Tacrolímus
enfermedad intestinal inflamatoria, 1013
inmunodepresor para trasplante renal, 967
miastenia grave, 1305
miopatía inflamatoria, 1312
- Tadalafil
disfunción eréctil, 1149
hipertensión pulmonar, 898
- Takayasu, arteritis, 890, 1079
- Talasemia, 379–380, 380c, 383–384
- Talidomida, lepra, 661
mieloma múltiple, 424
- Talla, peso ideal, 47c
- Tallo encefálico, respuestas auditivas evocadas del (BAER), 350
- Tamoxifeno
cáncer de mama, 443, 445–446
tratamiento preventivo, 1369
cáncer endometrial, 467
efectos tóxicos, 399c
melanoma, 430
- Taquiarritmias, 867–878
características clínicas y ECG, 868f, 869c–872c, 873c
tratamiento, 873, 877
- Taquicardia, 864
nodal AV (reentrada), 868f, 869c
- Tardia, discinesia, 334, 1329
- TAVI. Véase Transcatéter, implante de válvula aórtica (TAVI)

- Taxanos, cáncer prostático, 472
 Tazaroteno, psoriasis, 367
 TB. Véase Tuberculosis (TB)
 TCA. Véase Tricíclicos, antidepresivos (TCA)
 Td vacuna. Véase Toxoides tetánico y diftérico (Td), vacuna
 Tdap vacuna, 1352c–1353c, 1354f–1355f, 1356c
 Tejido conjuntivo, enfermedad, 1070
 artritis reumatoide, 1072–1074
 esclerosis sistémica, 1074–1075
 mixto, 1075–1076
 neumopatía intersticial, 937
 síndrome de Sjögren, 1076–1077
 síndrome por anticuerpos antifosfolípidicos, 1077
 SLE, 1070–1072
 Tejidos
 obtención y transporte de muestras, 490c–491c
 parásitos en, diagnóstico, 494, 495c
 Tejidos blandos, infecciones, 569, 570c–571c, 572–574
 anaerobios, 642
 celulitis, 570c, 572–573
 pacientes con cáncer, 511, 512c
 clostridios, 639
 estreptococo del grupo A, 594c, 595
 fasciitis necrosante, 571c, 573
 Klebsiella, 618
 micobacterias no tuberculosas, 661
 miositis/mionecrosis, 573–574
 P. aeruginosa, 622
 S. aureus, 585–586, 589, 591c
 Telangiectasia, 365c
 Telavancina
 efectos secundarios, 501c
 infecciones estafilocócicas, 589
 Telbivudina, hepatitis B crónica, 1040, 1041c–1043c
 Telitromicina, interacciones de fármacos, 503c
 Temazepam, 1328c
 intoxicación, 174c
 Temblor, 332–335, 1221
 esencial, 332–333, 332c
 intencional, 332
 Parkinson, 332, 332c
 postural, 332
 Temozolomida, melanoma, 430
 Temperatura, 209
 Temporal, arteritis. Véase Células gigantes, arteritis de
 Temeisrolimús
 cáncer renal, 462
 efectos tóxicos, 400c
 Tendinitis, 1099
 calcificada, 1099
 Tendinoso, xantoma, 1175
 Tendinosos, reflejos, 329c
 Tenecteplasa, trastornos trombóticos, 394
 Teniasis
 asiática, 787–788
 saginata, 787–788
 solium, 788
 Tenofovir
 hepatitis B crónica, 1040, 1041c–1043c
 VIH/sida, 736c, 741
 Tenosinovitis, 1092
 Tensional, cefalea, 308c, 314
 Teofilina
 asma, 909
 EPOC, 918
 intoxicación, 167c
 Teprostinilo, hipertensión pulmonar, 898
 Terapéutica, hipotermia, 68
 Teratogénesis, quimioterapia para cáncer, 401
 Teratoma, 463
 Terazosina, hiperplasia prostática, 470
 Terbinafina, 745
 infección por dermatofitos, 370
 Terbutalina, intoxicación, 166c
 Teriparatida, osteoporosis, 1170
 Testicular, cáncer, 463, 463c
 Testosterona
 deficiencia, 1144–1146
 tratamiento
 deficiencia de andrógenos, 1147
 hipopituitarismo, 992c
 Tétanos, 635–637
 Tetraciclina
 acné, 371
 actinomicosis, 648
 brucelosis, 629
 donovanosis, 567
 efectos secundarios, 502c
 ehrlichiosis monocitotrófica humana, 677
 erradicar *H. pylori*, 1008c
 infección por
 C. psittaci, 683
 Legionella, 626
 infecciones por
 C. pneumoniae, 684
 M. pneumoniae, 681
 interacciones de fármacos, 503c
 mecanismo/resistencia a, 496, 497c
 paludismo, 766c
 pseudoobstrucción intestinal, 1019
 sífilis, 565c
 Tetracloruro de carbono, intoxicación, 1037
 Tetrahidrozolina, intoxicación, 169c
 Tetratiomolibdato, enfermedad de Wilson, 1184
 TIA. Véase Transitoria, isquemia cerebral (TIA)
 Tiagapina
 convulsiones, 1208c
 intoxicación, 173c
 trastorno de ansiedad generalizada, 1321
 Tiamina
 deficiencia, 51c
 tratamiento, abstinencia de alcohol, 1337–1339
 Tiazidas
 hipertensión, 836, 837c, 841
 insuficiencia cardiaca, 880–881
 nefrolitiasis, 1000c

- Tiazolidinediona
diabetes mellitus, 1140, 1142c
síndrome metabólico, 843
- TIBC. *Véase* Total, hierro, capacidad de captación (TIBC)
- Tiburones cornudos venenosos, intoxicación, 145
- Tic doloroso. *Véase* Trigémino, neuralgia
- Ticarclina, infecciones por *Klebsiella*, 618
- Ticarclina/clavulanato
infecciones mixtas por anaerobios, 643
S. maltophilia, infección, 625c
- Ticlopidina, trastornos trombóticos, 394
- Tics, 334
- Tienopiridinas, trastornos trombóticos, 394
- Tiflitis
garrapata Kenya, 673
pacientes con cáncer, 513
- Tifoidea
fiebre. *Véase* Intestinal, fiebre
vacuna, 1359c
- Tifoidica, tularemia, 630
- Tifus
epidémico (transmitido por piojos), 131, 672c, 675–676
murino (picadura de pulga), 672c, 674–675
- TIGAR-O, clasificación, pancreatitis, 1031c
- Tigeciclina
infección por *Clostridium difficile*, 551
infección por micobacterianos no tuberculo-
sos, 663
infecciones
enterocócicas, 600
estafilocócicas, 589
por *Klebsiella*, 618
- Timectomía, miastenia grave, 1303
- TIMI, calificación de riesgo, 855, 856f
- Timo, miastenia grave, 1302
- Timolol, intoxicación, 170c
- Timoma, 482c
- Timpánica, membrana, perforación, 350
- Timpanocentesis, 357c
- Timpanometría, 350
- Tinciones, 485, 486f, 488
- Tinidazol
amebiasis, 549
giardiasis, 542
tricomonosis, 554
- Tinnitus, 321–322, 349, 352–353
- Tinta china, 485
- TINU. *Véase* Nefritis tubulointerstitial con uveí-
tis, síndrome (TINU)
- Tiña
cándida inguinal o, 364f, 370
cuero cabelludo, 370
cuerpo, 370
pie, 364f, 370
ungueal, 370
versicolor (pitiriasis), 365
- Tiocianato, toxicidad, 883–884
- Tioguanina, 398c
- Tioridazina
delirio, 59c
dosis y efectos adversos, 168c, 169c, 1330c
- Tiotixeno, 1330c
- TIPS. *Véase* Transyugular, derivación portosistémica intrahepática (TIPS)
- Tirofibán
angina inestable, 859
infarto al miocardio, 857
trastornos trombóticos, 394
- Tiroidea, tormenta, 1120, 1122
- Tiroideas, neoplasias, 1124–1126, 1125f
paraneoplásicas, 479c
- Tiroideas, pruebas funcionales, 1120
- Tiroidectomía
bocio multinodular tóxico, 1124
neoplasias tiroideas, 1126
tirototoxicosis, 1120
- Tiroides
adenoma, 1124–1126, 1125f
nódulo, 1125f
- Tiroides
glándula, trastornos. *Véase* Glándula tiroides, trastornos
hormona estimulante de (TSH), 1105, 1106f
deficiencia, 1107c, 1111, 1112c
hipersecreción, 1107 1111
- Tiroiditis
asintomática, 1119–1120
subaguda, 1119–1120, 1122, 1122f
- Tirotóxica, crisis, 1120, 1122
- Tirototoxicosis, 1116, 1119–1122, 1121f
provocadas por la amiodarona, 1123
- Tiroxina (T_4), 1116
hipopituitarismo, 1112c
- Tizanidina
esclerosis múltiple, 1269
intoxicación, 169c, 175c
- TMA. *Véase* Trombóticas, microangiopatías (TMA)
- TMP-SMX. *Véase* Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)
- TMS. *Véase* Transcranial, estimulación magnética (TMS)
- TNM, estadificación
cáncer de mama, 443, 444c–445c
cáncer pulmonar, 434, 435c–437c
carcinoma gástrico, 449, 450c
- Tobillo braquial, índice, 795, 890
- Tobramicina
neumonía, 924c, 926c
P. aeruginosa, infecciones, 624c–625c
septicemia/choque séptico, 77c, 74
- Tocilizumab, artritis reumatoide, 1074
- Tocoferol α , cáncer pulmonar, 1370
- Tolcapona, enfermedad de Parkinson, 1226c
- Tolfenámico, ácido, migraña, 310c
- Tolnaftato, infección por dermatofitos, 370
- Tolosa-Hunt, síndrome, 1250
- Tolvaptan, SIADH, 1116

- Tomografía computarizada (CT)
 apoplejía, 95–96, 99, 101
 aumento de la presión intracraneal, 108
 cardiopatías, 808, 809c
 coma, 92
 daño auditivo, 349
 dolor abdominal grave, agudo, 243
 enfermedades respiratorias, 904
 hemorragia subaracnoidea, 103
 hepatobiliares, 274, 1022c
 intoxicación, 160
 neuroimágenes, 1197
 pancreatitis, 1029
 utilidad, 30
- Tonos puros, audiometría de, 349–350
- Topiramato
 convulsiones, 1207c, 1212c
 intoxicación, 173c
 prevención de migraña, 313c
- Topoisomerasa, inhibidores, 399c
- Topotecán, 399c
- Torácica, cirugía, asistida con video (VATS), 906, 936
- Torácica, pared
 dolor, 221c, 222f, 224
 trastorno, 226, 900c, 901c, 946–947
- Torácica, radiografía (CXR)
 aneurisma aórtico, 887, 889
 cardiopatías congénitas, 811–814
 corazón pulmonar, 886
 edema pulmonar, 228–229
 enfermedades respiratorias, 904
 hemoptisis, 233, 234f
 hipertensión pulmonar, 896
 indicaciones, 26
 insuficiencia cardíaca, 879
 intoxicación, 160
 miocardiopatía, 824c, 825–827
 miocarditis, 828
 neumonía, 922
 neumopatía intersticial, 936
 pericarditis, 829, 832
 radiografía normal, 27f
 síndrome de vena cava superior, 134
 taponamiento cardíaco, 831
 tromboembolia pulmonar, 930
 utilidad, 26
 valvulopatías, 816
- Torácico, dolor, 221–225, 221c, 222f
 causas, 220–225, 221c
 diagnóstico diferencial, 222f, 223f
 espondilitis anquilosante, 1083
 estudio, 225
 infarto al miocardio, 844
 no cardíaco, 249
- Toracocentesis, 31–32, 31f, 906
- Toracoscopia, 944
- Toracostomía, sonda, 940
- Tormenta tiroidea, 1120, 1122
- Torsade de pointes, 872c
- Torsemeda
 edema, 238c
 insuficiencia cardíaca, 880–881, 882c
- Torticolis, 333
- Tos, 231–232
 cefalea por, 315
 etiología, 231
 fármacos, 1386c
 grandes alturas, 157
 tratamiento, 232
 valoración, 232
- Tos ferina, 610–612
 fase catarral, 611
 fase convalecencia, 611
 fase paroxística, 611
 vacuna, 611–612
- Tositumomab
 efectos tóxicos, 400c
 linfoma folicular, 420
- Total, hierro, capacidad de captación (TIBC), 378–379, 378f, 379c
- Tourette, síndrome de (TS), 334
- Toxemia del embarazo, 997
- Tóxica, necrólisis epidérmica, fármaco, 1383c
- Tóxicas
 granulaciones, 376
 sustancias químicas, 914
- Tóxico, adenoma, 1124
- Toxicología, vigilancia farmacológica terapéutica, 1421c–1427c
- Toxocara canis*, infección. Véase Larva migratoria
- Toxoides tetánico y diftérico (Td), vacuna, 602
- Toxoplasmosis, 776–778
 congénita, 776–777
 diagnóstico, 495c
 embarazo, 776
 neumonía, 776
 ocular, 777
 prevención, 777–778
 SNC, 776
- tPA. Véase Hístico, activador del plasminógeno (tPA)
- TR. Véase Tricuspídea, insuficiencia (TR)
- Trabajadores de la industria del carbón, neumoconiosis, 913
- Trabajo, turno, 337, 342
- Trabeculectomía, glaucoma, 347
- Tracoma, 344, 559, 682–683
- Tramadol
 abuso de narcóticos, 1340
 dolor, 44c–45c
 intoxicación, 182c
 osteoartritis, 1091
 polineuropatía, 1295c–1296c
- Trandolapril, insuficiencia cardíaca, 882c
- Tranilcipromina, 167c, 1327c
- Transaminasas, 270
- Transcatéter, implante de válvula aórtica (TAVI), estenosis aórtica, 820

- Transcraneal, estimulación magnética (TMS), depresión, 1317
- Transcriptasa inversa, inhibidores, VIH/sida, 735c-737c, 740-741
- Transesfenoidal, cirugía, 1128
acromegalia, 1110
adenomas hipofisarios, 1105-1108
- Transfusión, 51-54
AML, 406
autóloga, 52
complicaciones, 52, 53c
componentes plasmáticos, 53
eritrocitos, 52
plaquetaria, 52
sangre entera, 51
- Transitoria
ceguera monocular, 326
crisis aplásica (TAC), 713
isquemia cerebral (TIA), 93, 97f
- Transmisión sexual, infecciones (STI), 551
cervicitis mucopurulenta, 554, 559
chancroide, 557c, 567
donovanosis, 557c, 567-568
enfermedad inflamatoria pélvica, 555-556
epididimitis, 552-553
gonorrea, 552-556, 558-559, 560c-561c, 574-576
herpes genital, 553-554, 556, 557c, 558, 566-567
HPV, infección, 568-569
infecciones por
 Chlamydia, 552-556, 559, 561-562
 por micoplasmas, 552, 554, 562
infecciones vulvovaginales, 553-554
proctitis, proctocolitis, enterocolitis y enteritis, 558
sífilis, 557c, 558, 562-566, 565c
úlceras en genitales, lesiones, 556, 557c
uretritis
 mujer, 553, 559
 varón, 552, 559
 viajeros, 1360
- Transpiración termorreguladora, prueba (TST), 1238
- Transposición completa de grandes vasos, 815
trans-retinoico, ácido, AML, 406
- Transtubular, gradiente de K⁺ (TTKG), 10, 12f, 13, 15, 16f
- Transuretral
 resección de la próstata (TURP), 470
 termoterapia de microondas (TUMT), 470
- Transyugular, derivación portosistémica intrahepática (TIPS), 266, 277, 1058-1059
- Traqueítis, 900c
- Traqueobronquitis, 225
 RSV humano, 705
- Traqueostomía, 948
- Trasplante, receptor
 infecciones, 515-521, 517c, 695-696, 967, 968c
 transfusión, 52
 vacunación, 519c-520c, 521
- Trastuzumab
 cáncer de mama, 446
 efectos tóxicos, 400c
- Trazodona, 1325
 dosis y efectos secundarios, 1327c
 PTSD, 1322
- Trematodos, infección por, 785-787
- Treponema pallidum*, infección. Véase Sífilis
- Treponematosi endémicas, 666-667
- Tretinoína, 399c
- Triamcinolona, preparados de esteroides, 1131, 1133c
- Triamtireno
 edema, 238c
 hipertensión, 837c
- Triazolam
 insomnio, 340
 intoxicación, 174c
- Triazoles
 coccidioidomicosis, 756
 infección por dermatofitos, 370
- Trichomonas vaginalis*, infección
 infección vulvovaginal, 553-554
 uretritis en varones, 552
- Tricíclicos, antidepresivos (TCA), 1325, 1326c
 intoxicación, 172c, 180c, 182c-183c
 polineuropatía, 1296, 1299c
 prevención de migraña, 313c, 314
 síndrome de intestino irritable, 1017c
- Triclabendazol, duela hepática, 787
- Tricloroacético, ácido, infección por HPV, 568
- Tricomonosis, 553-554
- Tricúspide, válvula, endocarditis, 522-523
- Tricuspídea
 estenosis (TS), 798c, 821
 insuficiencia (TR), 798c, 822
- Tricuspídeo, prolapso valvular, 798c
- Triento, enfermedad de Wilson, 1184-1185
- Trifluoperazina, 1330c
- Trifluorotimidina, infecciones por HSV, 690c
- Trigémino
 nervio, 1243
 divisiones sensoriales, 1244f
 neuralgia, 315, 1243-1244
 neuropatía, 1244, 1245c
- Triglicéridos, 1172
- Trihexifenidilo
 disonía, 333
 intoxicación, 168c
- Trimetoprim
 mecanismo/resistencia a, 496, 498c
 neumocistosis, infecciones, 761, 761c
- Trimetoprim-polimixina
 glomerulonefritis relacionada con ANCA, 971
 infecciones oculares, 345
- Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)
 B. cepacia, infección, 625c
 catarrhalis, 613
 ciclosporiasis, 544
 cistoisporiasis, 543
 diverticulitis, 1018
 donovanosis, 568

- Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) (*cont.*)
durante una exacerbación de la EPOC, 919
fiebre Q, 679
infección por *Corynebacterium*, 602
infecciones
 estafilocócicas, 589, 591c
 extraintestinales por *E. coli*, 616
 listeria, 607
 mordeduras de animales, 141c
 vías urinarias, 988, 989c
 tratamiento preventivo, 989
interacciones de fármacos, 503c
melioidosis, 625c
mordedura de serpientes, 142c
muermo, 625c
nefrolitiasis, 1000c
neumocistosis, infecciones, 761, 761c, 762c, 763
 nocardiosis, 646
 pacientes con HSCT, 516
 peritonitis, prevención, 533
 peste, 632
 proteus, infección, 619
 receptores de un trasplante, 518
 S. maltophilia, infección, 625c
 salmonelosis, 545
 sinusitis, 356c
 tos ferina, 612
 toxoplasmosis, 777
Trimetrexato, neumocistosis, infecciones, 761c
Trioleína en aliento, prueba, 257
Tripanosomosis, 773–775
 africana, 774–775
Triple-H, tratamiento, hemorragia subaracnoidea
 con vasoespasmio, 104
Triptanos
 intoxicación, 182c
 migraña, 310c, 312c
 prevención, 309
Triptófano, intoxicación, 182c
Triquinelosis, 778–779
Trismo, 636
Tritio, contaminación, 207
Triyodotironina (T_3), 1116
Trofozoítos, 763
Trombina, inhibidores, tromboembolia venosa,
 932
Trombocitopenia, 388–389, 388f
 fármacos, 388, 390, 401, 1384c–1385c
 inducida por heparina, 388–390
 resistente, 410c
 tratamiento, 391
Trombocitopénica, púrpura
 idiopática, 389–390
 trombótica, 53–54, 389, 391, 995–997
Trombocitosis, 389
 esencial, 412
Tromboembólica, tratamiento
 apoplejía, 97
 embolia arterial, 891
 trombosis venosa renal, 992
Tromboflebitis superficial, 892
Trombótica, púrpura trombocitopénica (TTP),
 53–54, 389, 391, 995–997
Trombóticas, microangiopatías (TMA), 995–997,
 996c
Trombóticos, trastornos, 391–394
 tratamiento, 392–394, 393c
Trompa de Eustaquio, disfunción, 350, 359–360
Tropinas cardíacas específicas, 855
Trousseau, signo, 1164
TS. Véanse Tourette, síndrome de (TS); Tricuspi-
 dea, estenosis (TS)
TSH. Véase Tiroides, hormona estimulante de
 (TSH)
TSS. Véase Choque tóxico, síndrome (TSS)
TST. Véase Transpiración termorreguladora,
 prueba (TST)
TTKG. Véase Transtubular, gradiente de K^+ (TTKG)
TTP. Véase Trombótica, púrpura trombocitopéni-
 ca (TTP)
Tuberculina, prueba cutánea, 650, 657c
Tuberculosis (TB), 649–656
 afectación del esqueleto, 651
 afectación pleural, 651, 944
 ascitis, 276, 276f
 brucelosis vs., 628, 628c
 enfermedad
 miliar, 652
 tubo digestivo, 651
 extrapulmonar, 650–652
 genitourinaria, 651
 hospitalaria, 510
 latente, 656, 657c, 658c–659c
 meningitis, 651
 pericarditis, 652
 prevención, 656, 657c, 658c–659c
 pulmonar, 650
 resistente a
 fármacos, 649
 múltiples fármacos, 649
 tratamiento, 653–656, 655c, 658c–659c
 VIH/sida, 649–652, 658c–659c
Tuberculosis XDR (resistente extenso a fárma-
 cos), 649
Tuberoeruptivos, xantomas, 1179
Tuberosa o linfangioleiomiomatosis, esclerosis,
 934–935
Tuberosos, xantomas, 1172
Tubo digestivo
 descontaminación, 165
 hemorragia, 39, 261–266
 anemia, 380
 fármacos, 1388c
 tubo digestivo
 alto, 262–264, 263f
 bajo, 264–266, 265f
 tularemia, 630
 tumores, 447–460
 paraneoplásicos, 478c
Tubo digestivo, enfermedad
 angiodisplasia colónica, 1020
 carcinoma gástrico, 448–449

- cirrosis, 1051–1052
- colangitis primaria esclerosante 1025–1026
- colecistitis
 - aguda, 1023–1024
 - crónica, 1024
- coledocolitiasis/colangitis, 1024–1025
- coletitiasis, 1021, 1023
- diarrea infecciosa, 536–551, 537c, 538f–539f
 - no inflamatoria, 536–544
- dolor, 221c, 222f, 240c
- enfermedad
 - diverticular, 1018
 - intestinal inflamatoria, 1011–1015
- fármacos, 1386c–1388c
- gastropatías, 1008–1009
- hepatitis
 - aguda, 1032–1039
 - crónica, 1039–1051
- hipertensión portal, 1057–1059
- infecciones en pacientes inmunodeprimidos, 513, 517c
- insuficiencia hepática, 1038–1039
- listeria, 607
- náuseas y vómito, 245c
- pancreatitis, 1026–1032
- pérdida de peso, 219c–220c, 221
- pólipos de colon, 452–453
- pseudoobstrucción intestinal, 1019
- síndrome
 - de intestino irritable, 1016–1018
 - de Zollinger-Ellison, 1009–1011
- tuberculosis, 651
- tumores
 - endocrinos, 458–460
 - gástricos, 450–451
 - hepáticos, 457
 - intestino delgado, 451
 - úlcera péptica, 1005–1007
 - varices esofagagástricas, 1058–1059
 - vascular, 1019–1020
 - viajero, 1360
- Tubulina, venenos de la, 398c
- Tubulointerstial
 - enfermedad. Véase Túbulos renales, defectos
 - nefritis con uveítis, síndrome (TINU), 981
- Túbulos renales, defectos, 950c, 952–953, 978–986
 - causas, 979c–980c
 - disfunción del transporte, 981c
 - fármaco, 1388c
- Tularemia, 130, 139–140, 211, 629–630
 - arma biológica, 196c, 198–199
 - tratamiento, 196c
- Tumor (lesiones cutáneas), 365c
- Tumorales, genes supresores, 395
- Tumorectomía, 443
- TUMT. Véase Transuretral, termoterapia de microondas (TUMT)
- Túnel del tarso, síndrome del, 1301c
- Turcot, síndrome, 452, 453c
- Turner, signo, 1026
- TURP. Véase Transuretral, resección de la próstata (TURP)
- Tzanck, preparación, 366
- U
- UC. Véase Ulcerosa, colitis (UC)
- UFH. Véase No fraccionada, heparina (UFH)
- Úlcera péptica, enfermedad (PUD), 459, 1005–1007
 - diagnóstico, 1010c
 - duodenal, 1005–1007
 - etiología y factores de riesgo, 1005–1006
 - fármacos, 1388c
 - gástrica, 1005–1007
 - hemorragia, 262
 - tratamiento, 1006–1007, 1008c
- Úlceras, 366c
 - cutáneas, 211, 572
 - genitales, 556, 557c
 - piel, lesión, 366c
- Ulceroglandular/glandular, tularemia, 629
- Ulcerosa, colitis (UC), 1012
 - epidemiología, 1011, 1011c
 - manifestaciones extraintestinales, 1013
 - tratamiento, 1013, 1014f, 1015
- Undecilénico, ácido, infección por dermatofitos, 370
- Unidad de cuidados intensivos (ICU), valoración del paciente en estado crítico, 38–39
- Uratos, nefropatía por, 1092
- Urea en el aliento, prueba, 1006, 1007c
- Ureaplasma, infección, 562
 - uretritis en varones, 552
- Ureasa rápida, prueba, 1006, 1007c
- Ureidopenicilina, colecistitis, 1024
- Uremia, 287–288, 960–962
 - clasificación, 287, 288c
 - estudio, 289f
 - prerrenal, 288, 956–957, 957c
 - renal intrínseca, 957, 957c
- Urémico, síndrome, 961–962
- Ureteral, obstrucción, 1002
- Ureterosigmoidostomía, 21c
- Uretral, síndrome, 553
- Uretritis
 - mujeres, 553, 559
 - varones, 552
- Urgencia, anticonceptivos de, 1157–1158
- Urgencias médicas, 65–207
 - anafilaxis, 138–139
 - apoplejía, 93–102
 - ARDS, 80–83
 - aumento de la presión intracraneal, 105–108
 - bioterrorismo, 191–207
 - cetoacidosis diabética, 118–120
 - choque, 69–71
 - séptico, 74–78
 - colapso cardiovascular, 65–69
 - coma hiperosmolar, 118, 121
 - compresión de la médula espinal, 112–114

- Urgencias médicas (*cont.*)
 congelación, 153–154
 edema pulmonar agudo, 78–80
 encefalopatía hipóxica isquémica, 114–116
 enfermedad infecciosa, 125–133
 estado epiléptico, 116–118
 estupor y coma, 86–93
 hemorragia subaracnoidea, 103–105
 hipoglucemia, 122–124
 hipotermia, 151–153
 insuficiencia respiratoria, 83–86
 intoxicación, 139–151, 159–190
 mal de las alturas, 155–159
 mordeduras, venenos, picaduras, 139–151
 oncológica, 133–138
 sobredosis de fármacos, 159–190
 traumatismo craneoencefálico, 108–111
- URI. Véase Vías respiratorias superiores, infecciones (URI)
- Úrico, ácido
 cálculos, 998–999, 1000c, 1092
 nefrolitiasis por, 1092
- Uricosúricos, fármacos, gota, 1093
- Urinaria
 incontinencia, paciente durante los días y las horas finales, 62c
 retención, 469
- Urinarios, cálculos, fármaco, 1388c
- Urocina, trastornos trombóticos, 394
- Urogenital, aparato, obtención y transporte de muestras, 490c
- Ursodesoxicólico, ácido
 cálculo biliar, 1024
 cirrosis biliar primaria, 1055
 colangitis esclerosante primaria, 1026
- Urticaria, 210, 372–373, 1062–1063
 clasificación, 1062, 1062c
 fármaco, 1383c
 tratamiento, 1063
- US. Véase Ecografías (US)
- Ustekinumab, psoriasis, 367
- UTI. Véase Vías urinarias, infección (UTI)
- UTO. Véase Vías urinarias, obstrucción (UTO)
- UV-B, fototerapia con, pitiriasis rosada, 367
- Uveítis, 345
- V
- Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1351
- Vacuna asociada a poliomiелitis, 715
- Vacunación. Véase Inmunización
- VAERS. Véase Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)
- Vago, nervio, 1317
 estimulación, 1317
 trastornos, 1248–1249
- Vagotomía, úlcera duodenal, 1008c
- Valaciclovir
 esofagitis viral, 252
 HSCT, pacientes, 517
- infecciones por
 herpes zoster, 570c
 HSV, 567, 570c, 688, 689c–690c
 VZV, 692
 meningitis viral, 1278
 parálisis de Bell, 1246
 receptores de trasplantes, 520
- Valdecixib, dolor, 44c–45c
- Valganciclovir
 esofagitis viral, 252
 infecciones por citomegalovirus, 696
- Valproato/ácido valproico
 convulsiones, 1206c, 1212c
 dosis y efectos secundarios, 1332c
 estado epiléptico, 117f
 intoxicación, 173c
 mioclonos, 335
 posterior a la hipoxia, 116
 prevención de migraña, 313c
 trastorno bipolar, 1319
- Valsalva
 índice, 1238
 maniobra, 799c, 1238c
- Valsartán
 hipertensión, 838c
 infarto al miocardio, 848
 insuficiencia cardiaca, 882c
- Válvula mitral, prolapso (MVP), 798c, 818–819
- Válvulas naturales, endocarditis de (NVE), 521–523, 530, 592
 grupo HACEK, 613–614, 614c
- Valvulopatía, 815–822
 ecocardiografía, 805–806, 809c
 soplos, 798c
- Valvuloplastia, estenosis mitral, 816
- Valvulotomía, estenosis mitral, 816
- Vancomicina
 absceso
 cerebral, 128c, 1281
 epidural, 129c
 artritis infecciosa, 575–576
 efectos secundarios, 501c
 endocarditis, 526c–528c, 528–529
 bacteriana aguda, 129c
 enterococos resistentes a (VRE), 599
 eritrodermia, 127c
 fascitis necrosante, 571c
 infección por
Clostridium difficile, 550–551
Corynebacterium, 602–603
 estreptococos, 598–599
- infecciones
 clostridias, 641c
 estafilocólicas, 589, 590c–591c, 592
 mixtas por anaerobios, 643
 MRSA, 570c
 neumococo, 582–583
 mecanismo/resistencia, 497c
 meningitis bacteriana, 128c, 1275c, 1276c
 neumonía, 924c, 926c
 osteomielitis, 578c

- peritonitis, 534
- piomiositis, 574
- púrpura fulminante, 127c
- septicemia después de esplenectomía, 126c
- septicemia/choque séptico, 77c, 126c
- síndrome de choque tóxico, 127c
- VAP. *Véase* Respirador, neumonía asociada al (VAP)
- Vardenafilo, disfunción eréctil, 1149
- Vareniclina, suspensión del tabaquismo, 1372
- Varicela, 688, 691–692
 - nosocomial, 510
 - vacuna, 1352c–1353c, 1354f–1355f, 1357c
- Varicela-zoster
 - inmunoglobulina, 693
 - vacuna, 520c, 693
- Varicela-zoster, virus (VZV), infecciones por, 688, 691–693
 - hospitalaria, 510
 - varicela, 688, 691–692
 - zoster, 691–692
- Varicocele, 1147–1148
- Vascular
 - demenia, 1213, 1214c, 1216c, 1219
 - derivación, anatómica, 229
 - tono, trastornos, 316
- Vasculares, malformaciones, mielopatía, 1255
- Vasculitis, 373, 1078–1080
 - complicaciones renales, 997
 - crioglobulinémica, 1079
 - cutánea, 373
 - cutánea idiopática, 1079
 - estudio del paciente, 1079–1080, 1080f
 - neuropatía, 1298
 - síndromes de vasculitis
 - primaria, 1078–1079
 - secundaria, 1079
 - sistema nervioso central, 1079
 - trastornos similares, 1081c
 - tratamiento, 373, 1080–1082
 - urticaria, 372–373
- Vasculopatía
 - cefalea, 308c
 - dermatitis, 369–373
 - dolor abdominal, 240c
 - intestinal, 1019
 - malabsorción, 260c
 - periférica, 890–894
- Vasculorrenal, enfermedad, 991–997
 - esclerodermia, 995
 - estenosis de la arteria renal, 992–995
 - microangiopatía trombótica, 995–997
 - nefroesclerosis arteriolar, 995
 - oclusión de una arteria renal, 991–992
 - toxemia del embarazo, 997
 - trombosis venosa renal, 992
- Vasoconstrictores
 - insuficiencia cardíaca, 884c
 - rinitis alérgica, 1064
- Vasodilatadores
 - hipertensión pulmonar, 898
 - infarto al miocardio, 849–850, 850c, 853
- insuficiencia
 - aórtica, 821
 - cardiaca, 883–884, 884c
 - renal aguda, 958
 - miocardiopatía dilatada, 825
- Vasoespasmo, hemorragia subaracnoidea, 104
- Vasoespásticos, trastornos, 891–892
- Vasopresina
 - antagonistas, hiponatremia, 6–7
 - choque, 71, 73c
 - deficiencia, 1112c
 - insuficiencia cardíaca, 884c
 - intraarterial, diverticulosis, 266
- Vastatinas
 - angina inestable, 857–859
 - hiperlipidemia, 1177c
 - infarto al miocardio, 856–858
- VATS. *Véase* Torácica, cirugía, asistida con video (VATS)
- Vemurafenib, melanoma, 430
- Vena cava superior, síndrome, 134
- Venezolana, encefalitis equina, 724c
- Venezuela, fiebre hemorrágica, 725
- Venlafaxina, 1325
 - dolor, 44c–45c
 - dosis y efectos secundarios, 1326c
 - polineuropatía, 1295c–1296c
 - síntomas menopáusicos, 1156
- Venosa
 - insuficiencia, crónica, 894
 - tromboembolia, 929
 - fármaco, 1386c
- Venosos, trastornos, 892–894
 - insuficiencia venosa crónica, 894
 - tromboflebitis superficial, 892
- Ventilación
 - sin penetración corporal (NIV), 83–84, 85c
 - trastornos, 946–947
- Ventilación y perfusión, 903
 - gammagrafía pulmonar, 930
- Ventilador mecánico, destete del paciente, 38
- Ventricular
 - aneurisma
 - infarto al miocardio, 853–854
 - seudoaneurisma, 854
 - verdadero, 853
 - arritmia, infarto al miocardio, 848
 - fibrilación (VF), 868f, 871c
 - infarto al miocardio, 848–849
 - tratamiento, 67–68, 67f
 - taquicardia (VT), 867, 868f, 871c, 873c
 - hipotensora, 67f
 - infarto al miocardio, 848
 - intoxicación, 165
- Ventricular izquierda, función, valoración por cardiología nuclear, 808, 809c
- Ventriculares, extrasístoles, 871c
- Ventículo derecho, presión sistólica del (RVSP), 805
- Verano, gripe del, 715

- Verapamilo
 angina de pecho, 862
 angina inestable, 859
 arritmias supraventriculares, 849
 disección de la aorta, 889
 estenosis mitral, 816
 fármaco arritmico, 876c
 fibrilación auricular, 877
 hipertensión, 838c, 839
 infarto al miocardio, 857
 intoxicación, 170c
 miocardiopatía hipertrófica, 827
 prevención de la migraña, 314, 314c
 síndrome de Wolff-Parkinson-White, 877
 taquiarritmias, 867
- Verruga
 peruana, 633c, 634–635
 plana, 364f
 vulgar, 364f
- Verrugas, 371
 genitales, 568–569
- Verrugoso, carcinoma, 431
- Vertebral, fractura, 301
- Vertebrales, metástasis, 301
- Vértigo, 320, 349
 central, 322c, 323–324
 fisiológico, 321
 patológico, 321
 periférico, 321–322, 322c
 postural benigno, 321
 prolongado agudo, 322
 pruebas de provocación para reproducir, 320
 psicógeno, 322
 tratamiento, 323c, 324
- Vesical, cáncer, 460–461
- Vesicantes, 200–201
- Vesícula (lesiones cutáneas), 365c, 569
- Vesiculobulosos, exantemas, 210
- Vestibular
 función, pruebas, 321
 neuritis, 322, 322c, 323c, 324
- Vestibulares
 schwannomas, 322
 trastornos
 fármaco, 1390c
 vértigo, 321
- VF. Véase Ventricular, fibrilación (VF)
- Viajero, diarrea del, 536, 540
 prevención, 1360
- Viajeros
 embarazo, 1360
 enfermedad gastrointestinal, 1360
 enfermedades de transmisión sexual, 1360
 infectado con VIH, 1361
 inmunización, 1351, 1359c
 prevención
 enfermedades transmitidas por insectos, 1351
 paludismo, 1351
 problemas posteriores al regreso, 1361
- Vías respiratorias, 506
 infección
 difteria, 600–601
S. aureus, 586
 obstrucción
 disnea, 226–227
 fármacos, 1386c
- Vías respiratorias superiores, infecciones (URI), 353–362
 inespecíficas, 354
 sinusitis, 354–355, 358
 tratamiento, 356c–357c
- Vías urinarias, infección (UTI), 950c, 952, 986–990
 aguda, 986
 cateterismo, 989
 causas, 986–987
 complicada, 986, 988–989
Corynebacterium, 602
E. coli, 615
 entéricos GNB, 620
Klebsiella, 618
 nosocomiales, 506–507, 507c
P. aeruginosa, 622, 625c
 pacientes con cáncer, 514
 prevención, 989
Proteus, 619
S. aureus, 587
 tratamiento, 988–989, 989c
- Vías urinarias, obstrucción (UTO), 951c, 953, 1001–1003, 1002f
 fármacos, 1388c–1389c
- Vibrio cholerae*, infección, 539–540
- Vibrio parahaemolyticus*, infección, 540
- Vibrio vulnificus*, infección, 130
- Vidarabina, infecciones por HSV, 690c
- Videonistagmografía, 321
- Vigilancia farmacológica terapéutica, valores de referencia para las pruebas de laboratorio, 1421c–1427c
- VIH
 nefropatía relacionada con (HIVAN), 974
 vacuna contra, 743
- VIH/sida, 728–734, 740–743
 anomalías inmunitarias, 730
 avance de la enfermedad por VIH, 730
 depresión, 1316
 diagnóstico, 731–732, 731f
 diarrea, 256c
 enfermedad sintomática, 733–734
 epidemiología, 729
 esofagitis, 253
 etiología y transmisión, 728–729
 faringitis, 361
 fiebre de origen desconocido, 209, 211
 fisiopatología e inmunopatogenia, 729–730
 infección
 asintomática, 733
 crónica y persistente, 730
 primaria, 729–730

- infecciones por
 - citomegalovirus, 695–696
 - P. aeruginosa*, 622
 - Pneumocystis*, 760–763, 762c
- infecciones secundarias, 734, 742
- manifestaciones clínicas, 732–734, 733c
- mielopatía vacuolar, 1255
- mujeres, 1376
- neoplasias, 734
- prevención, 743, 1347c
- profesionales sanitarios, 742–743
- profilaxis después del contacto, 743
- respuesta inmunitaria por el VIH, 730–731
- síndrome retroviral agudo, 730, 732–733, 733c
- tratamiento, 734, 735c–793c, 740–742, 741c, 742c
 - antirretroviral, 732, 734, 735c–739c, 740–742, 741c, 742c
 - tratamiento de las infecciones secundarias, 742
- tuberculosis, 649–652, 658c–659c
- viajero infectado, 1361
- vigilancia por medio de análisis, 732
- Vildagliptina, diabetes mellitus, 1142c
- Vinblastina
 - cáncer pulmonar, 437
 - cáncer vesical, 461
 - efectos tóxicos, 398c
- Vincent, estomatitis, 642
- Vincristina
 - carcinoma gástrico, 449
 - efectos tóxicos, 398c
 - leucemia linfoblástica y linfoma linfoblástico agudos, 422
 - linfoma, 420–421
 - linfoma/leucemia de Burkitt, 423
 - mieloma múltiple, 424
 - púrpura trombocitopénica idiopática, 390
- Vindesina, cáncer pulmonar, 437
- Vinorelbina
 - cáncer de mama, 446
 - cáncer pulmonar, 437
 - efectos tóxicos, 398c
- Violencia doméstica, 1377
- VIPoma, 459–460, 459c
- Viral
 - fiebre hemorrágica, 199–211
 - armas biológicas, 197c, 199
 - tratamiento, 197c
 - gastroenteritis, diarrea, 540–541
- Virales, enfermedades respiratorias, 703
 - coronavirus, 703, 704c, 705
 - gripe, 699–702, 702c, 704c
 - complicaciones, 700–701
 - infección por *H. influenzae*, 519c, 608–610
 - problemas epidemiológicos y nuevos, 509
 - tratamiento, 701–702, 702c
 - variación antigénica, 700
 - infección por adenovirus, 704c, 707–708
 - metaneumovirus humanos, infección, 704c, 706
 - rinovirus, 703, 704c
 - RSV humano, 704c, 705–706
 - virus de la parainfluenza, infección, 704c, 706–707
- Vírica/viral, enfermedad
 - artrópodos, mordedura, 720–727
 - diagnóstico, 485, 487, 494
 - antígeno, detección, 487
 - cultivo, 487, 488c–493c
 - microscópico, 485, 486f, 487
 - serología, 487
 - sondas de ácidos nucleicos, 487, 494
 - mordedura de roedor, 720–727, 723c–724c
 - obtención y el transporte de muestras, 492c
 - pacientes con HSCT, 517–518
 - rabia, mordedura de un animal, 718–720, 721f
- Vírica/viral, infección
 - derrame pleural, 944
 - linfadenopatía, 279c
 - meningitis crónica, 1289c
- Viridans, estreptococos, 598–599
- Virilización, 1154–1155
- Viruela
 - arma biológica, 194, 196c
 - hemorrágica, 194
 - maligna, 198
 - mayor, 194–198, 196c
 - menor, 194–198
 - microbiología y características clínicas, 194, 198
 - tratamiento, 196c, 198
 - vacunación y profilaxis, 198
- Virus inactivos, vacuna contra la poliomielitis (IPV), 717
- Virus del Nilo occidental (WNV), encefalitis, 722, 723c, 1278–1279
- Visceral
 - dolor, 40
 - espasmo, 240c
- Viscerales
 - abscesos, 535–536
 - enfermedades, dolor de espalda, 302, 302c
- Visión doble, 327, 328c, 343
- Visual
 - agudeza, 324
 - pérdida, 343
 - aguda, estudio, 324–326
 - progresiva crónica, 346–349, 346c
 - transitoria o repentina, 326–327
- Visualización, campo visual por medio de, 324–325, 325f
- Vitamina A
 - complemento
 - cáncer de cabeza y cuello, prevención, 1371
 - infección por virus del sarampión, 709
 - deficiencia, 51c
 - trastornos oculares, 344

- Vitamina B₁₂, deficiencia, 791, 1215, 1255, 1296
 anemia, 379–380, 383
 leucopenia, 386
- Vitamina C
 complemento
 degeneración macular, 347
 nefrolitiasis, 1000c
 deficiencia, 51c
 intoxicación por plomo, 186c
- Vitamina D
 deficiencia, 51c, 1164, 1170–1171
 intoxicación por cadmio, 185c
 suplementos
 cirrosis biliar primaria, 1055
 colangitis esclerosante primaria, 1026
 hiperpotasemia, 1165
 osteomalacia, 1171
 osteoporosis, 1169
 psoriasis, 367
- Vitamina E
 complemento
 degeneración macular, 347
 síntomas menopáusicos, 1156
 deficiencia, 51c, 1228
- Vitamina K
 complemento
 deficiencia de vitamina K, 391
 warfarina, 392
 deficiencia, 51c, 390–391
- Vitaminas
 abstinencia de alcohol, 1339
 ataxia, 1231
 deficiencias de vitaminas, 51c
 hepatopatía alcohólica, 1054
 intervalo de referencia para pruebas de laboratorio, 1428c
- Vitiligo, 364f
- Vítrea, hemorragia, 326
- Vítreo, desprendimiento, 326
- Viuda negra, picadura, 149
- Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome, 1290c
- Volumen
 circulante efectivo, 3, 4c
 regulación, 4c
 sobrecarga, 52
 valoración del estado, 5f
- Vómito. *Véase* Náusea y vómito
 cíclico, síndrome, 245c
- Von Hippel–Lindau, enfermedad, 462
- Von Willebrand, enfermedad, 390–391
- Voriconazol, 744–745
 aspergilosis, 750c
 candidosis, 747
 fusariosis, 759
 scedosporiosis, 759
- Vorinostat, efectos tóxicos, 399c
- VRE. *Véase* Vancomicina, enterococos resistentes a (VRE)
- VSD. *Véase* Interventricular, comunicación (VSD)
- VT. *Véase* Ventricular, taquicardia (VT)
- Vulcamara, 168c
- Vulvovaginal, infección, candidosis, 553–554, 746–747
- VX gas, 172c, 201–202
- VZV, infección. *Véase* Varicela-zoster, virus (VZV), infecciones por
- W**
- Waldenström, macroglobulinemia, 977c
- Warfarina
 apoplejía, prevención, 102, 102c
 estenosis mitral, 816
 fibrilación auricular, 877, 1119
 hipertensión pulmonar, 898
 miocardiopatía dilatada, 825
 síndrome por anticuerpos antifosfolípidos, 1077
 trastorno venoso, 893
 trastornos tromboticos, 392, 394
 tromboembolia venosa, 932
 trombosis venosa
 profunda, prevención, 893–894
 renal, 992
- Weber, pruebas, 349
- Wegener, granulomatosis, 977c, 1078
- Weil, enfermedad, 667–668
- Wenckebach, 866, 866f
- Wernicke
 afasia, 335, 336c
 encefalopatía, 1337, 1339
- WFNS, escala. *Véase* World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS), escalas
- Whipple
 enfermedad, 1097
 triada, 122, 123f, 459
- WHO, clasificación
 AML, 404c
 linfoma maligno, 414
- Wilson, enfermedad, 1184–1185
- Winter, fórmula, 19
- Winterbottom, signos, 775
- Wiskott–Aldrich, síndrome, 1069
- WNV, encefalitis. *Véase* Virus del Nilo occidental (WNV), encefalitis
- Wolbachia, endosimbionte, 785
- Wolff–Parkinson–White (WPW), síndrome, 804c, 867, 868f, 877–878
- Wood, examen con luz, 366
- World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS), escalas, hemorragia subaracnoidea, 104c
- WPW, síndrome. *Véase* Wolff–Parkinson–White (WPW), síndrome
- Wuchereria bancrofti, infección. *Véase* Filariasis, linfática
- X**
- Xantasma, 364f, 1175
- Xantoma, 1175, 1179
- XDR, tuberculosis. *Véase* Tuberculosis (resistente extenso a fármacos)

Xerostomía, 1077

n-xilosa, prueba

absorción, 257

excreción urinaria, 1030

Y

Yersinia pestis. Véase Peste

Yersiniosis, diarrea, 548

Yodo

deficiencia, 1117c, 1123

excesivo, 1119

Yoduro, radiactivo, bioterrorismo, 207

Yugular

agujero, síndrome, 1249

presión venosa (JVP), 796

Z

Zafirlukast

asma, 910

urticaria y angioedema, 1063

Zaleplon

insomnio, 340

intoxicación, 175c

Zanamivir, gripe, 701, 702c

Zidovudina (AZT, azidotimidina)

leucemia/linfoma de linfocitos T adultos, 423

VIH/sida, 735c

Zieve, síndrome, 1052

Zinc (cinc)

complemento

degeneración macular, 347

encefalopatía hepática, 1059

enfermedad de Wilson, 1184–1185

deficiencia, 51c

Ziprasidona

dosis y efectos secundarios, 1331c

esquizofrenia, 1319

Zoledronato

hiperpotasemia, 136, 479, 1163c

osteoporosis, 1169

Zollinger-Ellison, síndrome, 459, 459c, 1009–

1011, 1010c

Zolmitriptán, migraña, 310c, 312c

Zolpidem

insomnio, 340

intoxicación, 175c

Zonisamida

convulsiones, 1210c

intoxicación, 173c

Zoster, 370, 691–692

oftálmico, 691–692

LA AUTORIDAD DE HARRISON EN UNA OBRA CONCISA Y MANEJABLE

Extraída de la 18ª edición de *Harrison. Principios de medicina interna*, esta referencia a todo color cubre los aspectos clave del diagnóstico, manifestaciones clínicas y tratamiento de las principales enfermedades a las que es probable enfrentarse en la práctica clínica.

Harrison. Manual de medicina pone a disposición del lector una combinación efectiva de texto conciso, aspectos relevantes destacados con viñetas, así como algoritmos y cuadros que permiten cubrir todas las áreas de la medicina clínica, incluidas:

- Etiología y epidemiología
- Fisiopatología relevante para la clínica
- Signos y síntomas
- Diagnóstico diferencial
- Hallazgos físicos y de laboratorio
- Tratamiento
- Guía para la práctica

Experimente Harrison en línea en:

ACCESS  **Medicine** from McGraw-Hill
accessmedicine.com



Síguenos en
@MHEducacion



Encuétranos en
McGraw-Hill Educación

Visite nuestra página WEB
www.mcgraw-hill-educacion.com
