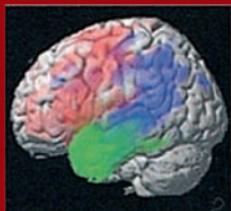
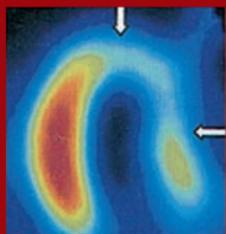


16^a edición



HARRISON

Manual *de* Medicina



Kasper
Braunwald
Fauci
Hauser
Longo
Jameson

NOTA

La medicina es una ciencia sometida a un cambio constante. A medida que la investigación y la experiencia clínica amplían nuestros conocimientos, son necesarios cambios en los tratamientos y la farmacoterapia. Los editores de esta obra han contrastado sus resultados con fuentes consideradas de confianza, en un esfuerzo por proporcionar información completa y general, de acuerdo con los criterios aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, debido a la posibilidad de que existan errores humanos o se produzcan cambios en las ciencias médicas, ni los editores ni cualquier otra fuente implicada en la preparación o la publicación de esta obra garantizan que la información contenida en la misma sea exacta y completa en todos los aspectos, ni son responsables de los errores u omisiones ni de los resultados derivados del empleo de dicha información. Por ello, se recomienda a los lectores que contrasten dicha información con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se aconseja revisar el prospecto informativo que acompaña a cada medicamento que desean administrar, para asegurarse de que la información contenida en este libro es correcta y de que no se han producido modificaciones en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para la administración. Esta recomendación resulta de particular importancia en relación con fármacos nuevos o de uso poco frecuente. Los lectores también deben consultar a su propio laboratorio para conocer los valores normales.

HARRISON

Manual de

Medicina

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

Eugene Braunwald, MD, MA(HON), MD(HON), ScD(HON)

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

Anthony S. Fauci, MD, ScD(HON)

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

Stephen L. Hauser, MD

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

Dan L. Longo, MD

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

J. Larry Jameson, MD, PhD

Irving S. Cutter Professor and Chairman,
Department of Medicine,
Northwestern University Feinberg School of Medicine;
Physician-in-Chief, Northwestern
Memorial Hospital, Chicago

HARRISON

Manual de

Medicina

Dennis L. Kasper, MD

Eugene Braunwald, MD

Anthony S. Fauci, MD

Stephen L. Hauser, MD

Dan L. Longo, MD

J. Larry Jameson, MD, PhD



McGRAW-HILL • INTERAMERICANA

MADRID • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA • LISBOA • MÉXICO
NUEVA YORK • PANAMÁ • SAN JUAN • BOGOTÁ • SANTIAGO • SÃO PAULO
AUCKLAND • HAMBURGO • LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI • PARÍS
SAN FRANCISCO • SYDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TOKIO • TORONTO

Traducción

Dr. José Luis Agud Aparicio
Dr. Santiago Madero García

HARRISON MANUAL DE MEDICINA

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, su tratamiento informático, la transmisión de ninguna otra forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del copyright.

Derechos reservados © 2005, respecto a la sexta edición en español, por **McGRAW-HILL - INTERAMERICANA DE ESPAÑA, S. A. U.**
Edificio Valrealty
c/ Basauri, 17 1.^a planta
28023 Aravaca (Madrid)

ISBN: 84-481-4563-1
Depósito legal: M.

Traducido de la decimosexta edición en inglés de la obra
HARRISON'S MANUAL OF MEDICINE
de Kasper *et al.*

Copyright © 2005 por The McGraw-Hill Companies, Inc.

Preimpresión: MonoComp, S. A. Cartagena, 43. 28028 Madrid
Impreso en

Impreso en España - Printed in Spain

CONTENIDO

Colaboradores

xiii

Prefacio

xv

SECCIÓN 1

CUIDADOS DEL PACIENTE HOSPITALIZADO

1. Evaluación inicial y órdenes de ingreso del paciente médico general	1	6. Principios de medicina intensiva	20
2. Valoración del estado de nutrición	3	7. Insuficiencia respiratoria	23
3. Equilibrio electrolítico/acidobásico	5	8. El dolor y su tratamiento	24
4. Nutrición enteral y parenteral	15	9. Procedimientos realizados con frecuencia por internistas	29
5. Tratamiento transfusional y de aféresis	18	10. Imagen diagnóstica en medicina interna	33
		11. Evaluación médica del paciente operatorio	35

SECCIÓN 2

URGENCIAS MÉDICAS

12. Síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS)	39	22. Estado epiléptico	73
13. Colapso cardiovascular y muerte súbita	41	23. Intoxicación y sobredosis medicamentosa	75
14. Choque	44	24. Citoacidosis diabética y coma hiperosmolar	91
15. Septicemia y choque séptico	49	25. Hipoglucemias	93
16. Edema agudo de pulmón	53	26. Urgencias en patología infecciosa	96
17. Confusión, estupor y coma	55	27. Urgencias oncológicas	103
18. Accidente vascular cerebral agudo (ICTUS)	59	28. Anafilaxia	107
19. Hemorragia subaracnoidea	67	29. Mordeduras, venenos, picaduras e intoxicaciones marinas	108
20. Hipertensión intracranal y traumatismos craneoencefálicos	68	30. Hipotermia y congelación	118
21. Encefalopatía hipóxica isquémica	71	31. Bioterrorismo	121

SECCIÓN 3

SÍNTOMAS COMUNES DEL PACIENTE

32. Dolor torácico	137	37. Dolor o tumefacción de las articulaciones	166
33. Dolor abdominal	140	38. Síncope y presíncope	170
34. Cefalea	143	39. Mareo y vértigo	173
35. Lumbalgia y cervicalgia	151	40. Pérdida aguda de la visión y diplopía	177
36. Fiebre, hipertermia, escalofríos y erupción	161	41. Parálisis y trastornos de los movimientos	181

viii CONTENIDO

42. Afasias y trastornos relacionados	185	52. Diarrea, estreñimiento y malabsorción	215
43. Trastornos del sueño	187	53. Hemorragia digestiva	221
44. Disnea	192	54. Ictericia y estudio de la función hepática	225
45. Tos y hemoptisis	194	55. Ascitis	232
46. Cianosis	198	56. Hiperazoemia y anomalías urinarias	235
47. Edema	200	57. Anemia y policitemia	240
48. Náuseas, vómitos e indigestión	204	58. Linfadenopatía y esplenomegalia	243
49. Pérdida de peso	207		
50. Disfagia	209		
51. Abdomen agudo	213		

SECCIÓN 4

TRASTORNOS DE LOS OJOS, OÍDOS, NARIZ Y GARGANTA

59. Trastornos frecuentes de la visión y de la audición	249	60. Infecciones de vías respiratorias superiores	256
---	-----	--	-----

SECCIÓN 5

DERMATOLOGÍA

61. Examen general de la piel	263	62. Dermopatías frecuentes	267
-------------------------------	-----	----------------------------	-----

SECCIÓN 6

HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

63. Examen de frotis de sangre periférica y de la médula ósea	275	72. Cáncer de cabeza y cuello	322
64. Trastornos eritrocitarios	277	73. Cáncer de pulmón	324
65. Leucocitosis y leucopenia	282	74. Cáncer de mama	330
66. Trastornos hemorrágicos y trombóticos	285	75. Tumores del tracto digestivo	335
67. Prevención y detección precoz del cáncer	291	76. Cáncer del tracto genitourinario	347
68. Quimioterapia anticancerosa	296	77. Cáncer ginecológico	350
69. Leucemias mieloídes, mielodisplásicas y síndromes mieloproliferativos	302	78. Hipertrofia y carcinoma de próstata	354
70. Neoplasias malignas linfoides	309	79. Cáncer de origen desconocido	357
71. Cáncer de piel	320	80. Síndromes paraneoplásicos endocrinos	361
		81. Síndromes neurológicos paraneoplásicos	363

SECCIÓN 7

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

82. Diagnóstico de las enfermedades infecciosas	367	85. Endocarditis infecciosa	390
83. Terapia antibacteriana	377	86. Infecciones intraabdominales	399
84. Inmunización y recomendaciones a los viajeros internacionales	383	87. Diarréas infecciosas	402

88. Enfermedades de transmisión sexual e infecciones del aparato reproductor	412	102. Tuberculosis y otras infecciones por micobacterias	525
89. Infecciones de la piel, partes blandas, articulaciones y huesos	428	103. Enfermedad de Lyme y otras infecciones por espiroquetas no sifilíticas	537
90. Infecciones en el huésped immunodeprimido	437	104. Enfermedades causadas por rickettsias	542
91. Infección por VIH y SIDA	445	105. Infecciones por <i>mycoplasma</i>	549
92. Infecciones hospitalarias	465	106. Infecciones por clamidias	550
93. Infecciones neumocócicas	468	107. Infecciones por herpesvirus	553
94. Infecciones estafilocócicas	471	108. Infecciones por citomegalovirus y virus de Epstein-Barr	562
95. Infecciones estreptocócicas/enterocócicas, difteria y otras infecciones por corinebacterias	480	109. Influenza o gripe y otras enfermedades virales respiratorias	567
96. Infecciones por meningococos y listerias	488	110. Sarampión, rubeola, parotiditis e infecciones por parvovirus	573
97. Infecciones causadas por <i>Haemophylus</i> , <i>Bordetella</i> , <i>Moraxella</i> y microorganismos del grupo HACEK	492	111. Infecciones por enterovirus	578
98. Enfermedades causadas por bacterias gramnegativas entéricas, <i>Pseudomonas</i> y <i>Legionella</i>	497	112. Infecciones virales transmitidas por insectos y animales	581
99. Infecciones causadas por otros bacilos gramnegativos entéricos	506	113. Infecciones por hongos	591
100. Infecciones por anaerobios	514	114. Infección por <i>Pneumocystis</i>	602
101. Nocardiosis y actinomicosis	521	115. Infecciones por protozoos	606
		116. Infecciones por helmintos	618

SECCIÓN 8

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

117. Exploración física del corazón	631	124. Angina de pecho estable crónica, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin elevación de ST	671
118. Electrocardiografía y ecocardiografía	635	125. Arritmias	678
119. Cardiopatías valvulares	642	126. Insuficiencia cardíaca congestiva y cor pulmonale	689
120. Miocardiopatías y miocarditis	648	127. Enfermedades de la aorta	694
121. Enfermedades del pericardio	652	128. Enfermedades vasculares periféricas	697
122. Hipertensión arterial	656	129. Hipertensión pulmonar	700
123. Infarto del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI)	661		

SECCIÓN 9**ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

130. Función respiratoria y diagnóstico de las enfermedades pulmonares	705	135. Tromboembolia pulmonar	728
131. Asma y neumonitis por hipersensibilidad	710	136. Enfermedades pulmonares intersticiales	731
132. Enfermedades pulmonares ambientales	716	137. Trastornos de la pleura, el mediastino y el diafragma	734
133. Bronquitis crónica, enfisema e insuficiencia respiratoria aguda	718	138. Trastornos de la ventilación, incluida la apnea del sueño	739
134. Neumonía y absceso pulmonar	722		

SECCIÓN 10**ENFERMEDADES RENALES**

139. Estudio del paciente con enfermedad renal	743	145. Trastornos tubulares del riñón	765
140. Insuficiencia renal aguda	747	146. Infecciones del tracto urinario	769
141. Insuficiencia renal crónica y uremia	751	147. Enfermedad vascular renal	774
142. Diálisis	754	148. Nefrolitiasis	778
143. Trasplante renal	756	149. Uropatía obstructiva	780
144. Enfermedades glomerulares	758		

SECCIÓN 11**ENFERMEDADES DIGESTIVAS**

150. Úlcera péptica y enfermedades relacionadas	783	154. Pancreatitis	801
151. Enfermedades inflamatorias intestinales	788	155. Hepatitis aguda	805
152. Enfermedades del colon y anorrectales	792	156. Hepatitis crónica	811
153. Colelitiasis, colecistitis y colangitis	796	157. Cirrosis y hepatopatía alcohólica	815
		158. Hipertensión portal	819

SECCIÓN 12**ALERGIA, INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y REUMATOLOGÍA**

159. Enfermedades por hipersensibilidad de tipo inmediato	823	163. Espondilitis anquilosante	839
160. Inmunodeficiencias primarias	826	164. Artritis psoriásica	842
161. Lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide y otras enfermedades del tejido conectivo	830	165. Artritis reactiva y síndrome de Reiter	843
162. Vasculitis	836	166. Artrosis	845
		167. Gota, pseudogota y enfermedades relacionadas	847
		168. Otras artritis	851
		169. Sarcoidosis	854
		170. Amiloidosis	856

SECCIÓN 13**ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO**

171. Trastornos de la adenohipófisis y del hipotálamo	859	178. Enfermedades del aparato reproductor femenino	892
172. Trastornos de la neurohipófisis	865	179. Trastornos hipercalcémicos e hipocalcémicos	901
173. Enfermedades del tiroides	868	180. Osteoporosis y osteomalacia	906
174. Enfermedades de la glándula suprarrenal	876	181. Trastornos del metabolismo lipídico	910
175. Obesidad	881	182. Hemocromatosis, porfirias y enfermedad de Wilson	917
176. Diabetes mellitus	883		
177. Trastornos del aparato reproductor masculino	888		

SECCIÓN 14**NEUROLOGÍA**

183. Exploración neurológica	921	194. Trastornos de los pares craneales	977
184. Neuroimagen	927	195. Trastornos del sistema nervioso autónomo	982
184. Crisis epilépticas y epilepsia	929	196. Enfermedades de la médula espinal	989
186. Tumores del sistema nervioso central	937	197. Neuropatías periféricas, incluido el síndrome de Guillain-Barré	994
187. Meningitis aguda y encefalitis	940	198. Miastenia grave	999
188. Meningitis crónica	951	199. Miopatías y distrofias musculares	1002
189. Esclerosis múltiple	954	200. Síndrome de fatiga crónica	1010
190. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias	959		
191. Enfermedad de Parkinson	966		
192. Ataxias	971		
193. Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora	973		

SECCIÓN 15**TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS Y POR CONSUMO DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS**

201. Trastornos psiquiátricos	1013	204. Alcoholismo	1033
202. Psicofármacos	1021	205. Abuso de narcóticos	1035
203. Trastornos de la conducta alimentaria	1030		

SECCIÓN 16**REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS**

206. Reacciones adversas a fármacos	1039
-------------------------------------	------

SECCIÓN 17	
LA SALUD DE LA MUJER	
207. La salud de la mujer	1049
SECCIÓN 18	
DETECCIÓN SISTEMÁTICA Y PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES	
208. Mantenimiento de la salud y prevención de enfermedades	1051
SECCIÓN 19	
VALORES DE LABORATORIO	
209. Apéndice: valores de laboratorio de importancia clínica	1055
Apéndice: Abreviaturas utilizadas en este libro	1071
<i>Índice</i>	1083

COLABORADORES

Los números entre paréntesis se refieren a los capítulos de este *Manual*.

TAMAR F. BARLAM, MD

Associate Professor of Medicine
Boston University School of Medicine
Boston (15, 26, 29, 36, 60, 82-116, 134, 146)

EUGENE BRAUNWALD, MD, MA(HON), MD(HON), ScD(HON)

Distinguished Hersey Professor of Medicine
Harvard Medical School
Chairman, TIMI Study Group
Brigham and Women's Hospital
Boston (11, 14, 16, 44-46, 129, 206)

ANNE CAPPOLA, MD, ScM

Assistant Professor of Medicine and Epidemiology
Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism
Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics
University of Pennsylvania School of Medicine
Philadelphia (4, 24, 25, 30, 49, 171-182, 203, 207)

PUNIT CHADHA, MD

Fellow in Medicine, Division of Hematology-Oncology
Department of Medicine
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Northwestern Memorial Hospital
Chicago (9, 10)

GLENN CHERTOW, MD

Director of Clinical Services
Division of Nephrology
Moffitt-Long Hospitals and UCSF-Mt. Zion Medical Center
Assistant Professor of Medicine in Residence
University of California-San Francisco
San Francisco (3, 47, 56, 139-145, 147-149)

DANIEL B. EVANS, MD

Instructor in Medicine
Department of Medicine
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Northwestern Memorial Hospital
Chicago (1, 208)

ANTHONY S. FAUCI, MD

Chief, Laboratory of Immunoregulation
Director, NIAID, NIH
Bethesda (28, 31, 37, 54, 55, 61, 62, 91, 153-170)

STEPHEN L. HAUSER, MD

Robert A. Fishman Distinguished Professor and Chairman
Department of Neurology
University of California-San Francisco
San Francisco (8, 17-22, 34, 35, 38-43, 59, 81, 183-205)

J. LARRY JAMESON, MD, PhD

Irving S. Cutter Professor and Chairman
Department of Medicine
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Physician-in-Chief
Northwestern Memorial Hospital
Chicago (4, 23-25, 30, 49, 172-182, 203, 207, 209)

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 (15, 26, 29, 36, 60, 82-116, 134, 146)

CAROL A. LANGFORD, MD

Associate Professor of Medicine
Department of Rheumatic and Immunologic Diseases
Cleveland Clinic Foundation
Cleveland (37, 54, 55, 61, 62, 153, 154, 161-170)

LEONARD S. LILLY, MD

Associate Professor of Medicine
Harvard Medical School
Chief, Brigham and Women's/Faulkner Cardiology
Boston (13, 32, 117-128)

DAN L. LONGO, MD

Scientific Director, National Institute on Aging
NIH
Bethesda and Baltimore (5, 27, 33, 48, 50-53, 57, 58, 63-80, 150-152)

MICHAEL C. SNELLER, MD

Chief of Immunologic Diseases Section
Laboratory of Immunoregulation
NIAID, NIH
Bethesda (28, 31, 91, 155-160)

J. WOODROW WEISS, MD

Associate Professor of Medicine
Harvard Medical School, Chief, Division of Pulmonary, Critical Care and
Sleep Medicine
Beth Israel Deaconess Medical Center
Boston (6, 7, 12, 130-133, 135-138)

PREFACIO

Harrison Principios de Medicina Interna (Harrison PMI) ha sido siempre un recurso fundamental tanto para los clínicos como para los estudiantes que necesitan un conocimiento detallado de los aspectos biológicos y clínicos relativos a todas las cuestiones asistenciales. A medida que se han incrementado las demandas, especialmente en lo que se refiere al conocimiento médico cada vez más amplio y al incremento de las responsabilidades asistenciales que conlleva la medicina moderna, no siempre es posible leer toda la información relativa a una enfermedad o a una manifestación clínica antes de tener contacto con el paciente. Es por esta razón, entre otras, por lo que los autores han condensado las partes clínicas de *Harrison PMI* en este *Harrison Manual de Medicina* de bolsillo. Al igual que en ediciones previas, en esta nueva edición se ofrecen las características clave del diagnóstico y el tratamiento de las principales enfermedades que se pueden encontrar en un servicio de medicina.

El objetivo del *Manual* es el de proporcionar resúmenes rápidos que sirvan como preparación para un análisis más detallado del problema clínico. El valor del *Manual* radica en su formato abreviado, que es útil para el diagnóstico y tratamiento iniciales en situaciones clínicas con limitación de tiempo. Este *Manual* ha sido redactado de manera que permita una referencia rápida al texto completo de *Harrison PMI*, y los autores recomiendan la consulta del texto completo (o de *Harrison On Line*) tan pronto como haya tiempo para ello.

Esta nueva edición del *Manual* incluye diversas revisiones de gran actualidad. La primera sección, centrada en la asistencia del paciente hospitalizado, es completamente nueva y refleja la importancia cada vez mayor que tiene el abordaje específico de los pacientes hospitalizados. En esta sección se incluyen capítulos de gran valor práctico sobre las órdenes de hospitalización, los procedimientos clínicos realizados con mayor frecuencia y la aproximación al paciente en situación crítica. También se incluye un capítulo completamente nuevo sobre los conceptos clave de las técnicas de imagen radiológicas. La sección 2 aborda la evaluación y el tratamiento iniciales de las urgencias médicas más frecuentes, incluyendo tres nuevos e importantes capítulos en *Harrison PMI* sobre los posibles agentes biológicos, químicos y radiológicos del terrorismo. Los capítulos correspondientes a las manifestaciones fundamentales de las enfermedades y a su tratamiento han sido completamente revisados y actualizados para reflejar los avances más importantes que han tenido lugar en cada campo.

Las limitaciones de tiempo cada vez mayores que tiene el clínico o han sido compensadas parcialmente por la amplia oferta de información digital. La última edición del *Manual* fue la primera que se editó en formato para PDA. Esta nueva edición del *Manual* también se ha editado en formato digital, y la versión actual para PDA incluye todas las tablas y esquemas que se recogen en la versión impresa del *Manual*. Además, *Harrison On Line* incluye el texto completo de *Harrison PMI* y otras características de gran utilidad. En conjunto, a *Harrison* se puede acceder actualmente a través de distintos formatos que son adecuados para todos los niveles de la formación médica y para todas las variantes de contextos asistenciales.

Esta edición del *Manual* se ha realizado con la ayuda de colaboradores escogidos. Los autores también quieren dar las gracias a los colaboradores de las ediciones anteriores, dado que su trabajo constituye la base de muchos de los capítulos que aparecen en la última versión: Joseph B. Martin, MD PhD; Daryl R. Gress, MD; John W. Engstrom, MD; Kenneth L. Tyler, MD, y Sophia Vinogradov, MD. También agradecen la ayuda editorial de Elizabeth Robbins, MD.

SECCIÓN I
CUIDADOS DEL PACIENTE HOSPITALIZADO

1

**EVALUACIÓN INICIAL Y ÓRDENES DE INGRESO
DEL PACIENTE MÉDICO GENERAL**

Los pacientes ingresan en el hospital cuando: 1) plantean al médico un reto diagnóstico complejo que no es posible afrontar de forma segura o eficiente en el entorno ambulatorio; o 2) están en situación de enfermedad aguda que requiere pruebas diagnósticas, intervenciones y tratamientos en régimen de hospitalización. La decisión de ingresar a un paciente comprende identificar el servicio clínico óptimo (p. ej., medicina interna, urología, neurología), el nivel de cuidados (observación, planta general, telemetría, cuidados intensivos) y los consultores necesarios. La admisión debería ir siempre acompañada de una comunicación clara con el paciente, la familia y otros cuidadores, tanto para obtener la información relevante como para hacer un esbozo de lo que se espera que suceda en el hospital.

El espectro de enfermedades que atienden los internistas es enorme. Durante un solo día en un servicio típico de medicina interna no es raro que los médicos, en especial los residentes en formación, ingresen a diez pacientes con diez diagnósticos diferentes que afectan a diez sistemas orgánicos distintos. Ante esta diversidad de patologías, es importante un enfoque sistemático y coherente de cada nuevo ingreso.

Los médicos con frecuencia se preocupan por los errores que cometen. Ejemplos de este tipo de error serían prescribir un antibiótico inadecuado en un paciente con neumonía o equivocarse en el cálculo de la dosis de heparina en un paciente con una trombosis venosa profunda de nueva aparición. Sin embargo, también son frecuentes los errores por omisión, que pueden hacer que se nieguen a los pacientes intervenciones capaces de salvarles la vida. Ejemplos sencillos son: no revisar el perfil lipídico de un paciente con cardiopatía isquémica, no prescribir un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) a un diabético con albúminuria demostrada, u olvidar administrar calcio, vitamina D y un difosfónato por vía oral a un paciente con una fractura de cadera osteoporótica.

La medicina de los enfermos ingresados se suele centrar en el diagnóstico y tratamiento de problemas médicos agudos. Pero la mayoría de los pacientes presentan problemas médicos múltiples, y la prevención de las complicaciones nosocomiales tiene la misma importancia. La prevención de las complicaciones comunes del hospital, como las trombosis venosas profundas, las úlceras pépticas, las infecciones de vías, y las úlceras por presión, constituyen aspectos importantes de la atención a todos los pacientes de medicina interna.

Un enfoque sistemático del proceso de ingreso ayuda a escribir y poner en práctica a tiempo unas órdenes exhaustivas y claras. Varias mnemotecnias resultan útiles como recordatorio a la hora de escribir órdenes de ingreso. A continuación se muestra una lista de verificación de las órdenes de ingreso que comprende varias intervenciones dirigidas a prevenir complicaciones nosocomiales comunes. También resultan útiles los sistemas de prescripción computarizados, cuando están diseñados para recordar conjuntos estructurados de órdenes de ingreso.

- Ingresar en: (medicina, oncología, ICU) indicar estado (agudo u observación).

2 SECCIÓN 1 Cuidados del paciente hospitalizado

- Diagnóstico: formular el diagnóstico provisional que motiva el presente ingreso.
 - Médico: nombre del interno, residente, médico de atención primaria y los consultores.
 - Aislamiento: especifique aislamiento respiratorio o de contacto y las razones del mismo.
 - Telemetría: especifique las indicaciones de telemetría y los parámetros del monitor.
 - Constantes vitales: frecuencia de constantes; especifique también la necesidad de pulsioximetría y medición de constantes en ortostatismo.
 - Vía IV e instrucciones sobre sueros o nutrición parenteral total (véase cap. 13).
 - Fisioterapia: necesidades de fisioterapia respiratoria, logopedia, fisioterapia o terapia ocupacional.
 - Alergias: especifique también el tipo de reacción adversa.
 - Laboratorio: hemograma, bioquímica, pruebas de coagulación, pruebas cruzadas, análisis de orina, pruebas especiales.
 - Pruebas complementarias: CT (indique también si es con contraste), eco-graftas, angiografías, endoscopias, etc.
 - Actividad: instrucciones sobre cargar peso/deambulación, precauciones sobre caídas/convulsiones y fijaciones.
 - Órdenes de enfermería: llamar al residente si (x, y, z), también prescribir balances, peso diario y glucemia.
 - Dieta: incluye las instrucciones de dieta absoluta y alimentación por sonda. Especificar si debe reiniciar la dieta después de las pruebas.
 - Prevención de úlcera péptica: inhibidor de la bomba de protones o misoprostol en pacientes de alto riesgo.
 - Heparina u otra modalidad (warfarina, botas de compresión, medias de compresión) para profilaxis de la trombosis venosa profunda.
 - Retirar todas las sondas Foley y vías centrales no esenciales para prevenir las infecciones yatrogénicas.
 - Cuidados de la piel: prevenir las úlceras por presión con vendajes de talones, colchones antiescaras y cuidados de heridas por enfermeros diplomados
 - Espirometría de incentivación: prevención de la atelectasia y la neumonía adquirida en el hospital.
 - Calcio, vitamina D y bifosfonatos en caso de empleo de esteroides, fractura ósea u osteoporosis.
 - Inhibidores de la ACE y aspirina: empleo en casi todos los pacientes con cardiopatía isquémica o diabetes.
 - Perfil lipídico: valorar y tratar la hiperlipidemia en todos los cardiópatas y pacientes vasculares.
 - ECG en casi todos los pacientes de más de 50 años en el momento del ingreso.
 - Radiografías: radiografía de tórax, serie abdominal; valoración de vías centrales y tubos endotraqueales.
 - Instrucciones anticipadas: Código completo de reanimación o no reanimación; especificar si se debe revocar para determinados procedimientos.
 - Medicamentos: sea preciso en sus prescripciones de medicación.

Indicar las vías y la frecuencia de administración (ahora, a diario, a lo largo de todo el día, a demanda). Proteja a los compañeros, proporcione órdenes adecuadas para interpretar la «demanda» de paracetamol, difenhidramina, carbonato cálcico y somníferos. Especifique cualquier medicación que se deba administrar de inmediato puesto que las órdenes indicadas como «a diario» pueden no dispensarse hasta el día siguiente si no se advierte «ahora» o «primera dosis ahora».

2

VALORACIÓN DEL ESTADO DE NUTRICIÓN

La estabilidad del peso corporal exige que exista un equilibrio entre el aporte y el consumo de energía a lo largo del tiempo. Los grupos principales de consumo de energía son el gasto energético en reposo y la actividad física; otras vías de consumo menores son el coste energético de metabolizar los alimentos (efecto térmico del alimento o acción dinámica específica) y la termogénesis por escalofrío. El aporte energético medio es de unas 2800 kcal/día en los varones y unas 1800 kcal/día en las mujeres, pero estas estimaciones varían según el tamaño del cuerpo y el nivel de actividad. Se han definido las ingestas alimentarias de referencia y los aportes alimentarios recomendados (RDA) para muchos nutrientes, incluyendo 9 aminoácidos esenciales, 4 vitaminas liposolubles y 10 hidrosolubles, varios minerales, colina y agua (cuadros 60-1 y 60-2 en Harrison PMI 16^a). Las necesidades habituales de agua son 1.0-1.5 mL/kcal de gasto energético, con ajustes para pérdidas excesivas. La RDA de proteínas es de 0.6 g/kg de peso corporal. La grasa debe suponer ≤30 % de las calorías, y las grasas saturadas han de ser <10 % de las calorías. El 55 % de las calorías, como mínimo, debe proceder de hidratos de carbono.

Malnutrición

La malnutrición es la consecuencia de un aporte inadecuado o de una asimilación gastrointestinal anormal de las calorías de la dieta, de un gasto excesivo de energía o de la alteración del suministro de energía por un proceso patológico intrínseco.

Se debe considerar que tanto los pacientes ingresados como los ambulantes tienen riesgo de malnutrición si cumplen uno o más de los siguientes criterios:

- Pérdida no intencionada de >10% del peso habitual en los 3 meses previos.
- Peso corporal <90 % del peso ideal para la talla (cuadro 2-1).
- Índice de masa corporal (peso/talla² en kg/m²) <18.5.

Un peso corporal inferior al 90 % del ideal para la talla representa un *riesgo de malnutrición*, un peso corporal <85 % del peso ideal constituye una *malnutrición*, <70 % del peso ideal representan una *malnutrición grave* y <60 % del peso ideal suele ser incompatible con la supervivencia. En países subdesarrollados se pueden ver dos formas de malnutrición grave: el *marasmo*, que representa una inanición global con pérdida de grasa corporal y de proteínas, y el *kwashiorkor*, que alude a la malnutrición proteica selectiva con edema e hígado graso. En las sociedades más desarrolladas, son más frecuentes las características de la *malnutrición proteinocalórica* en el contexto de diversas enfermedades agudas y crónicas.

ETIOLOGÍA Las causas principales de malnutrición son la inanición, el estrés quirúrgico o por enfermedad grave, y mecanismos combinados. La inanición puede deberse a aporte dietético disminuido (por pobreza, alcoholismo crónico, anorexia nerviosa, modas dietéticas, depresión grave, trastornos neurodegenerativos, demencia o vegetarianismo estricto; a dolor abdominal por isquemia intestinal o pancreatitis; a anorexia asociada al SIDA, a cáncer diseminado o a insuficiencia renal), o a disminución de la asimilación de la dieta (por insuficiencia pancreática, síndrome de intestino corto, enfermedad celíaca, o obstrucción esofágica, gástrica o intestinal). Factores que contribuyen al estrés físico son la fiebre, el traumatismo agudo, la cirugía mayor, quemaduras, sepsis aguda, hipertiroidismo, y la inflamación que se da en la pancreatitis, enfermedades del colágeno vascular, e infecciones crónicas como la tuberculosis o las infecciones oportunistas que acompañan al SIDA. Ocurren mecanismos combinados en el SIDA, el cáncer diseminado, la neumopatía obstructiva crónica, la hepatopatía crónica, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la insuficiencia renal.

4 SECCIÓN 1 Cuidados del paciente hospitalizado

Cuadro 2-1

Peso ideal en función de 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 La talla se expresa en cm y el peso en kg.

Fuente: Adaptado con autorización de GL Blackburn y cols.: Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. J Parenter Enteral Nutr 1:11, 1977.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- **Generales:** pérdida de peso, amiotrofia de los músculos temporales y proximales, disminución del espesor del pliegue cutáneo.

• **Piel, pelo, uñas:** cabello que se desprende con facilidad, equimosis fáciles, petequias, hemorragias perifoliculares (vitamina C), erupción descamativa de las extremidades inferiores (cinc), hiperpigmentación de las áreas expuestas de la piel (niacina, triptófano); uñas en cuchara (hierro).

• **Ojos:** palidez conjuntival (anemia), ceguera nocturna, sequedad y manchas de Bitot (vit. A), oftalmoplejía (tiamina).

• **Boca y mucosas:** glositis o queilosis (riboflavina, niacina, vit. B₁₂, piridoxina, folato), disminución del sentido del gusto (cinc); inflamación gingival y gingivorragia (vit.C).

• **Neurológicas:** desorientación (niacina, fósforo), fabulación, marcha cerebelosa o dismetría (tiamina), neuropatía periférica (tiamina, piridoxina, vit. E), pérdida de sensibilidad postural y vibratoria (vit. B₁₂).

Los datos analíticos comprenden hipoalbuminemia, aumento del PT, y disminución de la inmunidad celular que se manifiesta por anergia cutánea. También puede haber carencias vitamínicas específicas.

Para más detalles, véase Dwyer J: Necesidades de nutritientes y valoración de la alimentación, cap. 60; Halsted CH: Malnutrición y valoración nutricional, cap. 62, y Russell RM: Carencias y excesos de vitaminas y oligoelementos, cap. 61, en Harrison PMI 16.^a

3

EQUILIBRIO ELECTROLÍTICO/ACIDOBÁSICO

SODIO

En la mayoría de los casos, las alteraciones de la concentración de sodio $[Na^+]$ son consecuencia de alteraciones de la homeostasis del agua. Los trastornos del equilibrio del Na^+ suelen provocar hipovolemia o hipervolemia. En cada paciente se deben considerar de forma independiente las alteraciones de la regulación del volumen (equilibrio del Na^+) y de la osmolalidad (equilibrio del agua) (véase más adelante).

HIPONATREMIA Se define como una $[Na^+]$ sérica <135 mmol/L y figura entre las alteraciones electrolíticas más frecuentemente detectadas en pacientes hospitalizados. Los síntomas comprenden confusión, letargia y desorientación; si es grave (<120 mmol/L) y de comienzo repentino, pueden desarrollarse convulsiones o coma. La hiponatremia es a menudo iatrogénica y casi siempre es consecuencia de una alteración de la actividad de la hormona antidiurética (ADH), que se puede considerar «apropiada» o «inapropiada», dependiendo de las condiciones clínicas acompañantes. La $[Na^+]$ sérica por sí misma no ofrece información diagnóstica respecto al contenido corporal total de Na^+ . Por lo tanto, una forma útil de clasificar los pacientes con hiponatremia es incluirlos en tres grupos, dependiendo de la situación del volumen (es decir, hiponatremia hipovolémica, euvolémica e hipervolémica).

Hiponatremia hipovolémica Se produce una hiponatremia ligera o moderada ($[Na^+] = 125-135$ mmol/L) como complicación de las pérdidas digestivas de líquidos o la hemorragia por dos razones. En primer lugar, se activan los tres «sistemas» principales que responden a la disminución de la perfusión de los órganos: el eje renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático y la ADH. Esto crea las condiciones para que se facilite la reabsorción renal de solutos y de agua. En segundo lugar, la reposición del líquido antes del ingreso hospitalario o de otras intervenciones suele ser hipotónica (p. ej., agua, zumo de frutas). El tratamiento óptimo de la hiponatremia hipovolémica es la administración de volumen, sea en forma de coloides o de cristaloides isotónicos (p. ej., NaCl al 0.9 % o solución de Ringer-lactato).

Hiponatremia hipervolémica Los trastornos edematosos (insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática y síndrome nefrótico) se acompañan a menudo de grados ligeros o moderados de hiponatremia ($[Na^+] = 125-135$ mmol/L); a veces los pacientes con insuficiencia cardíaca grave o cirrosis pueden presentarse con $[Na^+]$ sérica <120 mmol/L. La fisiopatología es similar a la de la hiponatremia hipovolémica, excepto porque la perfusión está disminuida a causa de: 1) la disminución del gasto cardíaco, 2) el cortocircuito arteriovenoso, y 3) la hipoproteinemia grave, respectivamente, más que por una verdadera depleción de volumen. Esta situación recibe a veces el nombre de disminución del «volumen arterial circulante efectivo». La evolución de la hiponatremia es la misma: aumento de la reabsorción de agua a causa de la ADH, complicada por una reposición de líquidos hipotónicos. El problema puede complicarse por el aumento de la sed que presentan los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Los pacientes con diversas causas de nefropatía crónica pueden presentar también hiponatremia hipervolémica, debido principalmente a la retención de sal y agua por disminución de la tasa de filtración glomerular y a la deficiente osmorregulación de los riñones afectados.

El tratamiento consiste en la terapia del trastorno subyacente (p. ej., disminución de la poscarga en la insuficiencia cardíaca, paracentesis de volúmenes grandes en la cirrosis, tratamiento con glucocorticoides en algunas formas de

6 SECCIÓN 1 Cuidados del paciente hospitalizado

síndrome nefrótico), la restricción de Na^+ , el tratamiento diurético y, en algunos casos, la restricción de agua. Este enfoque es bastante diferente del que se emplea en la hiponatremia hipovolémica.

Hiponatremia euvolémica La mayoría de los casos de hiponatremia euvolémica se caracterizan por el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH). Son causas frecuentes del síndrome la patología pulmonar (p. ej., neumonía, tuberculosis, derrame pleural) y las enfermedades del SNC (p ej., tumor, hemorragia subaracnoidea, meningitis). También aparece SIADH en tumores malignos (p. ej., carcinoma microcítico pulmonar) y con el uso de fármacos (p. ej., clorpropamida, carbamazepina, analgésicos narcóticos, ciclofosfamida). El tratamiento óptimo de la hiponatremia euvolémica es la restricción de agua a <1 L/día, dependiendo de la gravedad del síndrome.

Rx TRATAMIENTO

La velocidad de corrección debe ser relativamente lenta (0.5 mmol de Na^+/L por hora). Una regla aproximada útil es limitar la variación de la concentración de Na^+ en mmol/L a la mitad de la diferencia total dentro de las primeras 24 horas. Una corrección más rápida se ha relacionado con la mielinólisis pontina central, en especial cuando se trata de una hiponatremia de larga duración. La corrección más rápida (con la posible adición de suero salino hipertónico a las pautas recomendadas anteriormente) debe reservarse para pacientes con hiponatremias muy graves y afectación neurológica persistente (p. ej., paciente con $\text{Na}^+ < 105 \text{ mmol/L}$ en estado epiléptico).

HIPERNATREMIA Es raro que se asocie a hipervolemia, y la asociación es siempre iatrogénica, por ejemplo, por la administración de bicarbonato sódico hipertónico. En la mayor parte de los casos, la hipernatremia es el resultado de un déficit combinado de agua y de volumen, excediendo las pérdidas de agua a las de Na^+ . Las causas más frecuentes son la diuresis osmótica secundaria a hiperglucemia, hiperozemia o fármacos (contrastes radiológicos, manitol, etcétera), o la diabetes insípida central o nefrogénica (véase «Alteraciones de la orina», cap. 56). Muestran un riesgo mayor los ancianos con disminución de la sed, del acceso a líquidos o de ambos.

Rx TRATAMIENTO

El enfoque de la corrección de la hipernatremia se esboza en el cuadro 3-1. Lo mismo que sucede con la hiponatremia, se aconseja una corrección lenta del déficit de agua para evitar el daño neurológico. Además de la fórmula de reposición del agua, en casos seleccionados de hipernatremia pueden resultar útiles otras formas de tratamiento. Los pacientes con diabetes insípida central pueden responder bien a la administración intranasal de desmopresina o al empleo de clorpropamida (si el riesgo de hipoglucemia inducida por el fármaco no resulta excesivo). Los pacientes con diabetes insípida nefrogénica debida al litio pueden disminuir su poliuria con amilorida (2.5-10 mg/d) o hidroclorotiazida (12.5-50 mg/d), o una combinación de ambos. Paradójicamente, el empleo de diuréticos puede disminuir el aporte de filtrado a la porción distal de la nefrona, disminuyendo de esta forma las pérdidas de agua libre y la poliuria. En ocasiones se han empleado también antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento de la poliuria asociada a diabetes insípida nefrogénica; sin embargo, su potencial nefrotóxico los convierte en una opción terapéutica menos atractiva.

POTASIO

Debido a que el potasio (K^+) es el principal catión intracelular, es necesario, al tratar los trastornos del equilibrio del K^+ , tomar en consideración las variaciones

Cuadro 3-1**Corrección de la hipernatremia****DÉFICIT DE AGUA**

1. Estimar la cantidad de agua corporal total: 50-60 % del peso corporal (en kilos) dependiendo de la composición del mismo
2. Calcular el déficit de agua libre: $[(\text{Na}^+ - 140)/140] \times \text{agua corporal total}$
3. Corregir el déficit a lo largo de 48 a 72 h

PÉRDIDAS CONTINUAS DE AGUA

4. Calcular el aclaramiento de agua libre a partir de la diuresis (V) y las concentraciones urinarias (U) de Na^+ y K^+ $V - V \times (U_{\text{Na}} + U_{\text{K}})/140$

PÉRDIDAS INSENSIBLES

5. Aproximadamente 10 mL/kg día; menos si está en ventilación mecánica, más en caso de fiebre

TOTALES

6. Sumar los componentes para determinar la administración de agua en forma de solución de dextrosa al 5% en agua (típicamente, ~50 a 250 mL/h).

en el intercambio de los depósitos intra y extracelulares de K^+ (el K^+ extracelular constituye menos del 2% del contenido corporal total de K^+). La insulina, los agonistas adrenérgicos β_2 y la alcalosis tienden a promover la captación de K^+ por las células; la acidosis promueve el desplazamiento de K^+ al exterior de las células.

HIPOPOTASEMIA En el cuadro 3-2 figuran las principales causas de hipopotasemia. Las principales consecuencias para la salud de la hipopotasemia son las arritmias auriculares y ventriculares. Los pacientes que presentan déficit simultáneo de magnesio (p. ej., después de tratamiento diurético), en tratamiento con digoxina, o con ambos a la vez, tienen un riesgo especialmente elevado. Otras manifestaciones clínicas son la debilidad muscular, que puede ser profunda con niveles de $[\text{K}^+]$ sérico <2.5 mmol/L, y, cuando se prolonga, ileo y poliuria. La historia clínica y la determinación de la $[\text{K}^+]$ urinaria son muy útiles para diferenciar las causas de la hipopotasemia.

**TRATAMIENTO**

La forma más frecuente de tratar la hipopotasemia es la corrección del proceso patológico agudo de base (p. ej., la diarrea) o la suspensión de un medicamento que la causa (p. ej., diurético de asa o tiazida), junto con suplemento oral de K^+ con KCl o, en casos raros, con KHCO_3 o acetato potásico. La hipopotasemia puede ser refractaria a la corrección si existe déficit de magnesio; en casos seleccionados, puede ser necesario dar suplementos de ambos iones (p. ej., en la nefrotoxicidad por cisplatino). Cuando no es posible suspender un tratamiento diurético de asa o tiazida, se puede añadir un agente tubular distal ahorrador de potasio, como la amilorida o la espironolactona. La inhibición de la ACE en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva atenua la hipopotasemia inducida por diuréticos y protege contra la arritmia cardíaca. Si la hipopotasemia es importante (<2.5 mmol/L), o cuando no se toleran suplementos orales, se puede administrar KCl intravenoso a través de una vena central a tasas de hasta 20 mmol/h), con telemetría y monitorización por personal entrenado.

HIPERPOTASEMIA En el cuadro 3-3 figuran sus causas. En la mayoría de los casos, la hiperpotasemia se debe a una disminución de la excreción

8 SECCIÓN 1 Cuidados del paciente hospitalizado

Cuadro 3-2

Causas de hipopotasemia

- I. Disminución del aporte
 - A. Inanición
 - B. Ingestión de yeso
- II. Redistribución intracelular
 - A. Acidobásica
 - 1. Alcalosis metabólica
 - B. Hormonal
 - 1. Insulina
 - 2. Agonistas β_2 -adrenérgicos (endógenos o exógenos)
 - 3. Antagonistas α -adrenérgicos
 - C. Estado anabólico
 - 1. Vitamina B₁₂ o ácido fólico (producción de eritrocitos)
 - 2. Factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos
 - 3. Nutrición parenteral total
 - D. Otras
 - 1. Pseudohipopotasemia
 - 2. Hipotermia
 - 3. Parálisis periódica hipopotasémica
 - 4. Intoxicación por bario
- III. Aumento de la pérdida
 - A. No renal
 - 1. Pérdida digestiva (diarrea)
 - 2. Pérdida cutánea (sudor)
 - B. Renal
 - 1. Aumento del flujo distal: diuréticos, diuresis osmótica, nefropatías con pérdida de sal
 - 2. Aumento de la secreción de potasio
 - a. Exceso de mineralocorticoides: hiperaldosteronismo primario, hiperaldosteronismo secundario (hipertensión maligna, tumores secretores de renina, estenosis de la arteria renal, hipovolemia), exceso aparente de mineralocorticoides (regaliz, tabaco de mascar, carbinoxolona), hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Cushing, síndrome de Bartter.
 - b. Aporte distal de aniones no reabsorbidos: vómitos, aspiración nasogástrica, acidosis tubular renal proximal (tipo 2), cetoacidosis diabética, inhalación de pegamento (abuso de tolueno), derivados penicilínicos.
 - c. Otros: anfotericina B, síndrome de Liddle, hipomagnesemia.

de K⁺. En muchos casos están implicados los fármacos. Cuando existe incertidumbre respecto al diagnóstico, puede resultar útil el cálculo del gradiente de la concentración transtubular del K⁺ (TTKG). TTKG = U_K P_{Osm}/P_K U_{Osm} (U, orina; P, plasma). El TTKG < 10 sugiere una disminución de la excreción de K⁺ debida a: 1) hipoaldosteronismo, o 2) resistencia renal a los efectos de los mineralocorticoides. Esto puede diferenciarse administrando 0.2 mg de f ludirocortisona (florinef), que en el primer caso incrementa la excreción de K⁺ (y disminuye el TTKG).

La principal consecuencia de la hipopotasemia es la alteración de la conducción cardíaca, que en casos graves conduce a una parada cardíaca bradicárdica. La hipocalcemia y la acidosis acentúan los efectos cardíacos de la hipopotasemia. La figura 3-1 muestra la sucesión de patrones ECG de la hipopotasemia. En el cuadro 3-4 se resume el tratamiento escalonado de la hipopotasemia.

Cuadro 3-3**Principales causas de hiperpotasemia**

- I. «Pseudo» hiperpotasemia
 - A. Trombocitosis, leucocitosis, hemólisis *in vitro*
- II. Desplazamiento intra-extracelular
 - A. Acidosis
 - B. Hiperosmolaridad; contrastes radiológicos, dextrosa hipertónica, manitol
 - C. Antagonistas β_2 -adrenérgicos (agentes no cardioselectivos)
 - D. Intoxicación por digoxina u ouabaina
 - E. Parálisis periódica hiperpotasémica
- III. Excreción inadecuada
 - A. Diuréticos distales ahorradores de potasio y análogos
 - 1. Amilorida, espironolactona, triamtereno, trimetoprima
 - B. Disminución del aporte al túbulo distal
 - 1. Insuficiencia cardíaca congestiva, depleción de volumen, antiinflamatorios no esteroideos, ciclosporina
 - C. Acidosis tubular renal, tipo IV
 - 1. Enfermedades tubulointersticiales
 - a. Nefropatía por reflujo, pielonefritis, nefritis intersticial, nefropatía por metales pesados (p. ej., Pb)
 - 2. Glomeruloesclerosis diabética
 - D. Insuficiencia renal avanzada con baja tasa de filtración glomerular
 - E. Disminución de los efectos mineralocorticoideos
 - 1. Enfermedad de Addison, déficit congénitos de enzimas suprarrenales, otras formas de insuficiencia suprarrenal (p. ej., suprarrenalitis), heparina, inhibidores de la ACE, antagonistas de angiotensina II

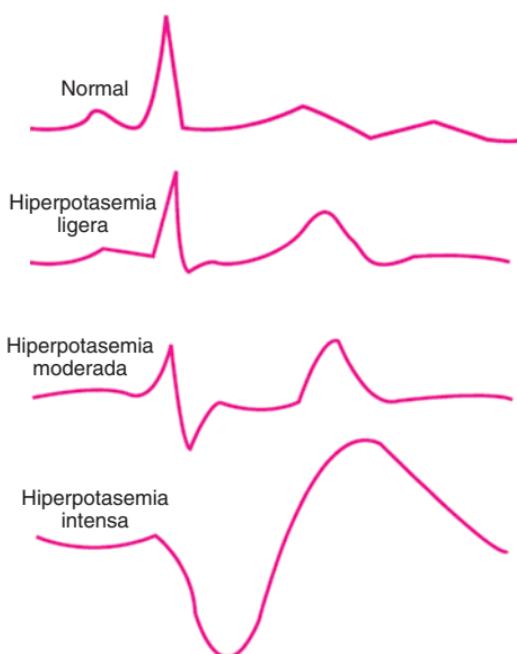


FIGURA 3-1 ECG esquemáticos con concentraciones de potasio normales y elevadas. Las ondas T picudas (en derivaciones precordiales) van seguidas de ondas R bajas, QRS anchos, P-R prolongados, desaparición de la onda P y, finalmente, por una onda sinusal.

Cuadro 3-4

Tratamiento de la hipertoniasemia

Tratamiento	Indicación	Dosis	Comienzo	Duración	Mecanismo	Observaciones
Gluconato cálcico ^a	K ⁺ > 6.5 mmol/L con alteraciones intensas del ECG	10 mL de la solución al 10 % IV en 2-3 min	1-5 min	30 min	Disminuye el potencial umbral. Contrarresta los efectos tóxicos neuromusculares y cardíacos de la hipertoniasemia	Acción rápida. Monitorizar el ECG. Repetir a los 5 min si persiste el ECG anormal. Arriesgado tomando digital. Corregir la hipotoniasemia si existe. Seguir con otros tratamientos para el potasio
Insulina + glucosa	Hipertoniasemia moderada, sólo ondas T picudas	10 U (insul. regular) IV + 50 mL, al 50 % IV	15-45 min	4-6 h	Desplaza al K ⁺ al interior de las células	La glucosa no es necesaria si la glucemía está elevada. Repetir la insulina cada 15 min con un goteo de glucosa si es necesario más eficaz cuando hay acidosis.
NaHCO ₃	Hipertoniasemia moderada	90 mmol (2 ampollas, IV inyectadas en 5 min)	Inmediato	Breve	Desplaza al K ⁺ al interior de las células	Mayores riesgos en la ICC o en la hipertoniasemia. Tener cuidado con la tetania hipocalcémica
Kayexalato + sorbitol	Hipertoniasemia moderada	Oral: 30 g con sorbitol 50 mL al 20 %; vía rectal: 50 g en 200 mL de sorbitol al 20 % en un enema, retener 45 min	1 h	4-6 h	Elimina K ⁺	Cada gramo de kayexalato PO elimina alrededor de 1 mmol de K ⁺ y por vía rectal 0.5 mmol de K ⁺ . Repetir cada 4 h. Utilizar con prudencia en ICC
Furosemida	Hipertoniasemia moderada, creatinina sérica <265 mmol/L (<3 mg %)	20-40 mg inyectados IV	15 min	4 h	Potasuria	Máxima utilidad si la excreción insuficiente de K ⁺ contribuye a la hipertoniasemia
Diálisis	Hipertoniasemia con insuficiencia renal	—	—	—	—	La hemodiálisis es la técnica de máxima eficacia. También mejora la acidosis

^a Puede ser preferible el cloruro cálcico si hay descompensación o alteración circulatoria.

TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO (fig. 3-2)

La regulación del pH normal (7.35-7.45) depende de los pulmones y los riñones. Según la ecuación de Henderson-Hasselbalch, el pH es una función del cociente entre el HCO_3^- (regulado por el riñón) y la P_{CO_2} (regulada por los pulmones). La relación $\text{HCO}_3^-/\text{P}_{\text{CO}_2}$ es útil para clasificar los trastornos del equilibrio acidobásico. La acidosis se debe al aporte de ácidos o a la pérdida de bases; sus causas pueden ser metabólicas (disminución del HCO_3^- sérico) o respiratorias (elevación de la P_{CO_2}). La alcalosis se debe a pérdidas de ácido o al aporte de base, y puede ser metabólica ($\uparrow \text{HCO}_3^-$ sérico) o respiratoria ($\downarrow \text{P}_{\text{CO}_2}$).

Para limitar la variación del pH, los trastornos metabólicos desencadenan una reacción compensadora inmediata sobre la ventilación; la compensación de los trastornos respiratorios por el riñón tarda días en producirse. Los trastornos acidobásicos simples abarcan el desequilibrio primario y su respuesta compensadora. En los trastornos mixtos existe una combinación de desequilibrios primarios. Se deben sospechar trastornos mixtos cuando el intervalo aniónico es significativamente mayor o menor que la variación del HCO_3^- sérico (véase más adelante).

ACIDOSIS METABÓLICA La disminución del HCO_3^- es consecuencia de la adición de ácidos (orgánicos o inorgánicos) o de la pérdida de HCO_3^- . Las

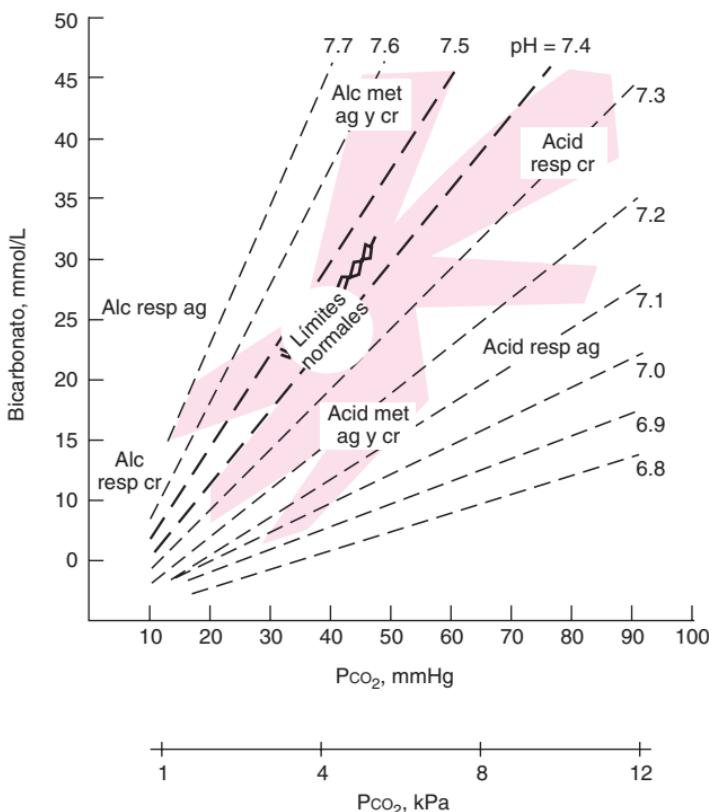


FIGURA 3-2 Nomograma donde se muestran las bandas de los trastornos no complicados del equilibrio acidobásico, respiratorios y metabólicos, en sujetos sanos. Cada banda o intervalo «de confianza» corresponde a la media ± 2 DE en la respuesta compensadora de los sujetos normales o de los pacientes para un determinado trastorno. ag = aguda; c r = crónica; resp = respiratoria; met = metabólica; acid = acidosis; alc = alcalosis. (De Levinsky NG: HPIM-12; modificado de Arbus GS: Can Med Assoc J 109:291, 1973.)

12 SECCIÓN 1 Cuidados del paciente hospitalizado

causas de acidosis metabólica se clasifican según el intervalo aniónico, que equivale a $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ (cuadro 3-5). La acidosis con intervalo aniónico aumentado ($>12 \text{ mmol/L}$) se debe al aumento de ácidos (distintos al HCl) y de aniones no medidos en el organismo. Se observa en la cetoacidosis (diabetes mellitus, inanición, alcohol), acidosis láctica, intoxicaciones (salicilatos, etilenglicol y etanol) y en la insuficiencia renal.

El diagnóstico se puede hacer determinando el BUN, creatinina, glucosa, lactato, cetonas séricas, la osmolalidad sérica y realizando un rastreo de tóxicos. Ciertos fármacos que se prescriben a menudo (p. ej., metformina, antirretrovirales) se asocian de forma ocasional con acidosis láctica.

La acidosis con intervalo aniónico normal se debe a pérdidas de HCO_3^- por el tubo digestivo o por los riñones, por ejemplo, acidosis tubular renal, obstrucción urinaria, aumento rápido de la volemia con soluciones que contienen suero salino, y al administrar NH_4Cl o clorhidrato de lisina. El cálculo del intervalo aniónico en la orina puede ser útil para valorar la acidosis metabólica hiperclorémica. Un intervalo aniónico negativo sugiere pérdidas digestivas; un intervalo aniónico positivo indica una acidificación urinaria anormal.

Cuadro 3-5

Acidosis metabólica

Acidosis sin intervalo aniónico		Acidosis con intervalo aniónico	
Causa	Pista	Causa	Pista
Diarrea Enterostomía	História; $\text{K}^+ \uparrow$ Drenaje	CAD	Hiperglucemias, cetonas
ATR Proximal Distal	$\text{K}^+ \downarrow$ $\text{K}^+ \downarrow; \text{pH} > 5.5$	IR	Hiperazolemia, $\text{BUN} \uparrow, \text{CR} \uparrow$
De dilución	Hidratación excesiva	Acidosis láctica	Cuadro clínico + lactato sérico \uparrow
Ulterosig- moidostomía	Asa ileal obstruida	Cetoacidos alcohólica	História; cetonas + intervalo osmolal
Hiper- alimentación	Goteo de aminoácidos	Inanición	História; acidosis ligera; cetonas +; intervalo osmolal +
Acetazolamida, CINH_4 , CIH de lisina, CIH de arginina	Antecedente de administración de estos agentes	Salicilatos	História; tinnitus; nivel sérico elevado; cetonas +
		Metanol	Gran IA; retinitis; pruebas de detección del tóxico +; intervalo osmolal +
		Etilenglicol	IR, SNC; pruebas de detección del tóxico +; cristaluria; intervalo osmolal +

Nota: ATR, acidosis tubular renal; pHU, pH urinario; CAD, cetoacidosis diabética; IR, insuficiencia renal; IA, intervalo aniónico.

Las manifestaciones clínicas consisten en hiperventilación, colapso cardiovascular y síntomas inespecíficos que van desde la anorexia hasta el coma.



TRATAMIENTO

Depende de la causa y de su intensidad. Siempre hay que corregir el trastorno subyacente. La administración de álcalis es objeto de debate. A veces es razonable tratar la acidosis láctica con HCO_3^- por vía IV a una velocidad suficiente para mantener el HCO_3^- del plasma de 8 a 10 mmol/L y un pH >7.10. La acidosis láctica asociada a shock cardiogénico puede empeorar por la administración de bicarbonato.

La acidosis crónica se trata cuando $\text{HCO}_3^- < 18-20 \text{ mmol/L}$ o hay síntomas de anorexia o fatiga. En pacientes con insuficiencia renal, existen algunos datos de que la acidosis promueve el catabolismo proteico y puede empeorar la osteopatía metabólica. El citrato sódico puede ser más agradable de sabor que el NaHCO_3 oral, aunque debe evitarse el primero en pacientes con insuficiencia renal avanzada, ya que aumenta la absorción de aluminio. El tratamiento oral con NaHCO_3 suele iniciarse con 650 mg tres veces al día y se ajusta al alza hasta mantener la $[\text{HCO}_3^-]$ sérica deseada. No está demostrado el valor de otros tratamientos de la acidosis láctica.

ALCALOSIS METABÓLICA Es un aumento primario de la $[\text{HCO}_3^-]$ sérica. La mayoría de los casos se origina por una contracción de volumen de líquidos y pérdida de ácido por el estómago o el riñón. Con menos frecuencia, la causa es el HCO_3^- administrado o derivado del lactato endógeno, situación que se perpetúa cuando prosigue la reabsorción renal del HCO_3^- . La pérdida de Cl^- por el vómito disminuye su disponibilidad para ser reabsorbido con el Na^+ en el riñón. La mayor avidez de Na^+ debida a la deshidratación acelera entonces la reabsorción del HCO_3^- , y mantiene la alcalosis. Es carácter fístico un Cl^- urinario bajo ($<10 \text{ mmol/L}$) (cuadro 3-6). La alcalosis puede mantenerse también por un hiperaldosteronismo, debido al aumento de la secreción de H^+ y de la reabsorción de HCO_3^- . Una deplección intensa de K^+ también produce alcalosis metabólica por aumento de la reabsorción de HCO_3^- ; Cl^- urinario $>20 \text{ mmol/L}$.

Los vómitos y la aspiración nasogástrica motivan pérdida de líquidos y de HCl, potasuria y alcalosis. Los diuréticos producen a menudo alcalosis debida a contracción de volumen, deplección de Cl^- e hipopotasemia. Los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, P_{CO_2} elevada y HCO_3^- sérico alto, y cuya ventilación mejora rápidamente, pueden desarrollar alcalosis.

Cuadro 3-6

Alcalosis metabólica

Con respuesta al Cl^- (U_{Cl} bajo)	Con respuesta al Cl^- (U_{Cl} alto)
Causas gastrointestinales	Enfermedades suprarrenales
Vómitos	Hiperaldosteronismo
Aspiración nasogástrica	Síndrome de Cushing (primario, secundario, ectópico)
Diarrea con pérdida de cloro	Esteroides exógenos
Adenoma veloso del colon	Glucocorticoides o mineralocorticoides
Tratamiento con diuréticos	Ingestión de regaliz
Posthipercapnia	Carbenoxolona
Carbenicilina o penicilina	Síndrome de Bartter
	Alcalosis de realimentación
	Ingestión de álcalis

14 SECCIÓN 1 Cuidados del paciente hospitalizado

Los efectos del exceso de mineralocorticoides debido a un síndrome de Cushing (y más aún en la producción ectópica de ACTH o en el hiperaldosteronismo primario) producen alcalosis metabólica no acompañada de depleción de volumen ni de Cl^- , y que no responde al ClNa.

La deplección intensa de K^+ ocasiona también alcalosis metabólica.

Diagnóstico Es útil medir la $[\text{Cl}^-]$ en una muestra de orina al azar salvo que se hayan administrado diuréticos. La determinación de la fracción de excreción de Cl^- , en lugar de la de Na^+ , es la mejor forma de identificar una alcalosis que responde a la expansión de volumen.

Rx TRATAMIENTO

Debe corregirse la causa subyacente. En los casos con depleción de Cl^- , administrar ClNa; y en la hipopotasemia, añadir KCl. Los pacientes con hiperfunción suprarrenal requieren tratamiento del proceso de fondo. La alcalosis intensa puede exigir, además, un tratamiento con agentes acidificantes, como el NaCl, HCl o acetazolamida. Hay que calcular la cantidad inicial de H^+ necesario (en mmol) que es: $0.5 \times (\text{peso corporal en kg}) \times (\text{HCO}_3^- \text{ sérico} - 24)$.

ACIDOSIS RESPIRATORIA Se caracteriza por retención de CO_2 debida al fracaso de la ventilación. Las causas pueden ser: consumo de sedantes, accidentes vasculares cerebrales, neumopatías crónicas, obstrucción de las vías respiratorias, edema pulmonar grave, trastornos neuromusculares y parada cardiorrespiratoria. Los síntomas consisten en confusión mental, asterixis y torpeza.

Rx TRATAMIENTO

El objetivo es mejorar la ventilación mediante una buena limpieza pulmonar e inversión del broncoespasmo. En casos agudos graves, puede ser necesaria la intubación. La acidosis debida a hipercapnia suele ser leve. La acidosis respiratoria puede acompañar a un volumen corriente bajo en pacientes sometidos a ventilación mecánica, lo que exige «hipercorrección metabólica» para mantener el equilibrio de pH.

ALCALOSIS RESPIRATORIA La ventilación excesiva produce una disminución primaria del CO_2 y ↑ del pH en la neumonía, el edema pulmonar, los procesos intersticiales del pulmón y el asma. El dolor y las causas psicogéneas son frecuentes; otras etiologías son: fiebre, hipoxemia, sepsis, delirium tremens, salicilatos, insuficiencia hepática, exceso de ventilación mecánica y lesiones del SNC. El embarazo se acompaña de una ligera alcalosis respiratoria. Una alcalosis respiratoria intensa puede provocar convulsiones, tetania, arritmias cardíacas o pérdida de conciencia.

Rx TRATAMIENTO

Debe orientarse hacia el proceso subyacente. En los casos de origen psicogénico no pueden ser precisos los sedantes o la reinhalación del aire espirado dentro de un receptáculo o bolsa cerrada.

TRASTORNOS «MIXTOS» En muchos casos, hay más que un trastorno acidobásico único. Son ejemplos de ello la acidosis combinada, metabólica y respiratoria, con shock cardiogénico; la alcalosis y acidosis metabólicas en los pacientes con vómitos y cetoacidosis diabética; la acidosis metabólica con alcalosis respiratoria de los enfermos con sepsis. El diagnóstico puede ser obvio por la clínica o se sospecha por las relaciones entre la P_{CO_2} y el HCO_3^- , que son muy diferentes a las que se encuentran en los trastornos simples del equilibrio acidobásico.

En la acidosis simple con intervalo aniónico, éste aumenta proporcionalmente al descenso de $[HCO_3^-]$. Cuando aumenta el intervalo aniónico a pesar de una $[HCO_3^-]$ normal, se sospechará una acidosis con intervalo aniónico y una alcalosis metabólica simultánea. Cuando el descenso de $[HCO_3^-]$ debido a una acidosis metabólica es proporcionalmente mayor que el aumento del intervalo aniónico, hay que sospechar una acidosis metabólica mixta, con intervalo aniónico y sin él.

Para más detalles, véase Singer GG, Brenner BM: Alteraciones de líquidos y electrolitos, cap. 41, y DuBose TD Jr: Acidosis y alcalosis, cap. 42, en Harrison PMI 16.^a.

4

NUTRICIÓN ENTERAL Y PARENTERAL

El soporte de nutrición se debe iniciar en pacientes con malnutrición y en aquéllos con riesgo de malnutrición (p. ej., situaciones que impiden una dieta oral adecuada o en estados de catabolismo, como la sepsis, quemaduras o traumatismos). En la figura 4-1 se resume un enfoque para decidir los diversos tipos de soporte nutricional especializado (SNS).

La nutrición *enteral* alude a la alimentación a través del tubo digestivo, empleando suplementos por vía oral o la infusión de fórmulas a través de diversas sondas de alimentación (nasogástricas, nasoyeyunales, de gastrostomía, yeyuno-nostomía o gastroyeyunostomía combinada). La nutrición *parenteral* se refiere a la infusión de soluciones de nutrientes al torrente sanguíneo a través de un catéter central de inserción periférica (PICC), un catéter central externalizado, o un catéter central tunelizado o con un acceso subcutáneo. Siempre que sea factible, se prefiere la vía enteral porque mantiene las funciones digestivas, absorptivas e inmunitarias del tubo digestivo, aproximadamente a la décima parte de coste que la nutrición parenteral. La nutrición parenteral está indicada a menudo en la pancreatitis grave, la enterocolitis necrosante, el síndrome prolongado y en la obstrucción distal del intestino.

Nutrición enteral

Los componentes de una fórmula enteral estándar son:

- Densidad calórica: 1 kcal/mL
- Proteínas: aproximadamente el 14 % de las calorías, caseinatos, soja, lactoalbúmina
 - Grasas: aproximadamente el 30 % de las calorías, maíz, soja, aceites de alazón
 - Hidratos de carbono: el 60% de las calorías, almidón de maíz hidrolizado, maltodextrina, sacarosa
- Aporte diario recomendado de todos los minerales y vitaminas en ≥ 1500 kcal/día
 - Osmolalidad (mosmol/kg): aproximadamente 300

Sin embargo, pueden ser necesarias modificaciones de la fórmula enteral según las indicaciones clínicas o la patología asociada. Después de elevar la cabecera de la cama, se comienza una infusión continua en el estómago empleando

16 SECCIÓN 1 Cuidados del paciente hospitalizado

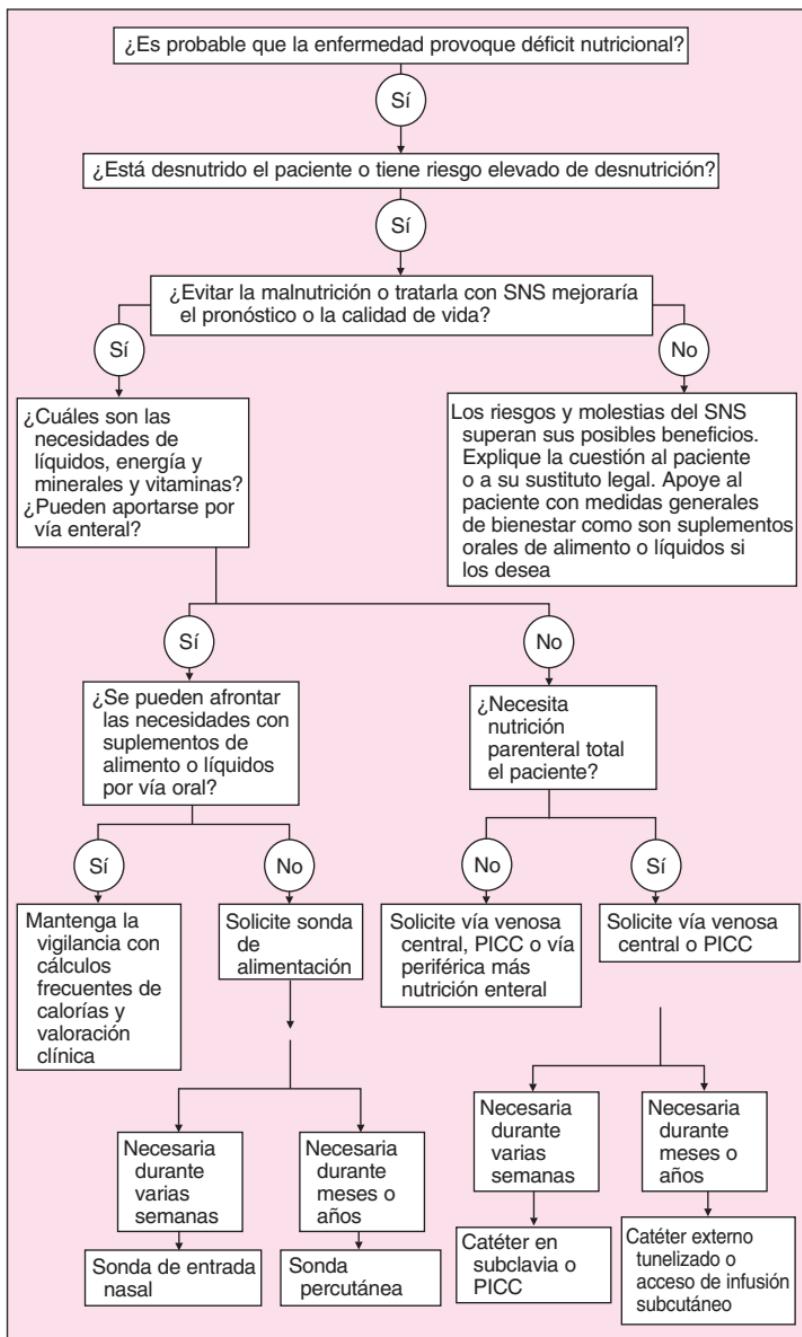


FIGURA 4-1 Árbol de decisión para iniciar el soporte nutricional especializado (SNS); PICC, catéter central de inserción periférica.

Cuadro 4-1**Tratamiento de los déficit vitamínicos y minerales frecuentes**

Nutriente	Tratamiento
Vitamina A ^{a, b, c}	100 000 UI (30 mg) IM o 200 000 UI (60 mg) PO × 1 si existen alteraciones oculares 50 000 UI (15 mg) PO diarios × 1 mes si existe malabsorción crónica
Vitamina C	200 mg PO diarios
Vitamina E ^a	800-1200 mg PO diarios
Vitamina K ^a	10 mg IV × 1, ó 1-2 mg PO diarios en malabsorción crónica
Tiamina ^b	100 mg IV diarios × 7 días, seguidos de 10 mg PO diarios
Niacina	100-200 mg PO tres veces al día durante 5 días
Piridoxina	50 mg PO diarios, 100-200 mg PO diarios en déficit relacionado con medicamentos
Cinc ^{b, c}	60 mg PO 2 veces al día

^a Asociado a malabsorción de grasas, junto con la carencia de vitamina D.

^b Asociado a alcoholismo crónico; reponer siempre tiamina antes que los hidratos de carbono en alcoholícos, con el fin de evitar desencadenar un déficit agudo de tiamina.

^c Asociado a malnutrición proteicocalórica.

una dieta diluida a la mitad a un flujo de 25-50 mL/h. A medida que se tolera, se puede ir aumentando hasta la concentración normal para lograr el objetivo energético. Los mayores riesgos de la alimentación por sonda son la aspiración, diarrea, desequilibrio electrolítico, resistencia a la warfarina, sinusitis y esofagitis.

Nutrición parenteral

Los componentes de la nutrición parenteral son líquidos adecuados (35 mL/kg de peso corporal en los adultos, más cualquier pérdida anormal), la energía procedente de la glucosa, proteínas y soluciones de lípidos; los nutrientes esenciales en enfermos muy graves, como la glutamina, los nucleótidos y los productos del metabolismo de la metionina; vitaminas y minerales. Los riesgos de la nutrición parenteral comprenden las complicaciones mecánicas de la inserción del catéter de infusión, la sepsis por catéter, sobrecarga de líquidos, hiperglucemias, hipofosfatemia, hipopotasemia, desequilibrio acidobásico y electrolítico, colestasis, osteopatía metabólica y déficit de micronutrientes.

En todos los pacientes que reciben nutrición suplementaria, sea enteral o parenteral, se deben controlar los siguientes parámetros:

- Equilibrio hídrico (peso, entradas y salidas).
- Glucosa, electrolitos, BUN (diarios hasta que estén estables, después 2 veces por semana).
 - Creatinina sérica, albúmina, fósforo, calcio, magnesio, Hb/Hto, recuento leucocitario (inicial y después 2 × semana).
 - INR (inicial y después semanal).
 - Pruebas de micronutrientes según estén indicadas.

Déficit específicos de micronutrientes

En el cuadro 4-1 se esbozan los tratamientos apropiados de las carencias de micronutrientes.

Para más detalles, véase Russell RM: Deficiencias y excesos de vitaminas y oligoelementos, cap. 61, y Howard L: Nutrición enteral y parenteral, cap. 63, en Harrison PMI 16.^a

TRATAMIENTO TRANSFUSIONAL Y DE AFÉRESIS

TRANSFUSIONES

Transfusión de sangre completa

Indicada cuando la pérdida de sangre es suficiente como para producir hipovolemia; la sangre completa proporciona tanto capacidad de transporte de oxígeno como expansión de volumen. En la pérdida aguda de sangre, el hematocrito puede no reflejar con precisión la magnitud de la pérdida sanguínea durante 48 horas, hasta que se producen los desplazamientos de líquidos entre los compartimientos corporales.

Transfusión de hematíes

Indicada en caso de anemia sintomática refractaria al tratamiento específico o que requiere una corrección urgente. Las transfusiones de concentrados de hematíes pueden estar indicadas en pacientes sintomáticos con enfermedad cardiovascular o pulmonar cuando la Hb está entre 70 y 90 g/L (7 y 9 g/dL). La transfusión es casi siempre necesaria cuando la Hb <70 g/L (<7 g/dL). Una unidad de concentrado de hematíes eleva la Hb alrededor de 10 g/L (1 g/dL). Cuando se emplea sangre fraccionada en lugar de sangre completa en una situación de hemorragia aguda, una relación de concentrado de hematíes, plasma fresco congelado y plaquetas, en una proporción aproximada de 3:1:10 unidades, sustituye adecuadamente a la sangre completa. La eliminación de los leucocitos disminuye el riesgo de aloinmunización y de transmisión del CMV. El lavado y eliminación del plasma del donante disminuye el riesgo de reacciones alérgicas. La irradiación evita la enfermedad de injerto contra huésped en receptores inmunodeprimidos al destruir los linfocitos alorreactivos del donante. Evitar los donantes genéticamente relacionados.

Otras indicaciones 1) *Tratamiento hipertransfusional* con el fin de bloquear la producción de células defectuosas: p. ej., talasemia, drepanocitosis; 2) *exanguinotransfusión*: enfermedad hemolítica del recién nacido, crisis de falciformación en la drepanocitosis; y 3) *receptores de trasplantes*: reduce el rechazo de los trasplantes de riñón de cadáveres.

Complicaciones (Véase cuadro 5-1) 1) *Reacción transfusional*: inmediata o retardada, se observa en 1-4 de cada 100 transfusiones; los pacientes con déficit de IgA presentan un riesgo especial de reacciones graves; 2) *infección*: bacteriana (rara); hepatitis C, en 1 de cada 1 600 000 transfusiones; transmisión del VIH, en 1 de cada 1 960 000; 3) *sobrecarga circulatoria*; 4) *sobrecarga de hierro*: cada unidad contiene 200-250 mg de hierro; puede desarrollarse hemocromatosis después de recibir 100 U de hematíes (menos en niños), en ausencia de pérdidas hemáticas; está indicado el tratamiento quelante con desferroxamina; 5) *enfermedad de injerto contra huésped*; 6) *aloinmunización*.

Autotransfusión

Se utiliza la propia sangre almacenada del paciente; se evitan los peligros de la sangre de donantes; también es útil en pacientes con múltiples anticuerpos eritrocitarios. El ritmo de la donación autóloga se puede acelerar empleando eritropoyetina (50-150 U/kg SC tres veces por semana) si las reservas de hierro son normales.

Transfusión de plaquetas

Las transfusiones profilácticas se suelen reservar para los recuentos de plaquetas <10 000/ μ L (<20 000/ μ L en el caso de la leucemia aguda). Una unidad ele-

Cuadro 5-1**Riesgos de complicaciones por la transfusión**

	Frecuencia, episodios: unidades
Reacciones	
Febril (FNHTR)	1-4:100
Alérgica	1-4:100
Hemolítica retardada	1:1000
TRALI	1:5000
Hemolítica aguda	1:12 000
Hemolítica mortal	1:100 000
Anafiláctica	1:150 000
Infecciones ^a	
Hepatitis B	1:63 000
Hepatitis C	1:1 600 000
VIH-1 1:1	960 000
VIH-2 Ning	ún caso publicado
HTLV-I y II	1:641 000
Malaria 1:4	000 000
Otras complicaciones	
Alosensibilización frente a los hematíes	1:100
Alosensibilización HLA	1:10
Enfermedad injerto contra huésped	Infrecuente

^a Los agentes infecciosos asociados raramente a transfusión, con asociación teóricamente posible a la misma o de riesgo desconocido son: virus de la hepatitis A, parvovirus B-19, *Babesia microti* (babesiosis), *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas), *Treponema pallidum*, herpesvirus-8 humano y virus de la hepatitis G.

Nota: FNHTR, reacción transfusional febril no hemolítica; TRALI, lesión pulmonar aguda por transfusión; HTLV, virus linfotrópico de linfocitos T del ser humano.

va el recuento en unas $10\,000/\mu\text{L}$ si no existen anticuerpos antiplaquetarios como consecuencia de transfusiones previas. La eficacia se evalúa mediante recuentos de plaquetas 1 hora y 24 horas después de la transfusión. En los pacientes con aloanticuerpos antiplaquetarios pueden ser necesarias transfusiones de plaquetas HLA-compatibles de un único donante.

Transfusión de componentes del plasma

El plasma fresco congelado es una fuente de factores de coagulación, fibrinógeno, antitrombina, y proteínas C y S. Se emplea para corregir los déficit de factores de coagulación, revertir rápidamente los efectos de la warfarina y tratar la púrpura trombocitopénica trombótica. El crioprecipitado es una fuente de fibrinógeno, factor VIII y factor von Willebrand; puede emplearse cuando no se dispone de factor VIII recombinante o de concentrados de factor VIII.

HEMAFÉRESIS TERAPÉUTICA

La *hemaféresis* es la eliminación de un componente celular o plasmático de la sangre; el procedimiento específico recibe el nombre de la fracción sanguínea eliminada.

Leucoféresis

Eliminación de leucocitos; utilizada casi siempre en la leucemia aguda, sobre todo en la leucemia mieloide aguda, en aquellos casos complicados por una elevación marcada ($>100\,000/\mu\text{L}$) del recuento de blastos periféricos, a fin de reducir el riesgo de leucostasis (episodios vasooclusivos mediados por blastos y causantes de infartos o hemorragias pulmonares o del SNC). La leucoféresis se emplea cada vez más para recolectar células madre hematopoyéticas de la san-

20 SECCIÓN 1 Cuidados del paciente hospitalizado

gre periférica en pacientes con cáncer; estas células se emplean después para la reconstitución hematopoyética después de la quimioterapia en dosis elevadas.

Tromboférésis

Utilizada en algunos pacientes con trombocitosis asociada a trastornos mieloproliferativos con complicaciones hemorrágicas, trombóticas o de ambos tipos. En general se emplean antes otros tratamientos. También se utiliza para aumentar el rendimiento de plaquetas de la sangre de donantes.

Plasmaférésis

Indicaciones 1) *Estados de hiperviscosidad* (p. ej., macroglobulinemia de Waldenström); 2) *púrpura trombótica trombocitopénica*; y 3) *trastornos por inmunocomplejos y autoanticuerpos*, p. ej., síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis rápidamente progresiva, miastenia grave; posiblemente, Guillain-Barré, SLE, púrpura trombocitopénica idiopática; 4) enfermedad por crioaglutininas, crioglobulinemia.

Para más detalles, véase Dzieczkowski JS y Anderson KC: Biología y empleo terapéutico de las transfusiones, cap. 99, en Harrison PMI 16.^a.

6

PRINCIPIOS DE MEDICINA INTENSIVA

Enfoque del enfermo crítico

La atención inicial con frecuencia supone medidas de reanimación de pacientes que están en situación extrema de deterioro fisiológico empleando técnicas cruentas (ventilación mecánica, terapia sustitutiva renal) con el fin de sostener el funcionamiento de órganos al borde del fracaso. El éxito del desenlace depende con frecuencia de un enfoque agresivo del tratamiento, con una sensación de urgencia respecto a la intervención. La asignación de los recursos y la evaluación de la calidad de los cuidados puede facilitarse mediante el empleo de escalas de gravedad de la enfermedad. La más frecuentemente empleada en los Estados Unidos es APACHE II. Esta puntuación deriva de la circunstancia del ingreso en la unidad de cuidados intensivos (ICU) (cuidados postoperatorios de cirugía programada, no quirúrgico, cirugía de urgencia), una puntuación de la salud crónica, y los peores valores de 12 variables fisiológicas registradas en las primeras 24 horas de cuidados intensivos. La puntuación APACHE no debe emplearse para la toma de decisiones clínicas en pacientes concretos.

Choque (Véase cap. 14)

No se define por la medida de la presión arterial sino por la presencia de hipoperfusión multisistémica de órganos diana. El enfoque del paciente en choque se esboza en la figura 14-1.

Soprote de ventilación mecánica

Durante la reanimación inicial se deben respetar los principios del soporte vital cardíaco avanzado. Cualquier compromiso de la respiración debe inducir a va-

lorar la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica. Esta puede disminuir el trabajo respiratorio, mejorar la oxigenación arterial, el aporte de oxígeno a los tejidos, y reducir la acidosis. Es frecuente el descenso de la presión arterial después de la instauración de la ventilación mecánica, y se debe a una disminución del retorno venoso por la presión intratorácica positiva, disminución de la producción endógena de catecolaminas, y la administración simultánea de sedantes. Esta hipotensión a menudo responde parcialmente a la administración de volumen.

Fracaso respiratorio

Se observan cuatro tipos comunes de fracaso respiratorio, reflejo de diferentes alteraciones fisiopatológicas.

Tipo I o fracaso respiratorio hipoxémico agudo. Se debe a la inundación de los alvéolos por edema (cardíaco o no cardíaco), neumonía o hemorragia. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (véase cap. 12) describe una lesión pulmonar difusa con edema de espacio aéreo, hipoxemia severa (cociente entre la P_{O_2} arterial y la concentración inspiratoria de oxígeno $P_{aO_2}/FI_{O_2} < 200$). Entre sus causas figuran la sepsis, pancreatitis, aspiración de contenido gástrico, transfusiones múltiples. La estrategia actual de ventilación requiere el empleo de volúmenes corrientes bajos (4-6 mL/kg de peso ideal) con el fin de evitar la lesión pulmonar inducida por el respirador.

Fracaso respiratorio tipo II Este patrón refleja la hipoventilación alveolar y la incapacidad de eliminar CO_2 debidas a:

- Alteración del impulso respiratorio central (p. ej., ingestión de fármacos o drogas, lesión del tronco encefálico, hipotiroidismo).
- Alteración de la fuerza de los músculos respiratorios (p. ej., miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré, miopatía).
- Aumento de la carga sobre sistema respiratorio (p. ej., resistencias como broncoespasmo u obstrucción de las vías aéreas superiores, disminución de la distensibilidad de la pared torácica debido a neumotórax o derrame pleural, o aumento de las necesidades de ventilación por aumento del espacio muerto como consecuencia de embolia pulmonar o acidosis).

Trate la causa subyacente y proporcione soporte mecánico ventilando con mascarilla o con intubación endotraqueal.

Fracaso respiratorio de tipo III Es consecuencia de atelectasia, frecuente en el postoperatorio. Su tratamiento requiere la respiración profunda y a veces ventilación con mascarilla.

Fracaso respiratorio tipo IV Se ve como consecuencia de la hipoperfusión de los músculos respiratorios en el choque o en el edema pulmonar cardiogénico. Necesita ventilación mecánica.



TRATAMIENTO

Cuidados del paciente con ventilación mecánica. Muchos pacientes que reciben ventilación mecánica necesitan alivio del dolor y ansiolíticos. Menos frecuentemente se precisan bloqueantes neuromusculares para facilitar la ventilación cuando la falta de sincronía es extrema y no se puede corregir manipulando los parámetros del respirador.

Destete de la ventilación mecánica. La revisión diaria de los pacientes estables en ventilación mecánica facilita la identificación de aquellos pacientes que están preparados para ser liberados del respirador. El índice de respiración superficial rápida (o f/Vt, frecuencia respiratoria en respiracio-

22 SECCIÓN 1 Cuidados del paciente hospitalizado

nes/minuto dividida por el volumen corriente en litros durante un breve período de respiración espontánea), puede predecir si el destete es factible. Un $f/\dot{V} < 105$ debe inducir a realizar una prueba de respiración espontánea de hasta 2 horas sin soporte de presión positiva teleespiratoria (PEEP) o con un nivel mínimo ($5 \text{ cm H}_2\text{O}$). Si no existe taquipnea, taquicardia, hipotensión o hipoxia, se suele realizar un intento de extubación.

Fracaso multiorgánico

Se define como disfunción o fracaso de dos o más órganos en pacientes con enfermedad crítica. Una consecuencia frecuente de la respuesta inflamatoria sistémica (p. ej., sepsis, pancreatitis). Puede causar anomalías hepáticas, renales, pulmonares o hematológicas.

Monitorización en la unidad de cuidados intensivos

En los enfermos críticos, es fundamental una vigilancia estrecha y con frecuencia continua de las funciones vitales. Además de la pulsioximetría, un análisis frecuente de la gasometría arterial puede revelar la aparición de alteraciones acidobásicas. Los respiradores modernos poseen alarmas sofisticadas que avisan de necesidades excesivas de presión, ventilación insuficiente o ventilación excesiva. La monitorización de la presión intraarterial y, en ocasiones, las mediciones de la presión arterial pulmonar pueden revelar variaciones del gasto cardíaco o del aporte de oxígeno.

Prevención de complicaciones

Los enfermos críticos son propensos a cierto número de complicaciones, entre las que se encuentran las siguientes:

- Anemia: suele ser debida a inflamación y a menudo a pérdida sanguínea iatrogénica.
- Trombosis venosa: es posible que ocurra a pesar de la profilaxis estándar con heparina y puede aparecer en las localizaciones de catéteres venosos centrales.
- Hemorragia digestiva: más frecuente en pacientes con diатesis hemorrágicas o insuficiencia respiratoria, haciendo necesaria la neutralización del ácido en este tipo de enfermos.
- Insuficiencia renal: una tendencia exacerbada por los medicamentos nefrotóxicos y los estudios con contraste.

La evidencia sugiere que un control estricto de la glucosa [glucosa < 6.1 mmol/L (<110 mg/dL)] mejora la mortalidad de los enfermos críticos.

Limitación o retirada de los cuidados

El progreso tecnológico ha creado una situación en la que es posible mantener a muchos pacientes en la ICU con escasa o nula posibilidad de recuperación. Los pacientes, las familias y los cuidadores reconocen cada vez más la validez ética de suspender los cuidados cuando el paciente o la persona capaz de tomar la decisión en su nombre determinan que los objetivos del paciente respecto sus cuidados ya no son alcanzables dada la situación clínica, evaluada por quienes lo atienden.

Para más detalles, véase Kress JP, Hall PP: Principios de la atención de enfermos en estado crítico, cap. 249, en Harrison PMI 16.^a.

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

Definición y clasificación

- Se define como un fracaso del intercambio gaseoso debido a la función inadecuada de uno o más de los componentes esenciales del sistema respiratorio.
- Se clasifica como hipoxémica ($\text{Pa}_{\text{O}_2} < 60 \text{ mmHg}$), hipercápnica ($\text{Pa}_{\text{CO}_2} > 45 \text{ mmHg}$) o global.
- También se clasifica según su velocidad de instauración: la *insuficiencia respiratoria aguda* refleja un deterioro catastrófico repentino, la *insuficiencia respiratoria crónica* es expresión de una insuficiencia respiratoria de larga evolución, y la *insuficiencia respiratoria aguda sobre crónica* refleja un deterioro agudo en un paciente con insuficiencia respiratoria crónica, en general debida a enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Fisiopatología

El fracaso respiratorio aparece cuando falla uno o más componentes del sistema respiratorio.

- Los trastornos por el fallo del sistema de control central pueden concebirse como una *disfunción del controlador*, o apnea central.
- El fracaso de la bomba respiratoria—el diafragma y los músculos intercostales que mueven la pared torácica—recibe el nombre de *disfunción de bomba*.
- La insuficiencia respiratoria atribuible a estrechamiento, colapso, espasmo o taponamiento de las vías aéreas grandes o pequeñas puede denominarse *disfunción del sistema de las vías aéreas*.
- Se puede considerar que el fracaso respiratorio causado por el colapso la inundación o la lesión de la red alveolar es una *disfunción de la red alveolar*.
- La enfermedad que aparece como consecuencia de la obstrucción, inflamación o hipertrofia de los vasos capilares pulmonares puede denominarse *disfunción vascular pulmonar*.

Diversos procesos afectarán a más de uno de estos componentes del aparato respiratorio, pero la valoración de cada compartimento puede proporcionar el fundamento del diagnóstico diferencial.

Valoración clínica

La inspección inicial debe evaluar la permeabilidad de las vías aéreas superiores y la existencia de signos de dificultad respiratoria como aleteo nasal, retracción intercostal, diaforesis, así como el nivel de conciencia. El uso de los músculos esternocleidomastoideos y el pulso paradójico en un paciente con sibilancias sugiere un asma grave. Los ruidos respiratorios asimétricos pueden indicar un neumotórax, atelectasia o neumonía. La oximetría permite la valoración rápida de la oxigenación; sin embargo, se necesita una determinación de la gasometría arterial para determinar el nivel de CO_2 y la situación acidobásica. Debido al potencial de deterioro rápido y posiblemente mortal, puede ser preciso iniciar el tratamiento sin un diagnóstico definitivo.

- Los antecedentes farmacológicos y la ausencia de taquipnea (frecuencia respiratoria < 12 respiraciones/minuto) en un paciente con hipercapnia y alteración del nivel de conciencia sugieren disfunción del controlador.
- El movimiento paradójico abdominal en decúbito supino (parálisis diafragmática), la debilidad de la musculatura periférica y la disminución de la generación de presión máxima inspiratoria apuntan a una disfunción de bomba.

24 SECCIÓN 1 Cuidados del paciente hospitalizado

- El estridor sugiere disfunción de las vías respiratorias superiores, y las sibilancias la de las vías respiratorias inferiores. En los pacientes sometidos a ventilación mecánica se puede deducir la presencia de obstrucción mediante la inspección de la curva flujo:tiempo tal y como la muestra la mayoría de los respiradores actuales. La auto-PEEP (presión teleespiratoria positiva), un signo de retraso del vaciamiento de los pulmones en los pacientes sometidos a ventilación mecánica, constituye otro signo de obstrucción.
- La disfunción del compartimento alveolar es evidente cuando existen signos de consolidación a la auscultación, con soplo tubárico y matidez. Dado que la inundación de los alvéolos provoca un aumento efectivo de la rigidez del pulmón, la distensibilidad respiratoria, medida en el respirador [\dot{V}_t /(presión de meta teleinspiratoria-PEEP)], está disminuida a <30 mL/cm de agua.
- La presencia de signos de insuficiencia cardíaca derecha en la exploración ($\uparrow P_2$, \uparrow presión venosa yugular, latido de ventrículo derecho) es igualmente un reflejo indirecto de la disfunción vascular pulmonar.



TRATAMIENTO

- La prioridad inicial debe ser siempre establecer una oxigenación adecuada. Cuando coexisten hipercapnia y acidosis, se debe considerar seriamente la ventilación mecánica.
- Siempre se debe prestar atención a establecer la permeabilidad de la vía aérea, incluso si existe otra causa de fracaso respiratorio. Esto puede suponer la retirada de un cuerpo extraño, aspirar, o simplemente elevar la mandíbula.
- Cuando existe fracaso respiratorio por disfunción alveolar, el aumento del volumen teleespiratorio mediante PEEP extrínseca puede mejorar sustancialmente la oxigenación arterial.

Para más detalles, véase Lilly C, Ingenito EP, Shapiro SD: Insuficiencia respiratoria, cap. 250, en Harrison PMI 16.^a.

8

EL DOLOR Y SU TRATAMIENTO

El dolor es el síntoma más frecuente de las enfermedades. Su tratamiento depende de que se descubra su causa y de que puedan aliviarse los factores que lo desencadenan y lo potencian.

Organización de las vías del dolor (Véase Harrison PMI 16.^a, figs. 11-1 y 11-4.)

Los estímulos sensitivos (nociceptivos) que producen el dolor en la piel y las vísceras activan las terminaciones de las neuronas aferentes primarias, que hacen sinapsis con neuronas de segundo orden situadas en la médula o el bulbo raquídeo. Estas fibras se cruzan al lado opuesto y ascienden hasta el tálamo, desde donde se proyectan a la corteza somatosensitiva cerebral. Neuronas ascendentes paralelas conectan con los núcleos del tronco del encéfalo y los núcleos ventrocaudal y medial del tálamo. Estas vías paralelas se proyectan al sis-

tema límbico y son el sustrato del aspecto emocional del dolor. La transmisión del dolor está regulada en las astas posteriores de la médula por medio de vías bulboespinales descendentes que contienen serotonina, noradrenalina y diversos neuropeptidos.

Los agentes que alteran la percepción de las sensaciones dolorosas pueden actuar disminuyendo la inflamación tisular (glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas), interfiriendo en la transmisión del dolor (narcóticos) o potenciando la modulación descendente del dolor (narcóticos y antidepresivos). Los anticonvulsivos (gabapentina, carbamazepina) pueden ser eficaces contra las sensaciones dolorosas anormales provocadas por lesiones de los nervios periféricos.

Evaluación

El dolor puede ser somático (piel, articulaciones, músculos) visceral o de origen neuropático (lesiones de los nervios, de las vías de la médula espinal o del talamo). Sus características se resumen en el cuadro 8-1.

Los síntomas y signos sensitivos del dolor neuropático se describen según las siguientes definiciones: *neuralgia*: dolor en la distribución de un solo nervio, como en la neuralgia del trigémino; *disestesia*: sensaciones espontáneas, desagradables y anormales; *hiperalgesia e hiperestesia*: respuestas exageradas a los estímulos nociceptivos o de contacto, respectivamente; *alodinia*: percepción dolorosa de los estímulos mecánicos ligeros, como cuando la vibración despierta una sensación dolorosa. La percepción disminuida del dolor se llama *hipoalgesia*, y su ausencia *analgesia*. La *causalgia* es un dolor quemante intenso y continuo, mal delimitado y acompañado de trastornos funcionales del sistema nervioso vegetativo (sudor, cambios vasculares, alteraciones de la piel y del vello: distrofia simpática), que aparece tras la lesión de un nervio periférico.

El término de *sensibilización* (véase Harrison PMI 16.^a, fig. 11-2) se refiere a una disminución en el umbral de activación de los nociceptores primarios a consecuencia de la estimulación repetida en tejidos lesionados o inflamados; los mediadores inflamatorios desempeñan una función en ello. La sensibilización contribuye a la sensibilidad dolorosa a la palpación, la irritación y la hiperalgesia (al igual que en la quemadura solar).

Cuadro 8-1

Características del dolor somático y neuropático

Dolor somático

El estímulo nociceptivo suele ser evidente

Dolor bien localizado, habitualmente

Se parece a otros dolores somáticos conocidos por el paciente

Se alivia con antiinflamatorios o analgésicos narcóticos

Dolor visceral

Se activa más frecuentemente por inflamación

Mal delimitado, suele ser referido

Se acompaña de molestias difusas, p. ej., náuseas, distensión

Se alivia con analgésicos narcóticos

Dolor neuropático

No hay estímulo nociceptivo evidente

Suele haber datos asociados de lesión del nervio, p. ej., déficit sensitivo, debilidad

Dolor inusual, distinto del dolor somático, a veces con una calidad de disparo o de descarga eléctrica

Los analgésicos narcóticos sólo lo alivian parcialmente; puede responder a antidepresivos o anticonvulsivos

26 SECCIÓN 1 Cuidados del paciente hospitalizado

El *dolor referido* (véase Harrison PMI 16.^a, fig. 11-3) se debe a la convergencia de las aferencias sensoriales procedentes de la piel y de los distintos órganos sobre las neuronas medulares que transmiten señales dolorosas al cerebro. Dada su convergencia, las aferencias procedentes de las estructuras profundas se localizan erróneamente en una región de la piel inervada por el mismo segmento medular.

RX TRATAMIENTO

Dolor somático agudo Si es moderado, suele tratarse eficazmente con analgésicos no narcóticos, por ejemplo, aspirina, paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos (cuadro 8-2). Todos inhiben la ciclooxygenasa (COX) y, excepto paracetamol, todos son antiinflamatorios, sobre todo a dosis altas. Para los dolores musculosqueléticos subagudos y la artritis resultan útiles los inhibidores selectivos de la COX-2 como el celecoxib, especialmente en pacientes con riesgo de úlcera del tracto digestivo superior o hemorragia. Para aliviar un dolor intenso suele ser preciso el empleo de analgésicos narcóticos; es necesario ajustar la dosis para lograr una analgesia eficaz.

Dolor crónico

El problema suele ser difícil de diagnosticar, y a veces los pacientes parecen sufrir trastornos emocionales. Suelen ser eficaces el estudio psicológico y las terapias conductistas, especialmente en un centro multidisciplinar para tratamiento del dolor.

Diversos factores pueden producir, perpetuar o exacerbar el dolor crónico: 1) procesos dolorosos no susceptibles de curación (p. ej., artritis, cáncer, jaquecas, neuropatía diabética); 2) factores nerviosos desencadenados por una enfermedad orgánica y que persisten después de resolverse y desaparecer la enfermedad original (p. ej., lesión de los nervios sensitivos o simpáticos); 3) trastornos psicológicos.

Se debe prestar una atención especial a la historia clínica y a la depresión. La depresión mayor es frecuente, tratable y potencialmente mortal (suicidio).

RX TRATAMIENTO

Una vez estudiado, se elaborará un plan de tratamiento explícito para el paciente, cuyos objetivos sean específicos y realistas, por ejemplo, conseguir que duerma bien por la noche, que sea capaz de salir de compras o de reincorporarse al trabajo. Puede ser necesario un método multidisciplinar integrado por medicamentos, orientación, fisioterapia, bloqueo de los nervios e incluso una intervención quirúrgica para mejorar la calidad de vida del paciente. Algunos pacientes deben ser enviados a una clínica del dolor; en otros, pueden lograrse mejorías significativas sólo con el tratamiento farmacológico. Los antidepresivos tricíclicos resultan útiles para tratar el dolor crónico de numerosas causas, como son la cefalea, la neuropatía diabética, la neuralgia postherpética, las algias faciales atípicas, la lumbalgia crónica y el dolor tras un accidente cerebrovascular. Los anticonvulsivos ayudan a los pacientes con dolor neuropático crónico y escasos o nulos datos de disfunción simpática (p. ej., neuropatía diabética, neuralgia del trigémino). La combinación del antiepileptico gabapentina y de un antidepresivo como nortriptilina puede ser eficaz en el dolor neuropático crónico.

El uso crónico de opioides es aceptado frente al dolor secundario a tumores malignos, pero es controvertido en el dolor crónico de origen no maligno. Cuando fallan otros abordajes, en estos pacientes se puede considerar la administración crónica de opioides como levorfanol, metadona, morfina de liberación sostenida o fentanilo transdérmico (cuadro 8-2).

Cuadro 8-2
Fármacos para aliviar el dolor

Nombre genérico	Dosis, mg	Intervalo	Observaciones
ANALGÉSICOS NO NARCÓTICOS: DOSIS E INTERVALOS HABITUALES			
Ácido acetilsalicílico	650 PO	cada 4 h	
Paracetamol	650 PO	cada 4 h	Hay preparados con cubierta entérica
Ibuprofeno	400 PO	cada 4-6 h	Efectos secundarios poco frecuentes
Naproxeno	250-500 VO	cada 12 h	Se vende sin receta
Fenoprofeno	200 PO	cada 4-6 h	Los efectos tardíos pueden deberse a su semivida prolongada
Indometacina	25-50 PO	cada 8 h	Contraindicado en insuficiencia renal
Ketorolaco	15-60 IM	cada 4-6 h	Efectos secundarios digestivos frecuentes
Celecoxib	100-200 PO	cada 12-24 h	Existen preparados por vía parenteral (IM) Útil para el tratamiento de la artritis
Nombre genérico	Dosis por vía parenteral, mg	Dosis PO, mg	Observaciones
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS: DOSIS E INTERVALOS HABITUALES			
Codeína	30-60 cada 4 h	30-60 cada 4 h	Náuseas frecuentes
Oxicodona	—	5-10 cada 4-6 h	Suele prepararse con paracetamol o aspirina
Morfina	10 cada 4 h	60 cada 4 h	—
Morfina de liberación sostenida	—	30-200, cada 6-8 h	Preparado oral de liberación lenta
Hidromorfona	1-2 cada 4 h	2-4 cada 4 h	Acción más breve que el sulfato de morfina
Levorfanol	2 cada 6-8 h	4 cada 6-8 h	Acción más duradera que el sulfato de morfina; se absorbe bien por PO
Metadona	10 cada 6-8 h	20 cada 6-8 h	Sedación tardía debida a su semivida prolongada

28 SECCIÓN 1 Cuidados del paciente hospitalizado

Cuadro 8-2 (Continuación)

Fármacos para aliviar el dolor

Nombre genérico	Dosis por vía parenteral, mg	Dosis PO, mg	Observaciones
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS: DOSIS E INTERVALOS HABITUALES			
Meperidina (petidina)	75-100 cada 3-4 h	300 cada 4 h	Se absorbe mal PO; normeperidina es un metabolito tóxico
Butorfanol	—	1-2 cada 4 h	Pulverización intranasal
Fentanilo 25-100	—	—	72 h Parche transdérmico
Tramadol	—	50-100 cada 4-6 h	Acción mixta opioidéica y adrenérgica
ANTIDEPRESIVOS^a			
Nombre genérico	Bloqueo de la captación 5-HT NA	Potencia sedante	Potencia anticolinérgico
Doxepina	++	+	Intensa
Amitriptilina	++++	++	Intensa
Imipramina	++++	++	Moderada
Nortriptilina	+++	++	Moderada
Desipramina	+++	++++	Ligera
Venlafaxina	+++	+	Ligera
Nombre genérico	Dosis PO, mg	Intervalo	Nombre genérico
Fenitoína	300	diaría, al acostarse cada 6 h cada 12 h	Clonazepam Mexiletina Gabapentina ^b
Carbamazepina	200-300		
Oxcarbazaina	300		
			Dosis PO, mg
			Intervalo

^a Los antidepresivos, anticonvulsivos y antiarrítmicos no han sido aprobados por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del dolor.

^b Gabapentina ha sido aprobada por la FDA frente a la neuralgia postherpética, a una dosis de 1800 mg/día.
Nota: 5-HT, serotonina; NA, noradrenalina.

Para más detalles, véase Fields HL, Martin JB: Dolor: fisiopatología y tratamiento, cap. 11, en Harrison PMI 16.^a.

9

PROCEDIMIENTOS REALIZADOS CON FRECUENCIA POR INTERNISTAS

Los internistas ejecutan una extensa variedad de procedimientos médicos, aunque las prácticas varían mucho según los centros y la especialidad. Las internistas, los enfermeros y otros profesionales auxiliares de la salud realizan punciones venosas para la realización de análisis, punciones arteriales para gasometría, intubación endotraqueal y sigmoidoscopia flexible, y colocan vías IV, sondas nasogástricas (NG) y sondas urinarias. Estos procedimientos no se tratan aquí, pero requieren destreza y práctica para minimizar las molestias al paciente y las posibles complicaciones. En este capítulo revisamos los procedimientos diagnósticos y terapéuticos más invasores que realizan los internistas: toracocentesis, punción lumbar y paracentesis. Los especialistas realizan muchos otros procedimientos que requieren adiestramiento y certificación adicional, entre los que se encuentran los siguientes:

- Alergia: pruebas cutáneas, rinoscopia.
- Cardiología: prueba de esfuerzo, ecocardiogramas, cateterismo cardíaco, angioplastia, implantación de *stent*, marcapasos, estudios electrofisiológicos y ablación, desfibriladores implantables, cardioversión.
- Endocrinología: biopsia de tiroides, pruebas hormonales dinámicas, densitometría ósea.
- Gastroenterología: endoscopia digestiva alta y baja, manometría esofágica, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, implantación de endoprótesis, ecografía endoscópica, biopsia hepática.
- Hematología/oncología: biopsia de médula ósea, trasplante de células madre, biopsia ganglionar, plasmaférésis.
- Neumología: intubación y manejo del respirador, broncoscopia.
- Nefrología: biopsia renal, diálisis.
- Reumatología: artrocentesis.

La ecografía, tomografía computarizada (CT) y la imagen por resonancia magnética (MRI) se utilizan cada vez más para dirigir los procedimientos cruentos, y los endoscopios flexibles de fibraóptica están extendiendo el alcance al interior del cuerpo. En la mayor parte de los procedimientos médicos invasores, incluidos los que se revisan a continuación, se debería obtener consentimiento informado por escrito antes de iniciarlos.

TORACOCENTESIS

El drenaje del espacio pleural se puede realizar junto a la cama del enfermo. Las indicaciones para este procedimiento comprenden la valoración diagnóstica del líquido pleural, la extracción de líquido para obtener alivio sintomático, y la instilación de agentes esclerosantes en pacientes con derrames pleurales recidivantes, en general malignos.

30 SECCIÓN 1 Cuidados del paciente hospitalizado

PREPARACIÓN Un requisito previo para el éxito en la toracocentesis es estar familiarizado con los elementos de una bandeja de toracocentesis. Se deben obtener radiografías de tórax PA y lateral recientes con proyecciones en decúbito lateral para documentar que se trata de líquido libre. Los derrames pleurales tabicados deben ser localizados mediante ecografía o CT antes de su evacuación.

TÉCNICA Para acceder al líquido pleural se prefiere un abordaje posterior. Una colocación cómoda tanto del paciente como del médico es clave para el éxito. El paciente debe estar sentado en el borde de la cama echado hacia delante con los brazos en abducción sobre una almohada o un soporte. Es frecuente que los pacientes sometidos a toracocentesis tengan disnea severa y es importante evaluar si pueden mantener esa postura durante al menos 1-0 minutos. El lugar de acceso de la toracocentesis se basa en la exploración física y los hallazgos radiográficos. Para determinar la extensión del derrame pleural se utiliza la matidez a la percusión, y el lugar de punción ha de ser el primer o segundo espacio intercostal más alto de esta zona. Se penetra por la cara superior de la costilla, evitando así el nervio, la arteria y la vena intercostales, que discurren situándose la cara inferior de la costilla.

Se debe marcar con un rotulador el punto de entrada para dirigir la toracocentesis. A continuación se realiza una preparación y se colocan paños estériles, manteniendo en todo momento una técnica aséptica. Para anestesiar la piel se emplea una aguja de calibre fino y una de calibre mayor para anestesiar hasta la cara superior de la costilla. Después se debe dirigir la aguja sobre el borde superior de la costilla, con el fin de anestesiar la pleura parietal. Se debería penetrar en el espacio pleural con la aguja de anestesia, a la vez que se emplean cantidades generosas de lidocaína.

A continuación se debe emplear, para atravesar la piel, una aguja de toracocentesis conectada a una jeringa. Esta aguja debe introducirse hasta la cara superior de la costilla. A la vez que se mantiene una presión negativa suave, se debe avanzar lentamente hasta el interior del espacio pleural. Cuando se realiza una punción diagnóstica, basta aspirar solamente 30-50 mL de líquido y se termina el procedimiento. Cuando se realiza una toracocentesis terapéutica, se emplea una llave de tres pasos para dirigir el líquido pleural aspirado a botellas o bolsas colectoras. No se debe extraer más de un litro de líquido pleural de una vez, puesto que cantidades superiores a 1-1.5 litros pueden provocar edema pulmonar por reexpansión.

Después de recoger todas las muestras, se debe retirar la aguja de toracocentesis y ocluir el lugar de punción durante al menos un minuto.

TOMA DE MUESTRAS La valoración diagnóstica del líquido pleural depende de la situación clínica. Todas las muestras de líquido pleural se deben enviar para recuento celular y fórmula, tinción de Gram y cultivos bacterianos. Es necesario realizar también determinaciones de LDH y proteínas para diferenciar entre exudados y trasudados. Se debe determinar el pH cuando existe la posibilidad diagnóstica de un empiema. Otros estudios de líquido pleural comprenden cultivos para micobacterias y hongos, glucosa, nivel de triglicéridos, amilasa y citología.

DESPUÉS DEL PROCEDIMIENTO Se debe obtener una radiografía de tórax tras la ejecución para evaluar la existencia de un neumotórax, y se ha de advertir al paciente de que avise al médico si aparece disnea que no existía previamente.

PUNCIÓN LUMBAR

El estudio del LCR es fundamental para el diagnóstico ante una sospecha de infección meníngea, hemorragia subaracnoidea, neoplasia leptomeníngea o meningitis no infecciosa. Entre las contraindicaciones relativizadas la punción lumbar

se encuentran la infección cutánea local en la región lumbar, la sospecha de una masa en la médula espinal y la sospecha de una lesión ocupante de espacio intracraneal. Antes de realizar la punción se debe corregir cualquier diatermia hemorrágica con el fin de evitar la posible aparición de un hematoma epidural. Para realizar la punción sin riesgo se recomienda un recuento de plaquetas funcionales $> 50\,000/\mu\text{L}$ y un INR < 1.5 .

PREPARACIÓN Para el éxito de la punción es condición previa indispensable estar familiarizado con los componentes de una bandeja de punción lumbar. En los pacientes con déficit neurológicos focales o evidencia de edema de papila en la exploración física, se debe realizar CT del cráneo antes de realizar la exploración.

TÉCNICA Para asegurar el éxito es fundamental la colocación adecuada del paciente. Se pueden emplear dos posiciones diferentes: decúbito lateral o sedestación. La mayoría de las punciones sistemáticas se deben ejecutar en decúbito lateral. La sedestación puede ser preferible en pacientes obesos. En cualquiera de ambas posiciones, se alecciona al paciente a que flexione lo más posible la columna vertebral. En decúbito lateral, se indica al paciente se asuma una posición fetal con las rodillas flexionadas hacia el abdomen. En sedestación, el paciente debe doblarse sobre una mesilla puesta al borde de la cama con la cabeza descansando sobre los brazos plegados.

El lugar de acceso de la punción se sitúa por debajo del cono medular, que en la mayor parte de los adultos se extiende hasta L1-L2. Por lo tanto, pueden emplearse los espacios L3-L4 o L4-L5. Se identifica la espina ilíaca posterosuperior y se palpa la columna a ese nivel. Esto representa el espacio L3-L4, y los demás se localizan a partir de esta referencia. El punto medio del espacio situado entre las dos apófisis espinosas representa el lugar de entrada de la aguja de toracocentesis. Es necesario marcar este punto con un rotulado para dirigir la punción. Despues se realiza la preparación de la piel, se colocan paños con técnica estéril y el operador mantiene una técnica aséptica durante todo el procedimiento. A continuación se emplea una aguja de pequeño calibre para anestesiar la piel y el tejido subcutáneo. La aguja de punción debe penetrar perpendicular a la piel en la línea media y se debe hacer avanzar lentamente. Es necesario retirar con frecuencia el fiador mientras se va avanzando. Cuando la hoja penetra en el espacio subaracnoideo, a veces es posible notar una sensación de que «cede». Cuando se toca hueso, es necesario retirar la aguja hasta inmediatamente por debajo de la piel y reorientarla en dirección más caudal. Una vez que comienza a fluir el LCR, se mide la presión de apertura. Ésta se debe determinar en decúbito lateral y el paciente debe ser desplazado a esta posición cuando el procedimiento se inició en sedestación. Una vez medida la presión de apertura, se debe recoger el líquido en una serie de tubos de toma de muestras para la realización de diversas pruebas. Como mínimo, se deben recoger de 10 a 15 mL de LCR en los distintos tubos.

Una vez obtenido el líquido necesario, se restituye el fiador y se retira la aguja de punción.

RECOGIDA DE MUESTRAS La valoración diagnóstica del LCR se basa en la situación clínica. En general, siempre se debe remitir LCR para recuento celular con fórmula, determinación de proteínas, glucosa y cultivos bacterianos. Otros estudios especializados que se pueden obtener en el LCR son cultivos de virus, cultivos de hongos y micobacterias, VDRL, antígeno criptocócico, bandas oligoclonales y citología.

DESPUÉS DEL PROCEDIMIENTO Para minimizar la cefalea pospunción, es necesario aleccionar al paciente a que permanezca en decúbito supino durante al menos tres horas. Si a pesar de todo se desarrolla cefalea, suelen resul-

32 SECCIÓN 1 Cuidados del paciente hospitalizado

tar útiles el reposo en cama, hidratación y analgésicos por vía oral. En caso de que aparezca una cefalea pospunción refractaria, es posible que el paciente tenga una fistula persistente de LCR. En ese caso, valorar la posibilidad de consultar a un anestesiólogo para la colocación de un parche de sangre.

PARACENTESIS

La extracción y el análisis del líquido ascítico resulta valiosa para evaluar pacientes con ascitis de nueva aparición o de causa desconocida. También constituye un requisito en pacientes con ascitis conocida que experimentan una descompensación de su situación clínica. Entre las contraindicaciones relativas a la paracentesis se encuentran la diátesis hemorrágica, los antecedentes de cirugía abdominal, la distensión intestinal o que se trate de una ascitis tabicada conocida.

PREPARACIÓN Antes de llevar a cabo una paracentesis, se debe corregir cualquier diátesis hemorrágica grave. También es necesario aliviar la distensión intestinal colocando una sonda nasogástrica, así como vaciar la vejiga antes del procedimiento. Cuando se realiza una paracentesis de gran volumen, es necesario obtener botellas de vacío de gran tamaño y los sistemas de conexión apropiados.

TÉCNICA Una buena colocación del paciente mejora mucho la facilidad de ejecución de la punción. Se debe aleccionar al paciente a que se coloque en decúbito supino elevando 45° la cabecera de la cama. Esta posición debe mantenerse durante quince minutos aproximadamente, con el fin de permitir que el líquido ascítico se acumule en la parte baja del abdomen.

El lugar preferido de penetración en la paracentesis es una punción en la línea media a mitad de camino entre la síntesis del pubis y el ombligo; esto coincide con la localización de la línea alba, relativamente avascular. Es necesario evitar la punción en la línea media cuando existe una cicatriz de laparotomía media, pues ha podido producirse neovascularización. Localizaciones alternativas son las fosas ilíacas derecha e izquierda, en posición lateral al recto abdominal, pero es necesario tener precaución para evitar vasos sanguíneos colaterales que han podido desarrollarse en los pacientes con hipertensión portal.

Se prepara la piel y se colocan apósitos con técnica estéril. La piel, el tejido subcutáneo y la pared abdominal hasta el peritoneo se infiltran con anestésico. A continuación se introduce en la línea media, perpendicular a la piel, la aguja de paracentesis unida a una jeringa. Con el fin de evitar una fuga de líquido ascítico, a veces puede resultar útil una inyección en bayonetra. Después de atravesar la piel, la aguja se inserta 1-2 cm antes de seguir avanzando. A continuación se avanza con la aguja a la vez que se realiza aspiración continua. Una vez perforado el peritoneo, será perceptible cómo la aguja cede. El líquido debe fluir libremente al interior de la jeringa poco tiempo después. En una paracentesis diagnóstica, es adecuado extraer 50 mL de líquido ascítico. En una paracentesis evacuadora, se suele emplear el drenaje directo a un recipiente de vacío de gran tamaño con las conexiones apropiadas.

Después de recoger todas las muestras, se debe retirar la aguja de paracentesis ejerciendo una presión firme sobre el lugar de punción.

RECOGIDA DE MUESTRAS El líquido ascítico debe enviarse para recuento celular con fórmula, tinción de Gram y cultivos bacterianos. También es necesario medir la albúmina del líquido ascítico para calcular el gradiente de albúmina suero-líquido ascítico. Dependiendo del contexto clínico, pueden realizarse otras determinaciones como cultivo para micobacterias, amilasa, adenosa desaminasa, triglicéridos y citología.

DESPUÉS DEL PROCEDIMIENTO Es necesario vigilar con cuidado al paciente y se le debe indicar que permanezca tumbado en la cama varias ho-

ras. Si persiste la fuga de líquido, puede resultar útil mantener el reposo en cama con vendajes compresivos en el lugar de punción. En pacientes con función hepática sometidos a paracentesis evacuadora de gran volumen, la reducción repentina del volumen intravascular puede desencadenar un síndrome hepatorenal. La administración de 25 gramos de albúmina IV después de la paracentesis evacuadora de gran volumen disminuye la incidencia del fracaso renal tras el procedimiento. Finalmente, si el análisis de líquido ascítico muestra evidencia de peritonitis bacteriana espontánea, se deben administrar lo antes posible antibióticos (que cubran las bacterias gramnegativas intestinales) y albúmina IV.

10

IMAGEN DIAGNÓSTICA EN MEDICINA INTERNA

Los clínicos disponen de una amplia gama de modalidades radiológicas que les ayudan en el diagnóstico incierto. A pesar de la introducción de modalidades de imagen muy especializadas, las pruebas radiológicas como las radiografías de tórax y la ecografía siguen desempeñando un papel vital en el enfoque diagnóstico de los pacientes. En la mayoría de los centros, se dispone de la tomografía computarizada (CT) de urgencia, que resulta valiosa en la valoración inicial de pacientes con traumatismo, accidente vascular cerebral, sospecha de hemorragia del SNC o ictus isquémico. La imagen por resonancia magnética (MRI) y las técnicas relacionadas (angiorresonancia, MRI funcional, espectroscopia por M R) proporcionan una notable resolución en muchos tejidos que incluyen el cerebro, el sistema vascular, las articulaciones y la mayoría de los órganos de gran tamaño.

Este capítulo revisará las indicaciones y utilidad de los estudios radiológicos de uso más frecuente por los internistas.

Radiografía de tórax

- Se puede realizar rápidamente y debe formar parte de la valoración estándar de los pacientes con molestias cardiopulmonares.

- Es capaz de identificar procesos que amenazan la vida como el neumotórax, la presencia de aire intraperitoneal, el edema pulmonar y el aneurisma disecante de aorta.

- La mayor parte de las veces es normal en el paciente con embolia pulmonar aguda.

- Debe repetirse a las 4-6 semanas en un paciente con un proceso neumónico con el fin de documentar la resolución del infiltrado radiográfico.

- Se utiliza junto con la exploración física para corroborar el diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva. Los hallazgos radiológicos que apoyan el diagnóstico de insuficiencia cardíaca comprenden cardiomegalia, redistribución del flujo en dirección cefálica, líneas B de Kerley y derrames pleurales.

- Se debe obtener diariamente en los pacientes intubados para comprobar la posición del tubo endotraqueal y la posibilidad de barotraumatismo.

- Ayuda a identificar la presencia de patología alveolar o de espacio aéreo. Los hallazgos radiográficos en estas enfermedades comprenden opacidades parciales no homogéneas y broncogramas aéreos.

- Ayuda a documentar que el derrame pleural no está encapsulado. Se deben obtener imágenes en decúbito con el fin de excluir la presencia de líquido pleural tabicado antes de intentar su evacuación.

34 SECCIÓN 1 Cuidados del paciente hospitalizado

Radiografía de abdomen

- Debe ser la modalidad de imagen inicial en un paciente en el que se sospecha obstrucción intestinal. Los signos de obstrucción del intestino delgado en las radiografías simples comprenden la presencia de múltiples niveles hidroáreos, la ausencia de distensión del colon, y un aspecto en «escalera» de las asas del intestino delgado.
- No se debe realizar con contraste de bario cuando se sospecha perforación intestinal, presencia de gas en la vena porta o megacolon tóxico.
- Se utiliza para evaluar el tamaño del intestino:

1. El intestino delgado normal mide < 3 cm de diámetro.
2. El calibre normal del ciego llega hasta 9 cm; el resto del intestino grueso; hasta 6 cm de diámetro.

Ecografía

- Es más sensible y específica que la CT para evaluar la presencia de litiasis biliar.
- Es capaz de identificar con facilidad el tamaño renal en un paciente con insuficiencia renal y puede excluir la presencia de hidronefrosis.
- Permite evaluar rápidamente la presencia de líquido ascítico en un paciente con traumatismo abdominal no penetrante.
- Se utiliza junto con los estudios de Doppler para evaluar la presencia de enfermedad arterial aterosclerótica.
- Se utiliza para evaluar las válvulas cardíacas y la motilidad de la pared.
- Se debe emplear para localizar el líquido pleural y ascítico tabicado antes de su evacuación.
- Puede determinar el tamaño de los nódulos tiroideos y dirigir la biopsia por aspiración con aguja fina.
- Constituye la modalidad de elección para evaluar la patología del escroto, sospechada o conocida.
- Debe ser la primera modalidad de imagen para evaluar los ovarios.

Tomografía computarizada

- La CT cerebral debe ser la primera modalidad de imagen al valorar un paciente con un posible ictus.
- Es muy sensible en el diagnóstico de la hemorragia subaracnoidea aguda, y en el contexto agudo su sensibilidad es mayor que la de la MRI.
- La CT cerebral es una prueba esencial al valorar un paciente con alteraciones del estado mental, con el fin de excluir entidades como la hemorragia intracranial, el efecto de masa, los hematomas subdurales o epidurales y la hidrocefalia.
- Es superior a la MRI en la valoración de las lesiones óseas del cráneo y la columna.
- Se debe considerar la realización de una CT del tórax al evaluar un paciente con dolor torácico para descartar entidades como la embolia de pulmón o el aneurisma disecante de aorta.
- La CT del tórax es esencial en la evaluación de los nódulos pulmonares con el fin de valorar la existencia de linfadenopatía intratorácica.
- La CT con cortes de alta resolución de los pulmones es la modalidad de imagen de elección para estudiar el intersticio pulmonar en un paciente con enfermedad pulmonar intersticial.
- Se puede emplear para estudiar la presencia de líquido pleural y pericárdico y localizar derrames tabicados.
- Se trata de una prueba esencial en pacientes con dolor abdominal no explicado para evaluar la existencia de procesos como una apendicitis, isquemia o infarto mesentérico, diverticulitis o pancreatitis.

- La CT abdominal es también la prueba de elección para evaluar la nefrolitiasis en un paciente con cólico renal.
- Constituye la prueba de elección para evaluar la presencia de un absceso en el tórax o el abdomen.
- Conjuntamente con la radiografía de abdomen, la CT forma parte de la valoración de un paciente con obstrucción intestinal y puede contribuir a identificar la causa de la misma.
- Es capaz de identificar procesos abdominales como una invaginación o volvulo en un paciente con dolor abdominal.
- Constituye la modalidad de imagen de elección para valorar el retroperitoneo.
- Debe realizarse rápidamente en un paciente con traumatismo abdominal para evaluar la presencia de hemorragia intraabdominal y la lesión de órganos abdominales.

Imagen por resonancia magnética

- Resulta más útil que la CT para valorar el infarto isquémico, demencia, lesiones ocupantes de espacio, enfermedades desmielinizantes, y la mayoría de los trastornos espinales no óseos.
- Proporciona imágenes excelentes de las grandes articulaciones, comprendida la rodilla, la cadera y el hombro.
- Puede emplearse a menudo con la CT o la angiografía para evaluar posibles aneurismas disecantes de aorta y anomalías congénitas del sistema cardiovascular.
- La MRI cardíaca se está demostrando útil para evaluar la motilidad de la pared cardíaca y la viabilidad miocárdica en la cardiopatía isquémica.
- Es preferible a la CT en el estudio de las masas suprarrenales como el feocromocitoma, y para ayudar a diferenciar masas suprarrenales benignas y malignas.

11

EVALUACIÓN MÉDICA DEL PACIENTE OPERATORIO

OBJETIVO

- Determinar la presencia de comorbilidad que aumenta la morbilidad quirúrgica.
- Reducir el riesgo y optimizar la situación del paciente.

El paciente sano Se debe realizar una anamnesis y exploración física de cribado.

- Los cuestionarios preoperatorios sencillos resultan útiles.
- Determinar la tolerancia al ejercicio y la razón de la intolerancia.
- Los análisis de rutina son de poco valor en los pacientes sanos.

EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDÍACO

Las complicaciones cardíacas son la causa más importante de morbilidad y mortalidad perioperatorias. Se puede estimar riesgo sumando el número de factores de riesgo (cuadro 11-1). Los pacientes de clase II deben ser sometidos a una valoración cardíaca incruenta (p. ej., prueba de dipiridamol-talio o ecografía de estrés con dobutamina; véase cap. 118) cuando se va realizar cirugía vascular. Los

36 SECCIÓN 1 Cuidados del paciente hospitalizado

Cuadro 11-1

Índice revisado de riesgo cardíaco

Factor	Odds ratio ajustada de complicaciones cardíacas
1. Cirugía de alto riesgo	2.8
2. Cardiopatía isquémica	2.4
3. Antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva	1.9
4. Antecedentes de enfermedad vascular cerebral	3.2
5. Tratamiento con insulina por diabetes mellitus	3.0
6. Creatinina sérica preoperatoria > 2.0 mg/dL	3.0

Clase	Número de factores	Tasa de complicaciones cardíacas, %
I	0	0.5
II	1	1.0
III	2	5.0
IV	3-6	10.0

Fuente: Adaptada de TH Lee y cols. Circulation 100:1043, 1999, con autorización.

pacientes de clase III o IV deben recibir tratamiento para disminuir el riesgo antes de la cirugía programada.

Exploración física Valorar la existencia de hipertensión incontrolada, signos de insuficiencia cardíaca congestiva (distensión venosa yugular, estertores, tercer tono cardíaco), soplos cardíacos no detectados anteriormente, soplos carotídeos: inspeccione la existencia de palidez, cianosis o malnutrición.

Pruebas de laboratorio Examine el ECG buscando evidencia de antecedentes de infarto del miocardio (ondas Q) o arritmias. Inspeccione la radiografía de tórax buscando signos de insuficiencia cardíaca (p. ej., cardiomegalia, redistribución vascular, líneas B de Kerley). La realización de pruebas adicionales está condicionada por la patología cardiovascular de base concreta y la naturaleza de la operación prevista. Véanse en la figura 11-1 los parámetros clínicos de predicción de aumento del riesgo perioperatorio de infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca o muerte y los enfoques de la valoración preoperatoria.

Cardiopatías específicas

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA Valorar aplazar las intervenciones quirúrgicas programadas hasta que hayan transcurrido 6 meses después de un infarto de miocardio. Se puede evaluar a los pacientes con cardiopatía isquémica estable siguiendo el algoritmo de la figura 11-1. En general, el riesgo quirúrgico es aceptable en pacientes con síntomas de clase I-II (p. ej., capacidad de subir un piso de escaleras llevando bolsas de la compra) y en los que los resultados de las pruebas diagnósticas no invasoras son de bajo riesgo. En los pacientes con resultados de alto riesgo o con gran limitación de la capacidad funcional, valorar la realización de coronariografía. El tratamiento preoperatorio con betabloqueantes disminuye la incidencia de eventos coronarios y debe incluirse en el tratamiento médico si no existen contraindicaciones.

INSUFICIENCIA CARDÍACA Se trata de un parámetro importante de predicción de riesgo perioperatorio. Antes de la intervención se debe optimizar el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y diuréticos, con el fin de minimizar el riesgo de congestión pulmonar o de depleción del volumen intravascular en el postoperatorio.

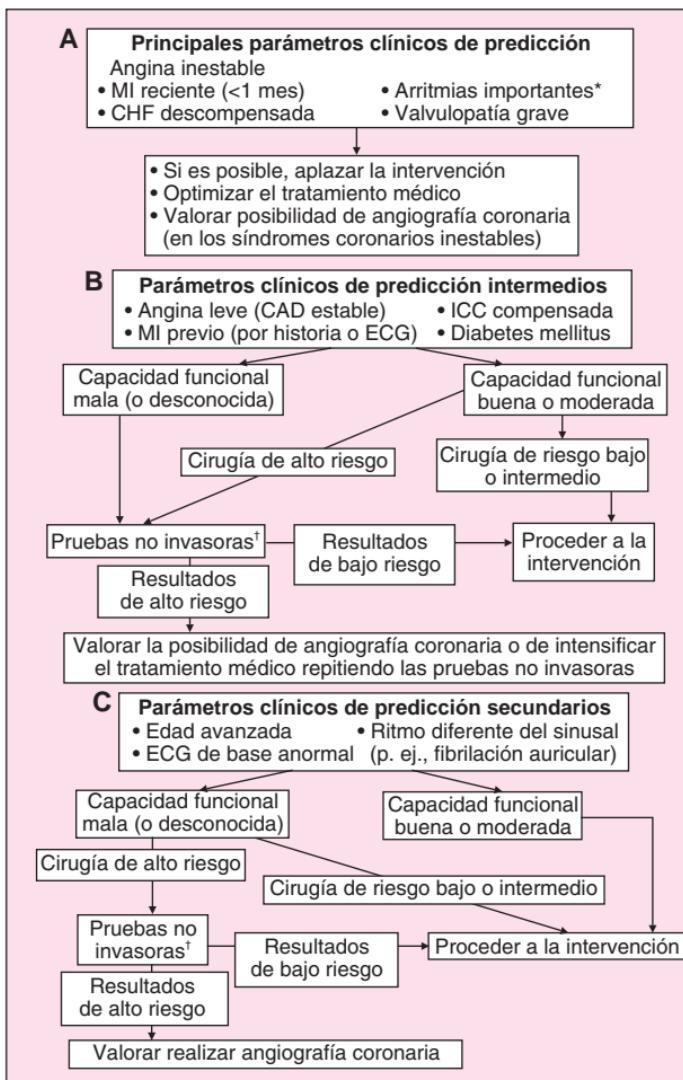


FIGURA 11-1 Enfoque de la valoración cardíaca preoperatoria. *Las arritmias importantes comprenden: 1) bloqueo AV de alto grado, 2) arritmias ventriculares sintomáticas, y 3) arritmias supraventriculares con frecuencia ventricular no controlada. [†]Se refiere a la prueba de esfuerzo (en cinta ergométrica, bicicleta o ergometría de brazos). Realizar con ecografía o gammagrafía si las alteraciones de base del ST y T impiden interpretar el ECG. Si es incapaz de hacer ejercicio, valorar la posibilidad de prueba farmacológica (p. ej., con dobutamina o adenosina) obteniendo imágenes ecográficas o gammagráficas, o bien monitorización ambulatoria del ECG, si las ondas ST-T de base son normales. CAD, cardiopatía coronaria; CHF, insuficiencia cardíaca congestiva; MI, infarto de miocardio. (Modificado de Eagle KA y cols., Circulation 93:1278, 1996, con autorización.)

ARRITMIAS A menudo son marcadores de insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica, toxicidad farmacológica (p. ej., por digital) o alteraciones metabólicas (p. ej., hipopotasemia, hipomagnesemia) de base, que deben ser identificadas y corregidas. Las indicaciones de tratamiento antiarrítmico o de marcapasos son las mismas que en situaciones no quirúrgicas (cap. 125). En particular, las extrasístoles ventriculares asintomáticas no precisan tratamiento supresor preoperatorio.

Cuadro 11-2**Factores de riesgo de complicaciones pulmonares postoperatorias**

Factores de riesgo relacionados con el paciente	Factores de riesgo relacionados con el procedimiento
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Lugar de la cirugía: Cirugía torácica Cirugía de aneurisma de aorta
Consumo de cigarrillos < 8 semanas antes de la intervención abdominal	Cirugía abdominal superior Neurocirugía Cirugía vascular periférica
Clase ASA > 2	Anestesia general
Clase de Goldman 2-4 ^a	Empleo de pancuronio
Edad > 60	Cirugía de urgencia
Situación funcional de dependencia	Intervención de > 3h
Albúmina < 3.0 g/dL	
Nitrógeno ureico sanguíneo > 30 mg/dL	
Radiografía tórax anormal	

^a Índice de riesgo cardíaco de Goldman. De las cuatro clases posibles, la clase 4 representa el máximo riesgo.

Nota: ASA, American Society of Anesthesiologists.

Fuente: Reproducido de GW Smetana: Clin Geriatr Med 19:35, 2003, con autorización de Elsevier Science.

VALVULOPATÍAS Las que presagian un riesgo quirúrgico mayor son la estenosis aórtica y la estenosis mitral avanzadas (cap. 119) que antes de la cirugía programada deben ser corregidas si son graves o sintomáticas. Asegurar un control adecuado de la frecuencia ventricular en la estenosis mitral con fibrilación auricular (empleando un betabloqueante, digoxina, verapamil o diltiazem). En las intervenciones que se asocian a bacteriemia transitoria está indicada la profilaxis de la endocarditis (cap. 85).

HIPERTENSIÓN El control preoperatorio de la hipertensión (cap. 122), a ser posible con un betabloqueante, debe mantenerse en el perioperatorio. Si existe la posibilidad de un feocromocitoma, se pospondrá la intervención para estudiar al enfermo, debido al elevado riesgo anestésico.

La administración perioperatoria de betabloqueantes reduce el riesgo de complicaciones cardíacas en los pacientes con dos o más de los siguientes factores de riesgo: edad ≥ 65 años, hipertensión, tabaquismo actual, diabetes mellitus y colesterol total ≥ 240 mg/dL.

VALORACIÓN PULMONAR PREOPERATORIA

El cuadro 11-2 muestra los factores de riesgo de complicaciones pulmonares postoperatorias. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 133) cuadriplica el riesgo. El riesgo aumenta con la cirugía intratorácica. La cirugía abdominal laparoscópica es de bajo riesgo.

Antes de la cirugía de resección pulmonar está indicado el estudio preoperatorio de la función respiratoria (cap. 130), especialmente la espirometría simple con FEV₁.

Se debe suspender el consumo de cigarrillos 8 semanas antes de la cirugía programada. Han de tratarse enérgicamente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma. La expansión pulmonar postoperatoria, los ejercicios de respiración profunda y el control del dolor disminuyen las complicaciones en los pacientes con enfermedad pulmonar crónica.

Para más detalles, véase Smetana GW: Evaluación médica del paciente operatorio, cap. 7, en Harrison PMI 16.^a

12

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA (ARDS)

Definición y etiología

Síndrome de insuficiencia respiratoria hipoxémica de comienzo rápido con:

1. Infiltrados pulmonares difusos en la radiografía de tórax.
2. Pa_{O_2} arterial (mmHg)/ Fl_{O_2} (fracción inspiratoria de oxígeno) < 200.
3. Ausencia de contribución de la congestión pulmonar (presión capilar pulmonar de enclavamiento < 18 mmHg).

Lesión pulmonar aguda: Es un síndrome similar, con $\text{Pa}_{\text{O}_2}/\text{Fl}_{\text{O}_2} < 300$. Su causa son numerosos trastornos médicos y quirúrgicos (cuadro 12 -1), pero en más del 80 % de los casos se debe a sepsis, neumonía bacteriana, traumatismo, transfusiones múltiples, aspiración de ácido gástrico y sobredosis de fármacos o drogas. Entre los factores de riesgo se encuentran la edad avanzada, abuso crónico de alcohol, acidosis metabólica y la gravedad de la enfermedad crítica.

Evolución clínica y fisiopatología

La historia natural se caracteriza por tres fases:

1. *Fase exudativa:* Indicada por el trastorno de la membrana alveolocapilar, normalmente impermeable, con la consiguiente acumulación de edema rico en proteínas en la pared alveolar y el espacio aéreo y depósito de citocinas en el líquido de edema. La duración de la fase exudativa suele ser de unos 7 días, y se caracteriza por disnea, taquipnea e hipoxemia severa; el diagnóstico diferencial comprende el edema pulmonar cardiogénico, la neumonía difusa y la hemorragia alveolar.

2. *Fase proliferativa:* Si no se produce la recuperación, algunos pacientes desarrollarán una lesión pulmonar progresiva y datos de inflamación intersticial pulmonar y fibrosis. La duración aproximada es de los días 7 a 21.

3. *Fase fibrótica:* Aunque la mayoría de los pacientes se recuperan en 3-4 semanas desde la agresión inicial, algunos experimentan una fibrosis progresiva.

Cuadro 12-1

Trastornos frecuentemente asociados a ARDS

Lesión pulmonar directa	Lesión pulmonar indirecta
Neumonía	Sepsis
Aspiración de contenido gástrico	Traumatismo grave
Contusión pulmonar	Múltiples fracturas óseas costal
Semiahogamiento Volet	Traumatismocefálico
Inhalación de tóxicos	Quemaduras
	Transfusiones múltiples
	Sobredosis de drogas
	Pancreatitis
	Después de circulación extracorpórea

Fuente: Levy BD. Shapiro SD. cap. 251, en Harrison PMI 16.^a

va, que hace necesario un soporte ventilatorio prolongado que predisponer a las complicaciones de los cuidados intensivos a largo plazo. Muchos investigadores creen que la incidencia de esta fase final del ARDS se debía en parte a unas estrategias de ventilación, abandonadas en la actualidad, que utilizaban grandes volúmenes corrientes y presiones elevadas de insuflación pulmonar.

R TRATAMIENTO

Los progresos recientes en el tratamiento resaltan la importancia de los cuidados intensivos generales en pacientes con ARDS, además de las nuevas estrategias de ventilación. Los cuidados generales requieren:

- Tratar la causa subyacente de la lesión pulmonar.
- Minimizar las complicaciones relacionadas con procedimientos.
- Evitar las complicaciones susceptibles de prevención como la tromboembolia venosa y la hemorragia digestiva con pautas de profilaxis adecuadas.
- Identificación y tratamiento de las infecciones nosocomiales.
- Soporte nutricional adecuado.

Soporte de ventilación mecánica Se ha producido una mejoría sustancial en el desenlace del ARDS al reconocer que la distensión excesiva de las unidades pulmonares normales por la presión positiva puede producir o exacerbar la lesión pulmonar, lo que empeora el cuadro. Este hallazgo ha propiciado la introducción de estrategias de ventilación orientadas a limitar la distensión alveolar a la vez que aseguran una oxigenación tisular adecuada.

La práctica actual es emplear volúmenes corrientes bajos ($\leq 6 \text{ mL/kg}$ del peso corporal predicho); véase <http://www.ardsnet.org/>. Los volúmenes corrientes bajos se combinan con el empleo de presión positiva inspiratoria (PEEP) a niveles que tratan de lograr una oxigenación adecuada con la mínima Fi_{O_2} . Otras técnicas que pueden mejorar la oxigenación, a la vez que limitan la distensión alveolar, comprenden alargar el tiempo de inspiración del respirador y la colocación del paciente en decúbito prono.

Terapias auxiliares En general, los pacientes con ARDS deben recibir sólo la cantidad de líquidos intravenosos suficiente para lograr un gasto cardíaco y un aporte de oxígeno adecuado a los tejidos. No existen ventajas de supervivencia de aumento del suministro de oxígeno empleando la hidratación excesiva, y sólo se deben administrar volúmenes de líquidos suficientes como para mantener la función adecuada de los órganos evaluada mediante la diuresis, la situación acidobásica y la presión arterial. En la actualidad no existe evidencia que avale el empleo de glucocorticoides u otros tratamientos farmacológicos en el ARDS, excepto cuando es necesario para tratar la causa subyacente.

Resultados

La mortalidad por ARDS ha disminuido de forma sostenida a lo largo de los últimos 15 años con la mejora de los cuidados generales y la introducción de la ventilación con volumen corriente bajo. La mortalidad actual es del 41-65 %, y la mayoría de las muertes obedecen a causas extrapulmonares.

Para más detalles, véase Levy BD, Shapiro SD: Síndrome de dificultad respiratoria aguda, cap. 251, en Harrison PMI 16.^a.

13**COLAPSO CARDIOVASCULAR Y MUERTE SÚBITA**

El colapso cardiovascular y la muerte súbita se deben la mayoría de las veces a fibrilación ventricular que sobreviene en los pacientes con un trastorno subyacente de las arterias coronarias, acompañado o no de infarto agudo de miocardio. Otras causas frecuentes son las enumeradas en el cuadro 13-1. Las causas de las arritmias pueden ser trastornos electrolíticos (la hipopotasemia principalmente), la hipoxemia, la acidosis o una descarga simpática masiva, como la que puede ocurrir en las lesiones del SNC. Es imprescindible aplicar inmediatamente las medidas de reanimación cardiopulmonar (CPR) y, seguidamente, las técnicas avanzadas de soporte vital (véase más adelante). La fibrilación ventricular, o la asistolia, si no se aplica la CPR en un plazo de 4-6 min, suelen producir la muerte.

Tratamiento de la parada cardíaca

Las medidas de reanimación básica (CPR básica) comienzan inmediatamente (fig. 13-1):

- Abrir la boca del paciente y extraer todos los restos visibles o la dentadura. Si existe estridor respiratorio, valore la aspiración de un cuerpo extraño y practique la maniobra de Heimlich.
- Inclinar la cabeza hacia atrás, elevar la barbilla y comenzar la respiración boca-a-boca mientras llega el equipo médico de primeros auxilios (conviene usar una mascarilla de bolsillo para evitar el contagio de una infección). Los pulmones deben insuflarse dos veces muy seguidas cada 15 compresiones torácicas.
- Si no se palpa el pulso carotídeo, realizar el masaje cardíaco (depresión del esternón 3-5 cm) a una frecuencia de 80-100 veces por minuto. Si hay un solo socorrista, se realizarán 15 compresiones antes de volver a ventilar dos veces.
- En cuanto llegue el equipo de reanimación, se iniciarán las medidas de reanimación avanzada, manteniendo el masaje cardíaco y la ventilación.
- Aunque se efectúen lo más simultáneamente posible, la desfibrilación tiene la máxima prioridad (fig. 13-2A), seguida por la canalización de una vena y

Cuadro 13-1**Diagnóstico diferencial del colapso cardiovascular y la muerte súbita**

1. Fibrilación ventricular debida a:
 - Isquemia miocárdica (coronariopatía grave, MI agudo)
 - Insuficiencia cardíaca congestiva
 - Miocardiopatía dilatada o hipertrófica
 - Miocarditis
 - Enfermedad valvular [(estenosis aórtica, prolapo de la válvula mitral (raro)]
 - Síndromes de preexcitación (Wolff-Parkinson-White)
 - Síndromes del QT prolongado (congénito, inducido por fármacos)
2. Asistolia o bradicardia intensa
3. Disminución intensa y brusca del volumen de expulsión del LV debida a:
 - Embolia pulmonar masiva
 - Taponamiento cardíaco
 - Estenosis aórtica grave
4. Disminución intensa y brusca del volumen intravascular, p. ej.:
 - Rotura de aneurisma aórtico
 - Aneurisma disecante aórtico

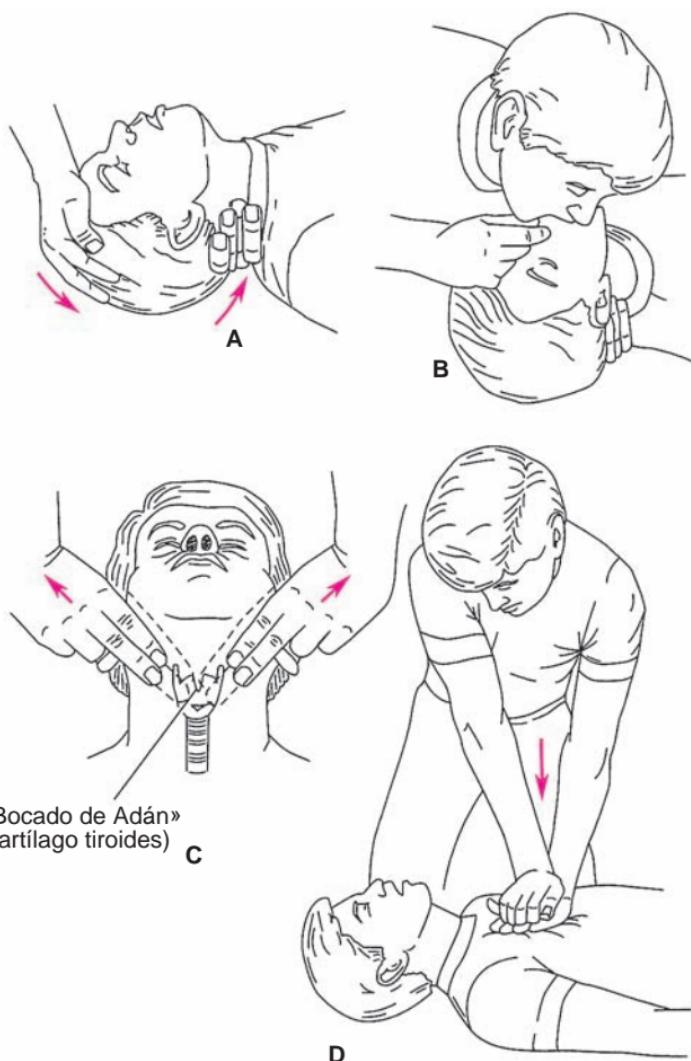


FIGURA 13-1 Fases principales de la reanimación cardiopulmonar. *A.* Comprobar que la víctima tiene permeables las vías respiratorias. *B.* Comenzar la reanimación respiratoria inmediatamente. *C.* Palpar el pulso carotídeo en el surco situado a los lados del bocado de Adán o del cartílago tiroides. *D.* Si no hay pulsaciones, comenzar el masaje cardíaco. Aplicar 80–100 compresiones/min realizando una insuflación pulmonar dos veces muy seguidas cada 15 compresiones. (De J. Henderson, *Emergency Medical Guide*, 4th ed., New York, McGraw-Hill, 1978.)

la intubación. Se debe administrar O₂ al 100 % por el tubo endotraqueal o, si no pudiera practicarse rápidamente la intubación, el O₂ se dará con un equipo de balón de reanimación con mascarilla; las respiraciones no deben interrumpirse durante más de 30 segundos cuando se intenta la intubación.

- La vía IV canalizada debe ser la vena antecubital, pero si la administración de fármacos es ineficaz, deberá canalizarse una vena central (yugular interna o subclavia). Sólo se administrará NaHCO₃ si hay acidosis intensa persistente (pH < 7.15) a pesar de una ventilación adecuada. El calcionio se administra sistemáticamente, pero debe darse a los pacientes con hipocalcemia conocida, a los intoxicados con antagonistas del calcio o cuando se cree que el montecimiento de-

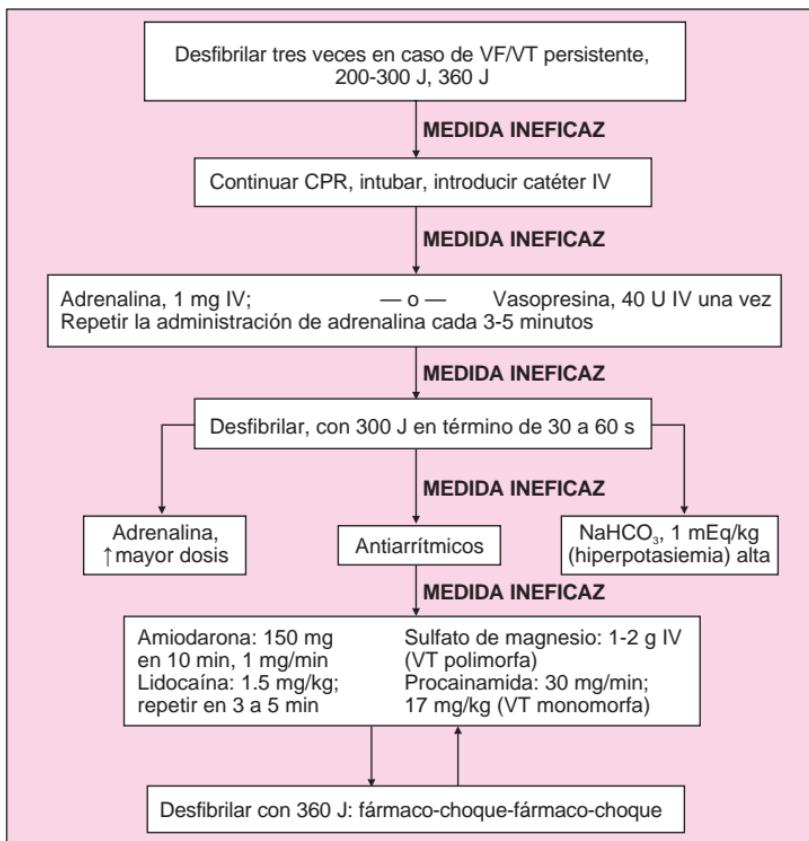


FIGURA 13-2A Estrategias terapéuticas en el paro cardíaco. A. El algoritmo de la fibrilación ventricular o la taquicardia ventricular hipotensora comienza con los intentos de desfibrilación. De ser ineficaces, se emprenderá la administración de adrenalina y después antiarrítmicos. B. Los algoritmos de bradiarritmias/asistolia (izquierda) o actividad eléctrica sin pulso (derecha) son «dominados» en primer término por las medidas incessantes de apoyo vital y la búsqueda de causas reversibles. El tratamiento ulterior es inespecífico y se acompaña de un índice pequeño de buenos resultados. CPR, reanimación cardiopulmonar; MI, infarto del miocardio; IV, vía intravenosa; VF, fibrilación ventricular; VT, taquicardia ventricular. (Tomado de Myerburg RJ y Castellanos A, cap. 256, en Harrison PMI 16.^a.)

sencadenante de una fibrilación ventricular resistente al tratamiento ha sido la hiperpotasemia aguda.

- En la figura 13-2B se muestra el abordaje del colapso cardiovascular causado por bradiarritmias, asistolia o actividad eléctrica sin pulso.

Medidas posteriores

Si la parada cardíaca fue debida a una fibrilación ventricular que sobrevino en las primeras horas de un infarto agudo de miocardio, se tomarán las medidas ordinarias correspondientes al período post-MI (cap. 123). En los demás casos de supervivencia después de una parada por fibrilación ventricular, se recomienda una valoración diagnóstica amplia que abarque el estudio de la anatomía coronaria, la función ventricular izquierda y pruebas electrofisiológicas cruentas. En ausencia de una causa transitoria o reversible suele estar indicada la ICD.

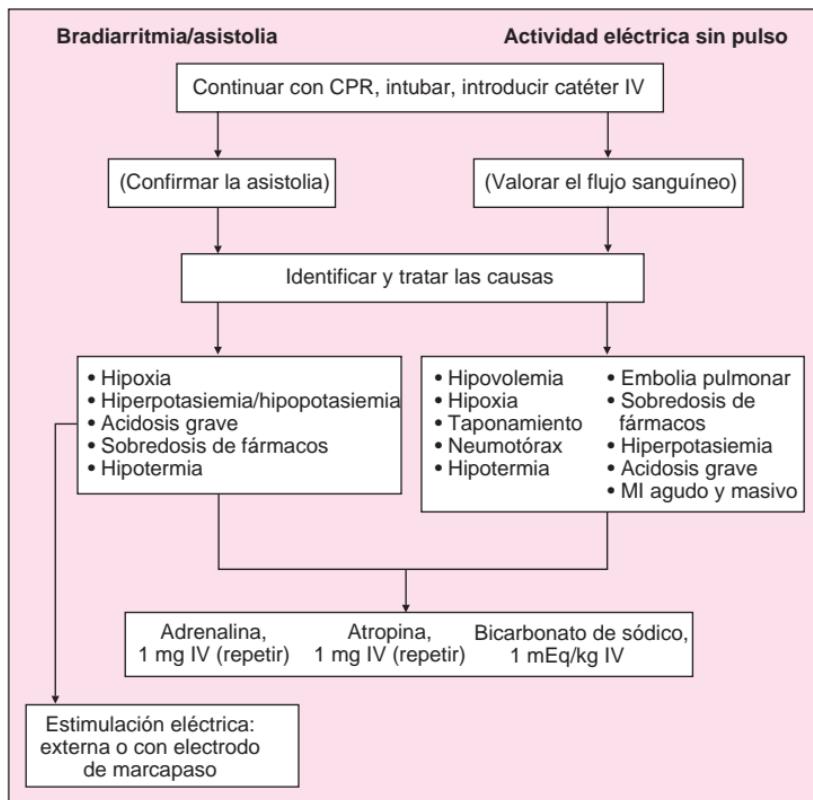
**B**

FIGURA 13-2B (Continuación)

Para más detalles, véase Myerburg RJ. Castellanos A: Colapso cardiovascular, paro cardíaco y muerte súbita, cap. 256, en Harrison PMI 16.^a

14

CHOQUE

Definición

Proceso que consiste en una disminución intensa del riego sanguíneo a los tejidos con lesión y disfunción celulares. La disfunción de la membrana celular es una fase final común en diversas formas de choque. Es esencial su diagnóstico y tratamiento rápido para evitar lesiones irreversibles en los órganos. Sus causas habituales se enumeran en el cuadro 14-1.

Manifestaciones clínicas

- Hipotensión (TA sistólica <90, TA media <60), taquicardia, taquipnea, pálidez, inquietud y alteración del estado de la conciencia.

Cuadro 14-1**Formas frecuentes de choque**

Choque oligoémico

Hemorragias

Deshidratación (p. ej., vómitos, diarrea, exceso de diuréticos, cetoacidosis)

Secuestro interno de líquidos (ascitis, pancreatitis, obstrucción intestinal)

Choque cardiogénico

Miopático (MI agudo, miocardiopatía dilatada)

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

Arrítmico

Choque obstructivo extracardíaco

Taponamiento pericárdico

Embolia pulmonar masiva

Neumotórax a tensión

Choque distributivo (disminución intensa del tono vascular periférico)

Sepsis

Sobredosis de sustancias tóxicas

Anafilaxia

Neurogénico (p. ej., lesión de la médula espinal)

Endocrinológico (enfermedad de Addison, mixedema)

- Signos de intensa vasoconstricción periférica; pulso débil, ex tremidades húmedas y frías [en el choque distributivo (p. ej., choque séptico), predomina la vasodilatación y las extremidades están calientes].

- Con frecuencia, oliguria (< 20 mL/h) y acidosis metabólica.

Estudio del paciente

El riego sanguíneo tisular debe restablecerse inmediatamente (véase más adelante); también es necesario obtener la historia buscando la causa subyacente y se debe incluir:

- Cardiopatías conocidas (coronariopatías, CHF, pericarditis).
- Fiebre o infección reciente (produciendo sepsis).
- Fármacos, p. ej., exceso de diuréticos o hipotensores.
- Procesos que predisponen a la embolia pulmonar (cap. 135).
- Posible hemorragia de cualquier punto, sobre todo digestiva.

Exploración física

• Las venas yugulares están planas en el choque oligoémico o dis tributivo; la distensión de las venas yugulares sugiere choque cardiogénico; si además se acompaña de pulso paradójico (cap. 117), puede indicar taponamiento cardíaco (cap. 121).

• Buscar signos de insuficiencia cardíaca (cap. 126), soplos de estenosis aórtica, de insuficiencia valvular aguda (mitral o aórtica) o de comunicación interventricular.

- Comprobar si los pulsos son asimétricos (disección aórtica) (cap. 127).

• La hipersensibilidad o el dolor de rebote abdominal puede indicar peritonitis o pancreatitis; los ruidos intestinales de tonalidad alta sugieren obstrucción intestinal. Efectuar prueba del guayaco en heces para descartar hemorragia digestiva.

• En el choque séptico suele haber fiebre y escalofríos. La sepsis puede no causar fiebre en los ancianos y en pacientes alcohólicos o hiperoxémicos.

• Las lesiones cutáneas pueden sugerir determinados agentes patógenos en el choque séptico: petequias o púrpura (*Neisseria meningitidis*), ectima gangrenoso (*Pseudomonas aeruginosa*), eritrodermia generalizada (choque tóxico debido a *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*).

Cuadro 14-2**Parámetros hemodinámicos en los estados de choque**

Diagnóstico	PCW	Gasto cardíaco (CO)	Resistencias vasculares periféricas	Observaciones
Choque cardiogénico	↑	↓	↑	La PCW es normal o ↓ en el infarto de RV
Choque obstrutivo extracardíaco				
Taponamiento cardíaco	↑	↓	↑	Presiones diastólicas intracardíacas igualadas
Embolia pulmonar masiva	Normal o ↓	↓	↑	Las presiones en hemicardio derecho pueden estar ↑
Choque oligoémico	↓	↓	↑	
Choque distributivo	↓	↑	↓	El CO puede ↓ más tarde si la sepsis produce fracaso funcional del LV o si el volumen intravascular es inadecuado

LV, ventrículo izquierdo, RV, ventrículo derecho.

Datos complementarios

- Solicitar análisis de hematocrito, leucocitos, electrolitos. Si hay hemorragia activa, hacer recuento de plaquetas, tiempo de protrombinay de tromboplastina parcial, y pruebas de cribado de coagulación intravascular diseminada.
- La gasometría en sangre arterial suele mostrar acidosis metabólica (en el choque séptico, primero hay alcalosis respiratoria seguida de acidosis metabólica). Si se sospecha sepsis, tomar muestras para hemocultivos, realizaranálisis de orina, y tinción de Gram y cultivo del espumo, de la orina y otros sitios sospechosos.
- Hacer ECG (isquemia miocárdica o arritmia aguda), radiografía de tórax (CHF, neumotórax a tensión, disección aórtica, neumonía). El ecocardiograma puede ser útil (taponamiento cardíaco, CHF).
- Puede ser necesario medir la presión venosa central o la presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCW) para distinguir las diversas etiologías de choque (cuadro 14-2): la PCW media <6 mmHg sugiere choque oligoémico o distributivo; la PCW >20 mmHg sugiere insuficiencia ventricular izquierda. El gasto cardíaco disminuye en los pacientes con choque cardiogénico u oligoémico, y suele estar aumentado al comienzo del choque séptico.

**TRATAMIENTO**

Véase la figura 14-1.

Se dirige a obtener una rápida mejoría de la hipoperfusión tisular y del deterioro de la respiración:

- Efectuar determinaciones seriadas de la presión arterial (mejor con catéter intraarterial), la frecuencia cardíaca, monitorización continua del ECG, diu-

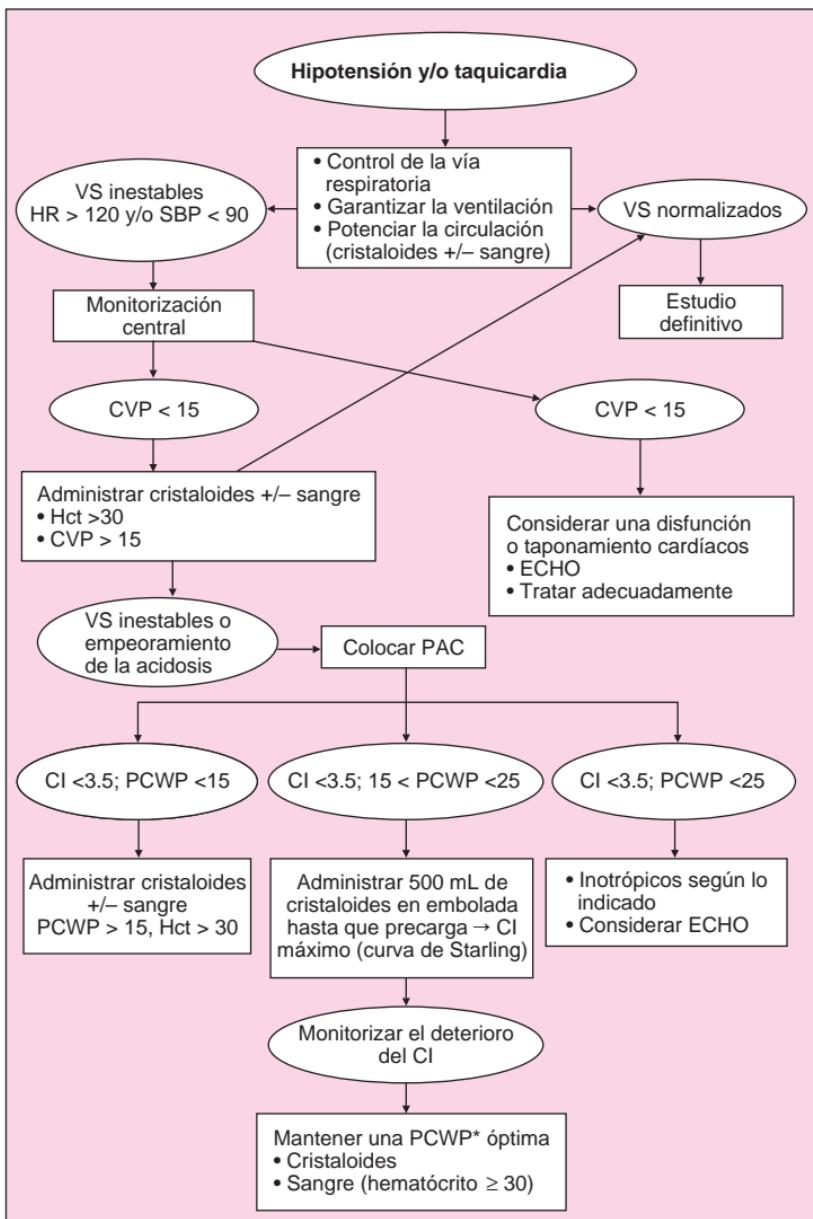


FIGURA 14-1 Algoritmo para la reanimación del paciente en choque; CI, índice cardíaco en $(\text{L}/\text{min})/\text{m}^2$; CVP, presión venosa central; ECHO, ecocardiograma; HR, frecuencia cardíaca; PAC, catéter en la arteria pulmonar dirigido por el flujo; PCWP, presión capilar pulmonar de enclavamiento en mmHg; SBP, presión sistólica; VS, signos vitales.

*Monitorear SV_{O_2} , SVRI y RVEDVI como marcadores adicionales de la corrección de la perfusión y de la hipovolemia. Considerar el CI ajustado a la edad; RVEDVI, índice del volumen telediastólico de ventrículo derecho; SVRI, índice de resistencia vascular sistémica; SV_{O_2} , saturación de hemoglobina con O_2 en sangre venosa.

48 SECCIÓN 2 Urgencias médicas

resis, pulsioximetría, análisis de sangre: hematocrito, electrólitos, creatinina, BUN, gasometría arterial, calcio, fosfatos, lactato, concentración de Na en orina ($< 20 \text{ mmol/L}$ sugieren depleción de volumen). Monitorización continua de la CVP y/o de la presión en la arteria pulmonar, y también PCW seriadas.

- Colocar un catéter Foley para controlar el flujo de orina.
- Evaluar frecuentemente el estado mental.
- Elevar la BP sistólica a $>100 \text{ mmHg}$: *a)* colocar en posición de Trendelenburg invertida; *b)* líquidos en gooteo (500-1000 mL en embolada), salvo que se sospeche choque cardiogénico (comenzar con solución salina normal, luego sangre completa, dextrano o concentrado de hematíes, si existe anemia); continuar la reposición de volumen según sea necesario para restablecer el volumen vascular.

• Una vez lograda una volemia idónea, añadir fármacos vasoactivos; administrar vasopresores (cuadro 14-3) si las resistencias vasculares periféricas

Cuadro 14-3

Vasopresores empleados en estados de choque^a

Fármaco	Dosis ($\mu\text{g/kg}/\text{min}$)	Observaciones
Dopamina	1-5	Favorece la diuresis
	5-10	Cronotropo e inotropo positivo; puede aumentar el consumo de O_2 así como su aporte; su uso puede verse limitado por la taquicardia
	10-20	Vasoconstricción generalizada (disminuye el riego sanguíneo renal)
Noradrenalina	2-8	Vasoconstrictor potente; efecto inotropo moderado; se piensa que en el choque séptico aumenta el consumo de O_2 así como el suministro de O_2 , puede preferirse a la dopamina en la sepsis por su menor efecto cronotropo; puede ser útil en el choque cardiogénico con resistencia vascular sistémica disminuida pero generalmente sólo debe reservar para la hipotensión arterial refractaria
Dobutamina	1-10	Sobre todo en el choque cardiogénico (cap. 123): inotropo positivo; carece de acción vasoconstrictora; más útil cuando la hipotensión es leve y se desea evitar la taquicardia
Fenilefrina	20-200	Vasoconstrictor potente sin efecto inotropo; puede ser útil en el choque distributivo (séptico)
Vasopresina	0.01-0.04 U/min ^b	Se emplea de forma ocasional en el choque séptico (distributivo) refractario; restablece el tono vascular en estados de déficit de vasopresina (p. ej., sepsis)

^a La isoprenalina no se recomienda en los estados de choque por sus posibles efectos hipotensores y arritmógenos.

^b Dosis no basada en el peso.

descienden (comenzar con noradrenalina o dopamina; si la hipotensión persiste añadir fenilefrina o vasopresina).

- Si hay CHF, añadir agentes inotrópicos (generalmente dobutamim) (cuadro 14-3); procurar mantener el índice cardíaco $>2.2 \text{ (L/m}^2\text{)}/\text{min} [>4.0 \text{ (L/m}^2\text{)}/\text{min en el choque séptico}]$.

- Administrar O_2 al 100 %; intubar y aplicar ventilación mecánica si $\text{P}_{\text{O}_2} <70 \text{ mmHg}$.

- Si existe acidosis metabólica intensa ($\text{pH} <7.15$), administrar NaHCO_3 (44.6-89.2 mmol).

- Identificar y tratar la causa subyacente del choque. El choque cardiogénico del MI agudo se estudia en el capítulo 123 La revascularización coronaria urgente puede salvar la vida si existe isquemia persistente (véase cap. 121).

Para más detalles, véase Maier RV: *El paciente en choque, cap. 253, en Harrison PMI 16.^a*.

15

SEPTICEMIA Y CHOQUE SÉPTICO

Definiciones

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS): dos o más de los siguientes, debidos a una causa infecciosa o no infecciosa:

- Temperatura $>38 \text{ }^\circ\text{C}$ o $<36 \text{ }^\circ\text{C}$.
- Frecuencia respiratoria >24 respiraciones/minuto.
- Frecuencia cardíaca >90 latidos/minuto.
- Recuento leucocitario $>12\,000/\mu\text{L}$, o $<4000/\mu\text{L}$, o $>10\%$ cayados.

Septicemia (sepsis): SIRS de una causa microbiana demostrada o sospechada.

Septicemia grave: Septicemia con uno o más signos de disfunción de órgano.

Choque séptico: Septicemia con presión arterial $<90 \text{ mmHg}$ o 40 mmHg menor de la presión normal del paciente durante al menos una hora a pesar de la reposición de líquidos.

Etiología

- Los hemocultivos son positivos entre el 20-40 % de los casos de septicemia y en el 40-70 % de los casos de choque séptico. De los casos con hemocultivos positivos, aproximadamente el 40 % se debe a bacterias grampositivas, el 35 % a bacterias gramnegativas y el 7 % a hongos.

- Cualquier tipo de microorganismo puede causar una septicemia grave.
- Una parte importante de los casos tienen datos microbiológicos negativos.

Epidemiología y factores de riesgo

En los Estados Unidos aumenta la incidencia de septicemia grave y choque séptico, con más de 300 000 casos anuales. Dos tercios de ellos se presentan en pacientes hospitalizados por otras razones. La septicemia contribuye a más de 200 000 muertes anuales en los Estados Unidos.

La mayor incidencia de septicemia se debe al envejecimiento de la población, a una supervivencia más prolongada de los casos de enfermedades crónicas, a los tratamientos médicos (p. ej., con esteroides o antibióticos) a los proce-

50 SECCIÓN 2 Urgencias médicas

dimientos cruentos (p. ej. colocación de catéteres). La septicemia por gramnegativos se asocia a la existencia de diabetes mellitus, trastornos linfoproliferativos, cirrosis hepática, quemaduras, neutropenia y sondas urinarias permanentes. La septicemia por grampositivos suele estar relacionada con la presencia de dispositivos mecánicos residentes y catéteres intravasculares, con el consumo de drogas por vía intravenosa y con quemaduras. La septicemia por hongos se asocia a neutropenia y tratamiento antimicrobiano de amplio espectro.

Patogenia y anatomía patológica

Respuestas locales y sistémicas del huésped

- El reconocimiento de moléculas microbianas por los fagocitos isulares desencadena la producción y liberación de citocinas y otros mediadores que son capaces de aumentar el flujo sanguíneo al lugar de la infección elevar la permeabilidad de los vasos sanguíneos locales, atraer neutrófilos al foco infeccioso y desencadenar dolor.

- A través de la trombosis intravascular (el sello de la respuesta inmunitaria local) el cuerpo intenta acantonar los microorganismos invasores y evitar la propagación de la infección y la inflamación. Son características claves de la respuesta del sistema inmunitario el depósito intravascular de fibrina, la trombosis y la coagulación intravascular diseminada (DIC); los mecanismos subyacentes son la activación de las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación, el trastorno de la función de la vía inhibidora de la proteína C y S, la depleción de antitrombina y de proteína C, y el impedimento de la fibrinólisis por el aumento de los niveles del inhibidor 1 del activador del plasminógeno.

Disfunción orgánica y choque

- Lesión endotelial: se piensa que el principal mecanismo de la disfunción multiorgánica es la lesión endotelial generalizada.
- Choque séptico: su característica fundamental es una disminución de la resistencia vascular periférica a pesar del aumento de los niveles de catecolaminas vasopresoras. El gasto cardíaco y el flujo sanguíneo de los tejidos periféricos aumentan, y está muy perturbada la utilización de oxígeno por dichos tejidos.

Manifestaciones clínicas

- Hiperventilación.
- Encefalopatía (desorientación, confusión).
- Hipotensión.
- Coagulación intravascular diseminada, acroclanosis, necrosis isquémica de tejidos periféricos (p. ej., dedos).

• Piel: lesiones hemorrágicas, ampollas, celulitis. Las lesiones cutáneas pueden sugerir patógenos específicos, por ejemplo, las petequias y púrpura con *Neisseria meningitidis*, ectima gangrenoso en pacientes neutropénicos con *Pseudomonas aeruginosa*.

- Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, ictericia colestásica.
- Hipoxemia: desacoplamiento ventilación-perfusión y aumento de la permeabilidad capilar alveolar con incremento de la cantidad de agua pulmonar.

Complicaciones principales

• Manifestaciones cardiopulmonares:

Síndrome de dificultad respiratoria del adulto (infiltrados pulmonares difusos progresivos e hipoxemia arterial), se desarrolla en el 50 % de los pacientes con septicemia grave o choque séptico.

Hipotensión: un gasto cardíaco normal o aumentado y una disminución de la resistencia vascular sistémica diferencia el choque séptico del choque cardiogénico o hipovolémico.

La función miocárdica está disminuida con disminución de la fracción de expulsión.

- **Manifestaciones renales:** poliuria, hiperazolemia, proteinuria, fracaso renal por necrosis tubular aguda.
- **Coagulación:** trombocitopenia en el 10-30 % de los pacientes. Con la DIC los recuentos de plaquetas suelen caer a menos de $50\,000/\mu\text{L}$.
- **Manifestaciones neurológicas:** Polineuropatía con debilidad motora distal en la septicemia prolongada.

Datos de laboratorio

- Leucocitosis con desviación izquierda, trombocitopenia.
- Prolongación del tiempo de trombina, disminución del fibrinógeno, presencia de dímeros-D, sugerentes de DIC.
- Hiperbilirrubinemia, aumento de transaminasas hepáticas, hiper azolemia, proteinuria.
- Acidosis metabólica, aumento del hiato aniónico, elevación de lactato, hipoxemia.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo requiere el aislamiento del microorganismo de la sangre o de una infección localizada. El cultivo de las lesiones cutáneas infectadas puede ayudar a establecerlo. Si no se dispone de diagnóstico microbiológico, se realiza un diagnóstico clínico.



TRATAMIENTO

1. Tratamiento antibiótico: véase cuadro 15-1.
2. Eliminación o drenaje de un foco localizado de infección.
 - a. Retire los catéteres intravasculares y envíe las puntas para cultivo cuantitativo; sustituya las sondas de Foley y otros catéteres de drenaje.
 - b. Descarte una sinusitis en pacientes con sondas nasales.
 - c. Realice CT o MRI para descartar enfermedad o absceso oculto.
3. Soporte hemodinámico, respiratorio y metabólico.
 - a. Mantenga el volumen intravascular con líquidos IV. Inicie el tratamiento con 1-2 L de salino normal administrado en 1-2 h, manteniendo una presión capilar pulmonar de enclavamiento entre 12-16 mmHg o una presión venosa central a $8\text{-}12\text{ cmH}_2\text{O}$, la diuresis $>0.5\text{ mL/kg}$ por hora, la presión arterial media $>65\text{ mmHg}$, y el índice cardíaco $\geq 4/(L/min)/m^2$. Añada inotropos y vasopresores en caso necesario. Mantenga la saturación venosa central de $\text{O}_2 >70\%$, utilizando dobutamina en caso necesario.
 - b. Mantenga la oxigenación con soporte de respirador si está indicado.
 - c. Vigile la existencia de insuficiencia suprarrenal o disminución de la reserva suprarrenal. Los pacientes con una respuesta de cortisolplasmática $\leq 9\text{ }\mu\text{g/dL}$ a la estimulación con ACTH tienen una mejor supervivencia si se administran hidrocortisona (50 mg/6 h IV) y $9\alpha\text{-fludrocortisona}$ ($50\text{ }\mu\text{g/día}$ por sonda nasogástrica) durante siete días.
4. Otros tratamientos (de investigación): se están estudiando como tratamiento de la septicemia grave fármacos antiendotoxina, antiinflamatorios y anticoagulantes. Se ha aprobado el empleo de la proteína C activa da recombinante anticoagulante (aPC) en infusión continua de $24\text{ }\mu\text{g/kg}$ y por hora durante 96 horas en el tratamiento de la septicemia grave o choque séptico en pacientes con puntuaciones APACHE II ≥ 25 antes de la infusión de aPC y con bajo riesgo de complicaciones hemorrágicas. No está claro el impacto a largo plazo de la aPC, puesto que no se dispone todavía de datos de supervivencia a largo plazo. Otras sustancias no han mejorado el pronóstico en ensayos clínicos.

Cuadro 15-1**Tratamiento antimicrobiano *inicial* en la septicemia grave en la que no existe un foco obvio en adultos con función renal normal**

Tipo de paciente	Pautas de antimicrobianos (vía intravenosa)
Adulto inmunocompetente	Entre las múltiples pautas aceptables figuran: 1) ceftriaxona (2 g/24 h) o ticarcilina-ácido clavulánico (3.1 g cada 4-6 h) o piperacilina-tazobactam (3.375 g cada 5-6 h; 2) imipenem-cilastatina (0.5 g cada 6 h) o meropenem (1 g/8 horas) o cefepima (2 g cada 12 h). A cualquiera de estas pautas se puede <i>añadir</i> gentamicina o tobramicina (5-7 mg/kg cada 24 h). Si el paciente es alérgico a β -lactámicos, se debe emplear ciprofloxacino (400 mg cada 12 h) o levofloxacino (500-750 mg cada 12h) <i>más</i> clindamicina (600 mg cada 8 h). Si el centro tiene una elevada incidencia de SARM, <i>añadir</i> vancomicina (15 mg/kg cada 12 horas) a cada una de las pautas anteriores.
Paciente neutropénico ^a (<500 neutrófilos/mL)	Las pautas comprenden: 1) imipenem-cilastatina (0.5 g cada 6 h) o meropenem (1 g cada 8 horas, o cefepima (2 g cada 8 horas); 2) ticarcilina-ácido clavulánico (3.1 g cada 4 h) o piperacilina-tazobactam (3.375 g cada 4 h) <i>más</i> tobramicina (5-7 mg/kg cada 24 h). Se deben emplear vancomicina (15 gm/kg cada 12 h) y cefepima si el paciente tiene un catéter vascular infectado o cuando se sospecha la implicación de estafilococos, si el paciente ha recibido profilaxis con quinolonas, si el paciente ha recibido quimioterapia intensiva que lesiona la mucosa, o si la institución tiene una incidencia elevada de infecciones por SARM.
Esplenectomizado	Se debe emplear cefotaxima (2 g cada 6-8 h) o ceftriaxona (2 g cada 12 horas). Si la prevalencia local de neumococos resistentes a cefalosporinas es elevada, <i>añadir</i> vancomicina. Si el paciente es alérgico a β -lactámicos, se debe emplear vancomicina (15 mg/kg cada 12 h) <i>más</i> ciprofloxacino (400 mg cada 12 h) o levofloxacino (750 mg cada 12 h) o aztreonam (2 g cada 8 h).
Consumidor de drogas por vía intravenosa	Se debe emplear naftcilina u oxacilina (2 g cada 4 h) <i>más</i> gentamicina (5-7 mg/kg cada 24 h). Si la prevalencia local de SARM es elevada o si el paciente es alérgico a β -lactámicos, se debe emplear vancomicina (15 mg/kg cada 12 h) con gentamicina.

Cuadro 15-1 (Continuación)**Tratamiento antimicrobiano inicial en la septicemia grave en la que no existe un foco obvio en adultos con función renal normal**

Tipo de paciente	Pautas de antimicrobianos (vía intravenosa)
Paciente con SIDA	Se debe emplear cefepima (2 g cada 8 horas), ticarcilina-ácido clavulánico (3.1 g cada 4 h) o piperacilina-tazobactam (3.375 g cada 4 h) más tobramicina (5-7 mg/kg cada 24 h). Si el paciente es alérgico a β -lactámicos, se debe emplear ciprofloxacino (400 mg cada 12 horas) o levofloxacino (750 mg cada 12 h) más vancomicina (15 mg/kg cada 12 h) más tobramicina.

^a Adaptado en parte de WT Hughes y cols.: Clin Infect Dis 25:551, 1997.

Nota: SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

Pronóstico

En conjunto, del 20 al 35 % de los pacientes con septicemia grave y el 40-60 % de los pacientes con choque séptico mueren en el transcurso de 30 días, y se producen más muertes en los 6 meses siguientes. La gravedad de la enfermedad de base es el factor más influye sobre el riesgo de muerte.

Prevención

En los Estados Unidos, la mayoría de los episodios de septicemia grave y choque séptico son complicaciones de infecciones nosocomiales. Por lo tanto, la incidencia de septicemia resultaría afectada por medidas tendentes a reducir esas infecciones (por ejemplo, la limitación del empleo y la duración de los catéteres vasculares y sondas vesicales, el tratamiento enérgico de la infección localizada, evitar el empleo indiscriminado de antimicrobianos o glucocorticoides, y la instauración de medidas óptimas de control de la infección).

Para más detalles, véase Munford RS: Septicemia grave y choque séptico. cap. 254, en Harrison PMI 16.^a.

16**EDEMA AGUDO DE PULMÓN**

La aparición rápida de edema en los alvéolos pulmonares se produce la mayoría de las veces por:

- Elevación de la presión hidrostática en los capilares pulmonares (insuficiencia cardíaca izquierda, estenosis mitral).
- Factores desencadenantes específicos (cuadro 16-1) que producen edema pulmonar cardiogénico en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva anteriormente compensada o sin historia previa de cardiopatía.
- Por aumento de la permeabilidad de la membrana alveolocapilar.

Cuadro 16-1**Factores desencadenantes del edema agudo de pulmón**

Taquicardia o bradiarritmia aguda
 Infección, fiebre
 MI agudo
 Hipertensión grave
 Insuficiencia aórtica o mitral aguda
 Aumento del volumen circulante (ingestión de Na, transfusión de sangre, embarazo)
 Aumento de las demandas metabólicas (ejercicio, hipertiroidismo)
 Embolia pulmonar
 Incumplimiento del tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca crónica (interrupción brusca)

Hallazgos de la exploración

Los pacientes tienen aspecto de gravedad, permanecen sentados yerguidos, con taquipnea, disnea y sudoración intensa; puede haber cianosis. Hay estertores pulmonares bilaterales; a veces se ausculta un tercer tono cardíaco. El esputo es espumoso y teñido de sangre.

Datos complementarios

Al principio, la gasometría en sangre arterial muestra disminución de la Pa_{O_2} y de la Pa_{CO_2}

- Después, a medida que empeora la función respiratoria, se produce hipercapnia y acidosis progresiva.
- La radiografía de tórax muestra redistribución de los vasos pulmonares y borrosidad difusa de los campos pulmonares con opacidad perihilar «en alas de mariposa».

**TRATAMIENTO**

Para que el paciente sobreviva, es imprescindible un tratamiento enérgico e inmediato. Deben aplicarse simultáneamente las siguientes medidas:

- Mantener sentado y erguido al paciente para disminuir el retorno venoso.
- Administrar O_2 al 100 % con mascarilla para conseguir una $\text{Pa}_{\text{O}_2} > 60$ mmHg. En pacientes que lo toleran, la presión positiva continua en las vías respiratorias (10 cm H_2O de presión) con mascarilla mejora los resultados. Suele ser necesaria la ventilación asistida con mascarilla o tubo endotraqueal.
- Diurético de asa por vía intravenosa (furosemida, 40-100 mg obumetanida, 1 mg); usar la dosis inferior en pacientes que no tomen diuréticos de forma crónica.
- Morfina 2-4 mg IV (repetidamente); vigilar frecuentemente si aparece hipotensión o depresión respiratoria; debe tenerse a mano naloxona para contrarrestar, si es necesario, los efectos de la morfina.

Si no se consigue una mejoría rápida, pueden ser necesarias otras medidas:

- Deben buscarse las causas desencadenantes del edema de pulmón con choque cardiogénico (cuadro 16-1) para corregirlas, en especial las arritmias agudas y las infecciones.
- Varias afecciones no cardíacas pueden producir edema de pulmón sin que exista disfunción cardíaca izquierda; el tratamiento irá dirigido a la afección primaria.

- Los agentes inotrópicos, como la dobutamina (cap. 4), pueden ser útiles en el edema pulmonar cardiogénico con shock.
- Si después de administrar el diurético no hay diuresis rápida, se puede disminuir el volumen intravascular mediante una flebotomía (extraer aproximadamente 250 mL de sangre de la vena antecubital).
- Se puede usar nitroglicerina (sublingual 0.4 mg × 3 q5min) seguida de 5-10 µg/min IV. Alternativamente, nesiritida [boleo de 2 µg/kg IV seguido de 0.01 (µg/min)].
- En el edema pulmonar refractario asociado a isquemia cardíaca persistente, la revascularización coronaria precoz puede salvar la vida.

Para más detalles, véase Ingram RH Jr, Braunwald E: Disnea y edema pulmonar, cap. 29, y Hochman JS, Ingbar D: Choque cardiogénico y edema pulmonar, cap. 255, en Harrison PMI 16.^a

17

CONFUSIÓN, ESTUPOR Y COMA

Las alteraciones de la conciencia se observan con frecuencia en la práctica médica. Al estudiar las alteraciones de la conciencia hay que tratar de averiguar si existe algún cambio en el nivel de la conciencia (soñoliento, estuporoso, comatoso), en el contenido de la conciencia (confusión, perseveración, alucinaciones) o en ambos. La *confusión* es la falta de lucidez en el pensamiento y la atención; el *estupor* es un estado en el que son necesarios estímulos enérgicos para obtener una respuesta; el *coma* es un estado de arreactividad. Los pacientes que sufren estos estados suelen tener algún proceso grave, y se debe intentar descubrir los factores etiológicos (cuadro 17-1).

Estudio del paciente

1. Mantener las funciones vitales del paciente.
2. Administrar glucosa, tiamina y naloxona si la etiología no está clara.
3. Utilizar la historia, la exploración y los datos analíticos y radiológicos para confirmar rápidamente la causa del proceso.
4. Punción lumbar urgente si se sospecha meningitis (fiebre, cefalea, meningismo).
5. Aplicar el tratamiento médico o quirúrgico adecuado.

Historia

El paciente debe ser despertado, si es posible, para preguntarle sobre el uso de insulina, narcóticos, anticoagulantes y otros medicamentos recetados, un posible intento de suicidio, un traumatismo reciente, sobre la existencia de cefalea, epilepsia, problemas importantes de salud y sobre los síntomas previos. Los testigos y familiares deben ser interrogados a menudo por teléfono. Una historia de cefalea brusa seguida de pérdida de conciencia sugiere una hemorragia intracranial; los antecedentes de vértigo, náuseas, diplopía, ataxia y trastornos sensitivos en un hemicuerpo sugieren una insuficiencia vertebral basilar; el dolor torácico, las palpitaciones y los vaídos o desmayos indican una causa cardiovascular.

Cuadro 17-1

Enfoque del diagnóstico diferencial del coma

1. Enfermedades que no provocan signos neurológicos focales o lateralizados, habitualmente con funciones normales de tronco encefálico; la CT y el recuento celular del LCR son normales
 - a. Intoxicaciones: alcohol, sedantes, opiáceos, etc.
 - b. Trastornos metabólicos: anoxia, hiponatremia, hipernatremia, hipercalceremia, acidosis diabética, hiperglucemia hiperosmolar no cetósica, hipoglucemias, uremia, coma hepático, hipercapnia, crisis addisoniana, hipo e hipertiroidismo, carencia nutricional grave
 - c. Infecciones sistémicas graves: neumonía, septicemia, fiebre tifoidea, paludismo, síndrome de Waterhouse-Friderichsen
 - d. Choque de cualquier causa
 - e. Estados poscríticos, estado epiléptico, epilepsia subclínica
 - f. Encefalopatía hipertensiva, eclampsia
 - g. Hipertermia grave, hipotermia
 - h. Conmoción
 - i. Hidrocefalia aguda
2. Enfermedades que provocan irritación meníngea con o sin fiebre, y con excesos de leucocitos o hematíes en el LCR, habitualmente sin signos cerebrales o de tronco encefálico focales o de lateralización; la CT o la MRI no muestran masas
 - a. Hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma, malformación arteriovenosa, en ocasiones traumatismo
 - b. Meningitis aguda bacteriana
 - c. Algunas formas de encefalitis viral
 - d. Causas diversas: embolia grasa, embolia de colesterol, meningitis carcinomatosa o linfomatosa, etc.
3. Enfermedades que provocan signos de troncoencefálico focales o cerebrales de lateralización, con o sin alteraciones en el LCR; la CT y la MRI son anomalas
 - a. Hemorragia hemisférica (de ganglios basales, talámica) o infarto (territorio grande de la arteria cerebral media) con compresión secundaria del tronco encefálico
 - b. Infarto de tronco encefálico debido a trombosis o embolia de la arteria basilar
 - c. Absceso cerebral empiema subdural
 - d. Hemorragia epidural o subdural, contusión cerebral
 - e. Tumor cerebral con edema alrededor
 - f. Hemorragia o infarto cerebeloso o protuberancial
 - g. Lesión cerebral traumática extensa
 - h. Coma metabólico (véase anteriormente) con lesión focal preexistente
 - i. Causas varias: trombosis de venas corticales, encefalitis viral por herpes simple, embolias cerebrales múltiples por endocarditis bacteriana, leucencefalitis aguda hemorrágica, encefalomielitis aguda diseminada (postinfecciosa), púrpura trombótica trombocitopénica, vasculitis cerebral, gliomatosis cerebral, apoplejía hipofisaria, linfoma intravascular, etc.

Nota: CT, tomografía computadorizada; LCR, líquido cefalorraquídeo; MRI, resonancia magnética.

Valoración inmediata

Deben registrarse las constantes vitales e iniciarse las medidas de sostén adecuadas. Se extraerá una muestra de sangre para determinar los niveles de glucosa, electrolítos, calcio y pruebas de función renal (BUN) y hepática (amoníaco, transaminasas); también hay que descartar la presencia de alcohol y otros tóxicos si es

posible que existan. La gasometría en sangre arterial es útil en los pacientes con enfermedad pulmonar o trastornos del equilibrio acidobásico. Lafiebre, especialmente si se acompaña de una erupción petequial, sugiere menín gitis. El estudio del LCR es esencial para el diagnóstico de meningitis y encefalitis; no se debe retrasar la punción lumbar si hay la posibilidad de meningitis. La fiebre con piel seca debe hacer pensar en un golpe de calor o en una intoxicación por anticolinérgicos. La hipotermia sugiere mixedema, intoxicación, sepsis, exposición al frío o hipoglucemias. En la hipertensión intracranal (elevación de la presión intracranal) y la encefalopatía hipertensiva se observa hipertensión arterial intensa.

Evaluación neurológica

Dirigida a determinar el máximo nivel funcional del paciente y a descubrir los signos que permiten realizar un diagnóstico concreto. Aunque en las lesiones cerebrales unilaterales puede aparecer un estado confusional, el estupor y el coma son signos de lesión de ambos hemisferios o del tegumento mesencéfálico (sistema reticular activador). La falta de movimiento en uno de los lados sugiere hemiplejia; las mioclonías multifocales indican posiblemente un trastorno metabólico; las sacudidas intermitentes pueden ser el único signo de una convulsión.

Reactividad Aplicando al cuerpo estímulos de creciente intensidad se puede medir el grado de arreactividad y apreciar cualquier asimetría de las funciones motora y sensitiva. Las respuestas motoras pueden ser voluntarias o reflejas. La postura espontánea de los codos en flexión con extensión de las piernas, *postura de decorticación*, acompaña a las lesiones graves del hemisferio contralateral por encima del mesencéfalo. La pronación con extensión de los codos, muñecas y piernas, *postura de descerebración*, indica una lesión diencefálica o mesencefálica. Pueden aparecer reflejos posturales en los estados de encefalopatía intensa.

Pupilas En los pacientes en coma, unas pupilas simétricas, redondas y reactivas excluyen una lesión mesencefálica y sugieren un trastorno metabólico. En la sobredosis de narcóticos aparecen unas pupilas puntiformes (excepto con la pectidina, que son de tamaño intermedio). También hay pupilas pequeñas (miosis) en la hidrocefalia y en las lesiones talámicas o protuberanciales. Una pupila unilateral poco reactiva, a menudo ovalada y agrandada, se observa en las lesiones mesencefálicas o en la compresión del tercer par craneal, como ocurre en la hernia transtentorial. Las pupilas dilatadas y arreactivas bilateralmente indican una lesión del mesencéfalo bilateral grave, una sobredosis de anticolinérgicos o un traumatismo ocular.

Movimientos oculares Se deben explorar los movimientos espontáneos y reflejos de los ojos. Una divergencia horizontal intermitente es frecuente en los sujetos somnolientos. Un movimiento horizontal lento de un lado para otro sugiere alteración de los dos hemisferios. La desviación ocular conjugada hacia un lado indica una lesión protuberancial del lado opuesto o bien una lesión en el lóbulo frontal del mismo lado (*Los ojos miran al mismo lado que la lesión hemisférica y al lado contrario de la lesión del tronco*). La aducción de un ojo en reposo con pérdida de la capacidad para mirar hacia fuera indica una parálisis del par craneal abductor (VI), frecuente en la hipertensión intracranal y en las lesiones protuberanciales. El ojo con una pupila dilatada y arreactiva que en reposo suele estar en abducción y no puede aducirse del todo debido a una lesión del tercer par, ocurre en la hernia transtentorial. La separación vertical de los ejes oculares, desviación oblicua, aparece en las lesiones protuberanciales o cerebelosas. La maniobra de los ojos de muñeca (reflejo oculocefálico) y la prueba calórica con agua fría, que provocan movimientos de los ojos, permiten un diagnóstico exacto de la parálisis de los pares craneales en los pacientes que no mueven los ojos voluntariamente. El reflejo oculocefálico se explora observan-

do los movimientos de los ojos que se producen al girar la cabeza hacia un lado (una lesión cervical significativa contraindica esta maniobra). En las lesiones de ambos hemisferios ocurren movimientos oculares amplios en la maniobra de los ojos de muñeca. En los pacientes comatosos con un tronco encefálico íntegro, al elevar la cabeza 60° por encima de la horizontal e inyectar agua fría en el conducto auditivo externo, se produce una desviación tónica de la mirada hacia el oído explorado. En los pacientes conscientes, esto mismo produce nistagmo, vértigo y vómitos.

Respiración El patrón respiratorio puede sugerir la localización de la lesión neurológica. La respiración de Cheyne-Stokes (periódica) aparece en las lesiones de ambos hemisferios y es frecuente en las encefalopatías metabólicas. La respiración en forma de boqueadas u otros patrones respiratorios irregulares indican una lesión del tronco del encéfalo inferior; en estos pacientes suele ser necesario intubar y aplicar ventilación asistida.

Otros signos En los pacientes comatosos se debe determinar la máxima capacidad funcional sensitiva y motora, mediante la exploración de las respuestas reflejas a los estímulos lesivos; se anotará cuidadosamente toda asimetría observada, lo que sugiere una lesión focal. En lo posible, debe explorarse la marcha en los pacientes con trastornos de la conciencia. La ataxia puede ser el hallazgo neurológico más destacado en un paciente estuporoso con una masa cerebelosa.

Exploración radiológica

Las lesiones que producen aumento de la presión intracranial suelen causar deterioro de la conciencia. La CT o la MRI craneal suelen ser anormales en el coma, pero no tienen habitualmente valor diagnóstico; posponer el tratamiento adecuado en estos pacientes, mientras se obtienen los resultados de la CT o MRI, puede ser perjudicial. Los pacientes con trastornos de la conciencia debidos a hipertensión intracraneal pueden empeorar rápidamente; se necesita una CT urgente para confirmar la existencia de un efecto de masa y para orientar la descompresión quirúrgica. La CT es normal en algunos pacientes con hemorragia subaracnoidea; en tal caso, el diagnóstico se basa en la historia clínica y en la presencia de hematemas en el LCR. Con frecuencia se necesita una angiografía cerebral o una angiografía con MRI para confirmar una insuficiencia de la arteria basilar como causa del coma en los pacientes con signos de alteración del tronco del encéfalo. El EEG es útil en los cuadros metabólicos o inducidos por fármacos, pero generalmente no es diagnóstico; son excepciones el coma por convulsiones, la encefalitis herpética y las encefalopatías por priones.

Muerte cerebral

Consiste en el cese completo de la función cerebral y del riego sanguíneo mientras continúa todavía la función cardiorrespiratoria, aunque dependiente de una ventilación asistida. El paciente no responde a ningún estímulo, existe ausencia de reflejos de tronco encefálico, y apnea completa. Para comprobar la existencia de apnea, es preciso que la P_{CO_2} sea lo bastante alta para actuar como estímulo para la respiración, mientras que se mantienen la P_{O_2} y la presión arterial. El EEG de gran amplitud es isoelectrónico. No es preciso que haya ausencia de reflejos osteotendinosos, ya que la médula espinal puede seguir funcionando. Se debe tener un cuidado especial en excluir la intoxicación farmacológica y la hipotermia antes de realizar el diagnóstico de muerte cerebral. El diagnóstico de muerte cerebral sólo debe hacerse si dicho estado persiste durante un período convenido, habitualmente de 6-24 horas.

Para más detalles, véase Ropper AH: Estados confusionales agudos y coma, cap. 257, en Harrison PMI 16.^a

18

ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL AGUDO (ICTUS)

Déficit neurológico de mecanismo vascular de comienzo repentino el 85 % son isquémicos; el 15 % hemorragias primarias [subaracnoides (cap. 19) e intraparenquimatosas]. Un déficit isquémico que se resuelve rápidamente recibe el nombre de *accidente isquémico transitorio* (TIA); el límite de 24 horas resulta útil para diferenciar el TIA del ictus, aunque la mayoría de los TIA duran entre 5 y 15 minutos. El ictus es la primera causa de discapacidad neuroóbica en adultos; causa 200 000 muertes anuales en los Estados Unidos. Es mucho lo que se puede hacer para limitar la morbilidad a través de la prevención y la intervención en la fase aguda.

La causa más frecuente de ictus isquémico es la oclusión embólica de grandes vasos cerebrales; las fuentes de émbolos pueden ser el corazón, el cayado aórtico o una lesión arterial más proximal. La afectación prima ria de los vasos cerebrales por la aterosclerosis es menos frecuente que en las arterias coronarias. Las lesiones isquémicas pequeñas y profundas suelen estar relacionadas con enfermedad intrínseca de los pequeños vasos (ictus lacunares). Se ven ictus por bajo flujo cuando existen estenosis proximales graves con colaterales inadecuadas puestas a prueba por episodios de hipotensión sistémica. La causa más frecuente de la hemorragia es la rotura de aneurismas de pequeños vasos en el interior del tejido cerebral.

Presentación clínica

Ictus isquémico En el ictus isquémico es típico el comienzo brusco y espectacular de síntomas neurológicos focales; en la hemorragia, los déficit suelen evolucionar más lentamente y es frecuente la somnolencia. Es posible que los pacientes no pidan ayuda por sí mismos puesto que rara vez sufren dolor y pueden no darse cuenta de que algo va mal (*anosognosia*). Los síntomas reflejan el territorio vascular afectado (cuadro 18-1). La ceguera monocular transitoria (amaurosis fugaz) es una forma especial de TIA debida a isquemia retiniana; los pacientes describen que cae un velo sobre el campo visual. La rápida resolución de los síntomas excluye que la causa sea una hemorragia. Sobre la variabilidad en la recuperación del ictus influyen los vasos colaterales, la presión arterial, y la localización y mecanismo específico de la oclusión vascular.

Síndromes lacunares Los más frecuentes son: 1) Hemiparesia motora pura de la cara, el brazo y la pierna (cápsula interna o protuberancia); 2) ictus sensitivo puro (tálamo ventrolateral); 3) hemiparesia atáxica (protuberancia); 4) disartria: mano torpe (protuberancia o rodilla de la cápsula interna); y 5) hemiparesia motora pura con afasia motora (de Broca) (cápsula interna y corona radiada adyacente).

Hemorragia intracraneal En la mayoría de los casos se producen vómitos y cefalea en alrededor de la mitad. Los signos y síntomas no suelen estar limitados a un único territorio vascular. La hemorragia hipertensiva típica se presenta en: 1) el putamen, la cápsula interna adyacente y la sustancia blanca central; 2) tálamo, 3) protuberancia; y 4) cerebelo. Un déficit neurológico que evoluciona de forma imparable a lo largo de 5-30 minutos sugiere vivamente un sangrado intracerebral. Los signos oculares resultan importantes para la localización: 1) putaminal: ojos desviados al lado contrario a la parálisis (hacia la lesión); talámica: desviación de los ojos hacia abajo, a veces pupilas areactivas; 3) protuberancial: alteración de los movimientos laterales reflejos de los ojos y pupilas pequeñas (1-2 mm, reactivas); 4) cerebelosa: los ojos inicialmente están desviados hacia el lado opuesto a la lesión.

Cuadro 18-1

Localización anatómica de las lesiones cerebrales en el ictus

Signos y síntomas

HEMISFERIO CEREBRAL, CARA LATERAL (A. CEREBRAL MEDIA)

Hemiparesia

Déficit hemisensitivo

Afasia motora (de Broca): habla titubeante con dificultad para encontrar las palabras y comprensión conservada

Afasia central (de Wernicke): anomia, mala comprensión, jergafasia

Negligencia unilateral, apraxias

Hemianopsia o cuadrantanopsia homónima

Mirada preferentemente desviada hacia el lado de la lesión

HEMISFERIO CEREBRAL, CARA INTERNA (A. CEREBRAL ANTERIOR)

Parálisis del pie y de la pierna con o sin paresia del brazo

Pérdida sensitiva cortical de la pierna

Reflejos de prensión y de succión

Incontinencia urinaria

Apraxia de la marcha

HEMISFERIO CEREBRAL, CARA POSTERIOR (A. CEREBRAL POSTERIOR)

Hemianopsia homónima

Ceguera cortical

Déficit de memoria

Déficit sensitivo profundo, dolor espontáneo, disestesias, coreoatetosis

TRONCO ENCEFÁLICO, MESENCÉFALO (A. CEREBRAL POSTERIOR)

Parálisis del tercer par y hemiplegia contralateral

Parálisis/paresia de la mirada vertical

Nistagmo de convergencia, desorientación

TRONCO ENCEFÁLICO, UNIÓN BULBOPROTUBERANCIAL (A. BASILAR)

Parálisis facial

Paresia de la abducción ocular

Paresia de la mirada conjugada

Déficit sensitivo hemifacial

Síndrome de Horner

Disminución de la sensibilidad dolorosa y térmica en medio cuerpo (con o sin afectación de la cara)

Ataxia

TRONCO ENCEFÁLICO, PARTE LATERAL DEL BULBO (A. VERTEBRAL)

Vértigo, nistagmo

Síndrome de Horner (miosis, ptosis, anhidrosis)

Ataxia, caída hacia el lado de la lesión

Alteración de la sensibilidad dolorosa y térmica en medio cuerpo, con o sin afectación de la cara



TRATAMIENTO

Los principios del tratamiento se esbozan en el cuadro 18-2. Es necesario diferenciar el ictus de sus posibles imitadores, incluidos las convulsiones, tumor, migraña y alteraciones metabólicas. Después de la estabilización inicial,

Cuadro 18-2**Diagnóstico y tratamiento del accidente vascular cerebral agudo**

Déficit neurológico de comienzo reciente: ¿Ictus o TIA?	Diagnóstico diferencial del déficit neurológico focal nuevo Ictus o TIA Crisis epiléptica con parálisis poscrítica de Todd Tumor Migraña Encefalopatía metabólica Fiebre/infección e ictus antiguo Hiperglucemia Hipercalcemia Encefalopatía hepática
Evaluación o tratamiento inicial	ABC, glucosa sérica CT de cráneo sin contraste Hemorragia Tratamiento médico y quirúrgico Tumor u otro proceso del SNC Tratar en consecuencia Normal o área hipodensa compatible con ictus isquémico agudo Considerar la posibilidad de trombólisis, aspirina Mantener la presión arterial e hidratar Ingresar al paciente con un nivel adecuado de cuidados dependiendo de problemas médicos concomitantes y de la vía aérea
Tratamiento posterior en el hospital	Determinar la causa del ictus y los factores de riesgo Planificar la profilaxis secundaria (fármacos, modificación de factores de riesgo) Solicitar consulta de rehabilitación, terapia ocupacional y logopedia y trabajo social según convenga Nutrir al paciente La planificación del alta debe comprender prescripciones respecto a reducción de factores de riesgo, incluyendo cuándo instaurar tratamiento antihipertensivo, y profilaxis con medicación antitrombótica

Nota: ABC, vía aérea, ventilación (boca a boca), situación cardíaca, SNC, sistema nervioso central, TIA, accidente isquémico transitorio.

es necesario realizar una CT de cráneo de urgencia sin contraste para diferenciar el ictus isquémico del hemorrágico. En los ictus isquémicos de gran tamaño, suelen ser evidentes anomalías de la CT en pocas horas, pero puede resultar difícil visualizar infartos pequeños con la CT.

Ictus isquémico agudo

Los tratamientos orientados a revertir o disminuir el infarto tisular comprenden: 1) medidas médicas de soporte, 2) trombólisis, 3) fármacos antiplaquetarios, 4) anticoagulación, y 5) neuroprotección.

Medidas de soporte El objetivo inmediato es optimizar la perfusión a la zona de penumbra isquémica que rodea al infarto. Nunca se debe reducir de forma brusca la presión arterial (exacerba la isquemia subyacente), y sólo se acomete su reducción gradual en las situaciones más extremas (p. ej., hipertensión maligna o cuando se prevé trombólisis, tensión arterial $>185/110$ mmHg). Es preciso mantener el volumen intravascular con líquidos isotónicos puesto que rara vez resulta útil la restricción de volumen. En infartos grandes puede ser necesaria la terapia osmótica con manitol para controlar el edema, pero es necesario reponer volumen isotónico con el fin de evitar la hipovolemia. En el infarto cerebeloso (o hemorragia), puede producirse un deterioro rápido por compresión del tronco encefálico e hidrocefalia, que requiere intervención neuroquirúrgica.

Trombólisis Los déficit isquémicos de < 3 h de evolución sin hemorragia según los criterios de la CT pueden beneficiarse del tratamiento trombolítico con activador del plasminógeno tisular recombinante por vía IV (cuadro 18-3). Sólo un pequeño porcentaje de pacientes con ictus son viabilidad lo suficientemente pronto como para recibir este tratamiento.

Agentes antiplaquetarios La aspirina (hasta 325 mg/día) es segura y proporciona beneficios, pequeños pero claros, en el ictus agudo.

Anticoagulación Su papel es incierto; los ensayos clínicos no muestran beneficios claros de la heparina de bajo peso molecular o heparina SC en comparación con la aspirina. La heparina se emplea a menudo en los TIA «in crescendo» (TIA que aumentan de frecuencia) y en el ictus progresivo o que empeora en horas o días (20 % de los pacientes), aunque no existan datos.

Neuroprotección La hipotermia resulta eficaz en el coma posterior a una parada cardíaca pero no se ha estudiado adecuadamente en pacientes con ictus.

Hemorragia intracerebral aguda

La CT sin contraste confirma el diagnóstico. Identifique y corrija rápidamente cualquier coagulopatía. Casi el 50 % de los pacientes mueren; el pronóstico está relacionado con el volumen y la localización de hematoma. Se debe realizar una consulta urgente al neurocirujano para una posible evacuación urgente de un hematoma cerebeloso; en otras localizaciones, el drenaje no suele ser útil. Puede ser necesario el tratamiento con agentes osmóticos y la hiperventilación inducida; los glucocorticoides no resultan útiles.

Determinación de la causa del ictus

Aunque el tratamiento inicial del ictus isquémico agudo o el TIA no depende de la causa, averiguarla es fundamental para disminuir el riesgo de recidiva (cuadro 18-4). Sin embargo, casi el 30 % de los ictus quedan sin explicación a pesar de una valoración extensa. La exploración clínica se debe centrar en el sistema vascular periférico y cervical. Los estudios sistemáticos comprenden una radiografía de tórax y ECG, hemograma completo/plaquetas, electrolitos, glucosa, velocidad de sedimentación eritrocitaria (ESR), perfil lipídico, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial y pruebas serológicas de sífilis. Si se sospecha un estado de hipercoagulabilidad, están indicados otros estudios de coagulación. Las pruebas de diagnóstico por imagen pueden comprender una MRI cerebral (en comparación con la CT, tiene una mayor sensibilidad para infartos pequeños de la corteza y el tronco encefálico); angiografía (para evaluar la permeabilidad de los vasos intracraneales y las carótidas y arterias vertebrales extracraneales); estudios iniciales de las carótidas (estudios «dúplex», que combinan la imagen ecográfica del vaso con la valoración de las características del flujo sanguíneo con Doppler); o la angiografía cerebral («patrón de referencia») para evaluar la enfermedad vascular intra y extracraneal. Si se sospecha una causa cardiogénica, está indicado el ecocardiograma, pidiendo atención

Cuadro 18-3**Administración del activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA) para el accidente vascular cerebral agudo isquémico^a****Indicación**

Diagnóstico clínico de ictus
 Tiempo entre el inicio de los síntomas y la administración del fármaco ≤ 3 h
 CT con ausencia de hemorragia o edema de $> 1/3$ del territorio de la a. cerebral media.
 Edad ≥ 18 años
 Consentimiento por el paciente o su representante

Contraindicación

Tensión arterial sostenida $> 185/110$
 Plaquetas $< 100\,000$; hematocrito $< 25\%$; glucosa < 50 o > 400
 Uso de heparina en las 48 h y PTT prolongado, o INR elevado
 Mejoría rápida de los síntomas
 Ictus o traumatismo craneoencefálico en los 3 meses previos; antecedente de hemorragia intracranal
 Cirugía mayor en los 14 días previos
 Síntomas de ictus leve
 Hemorragia digestiva en los 21 días previos
 Infarto de miocardio reciente
 Coma o estupor

Administración de rtPA

Acceso periférico con dos vías IV periféricas (evitar la cateterización arterial y las vías centrales)
 Revisar que el paciente es candidato a rtPA
 Administrar por vía IV 0.9 mg/kg (máximo 90 mg) con un 10 % de la dosis total en embolada, seguido del resto de la dosis total en 1 h
 Monitorización frecuente de la presión arterial con manguito
 No administrar otro tratamiento antitrombótico durante 24 h
 En caso de deterioro neurológico o presión arterial descontrolada, detener la infusión, administrar crioprecipitado, pruebas de imagen cerebral de emergencia
 Evitar el sondaje uretral durante ≥ 2 h

^a Véase en el prospecto del activador tisular del plasminógeno la lista completa de contraindicaciones y la dosificación

Nota: INR, cociente normalizado internacional (*international normalized ratio*), PTT, tiempo de tromboplastina parcial

especial a los cortocircuitos derecha-izquierda, y la monitorización como Holter de 24 horas.

Prevención primaria y secundaria del ictus

Factores de riesgo La atherosclerosis es una enfermedad sistémica que afecta a arterias de todo el cuerpo. Numerosos factores, entre los cuales se encuentran la hipertensión, diabetes e hiperlipidemia, así como los antecedentes familiares, influyen sobre el riesgo de ictus y TIA (cuadro 18- 5). Los factores de riesgo cardioembólico comprenden la fibrilación auricular, infarto del miocardio, valvulopatía y miocardiopatía. La hipertensión y la diabetes son también factores de riesgo específicos de ictus lacunar y hemorragia intraparenquimatoso. Fumar es un poderoso factor de riesgo de todos estos mecanismos vasculares de ictus. *Probablemente, el mejor enfoque global del ictus es la identificación de los factores de riesgo modificables y las intervenciones profilácticas para reducir el riesgo.*

Agentes antiplaquetarios Los antiagregantes plaquetarios pueden evitar los sucesos aterotrombóticos, incluidos los TIA de ictus, inhibiendo la forma-

Cuadro 18-4**Causas de accidente vascular cerebral isquémico**

Causas frecuentes	Causas infrecuentes
Trombosis	Trastornos de hipercoagulabilidad
Ictus lacunar (vaso pequeño)	Déficit de proteína C
Trombosis de vaso grande	Déficit de proteína S
Deshidratación	Déficit de antitrombina III
Oclusión embólica	Síndrome antifosfolípido
Arterio-arterial	Mutación Leiden del factor V ^a
Bifurcación carotídea	Mutación de protrombina G20210 ^a
Cayado aórtico	Neoplasia maligna sistémica
Disección arterial	Anemia drepanocítica
Cardioembólica	β-talasemia
Fibrilación auricular	Policitemia vera
Trombo mural	Lupus eritematoso sistémico
Infarto de miocardio	Homocisteinemia
Miocardiopatía dilatada	Púrpura trombótica trombocitopenica
Lesiones valvulares	Coagulación intravascular diseminada
Estenosis mitral	Disproteinemias
Prótesis valvular	Síndrome nefrótico
Endocarditis bacteriana	Enfermedad inflamatoria intestinal
Embolia paradójica	Anticonceptivos orales
Comunicación interauricular	Trombosis de seno venoso ^b
Agujero oval permeable	Displasia fibromuscular
Aneurisma del tabique interauricular	Vasculitis
Autocontraste ecográfico espontáneo	Vasculitis sistémica (PAN, enfermedad de Wegener o de Takayasu, arteritis de células gigantes)
	Vasculitis primaria del SNC
	Meningitis (sífilis, tuberculosis, hongos, bacteriana, zóster)
	Cardiogénicas
	Calcificación de la válvula mitral
	Mixoma auricular
	Tumor intracardíaco
	Endocarditis marantica
	Endocarditis de Libman-Sacks
	Vasospasmo de hemorragia subaracnoidea
	Drogas: cocaína, anfetamina
	Enfermedad de Moyamoya
	Eclampsia

^a Causa fundamentalmente trombosis de seno venoso.^b Puede asociarse a estado hipercoagulable.

Nota: PAN, poliarteritis nudosa; SNC, sistema nervioso central.

ción de agregados intraarteriales de plaquetas. La aspirina (50-325 mg/día), inhibe el tromboxano A₂, una prostaglandina agregante de las plaquetas y vasoconstrictora. La aspirina, el clopidogrel (bloquea el receptor de ADP plaquetario), y la combinación de aspirina más dipiridamol de liberación lenta (inhibe la captación plaquetaria de adenosina) constituyen los antiplaquetarios más frecuentemente empleados. En general, los fármacos antiplaquetarios disminuyen

Cuadro 18-5
Factores de riesgo de ictus

Factor de riesgo	Riesgo relativo	Reducción del riesgo relativo con tratamiento	N.º que es necesario tratar	
			Prevención primaria	Prevención secundaria
Hipertensión	2.5	38 %	100-300	50-100
Fibrilación auricular	1.8-2.9	68 % warfarina, 21% aspirina	20-83	13
Diabetes	1.8-6	Sin efecto demostrado		
Fumar	1.8	50% al año, riesgo inicial a los cinco años tras el abandono		
Hiperlipidemia	1.8-2.6	10-29 %	85	NA
Estenosis carotídea asintomática	2.0	53 %	NA	12
Estenosis carotídea sintomática (70-99 %)		65 % a los dos años		
Estenosis carotídea sintomática (50-69 %)		29 % a los cinco años	NA	77

^aNúmero de pacientes que es necesario tratar para prevenir un ictus anual. No se considera aquí la prevención de otros desenlaces cardiovasculares.

Nota: NA. No aplicable.

Cuadro 18-6**Recomendaciones de consenso sobre profilaxis antitrombótica en la fibrilación auricular**

Edad	Factores de riesgo ^a	Recomendación
Edad ≤ 65 años	≥ 1	Warfarina, INR 2-3
	0	Aspirina o no tratar
Edad 65-75 años	≥ 1	Warfarina, INR 2-3
	0	Warfarina, INR 2-3 o aspirina
Edad >75 años		Warfarina, INR 2-3

^a Los factores de riesgo comprenden TIA o ictus previo, hipertensión, insuficiencia cardíaca, diabetes, cardiopatía isquémica clínicamente manifiesta, estenosis mitral, prótesis valvulares cardíacas o hipertiroidismo.

Fuente: Modificado de Albers y cols.: Chest 119:194S, 2001; con autorización.

un 25-30 % la aparición de nuevos ictus. Todo paciente que ha sufrido un ictus aterotrombótico o TIA en el que no existe contraindicación debe tomar regularmente un antiplaquetario debido a que el riesgo medio anual de nuevo ictus es del 8-10 %.

Ictus embólico En los pacientes con fibrilación auricular, la elección entre la profilaxis con warfarina o con aspirina está determinada por la edad y los factores de riesgo (cuadro 18-6). La anticoagulación disminuye el riesgo de embolia en el infarto agudo de miocardio; la mayoría de los clínicos recomiendan un ciclo de tres meses de tratamiento si existe un infarto anterior con onda Q u otras complicaciones; se recomienda warfarina a largo plazo si existe fibrilación auricular. En pacientes con prótesis valvulares cardíacas se recomienda una combinación de aspirina y warfarina (INR 3-4). Cuando no es posible eliminar la fuente de émbolos, se mantiene la anticoagulación de forma indefinida. En pacientes en los que «fracasa» una forma de tratamiento, muchos neurólogos recomiendan combinar los antiplaquetarios con la anticoagulación.

Tratamiento anticoagulante en el ictus no cardiógenico A diferencia del ictus cardiógenico, son pocos los datos que avalan la warfarina a largo plazo para prevenir el ictus aterotrombótico. Se discute la profilaxis secundaria del ictus isquémico de origen desconocido; algunos médicos prescriben anticoagulación durante 3-6 meses, seguida de tratamiento antiplaquetario.

Tratamiento quirúrgico La endarterectomía carotídea beneficia a muchos pacientes con estenosis carotídea *sintomática* severa (> 70 %); con una reducción del riesgo relativo de alrededor del 65 %. Sin embargo, cualquier cirujano que tenga una tasa de ictus perioperatorio superior al 6 % pierde este beneficio. Los resultados de la cirugía son menos robustos en pacientes con *estenosis carotídea asintomática*, y en este grupo se recomienda en general tratamiento médico de disminución de los factores de riesgo de aterosclerosis más aspirina.

Para más detalles, véase Smith WS, Johnston SC, Easton JD: Enfermedades cerebrovasculares, cap. 349, en Harrison PMI 16.^a

19**HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA**

La causa más frecuente de hemorragia subaracnoidea (SAH) no traumática es la rotura de un aneurisma intracerebral; otras causas son los aneurismas micóticos en la endocarditis bacteriana subaguda, las discrasias sanguíneas, y raras veces infecciones y tumores. Aproximadamente el 2 % de la población alberga aneurismas; el riesgo de rotura de los aneurismas ≥ 10 mm es de 0.5-1.0 % al año.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Cefalea brusca, intensa, a menudo con una pérdida transitoria de conciencia al inicio; es frecuente el vómito. La hemorragia puede lesionar el tejido cerebral contiguo y producir déficit neurológicos focales. Una parálisis progresiva del tercer par acompañada de cefalea intensa sugiere la existencia de un aneurisma de la arteria comunicante posterior. Además de las presentaciones espectaculares, los aneurismas pueden experimentar pequeñas roturas con fuga de sangre al espacio subaracnoidal (hemorragias centinela).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Inicialmente se realiza una CT sin contraste, que suele demostrar la hemorragia. A veces, se precisa una punción lumbar para el diagnóstico de una sospecha de hemorragia subaracnoidea cuando la CT no resulta concluyente. Es necesaria la angiografía cerebral para definir la anatomía, la localización y el tipo de malformación vascular, como por ejemplo el aneurisma o la malformación arteriovenosa; también evalúa el vasoespasio. Suele hacerse lo antes posible una vez realizado el diagnóstico de SAH. En el ECG existen a menudo alteraciones del ST; alargamiento del QRS, aumento del intervalo QT, y ondas T prominentes o invertidas; algunas alteraciones son reflejo de la SAH, otras indican la presencia de una lesión isquémica miocárdica asociada.

**TRATAMIENTO**

El tratamiento estándar comprende: reposo en cama, analgésicos y reblandecedores de heces. Seguimiento estrecho de los electrolitos séricos y la osmolalidad; suele aparecer hiponatremia a los pocos días de la SAH. Es frecuente la pérdida cerebral de sodio, por lo que hay que administrar suplementos de sodio por vía oral más suero salino normal IV para compensar las pérdidas renales. Se pueden iniciar los anticonvulsivos en el momento del diagnóstico, y se mantienen por lo menos hasta haber tratado el aneurisma. El riesgo de *recidiva hemorrágica precoz* es elevado (20-30 % en las dos primeras semanas), por lo que se propugna el tratamiento precoz (en 1 a 3 días) para evitar una nueva ruptura y permitir un tratamiento agresivo del *vasoespasio*. La aplicación endovascular de espirales en el aneurisma con localización accesible (a través de un catéter introducido en la arteria femoral) y el pinzamiento neuroquirúrgico del cuello del aneurisma son tratamientos definitivos. La hidrocefalia grave puede requerir la colocación urgente de un catéter ventricular para derivar el LCR al exterior. Se controla y se regula la tensión arterial para asegurar una perfusión cerebral adecuada, evitando al mismo tiempo elevaciones excesivas. Se puede producir un *vasospasmo* sintomático al cuarto día, y prolongarse hasta el día 14, provocando isquemia focal y posiblemente ictus. El tratamiento médico, incluido el nimodipino, puede minimizar las secuelas neurológicas del vasospasmo. En el vasoespasio se puede mejorar la perfusión cerebral aumentando latensión arterial media con vasopresores como la fenilefrina o la dopamina. Se puede expandir el volumen intravascular con cristaloideos. En casos de vasoespasio grave, en los que aparecen síntomas isquémicos a pesar de un tratamiento médico máximo, puede ser eficaz la angioplastia de los vasos cerebrales.

Para más detalles, véase Smith WS Johnston SC, Easton JD: Enfermedades cerebrovasculares, cap. 349, en Harrison PMI 16.^a

20

HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL Y TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS

Aumento de la presión intracraneal

Se puede añadir una pequeña cantidad adicional de tejido, sangre, LCR o de líquido de edema al contenido alojado en la cavidad craneal sin que se eleve la presión intracraneal (ICP). Pero los pacientes se deterioran y pueden morir si la ICP alcanza grados que producen un desplazamiento del contenido intracraneal, distorsiona los centros vitales del tronco del encéfalo o comprometen el riego sanguíneo cerebral. La presión de perfusión cerebral (CPP) se define como [presión arterial-ICP] y es la fuerza que determina la circulación de la sangre en los lechos capilares cerebrales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Los síntomas de aumento de la ICP consisten en cefalea (especialmente un dolor constante que se agrava al despertarse), náuseas, vómitos, somnolencia, diplopía y visión borrosa. Son frecuentes el edema de papila y la parálisis del sexto par craneal. Si no se corrige, a continuación pueden aparecer hipoperfusión cerebral, dilatación pupilar, coma, postura de descerebración, trastornos respiratorios, hipertensión arterial y bradicardia.

Una masa localizada en la fosa posterior, que al principio puede producir ataxia, rigidez de nuca y náuseas, resulta especialmente peligrosa porque puede comprimir las estructuras vitales del tronco del encéfalo y provocar una hidrocefalia obstructiva. Además, las masas que aumentan la ICP comprimen y deforman el mesencéfalo y el diencéfalo, dando lugar a estupor y coma. El tejido cerebral es empujado por la masa y comprimido contra las estructuras intracraneales fijas, y penetra incluso en espacios que normalmente no están ocupados. Los síndromes de herniación comprenden: 1) el desplazamiento de la corteza medial por debajo de la hoz del cerebro con ictus por oclusión de la arteria cerebral anterior o posterior; 2) el desplazamiento del uncus a través de la tienda del cerebelo, comprimiendo el tercer par craneal y empujando al pedúnculo cerebral contra la tienda del cerebelo y dilatación pupilar homolateral, hemiparesia contralateral y oclusión de la arteria cerebral posterior; 3) desplazamiento de las amígdalas cerebelosas a través del agujero occipital, produciendo compresión del bulbo raquídeo y colapso cardiorrespiratorio; y 4) desplazamiento hacia abajo del diencéfalo a través de la tienda del cerebelo.



TRATAMIENTO

Se puede elevar la ICP en una amplia variedad de trastornos, que comprenden traumatismos craneoencefálicos, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidea (SAH) con hidrocefalia, y el fracaso hepático fulminante. Varias intervenciones pueden disminuir la ICP, y de forma ideal la modalidad de tratamiento elegida debe basarse en el mecanismo responsable de la hipertensión (cuadro 20-1). Por ejemplo, en la hidrocefalia por hemorragia subaracnoidea, la causa principal de elevación de la ICP es la dificultad de drenaje del LCR; en este contexto, es probable que baste un drenaje ventricular de LCR. En el

Cuadro 20-1**Enfoque paso a paso del tratamiento de la hipertensión intracranal^a**

Colocar un monitor de ICP: Objetivos generales: mantener una ICP <20 mmHg y una CPP >70 mmHg

Para una ICP >20-25 mmHg durante más de 5 minutos:

1. Drenar LCR a través de ventriculostomía (si está colocada)
2. Elevar la cabecera de la cama
3. Osmoterapia: manitol, 25 a 100 g cada 4 h según necesidad (mantener osmolalidad sérica <320 mOsm/L)
4. Glucocorticoides: dexametasona 4 mg cada 6 h para el edema vasogénico por tumor, absceso (evitar glucocorticoides en traumatismo craneoencefálico, accidente vascular cerebral isquémico o hemorrágico)
5. Sedación (p. ej., morfina, propofol o midazolam); añadir, en caso necesario, parálisis neuromuscular (en este punto, si no las ha precisadoantes, el paciente requerirá intubación endotraqueal y ventilación mecánica)
6. Hiperventilación: hasta Pa_{CO_2} de 30-35 mmHg
7. Tratamiento vapresor: fenilefrina, dopamina o noradrenalina para mantener una MAP adecuada que asegure una CPP > 70 mmHg (mantener la euv olemia para evitar los efectos sistémicos negativos de los vasopresores)
8. Considerar los tratamientos de segunda línea para la elevación refractaria de la ICP
 - a. Tratamiento barbitúrico en dosis elevadas («coma barbitúrico»)
 - b. Hiperventilación enérgica hasta $\text{Pa}_{\text{CO}_2} < 30$ mmHg
 - c. Hemicraniectomía

^a A lo largo de todo el algoritmo de tratamiento de la ICP, valorar la posibilidad de repetir la TC con el fin de identificar masas susceptibles de evacuación quirúrgica.

Nota: CPP, presión de perfusión cerebral; MAP, presión arterial media Pa_{CO_2} , presión parcial arterial de dióxido de carbono.

traumatismo craneal y en el ictus, la mayor responsabilidad recae en el edema citotóxico, y un paso inicial adecuado es el empleo de diuréticos osmóticos como el manitol. Como se ha señalado anteriormente, la hipertensión intracranal puede provocar isquemia tisular. Ésta provoca, a su vez, una vasodilatación cerebral refleja que empeora todavía más la isquemia; paralejicamente, la administración de vasopresores para aumentar la presión arterial media puede disminuir de hecho la ICP a través del aumento de la perfusión. La monitorización de la ICP puede orientar el tratamiento médico y las decisiones quirúrgicas en pacientes con edema cerebral. La hipertensión debe ser tratada con precaución, si es que ha de tratarse. Se debe restringir el aporte de agua libre. La hiperventilación se emplea durante períodos cortos de tiempo hasta poder instaurar un tratamiento más definitivo. Una vez aplicadas las medidas citadas y con el paciente estabilizado, se realiza una CT (o MRI, si es factible) para identificar la causa del aumento de la ICP. A veces es necesario operar urgentemente al paciente para descomprimir la cavidad intracranal. La hidrocefalia, el ictus cerebeloso con edema, los tumores o hemorragias cerebrales accesibles quirúrgicamente, o el hematoma subdural o epidural a menudo exigen una intervención neuroquirúrgica que salva la vida.

Traumatismo craneoencefálico

Los traumatismos craneoencefálicos pueden producir la pérdida inmediata de la conciencia. Si la inconsciencia es transitoria y no se acompaña de otras lesiones cerebrales graves se denomina *conmoción*. Las alteraciones prolongadas de la conciencia pueden deberse a hematomas parenquimatosos, subdurales o epidurales, o bien a un desgarro difuso de los axones en la sustancia blanca. Debe sospecharse una fractura de cráneo en los pacientes con rinorrea de LCR, hemo-

tímpano, y con equimosis periorbitarias o mastoideas. Los traumatismos de la médula espinal pueden producir déficit transitorios de las funciones neurológicas o una pérdida permanente de las funciones motora, sensitiva y vegetativa por debajo del nivel de la lesión medular.

Traumatismo craneoencefálico leve El paciente con traumatismo craneoencefálico leve, que se mantiene atento y alerta tras un período breve de inconsciencia (< 1 minuto), tiene a veces cefalea, un corto período de amnesia, problemas de concentración, con un episodio aislado de vómito o ligero vértigo; o en ocasiones un síntoma vasovagal. Transcurridas varias horas de observación, los pacientes de este grupo pueden ser acompañados a casa y sometidos a observación domiciliaria a cargo de la familia y los amigos. La mayoría de estos pacientes no presentan fractura craneal en la radiografía ni hemorragia en la CT. La cefalea constante es frecuente en los días que siguen al traumatismo; la cefalea persistente intensa y los vómitos repetidos suelen ser benignos si la exploración neurológica es normal, pero en estas situaciones se deben realizar estudios radiológicos y está justificada la hospitalización.

Traumatismo craneoencefálico de gravedad intermedia Los pacientes que no están comatosos pero que presentan confusión persistente alteraciones de la conducta, un grado de alerta inferior al normal, sensación intensa de mareo o signos neurológicos focales como hemiparesia deben ser ingresados en el hospital y poco después se les hace una CT. Se suele encontrar una contusión o un hematoma subdural. La CT puede ser normal en los pacientes comatosos con lesiones axónicas causadas por un efecto de cizalla en la sustancia blanca cerebral. Los pacientes con lesiones craneoencefálicas de gravedad intermedia deben mantenerse bajo observación estrecha para descubrir la posible aparición de somnolencia, trastornos respiratorios o dilatación pupilar, así como para asegurarse de la restricción del aporte de líquidos, salvo que exista diabetes insípida. Las alteraciones de la atención, el intelecto, la espontaneidad y la memoria tienden a ir normalizándose semanas o meses después del traumatismo.

Traumatismo grave Los pacientes comatosos desde el comienzo requieren una atención neurológica inmediata y a menudo reanimación. Después de la intubación, procurando evitar deformar la columna cervical, se debe evaluar la profundidad del coma, el tamaño y reacción de las pupilas, los movimientos de las extremidades y las respuestas de Babinski. En cuanto lo permite las constantes vitales, y una vez obtenidas radiografías de la columna cervical y una CT, el paciente debe ser transportado a una unidad de cuidados intensivos. El hallazgo de un hematoma epidural o subdural o de una hemorragia intracerebral grande requiere cirugía de descompresión urgente si el paciente es salvaje por lo demás. Probablemente la mejor forma de orientar el tratamiento posterior es la medición directa de la ICP. Todos los factores con potencial de exacerbar la hipertensión intracraneal deben eliminarse. La hipoxia, la hipertermia, la hipercapnia, las posiciones anormales de la cabeza y las presiones medias elevadas en las vías respiratorias por ventilación mecánica elevan el volumen sanguíneo cerebral y la ICP. La ICP persistentemente elevada después de instaurar el tratamiento indica en general un mal pronóstico.

Para más detalles, véase Hemphill JC: Neurología de los cuidados intensivos, cap. 258; y Ropper AH: Concusión y otras lesiones craneoencefálicas, cap. 357, en Harrison PMI 16.^a

21

ENCEFALOPATÍA HIPÓXICA-ISQUÉMICA

Es consecuencia de la falta de suministro de oxígeno a los tejidos por hipotensión o insuficiencia respiratoria. Las causas más frecuentes son: infarto de miocardio, parada cardíaca, choque, asfixia, parálisis respiratoria, e intoxicación por monóxido de carbono o cianuro. En algunos casos puede predominar la hipoxia. Las intoxicaciones por monóxido de carbono o cianuro se denominan *hipoxia histotóxica* porque causan un trastorno directo de la cadena respiratoria.

Manifestaciones clínicas

Grados leves de hipoxia pura (p. ej., a gran altitud) provocan trastornos del juicio, falta de atención, de coordinación motora y, a veces, euforia. Sin embargo, con la hipoxia-isquemia, como sucede en la parada cardíaca, se pierde la conciencia en segundos. Si la circulación se restablece en 3-5 minutos, puede producirse la recuperación completa, pero con períodos más largos de hipoxia-isquemia lo habitual es que se produzca cierto grado de daño cerebral permanente. Salvo en casos extremos, puede ser difícil juzgar el grado preciso de hipoxia-isquemia, y algunos pacientes presentan una recuperación relativamente completa incluso al cabo de 8 a 10 minutos de isquemia global. La diferenciación entre la hipoxia pura y la hipoxia-isquemia es importante, porque una PaO_2 tan baja como 2.7 kPa (20 mmHg) puede ser bien tolerada si se desarrolla de forma gradual y se mantiene la presión arterial, pero períodos cortos de circulación cerebral muy escasa o ausente pueden provocar un daño cerebral permanente.

La exploración física en diferentes momentos después de un episodio (especialmente la parada cardíaca) ayuda a determinar el pronóstico (fig. 21-1). El pronóstico es mejor en pacientes con las funciones del tronco y encefálico intactas, lo que viene indicado por unas respuestas pupilares normales a la luz, reflejos oculocefálicos intactos (ojos de muñeca), y reflejos oculovestibulares (caláricos) y corneales indemnes (cap. 17). La ausencia de esos reflejos y la presencia de pupilas persistentemente dilatadas y que no responden a la luz tienen un pronóstico sombrío. La ausencia de reflejo pupilar a la luz o la ausencia de una respuesta motora al dolor al tercer día de la lesión tienen un pronóstico sistemáticamente malo. También es de mal pronóstico la ausencia bilateral de la respuesta somatosensitiva cortical provocada. Las consecuencias a largo plazo son el coma o estado vegetativo persistentes, demencia, agnosia visual, parkinsonismo, coreo-atarosis, ataxia, mioclonia, convulsiones y un estado amnésico.



TRATAMIENTO

El tratamiento inicial va dirigido a restablecer una función cardiorrespiratoria normal. Esto comprende asegurar la permeabilidad de la vía respiratoria, la oxigenación adecuada y la ventilación, y restablecer la perfusión cerebral, ya sea con reanimación cardiopulmonar, líquidos, vasopresores o marcapasos cardíacos. La hipotermia leve (33°C), iniciada lo antes posible y mantenida durante 12-24 horas, puede mejorar la evolución en los pacientes que presentan coma tras una parada cardíaca. La intoxicación grave por monóxido de carbono puede tratarse con oxígeno hiperbárico. No se suelen administrar anticonvulsivos de forma profiláctica, pero se pueden emplear para controlar las convulsiones. La mioclonía posthipódrica se puede controlar con clonazepam (1.5-10 mg/día), o valproato sódico (300-1200 mg/día) fraccionados. El estado epiléptico mioclónico después de un episodio hipódrico-isquémico conlleva invariablemente un mal pronóstico.

72 SECCIÓN 2 Urgencias médicas

N.º total de pacientes	Mejor recup. al año (% del total)	No recup.	Buena rec.
	Estado veg.	Incap. grav.	Incap. mod.
106 pacientes en coma el día 1			
19	63 (38-84)	16 (3-40)	21 (6-46)
7	86 (42-100)	0 (0-41)	14 (0-56)
35	91 (77-98)	9 (2-23)	0 (0-10)
45	98 (88-100)	0 (0-8)	2 (0-15)
47 pacientes en estado vegetativo el día 1			
26	38 (20-59)	19 (7-39)	42 (23-63)
11	82 (48-98)	18 (2-52)	0 (0-28)
10	100 (69-100)	0 (0-31)	0 (0-31)
15 pacientes conscientes el día 1			
8	0 (0-37)	0 (0-37)	100 (63-100)
7	86 (42-99)	0 (0-41)	14 (0-58)

```

graph TD
    A[106 pacientes en coma el dia 1] --> B{Mov. ocul. espont. ¿oscil. conj. o mejor?}
    B -- Sí --> C[Motorica inicial: ¿retirada o mejor?]
    B -- No --> D[Oculovestibular: ¿cualquier respuesta?]
    C -- Sí --> E[Oculovestibular: ¿cualquier respuesta?]
    C -- No --> F[No]
    D -- Sí --> E
    D -- No --> F
    E -- Sí --> G[No]
    E -- No --> F
    F --> H[47 pacientes en estado vegetativo el dia 1]
    G --> I{Motor: ¿retirada o mejor?}
    I -- Sí --> J{Mov. ocul. espont. ¿cualquier oscil. o mejor?}
    I -- No --> K[No]
    J -- Sí --> L[No]
    J -- No --> K
    L --> M[15 pacientes conscientes el dia 1]
    M --> N{Reflejo pupilar inicial: ¿presente?}
    N -- Sí --> O{Mov. ocul. espontaneo: ¿oscil. conj. o mejor?}
    N -- No --> P[No]
    O -- Sí --> Q[No]
    O -- No --> P
    Q --> R[7]
    P --> S[8]
  
```

FIGURA 21-1 La exploración clínica el primer día proporciona información útil para el pronóstico en la encefalopatía hipóxica-isquémica. Los números entre paréntesis representan los intervalos de confianza del 95 %. grav., grave; mod., moderada; mov.ocul. espont., movimiento ocular espontáneo; oscil. conj., oscilación conjugada; recup., recuperación; veg., vegetativo. (Tomado de DE Levy y cols.: Predicting outcome for hypoxic-ischemic coma JAMA 253:1420, 1985.)

Para más detalles, véase Hemphill JC, Neurología de los cuidados intensivos, cap. 258, en Harrison PMI 16.^a

22

ESTADO EPILÉPTICO

Son convulsiones continuas ($>15-30$ min) o repetidas, caracterizadas por alteración de la conciencia en el período intercrítico. Este cuadro puede verse en cualquier tipo de crisis epiléptica: estado de gran mal (convulsiones tonicoclonicas), estado mioclónico, estado de pequeño mal y estado epiléptico del lóbulo temporal (crisis parciales complejas). Las convulsiones tonicoclonicas generalizadas son las más frecuentes y suelen ser evidentes al inicio del cuadro. Después de 30-45 minutos, los signos pueden llegar a ser más sutiles, como movimientos clónicos leves de los dedos o movimientos pequeños y rápidos de los ojos. En algunos casos, el EEG puede ser el único medio de diagnóstico. El estado epiléptico generalizado es un proceso que pone la vida en peligro cuando se asocia hipertensión, acidosis (por las contracciones musculares continuas), o por compromiso respiratorio o cardiocirculatorio. Si las convulsiones tonicoclonicas son persistentes, puede producirse lesión neuronal irreversible incluso en pacientes paralizados por bloqueo neuromuscular.

Etiología

Las causas principales son el abandono o incumplimiento del tratamiento antiepileptico, relacionadas con el consumo de alcohol, epilepsia refractaria, infección del SNC, efecto tóxico de fármacos o drogas, trastornos metabólicos, tumores del SNC, enfermedad cerebrovascular o traumatismo craneocefálico.



TRATAMIENTO

El estado epiléptico con convulsiones tonicoclonicas generalizadas es una urgencia médica. Los pacientes deben ser estudiados rápidamente y se debe poner tratamiento sin demora (fig. 22-1). Simultáneamente, es fundamental determinar la causa de las convulsiones para evitar las recidivas y tratar cualquier alteración subyacente.

1. Valorar cuidadosamente los signos de insuficiencia respiratoria o cardiocirculatoria. Con una monitorización cuidadosa y las medidas habituales de protección de las vías respiratorias no suele ser necesaria la intubación (si fuera necesaria, utilizar fármacos paralizantes de acción corta). Corregir la hipertermia. Asegurar una vía IV y administrar 50 mL de solución de glucosa al 50 %, 100 mg de tiamina y 0.4 mg de naloxona.
2. Hacer una exploración física y neurológica sucinta; extraer y enviar al laboratorio muestras para detectar sobre todo alteraciones metabólicas (hemograma con fórmula, ionograma incluyendo el calcio, glucosa, pruebas de función hepática y renal y, si está indicada, determinación de tóxicos).
3. Administrar lorazepam, 0.1 mg/kg (4-8 mg) a razón de 2 mg/min.
4. Inmediatamente después de la primera dosis de lorazepam, administrar fenitoína, 20 mg/kg (1000-1500 mg) por vía IV, lentamente, en unos 20 min (50 mg/min) o fosfenoína, 20 mg/kg (150 mg/min). Vigilar la presión arterial, el ECG y, si es posible, el EEG durante el goteo. La fenitoína, si se in-

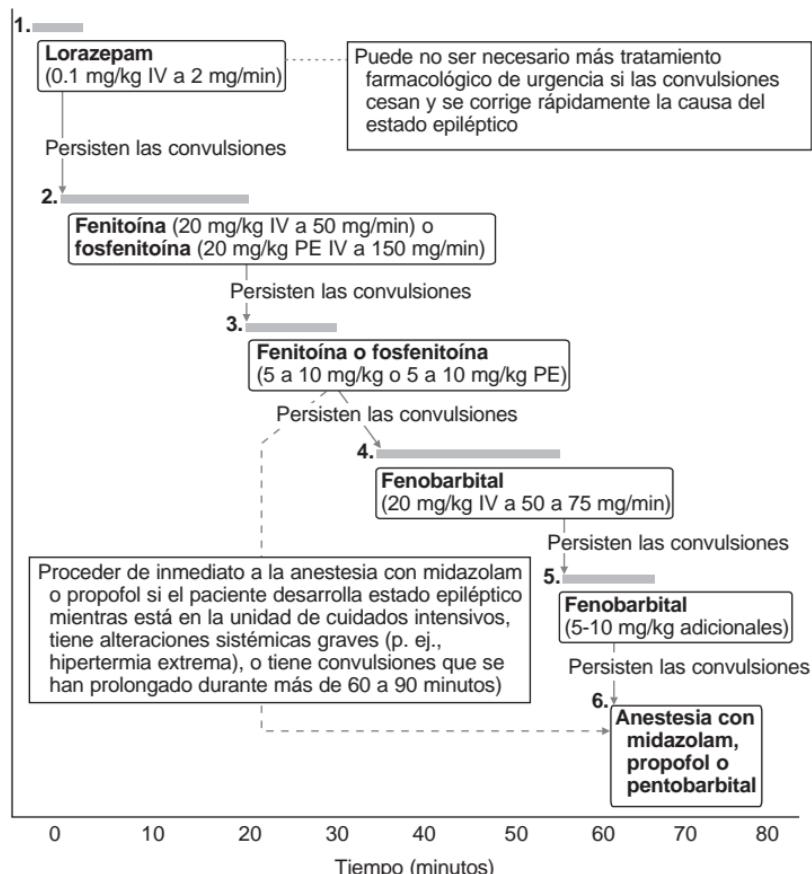


FIGURA 22-1 Tratamiento farmacológico del estado epiléptico tonicoclónico generalizado en adultos. PE, equivalentes de fenitoína; IV, intravenoso. Las barras horizontales indican la duración aproximada de las infusiones de fármacos.

yecta con demasiada rapidez, puede provocar un descenso brusco de la presión arterial, sobre todo en ancianos. (No administrarla con suero glicosado al 5 %, porque este fármaco precipita con el pH bajo de esa solución; esto no ocurre con la fosfenoftalina.) Si no se logra controlar las convulsiones, se puede dar una segunda dosis de fenitoína (5 a 10 mg/kg) o fosfenoftalina (5 a 10 mg/kg).

5. Si las convulsiones continúan, administrar fenobarbital 20 mg/kg (1000-1500 mg) lentamente, en unos 30 minutos. En esta etapa, suele ser necesaria la intubación endotraqueal. Si persisten las convulsiones, administrar otra dosis de fenobarbital (5 a 10 mg/kg).

6. Si, tras 60-90 minutos, las convulsiones permanecen persistentes al tratamiento, considerar provocar en el paciente un coma con midazolam, propofol o pentobarbital. Se aconseja consultar con un neurólogo y un anestesiólogo.

Pronóstico

La tasa de mortalidad es del 20 % en el estado epiléptico tonicoclónico, y la incidencia de secuelas neurológicas permanentes es del 10-30 %.

Para más detalles, véase Lowenstein DH: Convulsiones y epilepsia, cap. 348, en Harrison PMI 16.^a

23

INTOXICACIÓN Y SOBREDOSIS MEDICAMENTOSA

Intoxicación alude al desarrollo de efectos dañinos después de la exposición a productos químicos. *Sobredosis* es la exposición a cantidades excesivas de una sustancia destinada normalmente al consumo y que no implica necesariamente una intoxicación. En EE.UU. se calcula que el contacto con productos tóxicos motiva anualmente unos 5 millones de solicitudes de ayuda o tratamiento médico y aproximadamente un 5% de estos pacientes necesita hospitalización. Los intentos de suicidio son la causa de la mayoría de las intoxicaciones graves o mortales. Hasta un 30 % de los ingresos psiquiátricos son motivados por intentos de suicidio mediante sobredosis.

La primera causa de muerte es la intoxicación por monóxido de carbono (CO). Los casos más frecuentes de muerte relacionada con drogas y medicamentos se deben a analgésicos, antidepresivos, sedantes-hipnóticos, neurolépticos, estimulantes y drogas ilegales, fármacos cardiovasculares, anticonvulsivos, antihistamínicos y medicamentos contra el asma. Los agentes no farmacológicos involucrados en intoxicaciones mortales comprenden alcoholes y glócales, gases y vapores, productos químicos, productos de limpieza, pesticidas y productos relacionados con el automóvil. Se debe considerar la posibilidad de intoxicación o sobredosis en cualquier paciente que llega en coma, con crisis epiléptica, o con insuficiencia renal, hepática o de la médula ósea agudas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico correcto se consigue habitualmente con la historia, la exploración física y los datos de laboratorio. La valoración inicial de las constantes vitales, del estado cardiorrespiratorio y neurológico determinan si es necesario aplicar un tratamiento inmediato de soporte. Se utilizarán todos los recursos disponibles para averiguar la naturaleza del tóxico causal. La *historia clínica* debe incluir el momento, la vía, la duración y las circunstancias (localización entorno, intencionalidad) de la exposición; el momento de inicio, la naturaleza y la gravedad de los síntomas; los antecedentes médicos y psiquiátricos relevantes. Se recurrirá al Vadémecum, al centro regional de toxicología o a la farmacia o al hospital para identificar la composición y los posibles efectos de las sustancias tóxicas.

La *exploración física* se debe centrar inicialmente en los signos vitales, el sistema cardiopulmonar y el estado neurológico, incluyendo la valoración del estado mental y la documentación de las alteraciones neuromusculares.

La exploración de los ojos (buscando nistagmo, tamaño y reacciones de las pupilas), el abdomen (actividad intestinal y tamaño de la vejiga) y la piel (quemaduras, ampollas, color, calor, humedad, úlceras de decúbito, señales de pinchazos) puede orientar el diagnóstico diferencial hacia un trastorno concreto. Se debe explorar al paciente buscando datos de traumatismo o enfermedades de base. Cuando no está clara la historia, se deben examinar todos los orificios corporales en busca de quemaduras químicas o paquetes de droga. También pueden proporcionar indicios del diagnóstico el olor del aliento o del vómito, y el color de las uñas, la piel o la orina.

Los *análisis iniciales* deben comprender la glucosa, electrolitos séricos, osmolalidad sérica, BUN/Cr, pruebas de función hepática, tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial y gasometría arterial. Una acidosis con aumento del intervalo aniónico es característica de las intoxicaciones avanzadas por metanol, etilenglicol y salicilato, pero puede darse con otros productos y en cualquier intoxicación que provoque insuficiencia hepática, renal o respiratoria, convulsiones o choque. El aumento del intervalo osmolar —diferencia entre la osmolalidad sérica (medida por descenso del punto de congelación) y la calculada a partir del sodio, la glucosa y el BUN séricos mayor de 10 mmol/L— su-

giere la presencia de un soluto de bajo peso molecular como alcohol, glicol o cetona, o un electrólito o azúcar no medido. La cetosis apunta hacia la intoxicación por acetona, alcohol isoproantes o salicilato. La hipoglucemia puede obedecer a intoxicación por betabloqueantes, etanol, insulina, hipoglucemiantes orales, quinina y salicilatos, mientras que puede haber hiperglucemia con la intoxicación por acetona, agonistas betaadrenérgicos, antagonistas de los canales del calcio, hierro, teofilina o Vacor.

Los *estudios radiológicos* deben comprender una radiografía de tórax para excluir aspiración o ARDS. Pueden verse densidades radiopacas en las placas de abdomen. Está indicada una CT o MRI de cráneo en pacientes comatosos o estuporosos con el fin de excluir lesiones estructurales o hemorragia subaracnoidea, y se debe realizar una punción lumbar cuando se sospecha infección del SNC. El ECG puede resultar útil para contribuir al diagnóstico diferencial y orientar el tratamiento. Puede ser de ayuda el *análisis toxicológico* de orina y de sangre (y en ocasiones del contenido gástrico y de muestras de productos químicos) para confirmar o descartar una intoxicación. Aunque se dispone de pruebas rápidas de detección para un número limitado de drogas de abuso, unas pruebas de detección sistemática exhaustivas pueden tardar de 2 a 6 horas en terminarse, y el tratamiento inmediato se debe basar en la historia, la exploración física y las pruebas complementarias habituales. El análisis cuantitativo es útil en las intoxicaciones por paracetamol, acetona, alcohol (incluido el etilenglicol), antirrítmicos, anticonvulsivos, barbitúricos, digoxina, metales pesados, litio, paraquat, salicilato y teofilina, así como con la carboxihemoglobina y la metahemoglobina. Con frecuencia se puede disponer de los resultados en una hora o menos.

La respuesta a los antídotos puede ser útil con fines diagnósticos. La resolución de las alteraciones del estado mental y de las alteraciones de las constantes vitales con la administración intravenosa de dextrosa, naloxona o flumazenilo es prácticamente diagnóstica de hipoglucemia, intoxicación por narcóticos y benzodiazepinas, respectivamente. La rápida reversión de las reacciones distónicas agudas (extrapiramidales) después de una dosis intravenosa de benzatropina o difenhidramina confirma su origen medicamentoso. Aunque la reversión por la fisostigmina de las manifestaciones centrales y periféricas de la intoxicación por anticolinérgicos es diagnóstica, puede aumentar el nivel de conciencia en pacientes con depresión del SNC de cualquier etiología.



TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son mantener las constantes vitales, impedir que prosiga la absorción del tóxico, favorecer su eliminación, administrar antídotos específicos y evitar una nueva exposición. Los principios del tratamiento de las intoxicaciones se enumeran en el cuadro 23-1. Suele ser necesario tener que iniciar el tratamiento antes de conocer los datos habituales y toxicológicos. En todos los pacientes con síntomas es necesario canalizar una vía venosa de grueso calibre, aportar O₂, monitorización cardíaca, observación continua y, si hay alteración del nivel de conciencia, administrar 100 mg de tiamina (IM o IV), una ampolla de solución glucosada al 50 % y 4 mg de naloxona además de los antídotos específicos que estén indicados. Se debe intubar a todo paciente inconsciente. Se puede administrar carbón activo por vía oral, o a través de una sonda nasogástrica u orogástrica de calibre grueso; el lavado gástrico requiere una sonda orogástrica. La gravedad de la intoxicación determina el tratamiento. Está indicado el ingreso en la CU de los pacientes con intoxicación grave (coma, depresión respiratoria, hipotensión, alteraciones de la conducción cardíaca, arritmias, hipotermia o hipertermia, convulsiones); con necesidad de una monitorización estrecha, de antídotos, o de tratamiento potenciado de eliminación; con deterioro clínico progresivo, o con problemas médicos significativos. Los pacientes que han intentado suicidarse necesitan vigilancia continua por personal cualificado.

Cuadro 23-1**Acciones fundamentales en el tratamiento de la intoxicación****MEDIDAS DE SOSTÉN**

Protección de las vías aéreas
Oxigenación/ventilación

Tratamiento de las arritmias
Soporte hemodinámico

Tratamiento de las convulsiones
Corrección de las anomalidades térmicas
Corrección de los trastornos metabólicos
Prevención de las complicaciones secundarias

EVITAR LA ABSORCIÓN ULTERIOR DE LA SUSTANCIA TÓXICA

Descontaminación del aparato digestivo
Inducción del vómito con jarabe de ipecacuana
Lavado gástrico
Carbón activado
Irrigación intestinal
Catárticos
Dilución
Extracción endoscópica/ quirúrgica

Descontaminación de otros sitios
Descontaminación ocular
Descontaminación cutánea
Evacuación de las cavidades del cuerpo

ELIMINACIÓN REFORZADA DE LA SUSTANCIA TÓXICA

Dosis múltiples de carbón activado
Diuresis forzada
Modificación del pH urinario
Quelación

Extracción extracorporeal
Diálisis peritoneal
Hemodiálisis
Hemoperfusión
Hemofiltración
Plasmaférésis
Exanguinotransfusión
Oxígeno hiperbárico

ADMINISTRACIÓN DE ANTÍDOTOS

Neutralización por anticuerpos
Neutralización por fijación química

Antagonismo metabólico
Antagonismo fisiológico

PREVENCIÓN DE LAS REINCIDENCIAS

Educación de adultos
Protección de niños

Notificación a las agencias reguladoras
Consulta psiquiátrica

Fuente: Modificado de Linden CH, Burns MJ: cuadro 377-3 en Harrison PMI 16.^a

Medidas de sostén Es imprescindible proteger las vías respiratorias. El reflejo nauseoso por sí solo no es un indicador fiable de la necesidad de intubar al paciente. Se puede valorar la necesidad de dar O₂ y ventilación asistida mediante una gasometría arterial. El edema pulmonar inducido por fármacos o drogas suele ser secundario a hipoxia, pero también puede favorecerlo la depresión miocárdica. Puede ser necesario medir la presión en la arteria pulmonar para averiguar la etiología. Se deben corregir lo antes posible los desequilibrios electrolíticos.

La taquicardia supraventricular (SVT) con hipertensión arterial y excitación del SNC casi siempre se debe a estimulantes del sistema nervioso simpático, anticolinérgicos, alucinógenos, o a un síndrome de abstinencia a drogas. El tratamiento está indicado si se asocia a inestabilidad hemodinámica, dolor torácico, o isquemia en el ECG. En los cuadros graves de hiperactividad simpática está indicado el tratamiento con alfa y betabloqueantes o la combina-

ción de un betabloqueante con un vasodilatador. En los pacientes con hiperactividad anticolinérgica resulta útil la fisostigmina. La SVT sin hipertensión suele mejorar administrando líquidos.

La taquicardia ventricular (VT) sostenida puede deberse a estimulación simpática, desestabilización de la membrana de las células miocárdicas o a trastornos metabólicos. La lidocaína y la fenoína suelen ser seguras. En la VT por sobredosis de antidepresivos tricíclicos no se utilizarán fármacos que prolongan el intervalo QT (quinidina, procainamida). En los pacientes con *torsades de pointes*, puede ser útil el sulfato de magnesio y la sobreestimulación del corazón (con isoprenalina o un marcapasos). Las arritmias pueden ser resistentes al tratamiento hasta que se corrijen las alteraciones del equilibrio acidobásico, de los electrolitos, la hipoxia y la hipotermia. Los pacientes con función hemodinámica estable pueden ser tratados con observación sin tratamiento farmacológico.

En las convulsiones el mejor tratamiento son los agonistas del ácido γ -aminobutírico como las benzodiazepinas o los barbitúricos. No se administrarán barbitúricos hasta después de intubar al paciente. Las convulsiones por sobredosis de isoniazida pueden responder sólo a grandes dosis de piridoxina IV. Las convulsiones debidas a betabloqueantes o antidepresivos tricíclicos pueden necesitar ser tratadas con fenoína y benzodiazepinas.

Prevención de la absorción del tóxico La necesidad de realizar o no la descontaminación del tubo digestivo, y el procedimiento que se debe emplear, dependen del tiempo transcurrido desde la ingestión, la toxicidad existente y previsible de la sustancia ingerida; la disponibilidad, eficacia y contraindicaciones del procedimiento; y la naturaleza, gravedad y riesgo de complicaciones. La eficacia del carbón activado, el lavado gástrico y del jarabe de ipecacuana disminuyen con el tiempo, y son insuficientes los datos que avalen o excluyan su utilidad cuando se administran más de una hora después de la ingestión. El carbón activado tiene una actividad comparable o mayor que la ipecacuana y el lavado gástrico, además de tener menos contraindicaciones y complicaciones y ser menos invasor, por lo que es el método preferido de descontaminación del tubo digestivo en la mayor parte de las situaciones.

Se prepara como suspensión en agua, solo o combinado con un pugante. El carbón activado se administra por boca con un biberón (en los lactantes), o en vaso, con una paja o a través de una sonda nasogástrica fina. La dosis recomendada es de 1 g/kg de peso, usando 8 mL de disolvente por g de carbón si no se dispone de mezcla preparada de antemano. El carbón activado puede inhibir la absorción de otros agentes administrados por vía oral y está contraindicado en los pacientes que han ingerido cársticos.

Cuando está indicado, el lavado gástrico se realiza con una sonda orogástrica del calibre 28 F en los niños y del 40 F en los adultos. En ambos se puede utilizar agua corriente o suero fisiológico (en lactantes usar suero fisiológico). Colocar al paciente en posición de Trendelenburg y decúbito lateral izquierdo para reducir al mínimo la aspiración (ocurre en un 10 % de los pacientes). El lavado está contraindicado cuando se han ingerido cársticos o hidrocarburos derivados del petróleo debido al riesgo de neumonía por aspiración y perforación gastroesofágica.

Puede ser útil la irrigación de todo el intestino en casos de ingestión de cuerpos extraños, paquetes con drogas y fármacos de liberación lenta. El golpeteo se da por vía oral o por sonda gástrica hasta una dosis de 0.5 L/h. Las sales purgantes (citrato magnésico) y los sacáridos (sorbitol, manitol) favorecen la evacuación del recto. Para diluir los ácidos y álcalis corrosivos se hace que el paciente beba agua (5 mL de agua por kg). Puede ser necesaria una endoscopia o una intervención quirúrgica tras la ingestión de cuerpos extraños grandes, metales pesados o paquetes con drogas que están rotos o tienen una fuga.

El jarabe de ipecacuana se administra por vía oral en dosis de 30 mL en adultos, 15 mL en niños y 10 mL en lactantes. El vómito debe producirse a

los 20 minutos o antes. La ipecacuana está contraindicada en los pacientes con permeabilidad escasa de la vía respiratoria, depresión del SNC, cirugía reciente del tubo digestivo, convulsiones, ingestión de cárnicos (lejía), hidrocarburos del petróleo o tóxicos que actúan rápidamente sobre el SNC (alcanfor, cianuro, antidepresivos tricíclicos, propoxifeno, estricnina). La ipecacuana es especialmente útil en el lugar de los hechos.

La descontaminación de la piel y de los ojos se hace lavándolos con gran cantidad de agua o suero fisiológico.

Aumento de la eliminación El carbón activado en dosis repetidas de 1 g/kg cada 2-4 horas es beneficioso tras la ingestión de fármacos con circulación enterohepática como: carbamazepina, dapsona, diazepam, digoxina, glutetimida, meprobamato, metotrexato, fenobarbital, fenitoína, salicilatos, teofilina y ácido valproico.

La diuresis forzada con agentes alcalinizantes aumenta la eliminación de los herbicidas que contienen ácido clorfenoxiacético, de la clofropamida, diflunisal, fluoruro, metotrexato, fenobarbital, sulfonamidas y salicilatos. Se administra bicarbonato sódico, 1-2 ampollas por litro de solución de NaCl al 0.45 %, a una velocidad suficiente para mantener el pH urinario ≥ 7.5 y una diuresis de 3-6 mL/kg por hora. Ya no se aconseja la acidificación de la orina. La diuresis con suero salino puede favorecer la eliminación de bromuros, calcio, fluoruros, litio, meprobamato, potasio e isoniazida; está contraindicada en caso de insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y edema cerebral.

La diálisis peritoneal o la hemodiálisis pueden ser útiles en las intoxicaciones graves por barbitúricos, bromuro, hidrato de cloral, etanol, etilenglicol, alcohol isopropílico, litio, metales pesados, metanol, procainamida y salicilatos. La hemoperfusión puede estar indicada en la intoxicación por cloranfenicol, disopiramida y en las sobredosis de hipnóticos sedantes. La exanguinotransfusión elimina los tóxicos que afectan a los hematíes.

INTOXICACIONES ESPECÍFICAS

AGENTES ANTICOLINÉRGICOS Los agentes antimuscarínicos inhiben la acetilcolina en el SNC y en los receptores muscarínicos posganglionares parasimpáticos. Son: los antihistamínicos (bloqueadores de los receptores H₁) y los hipnóticos de dispensación sin receta médica), los alcaloides derivados de la belladonna (atropina, glicopirrolato, homatropina, hioscina, ipratropio, escopolamina), fármacos antiparkinsonianos (benztropina, biperideno, trihexifenidilo), midriáticos (ciclopentolato, tropicamida), fenotiazinas, relajantes de la musculatura estriada (ciclobenzaprina, orfenadrina), relajantes de la musculatura lisa (clindinidio, dicloclomina, isomethepteno, oxibutinina), antidepresivos tricíclicos y gran variedad de plantas (estramonio) y setas. Las manifestaciones clínicas comienzan de 1 a 3 horas después de la ingestión: agitación, ataxia, confusión, delirio, alucinaciones y coreoatetosis; posteriormente puede haber letargia, depresión respiratoria y coma.

El tratamiento comprende la descontaminación del tubo digestivo con carbón activado, medidas de sostén de las constantes vitales y, en los casos graves, se utiliza la fisostigmina, inhibidor de la acetilcolinesterasa, 1-2 mg IV en 2 minutos; si hay una respuesta incompleta o reaparición de los signos de toxicidad, se puede repetir la dosis. La fisostigmina está contraindicada si hay alteraciones de la conducción cardíaca o arritmias ventriculares.

ÁLCALIS Y ÁCIDOS Los álcalis son: blanqueadores industriales, desatascadores (hidróxido sódico), limpiadores de superficies (fósforos, amóniaco), detergentes de lavadora y lavaplatos (fósforos, carbonatos), pilas de botón, limpiadores de dentaduras postizas (boratos, fósforos, carbonatos) y tabletas Clinitest (hidróxido sódico). Los ácidos más corrientes son: los limpiadores de sanitarios (ácido sulfúrico, fósforico y fluorhídrico), los fundentes de soldadura (ácido clorhídrico), los productos contra la herrumbre (ácido fluorhídrico y oxá-

lico), el líquido para las baterías de automóviles (ácido sulfúrico) y los limpiaadores de piedra (ácido fluorhídrico y nítrico). Los signos clínicos de una ingestión son: quemaduras, dolor, babeo, vómitos de sangre o moco, y úlceras. La ausencia de lesiones en la boca no excluye la afectación del esófago. Puede haber perforación del esófago y del estómago, y la aspiración puede causar una traqueítis fulminante.

La endoscopia es segura en las 48 horas siguientes a la ingestión para determinar la localización e intensidad de la lesión.

El tratamiento inmediato consiste en diluir el agente ingerido con agua o leche. Deben darse glucocorticoides en las primeras 48 horas a los pacientes con quemaduras de esófago por álcalis (no por ácidos), y se mantendrán al menos durante 2 semanas. Los antiácidos pueden ser útiles para las quemaduras gástricas.

ALCOHOL ISOPROPÍLICO El alcohol isopropílico se encuentra en el alcohol de fricción, solventes, lociones para después del afeitado, anticongelantes y limpiacristales. Su metabolito, la acetona, está en limpiadores, disolventes y quitaesmaltes. Las manifestaciones aparecen rápidamente y son: vómitos, dolor abdominal, hematemesis, miopatía, cefalea, mareo, confusión, coma, depresión respiratoria, hipotermia e hipotensión. También puede haber hipoglucemia, acidosis metabólica con discreto aumento del intervalo aniónico, aumento de la osmolalidad sérica, falsa elevación de la creatinina sérica y anemia hemolítica.

El tratamiento consiste en descontaminación digestiva por aspiración gástrica y medidas de sostén. El carbón activado es ineficaz. En las intoxicaciones graves puede ser necesaria la diálisis.

ALUCINÓGENOS La mezcalina, el ácido lisérgico (LSD) y la psilocibina pueden ocasionar trastornos del estado de ánimo, del pensamiento y de la percepción que duran 4-6 h. La psilocibina puede producir fiebre, hipotensión y convulsiones. Los síntomas son: midriasis, inyección conjuntival, piloerección, taquicardia, taquipnea, anorexia, temblores e hiperreflexia.

El tratamiento es inespecífico: un ambiente tranquilo, benzodiazepinas para las reacciones agudas de pánico, y haloperidol para las reacciones psicóticas.

ANTIARRÍTMICOS La ingestión aguda de más del doble de las dosis diaria habitual es potencialmente tóxica y los síntomas aparecen en la primera hora tras la ingestión. Las manifestaciones comprenden: náuseas, vómitos, diarrea, letargia, confusión, ataxia, bradicardia, hipotensión y colapso cardiovascular. Se observan efectos anticolinérgicos tras la ingestión de disopiramida. La quinidina y los antiarrítmicos del grupo IB (lidocaína, mexiletina, fenoftalina, tocainida) pueden producir agitación, disforia y convulsiones. La fibrilación ventricular (incluyendo *torsades de pointes*) y la prolongación del QT son características del grupo IA (disopiramida, procainamida, quinidina) y IC (encainida, moricizina, propafenona, flecainida). La depresión del miocardio puede provocar un edema pulmonar.

El carbón activado es el tratamiento de elección para la descontaminación del tubo digestivo. La hipotensión persistente y la bradicardia pueden hacer necesario monitorizar la presión de la arteria pulmonar, un marcapasos, un globo de contrapulsación aórtica y circulación extracorpórea. Las taquiarritmias ventriculares se tratan con lidocaína y bretilio. En la sobredosis de los grupos IA o IC pueden ser útiles el bicarbonato sódico o el lactato. La *torsades de pointes* se trata con sulfato de magnesio (4 g o 40 mL de solución al 10% IV durante 10-20 minutos) o mediante la sobreestimulación (con isoprenalina o un marcapasos).

ANTICONVULSIVOS Estos fármacos comprenden la carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y otras hidantoínas, topiramato, valproato, barbitúricos, ethosuximida, metsuximida, felbamato, gabapentina y benzodiazepinas (véase

más adelante). Los anticonvulsivos se absorben bien tras su administración por vía oral y provocan fundamentalmente depresión del sistema nervioso central. Primero afectan a la función cerebelosa y vestibular, y más tarde se produce la depresión del sistema nervioso central. Son manifestaciones iniciales frecuentes la ataxia, visión borrosa, diplopía, mareo, nistagmo, habla arrastrando las palabras, temblores, náuseas y vómitos. Con concentraciones de carbamazepina >20 µg/mL, de fenitoína >60 µg/mL o de valproato >180 µg/mL puede producirse coma con depresión respiratoria. Con la carbamazepina puede haber efectos anticolinérgicos (véase anteriormente) y cardiotoxicidad similar a la de los antidepresivos (véase más adelante) con niveles de fármacos >30 µg/mL. La infusión rápida de fenitoína puede provocar hipotensión y arritmias (p. ej., bradicardia, trastornos de la conducción, taquiarritmias ventriculares). Sin embargo, prácticamente no existe toxicidad cardiovascular tras la sobredosis de fenitoína por vía oral. La extravasación de fenitoína puede provocar necrosis tisular local debido al elevado pH de este preparado. La fenitoína por vía intravenosa es capaz de provocar también el «síndrome del guante morado» (edema de la extremidad, cambio del color y dolor). En la intoxicación por valproato pueden producirse numerosas alteraciones metabólicas como acidosis metabólica con intervalo aniónico elevado, hiperosmolalidad, hipocalcemia, hipoglucemia, hipofosfatemia, hipernatremia e hiperamonemia (con o sin más datos de hepatotoxicidad). Para que se resuelva la toxicidad grave por carbamazepina, fenitoína y valproato, puede ser necesario que transcurran tres días o más.

El diagnóstico de la intoxicación por carbamazepina, fenitoína y valproato se puede confirmar midiendo las concentraciones de fármacos en el suero. Se deben obtener determinaciones repetidas hasta observar un máximo después de la sobredosis aguda. No suele disponerse de la determinación cuantitativa de los niveles séricos de otras sustancias. La mayor parte de los anticonvulsivos pueden detectarse mediante pruebas de detección en orina.

El método de elección para la descontaminación GI suele ser el carbón activado. En general, las dosis repetidas de carbón activado pueden facilitar la eliminación de carbamazepina, fenitoína, valproato y quizás otros preparados. La clave del tratamiento es la protección de las vías respiratorias y el soporte de la respiración con intubación endotraqueal y ventilación mecánica, si es necesario. Las convulsiones se deben tratar con benzodiazepinas o barbitúricos. En la intoxicación por benzodiazepinas o zolpidem se puede administrar flumazenil. En la intoxicación anticolinérgica por carbamazepina se puede valorar el empleo de fisostigmina (véase sección de anticolinérgicos). De forma ocasional, la depresión del SNC por valproato responderá a la naloxona (2 mg IV). La hemodiálisis y la hemoperfusión se deben reservar para pacientes con niveles de fármacos persistentemente elevados (p. ej., carbamazepina ≥ 40 µg/mL y valproato ≥ 1000 µg/mL) que no responden a tratamiento de soporte.

ANTIDEPRESIVOS CÍCLICOS Comprenden la amitriptilina, imipramina, nortriptilina, desipramina, clomipramina, doxepina, protiptilina, trimipramina, amoxapina, anfebutamona, maprotilina, mirtazapina, y trazodona. Dependiendo del fármaco, bloquean la recaptación de los transmisores sinápticos (noradrenalina, dopamina) y poseen efectos anticolinérgicos centrales y periféricos. Las manifestaciones comprenden síntomas anticolinérgicos (fiebre, miosis, rubefacción cutánea, retención urinaria, disminución de la motilidad intestinal). Entre las manifestaciones del SNC se encuentran excitación, agitación, mioclonía, hiperreflexia, desorientación, confusión, alucinaciones, coma y convulsiones. Los efectos sobre el corazón son: prolongación del complejo QRS, otros bloqueos AV y arritmias. La duración ≥ 0.10 ms del QRS se correlaciona con que se produzcan convulsiones y arritmias que amenazan la vida. Las concentraciones en suero ≥ 3300 nmol/L (≥ 1000 ng/mL) indican una intoxicación grave.

La ipecacuana está contraindicada. El procedimiento preferido de descontaminación del tubo digestivo es el carbón activado que puede requerir dosis repe-

tidas. La acidosis metabólica se trata con bicarbonato sódico; la hipotensión con expansores de volumen, noradrenalina o dosis altas de dopamina; las convulsiones con benzodiazepinas y barbitúricos; las arritmias con bicarbonato sódico (0.5-1 mmol/kg) y lidocaína. Se deben evitar los betabloqueantes y los antiarrítmicos de la clase IA. No está establecida la eficacia de la fenitoína. La fisostigmina revierte los signos anticolinérgicos y se puede dar en intoxicaciones leves.

ARSÉNICO El envenenamiento puede estar causado por fuentes naturales (contaminación de pozos de aguas profundas); por exposición profesional (es un derivado de la fundición de minas de minerales metálicos y se utiliza en la industria microelectrónica); por su empleo en conservantes de la madera, en pesticidas, herbicidas, fungicidas y pinturas; por alimentos y tabaco tratados con pesticidas que contienen arsénico. La intoxicación aguda produce gastroenteritis hemorrágica, pérdida de líquidos e hipotensión seguida de una miocardiopatía tardía, delirio, coma y convulsiones. También puede haber necrosis tubular aguda y hemólisis. El gas de arsina produce hemólisis intensa. La exposición crónica produce alteraciones en la piel y en las uñas (hiperqueratosis, hiperpigmentación, dermatitis exfoliativa y estrías blancas transversales en las uñas de las manos), polineuropatía sensitivomotora que puede evolucionar a la parálisis e inflamación de la mucosa de las vías respiratorias. Además, la exposición crónica se asocia a un aumento del riesgo de cáncer de piel y probablemente de otros cánceres, y con vasospasmo e insuficiencia vascular periférica.

El tratamiento de la ingestión aguda consiste en inducir el vómito con jarrabe de ipecacuana, lavado gástrico, carbón activado asociado con un purgante, fluidoterapia intravenosa intensa y corrección de los electrolitos, así como dimercaprol IM en una dosis inicial de 3-5 mg/kg cada 4 horas durante 2 días, cada 6 horas el tercer día y cada 12 horas durante 7 días. Si hay reacción adversa al dimercaprol, se puede utilizar el succímero. Las dosis deben ser ajustadas cuidadosamente si existe insuficiencia renal. Aparte de evitar que persista la exposición, no está demostrado que exista un tratamiento beneficioso para la intoxicación crónica por arsénico.

BARBITÚRICOS La sobredosis puede producir confusión, letargia, coma, hipotensión, hipotermia, edema pulmonar y muerte.

El tratamiento consiste en descontaminación digestiva y administrar dosis repetidas de carbón activado si son barbitúricos de acción prolongada. La eliminación renal del fenobarbital mejora alcalinizando la orina a un pH de 8 y provocando la diuresis con salino. Se puede utilizar la hemoperfusion y la hemodiálisis en intoxicaciones graves con barbitúricos de acción corta o prolongada.

BENZODIAZEPINAS Las benzodiazepinas de acción prolongada son: clordiazepóxido, clonazepam, clorazepam, diazepam, flurazepam, prazepam y quazepam. Las benzodiazepinas de semivida corta son: alprazolam, flunitrazepam, lorazepam y oxazepam; las de vida ultracorta son: estazolam, midazolam, temazepam y triazolam. Los síntomas pueden comenzar a los 30 minutos de la sobredosis y son: debilidad, ataxia, somnolencia, coma y depresión respiratoria. Las pupilas están mióticas y no responden a la naloxona.

El tratamiento consiste en la descontaminación digestiva y medidas de soporte de las constantes vitales. El flumazenil, un antagonista competitivo de los receptores de benzodiazepinas, puede revertir la depresión respiratoria y del SNC. Se administra por vía IV en dosis que se van aumentando progresivamente de 0.2, 0.3 y 0.5 mg en intervalos de 1 minuto hasta conseguir el efecto deseado o llegar a una dosis total de 3 a 5 mg. Se debe utilizar con precaución en los pacientes con dependencia a las benzodiazepinas o con intoxicación mixta con estimulantes y benzodiazepinas.

BETABLOQUEANTES Algunos betabloqueantes son cardioselectivos (acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol), otros tienen

actividad simpaticomimética (acebutolol, cartelol, pindolol, timolol y probablemente el penbutolol) y otros tienen efectos parecidos a la quinidina (acebutolol, metoprolol, pindolol, propranolol, sotalol y posiblemente el betaxolol). Las manifestaciones clínicas suelen aparecer en los primeros 30 minutos tras la ingestión y son: náuseas, vómitos, diarrea, bradicardia, hipotensión y depresión del SNC. Los fármacos con actividad simpaticomimética intrínseca pueden causar hipertensión y taquicardia. También puede aparecer broncoespasmo, edema pulmonar, hiperpotasemia, hipoglucemia, acidosis metabólica, cualquier grado de bloqueo AV, bloqueo de rama, prolongación del QRS, taquiarritmia ventricular, *torsades de pointes* y asistolia.

El tratamiento consiste en descontaminación del tubo digestivo, medidas de sostén de las constantes vitales y administración de calcio (solución de cloruro o gluconato al 10 %, por vía IV, 0,2 mL/kg, hasta 10 mL) y glucagón (5-10 mg IV, seguidos de una infusión de 1-5 mg/L). La bradicardia e hipotensión a veces responden a atropina, isoprenalina y vasopresores. Puede ser necesario un marcapasos cardíaco o un globo de contrapulsación aórtica. El broncoespasmo se trata con agonistas β inhalados.

CADMIO Los alimentos pueden estar contaminados por cadmio procedente de aguas residuales, aguas subterráneas contaminadas o procedentes de minas. Se puede liberar cadmio volatilizado tras la fundición o incineración de basuras que contienen plásticos y pilas; la exposición profesional ocurre en las industrias de chapado de metales, de pigmentos, fabricación de pilas y del plástico. La inhalación aguda puede causar dolor torácico de características pleuríticas, disnea, cianosis, fiebre, taquicardia, náuseas y edema pulmonar. Tras la ingestión puede haber náuseas intensas, vómitos, sialorrea, dolor abdominal cólico y diarrea. La exposición crónica causa anosmia, anemia microcítica e hipocromia, lesión tubular renal con proteinuria, y osteomalacia que produce pseudofracturas.

El tratamiento consiste en evitar una mayor exposición y proporcionar tratamiento de soporte. El tratamiento quelante no es útil, y el dimercaprol está contraindicado porque puede empeorar la función renal.

CALCIOANTAGONISTAS Estos fármacos son: amlodipino, bepridil, diltiazem, felodipino, flunarizina, isradipino, lacidipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino y verapamilo. La intoxicación suele manifestarse en los 30-60 minutos siguientes a la ingestión de una dosis 5 a 10 veces mayor que la habitual. Los síntomas son: confusión, somnolencia, coma, convulsiones, hipotensión, bradicardia, cianosis y edema pulmonar. En el ECG puede aparecer cualquier tipo de bloqueo AV, prolongación del QT, signos de isquemia o de infarto, y asistolia. También puede haber acidosis metabólica e hiperglucemia.

El tratamiento consiste en la descontaminación del tubo digestivo con carbón activado, medidas de soporte, calcio y glucagón (como con los betabloqueantes). Puede ser necesario implantar un marcapasos o un globo de contrapulsación aórtica, y si hay hipotensión refractaria, vasopresores.

CIANURO El cianuro bloquee el transporte de electrones, produciendo una reducción del metabolismo oxidativo y del consumo de oxígeno, menor producción de ATP y acidosis láctica. La dosis letal es de 200-300 mg de cianuro sódico y 500 mg de ácido cianhídrico. Los primeros efectos son cefalea, vértigo, excitación, ansiedad, quemazón de boca y faringe, disnea, taquicardia, hipertensión, náuseas, vómitos y diaforesis. El aliento puede tener un olor a almendras amargas. Más adelante se produce coma, convulsiones, opistotones, trismo, parálisis, depresión respiratoria, arritmias, hipotensión y muerte.

El tratamiento debe comenzar de forma inmediata tras sospechar la intoxicación por la historia clínica. Al mismo tiempo que se aplican las medidas ge-

nerales de sostén, O₂ al 100 % y descontaminación del tubo digestivo, se comienza el tratamiento específico. Se inhala nitrito de amilo durante 30 segundos cada minuto, utilizando una nueva ampolla cada 3 minutos. (El nitrito produce metahemoglobinemia, que posee una elevada afinidad por el cianuro y favorece así su eliminación de los tejidos periféricos.) Luego se administra nitrito sódico en solución IV al 3 % a una velocidad de 2.5-5.0 mL/min, hasta llegar a una dosis total de 10-15 mL. A continuación se da tiosulfato sódico IV, 50 mL de la solución al 25 % administrada en 1-2 minutos, que produce tiocianato sódico que se excreta por la orina. (A los niños debe dárseles 0.33 mL/kg de nitrito sódico, y 1.65 mL/kg de tiosulfato sódico.) Si los síntomas continúan, se repartirá la mitad de la dosis de nitrito sódico y de tiosulfato sódico.

ETILENGLICOL El etilenglicol se utiliza como disolvente de pinturas, plásticos y productos farmacéuticos, y en la fabricación de explosivos, extintores, espumas, líquidos hidráulicos, limpiaparabrisas, anticongelante para radiadores y preparados descongeladores. Dosis tan pequeñas como 120 mg o 0.1 mL/kg pueden ser peligrosas. Las manifestaciones son: náuseas, vómitos, habla arrastrando las palabras, ataxia, nistagmo, letargia, olor dulzón del alieno, coma, convulsiones, colapso cardiovascular y muerte. La mitad de los pacientes tienen hipocalcemia. El diagnóstico se sospecha por la acidosis metabólica con intervalo aniónico, la elevada osmolalidad del plasma y la cristaluria por oxalatos. Se puede producir insuficiencia renal por la producción de ácido glicólico.

Se debe practicar inmediatamente el lavado GI, seguido de la administración de carbón activado, y se protegerán las vías respiratorias. Deben administrarse sales de calcio IV a una velocidad de 1 mL/min hasta una dosis total de 7-14 mL (solución al 10 % diluida 10:1). La acidosis metabólica se corrige con bicarbonato sódico. Las convulsiones se tratan con fenitoína y benzodiazepinas. El etanol y el fomepizol se unen a la alcohol deshidrogenasa con mayor afinidad que el etilenglicol y bloquean la producción de metabolitos tóxicos. El tratamiento con etanol está indicado cuando la concentración de etilenglicol es >3 mmol/L (>20 mg/dL) y hay acidosis. El etanol se administra de la siguiente forma: la dosis inicial es de 10 mL/kg de etanol al 10 % por vía IV o 1 mL/kg de etanol al 95 % PO; la dosis de mantenimiento es de 1.5 (mL/kg)/h de etanol al 10 % por vía IV y 3 (mL/kg)/h de etanol al 10 % durante la diálisis. Se necesita un nivel sérico de etanol ≥ 20 mmol/L (≥ 100 mg/dL) para inhibir la alcohol deshidrogenasa, y es necesario vigilar estrechamente los niveles. El fomepizol se diluye en 100 mL de líquido IV y se administra a lo largo de 30 min con una dosis de choque de 15 mg/kg seguida de 10 mg/kg cada 12 horas durante cuatro dosis y 15 mg/kg después hasta que el nivel de etilenglicol a menos de 1.5 mmol (10 mg/dL). La hemodiálisis está indicada en caso que no haya respuesta al anterior tratamiento, cuando los niveles séricos son ≥ 8 mmol/L (≥ 50 mg/dL) y si existe insuficiencia renal. Dar suplementos de tiamina y piridoxina.

GLUCÓSIDOS CARDÍACOS, INCLUYENDO DIGOXINA La intoxicación digitalítica ocurre por su utilización con fines suicidas o terapéuticos y por la ingestión de plantas (digital, adelfa, cebolla albarrana). Las manifestaciones son: vómitos, confusión, delirio, alucinaciones, visión borrosa, percepción anormal de los colores (visión amarilla), fotofobia, cualquier tipo de arritmia y de bloqueo AV. La combinación de SVT y bloqueo AV sugiere intoxicación digitalítica. En la intoxicación crónica es frecuente la hipopotasemia, mientras que en la sobredosis aguda hay hiperpotasemia. El diagnóstico se confirma midiendo los niveles de digoxina sérica.

La descontaminación del tubo digestivo se efectúa con cuidado para evitar la estimulación vagal, se dan dosis repetidas de carbón activado y la hipopotasemia se trata con Kayexalate (resina de intercambio iónico), insulina y glucosa. Puede ser necesario dar atropina e implantar un marcapasos eléctrico. En las

intoxicaciones graves se dan anticuerpos contra la digoxina; su dosis (viales de 40 mg) se calcula dividiendo la dosis de digoxina ingerida (en mg) por 0.6 mg/vial. Si se ignoran la cantidad ingerida y los niveles séricos de digoxina, administrar de 5 a 10 viales en los adultos.

HIERRO El hierro ferroso lesiona las mitocondrias, produce peroxidación de los lípidos, y ocasiona necrosis hepática, renal, tubular, y a veces lesiones en miocardio y pulmón. La ingestión de 20 mg/kg origina síntomas digestivos, y la de 60 mg/kg fiebre, hiperglucemia, leucocitosis, letargia, hipotensión, acidosis metabólica, convulsiones, coma, colapso cardiovascular, ictericia, aumento de las enzimas hepáticas, alargamiento del PT e hiperamonemia. Los comprimidos de hierro en el estómago se pueden ver en una radiografía. Una sideremia mayor que la capacidad de fijación del hierro indica una intoxicación grave. Una prueba de provocación positiva con desferoxamina (50 mg/kg IV o IM hasta 1 g) tiñe la orina de un color de vino rosado, indicando la presencia de ferroxamina.

Se realiza lavado gástrico o irrigación de todo el intestino, y se realiza estudio radiográfico para confirmar la descontaminación. El carbón activado es ineficaz. Puede ser necesaria la extracción endoscópica de los comprimidos. Es necesario corregir la depleción de volumen, y para corregir la acidosis metabólica se emplea bicarbonato sódico. Si la sideremia supera la capacidad de fijación, se administra desferoxamina en goteo continuo a 10-15 (mg/kg)/h (hasta un máximo de 1-2 g). Si la sideremia es >180 µmol/L (>1000 µg/dL), pueden darse dosis mayores de desferoxamina, seguidas de exanguinotransfusión o de plasmaféresis para eliminar los complejos de desferoxamina.

INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS Los compuestos organofosforados (clorpirifós, ácido fosforotioico, diclorvós, fenitión, malatión, paratión, sarín y otros muchos) inhiben a la acetilcolinesterasa de forma irreversible y producen acumulación de acetilcolina en las sinapsis muscarínicas y nicotínicas. Los carbamatos (carbaril, aldicarb, propoxur y bendicarb) inhiben la acetilcolinesterasa de forma reversible; el ambenomio, la neostigmina, la fisostigmina y la piridostigmina son carbamatos utilizados con fines terapéuticos. Los dos tipos se absorben a través de la piel, pulmones y tracto digestivo, y producen náuseas, vómitos, espasmos abdominales, incontinencia fecal y urinaria, aumento de las secreciones bronquiales, tos, sudores, sialorrea, lagrimeo y miosis; sin embargo, la duración del efecto de los carbamatos es menor. También puede haber bradicardia, bloqueos de la conducción cardíaca, hipotensión, sacudidas musculares, fasciculaciones, debilidad, depresión respiratoria, convulsiones, confusión y coma. Es diagnóstica una disminución de la actividad de la acetilcolinesterasa en el plasma o en los hematíes ≥ 50 %.

El tratamiento inicial es lavar las superficies expuestas con agua y jabón, y en casos de ingestión, descontaminación digestiva, seguida de carbón activado. Se administra atropina 0.5-2 mg por vía IV cada 15 minutos hasta que se logra una atropinización completa (boca seca). La pralidoxima (2-PAM), 1-2 g IV en varios minutos, puede repetirse cada 8 horas hasta que desaparezcan los síntomas nicotínicos. El empleo de la pralidoxima en la intoxicación por carbamatos es controvertido. Las convulsiones han de tratarse con benzodiazepinas.

ISONIAZIDA La sobredosis aguda disminuye la síntesis del ácido gamma-aminobutírico, produciendo estimulación del SNC. Los síntomas comienzan en los 30 minutos siguientes a la ingestión y son: náuseas, vómitos, mareo, lenguaje confuso, coma, convulsiones y acidosis metabólica.

El carbón activado es el método preferido de descontaminación digestiva. La piridoxina (vitamina B₆) se debe dar lentamente por vía IV en una dosis equivalente en peso a la dosis ingerida de isoniazida. Si no se conoce la dosis, dar 5 g de piridoxina IV en 30 minutos en una solución al 5-10 %.

LITIO Las manifestaciones comienzan en las 2-4 horas siguientes a la ingestión y son: náuseas, vómitos, diarrea, debilidad, fasciculaciones, sacudidas musculares, ataxia, temblor, mioclonía, coreoacetosis, convulsiones, confusión, coma y colapso cardiovascular. Las alteraciones de las pruebas complementarias son: leucocitosis, hiperglucemia, albuminuria, glucosuria, diabetes insípida nefrogénica, cambios en el ECG (bloqueo AV, prolongación del QTc y arritmias ventriculares).

En las primeras 2-4 horas tras la ingestión se debe realizar un lavado gástrico y una irrigación intestinal. El carbón activado no es eficaz. Se ha de valorar realizar una endoscopia si se sospechan concreciones. Se deben determinar de forma seriada los niveles séricos de litio hasta que se observe una tendencia al descenso. Las medidas de soporte comprenden: diuresis con suero salino y alcalinización de la orina cuando los niveles de litio son >2-3 mmol/L. En la intoxicación aguda o crónica con síntomas y/o litemia >3 mmol/L está indicada la hemodiálisis.

MERCURIO El mercurio se utiliza en termómetros, amalgamas dentales, en algunas pilas y se combina con otras sustancias químicas para formar compuestos, orgánicos o inorgánicos, de mercurio. El pescado puede concentrar el mercurio a niveles altos y hay exposición profesional en algunas industrias químicas, de elaboración de metales, eléctricas y de automoción en la construcción y en servicios médicos y dentales (p. ej., las amalgamas dentales corrientes). La inhalación de vapor de mercurio causa infiltrados difusos o una neumonitis, dificultad respiratoria, edema pulmonar, fibrosis y descamación del epitelio bronquial. Las manifestaciones neurológicas son: temblor, labilidad emocional y polineuropatía. La exposición crónica a mercurio metálico origina temblor intencional y eretismo (excitabilidad, pérdida de memoria, insomnio, timidez y algunas veces delirio). La ingestión aguda de altas dosis de mercurio puede producir hematemesis, dolor abdominal, insuficiencia renal aguda y colapso cardiovascular. Los compuestos orgánicos de mercurio pueden causar una neurotoxicidad caracterizada por parestesias, alteraciones de la vista, oído, gusto y olfato, marcha inestable, debilidad, pérdida de memoria y depresión. Las mujeres embarazadas tienen hijos con retraso mental y múltiples alteraciones neurológicas.

El tratamiento inmediato comprende la provocación del vómito o el lavado gástrico seguido de la administración oral de resinas de polímero que se unen al mercurio en el tracto digestivo. Los compuestos quelantes son el dimercaprol, el succímero y la penicilamina. La intoxicación aguda se trata con dimercaprol, en dosis IM divididas hasta una dosis total máxima de 24 mg/kg por día; se hacen pautas de 5 días de tratamiento separados por períodos de descanso. La diálisis peritoneal, la hemodiálisis y la hemodiálisis extracorpórea con succímero han sido eficaces en la insuficiencia renal. La intoxicación crónica por compuestos inorgánicos de mercurio se trata mejor con acetil penicilamina.

METAHEMOGLOBINEMIA Se produce por la exposición a sustancias químicas que oxidan el hierro en estado ferroso (Fe^{2+}) de la hemoglobina y lo pasan a estado férrico (Fe^{3+}). Estas sustancias son: anilinas, aminofenoles, aminofenonas, cloratos, dapsona, anestésicos locales, nitratos, nitritos, nitroglicerina, naftaleno, nitrobenceno, óxidos del nitrógeno, fenazopiridina, primaquina y sulfamidas. La cianosis aparece con niveles de metahemoglobina >15 %. Si los niveles superan el 20-30 %, los síntomas son: fatiga, cefalea, mareo, taquicardia y debilidad. Con niveles >45 % puede haber disnea, bradicardia, hipoxia, acidosis, convulsiones, coma y arritmias. Se suele producir la muerte con niveles >70 %. La anemia hemolítica puede originar hipertotassemia e insuficiencia renal 1 a 3 días después de la exposición. El diagnóstico de sospecha se basa en la cianosis con una PaO_2 normal y una saturación baja de O_2 (medida por oximetría) más el aspecto de la sangre «achocolatado». Esta coloración de la sangre

no desaparece tras la exposición al oxígeno, sino cuando se expone la muestra a cianuro potásico al 10 %.

Las sustancias tóxicas se deben eliminar mediante el tratamiento con carbón activado. El azul de metileno está indicado con niveles de metahemoglobina >30 g/L o existe metahemoglobinemia con hipoxia. La dosis es de 1-2 mg/kg en solución al 1 % en 5 minutos. Puede ser necesario dar nuevas dosis. El azul de metileno está contraindicado en el déficit de G6PD. Se puede mejorar la capacidad de transporte de O₂ por la sangre administrando O₂ al 100 % y transfundiendo concentrados de hematíes hasta alcanzar un nivel de hemoglobina de 150 g/L. En los pacientes con déficit de G6PD puede estar indicada la exanguinotransfusión.

METANOL El metanol es un componente de las lacas, barnices, sustancias decapantes, *Sterno*, soluciones de limpiaparabrisas, líquidos para fotocopadoras, y se utiliza para la desnaturalización del etanol. Se metaboliza a ácido fórmico, que produce acidosis metabólica. Las manifestaciones comienzan en la primera o las dos primeras horas tras la ingestión y son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefalea, vértigo, confusión, obnubilación y otros síntomas parecidos a la intoxicación etílica. Las manifestaciones tardías se deben al ácido fórmico y son: acidosis metabólica con intervalo aniónico, coma, convulsiones y muerte. Los síntomas oftalmológicos comienzan 15-19 horas tras la ingestión y son: visión borrosa, disminución de la agudeza visual, fotopsias, pupilas fijas o dilatadas, congestión de la papila óptica, edema de retina y ceguera. Es frecuente la existencia de un intervalo osmolar.

Se debe realizar aspiración gástrica. El carbón activado es ineficaz. La acidosis se corrige con bicarbonato sódico. Las convulsiones responden al tratamiento con diazepam y fenitoína. El tratamiento con etanol o fomepizol (como el descrito para el etilenglicol) está indicado en pacientes con síntomas visuales o concentraciones de metanol >6 mmol/L (>20 mg/dL). Este tratamiento se mantiene hasta que los niveles de metanol descienden por debajo de 6 mmol/L. La hemodiálisis se recomienda cuando hay manifestaciones oftalmológicas o la acidosis metabólica no responde al tratamiento con bicarbonato sódico.

MONÓXIDO DE CARBONO (CO) El CO se une a la hemoglobina (formando carboxihemoglobina) con una afinidad 200 veces mayor que el O₂ y, por tanto, se produce anoxia celular. El aumento de la fracción de carboxihemoglobina confirma la exposición, pero para interpretarla es necesario tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la exposición. Una vez que la exposición se interrumpe, el CO se elimina por los pulmones, siendo su semivida de 4-6 horas. Esta semivida disminuye a 40-80 minutos si se trata con O₂ al 100 % y a 15-30 minutos si se emplea O₂ hiperbárico. Los síntomas son: disnea, taquipnea, cefalea, náuseas, vómitos, labilidad emocional, confusión, torpeza y alteración del juicio. También puede haber edema pulmonar, neumonía por aspiración, arritmias e hipotensión. El color «rojo cereza» de piel y mucosas es raro; lo habitual es la cianosis.

El tratamiento consiste en administrar O₂ al 100 % a través de una máscara bien ajustada hasta que los niveles de CO sean menores del 10 % y hayan desaparecido todos los síntomas. Se aconseja dar O₂ hiperbárico a los pacientes en coma con niveles de CO ≥ 40 %, en los pacientes con niveles de CO ≥ 25 % con convulsiones o arritmias refractarias, y en los pacientes con secuelas de aparición tardía. Los pacientes con pérdida de conciencia pueden presentar secuelas neuropsiquiátricas una a tres semanas tras la intoxicación.

NEUROLÉPTICOS Las fenotiazinas clorpromazina, flufenazina, mesoridazina, perfenazina, proclorperazina, promazina, prometazina y tiroidazina, y agentes farmacológicos similares como el haloperidol, la loxapina, la pimozida y el tiotixeno son depresores del SNC que pueden provocar letargia, obnubilación,

88 SECCIÓN 2 Urgencias médicas

ción, depresión respiratoria y coma. Las pupilas a menudo estánmióticas. Se observan hipotermia, hipotensión, SVT, bloqueo AV, arritmias (induyendo *torsades de pointes*), prolongación de los intervalos PR, QRS, y QT, y anomalías de la onda T. Es raro el síndrome maligno por neurolépticos. Los síntomas de las reacciones distónicas agudas comprenden rigidez, opistotónos, rigidez de nuca, hiperreflexia, irritabilidad, distonía, habla monocorde, torticolis, temblores, trismo y crisis oculogirás.

El tratamiento de la sobredosis comprende la descontaminación digestiva con carbón activado. Las convulsiones se han de tratar con benzodiazepinas; la hipotensión responde a la expansión de volumen y a los agonistas α . Para la acidosis metabólica se administra bicarbonato sódico. Evitar el empleo de la procainamida, de quinidina o de cualquier agente que prolongue la repolarización cardíaca. Las reacciones distónicas agudas responden a difenhidramina (12 mg/kg IV) o a benzatropina (1-2 mg). Se pueden repetir las dosis en 20 minutos si es necesario.

PARACETAMOL Una dosis ≥ 140 mg/kg de paracetamol satura las vías de metabolización a sulfato y glucuronización, con el consiguiente aumento del metabolismo del paracetamol a ácido mercaptúrico. Las manifestaciones tóxicas inespecíficas (y sin valor predictivo del grado de toxicidad d hepática) son: náuseas, vómitos, sudor y palidez 2-4 horas después de la ingestión. Los datos de laboratorio que indican hepatotoxicidad son: elevación de AS T, ALT y, en casos graves, del PT y de la bilirrubina, y finalmente hiperoamoniemia. Una determinación de la concentración en suero de paracetamol a las 4-24 horas de la ingestión es útil para pronosticar el riesgo.

El tratamiento inicial consiste en carbón activado, particularmente en los 30 minutos siguientes a la ingestión; luego se administra N-acetilcisteína, que está indicada hasta 24 horas después de la ingestión. La dosis de ch que es de 140 mg/kg PO, seguida de 70 mg/kg PO cada 4 horas, hasta un total de 17 dosis. Se aconseja comenzar el tratamiento inmediatamente y puede interrumpirse cuando los niveles en suero estén por debajo de los valores tóxicos.

PLOMO La exposición al plomo ocurre a través de pinturas, latas, instalaciones de fontanería, gasolinas con plomo, verduras cultivadas en tierras contaminadas, cerámicas vitrificadas de forma incorrecta, cristales que contienen plomo e industrias como las que se dedican a la fabricación de pilas y baterías, cerámicas y demolición de edificios contaminados con plomo. Las manifestaciones en los niños son: dolor abdominal seguido de letargia, anorexia, anemia, ataxia y lenguaje confuso. En las intoxicaciones graves hay convulsiones, coma, edema cerebral generalizado e insuficiencia renal. Las alteraciones cognitivas dependen de la dosis. En los adultos, las manifestaciones de una intoxicación crónica son: dolor abdominal, cefalea, irritabilidad, artralgias, fatiga, anemia, neuropatía motora y pérdida de memoria. La encefalopatía es rara. Puede aparecer un ribete de Burton en el límite entre los dientes y la muosa gingival. La exposición crónica a dosis bajas puede producir nefritis intersticial, lesión tubular, hiperuricemia y disminución del filtrado glomerular. Los niveles elevados de plomo en el hueso son un factor de riesgo de la anemia y de la hipertensión.

La primera medida del tratamiento es evitar una exposición mayor y el uso de quelantes como el edetato cálcico disódico IM, y el succímero oral. Las manifestaciones subclínicas, como los trastornos cognitivos, pueden no mejorar con el tratamiento con quelantes.

RELAJANTES MUSCULARES Las manifestaciones de la intoxicación por carisoprodol, clorfenesina, clorzoxazona y metocarbamol son: náuseas, vómitos, mareo, cefalea, nistagmo, hipotonía y depresión del SNC. La ciclobenzaprina y la orfenadrina producen agitación, alucinaciones, convulsiones, estupor, coma e hipotensión. La orfenadrina también puede causar taquicardia ventricular. El baclofeno origina depresión del SNC, hipotermia, excitabilidad, delirio,

mioclonía, convulsiones, alteraciones en la conducción cardíaca, arritmias e hipotensión.

Está indicada la descontaminación digestiva inmediata con una sola dosis de carbón activado (repetir en la sobredosis de baclofeno) y purgantes. La fisostigmina (1-2 mg IV en 2-5 minutos) es útil para tratar los efectos anticolinérgicos.

SALICILATOS La intoxicación con salicilatos produce vómitos, taquicardia, hiperpnea, fiebre, tinnitus, letargia y confusión. La intoxicación grave puede provocar convulsiones, coma, insuficiencia respiratoria y cardiovascular, edema cerebral e insuficiencia renal. Es frecuente la alcalosis respiratoria acompañada de acidosis metabólica (40-50 %), pero también puede haber alcalosis respiratoria aislada (20 %) y acidosis metabólica aislada (20 %). El ácido láctico y otros ácidos orgánicos son los responsables del aumento del intervalo aniónico. El tiempo de protrombina puede estar alargado. Se puede detectar la presencia de salicilatos en sangre u orina con la prueba del cloruro férrico. Niveles superiores a 2.2 mmol/L (30 mg/dL) se acompañan de toxicidad.

El tratamiento consiste en la administración repetida de carbón activado durante las primeras 24 horas. La diuresis alcalina forzada ($\text{pH urina} > 8.0$) aumenta la eliminación y disminuye la semivida plasmática. Las convulsiones se pueden controlar con diazepam o fenobarbital. Se debe considerar la hemodiálisis en los pacientes en los que falla el tratamiento convencional, tienen edema cerebral o insuficiencia renal o hepática.

SIMPATICOMIMÉTICOS Las anfetaminas, los broncodilatadores como el salbutamol y metoprolol, los descongestivos como la efedrina, pseudoefedrina, fenilefrina y fenilpropanolamina, y la cocaína pueden causar náuseas, vómitos, diarrea, espasmos abdominales, irritabilidad, confusión, delirio, euforia, alucinaciones auditivas y visuales, temblores, hiperreflexia, convulsiones, palpitaciones, taquicardia, hipertensión, arritmias y colapso cardiovascular. Los síntomas simpaticomiméticos son: midriasis, sequedad de boca, palidez, episodios de rubefacción y taquipnea. En la intoxicación grave existe hiperpirexia, convulsiones, rabdomiolisis, crisis hipertensivas, hemorragia intracranial, arritmias y colapso cardiovascular.

Para la descontaminación del tubo digestivo se prefiere carbón activado. Las convulsiones se tratan con benzodiazepinas, la hipertensión con un betabloqueante no selectivo o con fentolamina, un antagonista alfaadrenérgico (1 a 5 mg IV cada 5 minutos); la fiebre con salicilatos y la agitación con sedantes y, si es necesario, con fármacos paralizantes. Para las arritmias cardíacas es útil el propranolol.

SÍNDROME SEROTONINÉRGICO Este síndrome se debe a una actividad serotoninérgica (5HT-1a y posiblemente 5HT-2) del SNC y periférica excesiva, y es consecuencia del empleo simultáneo de agentes que promueven la liberación de serotonina de las neuronas presinápticas (p. ej., anfetaminas, cocaína, codeína, metileno-dioximetanfetamina [MDMA, éxtasis], mescalina, y algunos MAOI), que inhiben su recaptación (p. ej., antidepresivos cíclicos, SSRI, derivados ergotamínicos, dextrometorfano, petidina, pentazocina, sumatriptán y preparados afines, tramadol, algunos MAOI) o su metabolismo (p. ej., cocaína, MAOI) o estimulan receptores postsinápticos de serotonina (p. ej., bromocriptina, anfebutamona, buspirona, levodopa, litio, L-triptófano, LSD, mezcalina, trazodona). Menos a menudo se produce como consecuencia de la sobre dosis de un solo agente serotoninérgico o cuando un agente se toma poco después de otro (hasta 2 semanas con algunas sustancias).

Las manifestaciones comprenden alteraciones del estado mental (agitación, confusión, delirio, mutismo, coma y convulsiones), hiperactividad neuromuscular (intranquilidad, falta de coordinación, hiperreflexia, miosis, rigidez y temblores) y disfunción autónoma (dolor abdominal, diarrea, diaforesis, fiebre, presión arterial elevada y fluctuante, rubefacción cutánea, midriasis, lagrimeo,

sialorrea, tiritona y taquicardia). Las complicaciones comprenden la hipertermia, acidosis láctica, rabdomiólisis, insuficiencia renal y hepática, síndrome de dificultad respiratoria aguda y coagulación intravascular diseminada.

En la sobredosis aguda puede estar indicada la descontaminación del tubo digestivo. Las medidas de soporte comprenden la hidratación mediante la administración de líquidos por vía intravenosa, la protección de las vías respiratorias y ventilación mecánica, las benzodiazepinas (y paralizantes, en caso necesario) para la hiperactividad neuromuscular, y las medidas físicas de enfriamiento en caso de hipertermia. Se han empleado con éxito la ciproheptadina (Periactin), un antihistamínico con capacidad de bloquear los receptores 5HT-1a y 5HT-2), y la clorpromazina (Thorazine), un antagonista inespecífico del receptor de serotonina. La ciproheptadina se administra por vía oral o por sonda gástrica en una dosis inicial de 4-8 mg y se repite cada 2 a 4 h hasta un máximo de 32 mg en 24 h. La clorpromazina se puede administrar por vía parenteral (intramuscular o por inyección IV lenta en dosis de 50 a 100 mg).

TALIO El talio se utiliza como insecticida, en la fabricación de fuegos artificiales, en la industria, en aleaciones y en técnicas diagnósticas por imagen del corazón. Se han producido epidemias de intoxicación por el consumo de cereales contaminados con talio. Las manifestaciones agudas son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea sanguinolenta y hematemesis. Posteriormente hay confusión, psicosis, coreoatetosis, síndrome cerebral orgánico, convulsiones, coma, y neuropatía motora y sensitiva. Los efectos sobre el sistema nervioso autónomo son: taquicardia, hipertensión y sialorrea. También puede haber neuritis óptica, oftalmoplejía, ptosis, estrabismo y parálisis de los pares craneales. Tardeamente se producen pérdidas difusas del pelo, alteraciones de la memoria, ataxia, temblor y pie caído.

El tratamiento consiste en la descontaminación digestiva con lavado gástrico o jarabe de ipecacuana y purgantes, seguida de diuresis forzada con furosemida y suplementos de KCl, y si es necesario, hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemoperfusión con carbón activado. El azul de Prusia (250 g/kg) impide la absorción.

TEOFILINA La teofilina, la cafeína y otras metilxantinas son inhibidores de la fosfodiesterasa que reducen la degradación del AMPc, facilitando así las acciones de las catecolaminas endógenas. Son frecuentes los vómitos, inquietud, irritabilidad, agitación, taquipnea, taquicardia y temblores. También puede haber coma, depresión respiratoria, convulsiones tonicoclónicas generalizadas, crisis parciales, arritmias auriculares, arritmias ventriculares y fibrilación. A veces, hay rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda. Las alteraciones analíticas son: cetosis, acidosis metabólica, amilasemia elevada, hiperglucemia y descenso del potasio, calcio y fósforo.

El tratamiento requiere la administración rápida de carbón activado cada 2-4 horas durante las primeras 12-24 horas tras la ingestión. Para los vómitos se pueden dar metoclopramida u ondansetrón. Las taquiarritmias se tratan con propranolol y antiarrítmicos comunes. La hipotensión precisa de la expansión del volumen. Las convulsiones responden al tratamiento con benzodiazepinas y barbitúricos, mientras que la fenitoína es ineficaz. Las indicaciones de la hemodiálisis y la hemoperfusión son, en caso de intoxicación aguda, una concentración sérica >500 µmol/L (>100 mg/L), y si se trata de una intoxicación crónica, una teofilinemia >200-300 µmol/L (>40-60 mg/L). También está indicada la diálisis en pacientes con niveles de teofilina en suero inferiores pero que tienen convulsiones o arritmias refractarias.

Para más detalles, véase Linden CH, Burns MJ: Intoxicación y sobredosis medicamentosa, cap. 377; y Hu H: Intoxicación por metales pesados, cap. 376, en Harrison PMI 16.^a

24**CITOACIDOSIS DIABÉTICA Y COMA HIPEROSMOLAR**

La cetoacidosis diabética (DKA) y el estado hiperosmolar hiperglucémico (HHS), no cetósico, son complicaciones agudas de la diabetes mellitus (DM). La DKA se observa fundamentalmente en individuos con DM de tipo 1 y el HHS en sujetos con DM de tipo 2. Ambos trastornos se acompañan de un déficit absoluto o relativo de insulina, depleción de volumen y estado mental alterado. Las semejanzas y diferencias metabólicas entre ambos procesos se resumen en el cuadro 24-1.

CETOACIDOSIS DIABÉTICA

ETIOLOGÍA La DKA es el resultado del déficit de insulina con un aumento absoluto o relativo de glucagón, y puede deberse a una administración inadecuada de insulina, infección (neumonía, infección urinaria, gastroenteritis, sepsis), infarto (cerebral, coronario, mesentérico, periférico), cirugía, drogas (cocaina) o embarazo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Los síntomas iniciales de la DKA comprenden anorexia, náuseas, vómitos, poliuria y sed. Después pueden aparecer dolor abdominal, alteración de las funciones mentales o coma manifiesto. Los signos clásicos de DKA son la respiración de Kussmaul y el olor del aliento a acetona. La depleción de volumen puede provocar sequedad de mucosas, taquicardia e hipotensión. También puede haber fiebre y dolor abdominal con la palpación. El estudio de laboratorio pone de manifiesto la hiperglycemia, cetonuria (β -hidroxibutirato > acetoacetato) y acidosis metabólica (pH arterial 6.8 a 7.3) con un aumento del intervalo aniónico (cuadro 24-1). El déficit de líquidos es con frecuencia de 3 a 5 L. A pesar de un déficit de potasio corporal total, como

Cuadro 24-1

Valores analíticos en la cetoacidosis diabética (DKA) y los estados hiperosmolares no cetósicos (HHS). (Valores representativos en el momento de la presentación)

	DKA	HHS
Glucosa ^a , mmol/L (mg/dL)	13.9-33.3 (250-600)	33.3-66.6 (600-1200)
Sodio, mEq/L	125-135	135-145
Potasio ^a , mEq/L	Normal a ↑ ^b	Normal
Magnesio ^a	Normal ^b	Normal
Cloruro ^a	Normal	Normal
Fosfato ^a	↓	Normal
Creatinina	Ligeramente ↑	Moderadamente ↑
Osmolalidad (mOsm/mL)	300-320	330-380
Cetonas plasmáticas ^a	++++	+/-
Bicarbonato sérico ^a , mEq/L	<15 mEq/L	Normal o ligeramente ↓
pH arterial	6.8-7.3	>7.3
P _{CO₂} arterial ^a , mm Hg	20-30	Normal
Intervalo aniónico ^a [Na-(Cl+HCO ₃)], mEq/L	↑	Normal o ligeramente ↓

^a Se producen grandes variaciones durante el tratamiento de la DKA.

^b Aunque los niveles plasmáticos pueden ser normales o elevados en el momento de la presentación, las reservas corporales totales suelen estar disminuidas.

92 SECCIÓN 2 Urgencias médicas

consecuencia de la acidosis el potasio sérico puede ser normal o ligeramente elevado en el momento de la presentación. También es frecuente encontrar leucocitosis, hipertrigliceridemia e hiperlipoproteinemia. La hipera milasemia suele ser de origen salival pero puede sugerir el diagnóstico de pancreatitis. El sodio sérico medido está disminuido debido a la hiperglucemía (1.6 mEq de reducción por cada 100 mg/dL de aumento de la glucosa sérica).

TRATAMIENTO

En el cuadro 24-2 se esboza el tratamiento de la DKA.

ESTADO HIPEROSMOLAR NO CETÓSICO

ETIOLOGÍA El déficit relativo de insulina y el aporte insuficiente de líquidos son las causas que subyacen al HHS. La hiperglucemía induce una diuresis osmótica que lleva a una profunda depleción del volumen intravascular. Es frecuente que el desencadenante del HHS sea una enfermedad grave simultánea,

Cuadro 24-2

Tratamiento de la cetoacidosis diabética

1. Confirmar el diagnóstico (\uparrow glucosa plasmática, cetonas positivas en suero, acidosis metabólica)
2. Ingresar en el hospital; puede ser necesario ingreso en cuidados intensivos para monitorización frecuente o si el pH < 7.00 o está inconsciente
3. Evaluar: Electrólitos séricos (K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , bicarbonato, fosfato)
Estado acidobásico: pH, HCO_3^- , P_{CO_2} , β -hidroxibutirato
Función renal (creatinina, diuresis)
4. Reponer líquidos: 2-3 L salino al 0.9% en las primeras 1 a 3 h (5-10 mL/kg por hora); posteriormente, salino al 0.45% a 150-300 mL/h; cambiar a glucosa al 5% y salino al 0.45% a 100-200 mL/h cuando la glucosa plasmática alcance 14 mmol/L (250 mg/dL)
5. Administrar insulina normal: IV (0.1 unidades/kg) o IM (0.4 unidades/kg), después 0.1 unidades/kg/hora en infusión IV continua; aumentar 2-10 veces si no hay respuesta a las 2-4 horas. Si el potasio sódico inicial es < 3.3 mmol/L (3.3 mEq/L), no administrar insulina hasta que se haya corregido a > 3.3 mmol/L (3.3 mEq/L).
6. Evaluar al paciente: ¿Qué desencadenó el episodio (incumplimiento terapéutico, infección, traumatismo, infarto, cocaína)? Iniciar estudio adecuado en busca del desencadenante [cultivos, radiografía de tórax, electrocardiograma (ECG)]
7. Medir glucosa capilar cada 1-2 h; medir electrólitos (especialmente K^+ , bicarbonato, fosfato) e intervalo aniónico cada 4 h durante las primeras 24 h
8. Monitorizar la presión arterial, pulso, respiraciones, estado mental, e ingresos y pérdidas de líquidos cada 1-4 horas
9. Reemplazar K^+ : 10 mEq/h cuando se haya documentado $K^+ < 5.5$ mEq/L, ECG normal, diuresis y creatinina normal; administrar 40-80 mEq/h si $K^+ < 3.5$ mEq/L o si se administra bicarbonato
10. Continuar lo anterior hasta que el paciente esté estable; el objetivo de glucosa es 150-250 mg/dL, hasta que esté resuelta la acidosis. La infusión de insulina se puede disminuir a 0.05-0.1 unidades/kg/hora
11. Administrar insulina de acción intermedia o prolongada en cuanto el paciente comienza a recuperarse. Permitir la superposición de la infusión de insulina y la inyección de insulina subcutánea

Nota: ECG, electrocardiograma.

Fuente: Adaptado de M Sperling, en *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*, American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998; y AE Kitabchi y cols.: *Diabetes Care* 24:131, 2001.

como un infarto de miocardio o una sepsis, complicada por situaciones que impiden el acceso al agua.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Los síntomas de presentación comprenden poliuria, sed y alteración del estado mental, que oscila entre letargia y coma. Es llamativa la ausencia de náuseas, vómitos y dolor abdominal, así como de la respiración de Kussmaul característica de la DKA. El paciente prototípico es un sujeto con diabetes leve, anciano, con un antecedente de varias semanas de poliuria, pérdida de peso y disminución de la ingestión por vía oral. Los datos de laboratorio se resumen en el cuadro 24-1. A diferencia de lo que ocurre en la DKA, no suele haber acidosis ni cetonemia; sin embargo puede haber un pequeño intervalo aniónico debido a acidosis láctica, y una discreta cetonuria por inanición. Aunque el sodio medido puede ser normal o ligeramente disminuido, el sodio sérico corregido suele estar elevado (añadir 1.6 mEq al sodio medido por cada 100 mg/dL de aumento de la glucosa sérica).



TRATAMIENTO

Es necesario buscar y tratar el problema desencadenante. Se debe administrar líquidos IV suficientes (1-3 L de salino normal al 0.9% en las 2-3 primeras h) para sostener la circulación y la diuresis. El déficit de agua libre calculado (habitualmente de 8 a 10 L) debe corregirse a lo largo de 1 ó 2 días, empleando inicialmente salino al 0.45% y posteriormente dextrosa al 5% en agua. El paciente suele precisar la reposición de potasio. La glucosa plasmática puede descender precipitadamente sólo con la hidratación, aunque suele ser necesario el tratamiento insulínico con una embolada IV de 5 a 10 unidades seguida de goteo continuo de 3-7 unidades/h. Se debe añadir glucosa al líquido intravenoso cuando la glucemia plasmática cae a 13.9 mmol/L (250 mg/dL). La infusión de insulina se debe continuar hasta que el paciente ha re iniciado la alimentación por boca y se puede pasar a una pauta subcutánea.

Para más detalles, véase Powers AC: Diabetes mellitus, cap. 323, en Harrison PMI 16.^a

25

HIPOGLUCEMIA

La glucosa es un combustible metabólico imprescindible para el encéfalo, lo que le hace especialmente vulnerable a la hipoglucemias. Las respuestas de contrarregulación a la hipoglucemias comprenden la supresión de la insulina y la liberación de catecolaminas, glucagón, hormona del crecimiento y cortisol.

El diagnóstico de laboratorio de la hipoglucemias suele definirse como un nivel de glucosa plasmática <2.5-2.8 mmol/L (<45-50 mg/dL), aunque el nivel absoluto de glucemia en el que suelen aparecer síntomas varía según los individuos. Por esta razón, debería estar presente la *tríada de Whipple*: 1) síntomas compatibles con hipoglucemias, 2) concentración baja de glucosa plasmática, y 3) alivio de los síntomas después de elevar la glucosa plasmática.

Etiología

La causa más frecuente de hipoglucemia es el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus. Sin embargo, otros trastornos se acompañan de hipoglucemia, y resulta útil dividirlos en hipoglucemias de ayuno o posprandiales.

1. De ayuno

- Producción insuficiente de glucosa:* déficit hormonales (hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal), déficit enzimáticos hereditarios, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, hipotermia y fármacos (etanol, beta estabilizantes y rara vez salicilatos).
- Utilización excesiva de glucosa:* hiperinsulinismo (insulina exógena, sulfonilureas, anticuerpos contra insulina o el receptor de insulina, insulino-ma, choque endotóxico, insuficiencia renal, y empleo de pentamidina, quinina o disopiramida) y con niveles apropiados de insulina pero con aumento de los niveles de factores de crecimiento afines a la insulina como IGF-II (tumores mesenquimatosos u otros tumores extrapancreáticos e inanición prolongada).

2. Posprandial (reactiva): después de cirugía gástrica y en niños con raros defectos enzimáticos.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de hipoglucemia se pueden dividir en vegetativos (adrenérgicos: palpitaciones, temblor y ansiedad; y colinérgicos: sudor, hambre, parestesias) y neuoglucopénicos (alteraciones de la conducta, confusión, fatiga, convulsión, pérdida de conciencia y, si la hipoglucemia es intensa y prolongada, la muerte). En la exploración física puede haber taquicardia, hipertensión sistólica, palidez y sudor.

La hipoglucemia recurrente desplaza los umbrales de los síntomas vegetativos y las respuestas contrarreguladoras a niveles inferiores de glucosa, lo que lleva a la inconsciencia por hipoglucemia. En estas circunstancias, la primera manifestación de hipoglucemia es la neuroglucopenia, lo que pone a los pacientes en riesgo de no poder tratarse a sí mismos.

Diagnóstico

El diagnóstico del mecanismo hipoglucémico es crucial para elegir un tratamiento que impida la hipoglucemia recurrente (fig. 25-1). En los pacientes en los que se sospecha hipoglucemia a menudo es necesario un tratamiento urgente. Sin embargo, se debe extraer sangre en el momento de los síntomas, siempre que sea posible antes de administrar glucosa, para documentar el nivel de glucosa. Si el nivel de glucosa es bajo y se ignora la causa de hipoglucemia, se deben realizar otras determinaciones en la sangre obtenida en el momento de la hipoglucemia. Deben incluir insulina, péptido C, niveles de sulfonilurea, cortisol y etanol. En ausencia de hipoglucemia espontánea documentada, el ayuno de una noche o la privación de alimento mientras se observa al paciente en régimen ambulatorio desencadenará en ocasiones la hipoglucemia y permitirá la valoración diagnóstica. En caso contrario, puede ser necesaria una prueba de ayuno prolongada (hasta 72 h) bajo supervisión cuidadosa en el hospital: se debe suspender la prueba si la glucosa cae a menos de 2.5 mmol (45 mg/dL) y el paciente tiene síntomas.

La interpretación de los resultados de la prueba de ayuno se muestra en el cuadro 25-1.



TRATAMIENTO

El síndrome de inconsciencia de la hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus es reversible al cabo de un período de tan sólo 2 semanas de evitar de

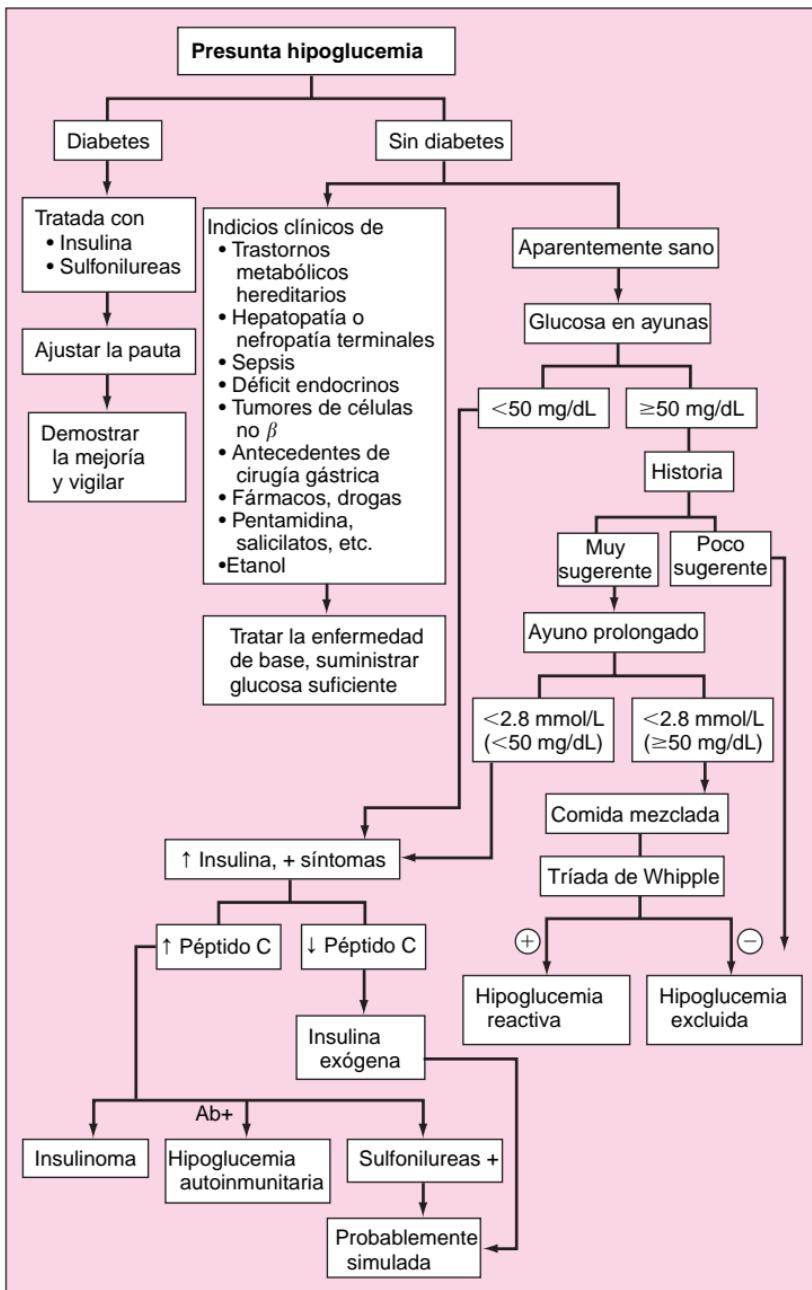


FIGURA 25-1 Enfoque diagnóstico de un paciente en el que se sospecha hipoglucemias basándose en los síntomas, la concentración baja de glucosa en plasma, o ambos.

forma meticulosa la hipoglucemia. Esto implica un desplazamiento de los umbrales glucémicos hacia concentraciones de glucosa más elevadas.

El tratamiento agudo de la hipoglucemias requiere la administración de glucosa por vía oral o 25 g de una solución IV al 50 % seguidos de una infusión constante de dextrosa al 5 % o al 10 % si es necesario el tratamiento por

Cuadro 24-1**Interpretación diagnóstica de la hipoglucemía**

Diagnóstico	Glucosa, mmol/L (mg/dL)	Insulina, Péptido C, Proinsulina, μU/mL pmol/L pmol/L	Sulfonilurea en orina o plasma		
No hipoglucémica	≥ 2.2 (≥ 40)	<2	<200	<5	No
Insulinoma	≤ 2.5 (≤ 45)	≥6	≥200	≥5	No
Insulina exógena	≤ 2.5 (≤ 45)	≥6 ^a	<200	<5	No
Sulfonilurea	≤ 2.5 (≤ 45)	≥6	≥200	≥5	Sí
No mediada por insulina	≤ 2.5 (≤ 45)	<6	<200	<5	No

^a A menudo muy elevada.

vía parenteral. La hipoglucemía por sulfonilurea es con frecuencia prolongada, y necesita tratamiento y vigilancia durante 24 h más. En los diabéticos se puede emplear glucagón subcutáneo o intramuscular. La prevención de la hipoglucemía recurrente a menudo requiere tratar la causa subyacente de la hipoglucemía, incluyendo la suspensión o la disminución de la dosis de los fármacos responsables, el tratamiento de las enfermedades críticas, y la cirugía de los insulinomas u otros tumores. El tratamiento de otras formas de hipoglucemias es dietético, evitando el ayuno e ingiriendo comidas pequeñas y frecuentes.

Para más detalles, véase Cryer PE: Hipoglucemia, cap. 324, en Harrison PMI 16.^a

26

URGENCIAS EN PATOLOGÍA INFECCIOSA

Consideraciones generales

- Para mejorar su pronóstico son necesarios una valoración y tratamiento adecuados de los enfermos con síndrome febril agudo que requieren atención de urgencia. El médico debe evaluar rápidamente el aspecto general para obtener una estimación subjetiva de si el paciente está en un estado séptico o tóxico.

- *Anamnesis:* el médico debe valorar:

- Comienzo y duración de los síntomas, variaciones de la gravedad y velocidad de progresión a lo largo del tiempo.

- Factores de huésped (p. ej., alcoholismo, consumo de drogas intravenosas) o comorbilidad (p. ej., asplenitis, diabetes).

- Foco potencial de infección invasora (p. ej., infección de vías respiratorias altas o gripe, traumatismo, quemadura, cuerpo extraño).

- Antecedentes de exposición (p. ej., viajes, mascotas, dietas, empleo de medicación, contacto con enfermos, historia menstrual, contactos sexuales).

- *Exploración física*

- Aspecto general (p. ej., agitación o aletargamiento, constantes vitales).

Prestar atención especial a la exploración de la piel y tejidos blandos, la exploración neurológica y la valoración del estado mental.

- *Estudio diagnóstico*

Análisis de sangre: cultivos, hemograma con fórmula, electrólitos, pruebas de función renal, pruebas de función hepática, examen de la extensión de sangre, de la capa leucocitaria.

Cultivos del LCR si existe posibilidad de meningitis. En caso de signos neurológicos focales, edema de papila o alteración del estado mental, obtener hemocultivos, iniciar tratamiento antibiótico, realizar pruebas de imagen cerebral y después considerar la realización de punción lumbar.

CT o MRI para evaluar abscesos focales; cultivos de heridas o raspados de lesiones cutáneas si están indicados. Ningún procedimiento diagnóstico debe retrasar el tratamiento más de unos minutos.

- *Tratamiento*

Véase cuadro 26-1. Puede estar indicada la atención quirúrgica urgente.

Presentaciones específicas (cuadro 26-1).

Sepsis sin un foco evidente de infección primaria. Síntomas y signos inespecíficos que progresan rápidamente a hipotensión, taquicardia, taquipnea, alteración del estado mental y/o coagulación intravascular diseminada.

1. Choque séptico: localización primaria no identificada inicialmente, bacteremia y choque evidente.
2. Infección masiva en pacientes asplénicos
 - a. El riesgo de sepsis grave se mantiene elevado de por vida, pero el 50-70 % de los casos ocurren en los dos primeros años tras la esplenectomía.
 - b. El agente etiológico más frecuente es *Streptococcus pneumoniae*, con cifras de mortalidad que alcanzan el 80 %.
3. Babesiosis: antecedente de viaje a zonas endémicas, picadura de garrapata 1-4 semanas antes.
 - a. Asplenia y edad >60 años son factores de riesgo de enfermedad grave.
 - b. *Babesia microti* se transmite por *Ixodes scapularis*, la garrapata que transmite también *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme) y las erliquias. Las coinfecciones pueden provocar enfermedad más grave.
 - c. La cepa europea, *B. divergens*, causa un cuadro más fulminante.
 - d. Los síntomas son fiebre inespecífica, escalofríos, anorexia, cefalea, mialgias que pueden progresar a hemólisis, ictericia, e insuficiencia renal y respiratoria.
4. Otros síndrome de sepsis
 - a. Tularemia (asociada al contacto con liebres, garrapatas y moscas tabanidas) y peste (asociada al contacto con ardillas, perros de las praderas, ardillas listadas); también son agentes de categoría A de bioterrorismo.
 - b. La mortalidad de las formas tifoidea o séptica de estas infecciones es de alrededor del 30%.

Sepsis con manifestaciones cutáneas

1. Erupciones maculopapulosas: en general no son una emergencia pero se ven en las fases iniciales de meningococemia y rickettsiosis. Es posible que la infección primaria por VIH se presente con una erupción; la detección y tratamiento precoces pueden mejorar el pronóstico.
2. Petequias.
 - a. Meningococemia: el máximo riesgo en niños pequeños; brotes en colegios y cuarteles.

Cefalea, náuseas, mialgia, alteración del estado mental, meningismo. Las petequias comienzan en tobillos, muñecas, axilas y superficies mucosas y progresan a púrpura y coagulación intravascular diseminada.

Cuadro 26-1
Urgencias infecciosas frecuentes

Síndrome clínico	Causas posibles	Tratamiento	Comentarios	Capítulo(s) de referencia en HPMI-16. ^a
SEPSIS SIN FOCO CLARO				
Sepsis por gramnegativos	<i>Pseudomonas</i> spp., bacilos gramnegativos entericos	Piperacilina/tazobactam (3.75 g cada 4 h) <i>o</i> Ceftazidima (2 g cada 8 h) Tobramicina (5 mg/kg/día) Vancomicina (1 g cada 12 h) más Gentamicina (5 mg/kg/día) Ceftriaxona (2 g/12 h) ^a	Véase capítulo 254 en Harrison PMI 16. ^a	136, 254
Sepsis por grampositivos	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	Si se identifica una cepa sensible a β -lactámicos, se deben modificar los antibióticos.	120, 121, 254	
Sepsis fulminante postoperatoria	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>	Si el aislamiento es sensible a penicilina, la penicilina es el fármaco de elección.	254	
Babesiosis	<i>Babesia microti</i> (EE.UU.), <i>B. divergens</i> (Europa)	Possibilidades: Clindamicina (600 mg 3 veces al día) más Quinina (650 mg 3 veces al día) o bien Atovacauna (750 mg cada 12 h) más Azitromicina (dosis de carga 500 mg, después 250 mg/día)	Se ha demostrado que la atovacauna con azitromicina son un tratamiento tan efectivo como la clindamicina con quinina con menos efectos secundarios. Puede ser prudente el tratamiento con doxicilina (100 mg 2 veces al día) para una posible coinfección por <i>Borrelia burgdorferi</i> o <i>Ehrlichia</i> spp.	193, 195

SEPSIS CON HALLAZGOS CUTÁNEOS

Petequias:	<i>N. meningitidis</i>	Penicilina (4 mU cada 4 h) o Ceftriaxona (2 g cada 12 h)	Valorar la reposición de proteína C en la meningococemia fulminante.	127, 158
Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas	<i>Rickettsia rickettsii</i>	Doxiciclina (100 mg 2 veces al día)	Si se considera tanto la posibilidad de meningococemia como la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, emplear cloramfenicol (50-75 mg/kg/día repartido en 4 dosis). <i>No añadir doxiciclina a una pauta que incluya un β-lactámico.</i> Si se diagnostica fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, la doxiciclina ha demostrado su superioridad.	127, 158
Púrpura fulminante	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Ceftriaxona (2 g cada 12 h) ^a	Si el aislamiento es sensible a penicilina, la penicilina es el fármaco de elección	127, 254
Eritrodermia: síndrome de choque tóxico	Estreptococo del grupo A, <i>Staphylococcus aureus</i>	Penicilina (2 mU cada 4 h) o Oxacilina (2 g cada 4 h) más Clindamicina (600 mg cada 8 h)	Se debe desbridar la localización de la bacteria toxígena; si es necesario se puede emplear inmunoglobulina IV en casos graves. No se ha determinado la dosis óptima, pero en estudios de observación la dosis media es de 2 g/kg (dosis total administrada en 1-5 días).	120, 121

(Continúa)

Cuadro 26-1 (Continuación)
Urgencias infecciosas frecuentes

Síndrome clínico	Causas posibles	Tratamiento	Comentarios	Capítulo(s) de referencia en HPM-16. ^a
SEPSIS CON HALLAZGOS DE PARTES BLANDAS				
Fascitis necrotizante	Estreptococo del grupo A, flora mixta aerobia/anaerobia	Penicilina (2 mU cada 4 h) Clindamicina 600 mg/8 h Gentamicina (5 mg/kg/día)	más Es fundamental la valoración quirúrgica urgente.	110, 121
Mionecrosis clostrídiana	<i>Clostridium perfringens</i>	Penicilina (2 mU cada 4 h) Clindamicina 600 mg/8 h	más Es fundamental la valoración quirúrgica urgente	126
INFECCIONES NEUROLÓGICAS				
Meningitis bacteriana	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Ceftriaxona (2 g cada 12 h) ^a	Si el aislamiento es sensible a penicilina, ésta es el fármaco de elección. Si el paciente tiene > 50 años, añadir ampicilina para cubrir <i>Listeria</i> .	360
Infecciones supuradas intracraneales	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., anaerobios, bacilos gramnegativos	Oxacilina (2 g cada 4 h) ^b Metronidazol (500 mg 3 veces al día) más Ceftriaxona (2 g cada 12 h)	Es fundamental la valoración quirúrgica urgente.	360

Absceso cerebral	<i>Streptococcus</i> spp., anaerobios, <i>Staphylococcus</i> spp.	Penicilina (4 mU cada 4 h) o Oxacilina (2 g cada 4 h) ^b más Metronidazol (500 mg 3 veces al día)	Es fundamental la valoración quirúrgica.	360
Paludismo cerebral	<i>Plasmodium falciparum</i>	Quinina (650 mg 3 veces al día durante 3 días) más Tetraciclina (250 mg 3 veces al día durante 7 días)	No emplear glucocorticoïdes.	193, 195
Absceso epidural espinal	<i>Staphylococcus</i> spp.	Oxacilina (2 g cada 4 h) ^c	Es fundamental la valoración quirúrgica	356

INFECCIONES FOCALES

Endocarditis bacteriana aguda	<i>S. aureus</i> , estreptococos β -hemolíticos, grupo HACEK ^d , <i>Neisseria</i> spp., <i>S. pneumoniae</i>	Ceftriaxona (2 g cada 12 h) más Vancomicina (1 g cada 12 h)	Ajustar el tratamiento cuando se disponga de los resultados de los cultivos. Es fundamental la valoración quirúrgica	109
-------------------------------	---	---	--	-----

^a Si la prevalencia de neumocos resistentes es alta, añadir vancomicina (1 g cada 12 h)

^b Si la prevalencia de cepas resistentes a meticilina es elevada, la oxacilina debe ser sustituida por vancomicina (1 g cada 12 h)

^c En consumidores de drogas infectados por VTH en los que se sospecha absceso epidural espinal, el tratamiento empírico ha de cubrir los bacilos gramnegativos y *S. aureus* resistente a meticilina. *Haemophilus aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. parainfluenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, y *Kingella kingae*.

La mortalidad supera el 90 % en pacientes sin meningitis, con exantemas, hipotensión, y recuento normal/bajo de leucocitos y ESR.

- b. Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas: antecedente de picadura de garrafa y/o viaje o actividad al aire libre.

Cefalea, malestar, mialgias, náuseas, vómitos, anorexia.

Al tercer día, las máculas que se blanquean se convierten en hemorrágicas, empezando por muñecas y tobillos y extendiéndose a las piernas y el tronco, después a palmas y plantas.

Hipotensión, edema pulmonar no cardiogénico, confusión, letargo acentuado, encefalitis, y coma en la enfermedad progresiva.

- c. Púrpura fulminante: manifestación cutánea de la coagulación intravascular diseminada; extensas zonas de equimosis y ampollas hemorrágicas; se asocia a insuficiencia cardíaca congestiva, choque séptico, insuficiencia renal aguda, acidosis.

3. Ectima gangrenoso: Vesículas hemorrágicas con necrosis central y ulceración en choque séptico con *Pseudomonas aeruginosa* o *Aeromonas hydrophila*.

4. Otras infecciones urgentes asociadas a erupción.

- a. *Vibrio vulnificus* y otros vibrios no coléricos: infecciones bacterémicas y sepsis después de la ingestión de mariscos contaminados, típicamente en huéspedes con hepatopatía. Manifestaciones cutáneas: lesiones ampollas o hemorrágicas en extremidades inferiores.
 - b. *Capnocytophaga canimorsus*: Choque séptico en pacientes asplénicos, en general después de una mordedura canina. Manifestaciones cutáneas: Exantema, eritema multiforme, cianosis periférica, petequias.
5. Eritrodermia: reacción difusa semejante a una quemadura solar que se desarma después de 1-2 semanas; hipotensión; fracaso multiorgánico insuficiencia renal (pueden preceder a la hipotensión).
- a. Síndrome de choque tóxico (TSS) por *Staphylococcus aureus*: en general existe infección focal primaria, colonización de la vagina o la herida quirúrgica, 5-15 % de mortalidad.
 - b. Choque tóxico estreptocócico: descamación menos frecuente, mortalidad del 30-70 %.

Sepsis con foco primario en tejidos blandos/músculo

1. Fascitis necrotizante

- a. Puede originarse en un lugar de traumatismo mínimo, incisión quirúrgica, varicela.
- b. Factores de riesgo: diabetes, enfermedad vascular periférica, consumo de drogas IV, antiinflamatorios no esteroideos en el contexto de infección de partes blandas.
- c. Bacteriemia, hipotensión, hallazgos mínimos en la exploración física con respecto al grado de dolor, fiebre y toxicidad; las zonas infectadas están rojas, calientes, brillantes, sumamente hipersensibles al tacto.
- d. Progresión a ampollas, necrosis; la disminución del dolor como consecuencia de la destrucción de nervios periféricos constituye un signo ominoso.
- e. Mortalidad: 100 % sin cirugía, 70 % en el contexto del TSS, 30 % global.

2. Mionecrosis clostrídiana

- a. Puede ser secundaria a traumatismo o cirugía o espontánea (asociada a infección por *Clostridium septicum* y neoplasia maligna subyacente).
- b. Gangrena necrotizante masiva, toxicidad, muerte en estado de choque en horas.
- c. Dolor, toxicidad desproporcionada respecto a los hallazgos de la exploración física. Los pacientes están apáticos, taquicárdicos, taquipneicos y con una sensación de catástrofe inminente.
- d. La piel que la cubre tiene un color moteado, de bronce, colecciones ampollosas; un drenaje con olor a ratones o dulce; crepitación.

- e. Mortalidad: 12 % (en mionecrosis de extremidad) a 63-65 % (tronco o mionecrosis espontánea).

Infecciones neurológicas con o sin choque séptico

1. Meningitis bacteriana
 - a. La tríada clásica de cefalea, meningismo y fiebre en la mitad dos tercios de los pacientes.
 - b. Hemocultivos positivos en el 50-60 % de los pacientes.
 - c. La mortalidad se asocia a coma, dificultad respiratoria, choque, proteínas en el LCR > 2.5 g/L, recuento leucocitario periférico < 5000/ μ L, Na sérico < 135 mmol/L.
2. Absceso cerebral
 - a. Con frecuencia sin signos sistémicos, puede presentarse como una lesión ocupante de espacio.
 - b. Cefalea, signos neurológicos focales, edema de papila.
 - c. De focos contiguos o por infección hematogena (p. ej., endocarditis).
3. Abscesos epidurales espinales
 - a. Factores de riesgo: diabetes, consumo de drogas IV, consumo crónico de alcohol, traumatismo o cirugía de la columna vertebral, anestesia epidural.
 - b. Las localizaciones más frecuentes son la columna dorsal o lumbar.
 - c. Dolor de espalda, déficit neurológicos, fiebre, elevación de la velocidad de sedimentación y del recuento leucocitario.

Síndromes focales de evolución fulminante

1. Mucormicosis rinocerebral
 - a. Factores de riesgo: diabetes, neoplasia maligna.
 - b. Febrícula, dolor sordo en los senos, diplopía, bajo nivel deconciencia, quemosis, proptosis, lesiones del paladar duro que respetan la línea media.
2. Endocarditis bacteriana aguda
 - a. Factores de riesgo: Neoplasia maligna, diabetes, consumo de drogas intravenosas, alcoholismo.
 - b. Comienzo rápido, soplo cambiante, insuficiencia cardíaca congestiva.
 - c. Destrucción valvular rápida, edema pulmonar, hipotensión, abscesos miocárdicos, trastornos de la conducción y arritmias, vegetaciones grandes y friables, embolias arteriales importantes con infarto tisular.
3. Carbunco por inhalación: *Bacillus anthracis*, agente de categoría A de bioterrorismo
 - a. Malestar, fiebre, tos, náuseas, sudor, disnea, cefalea.
 - b. Radiografía de tórax: ensanchamiento mediastínico, infiltrados pulmonares, derrames pleurales.

Para más detalles, véase Barlam TF, Kasper DL: Estudio y tratamiento del paciente febril con infección aguda, cap. 106, en Harrison PMI 16.^a

Se pueden clasificar las urgencias oncológicas en tres tipos, según cuál sea la causa: el crecimiento del tumor, las alteraciones metabólicas u hormonales secundarias a la secreción del tumor y las complicaciones derivadas del tratamiento.

URGENCIAS ONCOLÓGICAS ESTRUCTURALES/OBSTRUCTIVAS

Los problemas más frecuentes son: síndrome de vena cava superior, derrame/taponamiento pericárdico, compresión de la médula espinal, convulsiones (véase cap. 185) y/o hipertensión intracranal, y obstrucción intestinal, urinaria o biliar. Los tres últimos cuadros se comentan en el capítulo 88 de Harri son PMI 16.^a

SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR La obstrucción de la vena cava superior disminuye el retorno venoso procedente de la cabeza, cuello y extremidades superiores. El cáncer de pulmón representa aproximadamente un 85 % de los casos; otras causas son el linfoma y la trombosis de un catéter venoso central. Los pacientes suelen tener hinchazón facial, disnea y tos. En los casos graves, una masa en el mediastino puede producir obstrucción de la tráquea. En la exploración física se observa dilatación de las venas del cuello y aumento de la circulación colateral venosa en la pared anterior del tórax. La radiografía de tórax muestra el ensanchamiento del mediastino superior; un 25 % de los pacientes tiene derrame pleural derecho.

Rx TRATAMIENTO

El tratamiento de elección en el cáncer de pulmón no microcítico es la radioterapia; en el microcítico y en el linfoma se asocia además quimioterapia. Los síntomas recidivan en el 10-30 % y se pueden aliviar mediante una endoprótesis venosa. Los catéteres centrales coagulados que producen este síndrome deben ser retirados, iniciándose un tratamiento anticoagulante. La coagulación del catéter se puede prevenir mediante warfarina, 1 mg/d.

DERRAME/TAPONAMIENTO PERICÁRDICO La acumulación de líquido en el pericardio dificulta el llenado del corazón y disminuye el gasto cardíaco. Las causas más frecuentes son el cáncer de pulmón, el de mama, leucemias y linfomas; también puede ser una complicación tardía de la radioterapia de mediastino. Los síntomas suelen ser: disnea, tos, dolor torácico, ortopnea y debilidad. En la exploración física suele haber derrame pleural, taquicardia sinusal, ingurgitación jugular, hepatomegalia y cianosis. En la enfermedad pericárdica secundaria a un tumor es menos frecuente encontrar pulso paradójico, disminución de los ruidos cardíacos, pulso alternante y el roce pericárdico que en el derrame pericárdico por causa no maligna. La ecocardiografía es diagnóstica; la pericardiocentesis puede mostrar un exudado seroso o sanguinolento, y la citología suele mostrar células malignas.

Rx TRATAMIENTO

El drenaje del líquido del saco pericárdico puede salvar la vida hasta que se pueda realizar el tratamiento quirúrgico definitivo.

COMPRESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL Los tumores primarios de la médula espinal son raros; la causa de la compresión de la médula espinal suelen ser metástasis epidurales procedentes de vértebras con metástasis de tumores de próstata, pulmón, mama y linfoma y mieloma primarios. Los pacientes tienen dolor de espalda, que empeora con el decúbito, con dolor local con la palpación. También puede haber pérdida del control de esfínteres, anal y vesical. En la exploración física, los pacientes tienen en el tronco una pérdida de sensibilidad por debajo de una línea horizontal, denominada *nivel sensitivo*, que suele corresponderse con una o dos vértebras por debajo de la localización de la compresión. También suele haber debilidad y espasticidad de las piernas con hipereflexia y signo de Babinski. En las radiografías de la columna se pueden ver

erosión de los pedículos (vértebra tuerta), lesiones líticas o de esclerosis en los cuerpos vertebrales, y aplastamiento vertebral. Un aplastamiento vertebral aislado no es un signo fiable de tumor; es una manifestación común de una enfermedad mucho más frecuente: la osteoporosis. Con la MRI se puede visualizar la médula espinal en toda su longitud y delimitar la extensión total del tumor.



TRATAMIENTO

La radioterapia asociada a dexametasona, 4 mg IV o PO cada 4 horas, logra detener o revertir los síntomas en aproximadamente el 75 % de los pacientes que son diagnosticados cuando todavía pueden andar. Sólo el 10% de los pacientes con paraplejía por el tumor recuperan la capacidad de andar.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS URGENTES

Los síndromes paraneoplásicos más frecuentes tienen un inicio insidioso (cap. 80). Se pueden presentar como urgencias la hipercalcemia, el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y la insuficiencia suprarrenal.

HIPERCALCEMIA Es el síndrome paraneoplásico más frecuente; aparece en aproximadamente el 10 % de los pacientes con cáncer, sobre todo en el de pulmón, mama, cabeza y cuello, riñón y mieloma. El mecanismo más frecuente es la reabsorción ósea mediada por proteína relacionada con la hormona paratiroides; la IL-1, IL-6, el factor de necrosis tumoral y el factor beta transformador de crecimiento pueden actuar localmente en huesos afectados por el tumor. Los pacientes suelen acudir con síntomas inespecíficos: astenia, anorexia, estreñimiento, debilidad. En cualquier nivel de calcio, la hipoalbuminemia asociada con los tumores malignos puede hacer que los síntomas sean más intensos porque habrá menos calcio unido a las proteínas y más calcio libre.



TRATAMIENTO

La hidratación con suero salino, los agentes que evitan la reabsorción ósea (como el pamidronato, 60-90 mg IV durante 4 horas, o el zolendronato, 4-8 mg IV) y los glucocorticoides suelen disminuir los niveles de calcio de forma eficaz en 1-3 días. Los efectos del tratamiento duran generalmente varias semanas. El tratamiento de la neoplasia subyacente también es importante.

SIADH Se produce por la acción de la arginina vasopresina producida por algunos tumores (especialmente el microcítico de pulmón). El SIADH se caracteriza por hiponatremia, orina muy concentrada y elevada eliminación de sodio por orina sin que haya disminución de la volemia. La mayoría de los pacientes con SIADH están asintomáticos. Cuando la natremia es < 115 mEq/L, los pacientes pueden tener anorexia, depresión, letargia, irritabilidad, confusión, debilidad y cambios de la personalidad.



TRATAMIENTO

Las formas leves se controlan con la restricción de la ingesta de líquidos. La demeclociclina (150-300 mg PO dos veces al día) inhibe la acción de la vasopresina en el túbulo renal pero tiene un inicio de acción lento (1 semana). También es importante tratar la neoplasia subyacente. Si el paciente presenta cambios en su estado mental con niveles de sodio < 115 mEq/L, la infusión de salino normal más furosemida para incrementar el aclaramiento de agua libre puede acelerar la mejoría. La tasa de corrección no debe superar 0.5-1 mEq/L a la hora.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL Las dos causas más frecuentes son la infiltración de las glándulas suprarrenales por un tumor y su destrucción por hemorragia. Los síntomas como náuseas, vómitos, anorexia e hipotensión ortostática pueden atribuirse a la progresión del tumor o a los efectos secundarios del tratamiento. Algunos tratamientos (p. ej., ketoconazol, aminoglutetimida) pueden interferir de forma directa la síntesis de esteroides en la glándula suprarrenal.

Rx TRATAMIENTO

En situaciones de urgencia: 100 mg IV de hidrocortisona en embolada seguidos de una perfusión continua a una velocidad de 10 mg/h. En casos no urgentes pero asociados a situaciones con estrés: dosis inicial de 100-200 mg/d de hidrocortisona por vía oral, y posteriormente se debe ir reduciendo gradualmente la dosis hasta alcanzar un tratamiento de mantenimiento de 15-37.5 mg/d. Se puede necesitar fludrocortisona (0.1 mg/d) si existe hiperpotasemia.

COMPLICACIONES DERIVADAS DEL TRATAMIENTO

Las complicaciones derivadas del tratamiento pueden aparecer de forma aguda o varios años después. La toxicidad puede deberse a los agentes usados en el tratamiento del cáncer o por la respuesta del cáncer al tratamiento (p. ej., causando una perforación de víscera hueca o trastornos metabólicos como en el síndrome por lisis del tumor). Muchas de estas complicaciones se manifiestan como urgencias médicas. La fiebre, la neutropenia y el síndrome por lisis del tumor se exponen aquí; otros se comentan en el capítulo 88 en Harrison PMI 16.^a

FIEBRE Y NEUTROPEÑIA Muchos pacientes con cáncer son tratados con fármacos mielotóxicos. Cuando el número de granulocitos ensangre periférica es < 1000/ μ L, el riesgo de infección aumenta de forma importante (48 infecciones/100 pacientes). A todo paciente con neutropenia que presenta fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$) se le debe realizar una exploración física, prestando una atención especial a posibles lesiones en la piel, mucosas, las zonas donde se localizan los catéteres intravenosos y el área perirectal. Se deben realizar tomas para hemocultivos recogidas de dos lugares diferentes, una Rx de tórax y cualquier otra prueba en función de los hallazgos de la historia y la exploración física. Se debe realizar una punció n de cualquier colección líquida, y se debe realizar estudio microscópico de orina y de cualquier líquido biológico para descartar una infección.

Rx TRATAMIENTO

Se ha de administrar tratamiento IV con antibióticos de amplio espectro (p. ej., ceftazidima 1 g cada 8 horas) a todos los pacientes después de extraer las muestras para cultivos. Si se detecta un foco infeccioso evidente, se instaura tratamiento antibiótico frente a los gérmenes probables. Generalmente, el tratamiento se ha de empezar con antibióticos eficaces frente a grampositivos y gramnegativos. Si la fiebre desaparece, el tratamiento se debe continuar hasta que se resuelva la neutropenia. Cuando tras 7 días de tratamiento la fiebre y la neutropenia continúan, se debe añadir al tratamiento antibiótico la anfotericina B.

SÍNDROME POR LISIS DEL TUMOR Cuando los tumores que tienen un crecimiento rápido se tratan con quimioterapia eficaz, la rápida destrucción de las células del tumor puede desencadenar la liberación de grandes cantidades de sustancias derivadas de la degradación de los ácidos nucleicos (sobre todo, ácido úrico), potasio, fosfato y ácido láctico. El aumento del fosfato puede pro-

ducir hipocalcemia. El aumento del ácido úrico, especialmente si hay acidosis, puede precipitar en los túbulos renales y producir insuficiencia renal, que, a su vez, empeora la hiperpotasemia.



TRATAMIENTO

La prevención es la mejor forma de tratamiento. El día anterior al inicio de la quimioterapia hay que mantener una hidratación adecuada con 3 L/d de solución salina, un pH en orina >7.0 dando bicarbonato, y comenzar tratamiento con alopurinol 300 mg/m²/día. Tras iniciar la quimioterapia, se debe realizar control de las concentraciones de electrólitos séricos cada 6 h. Si a las 24 horas están elevados el ácido úrico (> 8 mg/dL) y la creatinina sérica (> 1.6 mg/dL), la administración de rasburicasa (urato oxidasa recombinante), 0.2 mg/kg IV al día, puede reducir las concentraciones de ácido úrico. Puede ser necesaria la hemodiálisis si los niveles de potasio en suero superan 6.0 mEq/L y se produce insuficiencia renal. También hay que mantener la calcemia dentro de los valores normales.

Para más detalles, véase Finberg R: Infecciones en los pacientes con cáncer, cap. 72; y Gucalp R, Dutcher J: Urgencias oncológicas, cap. 88, en Harrison PMI 16.^a

28

ANAFILAXIA

Definición

Es una reacción de hipersensibilidad general, por contacto con un alergeno, que pone la vida en peligro; puede aparecer pocos minutos después de exponerse a la sustancia nociva. Sus manifestaciones son: dificultad respiratoria; prurito; urticaria; edema de mucosas; trastornos digestivos como náuseas, vómitos, dolor y diarrea; y colapso circulatorio. Prácticamente cualquier alergeno puede producir una reacción anafiláctica, pero entre los agentes más frecuentes están: las proteínas, como antisueros, hormonas, extractos de polen, venenos de himenópteros, alimentos; los fármacos (sobre todo, los antibióticos); y sustancias empleadas como medios de diagnóstico. La atopía no parece predisponer a la anafilaxia por penicilina o por contacto con venenos. Las reacciones por transfusión se exponen en el cap. 5.

Presentación clínica

El tiempo que tardan en aparecer los síntomas es variable, pero generalmente se observan en cuestión de segundos o minutos tras la exposición a la sustancia nociva. Son:

- Respiratorios: edema de mucosas, ronquera, estridor, sibilancias.
- Cardiocirculatorios: taquicardia, hipotensión.
- Cutáneos: prurito, urticaria, angioedema.

Diagnóstico

Se realiza por la historia de exposición a una sustancia nociva seguida de la aparición del conjunto característico de síntomas y signos.

Rx TRATAMIENTO

Los síntomas leves, como el prurito y la urticaria, se pueden controlar con la administración de adrenalina, 0.2 a 0.5 mL de la solución al 1: 1000 por vía SC. Si es necesario, la dosis se puede repetir en intervalos de 20 min.

Se debe iniciar una infusión IV. La hipotensión se trata con la administración IV de 2.5 mL de adrenalina en solución al 1:10 000 en intervalos de 5-10 min, expansores de volumen, p. ej., suero salino fisiológico , y, si hay hipotensión refractaria, vasopresores, p. ej., dopamina.

La adrenalina tiene efecto α y β -adrenérgico; por tanto, produce vasoconstricción y relajación de la musculatura lisa bronquial. Los β -bloqueantes están relativamente contraindicados en personas con riesgo de sufrir reacciones anafilácticas.

Cuando sea necesario debe utilizarse:

- Antihistamínicos, como la difenhidramina, 50 a 100 mg por vía IM o IV.
- Aminofilina, 0.25 a 0.5 g por vía IV, para tratar el broncoespasmo.
- Oxígeno.
- Glucocorticoides IV; no son útiles para tratar las manifestaciones agudas, pero pueden ayudar a corregir la hipotensión o el broncoespasmo persistentes.

Prevención

En lo posible, evitar el alergeno; si es necesario, pruebas cutáneas y de desensibilización para sustancias tales como la penicilina y el veneno de himenópteros. Los afectados deben llevar una pulsera de información y tener acceso inmediato a un dispositivo de adrenalina no caducada.

Para más detalles, véase Austen KF: Cuadros alérgicos, anafilaxis y mastocitosis sistémica, cap. 298, en Harrison PMI 16.^a.

29

MORDEDURAS, VENENOS, PICADURAS E INTOXICACIONES MARINAS

MORDEDURAS DE MAMÍFEROS

Cada año se sufren más de 4 millones de mordeduras animales en los Estados Unidos.

Mordeduras de perro

Epidemiología De todas las mordeduras de mamíferos, el 80% son de perro, y el 15-20 % de esas mordeduras se infectan.

Etiología (Véase cuadro 29-1.) Además de las infecciones bacterianas, las mordeduras de perro pueden transmitir la rabia (cap. 112) y causar tétanos (cap. 100) o tularemia (cap. 99).

Cuadro 29-1
Tratamiento de infecciones de heridas después de mordeduras de animales

Animales	Gérmenes que suelen atisarse	Antibiótico(s) de elección ^a	Antibiótico(s) alternativo(s) en alérgicos a la penicilina	Profilaxis en pacientes con heridas recientes no infectadas ^b	Otras consideraciones
Perros	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Pasteurella</i> spp., anaerobios, <i>Capnocytophaga canimorsus</i>	Amoxicilina/ácido clavulánico (250-500 mg PO 3 veces al día); o ampicilina/sulbactam (1.5-3.0 g IV cada 6 h)	Clindamicina (150-300 mg PO 4 veces al día) más TMP-SMZ (1 comprimido forte 2 veces al día) o ciprofloxacina (500 mg PO 2 veces al día)	Algunas veces ^c	Considerar profilaxis contra la rabia
Gatos	<i>P. multocida</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp., anaerobios	Amoxicilina/ácido clavulánico o ampicilina/sulbactam, igual que para los perros	Clindamicina más TMP-SMZ o una quinolona	Habitualmente	Considerar profilaxis contra la rabia. Hacer una exploración cuidadosa y descartar afectación de articulaciones y/o hueso
Hombres; mordedura por oclusión	<i>Streptococcus viridans</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , anaerobios	Amoxicilina/ácido clavulánico o ampicilina/sulbactam, igual que para los perros	Eritromicina, fluoroquinolona	Siempre	—
Hombres; puños cerrados	Como las mordeduras por oclusión y además <i>Eikenella corrodens</i>	Ampicilina/sulbactam, como para las mordeduras de perro, o imipenem	Cefoxitina ^d (1.5 g IV cada 6 h)	Siempre	Descartar afectación tendinosa/nervios/articulaciones

(Continúa)

Cuadro 29-1 (Continuación)
Tratamiento de infecciones de heridas después de mordeduras de animales

Animales	Gérmenes que suelen aislarle	Antibiótico(s) de elección ^a	Antibiótico(s) alternativo(s) en alérgicos a la penicilina	Profilaxis en pacientes con heridas recientes no infectadas ^b	Otras consideraciones
Monos	Como las mordeduras humanas	Como las mordeduras humanas	Como las mordeduras humanas	Siempre	Para los macacos, considerar profilaxis para el virus del herpes B con aciclovir
Serpientes ^c	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Clostridium</i> spp.	Ceftriaxona (1-2 g IV cada 12-24 h); o ampicilina/ sulbactam, como para las mordeduras de perro	Clindamicina y también TMP-SMZ o una fluoroquinolona	Algunas veces, sobre todo para serpientes venenosas	Utilizar antídoto para las serpientes venenosas
Roedores	<i>Streptobacillus moniliformis</i> , <i>Leprosira</i> spp., <i>P. multocida</i>	Penicilina V (fenoximetipenicilina) (500 mg PO 2 veces al día)	Doxiciclina (100 mg PO cada día)	Algunas veces ^c	—

^a Si es posible, la elección del antibiótico debe hacerse según el cultivo. La duración del tratamiento dependerá de la respuesta, pero normalmente se exige una pauta mínima de 10 a 14 días para la infección establecida de partes blandas. La osteomielitis y la artritis séptica requieren un tratamiento más prolongado. El tratamiento empírico que se propone aquí se debe ajustar según las circunstancias individuales y las posibilidades locales. El tratamiento intravenoso se debe usar para los pacientes hospitalizados. Cuando tras el tratamiento inicial el paciente va a ser dado de alta, se administra una dosis inicial IV seguida de tratamiento por vía oral.

^b La profilaxis antibiótica se suele dar durante 3 a 5 días.

^c La profilaxis antibiótica se sugiere para aquellas heridas profundas o extensas, heridas en la cara o heridas por aplastamiento; cuando puede haber afectación ósea o articular; o cuando hay enfermedades asociadas.

^d La cefoxitina puede ser peligrosa en los pacientes con hipersensibilidad de tipo inmediato a la penicilina.

Abreviatura: TMP-SMZ, trimetropim-sulfametoxazol.

Manifestaciones clínicas

- Dolor, celulitis, y una secreción purulenta, a veces de olor pútrido que aparece 8-24 horas después de la mordedura.
- La infección suele ser localizada, pero es posible la diseminación sistémica (p. ej., bacteriemia, endocarditis, absceso cerebral).
- La infección por *Capnocytophaga canimorsus* puede presentarse en forma de síndrome de sepsis, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal, especialmente en esplenectomizados, pacientes con disfunción hepática, o inmunodeprimidos por otra causa.

Mordeduras de gato

Epidemiología En más del 50 % de los casos, se produce infección como resultado de la penetración en tejidos profundos de los incisivos felinos, estrechos y afilados. La artritis séptica y la osteomielitis son más probables tras la mordedura de gato que con la mordedura canina.

Etiología La microflora suele ser mixta, aunque el patógeno más importante es *Pasteurella multocida*. Las mordeduras de gato pueden transmitir la rabia o causar témanos. Las mordeduras y arañazos de gato pueden transmitir también *Bartonella henselae*, el agente de la enfermedad por arañazo de gato (línforreticubosis benigna), así como *Francisella tularensis*, productor de la tularemia (cap. 99).

Manifestaciones clínicas *P. multocida* puede causar una inflamación dolorosa de avance rápido capaz de manifestarse sólo horas después de la mordedura, así como una secreción purulenta o serosanguinolenta. Puede producirse diseminación.

Otras mordeduras de mamíferos no humanos

- Las infecciones de las mordeduras reflejan la flora bucal. Las mordeduras de monos del Viejo Mundo (*Macaca* spp.) pueden transmitir el virus del herpes B (*Herpesvirus simiae*) causante de infecciones del SNC de elevada mortalidad.
- Los roedores pequeños y sus predadores pueden transmitir la fiebre por mordedura de rata, causada por *Streptobacillus moniliformis* (en los Estados Unidos) o *Spirillum minor* (en Asia). Las infecciones por *S. moniliformis* se manifiestan 3-10 días después de la mordedura en forma de fiebre, escalofríos, mialgias, cefalea y artralgias migratorias; estas manifestaciones van seguidas de una erupción maculopapular. Las complicaciones pueden comprender abscesos metastásicos, endocarditis, meningitis o neumonía. Es posible realizar el diagnóstico mediante cultivo en medios enriquecidos y pruebas serológicas. La infección por *S. minor* causa inflamación local, dolor y linfadenopatía regional 1-4 semanas después de la mordedura, con evolución a una enfermedad sistémica. La detección de espiroquetas en el examen microscópico permite establecer el diagnóstico.

Mordeduras humanas

Las mordeduras humanas se infectan con más frecuencia que las mordeduras de otros animales. Las lesiones por *oclusión* se deben a mordeduras verdaderas. Las lesiones con el puño cerrado aparecen cuando el puño de una persona golpea los dientes de otra. Estas lesiones son especialmente proclives a la infección grave.

Etiología Véase cuadro 29-1.



TRATAMIENTO

- *Tratamiento de la herida:* La sutura de la herida es objeto de controversia en las lesiones por mordedura. Después de una limpieza cuidadosa, se suelen suturar las heridas de la cara por razones estéticas y porque el abundante flujo sanguíneo facial disminuye el riesgo de infección. En heridas de otros lugares

del cuerpo, muchos autores no intentan la sutura primaria, sino que optan por irrigar abundantemente la herida, desbridar el tejido desvitalizado, retirar los cuerpos extraños y aproximar los bordes. Una vez que ha pasado el riesgo de infección, se puede intentar una sutura primaria diferida.

- **Tratamiento antibiótico:** véase cuadro 29-1.
- **Tétanos:** debe considerarse la administración de una dosis de recuerdo en pacientes anteriormente inmunizados que no la han recibido en los últimos cinco años, así como la vacunación primaria contra el tétanos y la administración de inmunoglobulina antitetánica en pacientes no vacunados previamente.

MORDEDURAS DE SERPIENTE VENENOSA

Etiología y epidemiología En todo el mundo, al menos 30 000 a 40 000 personas mueren cada año por mordeduras de serpientes venenosas, la mayoría en regiones templadas o tropicales. La mortalidad global de la mordedura de serpiente venenosa es <1 % en las víctimas de los Estados Unidos que reciben antídoto. Las serpientes de cascabel del este y del oeste son responsables de la mayor parte de las muertes por mordedura serpiente en los Estados Unidos. Los venenos de serpiente son mezclas complejas de enzimas y otras sustancias que producen escape de los capilares y hemorragia, necrosis tisular y neurotoxicidad, y que afectan a la cascada de la coagulación.

Rx TRATAMIENTO

Tratamiento sobre el terreno

- Traslade a la víctima a recibir atención definitiva lo antes posible. Mantenga inactiva a la víctima para minimizar la propagación generalizada del veneno.
- Si la víctima está > 60 minutos de la atención médica, un vendaje constrictivo proximal que ocluya los linfáticos puede limitar la propagación del veneno pero debe aplicarse de tal manera que no interfiera en el flujo arterial.
- Entubille la extremidad que ha sufrido la mordedura y manténgala a la altura del corazón.
- Evite realizar incisiones en la herida, enfriarla, el que la víctima consuma bebidas alcohólicas o las descargas eléctricas.

Tratamiento hospitalario

- Monitorice las constantes vitales, el ritmo cardíaco y la saturación de O₂.
- Anote el grado de eritema e inflamación y la circunferencia de la extremidad hasta que se haya estabilizado la hinchazón.
- Trate el choque inicialmente con cristaloides (suero salino normal o lactato de Ringer). Si persiste la hipotensión, pruebe con albúmina a al 5 % y vasopresores.
- Comience rápidamente la búsqueda de una antídoto apropiado específico en todos los casos de mordedura de serpiente venenosa conocida, con independencia de los síntomas. En los Estados Unidos, se dispone de asistencia de 24 horas a través del University of Arizona Poison and Drug Information Center (520-626-6016).
 1. Los hallazgos locales rápidamente progresivos y severos o las manifestaciones de toxicidad generalizada (signos y síntomas o alteraciones analíticas), son indicaciones de antídoto IV.
 2. La mayoría de los antídotos son de origen equino y tienen riesgo de reacciones anafilácticas, anafilactoides o de hipersensibilidad retardada. Los antídotos más nuevos disponibles en los Estados Unidos para las picaduras de la víbora *Crotalidae* disminuyen este riesgo.

3. Los pacientes deben recibir una premedicación con antihistamínicos IV (p. ej., difenhidramina, 1 mg/kg hasta una dosis máxima de 100 mg; + cimetidina, 5-10 mg/kg hasta una dosis máxima de 300 mg) administrando cristaloides por vía IV para expandir el volumen intravascular. Se debe disponer de adrenalina de forma inmediata. El antídoto se administrará lentamente en solución diluida en presencia del médico porque si se produce una reacción aguda.
 - Eleve la extremidad mordida sólo cuando disponga de antídoto.
 - Actualice la vacunación antitetánica.
 - Observe en el hospital durante 24 horas como mínimo a los pacientes con signos de envenenamiento. Los pacientes con mordeduras «secas» deben ser observados al menos durante 8 h, puesto que es frecuente que los síntomas sean diferidos.

ENVENENAMIENTOS MARINOS

Invertebrados

Las lesiones por nematocistos (células urticantes) de hidras, corales de fuego, medusas, fragata portuguesa o anémonas de mar causan síntomas clínicos similares de gravedad variable.

Manifestaciones clínicas Dolor (punzante, urente y pulsátil), prurito y parestesia de aparición inmediata en el lugar de la picadura. Se han descrito síntomas neurológicos, gastrointestinales, renales, cardiovasculares, respiratorios, reumatológicos y oculares.



TRATAMIENTO

- Descontamine inmediatamente la piel con vinagre (ácido acético al 5 %) o alcohol de fricción (isopropanol al 40-70 %). Puede ser eficaz el bicarbonato, el reblandecedor de carne sin especias (papaína), o el zumo de limón o lima.
- Rasurar la piel puede ayudar a eliminar los nematocistos.
- Después de la descontaminación, pueden ser de utilidad lociones de anestésicos tópicos, antihistamínicos o esteroides.
- Pueden ser necesarios los opiáceos para el dolor persistente.
- Los espasmos musculares pueden responder al gluconato cálcico intravenoso al 10 % (5-10 mL) o a diazepam (2-5 mg, ajustando dosis al alza según necesidad).

Vertebrados

Los vertebrados marinos, incluidos rayas venenosas, peces escorpión y los peces gato, son capaces de envenenar a los seres humanos.

Manifestaciones clínicas

- Dolor inmediato e intenso en el lugar que puede durar hasta 48 horas.
- Los síntomas generales comprenden debilidad, sudor, náuseas, vómitos, diarrea, arritmias, síncope, hipotensión, calambres musculares, fasciculaciones musculares y parálisis. Son raros los casos de muerte.
- Las heridas de raya venenosa pueden volverse isquémicas y cicatrizar mal.
- La picadura de un pez piedra es el envenenamiento marino más grave y puede poner en peligro la vida.



TRATAMIENTO

- Sumerja la parte afectada inmediatamente en agua caliente que no queme (45 °C) durante 30-90 minutos.

- Explore, desbride e irrigue enérgicamente la herida.
- Se dispone de antídotos para los envenenamientos por pez piedra y pez escorpión.
- Deje que las heridas cicatricen por segunda intención o por sutura primaria diferida.
- Actualice la inmunización contra el tétanos.
- Considere la posibilidad de antibióticos empíricos para cubrir *Staphylococcus* y *Streptococcus* spp. en heridas o envenenamientos graves en inmunodeprimidos.

Proveedores de antídotos y otro soporte

En los Estados Unidos se dispone de antídotos contra el envenenamiento grave por pez piedra o pez escorpión a través de las farmacias SharpCabrillo Hospital Emergency Department, San Diego, CA (619-221-3429) y Community Hospital of Monterey Peninsula (CHOMP) Emergency Department, Monterey, CA (408-625-4900). Divers Alert Network es una fuente de información útil (durante las 24 horas en el 919-684-8111 o en <http://diversalertnetwork.org>).

ENVENENAMIENTO POR ANIMALES MARINOS

Ciguatera

La intoxicación por ciguatera es la intoxicación alimentaria no bacteriana más frecuente asociada al pescado en los Estados Unidos. Las causas suelen ser peces marinos tropicales y semitropicales de arrecife de coral; el 75 % de los casos se debe a barracudas, *Lutjanus jocu*, lucios o mero. Las toxinas pueden no afectar al aspecto o el sabor del pescado y son resistentes al calor, el frío, la liofilización y el jugo gástrico.

Manifestaciones clínicas La mayoría de las víctimas experimentan diarrea, vómitos y dolor abdominal 3-6 horas después de la ingestión del pescado contaminado y desarrollan múltiples síntomas en el transcurso de 12 horas, incluidos signos neurológicos (p. ej., parestesia, debilidad, fasciculaciones, ataxia), erupción maculopapulosa o vesiculosa, e inestabilidad hemodinámica. Un síntoma patognomónico: la inversión de la percepción de calor y frío se desarrolla en 3-5 días y puede durar meses. La muerte es rara. El diagnóstico es clínico.



TRATAMIENTO

El tratamiento es de soporte y se basa en los síntomas. Las duchas frías, la hidroxicina (25 mg PO cada 6-8 h) o la amitriptilina (25 mg PO, 2 veces al día) pueden mejorar el prurito y las disestesias. Durante la recuperación, el paciente debe evitar ingerir pescado, marisco, aceites de pescado, salsas de pescado o de marisco, alcohol, frutos secos y aceites de frutos secos.

Intoxicación paralítica por marisco

La intoxicación paralítica por marisco se produce por la ingestión de almejas, ostras, vieiras, mejillones, y otras especies que concentran toxinas químicas hidrosolubles, estables al calor y al ácido. Los pacientes desarrollan parestesias peribucales que progresan hacia el cuello y las extremidades y evolucionan a un entumecimiento minutos u horas después de la ingestión de marisco contaminado. De 2 a 12 horas más tarde puede sobrevenir una parálisis faríngea e insuficiencia respiratoria. Si los pacientes se presentan pocas horas después de la ingestión, puede resultar útil el lavado gástrico y la irrigación del estómago con 2L de solución de bicarbonato al 2 %. Es necesario monitorizar la aparición de parálisis respiratoria en el paciente durante al menos 24 horas.

Escombroideos

Etiología y manifestaciones clínicas La intoxicación por escombroideos es una intoxicación histamínica debida a pescados escombroideos inadecuadamente conservados o refrigerados (p. ej., atún, caballa, jurel, agujas y bonito); también puede producirse por exposición a peces no escombroideos, como sardinas y arenques. Después de 15 a 90 minutos de la ingestión, las víctimas presentan rubefacción, prurito o urticaria, broncoespasmo, síntomas gastrointestinales, taquicardia e hipotensión. En general, los síntomas se resuelven en 8-12 h.



TRATAMIENTO

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

Intoxicación por *Pfiesteria*

Etiología y manifestaciones clínicas *Pfiesteria*, un dinoflagelado identificado en aguas de Maryland, libera una neurotoxina que mata a los peces en minutos. En las personas, la exposición a *Pfiesteria* es capaz de causar un síndrome definido por los CDC como cualquiera de los dos grupos de signos o síntomas siguientes: 1) pérdida de memoria/confusión o quemazón aguda al contacto con el agua infestada; o 2) presencia de al menos tres de las manifestaciones siguientes: cefalea, erupción, irritación ocular, irritación de vías respiratorias altas, calambres musculares y síntomas gastrointestinales. El déficit neurocognitivo mejora en 3-6 meses después del fin de la exposición.



TRATAMIENTO

La leche de magnesia (1 cucharada diaria) seguida de colestiramina (1 cucharadita en agua 4 veces al día) durante 2 semanas, ha tenido éxito en algunos casos.

MORDEDURAS Y PICADURAS POR ARTRÓPODOS

Picaduras de arañas

PICADURAS DE ARAÑAS RECLUSAS Después de la picadura de la araña reclusa parda se produce necrosis severa de la piel y delejido subcutáneo. El cuerpo de la araña mide 7-15 mm, tiene una envergadura de las patas de 2 a 4 cm, y en su superficie dorsal posee una mancha oscura en forma de violín. Las arañas buscan lugares oscuros en que no son molestadas y solamente pican si son amenazadas o oprimidas contra la piel. El veneno contiene enzimas que producen necrosis y hemólisis.

Manifestaciones clínicas

- Al principio la picadura es indolora o escuece, pero en horas se torna dolorosa, pruriginosa e indurada, con zonas de isquemia y eritema.
- Pueden aparecer fiebre y otros síntomas generales inespecíficos en los 3 días siguientes a la picadura.
- Es típico que las lesiones se resuelvan en 2-3 días, pero en casos graves puede producirse una gran úlcera y una cicatriz deprimida que tarda meses o años en curarse. Las muertes son raras y se deben a hemólisis e insuficiencia renal.



TRATAMIENTO

- Cuidados de la herida, aplicación de compresas frías, elevación e inmovilización laxa de la extremidad afectada, y administración de analgésicos, antihistamínicos, antibióticos y profilaxis antitetánica según esté indicada.

- La administración de dapsona en 48-72 horas (50-100 mg PO dos veces al día después de haber descartado déficit de G6PD) puede detener la progresión de las lesiones necróticas.

PICADURAS DE ARAÑA VIUDA Etiología y manifestaciones clínicas

La araña viuda negra se encuentra en todos los estados de EE.UU . excepto en Alaska, pero abunda más en el sudeste. Su cuerpo mide hasta 1 cm y la envergadura de sus patas llega a 5 cm, de un color negro brillante, con una marca roja en forma de reloj de arena en el abdomen ventral. Las arañas viuda hembras producen una potente neurotoxina que se fija irreversiblemente a los nervios y provoca liberación y depleción de acetilcolina y otros neurotransmisores en las terminales presinápticas. En 30-60 minutos, unos espasmos dolorosos se propagan desde el lugar de la picadura a grandes músculos de las extremidades y el tronco. La rigidez muscular abdominal extrema puede simular una peritonitis, pero no existe dolor a la palpación abdominal. Otras características son sialorrea, diaforesis, vómitos, hipertensión, taquicardia y múltiples signos ne urológicos. Puede producirse una parada respiratoria, hemorragia cerebral o insuficiencia cardíaca.

Rx TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en una limpieza local de la herida, aplicación de bolsas de hielo para frenar la propagación del veneno y profilaxis antitetánica. Se deben administrar analgésicos, antiespasmódicos y otras medidas de soporte. Se dispone de un antídoto equino; la administración IV rápida de 1 ó 2 viales alivia el dolor y puede salvar la vida. Sin embargo, por el riesgo de anafilaxia y enfermedad del suero, el empleo de antídotos se debe reservar para los casos graves con parada respiratoria, hipertensión refractaria, crisis convulsivas o en embarazadas.

Picaduras de escorpión

Etiología y manifestaciones clínicas Entre los venenos de los escorpiones existentes en los Estados Unidos, sólo el de los escorpiones *Centruroides sculpturatus* o *C. exilicauda* es potencialmente letal. Este tipo de escorpión tiene un color amarillo-marrón y 7 cm de longitud, y se encuentra en los Estados Unidos del suroeste y en el norte de México. Su neurotoxina abre los canales de sodio y se produce una descarga repetitiva de las neuronas. La picadura provoca poca hinchazón, pero destacan el dolor, la parestesia y la hiperestesia. En unas horas se desarrollan disfunción de los nervios craneales e hiperexcitabilidad del músculo esquelético. Los síntomas comprenden inquietud, visión borrosa, movimientos oculares anormales, sialorrea profusa, voz estropajosa, diaforesis, náuseas y vómitos. Entre las complicaciones se encuentran taquicardia, arritmias, hipertensión, hipertermia, rabdomiolisis y acidosis. Las manifestaciones culminan a las 5 h y ceden en un día o dos, aunque las parestesias pueden prolongarse durante semanas.

Rx TRATAMIENTO

El tratamiento enérgico de soporte debe comprender vendajes compresivos y compresas frías para disminuir la absorción del veneno. Puede ser necesaria la administración IV continua de midazolam para disminuir la agitación y los movimientos musculares involuntarios. No se ha demostrado en estudios controlados el beneficio del antídoto contra el veneno de escorpión.

Picaduras de himenópteros

Los himenópteros comprenden Apidae (abejas y especies de Bombus), Vespidae (avispas y avispones, vespulas), y hormigas. Cada año se producen apro-

ximadamente 50 muertes por picaduras de himenópteros en los Estados Unidos, casi todas como consecuencia de reacciones alérgicas a los venenos.

Manifestaciones clínicas

- Las abejas melíferas sólo pueden picar una vez; otras abejas, los véspidos y las hormigas pueden picar muchas veces seguidas.
- Las picaduras no complicadas provocan dolor, una reacción de roncha y eritema, y edema local que ceden en unas horas.
- Las picaduras múltiples pueden provocar vómitos, diarrea, edema generalizado, disnea, hipotensión, rabdomiólisis, insuficiencia renal y muerte.
- No son infrecuentes las reacciones locales de gran tamaño (> 10 cm) que progresan a lo largo de 1-2 días y son semejantes a la celulitis, pero se trata de reacciones de hipersensibilidad.
- Alrededor del 0.4-4 % de la población de Estados Unidos tiene hipersensibilidad inmediata a las picaduras de insectos. Se producen reacciones graves en los 10 primeros minutos después de la picadura y comprenden edema de vías respiratorias superiores, broncoespasmo, hipotensión, choque y muerte.



TRATAMIENTO

- Los agujones clavados en la piel deben ser retirados rápidamente por cualquier método.
- Se debe limpiar el lugar y colocar bolsas de hielo. La elevación del lugar de la picadura y administración de analgésicos, antihistamínicos por vía oral y calamina por vía tópica pueden aliviar los síntomas.
- En las reacciones locales grandes están indicados los glucocorticoides por vía oral.
- La anafilaxia se trata con clorhidrato de epinefrina (0.3-0.5 mL de solución al 1:1000, administrados por vía SC cada 20-30 minutos según necesidades). En caso de choque profundo, está indicada epinefrina (2-5 mL de solución al 1:10 000 en embolada IV lenta). Es necesario observar a los pacientes durante 24 horas debido al riesgo de recidiva.
- Los pacientes con antecedentes de alergia a picadura de insectos deben llevar un kit de picaduras y pedir ayuda médica inmediatamente después de emplearlo. Los adultos con antecedentes de anafilaxia han de ser sometidos a desensibilización.

Picaduras de garrafa y parálisis por garrapatas

Etiología y manifestaciones clínicas

- Las garrafas son portadores importantes de enfermedades transmitidas por vectores en los Estados Unidos.
- Las garrafas se fijan y se alimentan de la sangre de sus huéspedes sin provocar dolor, pero las secreciones de las garrafas pueden provocar reacciones locales. Las picaduras de garrafa pueden provocar una pequeña zona de induración y eritema. En ocasiones se desarrolla una úlcera necrótica; los nódulos crónicos o los granulomas por garrafas pueden precisar extirpación quirúrgica. La fiebre inducida por garrafas y el malestar se resuelve 24-36 horas después de la retirada de la garrafa.
- La parálisis por garrafas es una parálisis flácida ascendente debida a una toxina presente en la saliva del insecto que causa bloqueo neuromuscular y disminución de la conducción nerviosa. La parálisis comienza por las extremidades inferiores 5-6 días después de la fijación de la garrafa, y asciende de forma simétrica, causando una parálisis completa de las extremidades y los nervios craneales. Existe disminución o abolición de los reflejos osteo tendinosos, pero la exploración sensitiva y la punción lumbar son normales. La retirada de la garrafa causa la mejoría en horas. Si no se retira la garrafa puede producir-

se parálisis respiratoria y muerte. El insecto suele encontrarse en el cuero cabelludo.



TRATAMIENTO

Las garrapatas deben retirarse empleando pinzas aplicadas cerca del punto de fijación, y a continuación se desinfectará el lugar de la picadura. La retirada en las primeras 48 horas suele prevenir la transmisión de los agentes causales de la enfermedad de Lyme, babesiosis y erliquiosis. La ropa protectora y la aplicación de DEET son medidas de protección que pueden resultar eficaces contra las garrapatas.

Para más detalles, véase Madoff LC: Complicaciones infecciosas de mordeduras y quemaduras, cap. 109A en Harrison's Online; Auerbach PS, Norris RL: Trastornos causados por mordeduras de serpiente y por venenos de animales marinos, cap. 378, y Maguire JH y cols.: Infestaciones producidas por ectoparásitos y mordeduras y picaduras de artrópodos, cap. 379, en Harrison PMI 16.^a.

30

HIPOTERMIA Y CONGELACIÓN

La hipotermia se define como una temperatura corporal central $\leq 35^{\circ}\text{C}$; se clasifica en leve ($32.2\text{-}35^{\circ}\text{C}$), moderada ($28\text{-}32.2^{\circ}\text{C}$) y grave ($<28^{\circ}\text{C}$).

ETIOLOGÍA La mayoría de los casos ocurren durante el invierno en climas fríos, pero la hipotermia puede ocurrir en climas templados en cualquier estación del año y suele ser multifactorial. La mayor parte de los tejidos del cuerpo producen calor, que se elimina por radiación, evaporación, conducción y convección. La hipotermia ocurre cuando hay una disminución de la producción de y/o un aumento de la pérdida de calor (cuadro 30-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS La exposición aguda al frío causa taquicardia, aumento del gasto cardíaco, vasoconstricción periférica y aumento de la resistencia vascular periférica. Cuando la temperatura corporal cae por debajo de los 32°C , se altera la conducción cardíaca, y disminuye en la frecuencia y el gasto cardíacos. Es frecuente la fibrilación auricular con respuesta ventricular lenta. Otros cambios en el ECG son las ondas de Osborn (onda J). Otras manifestaciones asociadas a la hipotermia son la depresión de volumen, la hipotensión, el aumento de la viscosidad de la sangre (que puede producir trombosis), coagulopatía, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, alteración del equilibrio acidobásico y broncoespasmo. El SNC se puede afectar de diversas formas y puede haber ataxia, amnesia, alucinaciones, disminución de los reflejos osteotendinosos profundos y, en la hipotermia grave, EEG isoelectrónico.

DIAGNÓSTICO La hipotermia se confirma midiendo la temperatura corporal central, preferiblemente en dos sitios. Los termómetros orales suelen estar calibrados hasta temperaturas de 34.4°C ; por tanto, en los pacientes con una temperatura inicial $<35^{\circ}\text{C}$ se debe determinar la temperatura exacta con un ter-

Cuadro 30-1**Factores de riesgo de hipotermia**

Edades extremas	Causas endocrinas
Ancianos	Hipoglucemias
Recién nacidos	Hipotiroidismo
Exposición en el exterior	Insuficiencia suprarrenal
Laboral	Hipopituitarismo
Deportiva	De origen neurológico
Ropa inadecuada	Ictus
Fármacos y tóxicos	Trastornos hipotalámicos
Etanol	Enfermedad de Parkinson
Fenotiazinas	Lesión de la médula espinal
Barbitúricos	Multisistémica
Anestésicos	Desnutrición
Bloqueadores neuromusculares	Sepsis
Otros	Choque
	Insuficiencia hepática o renal
	Quemaduras o trastornos dermatológicos exfoliativos
	Inmovilidad o debilidad

mómetro calibrado hasta 15 °C o, de forma ideal, con una sonda rectal con termópar que se introduce a ≥15 cm. Simultáneamente, se debe colocar una sonda esofágica a 24 cm por debajo de la laringe.

**TRATAMIENTO**

Se debe monitorizar el corazón, a la vez que se intenta limitar la pérdida persistente de calor. La hipotermia leve se trata con medidas de recalentamiento externo pasivo y aislamiento, es decir, cubriendo al paciente con mantas en un ambiente caliente y permitiendo la producción de calor endógeno para restablecer la temperatura corporal normal. Es necesario el recalentamiento activo en la hipotermia moderada o grave, la inestabilidad cardiovascular, las edades extremas, la disfunción del SNC, la insuficiencia endocrina y la hipotermia como complicación de enfermedades sistémicas. La hipotermia moderada a intensa precisa un recalentamiento activo, que puede ser a través de medidas externas (mantas de calentamiento por aire, fuentes de calor radiante, compresas calientes) o internas (inspiración de O₂ caliente humidificado calentado a 40-45 °C; administrando líquidos IV calentados hasta 40-42 °C; o por lavado peritoneal o pleural con líquido de diálisis o suero salino caliente a 40-45 °C). Las técnicas de recalentamiento interno activo más eficientes son las de recalentamiento extracorpóreo por hemodiálisis y circulación extracorpórea. El recalentamiento externo puede causar una caída de la tensión arterial porque desaparece la vasoconstricción arterial periférica. Se debe reponer la volemia con suero isotónico calentado; se debe evitar la solución de Ringer lactato, porque el metabolismo del ácido láctico se altera con la hipotermia. Si existe la posibilidad de sepsis, se deben obtener muestras de sangre para cultivos y después iniciar tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro. Las arritmias auriculares no suelen necesitar un tratamiento específico. La fibrilación ventricular suele ser refractaria. Sólo se debe hacer una única serie de tres intentos de cardioversión eléctrica (2 J/kg) cuando la temperatura es <30 °C. Debido a que a veces es difícil diferenciar entre la hipotermia profunda y la muerte, se debe continuar con la reanimación cardiopulmonar y el recalentamiento interno activo hasta que la temperatura corporal central sea >32 °C o se haya estabilizado la función cardiocirculatoria.

Cuadro 30-2**Tratamiento de la congelación**

Antes de la descongelación	Durante la descongelación	Después de la descongelación
Retirar al afectado del ambiente frío	Valorar la analgesia por vía parenteral y el ketorolaco	Secar suavemente y proteger la parte; elevar, colocar separadores entre los dedos de los pies, si están macerados
Evitar la descongelación parcial y nueva congelación	Administrar ibuprofeno, 400 mg PO	Si las vesículas claras están intactas, el líquido se reabsorberá en unos días; si están rotas, desbridar y cubrir con pomada antibiótica o de aloe vera estéril
Estabilizar la temperatura central y tratar la hipotermia	Sumergir la parte congelada en agua corriente a 37-40 °C (controlada con termómetro) que contenga un jabón antiséptico hasta rubefacción distal (10-45 min)	Dejar intactas las ampollas hemorrágicas para evitar la infección
Proteger la parte congelada (no hacer fricción ni masaje)	Animar al paciente a que la mueva suavemente	Continuar con ibuprofeno, 400 mg PO (12 mg/kg/día) cada 8-12 h
Tratar los problemas médicos o quirúrgicos	Si el dolor es resistente, reducir la temperatura del agua a 33-37 °C	Valorar la profilaxis del tétanos y estreptocócica; elevar la parte Hidroterapia a 37 °C

CONGELACIÓN

La congelación se produce cuando la temperatura tisular cae por debajo de menos 0 °C. Clínicamente, lo más práctico es clasificar la congelación como superficial (sin pérdida de tejido) o profunda (con pérdida de tejido). Clásicamente, se clasifica la congelación, de forma retrospectiva, como una quemadura de primero a cuarto grado una vez que, con el paso del tiempo, se delimitan las lesiones resultantes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS La presentación inicial de la congelación puede ser engañosamente benigna. Los síntomas siempre comprenden un déficit sensitivo que afecta a la percepción del tacto suave, el dolor y la temperatura. El tejido con congelación profunda puede tener un aspecto cíereo, moteado, amarillo o violáceo blanquecino. Los síntomas favorables en el momento de la presentación son algo de calor o sensibilidad con un color normal.

**TRATAMIENTO**

En el cuadro 30-2 se resume un protocolo de tratamiento de las congelaciones. Se ha de proceder a la descongelación inmediata del tejido congelado por inmersión en agua corriente a 37-40 °C. No se debe terminar prematuramente la descongelación por el dolor de la reperfusión; debe administrarse ibuprofeno, 400 mg, y a menudo son necesarios los narcóticos por vía parenteral. Si persiste la cianosis tras el recalentamiento, se deben vigilar estrechamente las presiones en los compartimientos tisulares.

Para más detalles, véase Danzl DF: Hipotermia y congelación, cap. 19, en Harrison PMI 16.^a

31

BIOTERRORISMO

BIOTERRORISMO MICROBIANO

El *bioterrorismo microbiano* se refiere al empleo de patógenos microbianos como armas de terror contra objetivos de población civil. Un objetivo fundamental del bioterrorismo no es necesariamente producir bajas de forma masiva sino destruir la moral de una sociedad creando temor e incertidumbre. Los sucesos del 11 de septiembre de 2001, seguidos de los ataques de carbúnculo a través del servicio de correos de los Estados Unidos, ilustran la vulnerabilidad del público norteamericano a los ataques terroristas, entre ellos los que emplean microbios. La clave del combate contra los ataques bioterroristas es un sistema de vigilancia de salud pública y educación de alto rendimiento que identifique el ataque con rapidez y sea eficaz en su contención.

Los agentes del bioterrorismo microbiano pueden emplearse de forma natural o ser modificados deliberadamente con el fin de maximizar sus efectos perjudiciales. Las modificaciones que potencian el efecto nocivo del agente biológico comprenden la alteración genética de los microbios para producir resistencia a los antimicrobianos, la creación de aerosoles de partículas finas, tratamiento químico para establecer y prolongar la infectividad y alteración del espectro de huéspedes a través de cambios en los receptores proteicos superficiales. Algunos de estos enfoques entran dentro de la categoría de *conversión en armas*, un término que describe el procesamiento de microbios o toxinas de forma tal que se potencia su efecto perjudicial tras su liberación. Las características clave que definen un arma biológica eficaz se resumen en el cuadro 31-1.

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de los Estados Unidos han clasificado los agentes microbianos que podrían ser empleados en ataques bioterroristas en tres categorías: A, B y C (cuadro 31-2). Los agentes de categoría A son los patógenos de máxima prioridad. Suponen el mayor riesgo para la seguridad nacional debido a que: 1) se diseminan fácilmente o se transmiten de una persona otra, 2) se asocian a elevadas tasas de mortalidad, 3) tiene el po-

Cuadro 31-1

Características fundamentales de los agentes biológicos empleados como armas biológicas

1. Elevada morbilidad y mortalidad
2. Potencial de propagación de persona a persona
3. Dosis infectiva baja y muy contagiosos en aerosol
4. Imposibilidad de diagnóstico rápido
5. Ausencia de una vacuna eficaz universalmente disponible
6. Potencial de causar ansiedad
7. Disponibilidad del patógeno y producción factible
8. Estabilidad ambiental
9. Bases de datos de investigación y desarrollo previas
10. Potencial de ser «convertido en arma»

Cuadro 31-2**Agentes de las categorías A, B y C de los CDC****Categoría A**

Carbunco (*Bacillus anthracis*)

Botulismo (toxina de *Clostridium botulinum*).

Peste (*Yersinia pestis*)

Viruela (*Variola major*).

Tularemia (*Francisella tularensis*)

Fiebres hemorrágicas virales:

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

Bunyaviridae: Crimea Congo, Valle de Rift.

Filoviridae: Ebola, Marburg.

Flaviviridae: Fiebre amarilla, fiebre de Omsk, Kyasanur Forest.

Categoría B

Brucelosis (*Brucella spp.*).

Toxina épsilon de *Clostridium perfringens*.

Amenazas a la seguridad alimentaria (p. ej., *Salmonella spp.*, *Escherichia coli* 0157:H7, *Shigella*).

Muermo (*Burkholderia mallei*).

Melioidosis (*B. pseudomallei*).

Psitacosis (*Chlamydia psittaci*).

Fiebre Q (*Coxiella burnetii*).

Toxina ricina de *Ricinus communis* (ricino).

Enterotoxina B estafilocócica.

Tifus exantemático (*Rickettsia prowazekii*).

Encefalitis viral [Alfavírus (p. ej., de Venezuela, equina oriental, equina occidental)]

Amenazas a la seguridad del agua (p. ej., *Vibrio cholerae*, *Cryptosporidium parvum*).

Categoría C

Enfermedades infecciosas emergentes como Nipah, hantavirus y coronavirus del SARS.

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

tencial de causar importante pánico del público y perturbación social, y 4) requieren una acción y una preparación especial de salud pública.

Agentes de categoría A

CARBUNCO (BACILLUS ANTHRACIS) El carbunco como arma biológica En muchos aspectos el carbunco es el prototipo de arma biológica. Aunque sólo se propaga en raras ocasiones por contacto de una persona a otra, posee muchas de las restantes características de un arma biológica ideal que se enumeran en el cuadro 31-1. El impacto potencial del carbunco como arma biológica lo ilustra el escape, aparentemente accidental, de esporas de *B. anthracis* de un laboratorio de armas biológicas soviético de Sverdlosk, Rusia, en 1979. Como consecuencia de este escape de esporas de carbunco a la atmósfera, se produjeron al menos 77 casos de carbunco (de los cuales 66 fueron mortales), en personas situadas en una zona de cuatro kilómetros desde el laboratorio en la dirección del viento. Se registraron muertes de ganado hasta a 50 km del laboratorio. El intervalo entre la probable exposición y el comienzo de los síntomas osciló entre 2 y 43 días, y la mayoría de los casos se produjeron en dos semanas. En septiembre del 2001, el público norteamericano resultó expuesto a esporas de carbunco enviadas a través del servicio postal de los Estados Unidos. Hubo 22 casos confirmados: 11 casos de carbunco inhalado (con 5 muertes) y 11 casos de carbunco cutáneo (sin muertes). Aparecieron casos en personas que abrieron

ron cartas contaminadas y también en trabajadores de correos involucrados en la manipulación de los envíos.

Características microbiológicas y clínicas (Véase también cap. 205, PMIH-16).

- El carbunco se debe a infecciones por *B. anthracis*, un bacilo grampospositivo, inmóvil, esporulado, que se encuentra en el suelo y que provoca patología fundamentalmente en ganado bovino, cabras y ovejas.

- Las esporas pueden mantenerse viables en el ambiente durante décadas y resultan difíciles de destruir con los procedimientos estándar de descontaminación. Estas propiedades hacen que el carbunco sea un arma biológica ideal.

- Las infecciones naturales en seres humanos generalmente son consecuencia de exposición a animales infectados o productos animales contaminados.

Existen tres formas clínicas principales de carbunco:

1. El *carbunco gastrointestinal* es raro y es improbable que su causa sea un ataque bioterrorista.
2. El *carbunco cutáneo* aparece después de la introducción de esporas a través de un orificio de la piel. La lesión comienza en forma de ampolla seguida del desarrollo de una escara negra. Antes de la disponibilidad de antibiótico, aproximadamente el 20 % de los casos de carbunco cutáneo eran mortales.
3. El *carbunco por inhalación* es la forma que tiene más probabilidad de provocar enfermedad grave y muerte en un ataque bioterrorista. Se produce tras la inhalación de esporas que se depositan en los espacios alveolares. Las esporas son fagocitadas por macrófagos alveolares y transportadas a los ganglios linfáticos regionales donde germinan. Tras la germinación, tiene lugar un rápido crecimiento bacteriano y producción de toxinas. La diseminación hematogena posterior causa colapso cardiovascular y muerte. Los síntomas más precoces suelen ser los típicos de un brote viral con fiebre, malestar y síntomas abdominales/tóricos que progresan rápidamente a un cuadro del choque séptico. En la radiografía de tórax resultan típicos el ensanchamiento del mediastino y los derrames pleurales. Aunque en el pasado se consideraba mortal en el 100 % los casos, la experiencia de los brotes de Sverdlosk y de correos de los Estados Unidos indican que cuando se inicia rápidamente el tratamiento antibiótico apropiado, la supervivencia puede ser > 50 %.



TRATAMIENTO (Véase cuadro 31-3).

El carbunco se puede tratar con éxito si se identifica precozmente y se instaura el tratamiento antibiótico apropiado.

- En la actualidad están aprobadas la penicilina, la ciprofloxacina y la doxiciclina en el tratamiento del carbunco.
- La clindamicina y la rifampicina poseen actividad *in vitro* contra el microorganismo y pueden formar parte de la pauta terapéutica.
- Los pacientes con carbunco por inhalación no son contagiosos y no requieren procedimientos especiales de aislamiento.

Vacunación y prevención

- En la actualidad existe una única vacuna aprobada, producida apartir de un sobrenadante de cultivo libre de células de una cepa atenuada de *B. anthracis* (cepa de Stern).
- Debido a que no se ha establecido la eficacia de esta vacuna en la profilaxis postexposición, la recomendación actual de profilaxis tras la exposición son 60 días de antibióticos (véase cuadro 31-1).

Cuadro 31-3**Estrategias de tratamiento de las enfermedades causadas por los agentes de categoría A**

Agente	Diagnóstico	Tratamiento	Profilaxis
<i>Bacillus anthracis</i> (carbunco)	Cultivo, tinción de Gram, PCR, Tinción de Wright del frotis de sangre periférica	<p><i>Postexposición:</i></p> <p>Ciprofloxacina, 500 mg PO cada 12 h × 60 días o Doxiciclina, 100 mg cada 12 h × 60 días. Amoxicilina 500 mg PO/8 horas; es probable que sea eficaz si la cepa es sensible penicilina.</p> <p><i>Enfermedad activa:</i></p> <p>Ciprofloxacina, 400 mg IV/12 h o Doxiciclina, 100 mg/12 h <i>más</i> Clindamicina, 900 mg IV/8 h y/o rifampicina, 300 mg IV/12 h; p&r a PO cuando esté estable hasta un total de 60 días.</p>	Vacuna del carbunco adsorbida. En estudio vacunas recombinantes de antígeno protector.
<i>Yersinia pestis</i> (peste neumónica)	Cultivo, tinción de Gram, anticuerpo fluorescente directo, PCR.	<p><i>Estrategias de antitoxina:</i></p> <p>Están en estudio anticuerpos monoclonales neutralizantes.</p> <p>Gentamicina, carga IV de 2.0 mg/kg y después 1.7 mg/kg/8 h IV o Estreptomicina, 1.0 g/12 h IM o IV.</p> <p>Las alternativas comprenden doxiciclina, 100 mg PO cada 12 h; Cloranfénico, 500 mg cada 12 h PO o IV.</p>	<p>Doxiciclina, 100 mg PO cada 12 h (también el ciprofloxacino puede ser activo).</p> <p>Vacuna fija con formalina (aprobada por la FDA; no disponible).</p>

<i>Variola major</i> (viruela)	Cultivo, PCR, microscopía electrónica.	Medidas de soporte; considerar cidofovir, immunoglobulina contra la enfermedad vacunal.	Inmunización con virus de la vacuna.
<i>Francisella tularensis</i> (tularemia)	Tinción de Gram, cultivo, inmunoquímica, PCR	Estreptomicina, 1 g IM cada 12 h ^o Gentamicina, 5 mg/kg y día, en 3 dosis/8 h durante 14 días ^o Doxiciclina, 100 mg IV cada 12 h ^o Clorfenid, 15 mg/kg IV cada 6 h ^o Ciprofloxacina, 400 mg IV cada 12 h	Doxiciclina, 100 mg PO, cada 12 h × 14 días ^o Ciprofloxacina, 500 mg PO, cada 12 h × 14 días
Fiebres hemorrágicas virales	RT-PCR, Pruebas serológicas de antígeno o anticuerpo.	Medidas de soporte. Ribavirina, 30 mg/kg hasta 2 g × 1, seguidos de 15 mg/kg IV hasta 1 g/6 h durante 4 días, seguidos de 8 mg/kg IV hasta 0.5 g/8h × 6 días.	No existe quimioterapia conocida.
Toxina botulínica (<i>Clostridium botulinum</i>)	Aislamiento del virus por el CDC o el U.S. Army Medical Institute of Infectious Diseases (USAMRIID). Bioensayo en ratón, inmunoanálisis de toxina.	Medidas de soporte incluida la ventilación mecánica. 5000-9000 UI de antitoxina equina.	Considerar la ribavirina en situaciones de alto riesgo. Existe vacuna contra la fiebre amarilla.
		Administración de antitoxina.	

Nota: CDC, Centers for Disease Control and Prevention de EE.UU.; FDA, Food and Drug Administration; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RT-PCR, PCR con transcriptasa inversa.

PESTE (YERSINIA PESTIS) (Véase también cap. 99) *La peste como arma biológica* Aunque la peste carece de la estabilidad ambiental del carbunclo, el carácter muy contagioso de la infección y su alta mortalidad la convierten en un importante agente bioterrorista potencial. Como arma biológica, es probable que la peste fuera disparada en forma de aerosol que causara una peste neumónica primaria. En un ataque de este tipo, la transmisión de una persona a otra por aerosoles respiratorios podría provocar un elevado número de casos secundarios.

Microbiología y características clínicas Véase cap. 99, pág. 482.



TRATAMIENTO

VIRUELA (VARIOLA MAJOR Y VARIOLA MINOR) (Véase también cap. 167, en Harrison PMI 16.^a) *Viruela como arma biológica* La viruela como enfermedad fue erradicada en todo el mundo en 1980 a través de un programa de vacunación mundial. Sin embargo, con el abandono de los programas de inmunización contra la viruela en 1972 en los Estados Unidos (y en todo el mundo en 1980), cerca de la mitad de la población de los Estados Unidos es vulnerable en la actualidad a la viruela. Dada la naturaleza infecciosa y la mortalidad del 10-30 % de la viruela en individuos no vacunados, la liberación deliberada del virus podría tener efectos devastadores sobre la población. En ausencia de medidas de contención eficaces, una infección inicial de 50-100 personas en una primera generación de casos podría expandirse multiplicándose por un factor de 10 a 20 en cada generación sucesiva. Estas consideraciones hacen de la viruela una arma biológica formidable.

Microbiología y características clínicas La enfermedad de la viruela es causada por uno de dos virus DNA bicatenarios estrechamente emparentados, *V. major* y *V. minor*. Ambos virus pertenecen al género *Orthopoxvirus* de la familia *Poxviridae*. La infección por *V. minor* es en general menos grave, con un índice de mortalidad bajo; por lo tanto, *V. major* es el único considerado una posible arma biológica. La infección por *V. major* suele producirse tras el contacto con una persona infectada desde el momento en que aparece una erupción maculopapular hasta la encosturación de las lesiones pustulosas. Se piensa que la infección se produce por inhalación de gotitas de saliva que contienen el virus y proceden de lesiones bucofaríngeas. También la ropa de vestir o de cama contaminada puede transmitir la infección. Aproximadamente 12-14 días después de la exposición inicial el paciente desarrolla fiebre alta, malestar, vómitos, cefalea, dolor de espalda y una erupción maculopapular que comienza en la cara y extremidades y se propaga al tronco. Las lesiones cutáneas evolucionan a vesículas que terminan en pústulas con costras. La mucosa bucal también desarrolla lesiones maculares que progresan a úlceras. La viruela se acompaña de una mortalidad del 10 al 30 %. Históricamente, alrededor del 5-10 % de los casos naturales se manifestaban como formas atípicas muy virulentas, que se clasificaban como *hemorrágica* y *maligna*. Resultan difíciles de identificar por sus manifestaciones atípicas. Ambas formas tienen un comienzo similar en forma de enfermedad que causa una intensa postración caracterizada por fiebre elevada, cefalea severa y dolor abdominal y de espalda. En la forma hemorrágica, desarrolla un eritema cutáneo seguido de petequias y hemorragias en piel y mucosas. En la forma maligna, se desarrollan lesiones confluentes que nunca progresan a la fase de pústula. Ambas formas causan a menudo la muerte, que se produce en 5-6 días.



TRATAMIENTO

El tratamiento es de soporte. No existe tratamiento antiviral aprobado contra la viruela. Aunque determinados agentes antivirales, como el cidofovir, poseen actividad *in vitro* contra *V. major*, no han sido probados en la clínica. La viruela es muy contagiosa a los contactos próximos; los casos sospechosos deben ser tratados con procedimientos estrictos de aislamiento.

Vacunación y prevención La viruela es una enfermedad susceptible de prevención mediante la inmunización con vacuna. La experiencia pasada y actual indica que la vacuna contra la viruela se acompaña de una incidencia muy baja de complicaciones graves (Véase cuadro 205-5, pág. 1285, en Harrison PMI 16.^a). El dilema al que se enfrenta en la actualidad nuestra sociedad respecto a la valoración del riesgo/beneficio de la vacunación contra la viruela es que, aunque los riesgos de la vacunación son bajos, se ignora el riesgo de que alguien suelte viruela de forma deliberada y eficaz a la población general.

TULAREMIA (*FRANCISIELLA TULARENSIS*) (Véase también cap. 99)

Tularemia como arma biológica La tularemia se ha estudiado como agente biológico desde mediados del siglo XX. Se dice que tanto los Estados Unidos como la antigua Unión Soviética tenía programas activos de investigación de este microorganismo como posible arma biológica. Se ha sugerido que el programa soviético se extendió hasta la era de la biología molecular y que se han podido realizar operaciones de ingeniería genética en algunas cepas de *F. tularensis* para hacerlas resistentes a antibióticos de uso común. *F. tularensis* es extremadamente infecciosa y puede causar una importante morbilidad mortalidad. Estos hechos hacen razonable considerarlo una posible arma biológica que podría diseminarse en forma de aerosol o contaminando alimentos o agua potable.

Microbiología y características clínicas Véase cap. 99, pág. 481.



TRATAMIENTO Véase cuadro 31-3 y cap. 99, pág. 481.

FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES (Véase también cap. 112)

Virus de las fiebres hemorrágicas como armas biológicas Se ha dicho que varios virus de fiebres hemorrágicas fueron convertidos en armas en la antigua Unión Soviética y en los Estados Unidos. Los estudios en primates no humanos indican que es posible establecer la infección con muy pocos viriones y que resulta factible la producción de preparados de aerosol infecciosos.

Microbiología y características clínicas Véase cap. 112, pág. 554.



TRATAMIENTO Véase cuadro 31-3 y cap. 112, pág. 555.

TOXINA BOTULÍNICA (*CLOSTRIDIUM BOTULINUM*) (Véase también cap. 100)

Toxina botulínica como arma biológica En un ataque bioterrorista, es probable que la toxina botulínica fuera dispersada como aerosol o utilizada para contaminar alimento. Es posible la contaminación del suministro de agua, pero probablemente la toxina resultaría desintegrada por el cloro empleado para purificar el agua potable. La toxina se puede inactivar calentando el alimento a >85 °C durante >5 minutos. Los Estados Unidos, la antigua Unión Soviética e Irak han reconocido haber estudiado la toxinabotulínica como una posible arma biológica. Es única entre los agentes de la categoría A en no ser un organismo vivo, y la toxina botulínica es una de las toxinas más potentes y letales conocidas por el ser humano. Se ha calculado que un gramo de toxina basta para matar a un millón de personas si se dispersa de forma adecuada.

Microbiología y características clínicas Véase cap. 100, pág. 487.



TRATAMIENTO Véase cuadro 31-3 y cap. 100, pág. 487.

Agentes de las categorías B y C (Véase cuadro 31-2).

Los agentes de la categoría B son los segundos en prioridad y son aquellos que resultan moderadamente fáciles de diseminar, producen una morbilidad moderada y una baja mortalidad, y requieren una capacidad diagnóstica reforzada.

Los agentes de la categoría C son los terceros en prioridad en la agenda de defensa biológica. Comprenden patógenos emergentes, como p. ej. el coronavirus del SARS (síndrome respiratorio agudo grave), frente a los cuales es la población general carece de inmunidad. Sería posible manipular mediante ingeniería a agentes de la categoría C para su diseminación en el futuro. Es importante tener en cuenta que estas categorías son empíricas y que, dependiendo de las circunstancias futuras, podría cambiar la prioridad asignada a un determinado microbio.

Prevención y preparación

Como se señaló anteriormente, una gama diversa de agentes posee el potencial de ser empleada contra población civil en un ataque bioterrorista. La profesión médica debe mantener un elevado índice de sospecha de que las presentaciones clínicas no habituales o la agregación de casos de enfermedades raras pueden no ser fruto de la casualidad, sino el primer signo de un ataque bioterrorista. Indicadores tempranos posibles de un ataque de terrorismo biológico podrían ser:

- La aparición de enfermedades raras en poblaciones sanas.
- La aparición de un número inesperadamente elevado de casos de una infección rara.
- La aparición en el medio urbano de una enfermedad infecciosa habitualmente limitada al medio rural.

Dada la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces de muchas de estas enfermedades, es importante que los equipos de atención sanitaria notifiquen cualquier caso de sospecha de bioterrorismo de forma inmediata a las autoridades sanitarias locales y estatales y/o a los CDC (888-246-2675).

BIOTERRORISMO QUÍMICO

El empleo de armas químicas como instrumentos de terrorismo contra poblaciones civiles es una amenaza potencial que debe ser abordada por las autoridades de salud pública y por la profesión médica. El empleo de gases nerviosos y la mostaza de azufre por el Irak contra militares iraníes y contra civiles kurdos, y los ataques con sarín del Japón de 1994-1995, subrayan esta amenaza.

En el capítulo 206 de Harrison PMI 16.^a y en la página web de los CDC www.bt.cdc.gov/agent/agentlistchem.asp, se puede encontrar una descripción detallada de las diversas armas químicas. En esta sección sólo trataremos de los vesicantes y agentes nerviosos, puesto que se consideran las sustancias más probables en un ataque terrorista.

Vesicantes (mostaza de azufre, mostaza nitrogenada, lewisita)

La mostaza de azufre es el prototipo de este grupo de armas químicas y fue empleada por primera vez en los campos de batalla europeos en la Primera Guerra Mundial. Esta sustancia es un vapor y un líquido que amenaza las superficies epiteliales expuestas. Los órganos más frecuentemente afectados son la piel, los ojos y las vías aéreas. La exposición a grandes cantidades de mostaza de azufre puede provocar toxicidad en la médula ósea. La mostaza de azufre se disuelve lentamente en medio acuoso como el sudor y las lágrimas, pero una vez disuelta forma compuestos reactivos que reaccionan con proteínas celulares, membranas y, lo que es importante, con el DNA. Buena parte del daño biológico que causa este agente es consecuencia de la alquilación del DNA y la formación de enlaces transversales en células en división rápida del epitelio corneal, la piel, el epitelio de la mucosa bronquial, el epitelio gastrointestinal y la médula ósea. La mostaza de azufre reacciona con el tejido minutos después de penetrar en el cuerpo.

Manifestaciones clínicas. Los efectos tópicos de la mostaza de azufre ocurren en la piel, las vías aéreas y los ojos. La absorción del a gente puede producir efectos sobre la médula ósea y el tubo digestivo (es posible la lesión directa del tubo digestivo si se inquiere la mostaza de azufre con alimento o agua contaminados).

- Piel: el eritema es la manifestación más leve y precoz; las zonas afectadas de piel desarrollan después vesículas que confluyen para formar ampollas; la exposición a dosis altas puede provocar necrosis colicuativa en el interior de las ampollas.

- Vías aéreas: la manifestación inicial y, en las exposiciones leves, la única, es la sensación de quemazón en las fosas nasales, epistaxis, dolor en los senos y dolor faríngeo. Con exposiciones a concentraciones más elevadas puede producirse lesión de la tráquea y las vías respiratorias inferiores, que producen laringitis, tos y disnea. En exposiciones grandes se produce necrosis de la mucosa de las vías aéreas que provoca la formación de pseudomembranas y obstrucción de las mismas. Puede haber sobreinfección por invasión bacteriana de la mucosa respiratoria desnuda.

- Ojos: son el órgano más sensible a la lesión por la mostaza de azufre. La exposición a concentraciones bajas puede producir sólo eritema e irritación. Concentraciones más elevadas causan una conjuntivitis progresivamente más grave, fotofobia, blefaroespasmo, dolor y lesión corneal.

- Las manifestaciones gastrointestinales comprenden náuseas y vómitos, y duran hasta 24 horas.

- La supresión de la médula ósea alcanza un máximo de 7-14 días después de la exposición y puede provocar sepsis como consecuencia de la leucopenia.



TRATAMIENTO

Para minimizar el daño es fundamental la descontaminación inmediata. Retire inmediatamente la ropa y lave suavemente la piel con jabón y agua. Es necesario lavar los ojos con cantidades abundantes de agua o suero salino. El tratamiento médico posterior es de soporte. Las vesículas cutáneas deben dejarse intactas. Las ampollas mayores han de desbridarse y se tratan con preparados de antibiótico tópico. Los pacientes con exposiciones graves deben recibir cuidados intensivos semejantes a los de los grandes quemados. Puede ser necesario oxígeno con la exposición respiratoria ligera/moderada. El laringoespasmo o la lesión grave de las vías respiratorias inferiores pueden hacer necesaria la intubación y ventilación mecánica. Se deben retirar las pseudomembranas mediante aspiración; los broncodilatadores resultan beneficiosos en el broncoespasmo. En la supresión grave de la médula ósea puede resultar útil el empleo del factor estimulante de las colonias de granulocitos y/o el trasplante de células madre.

Agentes nerviosos

Los agentes nerviosos organofosforados se encuentran entre las armas químicas más mortales y actúan inhibiendo la acetilcolinesterasa sináptica, creando una crisis colinérgica aguda. Los agentes nerviosos organofosforados «clásicos» son tabun, sarín, soman, ciclosarín, y VX. Todos ellos son líquidos en condiciones estándar de temperatura y presión. Con excepción del VX, todos ellos son muy volátiles, y el derrame de una cantidad incluso pequeña de sustancia líquida representa un grave riesgo de vapor.

Mecanismo. La inhibición de la acetilcolinesterasa explica los principales efectos de riesgo para la vida de estas sustancias. En la crisis colinérgica, la enzima acetilcolinesterasa actúa como el interruptor de «desconexión» para re-

gular la transmisión sináptica colinérgica. La inhibición de la enzima permite que se acumule la acetilcolina liberada, lo que tiene como consecuencia una estimulación excesiva del órgano diana que conduce a lo que se denomina clínicamente una *crisis colinérgica*.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas de la exposición a agentes nerviosos son idénticas en la exposición a vapor y a líquido; comienzan por miosis, visión borrosa, cefalea, y abundantes secreciones orofaríngeas. Una vez que la sustancia penetra en la circulación (en general por inhalación de los vapores), las manifestaciones de sobrecarga colinérgica incluyen náuseas, vómitos, espasmos abdominales, sacudidas musculares, dificultad respiratoria, inestabilidad cardiovascular, pérdida de conciencia, convulsiones y apnea central. Tras la exposición a vapor el comienzo de los síntomas es rápido (segundos o minutos). La exposición a agentes nerviosos líquidos muestra diferencias en la velocidad de comienzo y el orden de los síntomas. El contacto de un agente nervioso con la piel intacta produce un dolor localizado seguido de fasciculaciones musculares localizadas. Una vez en el músculo, la sustancia penetra en la circulación y causa los síntomas descritos anteriormente.

R TRATAMIENTO

Dado que los agentes nerviosos tienen una hemivida corta, la mejoría debería ser rápida cuando se termina la exposición y se administran el tratamiento de soporte y los antídotos adecuados. Por lo tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda por un agente nervioso consta de la descontaminación, soporte respiratorio y antídotos.

1. *Descontaminación:* se emplean los procedimientos descritos anteriormente con la mostaza de azufre.
2. *Soporte respiratorio:* la muerte por exposición a agente nervioso suele ser debida a insuficiencia respiratoria. La ventilación se complica por el aumento de la resistencia de las vías aéreas y las secreciones. Se debe administrar atropina antes de instaurar la ventilación mecánica.
3. Antídotos (véase cuadro 31-4):
 - a. *Atropina:* en general es el anticolinérgico preferido para tratar la intoxicación aguda por agentes nerviosos. La atropina revierte rápidamente la sobrecarga colinérgica en las sinapsis muscarínicas pero posee escaso efecto en las sinapsis nicotínicas. Por lo tanto, la atropina puede tratar rápidamente los efectos respiratorios de los agentes nerviosos que ponen en peligro la vida, pero probablemente no es útil para los efectos neuromusculares. La dosis de carga sobre el terreno es de 2-6 mg IM, repitiendo dosis cada 5-10 minutos hasta que mejoran la respiración y las secreciones. En el paciente con afectación leve que presenta miosis sin síntomas generales, pueden bastar colirios de atropina u homatropina.
 - b. *Tratamiento con oxima:* Las oximas son nucleófilos que ayudan a restaurar la función enzimática normal reactivando la colinesterasa cuyo sitio activo ha sido ocupado y fijado por el agente nervioso. La oxima disponible en los Estados Unidos es el cloruro de 2-pralidoxima (2PAM Cl). El tratamiento con 2-PAM puede causar elevación de la presión arterial.
 - c. *Anticonvulsivos:* las convulsiones provocadas por los agentes nerviosos no responden a los anticonvulsivos habituales como fenitoína, pentobarbital, carbamazepina, valproato y lamotrigina. La única clase de fármacos con eficacia en el tratamiento de las convulsiones inducidas por los agentes nerviosos son las benzodiazepinas. El diazepam es la única benzodiazepina aprobada por la FDA de los Estados Unidos para el tratamiento de las convulsiones (aunque se ha demostrado que otras benzodiazepinas funcionan bien en el tratamiento de las convulsiones inducidas por agente nervioso en animales).

Cuadro 31-4**Recomendaciones de antídoto tras exposición a gas nervioso****Antídotos**

Edad del paciente	Efectos leves/moderados ^a	Efectos severos ^b	Otro tratamiento
Lactante (0-2 años)	Atropina: 0.05 mg/kg IM, o 0.02 mg/kg IV; y Cloruro de 2-PAM: 15 mg/kg IM, o IV lento	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 lento	Ventilación asistida después de los antídotos en la exposición grave. Repetir atropina (2 mg IM, ó 1 mg IM en lactantes) a intervalos de 5 a 10 minutos hasta que disminuyan las secreciones y la respiración sea confortable o la resistencia de las vías aéreas se aproxime a la normal. Fentolamina para la hipertensión inducida por 2-PAM: (5 mg IV en adultos; 1 mg IV en niños).
Niño (2- 10 años)	Atropina: 1 mg IM, o 0.02 mg/kg IV; y cloruro de 2-PAM ^c : 15 mg/kg IM, o IV lento	Atropina: 2 mg IM, o 0.02 mg/kg IV; y cloruro de 2-PAM ^c : 15 mg/kg IM, o IV lento	Diazepam para las convulsiones: (0.2 a 0.5 mg IV en lactantes de <5 años; 1 mg IV para niños de >5 años; 5 mg IV en adultos).
Adolescente (>10 años)	Atropina: 2 mg IM, o 0.02 mg/kg IV; y cloruro de 2-PAM ^c : 15 mg/kg IM, o IV lento	Atropina: 4 mg IM, o 0.02 mg/kg IV; y cloruro de 2-PAM ^c : 25 mg/kg IM, o IV lento	
Adulto	Atropina: 2 a 4 mg IM, o IV; y cloruro de 2-PAM: 600 mg IM, o 15 mg/kg IV lento	Atropina: 6 mg IM; y cloruro de 2-PAM: 1800 mg IM, o 15 mg/kg IV lento	
Anciano, frágil	Atropina: 1 mg IM; y cloruro de 2-PAM: 10 mg/kg IM, o 5 a 10 mg/kg IV lento	Atropina: 2 a 4 mg IM; y cloruro de 2-PAM: 25 mg/kg IM, o 5 a 10 mg/kg IV lento	

^a Los efectos leves/moderados comprenden sudor localizado, fasciculaciones musculares, náuseas, vómitos, debilidad, disnea
^b Los efectos severos incluyen pérdida de conciencia, convulsiones, apnea, parálisis flácida.

^c Si la dosis calculada supera la dosis IM del adulto, ajustar convenientemente.

Nota: el cloruro de 2-PAM es cloruro de pralidoxima o cloruro de protopam.

Fuente: State of New York, Department of Health.

BIOTERRORISMO CON RADIACIÓN

Los dispositivos nucleares o relacionados con la radiación representan un tercer grupo de armas que podrían ser empleadas en un ataque terrorista. Podrían producirse dos tipos principales de ataque. El primero es el empleo de dispositivos de dispersión radiológica que causan la dispersión de material radiactivo sin detonación de una explosión nuclear. Estos dispositivos podrían utilizar explosivos convencionales para dispersar radionúclidos. El segundo escenario, menos probable, sería el empleo de armas nucleares reales contra un objetivo civil por los terroristas.

Tipos de radiación

La *radiación alfa* consta de partículas pesadas de carga positiva que contienen dos protones y dos neutrones. Debido a su gran tamaño, el poder de penetración de las partículas alfa es limitado. La ropa y la piel humana suelen poder impedir la penetración de partículas alfa en el cuerpo. Cuando son internalizadas, las partículas alfa pueden causar daño celular considerable.

La *radiación beta* está formada por electrones y puede desplazarse sólo cortas distancias en el tejido. Las capas de plástico y la ropa pueden detener la mayoría de las partículas beta. Las partículas beta de mayor energía pueden lesionar el estrato basal de la piel de manera semejante a una quema térmica.

La *radiación gamma* y los *rayos X* son formas de radiación electromagnética que se libera del núcleo atómico. A veces denominadas *radiación penetrante*, tanto los rayos gamma como los rayos X atraviesan con facilidad la materia y son el tipo principal de la radiación que causa exposición corporal total (véase más adelante).

Los *neutrones* son partículas pesadas desprovistas de carga; a menudo son emitidas durante una detonación nuclear. Su capacidad de penetración tisular es variable, según su energía. Es menos probable que resulte generadas en diversos contextos de bioterrorismo con radiación.

Las unidades de radiación de uso frecuente son el *rad* y el *gray*. El *rad* es la energía depositada en el interior de la materia viva y equivale a 100 ergios/g de tejido. El *rad* ha sido reemplazado por la unidad del SI, el *gray*(Gy). 100 *rad* = 1 *Gy*.

Tipos de exposición

La *exposición corporal total* representa el depósito de energía de radiación por todo el cuerpo. Las partículas alfa y beta poseen un poder de penetración limitado y no causan exposición corporal total significativa a menos que sean internalizadas en grandes cantidades. La exposición corporal total por rayos gamma, rayos X, o neutrones de alta energía puede penetrar en el cuerpo y provocar daños en numerosos tejidos y órganos.

Se produce *contaminación externa* por la caída de partículas radioactivas que se depositan sobre la superficie corporal, la ropa y el pelo. Esta es la forma predominante de contaminación que se produciría en un ataque terrorista que empleara un dispositivo de dispersión. Los contaminantes más probables emitirían radiación alfa y beta. Las partículas alfa no atraviesan la piel y por lo tanto producirían lesión sistémica mínima. Los emisores de radiación beta pueden causar quemaduras cutáneas importantes. Los emisores de rayos gamma no sólo causan quemaduras cutáneas sino también lesiones internas considerables.

La *contaminación interna* se produce cuando el material radiactivo es inhalado, ingerido, o es capaz de penetrar en el cuerpo a través de una quebra de la piel. El aparato respiratorio es la principal puerta de entrada de la contaminación interna, y del pulmón es el órgano de más riesgo. El material radiactivo en el tubo digestivo será absorbido en función de su estructura química y su solubilidad. Suelen producirse penetración a través de la piel cuando la barrera cutánea ha sido alterada por heridas o quemaduras. Los materiales radiactivos absorbidos viajarán por todo el cuerpo. El hígado, el riñón, el tejido adiposo y los huesos tienden a fijar y retener el material radiactivo más que otros tejidos.

La exposición localizada tiene lugar por contacto estrecho entre un material muy radiactivo y una parte del cuerpo, lo cual provoca una lesión localizada de la piel y estructuras profundas.

Enfermedad aguda por radiación

Las interacciones de la radiación con los átomos pueden causar ionización y formación de radicales libres que lesionan los tejidos alterando los enlaces químicos y las estructuras moleculares de la célula, incluido el DNA. La radiación puede causar muerte celular; las células que se recuperan pueden tener mutaciones del DNA que suponen un riesgo mayor de transformación maligna. La sensibilidad de las células a la radiación aumenta a medida que lo hace su índice de replicación. La médula ósea y las superficies mucosas del tubo digestivo poseen una elevada actividad mitótica y por lo tanto son mucho más vulnerables a la lesión por radiación que los tejidos que se dividen lentamente como el hueso y el músculo. La enfermedad aguda por radiación (ARS) puede desarrollarse después de la exposición de todo o gran parte del cuerpo humano a la radiación ionizante. La clínica refleja la dosis y el tipo de radiación, así como las partes del cuerpo expuestas.

Manifestaciones clínicas. La ARS produce signos y síntomas relacionados con la lesión de tres sistemas orgánicos principales: tubo digestivo, médula ósea y neurovascular. El tipo y la dosis de radiación y las partes del cuerpo expuestas determinarán el cuadro clínico predominante.

- Existen cuatro etapas principales de la enfermedad aguda por radiación:
 1. *Pródromos*: entre horas y 4 días después de la exposición y se prolongan durante horas o días. Las manifestaciones comprenden: náuseas, vómitos, anorexia y diarrea.
 2. La *fase latente* sigue a los pródromos, con pocos o ningún síntoma. Suele durar hasta 2 semanas pero es capaz de prolongarse hasta 6 semanas.
 3. La *enfermedad* aparece después de la fase latente.
 4. La etapa final es la *muerte o recuperación*.
- Cuanto mayor es la dosis de radiación, más corta y más grave es la fase.
- A dosis bajas de radiación (0.7 a 4 Gy) se produce supresión de la médula ósea y constituye la afectación principal. El paciente puede desarrollar hemorragia o infección como consecuencia de la trombocitopenia y la leucopenia. La médula ósea se recuperará en la mayoría de los pacientes. El tratamiento es de soporte (transfusión, antibióticos, factores estimuladores de colonias).
- Con exposición a 6-8 Gy, el cuadro clínico es más complicado; la médula ósea puede no recuperarse y se producirá la muerte. Es posible la lesión de la mucosa del tubo digestivo que produce diarrea, hemorragia, sepsis, desequilibrio hidroelectrolítico y que complican el cuadro clínico.
- La exposición corporal a dosis >10 Gy suele ser mortal. Además de la lesión grave de la médula y del tubo digestivo, puede producirse un síndrome neurovascular caracterizado por colapso vascular, convulsiones y muerte (especialmente a dosis > 20 Gy).



TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad aguda por radiación es en gran parte de soporte (fig. 31-1).

1. Las personas contaminadas por vía externa o interna deben ser descontaminadas lo antes posible. Se deben retirar las ropas contaminadas; es muy importante la ducha o el lavado de toda la piel y el pelo. Para comprobar la contaminación residual debe emplearse un detector de radiación. La des-

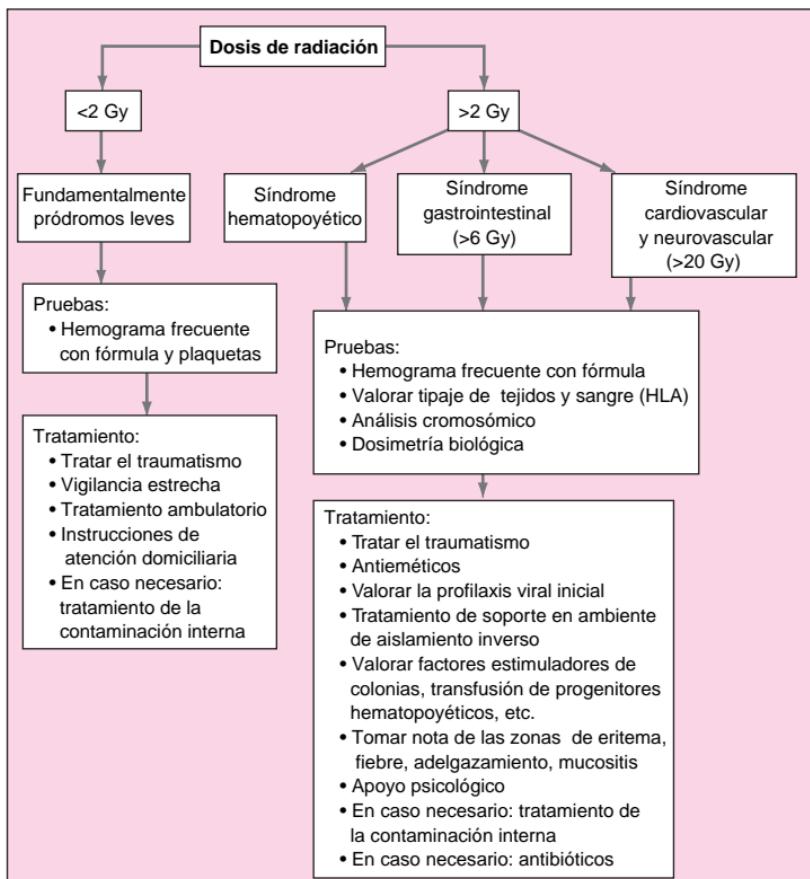


FIGURA 31-1 Directrices generales de tratamiento de los heridos por radiación.

contaminación del personal médico debe llevarse a cabo después del tratamiento de emergencia y la descontaminación del paciente.

2. El tratamiento del sistema hematopoyético comprende la terapia apropiada de la neutropenia y la infección, transfusión de hemoderivados según necesidad, y factores de crecimiento hematopoyéticos. Se desconoce el valor del trasplante de médula ósea en esta situación.
3. La nutrición parenteral parcial o total es un tratamiento adecuado de soporte en el paciente con lesión importante de la mucosa gastrointestinal.
4. El tratamiento de la contaminación interna por radionúclidos orientado a disminuir la absorción y potenciar la eliminación del material ingerido (cuadro 207-2, Harrison PMI 16.^a).
 - a. La limpieza del tubo digestivo puede lograrse con lavado gástrico, eméritos o purgantes, laxantes, resinas de intercambio iónico, y antiácidos que contienen aluminio.
 - b. La administración de *agentes bloqueadores* va orientada a impedir la penetración de los materiales radiactivos en los tejidos (p. ej., yoduro potásico, que bloquea la captación del yodo radiactivo por el tiroides).
 - c. Los *agentes diluyentes* disminuyen la absorción del radionúclido (p. ej., agua en el tratamiento de la contaminación con tritio).
 - d. Los *agentes movilizadores* son más eficaces cuando se administran inmediatamente; sin embargo, pueden seguir siendo eficaces hasta 2 se-

- manas después de la exposición. Ejemplos de ellos son fármacos anti-tiroideos, glucocorticoides, cloruro amónico, diuréticos, expectorantes e inhaladores. Todos ellos deben inducir la liberación de radionúclidos de los tejidos.
- e. Las sustancias quelantes fijan muchos materiales radiactivos, después de lo cual los complejos se excretan del cuerpo.

Para más detalles, véase Lane HC, Fauci AS: *Bioterrorismo microbiano*, cap. 205; Hurst CG, Newmark J, Romano JA: *Bioterrorismo con productos químicos*, cap. 206; Tochner ZA, Lehavi O, Glatstein E: *Bioterrorismo con radiaciones*, cap. 207, en Harrison PMI 16.^a

32

DOLOR TORÁCICO

Hay poca correlación entre la intensidad del dolor torácico y la gravedad del proceso causal.

CAUSAS POSIBLEMENTE GRAVES

El diagnóstico diferencial del dolor torácico se muestra en la fig. 32-1. Es útil caracterizarlo como: 1) nuevo, agudo y presente en la actualidad; 2) recurrente, episódico, y 3) persistente, a veces durante días (cuadro 32-1).

ISQUEMIA MIOCÁRDICA *Angina de pecho* Sensación retroesternal de opresión, agarrotamiento, constricción, con irradiación típica al brazo izquierdo; generalmente desencadenada por el esfuerzo físico, sobre todo después de las comidas o por una emoción. Es típico su alivio con el reposo y la nitroglicerina.

Infarto agudo de miocardio (cap. 123) Parecido al dolor de la angina, pero más intenso, de mayor duración (≥ 30 min); no se alivia inmediatamente con reposo o nitroglicerina. Tercer (S_3) y cuarto (S_4) tonos frecuentes.

EMBOLIA PULMONAR (cap. 135) El dolor puede ser retroesternal o lateral, de tipo pleurítico, y acompañado de hemoptisis, taquicardia e hipoxemia.

ANEURISMA DISECANTE DE AORTA (cap. 127) Dolor muy intenso, en medio del tórax, «de desgarro», irradiado a la espalda, no se modifica con los cambios de postura. Puede acompañarse de debilidad o ausencia de los pulsos periféricos.

ENFISEMA MEDIASTÍNICO Dolor punzante, intenso, localizado en región retroesternal; suele asociarse a crepitación audible.

PERICARDITIS AGUDA (Cap. 121) Generalmente constante, opresivo, retroesternal; suele haber un componente de dolor pleurítico que se acentúa con la tos, la inspiración profunda y la postura en decúbito supino, aliviándose al incorporarse; suelen oírse uno, dos o tres componentes del ruido pericárdico.

PLEURITIS De origen inflamatorio; con menor frecuencia secundario a un tumor o un neumotórax. Generalmente unilateral, punzante, superficial, y agravado por la tos y los movimientos respiratorios.

CAUSAS MENOS GRAVES

DOLOR CONDROCOSTAL Generalmente localizado a punta de dedo en la parte anterior del tórax, puede ser un dolor breve y punzante, o sordo y persistente. Puede reproducirse comprimiendo las articulaciones costocostales o condroesternales. En el síndrome de Tietze (costocondritis), las articulaciones están inflamadas, enrojecidas e hipersensibles al contacto y la presión.

DOLOR DE LA PARED TORÁCICA Debido a la distensión de los músculos o ligamentos tras un ejercicio demasiado intenso, o una fractura costal como consecuencia de un traumatismo; acompañado de hipersensibilidad local al contacto y la presión.

DOLOR ESOFÁGICO Es una molestia torácica profunda; puede acompañarse de disfagia y regurgitación.

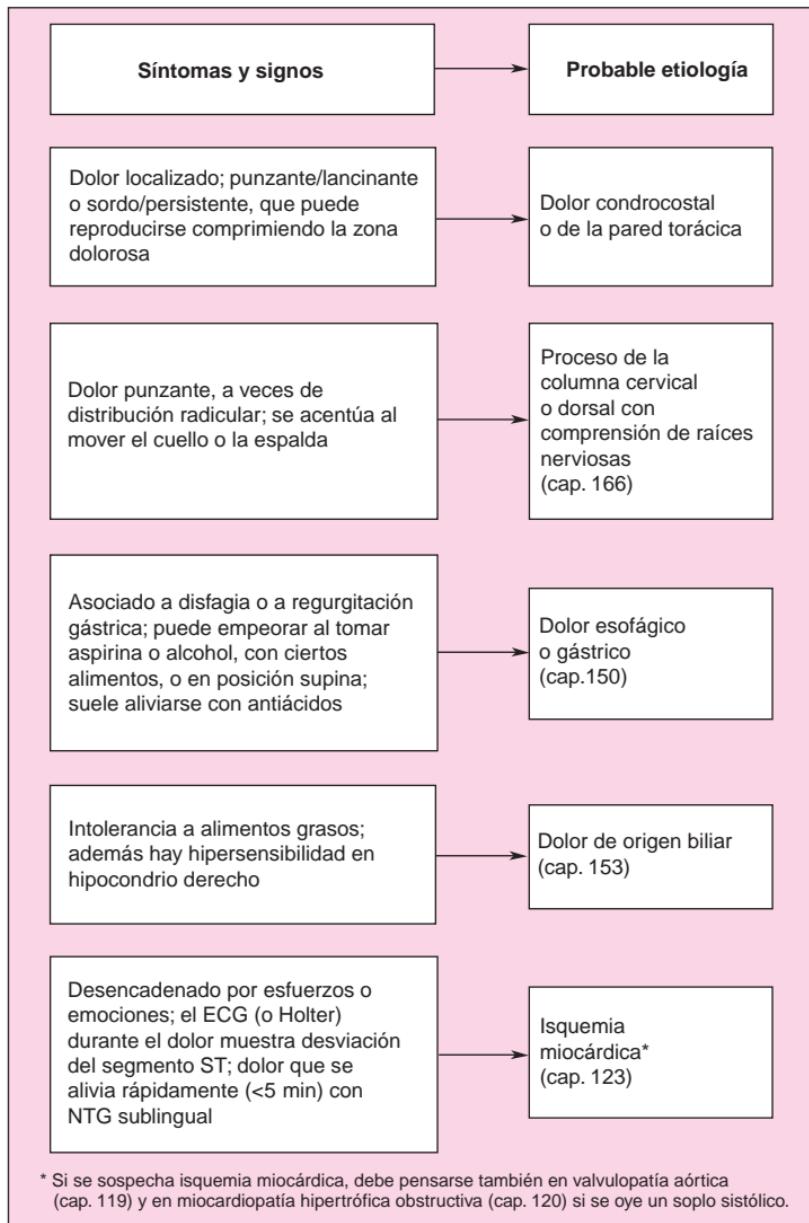


FIGURA 32-1 Diagnóstico diferencial del dolor torácico recidivante. NTG, ni troglicerina.

TRASTORNOS EMOCIONALES Dolor sordo o punzante muy duradero, o bien ráfagas breves de dolor; asociado a cansancio y a las tensiones emocionales.

OTRAS CAUSAS

- 1) Discopatía cervical; 2) artrosis de la columna cervical o dorsal; 3) trastornos abdominales: úlcera péptica, hernia de hiato, pancreatitis, cólico biliar; 4) tráqueobronquitis, neumonía; 5) enfermedades de la mama (inflamación, tumor); 6) neuritis intercostal (herpes zoster).

Pistas en la exploración física descritivas del dolor	Historia y antecedentes	Pistas en la exploración física de contraste de diagnóstico	Pensar en	Rotura del esófago
Opresivo, constrictivo o de agarrotamiento; puede irradiarse a la pared anterior del tórax o al centro de la espalda	De aplastamiento; a punta de dedo, pleurítico; se alivia sentándose inclinado hacia delante	Pleurítico, punzante; posiblemente acompañado de tos/hemoptosis	Muy punzante, pleurítico	Intenso, retroesternal y epigástrico; acompañado de vómitos + hematemesis
Menos intenso, dolor parecido con el ejercicio; factores de riesgo coronario (cap. 122)	Infección reciente de vías respiratorias superiores u otros procesos que pre-disponen a la pericarditis (cap. 121)	Intervención quirúrgica u otra immobilización reciente	Traumatismo torácico reciente o historia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Vómitos/eructos recientes, recurrentes
Sudoración, palidez; S4 frecuente, S3 menos frecuente	Pulsaciones periféricas débiles y asimétricas; posible soplo diastólico o insuficiencia cardíaca (cap. 117)	Roce pericárdico con tres componentes generalmente más auditivos con el paciente sentado y echado hacia delante	Taquipnea; ruidos respiratorios y tamponamiento en el campo pulmonar afectado	Enfisema subcutáneo; crepitaciones audibles junto al esternón
	Infarto agudo de miocardio (cap. 123)	Dissección aórtica (cap. 127)	Pericarditis aguda (cap. 121)	Embolia pulmonar (cap. 135)
				Neumotórax agudo (cap. 137)
				Rotura del esófago
				CXR: transparente en el espacio pleural; posible colapso del segmento pulmonar adyacente; en neumotórax a tensión, mediastino desviado al lado opuesto
				• CXR: hipoxemia y alcalosis respiratoria • Gammagrafía pulmonar: desequilibrio V/Q • Angiografía pulmonar: defectos de repleción en la luz arterial

FIGURA 32-2 Diagnóstico diferencial del dolor torácico agudo.

Cuadro 32-1**Diagnósticos diferenciales de los pacientes hospitalizados por dolor torácico agudo sin descartar el infarto de miocardio**

Diagnóstico	Porcentaje
Enfermedad gastroesofágica ^a	42
Reflujo gastroesofágico	
Trastornos 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 de pulmón	1.5
Aneurisma aórtico	1
Estenosis aórtica	1
Herpes zoster	1

^a En orden de frecuencia.

Fuente: Fruergaard P y cols.: Eur Heart J 17:1028, 1996.

Estudio del paciente

Una historia concienzuda sobre el comportamiento del dolor, de los factores que lo desencadenan y lo alivian ayuda a diagnosticar el dolor torácico recidivante. La figura 32-2 muestra los indicios para el diagnóstico y los estudios a realizar en los casos de dolor torácico agudo que pone en peligro la vida.

Para más detalles, véase Lee TH: Molestias retroesternales y palpitaciones, cap. 12, en Harrison PMI 16.^a

33

DOLOR ABDOMINAL

Muchos procesos, desde los de carácter agudo o urgente y que ponen en peligro la vida hasta las enfermedades funcionales crónicas, y los trastornos de algunos aparatos y sistemas del organismo, pueden producir dolor abdominal. El estudio del dolor agudo exige una evaluación rápida de sus causas probables y la aplicación precoz de un tratamiento adecuado (cap. 51). En casos menos agudos, el estudio diagnóstico puede hacerse con más detalle y menos apremio. En el cuadro 33-1 se exponen las causas más frecuentes de dolor abdominal.

Cuadro 33-1**Causas frecuentes de dolor abdominal**

Inflamación de la mucosa o la muscular de una víscera hueca: enfermedad péptica (úlceras, erosiones, inflamación), gastritis hemorrágica, reflujo gástricoesofágico, apendicitis, diverticulitis, colecistitis, colangitis, enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn, colitis ulcerosa), gastroenteritis y septicemia, linfadenitis mesentérica, colitis, cistitis o pielonefritis

Espasmo o distensión visceral: obstrucción intestinal (adherencias, tumores, invaginación), obstrucción apendicular con apendicitis, hernia estrangulada, síndrome del intestino irritable (hipertrofia muscular y espasmo), obstrucción aguda de vías biliares, obstrucción del conducto pancreático (**pancreatitis crónica**, litiasis pancreática), obstrucción ureteral (litiasis renal, coágulos), procesos de la trompa de Falopio (embarazo tubárico)

Procesos vasculares: tromboembolias mesentéricas (arteriales o venosas), dissección o rotura arterial (p. ej., de un aneurisma aórtico), oclusión debida a compresión externa o torsión (p. ej., volvulo, hernias, tumores, adherencias, invaginación), hemoglobinopatías (especialmente, drepanocitosis)

Distensión o inflamación de la superficie visceral: cápsula hepática (hepatitis, hemorragia, tumor, síndrome de Budd-Chiari, síndrome de Fitz-Hugh-Curtis), distensión de la cápsula renal (tumores, infecciones, infartos, oclusión venosa), distensión de la cápsula esplénica (hemorragia, abscesos, infarto), del páncreas (pancreatitis, pseudoquistes, absceso, tumor), del ovario (hemorragia intraquística, embarazo ectópico, absceso)

Inflamación peritoneal: infección bacteriana (perforación visceral, enfermedad inflamatoria pélvica, ascitis infectada), infarto intestinal, irritación química, pancreatitis, víscera perforada (especialmente, estómago y duodeno), inflamación reactiva (abscesos de la vecindad, incluida la diverticulitis, infecciones o inflamaciones pleuropulmonares); serositis (enfermedades collageno-vasculares, fiebre mediterránea familiar), ovulación

Procesos de la pared abdominal: traumatismos, hernias, inflamación o infección muscular, hematomas (traumatismos, tratamiento anticoagulante), tracción del mesenterio (p. ej., por adherencias)

Productos tóxicos: intoxicación por plomo, picadura de la araña viuda negra

Trastornos metabólicos: hiperglucemia, cetoacidosis (diabética, alcohólica), crisis addisonianas, porfiria, angioedema (déficit de esterasa de C1), abstinencia de narcóticos

Causas neurológicas: herpes zóster, tabes dorsal, causalgia, compresión o inflamación de raíces medulares (p. ej., artritis, hernias discales, tumores, abscessos), origen psicogénico

Dolor referido: procedente del corazón, pulmones, esófago, genitales (p. ej., isquemia miocárdica, neumonía, neumotórax, embolia pulmonar, esofagitis, espasmo del esófago, rotura del esófago)

Estudio del paciente**Historia clínica**

Es de suma importancia. A veces, la exploración física es anodina o confusa, y los hallazgos radiológicos y de laboratorio obligan a esperar o carecen de valor.

Rasgos característicos del dolor abdominal

Duración y tipo del dolor Proporcionan pistas sobre la naturaleza y gravedad del proceso causal, aunque las crisis de abdomen agudo pueden, a veces, manifestarse de forma insidiosa o sobre un fondo de dolor crónico.

La clase y localización del dolor proporcionan una orientación aproximada sobre la naturaleza de la enfermedad causal. El *dolor visceral* (debido a distensión de una víscera hueca) está poco localizado y con frecuencia se percibe en la línea media. El dolor intestinal tiende a ser de tipo cólico cuando su origen es proximal a la válvula ileocecal, suele localizarse por encima y alrededor del ombligo. El dolor procedente del colon se percibe en el hipogástrico y en los cuadrantes inferiores. El dolor de origen biliar o debido a obstrucción ureteral a menudo hace retorcerse de dolor al paciente. El *dolor somático* (debido a inflamación peritoneal) suele ser más agudo y localizarse con más precisión sobre la región enferma (p. ej., apendicitis aguda, distensión de la cápsula hepática, del riñón o del bazo), se acentúa con los movimientos y mantiene al paciente inmóvil. La forma de irradiarse el dolor puede ser útil: al hombro derecho (origen hepatobiliar), al hombro izquierdo (origen esplénico), al centro de la espalda (pancreático), a un flanco (sistema urinario proximal) o a la ingle (aparato genital o urinario distal).

Factores que desencadenan o alivian el dolor El dolor puede mantener relación con las tomas de alimento (p. ej., en procesos digestivos altos, enfermedades biliares, pancreáticas y en la isquemia intestinal); con la defecación (origen colorrectal); la micción (origen genitourinario o colorrectal); la respiración (pleuropulmonar, hepatobiliar); con la postura (reflujo gastroesofágico, procesos pancreáticos o musculoesqueléticos); el ciclo menstrual o la menarqua (procesos tuboováricos o endometriales, entre ellos, la endometriosis); con el ejercicio físico (isquemia coronaria/intestinal, procesos musculoesqueléticos); con determinados fármacos o alimentos (trastornos motores, intolerancia alimentaria, reflujo gastroesofágico, porfiria, insuficiencia suprarrenal, cetoacidosis, productos tóxicos) y con las tensiones emocionales (trastornos de la motilidad, dispepsia no ulcerosa, síndrome del intestino irritable).

Síntomas acompañantes Puede haber fiebre/escalofríos (infecciones, procesos inflamatorios, infartos), pérdida de peso (tumores, enfermedades inflamatorias, malabsorción, isquemia), náuseas/vómitos (obstrucción, infecciones, enfermedades inflamatorias, procesos metabólicos), disfagia/odino/fagia (origen esofágico), saciedad precoz (procesos gástricos), hematemesis (origen esofágico, gástrico, duodenal), estreñimiento (procesos colorrectales, perianales, genitourinarios), ictericia (causas hepatobiliares, hemólisis), diarrea (enfermedades inflamatorias, infecciones, malabsorción, tumores secretores, procesos isquémicos o genitourinarios), disuria/hematuria/leucorrea o secreción peneana (procesos genitourinarios), hematoquecia (origen colorrectal o, rara vez, urinario), alteraciones cutáneas/articulares/oculares (procesos inflamatorios, infecciones bacterianas o virales).

Factores predisponentes Antecedentes familiares (enfermedad inflamatoria, tumores, pancreatitis), hipertensión arterial y aterosclerosis (origen isquémico), diabetes mellitus (trastornos motores, cetoacidosis), constipación (trastornos motores, serositis), depresión (trastornos de la motilidad, tumores), tabaquismo (origen isquémico) o reciente abandono del tabaco (enfermedades inflamatorias), consumo de alcohol (trastornos motores, procesos hepatobiliares y pancreáticos, gastritis, úlcera péptica).

Exploración física

Explorar el abdomen buscando indicios de traumatismos o intervenciones quirúrgicas anteriores, y de un traumatismo reciente; signos de distensión abdominal, presencia de líquido o aire; dolor con la palpación, de rebote, e hipersensibilidad referida o irradiada; tamaño del hígado y el bazo; presencia de masas, soplos, ruidos intestinales anormales, hernias, masas arteriales. Tacto rectal en busca de masas, dolor, sangre (macroscópica u oculta). La exploración ginecológica en la mujer es esencial. *Exploración general:* buscar signos de descompensación hemodinámica, trastornos del equilibrio acidobásico, carencias nutri-

tivas, coagulopatías, arteriopatías oclusivas, estigmas de hepatopatía, signos de disfunción cardíaca, adenopatías y posibles lesiones cutáneas.

Datos de laboratorio y estudios radiológicos habituales

Su elección depende del cuadro clínico (especialmente, de la intensidad del dolor y de la brusquedad del comienzo). Pueden ser: hemograma con pleto, electrolitos séricos, estudio de coagulación, glucemia y pruebas de función hepática, renal y pancreática; radiografía de tórax para averiguar si existen enfermedades del corazón, los pulmones, el mediastino y la pleura; el ECG es útil para excluir el dolor referido debido a una cardiopatía; radiografía simple de abdomen en busca de desplazamientos de asas o distensión intestinal, el patrón de distribución del líquido y el gas, neumoperitoneo, tamaño del hígado y calcificaciones abdominales (p. ej., litiasis biliar, cálculos renales, pancreatitis crónica).

Técnicas especiales

Pueden ser: ecografía abdominal (para ver las vías biliares, la vesícula, el hígado, el páncreas y los riñones); CT para identificar masas, abscesos, signos de inflamación (engrosamiento de la pared intestinal, fijación del mesenterio, linfadenopatía), aneurisma aórtico; radiografías con contraste de bario (esofagograma, estudio esofagogastroduodenal, tránsito intestinal, enema opaco); endoscopia digestiva alta, sigmoidoscopia o colonoscopia; colangiografía (en doscópica, percutánea o por MRI), angiografía (directa o con CT o MRI) y gammagrafías. En casos escogidos, se necesitan biopsias percutáneas, laparoscopía y laparotomía exploradora.

DOLOR ABDOMINAL AGUDO, CATASTRÓFICO

Véase capítulo 51, Abdomen agudo, página 206.

Para más detalles, véase Silen W: Dolor abdominal, cap. 13, en Harrison PMI 16.^a

34

CEFALEA

Las causas de la cefalea se resumen en el cuadro 34-1. El primer paso de la valoración clínica es diferenciar las causas benignas de las graves. En el cuadro 34-2 figura una relación de síntomas que suscitan la sospecha de una causa grave; las causas graves se resumen en el cuadro 34-3. La intensidad de la cefalea no suele tener valor diagnóstico; la mayor parte de los pacientes que acuden al servicio de urgencias señalan que padecen la peor cefalea de su vida presentan migraña. La localización de la cefalea puede sugerir la afectación de estructuras locales (dolor en fossa temporal en la arteritis de células gigantes, dolor facial en la sinusitis). Los aneurismas rotos (comienzo instantáneo), la cefalea en racimos (máximo en 3 a 5 minutos) y la migraña (inicio a lo largo de minutos a horas) difieren en el tiempo que transcurre hasta que alcanzan la máxima intensidad. La provocación por factores ambientales sugiere una causa benigna.

Cuadro 34-1**Clasificación de la cefalea****1. Migraña**

- Migraña sin aura
- Migraña con aura
- Migraña oftalmopléjica
- Migraña retiniana
- Síndromes periódicos de la niñez que pueden ser precursores o estar asociados a migraña
- Trastorno migrañoso que no cumple los criterios anteriores

2. Cefalea de tensión o de tipo tensión

- Cefalea de tensión episódica
- Cefalea de tensión crónica

3. Cefalea en racimos y hemicránea paroxística crónica

- Cefalea en racimos
- Hemicránea paroxística crónica

4. Cefaleas diversas no asociadas a lesión estructural

- Cefalea punzante idiopática
- Cefalea por compresión externa
- Cefalea por estímulos fríos
- Cefalea benigna por la tos
- Cefalea benigna por ejercicio físico
- Cefalea asociada a actividad sexual

5. Cefalea asociada a traumatismo craneal

- Cefalea posttraumática aguda
- Cefalea posttraumática crónica

6. Cefalea asociada a trastornos vasculares

- Enfermedad cerebrovascular isquémica aguda
- Hematoma intracraneal
- Hemorragia subaracnoidea
- Malformación vascular sin ruptura
- Arteritis
- Dolor arterial carotídeo o vertebral
- Trombosis venosa
- Hipertensión arterial
- Otros trastornos vasculares

7. Cefalea asociada a trastorno intracraneal de origen no vascular

- Aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo
- Disminución de la presión del líquido cefalorraquídeo
- Infección intracraneal
- Sarcoidosis y otras enfermedades inflamatorias no infecciosas
- Relacionada con inyecciones intratecales

(continúa)

Evaluación

El primer paso esencial es una exploración neurológica completa. Si esta exploración es anómala o si se sospecha por cualquier razón una causa subyacente grave, está indicado un estudio de imagen (CT o MRI). Es necesaria la punción lumbar cuando se considera la posibilidad de una meningitis (rigidez de la nuca, fiebre).

Migraña

Migraña clásica Suele comenzar en la niñez, la adolescencia o en adultos jóvenes, pero el primer ataque puede aparecer a cualquier edad. Es frecuente que los

Cuadro 34-1 (Continuación)**Clasificación de la cefalea**

7. **Cefalea asociada a trastorno intracraneal de origen no vascular (Continuación)**
 - Neoplasia intracraneal
 - Asociada a otros trastornos intracraneales
8. **Cefalea asociada al consumo de sustancias tóxicas o su supresión**
 - Cefalea inducida por el consumo o exposición aguda a cierta sustancia
 - Cefalea inducida por el consumo o exposición crónica a cierta sustancia
 - Cefalea debida a la supresión de sustancias (consumo agudo)
 - Cefalea debida a la supresión de sustancias (consumo crónico)
9. **Cefalea asociada a infección nocefálica**
 - Infección viral
 - Infección bacteriana
 - Otras infecciones
10. **Cefalea asociada a trastorno metabólico**
 - Hipoxia
 - Hipercapnia
 - Hipoxia e hipercapnia combinadas
 - Hipoglucemia
 - Diálisis
 - Otras anomalías metabólicas
11. **Cefalea o dolor facial asociados a alteraciones de estructuras faciales o craneales**
 - Hueso craneal
 - Ojos
 - Oídos
 - Nariz y senos paranasales
 - Dientes, mandíbulas y estructuras relacionadas
 - Enfermedad de la articulación temporomandibular
12. **Neuralgias craneales, dolor de tronco nervioso y dolor por desafjerenciación**
 - Dolor persistente (en contraste con el dolor de tipo tic) de origen en un nervio craneal
 - Neuralgia del trigémino
 - Neuralgia del glosofaríngeo
 - Neuralgia del nervio intermedio
 - Neuralgia laríngea superior
 - Neuralgia occipital
 - Causas de origen central de cefalea y dolor facial, exceptuando el tic doloroso
13. **Cefalea no clasificable**

Procedencia: Tomado de J Olesen: Cephalgia 8(Suppl 7):1, 1988.

antecedentes familiares sean positivos, y la migraña afecta más a las mujeres. La tríada clásica: un aura visual (escotoma o destellos visuales) sensitiva o motora, cefalea pulsátil unilateral, y náuseas y vómitos. Son frecuentes la foto y sonofobia. Puede aparecer vértigo. También se pueden observar alteraciones neurológicas focales sin cefalea o vómitos (equivalentes migrañosos). Es frecuente que un ataque dure de 2 a 6 horas, aliviándose después del sueño. Los ataques pueden ser desencadenados por el vino, el queso, el chocolate, los anticonceptivos, el estrés, el ejercicio o los viajes.

Cuadro 34-2**Síntomas de cefalea que sugieren un trastorno de base grave**

El «peor» dolor de cabeza de mi vida
 Primer ataque de cefalea intensa
 Empeoramiento subagudo a lo largo de días o semanas
 Exploración neurológica anormal
 Fiebre o signos sistémicos no explicados
 Vómito que precede a la cefalea
 Inducida por doblarse, elevar pesos o la tos
 Trastorna el sueño o está presente inmediatamente al despertarse
 Enfermedad sistémica conocida
 Comienzo después de los 55 años

Migrña común Cefalea unilateral o bilateral con náuseas, pero sin síntomas neurológicos focales. Dolor de cabeza moderado o intenso, pulsátil, unilateral, que empeora con la actividad; acompañado de fotofobia, s onofobia; los ataques son numerosos. Más frecuente en las mujeres. El comienzo suele ser más gradual que en la migrña clásica; duración de 4 a 72 h.

**TRATAMIENTO**

Existen tres enfoques para el tratamiento de la migrña: no far macológico (cuadro 34-4), tratamiento farmacológico de los ataques agudos (cuadro 34-5) y profilaxis (cuadro 34-6). En la mayoría de los pacientes con migrña es necesario el tratamiento farmacológico, pero a algunos les basta suprimir los

Cuadro 34-3**Síntomas de las causas subyacentes graves de la cefalea**

Causa	Síntomas
Meningitis	Rigidez de nuca, cefalea, fotofobia y postración; puede no haber fiebre. La punción lumbar es diagnóstica.
Hemorragia intracraneal	Rigidez de nuca y cefalea; puede no haber obnubilación ni convulsiones. En la CT puede no detectarse hemorragia. La punción lumbar es hemorrágica hasta el final. La hemorragia reciente pueden no ser xantocrómica.
Tumor cerebral	Puede evolucionar con cefaleas pulsátiles que inducen una gran postración y que se acompañan de náuseas y vómitos. Se debe sospechar en los cuadros progresivamente graves de «migrña» de aparición reciente que son invariablemente unilaterales.
Arteritis de la temporal	Puede aparecer con una cefalea pulsátil unilateral. Se inicia generalmente en personas mayores (>50 años) y a menudo se asocia a alteraciones visuales. La velocidad de sedimentación eritrocitaria es la mejor prueba de detección y suele estar muy elevada (>50). El diagnóstico definitivo se puede realizar mediante biopsia arterial.
Glaucoma	Generalmente, dolor ocular intenso. Puede haber náuseas y vómitos. Habitualmente, el ojo es doloroso y está enrojecido. La pupila puede estar parcialmente dilatada.

Cuadro 34-4**Enfoques no farmacológicos de la migraña**

Identificar y evitar factores desencadenantes como:

- Alcohol (p. ej., vino tinto)
- Alimentos (p. ej., chocolate, ciertos quesos, glutamato monosódico, alimentos que contienen nitratos)
- Hambre (evitar omitir tomas de alimento)
- Sueño irregular (tanto la falta de sueño como el sueño excesivo)
- Olores orgánicos
- Ejercicio sostenido
- Alteraciones agudas en los niveles de estrés
- Varios (luz deslumbrante, destellos)

Intentos de controlar cambios ambientales:

- Cambio de zona horaria
- Grandes altitudes
- Variaciones de presión barométrica
- Cambios del tiempo

Evaluar la relación con el ciclo menstrual

Cuadro 34-5**Fármacos eficaces en el tratamiento inmediato de la migraña**

Fármaco	Nombre comercial	Dosis
NSAID		
Paracetamol, aspirina, cafeína	Excedrin Migraine	Dos comprimidos cada 6 h (máximo 8 al día)
AGONISTAS DE 5-HT₁		
Por vía oral		
Ergotamina	Ergomar	Un comprimido sublingual de 2 mg al comienzo y cada media hora (máximo 3 por día, 5 por semana)
Ergotamina 1 mg, cafeína 100 mg	Ercaf, Wigraine	Uno o dos comprimidos al comienzo, después un comprimido cada media hora (máximo 6 al día, 10 a la semana)
Naratriptán	Amerge	Comprimido de 2.5 mg al inicio; se puede repetir a las 4 horas
Rizatriptán	Maxalt	Comprimido de 5 a 10 mg al comienzo; puede repetirse a las 2 horas (máximo 30 mg/día)
Sumatriptán	Imitrex	Comprimido de 50 a 100 mg al comienzo; puede repetirse a las 2 horas (máximo 200 mg/día)
Zolmitriptán	Zomig	Comprimidos de 2.5 mg al inicio; se puede repetir a las 2 horas (máximo, 100 mg/día)
Nasales		
Dihidroergotamina	Migranal nebulizador nasal	Antes de la nebulización nasal, cobar la bomba 4 veces; una nebulización (0.5 mg) en cada fosa nasal, seguida, a los 15 minutos, de otra nebulización en cada fosa

(continúa)

Cuadro 34-5 (Continuación)**Fármacos eficaces en el tratamiento inmediato de la migraña**

Sumatriptán Parenterales	Imitrex nebulizador nasal	5 a 20 mg nebulizados en forma de 4 nebulizaciones de 5 mg por cada fosa o una única nebulización de 20 mg (puede repetirse una vez a las 2 h, sin superar 40 mg/día)
Dihidroergotamina	DHE-45	1 mg IV, IM o SC al comienzo y cada hora (máximo 3 mg/día, 6 mg por semana)
Sumatriptán	Imitrex inyección	6 mg SC al comienzo (puede repetirse una vez al cabo de una hora; 2 dosis como máximo en 24 h)

ANTAGONISTAS DE DOPAMINA

Orales		
Metoclopramida	Reglan ^a , genérica ^a	5-10 mg/día
Proclorperazina	Compazine ^a , genérica ^a	1-2.5 mg/día
Parenterales		
Clorpromazina	Genérica ^a	0.1 mg/kg VI a 2 mg/min; máximo 35 mg/día
Metoclopramida	Reglan ^a , genérica ^a	10 mg IV
Proclorperazina	Compazine ^a , genérica ^a	10 mg IV

OTROS

Orales		
Paracetamol, 325 mg, más diclortalfenazona, 100 mg, más isomethepteno, 65 mg	Midrin, Duradrin, genérica	Dos cápsulas al comienzo seguidas de una cápsula cada hora (máximo 5 cápsulas)
Nasal		
Butorfanol	Stadol ^a	1 mg (una nebulización en cada orificio nasal), se puede repetir a las 1-2 horas si fuera necesario
Parenteral		
Narcóticos	Genéricos ^a	Múltiples preparaciones y dosis; véase cuadro 8-2.

^a No indicadas específicamente por la FDA para la migraña.

Nota: 5-HT, 5-hidroxíptamina.

desencadenantes ambientales. Principios generales del tratamiento farmacológico: 1) las tasas de respuesta oscilan entre el 60 y el 90 %; 2) la elección inicial del fármaco es en gran medida empírica —condicionada por la edad, la comorbilidad del paciente y el perfil de efectos secundarios—; 3) puede ser necesario que transcurran varios meses para valorar el efecto del tratamiento profiláctico; 4) cuando un ataque agudo requiere medicación adicional 60 minutos después de la primera dosis, la dosis inicial de medicamento debe aumentarse en posteriores ataques. En el cuadro 34-7 se ofrece un abordaje te-

Cuadro 34-6**Fármacos eficaces en la profilaxis de la migraña**

Fármaco	Nombre comercial	Dosis
Bloqueadores β -adrenérgicos		
Propranolol	Inderal Inderal LA	80-320 mg/día
Timolol	Blocadren	20-60 mg/día
Anticonvulsivos		
Valproato sódico	Depakote	250 mg dos veces al día (máx. 1000 mg/día)
Antidepresivos tricíclicos		
Amitriptilina	Elavil ^a , genérica	10-50 mg al acostarse
Nortriptilina	Pamelor ^a , genérica	25-75 mg al acostarse
Inhibidores de la monoamino oxidasa		
Fenelzina	Nardil ^a	15 mg tres veces al día
Fármacos serotoninérgicos		
Metisergida	Sansert	4-8 mg/día
Ciproheptadina	Periactin ^a	4-16 mg/día
Otros		
Verapamilo	Calan ^a Isoptin ^a	80-480 mg/día

^a No indicadas específicamente por la FDA para la migraña.

terapéutico en fases. Los ataques de migraña aguda leves o moderados a menudo responden a los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) libre dispensación cuando se toman al principio del ataque. También se usan triptanos, pero la reaparición del dolor de cabeza después de la primera dosis (40-78 %) es una limitación importante. La reaparición de la cefalea es menos frecuente con los ergotamínicos, pero los efectos secundarios son más frecuentes. En la profilaxis, la amitriptilina constituye una buena primera elección en personas jóvenes con dificultad para conciliar el sueño; en los ancianos, a menudo la primera elección es el verapamilo.

Cuadro 34-7**Abordaje gradual a la farmacoterapia de la migraña**

Fase	Diagnóstico	Tratamiento
Migraña leve	Cefaleas pulsátiles ocasionales Sin alteraciones funcionales importantes	NSAID Combinación de analgésicos Agonistas 5-HT ₁ PO
Migraña moderada	Cefaleas moderadas o graves Náuseas frecuentes Cierta alteración funcional	Agonistas 5-HT ₁ PO, nasales o SC Antagonistas de la dopamina PO
Migraña grave	Cefaleas graves >3 veces al mes Alteración funcional grave Náuseas y/o vómitos intensos	Agonistas 5-HT ₁ SC, IM, IV Antagonistas de la dopamina IM, IV Medicación profiláctica

Nota: 5-HT, 5-hidroxitriptamina

Cefalea de tensión Frecuente en todos los grupos de edad. El dolor es holocefálico, en forma de presión o de cinturón apretado. Puede persistir durante horas o días. A menudo se relaciona con el estrés; responde a la relajación y a analgésicos sencillos de dispensación sin receta (cuadro 34-8). La amitriptilina puede ser útil en la profilaxis. La diferenciación de la migraña común puede ser difícil.

Cefalea en racimos Se caracteriza por episodios de dolor recurrente, nocturno, unilateral, retroorbitario y desgarrador. Es típico que un varón joven (90 %) se despierte de dos a cuatro horas después de la instauración del sueño con un dolor intenso, acompañado de lagrimeo unilateral y de congestión nasal y conjuntival. Son raros los síntomas visuales o las náuseas y vómitos. El dolor dura de 30 a 120 minutos y cede rápidamente, pero tiende a recidivar a la misma hora de la noche o varias veces cada 24 h durante varias semanas (un «racimo»). Existe periodicidad diurna (reaparición del dolor a la misma hora cada día en el transcurso de un racimo) en el 85 %. Un período libre de dolor de meses o años puede ir seguido de otro brote de cefaleas. El alcohol provoca ataques en el 70 %. La profilaxis se realiza con litio, 600 a 900 mg/día, o prednisona, 60 mg durante 7 días seguidos de un descenso rápido de la dosis. La ergotamina, en for-

Cuadro 34-8

Fármacos eficaces en la cefalea de tensión

Fármaco	Nombre comercial	Dosis
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS		
Paracetamol	Tylenol, genérico	650 mg PO cada 4-6 h
Aspirina	Genérico	650 mg PO cada 4-6 h
Diclofenaco	Cataflam, genérico	50-100 mg cada 4-6 h (máximo 200 mg/día)
Ibuprofeno	Advil, Motrin, Nuprin, genérico	400 mg PO cada 3-4 h
Naproxeno sódico	Aleve, Anaprox, genérico	220-550 dos veces al día
ANALGÉSICOS COMBINADOS		
Paracetamol, 325 mg más butalbital, 50 mg	Phrenelin, genérico	1-2 comprimidos; máximo 6 al día
Paracetamol, 650 mg más butalbital, 50 mg	Phrenelin Forte	1 comprimido; máximo 6 al día
Paracetamol, 325 mg más butalbital, 50 mg más cafeína, 40 mg	Fioricet: Esgic, genérico	1-2 comprimidos; máximo 6 al día
Paracetamol, 500 mg más butalbital, 50 mg más cafeína, 40 mg	Esgicplus	1-2 comprimidos; máximo 6 al día
Aspirina, 325 mg más butalbital, 50 mg más cafeína, 40 mg	Fiorinal	1-2 comprimidos; máximo 6 al día
Aspirina, 650 mg más butalbital, 50 mg	Axotal	1 comprimido cada 4 h; máximo 6 al día
FÁRMACOS PROFILÁCTICOS		
Amitriptilina	Elavil, genérico	10-50 mg al acostarse
Doxepina	Sinequan, genérico	10-75 mg al acostarse
Nortriptilina	Pamelor, genérico	25-75 mg al acostarse

ma de suppositorio de 1 mg 1-2 h antes del ataque esperado, puede evitar el episodio diario. El oxígeno a alto flujo (9 L/min) o el sumatriptán (6 mg SC) pueden ser útiles en el ataque agudo.

Otros tipos de cefalea

Cefalea postraumática Es frecuente después de accidentes de tráfico y de otros traumatismoscefálicos; a menudo no existen lesiones graves ni pérdida de conciencia. Existen síntomas de cefalea, mareo, vértigo o alteraciones de la memoria; escasa capacidad de concentración e irritabilidad; típicamentecede al cabo de varias semanas o meses. La exploración neurológica y las pruebas de diagnóstico por imagen son normales. No se trata de un trastorno funcional; su causa se desconoce.

Cefalea tras una punción lumbar Es típico que comience 24-48 horas después de la punción; se da en un 10-30 % de las punciones. Posicional: comienza cuando el paciente se sienta o se pone en pie; se alivia endecúbito. La mayoría de los casos remiten espontáneamente en una semana o menos. La cafeína intravenosa (500 mg IV, repitiendo la dosis al cabo de una hora si la dosis es ineficaz) tiene éxito en el 85 %; en casos refractarios resulta eficaz un parche de sangre epidural.

Cefalea por la tos Cefalea transitoria, intensa, con la tos, al agacharse, levantar pesos, estornudar o encorvarse; dura segundos a varios minutos; varones > mujeres. Habitualmente benigna; considerar la posibilidad de procesos expansivos de la fosa posterior (aprox. 25 %). Considerar la realización de una MRI de cráneo.

Dolor facial

La causa más frecuente de dolor facial es dental; desencadenado por alimentos calientes, fríos o dulces. La exposición al frío de forma repetida induce dolor dental. La neuralgia del trigémino consiste en episodios dolorosos paroxísticos y de tipo calambre eléctrico en el territorio de distribución del nervio trigémino; la neuralgia occipital cursa con un cuadro de dolor occipital lancinante. Ambos trastornos se exponen en el capítulo 194.

Para más detalles, véase Raskin NH: **Cefalalgie**, cap. 14, en Harrison PMI 16.^a.

35

LUMBALGIA Y CERVICALGIA

LUMBALGIA

CINCO TIPOS DE LUMBALGIA

- **Dolor local:** causado por la activación de terminaciones nerviosas locales sensibles al dolor en la vecindad de la parte de la columna afectada (es decir, desgarro, distensión).

- **Dolor referido a la columna:** típicamente, dolor abdominal o pelviano; dolor lumbar que no se afecta por el movimiento de la columna.

- **Dolor de origen en la columna:** se limita a la espalda o es referido a las extremidades inferiores. En los procesos patológicos de la parte superior de la columna lumbar, el dolor es referido a la región lumbar superior, la ingle y la parte anterior de los muslos. En los trastornos de la parte inferior de la columna lumbar, el dolor es referido a las nalgas o la parte posterior de los muslos.

- **Dolor radicular:** se irradia desde la columna a la extremidad inferior siguiendo el territorio de una raíz nerviosa específica. La tos, el estornudo, levantar objetos pesados o el esfuerzo de la defecación a menudo desencadenan el dolor.

- **Dolor asociado a espasmo muscular:** de origen diverso; se acompaña de tensión en la musculatura paraespinal.

EXPLORACIÓN La exploración general comprende el abdomen, la pelvis y el recto, en busca de un origen visceral del dolor. La inspección puede revelar la existencia de escoliosis o espasmomuscular. La palpación del segmento de la columna afectado puede desencadenar dolor. El dolor procedente de la cadera se puede confundir con el dolor originado en la columna. La rotación manual interna/externa de la cadera (manteniendo en flexión la rodilla y la cadera) puede reproducir el dolor. El *signo de Lasègue* se estudia por flexión pasiva de la extremidad inferior sobre el abdomen manteniendo estirada la rodilla, con el paciente sentado o en decúbito supino; la maniobra estira las raíces nerviosas L5/S1 y el nervio ciático que pasa por detrás de la cadera; es positivo cuando la maniobra reproduce el dolor. El *signo de Lasègue cruzado* es positivo cuando la flexión de la extremidad inferior reproduce los síntomas en la extremidad contraria o en las nalgas; la lesión del nervio o de la raíz se encuentra en el lado doloroso. El *signo de Lasègue invertido* se desencadena por la extensión pasiva de la pierna sobre el tronco con la rodilla extendida y el paciente en decúbito prono o en bipedestación; la maniobra distiende las raíces L2-L4 y el nervio femoral que pasa por delante de la cadera. Exploración neurológica: buscar atrofia local, debilidad, abolición de reflejos, disminución de la sensibilidad de distribución por dermatomas; en casos de traumatismo es importante evitar lesionar las raíces nerviosas al manipular las piernas. Los hallazgos de la radiculopatía se resumen en el cuadro 35-1.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Los análisis «habituales» y las radiografías de columna lumbar rara vez son necesarios en la lumbalgia aguda, pero están indicados cuando existen factores de riesgo de afección grave subyacente (cuadro 35-2). Las exploraciones de elección para definir anatómicamente la patología de la columna son la MRI y la mielografía con CT. La electromiografía (EMG) y los estudios de conducción nerviosa son útiles para la evaluación funcional del sistema nervioso periférico.

ETIOLOGÍA *Patología discal* Causa frecuente de dolor lumbar y de la extremidad inferior; habitualmente a la altura de L4-L5 o L5-S1. La pérdida sensitiva de distribución por dermatomas, la disminución o abolición asimétrica de los reflejos osteotendinosos, o el patrón de debilidad muscular siguiendo los miotomas dan más información que el patrón del dolor para la localización. Habitualmente unilateral; la afectación bilateral de las raíces nerviosas, que se observa en grandes hernias de disco centrales que comprimen múltiples raíces nerviosas, puede provocar síndrome de la cola de caballo. Existen cinco indicaciones potenciales de intervención quirúrgica discal lumbar: *a)* debilidad motora progresiva por lesión de raíces nerviosas; *b)* deterioro motor progresivo demostrable electromiográficamente; *c)* disfunción esfinteriana anal o vesical; *d)* dolor radicular incapacitante a pesar de tratamiento conservador; *e)* recidiva del dolor incapacitante a pesar de tratamiento conservador. Los dos últimos criterios son objeto de controversia.

Cuadro 35-1
Radiculopatía lumbosacra: hallazgos neurológicos

Raíces nerviosas lumbosacras	Reflejos	Sensitivos	Motores	Distribución del dolor
L ₂ ^a	—	Parte superoanterior del muslo	Psoas ^b (flexión de la cadera) Psoas ^b (flexión de la cadera) Cuádriceps ^b (extensión de la rodilla)	Parte anterior del muslo Parte anterior del muslo, rodilla
L ₃ ^a	—	Parte inferoanterior del muslo Parte anterior de la rodilla	Aducción del muslo Cuádriceps ^b (extensión de la rodilla)	
L ₄ ^a	Cuádriceps (rotuliano)	Parte medial de la pantorrilla	Aducción del muslo Tibial anterior (dorsiflexión del pie) Peroneos ^b (eversión del pie)	Rodilla, parte medial de la pantorrilla Parte lateral de la pantorrilla, dorso del pie, parte posterolateral del muslo, nalgas
L ₅ ^c	—	Superficie dorsal: pie Parte lateral de la pantorrilla	Tibial anterior (dorsiflexión del pie) Glúteo medio (abducción de la cadera) Extensores de dedos	
S ₁ ^a	Gemelos/sóleo ^b (talón)	Superficie plantar: pie Cara lateral: pie	Gemelos/sóleo ^b (flexión plantar del pie) Abductor del dedo gordo (flexores de los dedos) Glúteo mayor (extensión de la cadera)	Parte inferior del pie, parte posterior de la pantorrilla, parte posterior del muslo, nalgas

^a Existe signo de Lasègue inverso: véase «Exploración».

^b Estos músculos reciben la mayor parte de su inervación de la raíz en su misma horizontal.

^c Existe signo de Lasègue: véase «Exploración».

Cuadro 35-2**Factores de riesgo de la posible existencia de una causa grave de lumbalgia aguda****ANAMNESIS**

Dolor que empeora en reposo o por la noche	Edad >50 años
Antecedente de cáncer	Consumo de drogas por vía intravenosa
Antecedente de infección crónica (especialmente pulmonar, urinaria o cutánea)	Empleo de glucocorticoides
Antecedente de traumatismo	Déficit neurológico rápidamente progresivo

EXPLORACIÓN

Fiebre inexplicada
Pérdida de peso inexplicada
Signo de Laségue
Dolor con la percusión: en la parte inferior de la columna o en el ángulo costoverbral
Masa abdominal, rectal o pélvica
Déficit neurológico local rápidamente progresivo (p. ej., déficit sensitivo, debilidad de extremidades inferiores, reflejos asimétricos o abolidos en extremidad inferior, disfunción vesical)

Estenosis raquídea Un conducto raquídeo estrecho que produce dolor de espalda y bilateral en las piernas inducido por la marcha o la bipedestación, y que se alivia al sentarse. A diferencia de lo que ocurre en la claudicación vascular, la bipedestación, sin andar, provoca los síntomas. El hecho de sentarse los alivia, lo que no ocurre en la patología discal lumbar. Son frecuentes los déficit neurológicos focales; la afectación grave (parálisis, incontinencia) es rara. Es consecuencia de factores adquiridos (75 %), congénitos, o de una combinación de ambos. En la afectación leve es adecuado el tratamiento sintomático; a menudo está indicada la cirugía cuando el dolor interfiere las actividades de la vida diaria o cuando existen signos neurológicos focales. La cirugía tiene éxito en el 65 al 80 % de los casos, pero el 25 % desarrollan recidiva de la estenosis en el transcurso de los 5 años siguientes a la intervención.

Traumatismo Los términos *distensión* o *esguince lumbar* se empleaban para describir las lesiones de poca importancia y de resolución espontánea asociadas a lumbalgia. Las *fracturas vertebrales* debidas a traumatismos tienen como consecuencia el acuñamiento o aplastamiento de los cuerpos vertebrales; pueden producirse fracturas por estallido que afecten a elementos anteriores o posteriores de la columna. En las fracturas vertebrales es frecuente la afectación neurológica; el tratamiento precoz se acompaña de un pronóstico mejor. La causa más frecuente de *fractura no traumática* es la osteoporosis. La osteomalacia, el hiperparatiroidismo, el hipertiroidismo, el mieloma múltiple el carcinoma metastásico o el empleo de glucocorticoides pueden predisponer a las fracturas de cuerpos vertebrales. La anamnesis, la exploración y las radiografías de columna determinan el diagnóstico.

Espondilolistesis Deslizamiento hacia delante de la parte anterior de la columna, dejando atrás los elementos posteriores; L4-L5 > L5-S1; puede producir lumbalgia, radiculopatía o síndrome de la cola de caballo (véase cap. 196).

Artrosis Dolor de espalda inducido por los movimientos de la columna; la gravedad de las alteraciones radiográficas no guarda relación con la intensidad

del dolor. Síndrome de las carillas articulares : síntomas y signos radiculares, compresión de raíces nerviosas por hipertrofia unilateral de las carillas articulares. La foraminotomía y la extirpación de las carillas logra el alivio del dolor a largo plazo en el 80 al 90 %. La pérdida de altura de los discos intervertebrales disminuye las dimensiones verticales del agujero intervertebral el pedículo descendido puede comprimir la raíz nerviosa a su salida.

Metástasis vertebrales El dolor de espalda es el síntoma neurológico más frecuente en pacientes con cáncer diseminado. El carcinoma metástásico, el mieloma múltiple y los linfomas afectan a menudo a la columna vertebral. La lumbalgia puede ser el síntoma de presentación del cáncer; es típico que el reposo no alivie el dolor. La MRI y la mielografía con CT demuestran la metástasis en los cuerpos vertebrales; el disco intervertebral está preservado.

Osteomielitis vertebral Lumbalgia que no se alivia con el reposo; dolor localizado con la palpación de la columna y elevación de la velocidad de eritrosedimentación. En el 40 % de los casos se encuentra el origen primario de la infección (pulmón, vías urinarias, piel). A menudo, destrucción del cuerpo vertebral y del disco. El absceso epidural espinal lumbar se presenta como dolor de espalda y fiebre; la exploración puede ser normal o mostrar alteraciones radiculares o síndrome de la cola de caballo; la mejor forma de definir la extensión del absceso es mediante MRI.

Aracnoiditis lumbar Puede ser consecuencia de una respuesta inflamatoria a una lesión tisular local en el espacio subaracnoideo; la fibrosis hace que se agrupen las raíces nerviosas y la mejor forma de verlo es laMRI; el tratamiento no es satisfactorio.

Trastornos inmunológicos Espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, síndrome de Reiter, artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria intestinal crónica. Espondilitis anquilosante: típicamente un varón <40 años con dolor de espalda nocturno; el dolor no se alivia con el reposo, pero mejora con el ejercicio.

Osteoporosis Pérdida de sustancia ósea como consecuencia de hiperparatiroidismo, empleo crónico de esteroides, inmovilización u otras enfermedades. La única manifestación puede ser lumbalgia que se exacerba por los movimientos.

Enfermedades viscerales (cuadro 35-3) En las enfermedades de la pelvis el dolor se refiere a la región sacra, los procesos de la parte inferior del abdomen causan dolor referido a la región lumbar, los de la parte superior del abdomen a

Cuadro 35-3

Causas viscerales de lumbalgia

- Úlcera/tumor de estómago (pared posterior) —Vesícula biliar: litiasis
- Páncreas: tumor, quiste, pancreatitis
- Retropéritoneo: hemorragia, tumor, pielonefritis
- Vascular: aneurisma de aorta abdominal, trombosis de arteria y vena renal
- Colon: colitis, diverticulitis, neoplasia
- Ligamentos uterosacros: endometriosis, carcinoma
- Malposición uterina
- Dolor menstrual
- Infiltración neoplásica de nervios
- Necrosis de tumor/nervios por radiación
- Próstata: carcinoma, prostatitis
- Riñón: cálculos renales, enfermedad inflamatoria, neoplasia, infección

la parte inferior de la columna dorsal o a la columna lumbar ~~ata~~. No existen signos locales; los movimientos normales de la columna son indoloros. La rotura contenida de aneurisma de aorta abdominal puede causar una lumbalgia aislada.

Otras Lumbalgia crónica sin causa clara; trastornos psiquiátricos, consumo de sustancias tóxicas.

Rx TRATAMIENTO

Lumbalgia aguda

Se define como dolor de menos de 3 meses de duración; se produce una recuperación completa en el 85 %. El tratamiento es objeto de controversia; son pocos los ensayos clínicos bien controlados. En la figura 35-1 representan algoritmos terapéuticos propuestos. Si no hay «factores de riesgo» (cuadro 35-2), se hace un tratamiento sintomático inicial y no son necesarias pruebas diagnósticas. Las infecciones de columna, fracturas, tumores o déficit neurológicos rápidamente progresivos requieren una valoración diagnóstica urgente. Los pacientes sin factores de riesgo y que no mejoran en cuatro semanas se subdividen según la presencia o ausencia de síntomas de extremidades inferiores y se tratan en consecuencia.

Los ensayos clínicos no demuestran beneficios por prolongar el reposo en cama >2 días. Son beneficios posibles de reiniciar precozmente la actividad: el entrenamiento cardiovascular, la nutrición de los discos y cartílagos, el fortalecimiento óseo y muscular, y el aumento de los niveles de endorfinas. Los ensayos clínicos rigurosos sobre el empleo de tracciones no han demostrado sus beneficios. No existen datos que demuestren la eficacia del tratamiento de la lumbalgia aguda con acupuntura, ultrasonidos, diatermia, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, masaje, «biofeedback» o la estimulación eléctrica. La aplicación por el propio enfermo de hielo o calor, o el empleo de plantillas son opcionales debido a su bajo coste y riesgo; los beneficios de los ejercicios o de la modificación postural no son seguros. La manipulación de la columna puede disminuir el dolor y mejorar la función. La suspensión temporal de actividades que aumentan la tensión mecánica sobre la columna (levantar pesos grandes, los esfuerzos de la defecación, el estornudo, agachándose o torciéndose) puede aliviar los síntomas. No está claro el valor de la educación («escuela de dolor de espalda») en la prevención a largo plazo.

El tratamiento farmacológico de la lumbalgia aguda comprende: antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) y paracetamol. Los relajantes musculares (ciclobenzaprina, metocarbamol) tienen ventajas a corto plazo (4 a 7 días), pero la somnolencia limita su empleo. Los opiáceos no son superiores a los NSAID o el paracetamol en el tratamiento de la lumbalgia aguda. Los anestésicos epidurales, los esteroides, los opiáceos o los antidepresivos tricíclicos no están indicados como tratamiento inicial.

Lumbalgia crónica

Se define como un dolor de más de 3 meses de duración; el diagnóstico diferencial comprende la mayoría de los procesos descritos anteriormente. La lumbalgia crónica se puede evaluar mediante estudios de neuroimagen y de EMG/conducción nerviosa; la radiculopatía es segura cuando sus resultados son congruentes con los de la exploración neurológica. El tratamiento es complejo y no puede simplificarse en un algoritmo. Se basa en identificar la causa subyacente; cuando no se encuentra una etiología específica, es necesario un enfoque terapéutico conservador. Medidas farmacológicas y de comodidad similares a las descritas en la lumbalgia aguda. Los programas de ejercicio («fortalecimiento») son eficaces para lograr que algunos pacientes vuelvan a trabajar, disminuya el dolor y mejore la distancia que es posible recorrer ca-

minando. La hidroterapia puede ser útil y en algunos pacientes es posible el alivio a corto plazo mediante estimulación nerviosa eléctrica percutánea. No se recomienda la cirugía basada exclusivamente en pruebas de diagnóstico por imagen: la tercera parte de los adultos jóvenes asintomáticos presenta una hernia de disco lumbar en la CT o la MRI.

DOLOR DE CUELLO Y DE HOMBRO

ETIOLOGÍA *Traumatismo de la columna cervical* La lesión en latigazo se debe a traumatismo (habitualmente accidentes de automóvil), que provoca una distensión o esguince musculoligamentoso cervical por hiperflexión o hiperextensión. Este diagnóstico no se debe aplicar a pacientes con fracturas, hernia de disco, traumatismo craneal o alteración del nivel de conciencia. Un estudio encontró que el 18 % de los pacientes con traumatismo cervical seguían con síntomas persistentes relacionados con la lesión 2 años después del accidente de automóvil.

Discopatía cervical La hernia de un disco cervical bajo es una causa común de dolor de cuello, hombro, brazo o mano. Son frecuentes el dolor de cuello (que empeora con el movimiento), la rigidez y la limitación de los movimientos cervicales. Con la compresión de raíces nerviosas, el dolor se puede irradiar a un hombro o brazo. La extensión y rotación lateral del cuello estrecha el agujero intervertebral y puede reproducir los síntomas radiculares (signo de Spurling). En jóvenes, la compresión radicular aguda por una rotura de discos es a menudo de origen traumático. Es menos probable que la *radiculopatía subaguda* se deba a un incidente traumático concreto y en ella pueden participar la patología discal y la espondilosis. En el cuadro 35-4 figuran los patrones de alteración de reflejos, sensibilidad y motores que acompañan a las lesiones de raíces nerviosas cervicales.

Espondilosis cervical La artrosis de la columna cervical puede producir dolor cervical que se irradia a la parte posterior de la cabeza, los hombros o los brazos; también puede ser el origen de cefalea occipital posterior. Puede haber una combinación de radiculopatía y mielopatía. Una sensación de des carga eléctrica desencadenada por la flexión del cuello y que se propaga desde el cuello a lo largo de la columna (síntoma de Lhermitte) suele indicar la afectación de la médula espinal cervical o dorsal alta. La MRI o la mielografía con CT pueden definir las alteraciones anatómicas, y el EMG y los estudios de velocidad de conducción nerviosa pueden cuantificar la gravedad y localizar los niveles de lesión radicular.

Otras causas de dolor de cuello Comprenden la *artritis reumatoide* de las articulaciones interapofisarias cervicales, la espondilitis anquilosante, el *herpes zóster*, *metástasis* en la columna cervical, *infecciones* (osteomielitis y absceso epidural) y *enfermedades metabólicas del hueso*. El dolor de cuello puede ser también referido desde el corazón en un contexto de isquemia coronaria (síndrome de angina cervical).

Estrecho torácico El estrecho torácico es una región anatómica que contiene la primera costilla, la arteria y vena subclavias, el plexo braquial, la clavícula y el vértice pulmonar. La lesión de estas estructuras puede provocar dolor en torno al hombro y la región supraclavicular relacionado con la postura o la realización de tareas. El *síndrome del estrecho torácico neurogénico verdadero* es consecuencia de la compresión del tronco inferior del plexo braquial por una banda anómala de tejido; el tratamiento es la sección quirúrgica de esta banda. El *síndrome arterial del estrecho torácico* se debe a la compresión de la arteria subclavia por una costilla cervical; el tratamiento se realiza con trombólisis o anticoagulación, y extirpación quirúrgica de la costilla cervical. El *síndrome del estrecho torácico discutido* comprende un gran número de pacientes con dolor crónico de brazo y de hombro de causa no clara; la cirugía es el objeto de controversia, y con frecuencia el tratamiento fracasa.

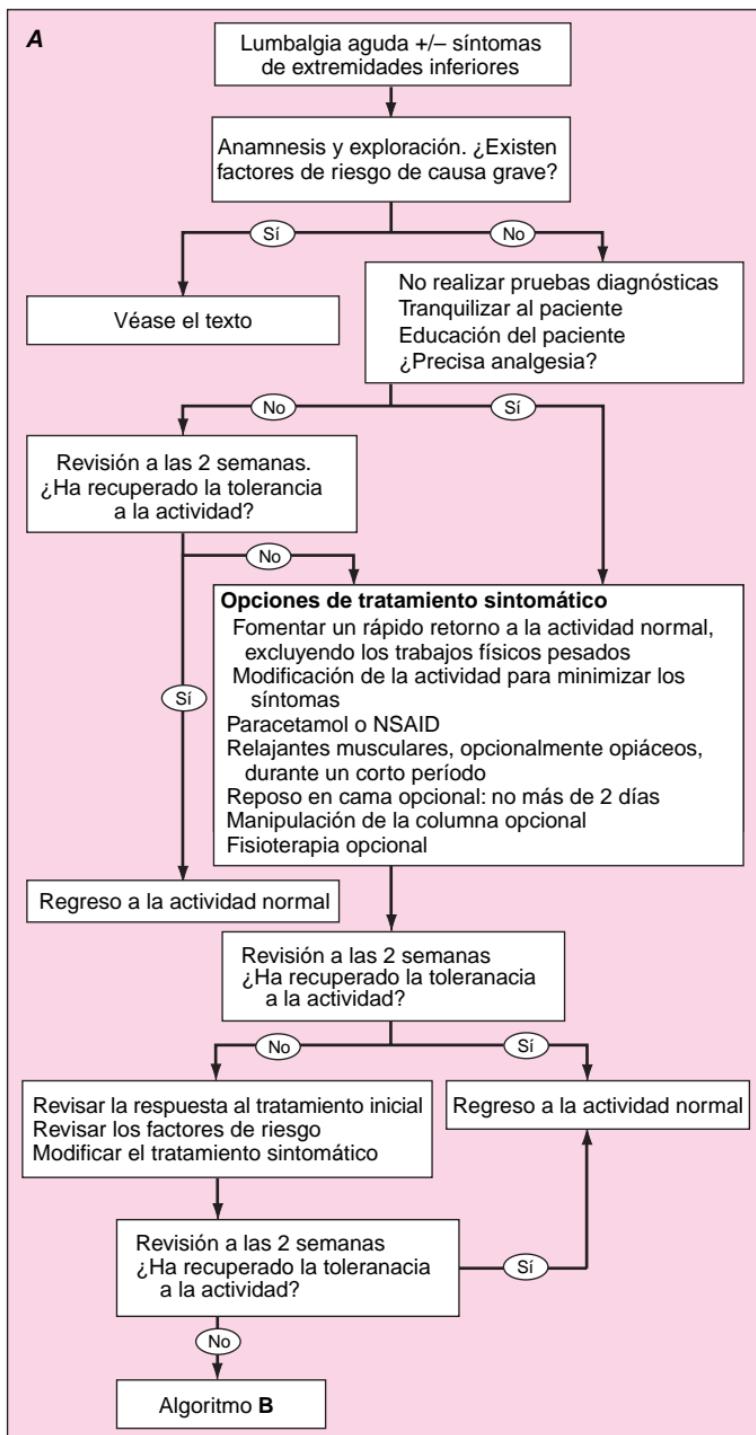


FIGURA 35-1A Algoritmos para el tratamiento de la lumbalgia aguda, edad ≥ 18 años. A, Síntomas < 3 meses, primeras 4 semanas. B, Tratamiento semanas 4-12. C, Punto de entrada para el algoritmo C o si el paciente rechaza la cirugía. C, Opciones quirúrgicas. (NCV, estudios de la velocidad de conducción nerviosa.)

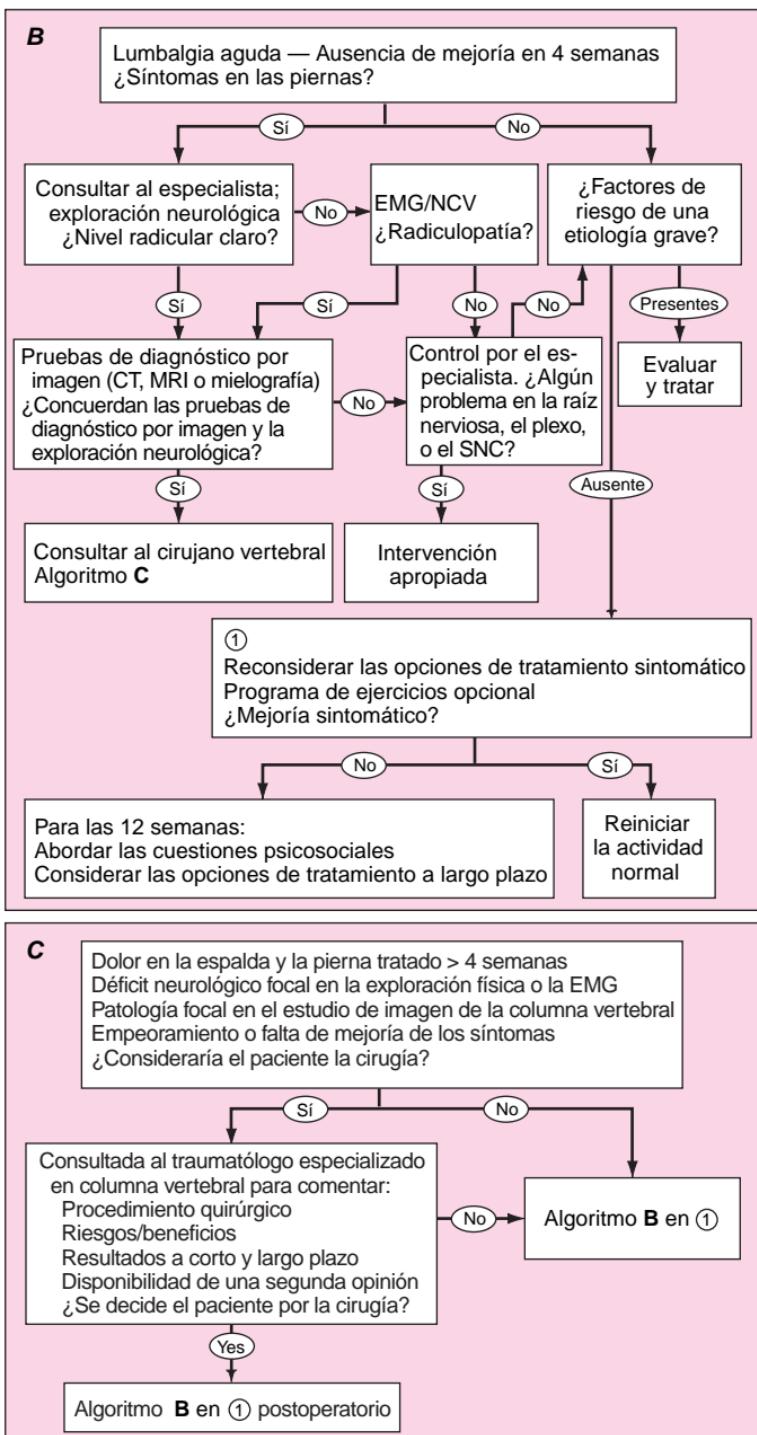


FIGURA 35-1B y C

Cuadro 35-4
Radiculopatía cervical: hallazgos neurológicos

Raíces nerviosas cervicales	Reflejos	Sensitivos Motores	Hallazgos de la exploración	Distribución del dolor
C5	Bicipital	Sobre la cara lateral del deltoides	Supraespinoso ^a (abducción inicial del brazo) Infraespinoso ^a (rotación externa del brazo) Deltoides ^a (abducción del brazo) Biceps (flexión del brazo) Biceps (flexión del brazo)	Parte lateral del brazo, escápula medial
C6	Bicipital	Dedos pulgar e índice	Pronador redondo (rotación interna del antebrazo)	Cara lateral del antebrazo, pulgar, dedo índice
C7	Tricipital	Cara radial de mano/antebrazo Dedos medios Dorso del antebrazo	Tríceps ^a (extensión del brazo) Extensores de la muñeca ^a Extensor común de los dedos ^a (extensión de los dedos)	Parte posterior del brazo, dorso del antebrazo, cara lateral de la mano
C8	Flexores de los dedos	Dedo menique Cara medial de mano y antebrazo	Abductor corto del pulgar (abducción D1) Primer interóseo dorsal (abducción D2) Abductor del 5. ^o dedo (abducción D5)	4. ^o y 5. ^o dedos, cara medial del antebrazo
D1	Flexores de los dedos	Axila y cara medial del brazo	Abductor corto del pulgar (abducción D1) Primer interóseo dorsal (abducción D2) Abductor del 5. ^o dedo (abducción D5)	Cara medial del brazo, axila

^a Estos músculos reciben la mayor parte de su inervación de esta raíz.

Plexo y nervios braquiales El dolor por lesión del plexo braquial o los nervios periféricos del brazo puede simular un dolor de origen en la columna cervical. La *infiltración neoplásica* o la *fibrosis postirradiación* pueden producir este síndrome. La *neuritis braquial aguda* consiste en un dolor intenso de hombro o escápula de comienzo agudo seguido, en el transcurso de los días, de debilidad de los músculos proximales del brazo y la cintura escapular *inevados* por el plexo braquial superior; el inicio está a menudo precedido de una infección o vacunación. En el 75 % de los pacientes se produce una recuperación completa al cabo de 2 años, y en el 89 % al cabo de tres.

Hombro Si no existen signos de radiculopatía, el diagnóstico diferencial comprende el dolor de hombro de origen mecánico (tendinitis, bursitis, desgarro del manguito de los rotadores, luxación, capsulitis adhesiva y pinzamiento del manguito bajo el acromion) y el dolor referido (irritación infadiaphragmática, angina de pecho, tumor de Pancoast). El dolor mecánico empeora amenudo por la noche, se acompaña de hipersensibilidad con la palpación, y se agrava por la abducción, la rotación interna o la extensión del brazo.



TRATAMIENTO

El tratamiento sintomático del dolor cervical comprende analgésicos, un collarín cervical blando, o ambos. Las indicaciones de cirugía del disco cervical y lumbar son similares; sin embargo, en el caso de la patología cervical está indicado un enfoque agresivo si existe amenaza de lesión medular cervical. La cirugía de las *hernias de disco cervicales* consiste en un abordaje anterior con discectomía, seguida de fusión anterior entre los cuerpos vertebrales; una alternativa aceptable es una laminectomía parcial posterior simple con discectomía. El riesgo acumulativo de aparición posterior de una radiculopatía o mielopatía en los segmentos cervicales vecinos a la fusión es del 3 % por año y del 26 % por decenio. La *radiculopatía cervical no progresiva* (asociada a déficit neurológico focal) debida a una hernia de disco cervical se puede tratar, con un alto porcentaje de éxitos, de forma conservadora. La *espondilosis cervical* con radiculopatía cervical compresiva por hueso se trata en general con descompresión quirúrgica para interrumpir la progresión de los signos neurológicos; la *mielopatía por espondilosis* se trata mediante descompresión anterior y fusión o laminectomía.

Para más detalles, véase Engstrom JW: Dolor de espalda y cuello, cap. 15, en Harrison PMI 16.^a.

36

FIEBRE, HIPERTERMIA, ESCALOFRÍOS Y ERUPCIÓN

FIEBRE

DEFINICIONES *Temperatura:* la temperatura corporal normal se mantiene ($\leq 37.2^{\circ}\text{C}$ por la mañana y $\leq 37.7^{\circ}\text{C}$ por la tarde) gracias a que el centro termorregulador hipotalámico compensa la producción excesiva de calor debida a

la actividad metabólica del músculo y el hígado con la disipación por la piel y los pulmones.

Fiebre: Elevación de la temperatura corporal normal junto con una elevación del punto de ajuste hipotalámico. Son frecuentes las causas infecciosas.

Fiebre de origen desconocido (FUO).

1. **Fiebre de origen desconocido clásica:** Tres consultas ambulatorias o tres días en el hospital sin esclarecimiento de la causa de la fiebre; o una semana de investigación ambulatoria inteligente e invasora sin resultados, temperaturas $>38.3^{\circ}\text{C}$ en varias ocasiones, y duración de la fiebre >3 semanas.
2. **Fiebre de origen desconocido nosocomial:** Al menos tres días de investigación y dos días de incubación de los cultivos que no esclarifican una causa de fiebre en un paciente ingresado en el hospital con temperaturas $>38.3^{\circ}\text{C}$ en varias ocasiones sin infección en el momento del ingreso.
3. **Fiebre de origen desconocido neutropénica:** Al menos 3 días de estudios y 2 días de incubación de los cultivos que no esclarecen la causa de una fiebre en un paciente con temperaturas $>38.3^{\circ}\text{C}$ en varias ocasiones cuyo recuento de neutrófilos es $<500/\mu\text{L}$ o que se espera que caiga a ese nivel en 1-2 días.
4. **Fiebre de origen desconocido asociada a VIH:** Fracaso del estudio apropiado en revelar la causa de una fiebre en un paciente con infección por VIH con temperaturas $>38.3^{\circ}\text{C}$ en varias ocasiones a lo largo de un período >4 semanas en enfermos ambulatorios y >3 días en pacientes hospitalizados.

Hipertermia: Temperaturas $>41.5^{\circ}\text{C}$ que pueden aparecer en infecciones graves pero son más comunes en las hemorragias del sistema nervioso central.

ETIOLOGÍA La mayoría de las fiebres se asocian a infecciones autolimitadas (en general virales), y tienen causas fáciles de identificar.

• **FUO clásica:** a medida que aumenta la duración de la fiebre, disminuye la probabilidad de una causa infecciosa. Las causas a considerar comprenden:

1. Infección: p. ej., tuberculosis extrapulmonar, virus Epstein-Barr, CMV, o infección por VIH; abscesos ocultos; endocarditis; micosis.
2. Neoplasia: p. ej., linfoma y hemopatías malignas, hepatoma, carcinoma de células renales.
3. Enfermedades inflamatorias no infecciosas diversas.
 - a. Enfermedades reumatólogicas sistémicas o vasculitis: p. ej., enfermedad de Still, lupus eritematoso.
 - b. Enfermedad granulomatosa: hepatitis granulomatosa, sarcoidosis, enfermedad de Crohn.
 - c. Enfermedades diversas: p. ej., embolia de pulmón, síndromes febriles hereditarios, fiebre por fármacos, fiebres facticias.

• **FUO nosocomial**

Infecciosa: p. ej. cuerpos extraños o catéteres infectados. Colitis por *Clostridium difficile*, sinusitis.

No infecciosa: p. ej., fiebre por fármacos, embolia pulmonar.

• **FUO neutropénica:** más de 50-60 % de los pacientes infectados o con riesgo de estarlo por enfermedades bacterianas y determinadas infecciones micóticas y virales.

• **FUO asociada a VIH:** más del 80 % de los pacientes tienen infección, pero otras causas posibles son fiebre medicamentosa y linfoma.

PATOGENIA El punto de ajuste hipotalámico se eleva; el paciente tiene sensación de frío debido a la vasoconstricción periférica y los escalofríos necesarios para elevar la temperatura corporal hasta su nuevo punto de equilibrio; la

vasodilatación periférica y el sudor comienzan cuando el punto de ajuste desciende de nuevo por la resolución o el tratamiento de la fiebre.

Fiebre causada por:

Pirógenos exógenos (p. ej., la endotoxina de lipopolisacárido).

Pirógenos endógenos (p. ej., interleucina 1, factor de necrosis tumoral) inducidos por pirógenos exógenos.

Prostaglandina E₂: (en el SNC eleva el punto de ajuste hipotalámico; en tejidos periféricos causa mialgias y artralgias).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Síntomas generales: mialgias, artralgias, anorexia, somnolencia, escalofríos, alteración del estado mental, erupción.

Anamnesis Es fundamental una historia meticulosa.

Cronología de los síntomas (en caso de erupción: lugar de inicio y dirección y velocidad de propagación) en relación con medicamentos, tratamientos, exposiciones ocupacionales y potencialmente tóxicas, mascotas, contacto con enfermos, contactos sexuales, viajes, dieta, hobbies.

Consumo de tabaco, alcohol, marihuana, drogas IV.

Traumatismo, picaduras de garrafa, otras mordeduras y picaduras de animales.

Transfusiones, inmunizaciones, alergias.

Exploración física Prestando atención especial a piel, ganglios linfáticos, ojos, lechos ungueales, sistema cardiovascular, tórax, abdomen, sistema musculoesquelético, sistema nervioso. Debe incluir el tacto rectal y la exploración ginecológica.

La exploración de la piel puede resultar especialmente reveladora en pacientes con fiebre.

1. Tipo de lesión (p. ej., mácula, pápula, nódulo, vesícula, pústula, púrpura, úlcera)
2. Clasificación de la erupción
 - a. Erupciones maculopapulares de distribución central (p. ej., sarampión, rubéola).
 - b. Erupciones periféricas (p. ej., fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, sífilis secundaria).
 - c. Eritemas descamativos confluentes (p. ej., síndrome de choquetóxico).
 - d. Erupciones vesiculoampollosas (p. ej., varicela, viruela, viruela rickettsiana).
 - e. Erupciones urticarianas: las reacciones de hipersensibilidad suelen ir acompañadas de fiebre. La presencia de fiebre sugiere enfermedad del suero, enfermedad del tejido conjuntivo, o infección (hepatitis B, infección enteroviral o parasitaria).
 - f. Erupciones nodulares (p. ej., candidosis diseminada, criptococosis, eritema nudoso, síndrome de Sweet).
 - g. Erupciones purpúricas (p. ej., meningococemia aguda, infección por echovirus 9, gonococemia diseminada).
 - h. Erupciones con úlceras o escaras (p. ej., tifus de los matorrales, viruela rickettsiana).

DIAGNÓSTICO En la mayoría de los casos, la anamnesis, exploración física y pruebas de laboratorio iniciales (incluyendo hemograma con fórmula, velocidad de sedimentación, electrólitos, pruebas de función hepática, análisis de orina y radiografía de tórax; CT, MRI o gammagrafía según estén indicadas; extensiones y cultivos apropiados y toma de muestras de colecciones anormales de líquidos) conducen al diagnóstico, o el paciente se recupera es de forma espontánea.

Si la fiebre persiste durante 2-3 semanas y la repetición de las exploraciones físicas y datos de laboratorio no resultan esclarecedoras, se da gnosticía FUO. El estudio de la misma se encuentra en la figura. 36-1.

Rx TRATAMIENTO

La infección diagnosticada debe tratarse adecuadamente. En los pacientes con FUO, se debe evitar el tratamiento empírico «disparando al azar» si las constantes vitales están estables y el paciente no está neutropénico. La cirrosis, asplenia, el empleo de fármacos immunosupresores o los viajes recientes a lugares exóticos pueden ser situaciones apropiadas para realizar tratamiento empírico.

El tratamiento de la fiebre con antipiréticos puede enmascarar indicadores clínicos importantes; entre los ejemplos de ello se encuentran el patrón recurrente que se observa en la malaria y una inversión de los momentos habituales de temperatura máxima y mínima de la fiebre tifoidea y la tuberculosis diseminada. Sin embargo, es adecuado tratar la fiebre para mejorar los síntomas y disminuir la demanda de oxígeno en pacientes con patología cardiovascular o pulmonar de base o con el fin de evitar las convulsiones en un niño con antecedentes de convulsiones febres. El tratamiento antipirético se debe administrar de forma pautada y no intermitente; en caso contrario, empeorarán los escalofríos y los sudores.

La aspirina, los antiinflamatorios no esteroideos y los glucocorticoides son antipiréticos eficaces, pero se prefiere el paracetamol puesto que no enmascara los signos de inflamación, no perturba la función plaquetaria ni se asocia a síndrome de Reye.

PRONÓSTICO La falta de identificación de la causa de una fiebre de origen desconocido durante >6 meses generalmente se asocia a buen pronóstico. Los síntomas debilitantes pueden tratarse con antipiréticos.

HIPERTERMIA

DEFINICIONES Y ETIOLOGÍA *Hipertermia:* Un punto de ajuste hipotalámico sin modificar junto con un aumento incontrolado de la temperatura corporal que supera la capacidad del cuerpo de perder calor.

Golpe de calor: fracaso de la termorregulación asociado a un ambiente caliente.

De esfuerzo: causada por el ejercicio en un ambiente de mucho calor o humedad.

Sin esfuerzo: ocurre en ambiente muy caliente o húmedo en pacientes que toman medicamentos anticolinérgicos (p. ej., antiparkinsonianos, diuréticos, fenotiazinas).

Inducida por fármacos: causada por medicamentos como inhibidores de la monoaminooxidasa, antidepresivos tricíclicos, anfetaminas, y cocaína y otras sustancias ilegales.

Hipertermia maligna: respuesta hipertérmica y sistémica al halotano y otros anestésicos por vía inhalatoria en pacientes con anomalía genética.

Síndrome maligno por neurolépticos: síndrome causado por el empleo de neurolépticos (p. ej., haloperidol), y que consiste en rigidez muscular «en tubo de plomo», efectos secundarios extrapiramidales, dis regulación vegetativa e hipertermia.

EPIDEMIOLOGÍA En Estados Unidos, se atribuyeron 7000 muertes a la lesión por el calor entre 1979 y 1997. Los ancianos, las personas encamadas y las personas confinadas en lugares mal ventilados y sin aire acondicionado, y quienes toman anticolinérgicos, antiparkinsonianos o diuréticos son los más susceptibles.

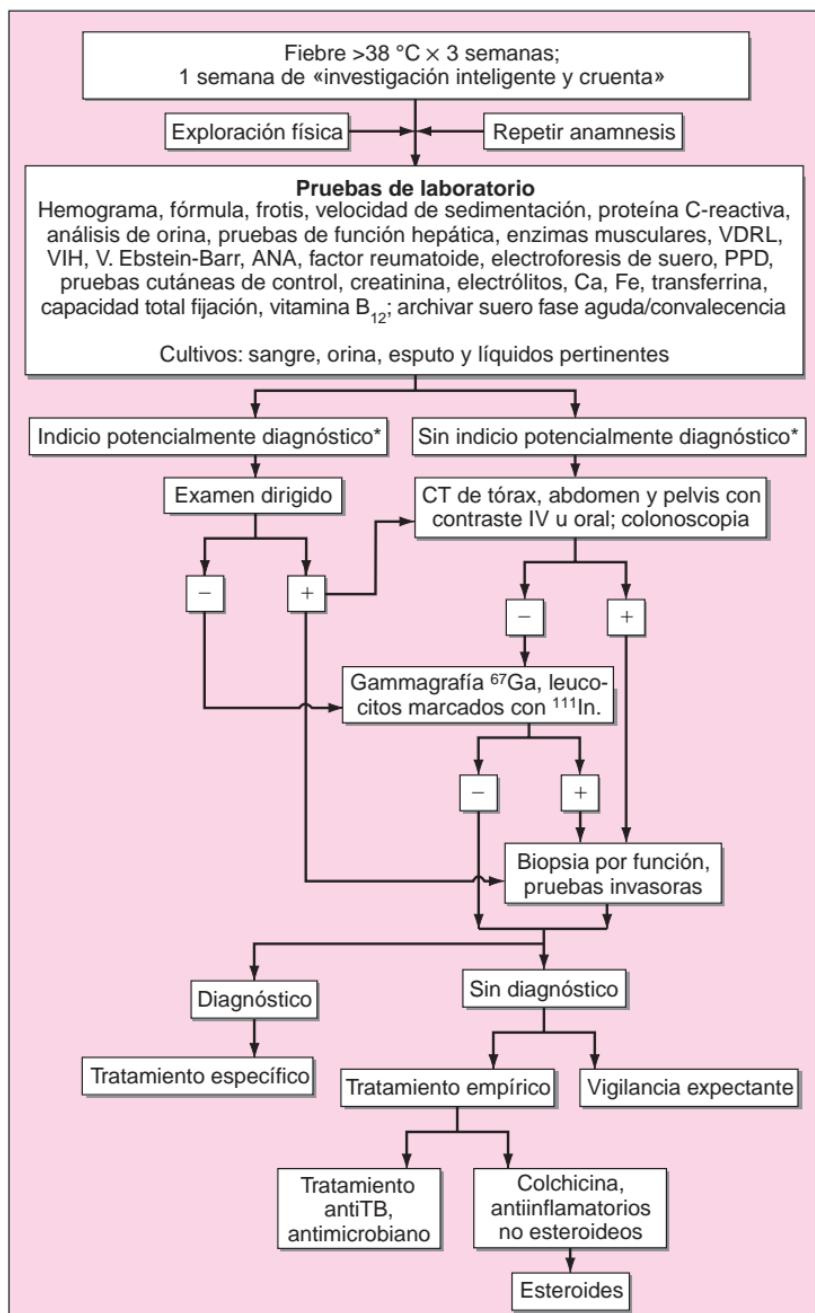


FIGURA 36-1 Enfoque del paciente con fiebre de origen desconocido clásica. * «Indicios potencialmente diagnósticos» esbozados por EMHA DeKleijn y cols. (Medicine 76: 401, 1997), pueden ser datos clave de la anamnesis, signos localizadores o síntomas clave. Abreviatura: TB, tuberculosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS/DIAGNÓSTICO Elevación de la temperatura nuclear sin variaciones diurnas asociada a una historia compatible (exposición al calor, ciertos tratamientos farmacológicos), y piel seca, alucinaciones, delirium, midriasis, rigidez muscular y/o elevación de la creatina fosfocinasa.

Rx TRATAMIENTO

Enfriamiento físico:

Lavado con esponjas, sábanas de enfriamiento, baños helados.

Líquidos IV, enfriamiento interno con lavado gástrico o peritoneal con salino helado.

En casos extremos, hemodiálisis o circulación extracorpórea.

En la hipertermia maligna, interrumpir la anestesia y administrar dantroleno (1-2.5 mg/kg cada 6 horas durante al menos 24-48 horas) más administración de procainamida por el riesgo de fibrilación ventricular. El dantroleno resulta útil también en el síndrome maligno por neurolépticos y en la hipertermia inducida por fármacos, y puede resultar de utilidad en el síndrome serotonérgetico y la tirotoxicosis.

Para más detalles, véase Dinarello CA, Gelfand JA: Fiebre e hipertermia, cap. 16; Kaye ET, Kaye KM: Fiebre y erupciones, cap. 17; y Gelfan JA, Callahan MV: Fiebre de origen desconocido, cap. 18, en Harrison PMI 16.^a

37

DOLOR O TUMEFACCIÓN DE LAS ARTICULACIONES

Las molestias musculoesqueléticas son extremadamente frecuentes en la práctica ambulatoria, y figuran entre las principales causas de incapacidad y absentismo laboral. El dolor articular debe evaluarse de forma uniforme, meticolosa y lógica, con el fin de tener las mejores posibilidades de realizar un diagnóstico preciso y de planificar un seguimiento y tratamiento adecuados. El dolor y la tumefacción articulares pueden ser manifestaciones de trastornos que afectan fundamentalmente al sistema musculoesquelético o ser el reflejo de una enfermedad sistémica.

Objetivos de la valoración inicial de una molestia musculoesquelética (Véase fig. 37-1)

1. *Articular frente a extraarticular.* ¿Está situado el dolor en una articulación o en una estructura extraarticular como las partes blandas o el músculo?
2. *Inflamatorio frente a no inflamatorio.* La presencia de signos locales de inflamación (eritema, calor, tumefacción), de afectación sistémica (rigidez matutina, fatiga, fiebre, pérdida de peso) o de datos analíticos de inflamación (trombocitosis, elevación de la ESR o de la proteína C reactiva) sugieren la existencia de una enfermedad inflamatoria.
3. *Aguda (≤6 semanas o menos) frente a crónica.*
4. *Localizada frente a sistémica.*

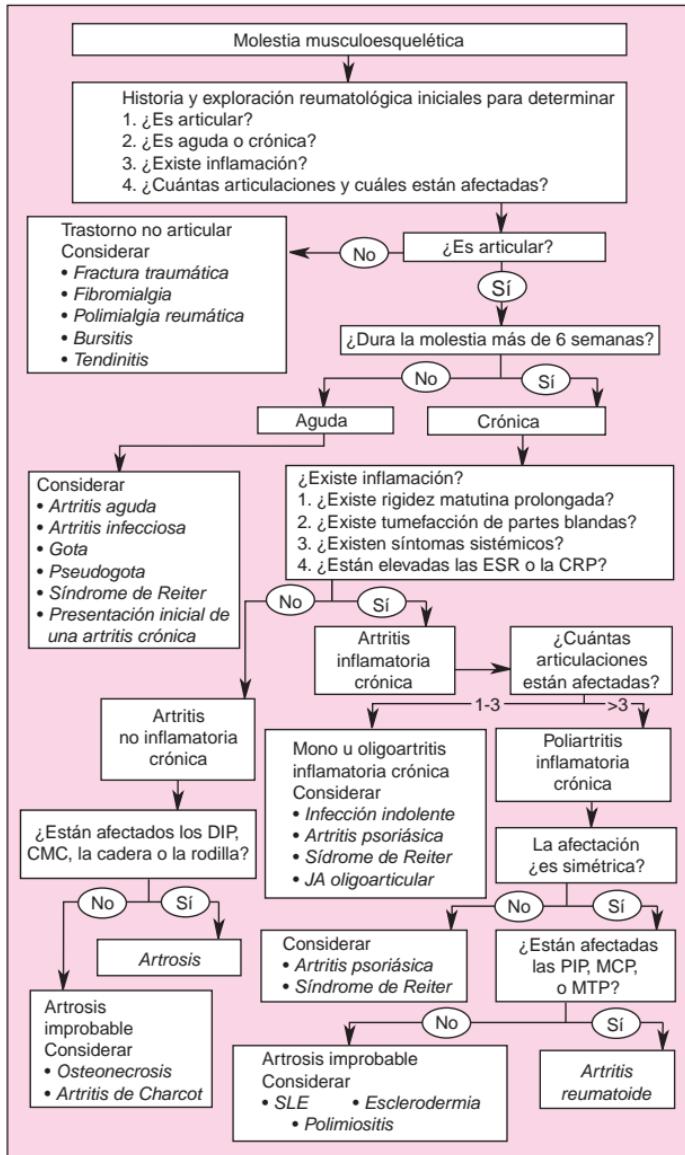


FIGURA 37-1 Algoritmo diagnóstico de las molestias musculoesqueléticas. Un enfoque para formular el diagnóstico diferencial (en cursiva). CMC carpometacarpiana; CRP, proteína C reactiva; DIP, interfalángica distal; ESR, velocidad de sedimentación globular; JA, artritis juvenil; MCP, metacarpofalángica; MTP, metatarsofalángica; PIP, interfalángica proximal; SLE, lupus eritematoso sistémico.

Características de la historia clínica

- Edad, sexo, raza y antecedentes familiares.
- Duración de los síntomas: agudos o crónicos.
- Número y distribución de las estructuras afectadas: monoarticular (una articulación), oligoarticular (2 a 3 articulaciones), poliarticular (más de 3 articulaciones); simetría.

• Otras características articulares: rigidez matutina, efecto del movimiento, características que mejoran o empeoran los síntomas, dolor migratorio, síntomas intermitentes o continuos.

• Síntomas extraarticulares: p. ej., fiebre, exantema, pérdida de peso, alteraciones visuales, disnea, diarrea, disuria, sensación de acoramiento, debilidad.

• Acontecimientos recientes: p. ej., traumatismos, administración de medicamentos, viajes, otras enfermedades.

Exploración física

Es esencial una exploración física completa: se debe prestar una atención especial a la piel, las mucosas, las uñas (pueden mostrar el punteado característico de la psoriasis), los ojos. Se debe realizar una exploración cuidadosa de las articulaciones afectadas e indemnes, así como de las estructuras periarticulares; ésta debe realizarse de manera organizada desde la cabeza a los pies o desde las extremidades en dirección hacia el esqueleto axial; debe prestarse especial atención para identificar la presencia o ausencia de:

- Calor, eritema o ambos
- Tumefacción
- Engrosamiento sinovial
- Subluxación, luxación, deformidad articular
- Inestabilidad articular
- Limitación del arco del movimiento activo o pasivo
- Crepitación
- Alteraciones periarticulares
- Alteraciones musculares, entre ellas debilidad y atrofia

Estudios de laboratorio

Está indicada una evaluación adicional en los trastornos monoarticulares, traumáticos, inflamatorios o crónicos, o en situaciones que se acompañan de alteraciones neurológicas o manifestaciones sistémicas.

- En todos los casos: hemograma completo, ESR o proteína C reactiva.
- Si existen manifestaciones clínicas sugerentes: factor reumatoide, ANA, ANCA, título de antiestreptolisina O, anticuerpos de Lyme.
- Cuando existe o se sospecha enfermedad sistémica: pruebas defunción renal y hepática, análisis de orina.
- Ácido úrico: cuando se diagnostica gota y se contempla aplicar un tratamiento.
- CPK, aldolasa: valorarlas en caso de dolor muscular, debilidad.
- Aspirado y análisis de líquido sinovial: siempre está indicado en la monartritis aguda o cuando se sospecha artropatía infecciosa o inducida por cristales. Se debe examinar: 1) el aspecto, la viscosidad; 2) recuento celular y fórmula (sospechar artritis séptica si el recuento leucocitario > 50 000/ μ L); 3) cristales, empleando un microscopio de luz polarizada; 4) tinción de Gram y cultivos (fig. 37-2).

Diagnóstico por imagen

Se debe considerar la realización de radiografías simples en:

- Traumatismo
- Sospecha de infección crónica
- Incapacidad progresiva
- Afectación monoarticular
- Evaluación inicial de un proceso crónico
- Cuando se contempla modificar el tratamiento

En situaciones clínicas seleccionadas, pueden ser útiles otras pruebas de diagnóstico por imagen, como ecografía, gammagrafía isotópica, CT y MRI.

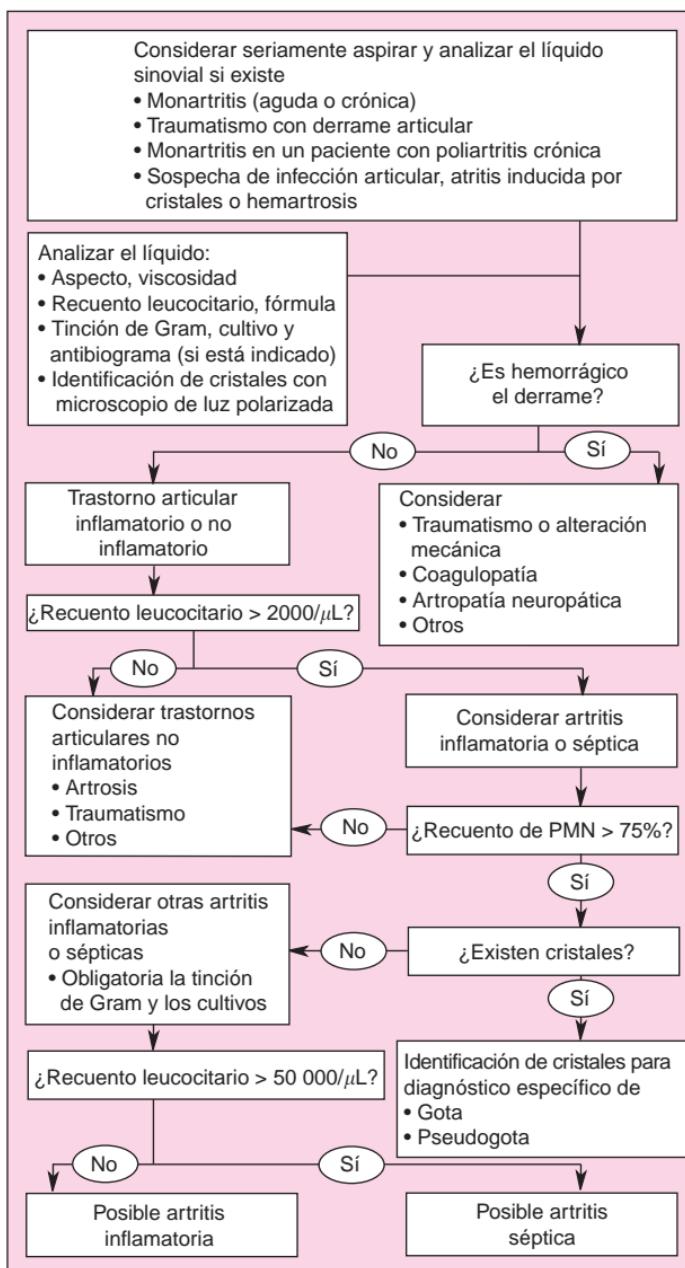


FIGURA 37-2 Algoritmo para el uso y la interpretación del aspirado y análisis del líquido sinovial.

Consideraciones especiales en el paciente anciano

La evaluación de los trastornos articulares y musculoesqueléticos en el anciano plantea un reto especial, debido a que en este grupo de edad es frecuente que el comienzo sea insidioso y las enfermedades crónicas, a la confusión que crea la comorbilidad médica y al aumento de la variabilidad de muchas pruebas diagnósticas en los ancianos. Aunque prácticamente todos los trastornos musculoesque-

léticos pueden afectar a los ancianos, algunas enfermedades son especialmente frecuentes. Cuando se evalúan ancianos con molestias musculoesqueléticas, se debe prestar una atención especial a identificar las posibles consecuencias reumáticas de las enfermedades médicas y los tratamientos intercurrentes.

Para más detalles, véase **Cush JJ, Lipsky PE: Estudio de las enfermedades articulares y musculoesqueléticas, cap. 311, en Harrison PMI 16.^a**.

38

SÍNCOPE Y PRESÍNCOPE

El *síncope* se define como una pérdida transitoria de conciencia debida a hipoperfusión cerebral. El síncope se acompaña de caída y de recuperación espontánea. Puede sobrevenir de forma repentina, sin aviso previo, o precedido de síntomas presíncopales como sensación de mareo o vahído, debilidad, náuseas, visión borrosa, zumbidos de oídos o sudores. El *desvanecimiento* alude a los síntomas prodrómicos que preceden a la pérdida de conciencia del síncope. Los pacientes con síncope están pálidos y tienen un pulso débil, rápido o irregular, la respiración puede ser casi imperceptible; a veces hay mioclonías. La recuperación de la conciencia es inmediata si al paciente se le coloca en posición horizontal y se restablece la perfusión cerebral.

Signos que distinguen el síncope de la convulsión

Es frecuente tener que hacer el diagnóstico diferencial entre el síncope y la convulsión generalizada. Si ocurre tras un dolor agudo, ansiedad o inmediatamente después de levantarse, es más probable que sea un síncope. La convulsión típicamente no se relaciona con la postura. Los pacientes con síncope describen a menudo un período de transición estereotipado desde que están conscientes hasta la pérdida de conciencia que dura unos segundos. Sin embargo, las convulsiones suceden bruscamente, sin un período de transición, o bien van precedidas por prodromos como sensación de «ascenso del estómago», olores extraños o fuga de ideas. La palidez se asocia al síncope; la cianosis suele acompañar a la convulsión. La duración de la pérdida de conciencia suele ser muy breve (segundos) en el síncope y mayor (>5 minutos) en la convulsión. En las convulsiones es frecuente que el paciente se produzca lesiones al caer, y esto es raro en el síncope. La cefalea y la somnolencia, unidas a la confusión mental, son secuelas habituales de una convulsión, y no se dan después del síncope.

Etiología

La disminución transitoria del flujo sanguíneo cerebral se suele deber a uno de los tres mecanismos generales siguientes: trastornos del tono vascular o el volumen sanguíneo, trastornos cardiovasculares, entre ellos las arritmias cardíacas, o la enfermedad vascular cerebral (cuadro 38-1). No es infrecuente que el síncope obedezca a causas multifactoriales.

Síncope neurocardiogénico (vasovagal y vasodepresor) Es el desmayo común experimentado por las personas normales y representa aproximadamente la mitad de todos los episodios de síncope. A menudo es recurrente y puede estar

Cuadro 38-1**Causas de síncope**

- I. Trastornos de tono vascular o del volumen sanguíneo
 - A. Vasovagal (vasodepresor, neurocardiogénico)
 - Hipotensión postural (ortostática)
 - 1. Inducida por fármacos (especialmente antihipertensivos y vasodilatadores)
 - Neuropatía periférica (diabética, alcohólica, nutricional, amil oide)
 - Hipotensión postural idiopática
 - Atrofia de múltiples sistemas
 - Pérdida de forma física
 - Simpatectomía
 - Disautonomía aguda (variante de síndrome de Guillain-Barré)
 - Disminución del volumen sanguíneo (insuficiencia suprarrenal, hemorragia aguda, etc.)
 - B. Hipersensibilidad del seno carotídeo
 - Relacionado con situaciones
 - 1. Tos
 - Micción
 - Defecación
 - Valsalva
 - Deglución
 - C. Neuralgia del glosofaríngeo
- II. Trastornos cardiovasculares
 - A. Arritmias cardíacas
 - 1. Bradiarritmias
 - a. Bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular, parada sinusal, enfermedad del seno
 - b. Bloqueo auriculoventricular
 - 2. Taquiarritmias
 - a. Taquicardia supraventricular con cardiopatía estructural
 - b. Fibrilación auricular asociada a síndrome de Wolff-Parkinson-White
 - c. Aleteo auricular con conducción auriculoventricular 1:1
 - d. Taquicardia ventricular
 - B. Otras causas cardiopulmonares
 - 1. Embolia pulmonar
 - Hipertensión pulmonar
 - Mixoma auricular
 - Enfermedad miocárdica (infarto de miocardio masivo)
 - Restricción o constrictión miocárdica ventricular izquierda
 - Constricción o taponamiento pericárdico
 - Obstrucción del tracto de salida aórtico
 - Estenosis valvular aórtica
 - Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
- III. Enfermedad vascular cerebral
 - A. Insuficiencia vertebrobasilar
 - Migraña de la arteria basilar
- IV. Otros trastornos que pueden simular síncope
 - A. Metabólicos
 - 1. Hipoxia
 - Anemia
 - Descenso del dióxido de carbono por hiperventilación
 - Hipoglucemias
 - B. Psicógenos
 - 1. Crisis de ansiedad
 - Desvanecimiento histérico
 - C. Convulsiones

provocado por calor o hacinamiento, alcohol, fatiga, dolor, hambre, permanencia prolongada en pie o situaciones estresantes.

Hipotensión postural (ortostática) Causa del síncope en el 30 % de los ancianos; la polimedición con antihipertensivos o antidepresivos es a menudo un factor contribuyente; la falta de acondicionamiento físico también puede ser importante. Además, se observa en trastornos del sistema nervioso autónomo tanto periféricos (diabetes, déficit nutricionales o amiloidosis) como centrales (atrofia de sistemas múltiples, enfermedad de Parkinson). Algunos casos son idiopáticos.

Estudio del paciente

Es posible que la causa del síncope sólo sea evidente en el momento del mismo, dejando pocos o ningún indicio para cuando el paciente es atendido por el médico. Es importante considerar en primer lugar las causas que pueden suponer procesos subyacentes graves: entre ellas se encuentran la hemorragia interna masiva o el infarto de miocardio, que puede ser indoloro, y las arritmias cardíacas. En los ancianos, un desvanecimiento repentino sin una causa evidente debe hacer sospechar un bloqueo cardíaco completo o una taquiarritmia, incluso cuando todos los hallazgos son negativos en el momento de ver al paciente. La pér-

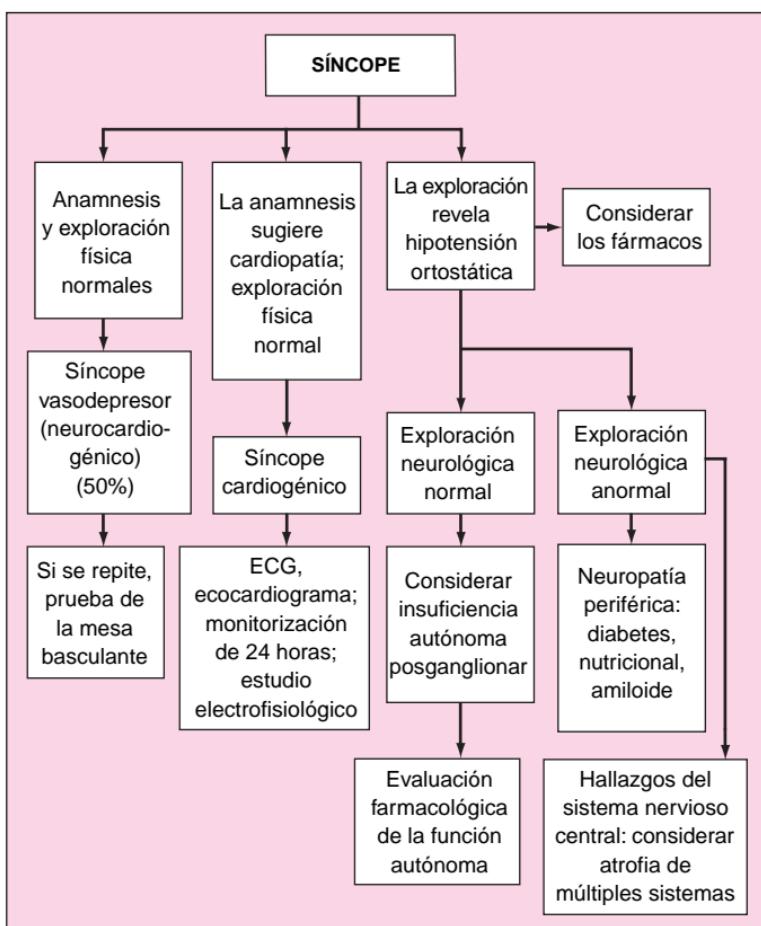


FIGURA 38-1 Estudio del paciente con síncope.

dida de conciencia en situaciones concretas, como durante la venopunción o la micción, sugiere una anomalía del tono vascular. Es muy importante la posición del paciente en el momento del síncope; es improbable que un síncope en decúbito supino sea de origen vasovagal, y sugiere la posibilidad de arritmia o convulsión. Se deben tener en cuenta los medicamentos, incluyendo los de dispensación sin receta y los suplementos de farmacia, prestando una atención especial a las modificaciones recientes. En la figura 38-1 se muestra un enfoque del síncope mediante un algoritmo.



TRATAMIENTO

Depende de la causa. Se debe aleccionar a los pacientes con síncope vasovagal para que eviten las situaciones o estímulos que provocan ataques. Los episodios asociados a deplección del volumen intravascular se pueden evitar con sal y aporte previo de líquidos. Los antagonistas β -adrenérgicos (metoprolol, 25-50 mg cada 12 horas; atenolol, 25-50 mg al día, o nadolol, 10-20 mg cada 12 horas; todas las dosis señaladas son las de inicio) son los fármacos más empleados; también son eficaces los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (paroxetina, 20-40 mg al día, o sertralina, 25-50 mg al día) y anfetamona SR (150 mg al día). El mineralocorticoide hidrofludroortisona (0.1-0.2 mg al día) y el α -agonista proamatina (2.5-10 mg dos o tres veces al día) pueden ser útiles en los pacientes refractarios con síncope vasovagal recurrente pero sus efectos adversos (como el aumento de la presión arterial en reposo) limitan su utilidad. El marcapasos cardíaco permanente es eficaz en pacientes con episodios frecuentes o asociados a asistolia prolongada.

Se debe aleccionar a los pacientes con hipotensión ortostática para que se levanten despacio de la cama o de la silla, y para que muevan las piernas antes de levantarse para facilitar el retorno venoso de las extremidades. Cuando sea posible, se suspenderán los fármacos que agravan el problema. Otros tratamientos útiles son: elevar la cabecera de la cama, las medias elásticas, trajes antigravedad, sobrecarga de sal, y fármacos como las aminas simpaticomiméticas, los inhibidores de la monoamino oxidasa y los betabloqueantes.

Para más detalles, véase Daroff RB, Carlson RB: Síncope, desvanecimiento, mareo y vértigo, cap. 20, en Harrison PMI 16.^a

39

MAREO Y VÉRTIGO

Los pacientes utilizan el término *mareo* para describir varias sensaciones cefálicas anormales o una inseguridad en la marcha. Con una historia clínica detallada, los síntomas del paciente pueden encasillarse en un grupo más concreto de trastornos neurológicos, entre los cuales el desmayo y el vértigo son los más importantes.

Desmayo

Suele ser descrito como una sensación de mareo o vahído seguido de visión borrosa y de oscilación o tambaleo postural. Es un síntoma que indica un aporte in-

suficiente de sangre, oxígeno o, rara vez, de glucosa al cerebro. Puede aparecer precediendo a un cuadro sincopal de cualquier etiología (cap. 38), así como durante la hiperventilación o la hipoglucemía. El mareo también puede aparecer bajo la forma de un aura antes de una convulsión. Los mareos crónicos son una manifestación somática frecuente en los pacientes que padecen depresión. Los ancianos con múltiples déficit sensoriales y sensitivos, tal como la alteración de la sensibilidad en los pies y las dificultades de visión, sufren a menudo mareo y sensación de vértigo sin un vértigo verdadero (mareo por déficit sensoriales múltiples).

Vértigo

Sensación ilusoria de movimiento, casi siempre con sensación de giro. El vértigo se suele deber a un trastorno del sistema vestibular; también pueden contribuir a él las alteraciones de los sistemas visual y somatosensorio. Aparece acompañado a menudo por náuseas, inestabilidad postural y ataxia de la marcha, y puede ser inducido o exacerbado por los movimientos de la cabeza. El *vértigo fisiológico* se debe a un movimiento desacostumbrado de la cabeza (p. ej., en el mareo del viaje por mar) o a un desequilibrio visual-propioceptivo-vestibular (como el vértigo de las alturas y el vértigo visual). El auténtico vértigo casi nunca aparece en el estado presincopal.

El *vértigo patológico* puede deberse a lesiones periféricas (del laberinto o del VIII par) o del SNC. La distinción entre las causas periféricas y centrales es el primer paso fundamental para el diagnóstico (cuadro 39-1).

Vértigo periférico Generalmente intenso, y acompañado de náuseas y vómitos. Puede haber tinnitus, sensación de ocupación en el oído o pérdida de audición. El paciente puede estar pálido y sudoroso. Casi siempre existe un nistagmo en sacudidas característico. El nistagmo no cambia de dirección al cambiar

Cuadro 39-1

Diferencias entre el vértigo periférico y el central

Signo o síntoma	Periférico (laberinto)	Central (tronco del encéfalo o cerebelo)
Dirección del nistagmo asociado	Unidireccional; fase rápida opuesta a la lesión ^a	Bidireccional o unidireccional
Nistagmo horizontal sin componente de torsión	Poco frecuente	Frecuente
Nistagmo vertical u horizontal	Nunca	A veces sí
Fijación visual	Inhibe el nistagmo y el vértigo	Ausencia de inhibición
Intensidad del vértigo	Importante	A menudo leve
Dirección del giro	Hacia la fase rápida	Variable
Dirección de la caída	Hacia la fase lenta	Variable
Duración de los síntomas	Finita (minutos, días, semanas) pero recidivante	Puede ser crónico
Tinnitus (acúfenos), sordera o ambos	Con frecuencia	Habitualmente ausentes
Alteraciones centrales asociadas	Ninguna	Muy frecuentes
Causas habituales	Infección (laberintitis), enfermedad de Ménière, neuronitis, isquemia, traumatismo, tóxicos	Vasculares, desmielinizantes, neoplasias

^a En la enfermedad de Ménière, la dirección de la fase rápida es variable.

Cuadro 39-2**Vértigo postural paroxístico benigno (BPPV)
y vértigo postural central**

Características	BPPV	Central
Latencia ^a	30-40 s	Ninguna: vértigo y nistagmo inmediatos
Fatigabilidad ^b	Sí	No
Habituación ^c	Sí	No
Intensidad del vértigo	Notable	Ligera
Reproducibilidad ^d	Variable	Buena

^a Tiempo que transcurre entre que se alcanza la posición de la cabeza y aparecen los síntomas.

^b Desaparición de los síntomas con el mantenimiento de la postura desencadenante.

^c Disminución de los síntomas con pruebas repetidas.

^d Probabilidad de que se produzcan los síntomas en la exploración.

la dirección de la mirada, es horizontal, tiene además un componente de torsión y su fase rápida se dirige hacia el oído del lado normal. Se inhibe al fijar la vista. Los pacientes tienen una sensación de giro en la misma dirección que el componente lento del nistagmo, y se caen o se equivocan al señalar hacia ese lado. No hay otras alteraciones neurológicas.

La *disfunción laberíntica unilateral aguda* puede deberse a infección, traumatismo o isquemia. A menudo no se descubre la causa, y para de scribir el suceso se emplea el término inespecífico de *laberintitis aguda* (o *neuronitis vestibular*). Los ataques suelen ser de corta duración y dejan al paciente con vértigo posicional ligero durante unos días; puede haber episodios repetidos. La *disfunción laberíntica bilateral aguda* se suele deber a efectos tóxicos de medicamentos (antibióticos aminoglucósidos) o del alcohol. La *disfunción laberíntica recurrente* con signos de disfunción coclear suele obedecer a una enfermedad de Ménière (vértigo recidivante acompañado de tinnitus y sordera). El *vértigo postural paroxístico benigno* (BPPV) del canal semicircular posterior es especialmente frecuente; el patrón de su nistagmo es característico (cuadro 39-2). El BPPV puede ser postraumático, pero en la mayor parte de los casos es idiopático; en general remite de forma espontánea al cabo de semanas o meses. Los *schwannomas* del octavo par (neurinoma del acústico) se suelen presentar con pérdida de audición y tinnitus, acompañados a veces por debilidad de la musculatura facial y pérdida de sensibilidad en la cara, al afectar a los nervios craneales VII y V. En los pacientes con vértigo crónico y que incapacita, que se acompaña de agorafobia, de una exploración neurológica normal y en los que no existe nistagmo, debe sospecharse el *vértigo psicogénico*.

Vértigo central Se identifica porque lo acompañan signos de alteración del tronco del encéfalo o del cerebelo, como disartria, diplopía, parestesias, cefalea, debilidad o ataxia de las extremidades. El nistagmo puede ser de cualquier forma, es decir, vertical o multidireccional, aunque suele ser horizontal sin componente de torsión. El nistagmo central no se inhibe con la fijación de la mirada. El vértigo central puede ser crónico, leve, y es menos frecuente que se acompañe de tinnitus o hipoacusia. Suele ser un signo de alteración del tronco del encéfalo y la causa puede ser una enfermedad desmielinizante, vascular o una neoplasia. Es raro que sea la manifestación de una epilepsia del lóbulo temporal.

Estudio del paciente

Es frecuente que el paciente «mareado» necesite ser explorado con pruebas de provocación capaces de reproducir los síntomas. La maniobra de Valsalva, la hiperventilación o los cambios posturales pueden reproducir el mareo. La rotación rápida del paciente en una silla giratoria puede reproducir el vértigo. El vértigo postural benigno se diagnostica colocando la cabeza vuelta del paciente en de-

Cuadro 39-3**Tratamiento del vértigo**

Agente ^a	Dosis ^b
Antihistamínicos	
Meclizina	25-50 mg, tres veces/día
Dimenhidrinato	50 mg, 1-2 veces/día
Prometazina ^c	25-50 mg en supositorio o IM
Benzodiazepinas	
Diazepam	2.5 mg, 1-3 veces/día
Clonazepam	0.25 mg, 1-3 veces/día
Fenotiacinas	
Proclorperazina ^c	5 mg IM o supositorio de 25 mg
Anticolinérgicos^d	
Escopolamina transdérmica	Parche
Simpaticomiméticos	
Efedrina	25 mg/día
Preparaciones de combinación^d	
Efedrina y prometazina	25 mg/día de cada uno de ellos
Fisioterapia	
Maniobras de reposición ^e	
Rehabilitación vestibular ^f	
Otros	
Diuréticos o dieta con contenido bajo en sal (1 g/día) ^g	
Fármacos antimigrana ^h	
Cirugía en el oído interno ⁱ	
Glucocorticoides ^c	

^a Todos los fármacos señalados han sido aprobados por la U.S. Food and Drug Administration, aunque en la mayor parte de los casos no para el tratamiento del vértigo.

^b Generalmente por vía oral (a menos que se señale otra cosa) como dosis inicial en el adulto; la dosis de mantenimiento se puede alcanzar mediante un incremento gradual.

^c Sólo en el vértigo agudo.

^d Sólo en la cinetosis.

^e En el vértigo posicional paroxístico benigno.

^f En cuadros de vértigo distintos de la enfermedad de Ménière y del vértigo posicional.

^g En la enfermedad de Ménière.

^h En el vértigo asociado a la migraña (véase cap. 34 sobre los fármacos profilácticos frente a la migraña).

ⁱ En la fistula perilynáfica y en los casos de enfermedad de Ménière refractaria.

cúbito, en extensión sobre el borde de la cama, a fin de provocar el vértigo y el nistagmo característico. Si se sospecha una causa del nervio vestibular o central del vértigo (p. ej., que el paciente no presenta signos de vértigo periférico o tiene otras alteraciones neurológicas), está indicada una investigación urgente de las causas centrales del vértigo, es decir, una MRI de la fosa posterior y posiblemente la electronistagmografía, exploración de los potenciales provocados o angiografía vertebrobasilar. Las pruebas de la función vestibular, incluyendo la electronistagmografía (con calor), pueden ser útiles para diferenciar las etiologías centrales y periféricas.

Rx TRATAMIENTO

El tratamiento del vértigo agudo consiste en reposo en cama y fármacos inhibidores de la función vestibular (cuadro 39-3). Si el vértigo persiste durante más de unos días, se prescribe la deambulación con el fin de estimular los mecanismos compensadores centrales. El BPPV puede responder a ejercicios pos-

turales específicos como el procedimiento de Epley (www.charite.de/ch/neuro/vertigo.html). La enfermedad de Ménière puede responder a una dieta hiposódica (1 g/día) o a un diurético.

Para más detalles, véase Daroff RB, Carlson MD: Síncope, desvanecimiento, mareo y vértigo, cap. 20, en Harrison PMI 16.^a

40

PÉRDIDA AGUDA DE LA VISIÓN Y DIPLOPIA

Valoración clínica

En la valoración inicial es fundamental medir de forma precisa la agudeza visual de cada ojo. Posteriormente se deben explorar las pupilas, los movimientos y el alineamiento ocular, así como los campos visuales. La exploración con la lámpara de hendidura puede descartar infecciones de la córnea, traumatismo, glaucoma, uveítis y cataratas. La visión de la retina y de la papila óptica con el oftalmoscopio suele requerir la dilatación de la pupila con tropicamida al 1 % y fenilefrina al 2.5 %; el riesgo de provocar un ataque de glaucoma de ángulo cerrado es pequeño.

La campimetría mediante confrontación permite la localización de la lesión en la vía óptica (fig. 40-1); puede ser necesaria una prueba más precisa utilizando un campímetro. El objetivo es conocer si la lesión es anterior al quiasma, quiasmática o retroquiasmática. La causa de un escotoma unilateral es una lesión en la vía anterior que afecta al nervio óptico o al globo ocular; la exploración de las pupilas con destellos alternando de uno a otro ojo puede descubrir una alteración pupilar aferente. La historia y la exploración suelen ser suficientes para el diagnóstico. Si existe hemianopsia bitemporal, la lesión se localiza en el quiasma óptico (p. ej., adenoma hipofisario, meningioma). La pérdida de visión en campos visuales homónimos define las lesiones retroquiasmáticas, que pueden estar localizadas en las cintillas ópticas, cuerpo geniculado lateral, radiaciones ópticas o en la corteza visual (p. ej., accidente vascular cerebral, tumor, absceso). En todo paciente con hemianopsia homónima o bitemporal se deben hacer estudios de neuroimagen.

Pérdida de visión aguda o transitoria

La amaurosis fugaz o ceguera monocular transitoria se suele deber a embolia en la arteria de la retina o a estenosis importante de la arteria carótida homolateral. La oclusión prolongada de la arteria central de la retina origina un tipo de fondo de ojo característico con la retina infartada, blanquecina y una mancha roja cereza en la fóvea. En todo paciente con compromiso de la circulación de la retina se debe descartar con rapidez factores de riesgo de ictus (p. ej., arterioesclerosis carotídea, cardiopatía, fibrilación auricular).

La insuficiencia vertebrobasilar o una embolia se puede confundir con la amaurosis fugaz, porque muchos pacientes, de forma equivocada, localizan sus síntomas en el ojo izquierdo o derecho, sin darse cuenta que en realidad están ocurriendo en el hemicampo visual derecho o izquierdo de ambos ojos. La in-

VÍAS VISUALES ANTERIORES (NERVIO ÓPTICO O RETINA)

	Escotoma central	(Neuritis óptica: degeneración macular)
	Escotoma arqueado	(AION, glaucoma, oclusión de rama de la vena o arteria de la retina)
	Defecto del campo superior	(AION; oclusión de la rama de la vena; neuritis óptica)
	Escotoma cecocentral	(Neuritis óptica; neuropatía óptica tóxica, nutricional o hereditaria)
	Estrechamiento generalizado	(Edema de papila, retinitis pigmentaria)

QUIASMA ÓPTICO

Izdo. Dcho.

	Hemianopsia bitemporal	(Compresión del quiasma óptico por tumor hipofisario o meningioma)
--	------------------------	--

VÍAS VISUALES POSTERIORES

	Hemianopsia homónima derecha	(Lesión en la vía óptica, cuerpo geniculado lateral, radiaciones ópticas o corteza visual izquierdos)
	Cuadrantanopsia homónima superior derecha	(Lesión de las radiaciones ópticas del lóbulo temporal izquierdo)
	Conservación de la visión macular	(Lesiones bilaterales de la corteza visual)

FIGURA 40-1 Defectos del campo visual causados por lesiones situadas en las vías visuales anteriores, quiasmáticas o posteriores.

terrupción del flujo sanguíneo a la corteza visual ocasiona un oscurecimiento agudo de la visión, y a veces se acompaña de fotopsias u otros síntomas que pueden simular una *migrana*. La historia puede ser la única guía para hacer un diagnóstico correcto. Se debe interrogar a los pacientes sobre las características precisas y la duración de la pérdida de visión, y sobre otros síntomas neurológicos como diplopía, vértigo, entumecimiento o debilidad, que pueden ayudar a diferenciar si la alteración está situada en la circulación cerebral anterior o posterior.

La *hipertensión maligna* puede causar pérdida de visión por exudados, hemorragias, exudados algodonosos (infartos focales en la capa de fibras nerviosas de la retina) y edema de papila. En la *oclusión de la vena central de la retina* o de sus ramas, el fondo de ojo aparece con venas dilatadas y hemorragias extensas en la retina. La *degeneración macular senil* se caracteriza por drusen grandes, cicatrices en el epitelio pigmentario, y salida de sangre o líquido desde las membranas neovasculares formadas por debajo de la retina que puede producir una pérdida repentina de la visión central. Las fotopsias y la aparición de «cuerpos flotantes» en la visión pueden significar un *desprendimiento del vítreo* reciente. La separación del vítreo de la retina es frecuente en los ancianos. No tiene significado patológico a menos que produzca una tracción tan grande que ocasione un desprendimiento de retina. En personas diabéticas se puede producir *hemorragia del vítreo* debido a la neovascularización de la retina.

El *edema de papila* es un edema bilateral de la papila óptica consecuencia del aumento de la presión intracranal. Es frecuente que haya una disminución transitoria (oscurecimiento) de la visión, pero la agudeza visual no se afecta salvo que el edema de papila sea grave, de larga evolución, o cuando se asocian exudados o hemorragias en la mácula. Se deben realizar pruebas de neuroimagen para excluir una masa intracranal. Si son negativas, hay que hacer una puncción lumbar para confirmar la elevación de la presión intracranal. El *pseudotumor cerebral* (hipertensión intracranal idiopática) es un diagnóstico de exclusión. La mayor parte de los pacientes son jóvenes, mujeres y obesos; en algunos se encuentra una trombosis oculta de los senos venosos cerebrales. El tratamiento consiste en perder peso, acetazolamida y punciones lumbaras repetidas; algunos pacientes requieren una derivación lumboperitoneal o una fenestración de la vaina del nervio óptico. La *neuritis óptica* es una causa frecuente de tumefacción unilateral de la papila óptica y de pérdida de visión, aunque rara vez afecta a los dos ojos. Si la localización de la inflamación es retrobulbar, el fondo del ojo será normal en el examen inicial. El paciente suele ser una mujer de 15 a 45 años de edad, que refiere dolor al mover el ojo. Los glucocorticoides en forma de metilprednisolona intravenosa (1 g al día durante 3 días) seguida de prednisona oral (1 mg/kg al día durante 11 días) pueden acelerar la recuperación en los pacientes muy afectados. Si la MRI muestra múltiples placas de desmielinización, se debe valorar el tratamiento como es clorosis múltiple. La *neuropatía óptica isquémica anterior* (AION) es un infarto de la cabeza del nervio óptico debido a perfusión inadecuada a través de las arterias ciliares posteriores. Estos pacientes tienen una pérdida de visión brusca, a menudo en el momento del despertar, y una tumefacción indolora de la papila óptica. Es importante diferenciar entre la AION sin arteritis (idiopática) y la AION por arteritis. La causa de esta última es la *arteritis de la temporal* y obliga a iniciar tratamiento con esteroides de forma urgente. En todo paciente anciano con tumefacción aguda de la papila óptica o con síntomas sugerentes de polimialgia reumática se debe solicitar una ESR.

Diplopía

Si el paciente tiene diplopía mientras se le examina, se suele descubrir una alteración de los movimientos oculares en la exploración. Sin embargo, si el ángulo de separación entre las dos imágenes es pequeño, esta alteración puede ser sutil y difícil de detectar. En este caso, el test de oclusión es útil. Mientras el paciente fija la mirada en un punto lejano, se cubre un ojo y se observa si el otro ojo tiene un movimiento de compensación para recuperar la fijación. Si no ocurre, la maniobra se repite sobre el otro ojo. En los pacientes con diplopía auténtica, esta prueba debe mostrar la falta de alineación ocular, sobre todo si la cabeza del paciente está girada o ladeada hacia la posición en la que aumentan los síntomas.

Cuadro 40-1**Causas frecuentes de diplopía**

Ictus en el tronco del encéfalo (desviación oblicua, parálisis fascicular o nuclear)
 Infarto microvascular (parálisis de los nervios III, IV, VI)
 Tumor (en el tronco del encéfalo, seno cavernoso, hendidura orbitaria superior, órbita)
 Esclerosis múltiple (oftalmoplejía internuclear, parálisis de los nervios oculomotores)
 Aneurisma (III par)
 Aumento de la presión intracranial (VI par)
 Inflamación posviral
 Meningitis (bacteriana, micótica, granulomatosa, neoplasia)
 Fístula o trombosis del seno cavernoso
 Herpes zóster
 Síndrome de Tolosa-Hunt
 Síndrome de Wernicke-Korsakoff
 Botulismo
 Miastenia grave
 Síndrome de Guillain-Barré o síndrome de Fisher
 Enfermedad de Graves
 Pseudotumor orbitario
 Miosis orbitaria
 Traumatismo
 Celulitis orbitaria

Las causas más frecuentes de diplopía se resumen en el cuadro 40-1. En la parálisis aislada de los nervios oculomotores los hallazgos en la exploración física son:

- III par: ptosis y desviación del ojo hacia abajo y afuera, causando diplopía vertical y horizontal. Una pupila dilatada sugiere una compresión directa del tercer par; cuando sucede, se debe descartar de forma urgente la posibilidad de un aneurisma de la comunicante posterior.
- IV par: diplopía vertical con ciclotorsión; el ojo afectado está ligeramente elevado y en la aducción existe una limitación del movimiento hacia abajo. El paciente puede tener una inclinación compensadora de la cabeza hacia el lado contrario (p. ej., lateralización hacia la izquierda en la parálisis del cuarto par derecho).
- VI par: diplopía horizontal con ejes oculares cruzados; no se puede abducir el ojo afectado.

Las parálisis aisladas de los nervios oculomotores suelen producirse en pacientes con hipertensión o diabetes. Generalmente se resuelven espontáneamente en varios meses. La simultaneidad de varias parálisis oculomotoras, u oftalmoplejía difusa, sugiere la posibilidad de que se trate de una miastenia grave. En esta enfermedad, las pupilas están siempre normales. Puede faltar la debilidad generalizada. Otras diplopías que no se pueden explicar por una parálisis aislada de los nervios oculomotores pueden ser por: meningitis micótica o granulomatosa, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Fisher o síndrome de Tolosa-Hunt.

Para más detalles, véase Horton JC: Trastornos oculares, cap. 25, en Harrison PMI 16.^a.

41

PARÁLISIS Y TRASTORNOS DE LOS MOVIMIENTOS

PARÁLISIS O PARESIAS

CONSIDERACIONES GENERALES La pérdida de fuerza o del control de los músculos voluntarios suelen describirla los pacientes como «debilidad» o como alguna dificultad que puede interpretarse como una torpeza o «pérdida de destreza». El estudio diagnóstico de estos problemas comienza ante todo por averiguar la porción del sistema nervioso que está afectada. Es importante distinguir la debilidad procedente de las lesiones de las neuronas motrices superiores (es decir, de las situadas en la corteza cerebral y de sus axones que descienden por la sustancia blanca subcortical, la cápsula interna y el tronco del encéfalo hasta la médula espinal), de la que se deben a lesiones de la unidad motora (es decir, las motoneuronas inferiores situadas en las astas anteriores de la médula espinal y sus axones que salen por las raíces espinales y los nervios periféricos, hasta llegar a la unión neuromuscular y el músculo esquelético). En general:

- *Fallo funcional de la neurona motora superior*: aumento del tono muscular (espasticidad), exaltación de los reflejos tendinosos profundos y signo de Babinski.
- *Fallo funcional de la neurona motora inferior*: disminución del tono muscular, reflejos atenuados y atrofia muscular.

En el cuadro 41-1 aparecen los patrones asociados según las lesiones de las diferentes partes del sistema nervioso. El cuadro 41-2 recoge las causas más frecuentes de debilidad según la localización primaria de la patología.

EVALUACIÓN La historia debe centrarse en el ritmo de aparición de la debilidad, en la existencia de trastornos sensitivos y de otros síntomas neurológicos, en el consumo de medicamentos, los procesos médicos predisponentes y los antecedentes familiares. La exploración física debe ocuparse especialmente de localizar el trastorno por medio de criterios como los descritos anteriormente y los que se citan en el cuadro 41-1. La figura 41-1 muestra un algoritmo para el estudio inicial de un paciente con debilidad.

TRASTORNOS DE LOS MOVIMIENTOS

Los trastornos de los movimientos suelen dividirse en formas ajenéticas rígidas, en las que existe rigidez muscular y lentitud de los movimientos, y en formas hipercinéticas, en las que existen movimientos involuntarios. En ambos casos, la conservación de la fuerza muscular es la regla. La mayoría de los trastornos de los movimientos derivan del fallo funcional de los circuitos de los ganglios basales, y pueden aparecer prácticamente por cualquier mecanismo patogénico. Lo más frecuente es que su origen resida en enfermedades degenerativas (hereditarias e «idiopáticas»), en efectos farmacológicos, en fallos funcionales de sistemas orgánicos, infecciones del SNC y en isquemia. A continuación se resumen los aspectos clínicos de los principales grupos de trastornos de los movimientos.

BRADICINESIA Incapacidad para iniciar cambios motores o para realizar los movimientos voluntarios de la vida diaria con rapidez y facilidad. Los movimientos son lentos y los actos motores automáticos, como bucear mientras se camina y parpadear, escasos. Suele deberse a una enfermedad de Parkinson.

TEMBLOR Oscilación rítmica de una parte del cuerpo alrededor de un punto fijo; suele afectar a los segmentos distales de los miembros y menos frecuentemente a la cabeza, la lengua y la mandíbula. Puede clasificarse según su amplitud y su relación con la postura. Los tipos más frecuentes son un temblor

Cuadro 41-1**Datos clínicos distintivos de la debilidad motora causada por lesiones de diversa localización en el sistema nervioso**

Sitio de la lesión	Tipo de debilidad motora	Signos asociados
NEURONA MOTORA SUPERIOR		
Corteza cerebral	Hemiparesia (de predominio en cara y brazo, o en la pierna)	Hemianestesia, convulsiones, hemianopsia o cuadrantanopsia, homónimas, afasia, apraxias, sobre todo de la mirada
Cápsula interna	Hemiparesia (pudiendo afectar por igual a cara, brazo y pierna)	Déficit hemisensorial, hemianopsia o cuadrantanopsia homónimas
Tronco del encéfalo	Hemiparesia (brazo y pierna; la cara puede no estar afectada en absoluto)	Vértigo, náuseas y vómitos, ataxia y disartria, trastornos de los movimientos oculares y de los nervios craneales, alteración del nivel de conciencia, síndrome de Horner
Médula espinal	Tetraparesia en lesiones desde mitad del cuello hacia arriba Paraparesia en lesiones desde la mitad del cuello hacia abajo y de la región dorsal Hemiparesia por debajo del nivel de la lesión (síndrome de Brown-Séquard)	Hay un nivel sensitivo, trastornos de esfínteres Pérdida contralateral de la sensibilidad dolorosa y térmica por debajo del nivel de la lesión
UNIDAD MOTORA		
Motoneurona espinal	Debilidad difusa, puede afectar al control del habla y de la deglución	Fasciculaciones y atrofia muscular sin pérdida de la sensibilidad dolorosa y térmica
Raíz espinal	Debilidad motora de distribución radicular	Pérdida de la sensibilidad en el dermatoma; frecuente dolor radicular en lesiones compresivas
Nervio periférico Polineuropatía	Debilidad distal, más intensa generalmente en los pies que en las manos; habitualmente simétrica	Pérdida distal de la sensibilidad, generalmente mayor en los pies que en las manos
Mononeuropatía	Debilidad en territorio de un solo nervio	Pérdida de sensibilidad en territorio de un solo nervio
Unión neuromuscular	Debilidad por fatiga muscular generalmente con afectación ocular, produciendo diplopía y ptosis palpebral	No hay pérdida de sensibilidad; no hay alteraciones de reflejos
Músculo	Debilidad proximal	No hay pérdida de sensibilidad; reflejos atenuados sólo en casos graves; puede haber dolor muscular

Cuadro 41-2**Causas frecuentes de debilidad motora****NEURONA MOTORA SUPERIOR**

Corteza: isquemia; hemorragia; masas intrínsecas (cáncer primario o metástasis, absceso); masas extrínsecas (hematoma subdural); procesos degenerativos (esclerosis lateral amiotrófica)

Sustancia blanca subcortical/cápsula interna: isquemia; hemorragia; masas intrínsecas (cáncer primario o metástasis, absceso); causas inmunitarias (esclerosis múltiple); infecciosas (leucoencefalopatía multifocal progresiva)

Tronco del encéfalo: isquemia; causas inmunitarias (esclerosis múltiple)

Médula espinal: compresión extrínseca (espondilosis cervical, cáncer metástasis, absceso epidural); causas inmunitarias (esclerosis múltiple, mielitis transversa); infecciosas (mielopatía asociada al SIDA, mielopatía asociada al HTLV-1, tabes dorsal), carencias nutricionales (degeneración combinada subaguda)

UNIDAD MOTORA

Motoneurona espinal: procesos degenerativos (esclerosis lateral amiotrófica); infecciosos (poliomielitis)

Raíces espinales: compresión (discopatías degenerativas); causas inmunitarias (síndrome de Guillain-Barré); infecciones (polirradiculopatía asociada al SIDA, enfermedad de Lyme)

Nervios periféricos: procesos metabólicos (diabetes mellitus, hiperozemia, porfiria); tóxicos (etanol, metales pesados, muchos fármacos, difteria); carencias nutricionales (déficit de B₁₂); procesos inflamatorios (poliarteritis nudosa); hereditarios (Charcot-Marie-Tooth); inmunitarios (paraneoplásicos, paraproteinemias); infecciosos (polineuropatías asociadas al SIDA y mononeuritis múltiples); compresión (atrappamiento)

Unión neuromuscular: causas inmunitarias (miastenia grave) y tóxicas (botulismo, aminoglucósidos)

Músculo: procesos inflamatorios (polimiositis, miositis por cuerpos de inclusión); degenerativos (distrofias musculares); tóxicos (glucocorticoides, etanol, AZT); infecciosos (triquinosis); metabólicos (hipotiroidismo, parálisis periódicas); congénitos (enfermedad de los núcleos centrales)

amplio en reposo, de 4-5 oscilaciones/s, que suele ser un signo de la enfermedad de Parkinson; y un temblor postural fino, de 8-10 oscilaciones/s, que puede ser una exacerbación del temblor fisiológico normal, o indicar un temblor esencial familiar. Este último mejora con el propranolol o la primidona. El temblor de intención, más pronunciado durante el movimiento voluntario hacia un objetivo, se observa en enfermedades de la vía cerebelosa.

ASTERIXIS Breves interrupciones arrítmicas de las contracciones musculares voluntarias sostenidas, que suelen observarse como una breve caída de las muñecas cuando el paciente las mantiene en dorsiflexión y en los brazos extendidos. Este «aleteo hepático» puede verse en cualquier encefalopatía difusa relacionada con intoxicaciones farmacológicas, insuficiencias de órganos y aparatos, o infecciones del SNC. El tratamiento es la corrección del proceso subyacente.

MIOCLONO Son breves contracciones o sacudidas musculares arrítmicas. Al igual que la asterixis, suelen indicar una encefalopatía difusa; a veces se ven después de una parada cardíaca, en donde la hipoxia cerebral difusa puede dar lugar a una miocltonía multifocal. Puede resultar eficaz el tratamiento con clonazepam, valproato o baclofeno.

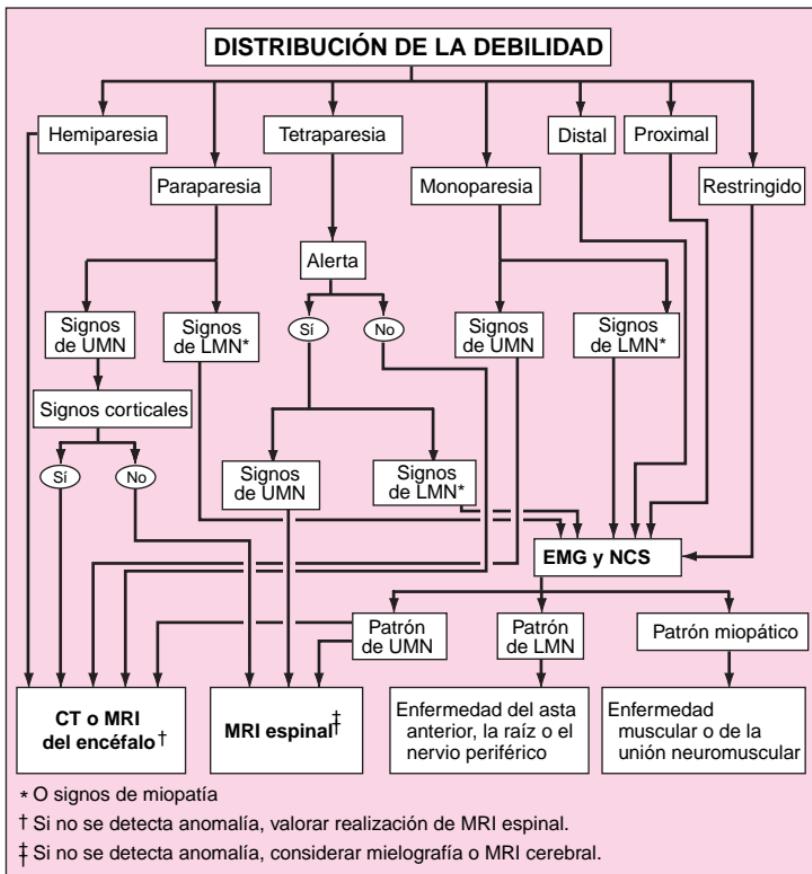


FIGURA 41-1 Algoritmo de evaluación inicial del paciente con debilidad muscular. CT, tomografía computarizada; EMG, electromiografía; LMN, neurona motora inferior; MRI, resonancia magnética; NCS, estudios de velocidad de conducción; UMN, neurona motora superior.

DISTONÍA Posturas involuntarias sostenidas o posturas que cambian lentamente. Suelen adaptarse posturas extravagantes con extensiones forzadas y contorsiones alrededor de determinadas articulaciones. Las distonías pueden ser generalizadas o locales (p. ej., torticolis espasmódico, blefarospasmo). Se ha obtenido una mejoría sintomática con dosis elevadas de anticolinérgicos, benzodiacepinas, baclofeno y anticonvulsivos. Las inyecciones locales de toxina botulínica son eficaces en algunas distonías focales.

COREOATETOSIS Mezcla de corea (movimientos espasmódicos rápidos) y de atetosis (movimientos de contorsión lento). Suelen coexistir ambas, aunque predominan unos u otros. Los movimientos coreicos predominan en la corea reumática (de Sydenham) y en la enfermedad de Huntington. La atetosis es intensa en algunas formas de parálisis cerebral. El consumo prolongado de neurolépticos puede producir una discinesia tardía, en la que los movimientos coreoatetósicos suelen estar limitados a las regiones bucal, lingual y mandibular. Aunque a menudo resultan ineficaces, los tratamientos para suprimir los movimientos coreoatetósicos comprenden las benzodiacepinas, la reserpina, y los neurolépticos en dosis bajas.

TICS Movimientos estereotipados, desprovistos de finalidad, como el parpadeo ocular, olfateo nasal y carraspeo de garganta. El síndrome de Gilles de la Tourette es un proceso raro que produce intensos y numerosos tics que pueden consistir en tics motores (especialmente sacudidas faciales, del cuello y los hombros), tics vocales (gruñidos, palabras) y «tics conductuales» (coprolalia, ecolalia). Se desconoce la causa. El tratamiento con haloperidol disminuye la frecuencia e intensidad de los tics.

Para más detalles, véase Olney RK: **Debilidad muscular, trastornos del movimiento e inestabilidad, cap. 21, en Harrison PMI 16.^a**.

42

AFASIAS Y TRASTORNOS RELACIONADOS

Las afasias son alteraciones de la comprensión o de la producción del lenguaje hablado o escrito. Pueden clasificarse según sus manifestaciones clínicas, la localización anatómica de la lesión subyacente, su etiología y los síntomas clínicos asociados (cuadro 42-1).

Afasia de Wernicke

Manifestaciones clínicas Aunque el lenguaje suena gramatical, melódico y sin esfuerzo («fluído»), a menudo es prácticamente incomprendible debido a errores en el uso de las palabras, su estructura, sus tiempos, y a la presencia de neologismos y parafasias («jerga»). La comprensión del lenguaje escrito y hablado está gravemente alterada, al igual que la lectura, la escritura y la repetición. El paciente no parece consciente de su déficit. Puede haber síntomas clínicos asociados de déficit sensitivo del lóbulo parietal y hemianopsia homónima. Las alteraciones motoras son raras.

Etiología Lesión en la región perisilviana posterior. Lo más frecuente, oclusión embólica de la rama inferior de la MCA dominante; menos frecuencia, hemorragia, tumor, encefalitis o absceso.

Afasia de Broca

Manifestaciones clínicas La producción verbal es escasa, lenta, trabajosa, aprosódica, mal articulada, telegráfica y generalmente disártica; el habla puede estar limitada a gruñidos o palabras aisladas. La denominación de las cosas y las repeticiones también están alterados. La mayoría de los pacientes presenta un deterioro importante de la escritura. La comprensión del lenguaje escrito y hablado está relativamente conservada. El paciente es consciente del déficit y está ostensiblemente frustrado por el mismo. En caso de lesiones extensas, se puede producir una profunda hemiparesia, con los ojos desviados hacia el lado de la lesión. Más a menudo, existen grados menores de debilidad facial y del brazo contralaterales. Casi nunca se encuentra déficit sensitivo, y los campos visuales están intactos. Es frecuente la apraxia bucolingual, y el paciente tiene dificultad para imitar movimientos con la lengua y los labios, o para realizarlos cuando se le ordena.

Cuadro 42-1**Signos clínicos de las afasias y cuadros similares**

	Comprensión	Repetición del lenguaje hablado	Mención de nombres	Fluidez
De Wernicke	Deficiente	Deficiente	Deficiente	Deficiente o mayor Disminuida
De Broca	Conservada (excepto reglas sintácticas)	Deficiente	Deficiente	Disminuida
Global	Deficiente	Deficiente	Deficiente	Disminuida
De conducción	Conservada	Deficiente	Deficiente	Conservada
Transcortical no fluida (motora)	Conservada	Conservado	Deficiente	Disminuida
Transcortical fluida (sensorial)	Deficiente	Conservado	Deficiente	Conservada
Aislamiento	Deficiente	Ecolalia	Deficiente	No hay habla con finalidad determinada
Anómica	Conservada	Conservada	Deficiente	Conservada, excepto pausas para escoger palabras
Sordera pura a palabras	Deficiente sólo en lenguaje hablado	Deficiente	Conservado	Conservada
Alexia pura	Deficiente sólo en la lectura	Conservada	Conservado	Conservada

Fuente: Mesulam M-M: cuadro 23-1 en Harrison PMI 16.^a

Etiología La lesión central afecta a la circunvolución frontal inferior dominante (área de Broca), aunque a menudo están afectadas áreas corticales y subcorticales a lo largo de la parte superior de la cisura de Silvio y la ínsula. Habitualmente causada por lesiones vasculares que afectan a la ramafrontal superior de la MCA; con menos frecuencia se debe a tumores, abscesos, metástasis, hematoma subdural o encefalitis.

Afasia global

Se alteran todos los aspectos del habla y del lenguaje. El paciente no es capaz de leer, escribir o repetir, y muestra una escasa comprensión del lenguaje hablado. Su producción verbal es mínima y sin fluidez. En general existe hemiplejía, déficit hemisensitivo y hemianopsia homónima. El síndrome representa la disfunción combinada de las áreas de Wernicke y Broca, generalmente por oclusión de la MCA que irriga el hemisferio dominante (con menos frecuencia hemorragia, traumatismo o tumor).

Afasia de conducción

La comprensión del habla y de la escritura están en gran medida intactas y la producción del lenguaje es fluida, aunque es frecuente la parafasia. La repetición está gravemente afectada. La lesión respeta las áreas de Wernicke y de Bro-

ca, pero las desconecta funcionalmente. La mayoría de los casos se debe a lesiones que afectan a la circunvolución supramarginal del lóbulo parietal dominante, el lóbulo temporal superior dominante o el fascículo longitudinal superior del cerebro.

Exploraciones complementarias en la afasia

La CT o la MRI suelen identificar la localización y la naturaleza de la lesión causal. La angiografía ayuda a definir con exactitud los síndromes vasculares específicos.



TRATAMIENTO

La logopedia puede ser útil en el tratamiento de ciertos tipos de afasia.

Para más detalles, véase Mesulam M-M: Afasia, pérdida de memoria y otros trastornos cerebrales focales, cap. 23, en Harrison PMI 16.^a

43

TRASTORNOS DEL SUEÑO

Los trastornos del sueño y de la vigilia figuran entre los problemas más frecuentes con los que se encuentran los clínicos. Más de la mitad de los adultos presenta al menos insomnio ocasional, y el 15 al 20 % sufre un trastorno crónico del sueño.

Estudio del paciente

Los pacientes se pueden quejar de cuatro tipos de problemas: 1) trastornos del inicio y mantenimiento del sueño (insomnio); 2) trastornos de somnolencia diurna excesiva, fatiga o cansancio; 3) fenómenos de conducta durante el propio sueño (sonambulismo, trastorno de conducta en el sueño REM, movimientos periódicos de las piernas, etc.); 4) trastornos del ritmo circadiano en relación con el cambio rápido de zona horaria (síndrome transoceánico), trabajo en turnos, síndrome de retraso de la fase del sueño. Una historia cuidadosa de los hábitos del sueño y la información procedente de la pareja (p. ej., ronquidos fuertes, dormirse conduciendo) son claves para el diagnóstico. Es útil un registro del sueño, el trabajo y el empleo de fármacos y drogas, realizado a diario durante al menos 2 semanas por el propio paciente. Cada día se deben anotar las horas de sueño y de trabajo, incluyendo las siestas y los despertares nocturnos, así como el consumo de fármacos, drogas y alcohol, incluyendo la cafeína y los hipnóticos. Es necesario un registro objetivo de laboratorio de sueño para evaluar la apnea del sueño, la narcolepsia, el trastorno de conducta en el sueño REM, los movimientos periódicos de las piernas y otros presuntos trastornos.

Insomnio

El insomnio, o la queja de sueño inadecuado, puede dividirse en dificultad para conciliar el sueño (*insomnio de conciliación*), despertares frecuentes o prolonga-

dos (*insomnio de mantenimiento*) o somnolencia persistente a pesar de una duración adecuada (*sueño no reparador*). Un insomnio que dura una o varias noches se denomina *insomnio transitorio* y típicamente se debe a situaciones de estrés o a un cambio del horario o el ambiente del sueño (p. ej., síndrome de cambio rápido de zona horaria, *jet lag*). El *insomnio de corta duración* dura entre unos días y 3 semanas; a menudo acompaña a un estrés más prolongado como la recuperación de una intervención quirúrgica o una enfermedad de corta duración. El *insomnio a largo plazo (crónico)* dura meses o años, y requiere un estudio para descartar causas subyacentes; es con frecuencia un fastidio con exacerbaciones y remisiones, con empeoramientos espontáneos o desencadenados por estímulos estresantes.

INSOMNIO EXTRÍNSECO El *insomnio transitorio de situación* puede ocurrir tras una variación en el ambiente del sueño (p. ej., en un hotel no familiar o una cama hospitalaria) o antes o después de un acontecimiento vital importante o situación que provoca ansiedad. El tratamiento es sintonático, con el empleo intermitente de hipnóticos y resolución del estrés de base. La *higiene del sueño inadecuada* se caracteriza por un patrón de conducta previo al sueño o un ambiente del dormitorio que no propicia el sueño. Es preferible evitar las actividades estresantes antes de acostarse, reservar el entorno del dormitorio para dormir y mantener un horario regular de levantarse, al empleo de hipnóticos.

INSOMNIO PSICOFISIOLÓGICO Los pacientes con este trastorno de conducta están preocupados por lo que perciben como una incapacidad de dormir adecuadamente por la noche. Se debe prestar una atención rigurosa a la higiene del sueño y a la corrección de conductas contraproducentes, excitantes, antes de acostarse. Las terapias conductuales son el tratamiento de elección.

DROGAS Y MEDICAMENTOS Probablemente la cafeína es la causa farmacológica más frecuente del insomnio. También el alcohol y la nicotina pueden interferir el sueño, a pesar de que muchos pacientes los emplean para relajarse y facilitar el sueño. Ciertos números de fármacos de dispensación con receta, como antidepresivos, simpaticomiméticos y glucocorticoides, pueden producir insomnio. Además, se puede producir un intenso insomnio de rebote por la supresión brusca de hipnóticos, en especial después de un uso de dosis altas de benzodiazepinas de semivida corta. Por esta razón, las dosis de hipnóticos deben ser bajas o moderadas, la duración total del tratamiento hipnótico se debe limitar a 2 ó 3 semanas, y se aconseja una reducción muy gradual de las dosis hasta la suspensión.

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO Los pacientes con *síndrome de las piernas inquietas* se quejan de una disestesia reptante en la profundidad de las pantorrillas o los pies que se acompaña de una necesidad irresistible de mover las extremidades afectadas; es típico que los síntomas empeoren por la noche. El tratamiento se realiza con fármacos dopaminérgicos (pramipexol, 0,25-1,0 mg al día, a las 20 horas, o ronipirol, 0,5 a 4,0 mg al día, a las 20 horas). El *trastorno de movimientos periódicos de las extremidades* consiste en extensiones estereotipadas del dedo gordo y dorsiflexión del pie, que se reproduce cada 20 a 40 s durante el sueño no REM. Este trastorno frecuente está presente en el 1 % de la población general; las opciones terapéuticas comprenden fármacos dopaminérgicos o benzodiazepinas.

OTROS TRASTORNOS NEUROLÓGICOS Diversos trastornos neurológicos alteran el sueño a través de mecanismos indirectos, nespecíficos (p. ej., dolor de cuello o de espalda) o por afectación de estructuras nerviosas centrales que participan en la génesis o el control del propio sueño. Trastornos frecuentes que se deben valorar son la *demenzia* de cualquier causa, la *epilepsia*, la *enfermedad de Parkinson* y la *migrana*.

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS Aproximadamente el 80 % de los pacientes con trastornos mentales se queja de problemas con el sueño. El diagnóstico de base puede ser depresión, manía, trastorno de ansiedad o esquizofrenia.

ENFERMEDADES MÉDICAS En el *asma*, la variación diaria de la resistencia de las vías respiratorias provoca un notable aumento de los síntomas asmáticos por la noche, especialmente durante el sueño. El tratamiento del asma con derivados de la teofilina, agonistas adrenérgicos o glucocorticoides puede alterar el sueño de forma independiente. Los glucocorticoides inhalados no alteran el sueño y proporcionan una alternativa útil a la vía oral. La *isquemia cardíaca* se acompaña también de trastorno del sueño; la propia isquemia puede ser el resultado de un aumento del tono simpático como consecuencia de una apnea del sueño. Los pacientes se pueden presentar con quejas de pesadillas o sueños vívidos. La *disnea paroxística nocturna* puede ocurrir también por isquemia cardíaca que desencadena una congestión pulmonar, exacerbada por el decúbito. Otras causas son: *enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, *hipertiroidismo*, *menopausia* y *reflujo gastroesofágico*.



TRATAMIENTO

Insomnio sin causa identificable El de insomnio primario es un diagnóstico de exclusión. El tratamiento se dirige hacia las terapias de modificación de conducta respecto a la ansiedad y el condicionamiento negativo, la farmacoterapia frente a los trastornos del estado de ánimo/ansiedad, la higiene del sueño adecuada y la administración intermitente de hipnóticos en las exacerbaciones del insomnio. La terapia cognoscitiva subraya el conocimiento de la naturaleza del sueño normal, del ritmo circadiano, de la fototerapia y de los objetos familiares que bloquean los pensamientos intensivos no deseados. La terapia de modificación de conducta conlleva la limitación del tiempo de permanencia en la cama, el establecimiento de horarios y el cuidado del entorno en el que tiene lugar el sueño. Puede ser eficaz el uso prudente de agonistas del receptor de las benzodiazepinas con semivida corta; las opciones son zaleplón (5-20 mg), zolpidem (5-10 mg) y triazolam (0.125-0.25 mg). Su uso se debe limitar a un máximo de 2-4 semanas en el insomnio agudo, o bien a su administración de manera intermitente en cuadros crónicos. En algunos pacientes pueden ser útiles los antidepresivos sedantes a dosis bajas (p. ej., trazodona 25-100 mg).

Hipersomnias (trastornos de somnolencia diurna excesiva)

Puede ser difícil diferenciar la somnolencia de las quejas subjectivas de cansancio. La cuantificación de la somnolencia diurna se puede realizar en un laboratorio de sueño empleando la prueba múltiple de latencia del sueño (MSLT), la medición repetida de la latencia del sueño durante el día en condiciones estandarizadas. Las causas frecuentes se resumen en el cuadro 43-1.

SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO La disfunción respiratoria durante el sueño es una causa frecuente de somnolencia diurna excesiva y de distorsión del sueño nocturno, que afecta a entre 2 y 5 millones de individuos en EE.UU. Los episodios pueden deberse a oclusión de la vía respiratoria (apnea del sueño obstructiva), ausencia de esfuerzo respiratorio (apnea del sueño central) o a una combinación de ambas (apnea del sueño mixta). La obstrucción se exacerbó por la obesidad, el decúbito supino, los sedantes (en especial el alcohol), la obstrucción nasal y el hipertiroidismo. La prevalencia es especialmente elevada en varones con sobrepeso y en ancianos, y a menudo no se diagnostica. El tratamiento consiste en la corrección de los factores mencionados, los dispositivos de presión positiva en las vías respiratorias, aparatos bucales, y a veces la cirugía (véase cap. 137).

Cuadro 43-1
Evaluación del paciente que se queja de somnolencia diurna excesiva

Datos de la anamnesis y la exploración física	Evaluación diagnóstica	Diagnóstico	Tratamiento
Obesidad, ronquidos, hipertensión	Polisomografía con monitorización respiratoria	Apnea obstructiva hipnóica	Presión positiva continua de vías respiratorias; cirugía otorrinolaringofaringoplastia (como sería uvulopalato-faringoplastia); dispositivos odontológicos; fármacos (como la propriptilina) o la reducción de peso Estimulantes (como el modafinil, el metilfenidato); antidepresivos que suprimen el sueño REM (como propriptilina); asesoramiento genético
Cataplejía, alucinaciones hipnagógicas, parálisis durante el sueño, antecedente familiar	Polisomografía con valoración múltiple de latencia hipnóica	Síndrome de narcolepsia-cataplejía	Tratamiento del trastorno predisponente, si es posible; agonistas de dopamina (como el pramipexol); benzodiazepinas (como el clonazepam)
Síndrome de «acatisia» (piernas inquietas), perturbaciones del sueño, un cuadro médico predisponente (como anemia o insuficiencia renal)	Polisomografía con monitorización EMG del tibial anterior en ambos lados	Movimientos periódicos de las extremidades con el sueño	Tratamiento del trastorno predisponente, cambios de terapéutica, o ambas medidas, de ser posible; terapia conductual; agonistas de receptores benzodiazepínicos, de acción breve (como el zolpidem)
Perturbaciones del sueño, cuadros médicos predisponentes (como asma), terapias clínicas predisponentes (como el uso de teofilina), o ambos elementos	Registro diario del sueño y la vigilia	Insomnio (consultese el texto)	

Nota: EMG = electromiograma; REM = movimientos oculares rápidos.
Fuente: Tomado de Czeisler CA y cols.: Harrison PMI 16.^a, cuadro 24-1.

Cuadro 43-2**Prevalencia de los síntomas en la narcolepsia**

Síntomas	Prevalencia, %
Somnolencia diurna excesiva	100
Sueño alterado	87
Cataplejía	76
Alucinaciones hipnagógicas	68
Parálisis del sueño	64
Problemas de memoria	50

Fuente: Modificado de TA Roth, L Merlotti en SA Burton y cols. (eds.), *Narcolepsy 3rd International Symposium: Selected Symposium Proceedings*, Chicago, Matrix Communications, 1989.

NARCOLEPSIA (Cuadro 43-2) La narcolepsia es un trastorno de somnolencia diurna excesiva e intrusión de fenómenos relacionados con el sueño REM en la vigilia (cataplejía, alucinaciones hipnagógicas y parálisis del sueño). La cataplejía, la pérdida brusca del tono muscular en los brazos, las piernas o la cara, se desencadena por estímulos emocionales, como la risa o la tristeza. La somnolencia diurna excesiva suele aparecer en la adolescencia, y los restantes fenómenos, de forma variable, en etapas posteriores de la vida. La prevalencia es de 1/4000. Se ha involucrado en la narcolepsia a las neuronas hipotalámicas que contienen orexina (hipocretina), un neuropéptido, y regulan el ciclo sueño/vigilia. Los estudios del sueño confirman una latencia del sueño diurna anormalmente corta y una transición rápida al sueño REM.

**TRATAMIENTO**

La somnolencia se trata con estimulantes como el metilfenidato (10 mg dos veces al día, 20 mg 4 veces al día); son alternativas la pemolina, la dextroanfetamina y la metanfetamina. Otras medidas útiles son un sueño nocturno adecuado y siestas cortas. La cataplejía, las alucinaciones hipnagógicas y las parálisis del sueño responden a los tricíclicos protriptilina (10-40 mg/día) y clomipramina (25-50 mg/día), y a la fluoxetina (10-20 mg/día), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

Trastornos del ritmo circadiano

El insomnio o la hipersomnia pueden aparecer en trastornos del horario del sueño, más que en la generación del mismo. Estas situaciones pueden ser: 1) orgánicas (a causa de un defecto en el marcapasos circadiano hipotálmico, o 2) ambientales: por una perturbación de los estímulos (ciclo luz/oscurezca). Son ejemplos de esto último el síndrome del cambio rápido de zona horaria y el trabajo en turnos. El *síndrome de retraso de la fase del sueño* se caracteriza por un retraso en la instauración del sueño y del despertar, estando conservada por lo demás la arquitectura del sueño. La fototerapia con luz brillante por la mañana o el tratamiento con melatonina al atardecer pueden beneficiar a estos pacientes. El *síndrome de adelanto de la fase del sueño*, desplaza el inicio del sueño a las primeras horas del atardecer con un despertar temprano. La fototerapia con luz brillante por la tarde puede beneficiar a estos pacientes.

Para más detalles, véase Czeisler CA, Winkleman JW, Richardson GS: *Trastornos del sueño, cap. 24, en Harrison PMI 16.^a*

44**DISNEA****Definición**

Percepción anormalmente desagradable de la respiración; su intensidad puede medirse averiguando la cantidad de esfuerzo físico necesario para producir dicha sensación. La disnea aparece cuando el trabajo respiratorio es excesivo.

Causas**CARDIOPATÍAS**

- La disnea se debe a un ↑ de la presión capilar pulmonar, a hipertensión auricular izquierda y, a veces, a fatiga de los músculos respiratorios. La capacidad vital y la distensibilidad pulmonar están ↓ y la resistencia de las vías respiratorias ↑.
- Comienza por una disnea de esfuerzo → ortopnea → disnea paroxística nocturna y disnea de reposo.
- El diagnóstico depende de reconocer el tipo de cardiopatía, p. ej., historia de infarto de miocardio, existencia de S₃, S₄, de soplos, cardiomegalia, ingurgitación yugular, hepatomegalia y edema periférico (cap. 126). A menudo resulta útil cuantificar de forma objetiva la función del ventrículo izquierdo (ecocardiografía, ventriculografía isotópica).

ENFERMEDAD OBSTRUCTIVA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS
(cap. 133)

- La obstrucción puede ocurrir a cualquier nivel, desde las vías respiratorias extratorácicas hasta la periferia del pulmón.
- La disnea aguda con dificultad para inspirar sugiere obstrucción de las vías superiores. La exploración física puede descubrir estridor inspiratorio y retracción de las fosas supraclaviculares.
- La disnea aguda intermitente con sibilancias respiratorias sugiere una obstrucción intratorácica reversible debida al asma.
- Una disnea de esfuerzo crónica y lentamente progresiva es característica del enfisema y de la insuficiencia cardíaca congestiva.
- Una tos crónica con expectoración es típica de la bronquitis crónica y de las bronquiectasias.

ENFERMEDADES DIFUSAS DEL PARÉNQUIMA PULMONAR
(cap. 136) Muchas enfermedades parenquimatosas pulmonares, desde la sarcoidosis hasta las neumoconiosis, pueden producir disnea. La disnea, al inicio de la enfermedad, suele ser de esfuerzo. En la exploración física estípica la taquipnea y estertores teleinspiratorios.

EMBOLIA PULMONAR (cap. 135) La disnea es el síntoma más habitual de la embolia pulmonar. En las embolias pulmonares recurrentes pueden aparecer episodios recortados y repetidos de disnea, pero otros describen una disnea lentamente progresiva sin empeoramientos bruscos; la taquipnea es frecuente.

ENFERMEDADES DE LA PARED TORÁCICA O DE LOS MÚSCULOS RESPIRATORIOS (cap. 137) La cifoescoliosis intensa puede producir disnea crónica, acompañada a menudo de cor pulmonale crónico. Las deformidades de la columna deben ser pronunciadas antes de que lleguen a comprometer la función respiratoria.

Los pacientes con parálisis diafragmática bilateral están normales cuando permanecen de pie, pero se quejan de ortopnea intensa y muestran movimientos respiratorios paradójicos anormales cuando están en decúbito.

Cuadro 44-1**Diferenciación entre la disnea cardíaca y respiratoria**

- *Historia detallada:* la disnea de las neumopatías suele ser, al principio, más paulatina que la disnea de las cardiopatías; el empeoramiento nocturno es frecuente en ambas.
- *Exploración:* suele haber signos evidentes de cardiopatía o de neumopatía. Puede no haberlos en reposo cuando sólo aparecen síntomas provocados por el esfuerzo.
- *Péptido natriurético cerebral:* Elevado en la disnea de origen cardíaco, pero no en la de origen pulmonar.
- *Pruebas de función respiratoria:* las enfermedades pulmonares rara vez producen disnea si no existe una reducción (<80 %) en las pruebas de función respiratoria, sea de carácter obstructivo (FEV_1 , FEV_1/FVC [volumen espirado máximo por segundo/capacidad vital]) o restrictivo (capacidad pulmonar total).
- *Rendimiento ventricular:* la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, en reposo o durante el ejercicio, suele estar disminuida en la disnea cardíaca.

Estudio del paciente

Consiga una descripción de la cantidad de esfuerzo físico necesario para producir la sensación de disnea y averigüe si varía en distintas condiciones.

- Si se sospecha obstrucción aguda de las vías respiratorias superiores, puede ser útil una placa lateral del cuello o una fibroscopia.
- En la obstrucción crónica de las vías respiratorias superiores, la curva respiratoria de flujo-volumen puede mostrar una amputación del flujo inspiratorio, sugiriendo una obstrucción extratorácica variable.
 - La disnea debida al enfisema se manifiesta por una disminución de la tasa de flujo inspiratorio (FEV_1) y a menudo por una reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DL_{CO}).
 - Los pacientes con disnea intermitente debida al asma pueden tener pruebas de función respiratoria normales si se realizan cuando están asintomáticos.
 - La disnea cardíaca suele comenzar como una dificultad respiratoria durante los esfuerzos intensos, con empeoramiento gradual (durante meses o años) hasta llegar a la disnea de reposo.
 - Los pacientes con disnea debida a ambos tipos de procesos, cardíacos y pulmonares, pueden quejarse de ortopnea. La disnea paroxística nocturna que despierta al paciente mientras duerme es característica de la insuficiencia cardíaca.
 - La disnea de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica tiene una evolución más paulatinamente que la disnea debida a una cardiopatía.
 - Las pruebas de función respiratoria deben realizarse cuando la etiología no está clara. Cuando el diagnóstico sigue siendo impreciso, suele ser útil realizar una ergometría respiratoria.
 - El tratamiento depende de la causa que se descubra.

En el cuadro 44-1 se resume la distinción entre la disnea de origen cardíaco y la de origen respiratorio.

Para más detalles, véase Ingram RH Jr., Braunwald E: *Disnea y edema pulmonar, cap. 29*, en Harrison PMI 16.^a

45**TOS Y HEMOPTISIS****TOS**

Producida por estimulación inflamatoria, mecánica, química o térmica de los receptores de la tos.

ETIOLOGÍA

- *Inflamatoria:* Edema e hipertermia de las vías aéreas y alvéolos como consecuencia de laringitis, traqueítis, bronquitis, bronquiolitis, neumonitis, absceso pulmonar.
- *Mecánica:* inhalación de partículas (polvo) o compresión de las vías aéreas (neoplasias pulmonares, cuerpos extraños, granulomas, broncoespasmo).
- *Química:* inhalación de gases irritantes, incluido el humo de los cigarrillos.
- *Térmica:* inhalación de aire frío o muy caliente.

Estudio del paciente

Diagnóstico (fig. 45-1). En la *anamnesis* se debe considerar:

- *Duración:* aguda o crónica.
- *Presencia de fiebre o sibilancias.*
- *Cantidad y características del esputo:* la variación de las características del esputo, el color o el volumen en un fumador con una «tos de fumador» hace necesaria una investigación.
- *Patrón temporal o estacional:* la tos estacional puede indicar «tos asmática».
- *Factores de riesgo de patología de base:* las exposiciones ambientales pueden sugerir asma ocupacional o enfermedad pulmonar intersticial.
- *Antecedentes médicos:* los antecedentes de neumonías recurrentes pueden indicar bronquiectasia, especialmente si se asocia a la producción de esputo purulento o abundante. Una variación en el carácter de una tos crónica del fumador suscita la sospecha de carcinoma broncogénico. La insuficiencia cardíaca congestiva crónica causa tos.
- *Fármacos:* ¿está el paciente con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina? Provocan tos crónica en el 5-20 %.

Una duración corta con fiebre asociada sugiere infección aguda viral o bacteriana. La tos persistente después de un cuadro viral sugiere tos postinflamatoria. El goteo nasal posterior es una causa frecuente de tos crónica. La tos nocturna puede indicar drenaje crónico de los senos paranasales o reflujo gastroesofágico.

La *exploración física* debe evaluar las vías aéreas superiores e inferiores y el parénquima pulmonar.

- La presencia de estridor sugiere obstrucción de vías respiratorias altas; las sibilancias apuntan a que la causa de la tos es el broncoespasmo.
- Los estertores mesoinspiratorios indican enfermedad de las vías aéreas (p. ej., bronquitis crónica).
- Aparecen estertores teleinspiratorios finos en la fibrosis intersticial y la insuficiencia cardíaca.
- La radiografía de tórax puede revelar neoplasia, infección, enfermedad intersticial, o la adenopatía hilar de la sarcoidosis.
- La tomografía computarizada de alta resolución puede resultar útil en la tos crónica no explicada.
- Las pruebas de función respiratoria pueden revelar obstrucción o restricción.

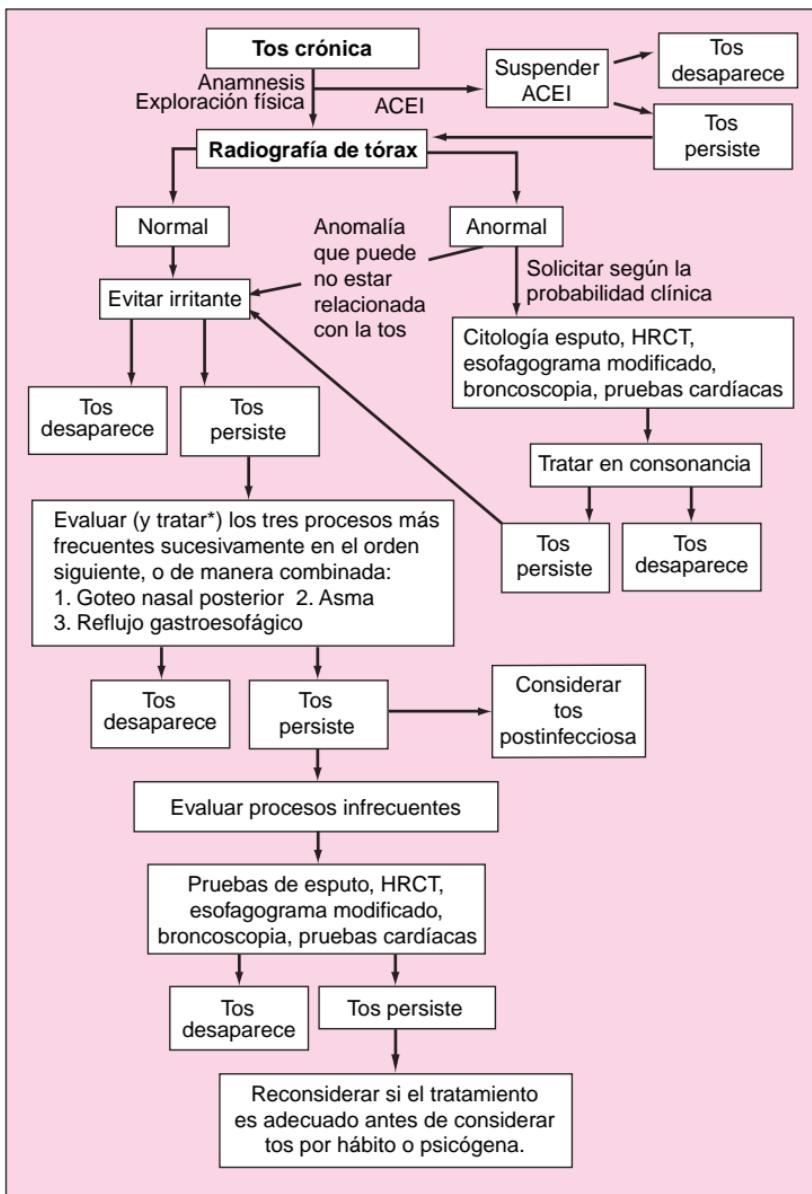


FIGURA 45-1 Algoritmo de evaluación de la tos crónica. *El tratamiento va dirigido a un diagnóstico de presunción o posee administrar implícitamente. ACEI, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; HRCT, tomografía computarizada de alta resolución. (Adaptada de RS Irwin: *Chest* 114(Suplemento):1335, 1998, con autorización.)

- El examen del esputo puede indicar enfermedad maligna o infección.
- La fibrobroncoscopia es útil para definir las causas endobronquiales.

COMPLICACIONES 1) Síncope, debido a la disminución transitoria del retorno venoso; 2) rotura de una bulla enfisematoso con neumotórax; 3) fracturas costales: pueden producirse en individuos por lo demás normales.

Rx TRATAMIENTO

- Cuando es posible, el tratamiento de la tos es el de la enfermedad de base. Elimine los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y el consumo de cigarrillos.
- Si no se encuentra una causa, puede realizar un ensayo terapéutico con un anticolinérgico por vía inhalatoria (p. ej., ipratropio, 2-4 inhalaciones cuatro veces al día), un agonista beta inhalado (p. ej., salbutamol), o un esteroide inhalado (p. ej., triamcinolona). Los esteroides por vía inhalatoria pueden tardar 7-10 días en mostrar su eficacia cuando se emplean para unatosis irritativa.
- En general no debe suprimirse una tos productiva de una cantidad importante de espuma. La eliminación del espuma se puede facilitar mediante una hidratación adecuada, expectorantes y dispositivos mecánicos. El glicerol yodado (30 mg 4 veces al día) puede resultar útil en el asma o la bronquitis crónica.
- Cuando los síntomas de una tos irritativa son severos, la tos puede suprimirse mediante un antitusivo opiáceo como la codeína, 15-30 mg hasta 4 veces al día, o un no opiáceo, como el dextrometorfano (15 mg 4 veces al día).

HEMOPTOSIS

Comprende del espuma manchado y la expectoración de sangre macroscópica.

ETIOLOGÍA (cuadro 45-1) La bronquitis y la neumonía son causas frecuentes. La causa puede ser una neoplasia, sobre todo en fumadores y cuando la hemoptisis es persistente. La hemoptisis es rara en las metástasis pulmonares. Otras causas son la tromboembolia pulmonar y las infecciones. Cuando la vasculitis afecta al pulmón es posible una hemoptisis difusa. Entre el 5 y el 15% de los casos de hemoptisis quedan sin diagnosticar.

Estudio del paciente

Diagnóstico (fig. 45-2) Es fundamental determinar que la sangre procede del aparato respiratorio. A menudo la expectoración es espumosa, precedida de un deseo de toser.

- La anamnesis puede sugerir el diagnóstico: una hemoptisis crónica en una mujer joven por lo demás asintomática sugiere un adenoma bronquial.
- Hemoptisis, adelgazamiento y anorexia en un fumador sugieren carcinoma.
- La hemoptisis con dolor pleurítico agudo sugiere infarto; la fiebre y los escalofríos con un espuma manchado de sangre apunta hacia una neumonía.

La exploración física puede sugerir también el diagnóstico: un ruido pleural suscita la posibilidad de embolia pulmonar o alguna lesión originada en la pleura (absceso pulmonar, cavidad de coccidioidomicosis, vasculitis); un retumbo diastólico sugiere estenosis mitral; la presencia de una sibilancia localizada sugiere carcinoma broncogénico.

La valoración inicial incluye una radiografía de tórax. Su normalidad no excluye que la fuente del sangrado sea un tumor o bronquiectasia. La placa puede revelar un nivel hidroaéreo que apunta hacia la existencia de un absceso o una atelectasia distal a un carcinoma obstructivo. Realizar el seguimiento con CT de tórax.

La mayoría de los pacientes deben ser evaluados mediante fibrobroncoscopia. La broncoscopia rígida resulta útil cuando la hemorragia es masiva o procedente de una lesión proximal de las vías aéreas o si se contempla la intubación endotraqueal.

Cuadro 45-1**Diagnóstico diferencial de la hemoptisis**

Fuente distinta de las vías respiratorias inferiores

Hemorragia de vías respiratorias altas (nasofaríngea)

Hemorragia digestiva

Origen traqueobronquial

Neoplasia (carcino broncogénico, metástasis endobronquial, sarcoma de Kaposi, carcinoide bronquial)

Bronquitis (aguda o crónica)

Bronquiectasia

Broncolitiasis

Traumatismo sobre las vías aéreas

Cuerpo extraño

Origen parenquimatoso pulmonar

Absceso pulmonar

Neumonía

Tuberculosis

Micotoma

Síndrome de Goodpasture

Hemosiderosis pulmonar idiopática

Granulomatosis de Wegener

Neumonitis lúpica

Contusión pulmonar

Origen primariamente vascular

Malformación arteriovenosa

Embolia pulmonar

Elevación de presión venosa pulmonar (especialmente, estenosis mitral)

Rotura de arteria pulmonar secundaria a manipulaciones de catéter

arterial pulmonar con balón

Causas diversas/raras

Endometriosis pulmonar

Coagulopatía sistémica o empleo de anticoagulantes o trombolíticos

Fuente: Adaptada de SE Weinberger, *Principles of Pulmonary Medicine*, 3.^a edición. Filadelfia, Saunders, 1998.



TRATAMIENTO

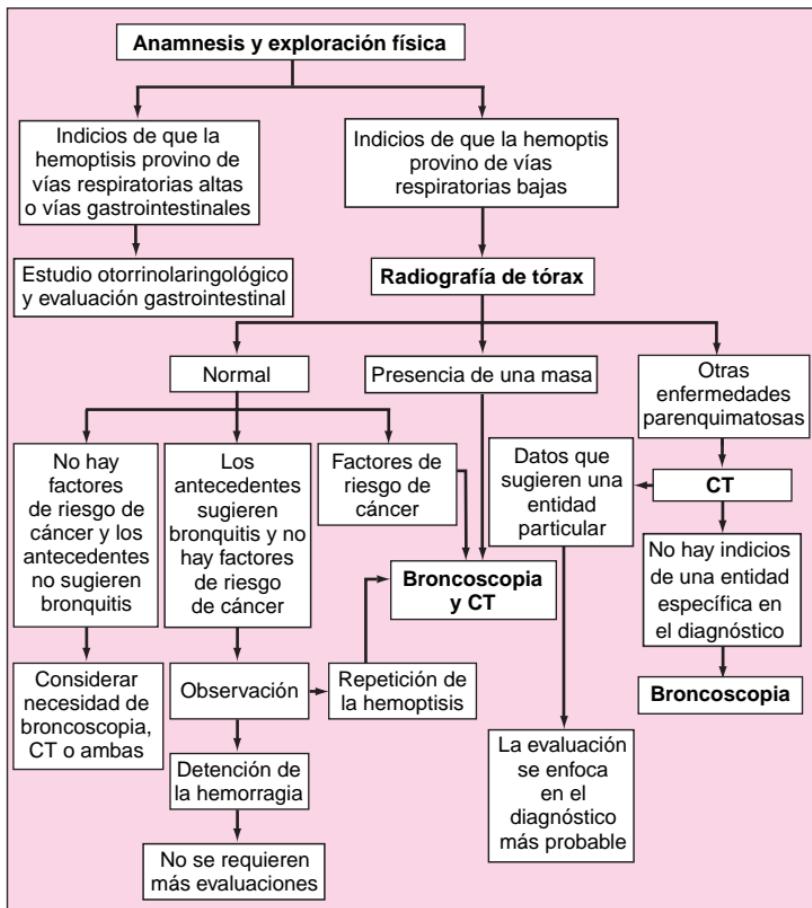
- Trate el proceso de base.

• Las claves del tratamiento son el reposo en cama y la supresión de la tos con un opiáceo (codeína, 15-30 mg; o hidrocodona, 5 mg cada 4-6 horas).

• Los pacientes con hemoptisis masiva ($>600 \text{ mL/día}$) y aquellos con compromiso respiratorio por aspiración de sangre deben ser monitorizados de forma intensiva manteniendo cercano un equipo de aspiración e intubación, de forma que sea posible practicar una intubación selectiva para aislar el pulmón sanguinante. En la hemoptisis masiva, la prioridad máxima es mantener el intercambio de gases, y esto puede exigir la intubación mediante tubos endotraqueales de doble luz.

• La elección del tratamiento medicoquirúrgico a menudo está relacionada con la localización anatómica de la hemorragia y con la función respiratoria de partida del paciente.

• Los focos periféricos del sangrado localizados pueden obturarse mediante la colocación broncoscópica de un catéter de balón en una vía aérea lobular o segmentaria. Los focos proximales pueden tratarse mediante coagulación con láser. Los pacientes con una función respiratoria gravemente comprometida pueden ser candidatos a la cateterización y embolización de arteria bronquial.

FIGURA 45-2 Enfoque diagnóstico de la hemoptisis (del cap. 30 en Harrison PMI 16.^a).

Para más detalles, véase Weinberger SE: Tos y hemoptisis, cap. 30, en Harrison PMI 16.^a.

46

CIANOSIS

La cantidad de hemoglobina reducida circulante está elevada [$>50 \text{ g/L} (>5 \text{ g/dL})$] produciendo una coloración azulada de la piel y/o las mucosas.

Cianosis central

Se debe a desaturación de la sangre arterial. Suele ser evidente con una saturación arterial del 85 % o menos. La cianosis puede no detectarse hasta una saturación del 75 % sobre todo en personas de piel oscura.

• *Deterioro de la función respiratoria:* por alvéolos mal ventilados o por disminución de la difusión de oxígeno; más frecuente en la neumonía, el edema pulmonar y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); en la COPD con cianosis, suele haber poliglobulia.

• *Comunicaciones vasculares anormales:* mezcla de la sangre venosa no saturada con la sangre de la circulación arterial, pudiendo deberse a una cardiopatía congénita o a una fistula AV pulmonar.

• *Menor contenido de O₂ en el aire inspirado:* la cianosis puede aparecer al ascender a alturas >2400 m.

• *Hemoglobinas anormales:* metahemoglobinemia, sulfhemoglobinemia y mutaciones en las cadenas de hemoglobina con baja afinidad por el oxígeno (véase Harrison PMI 16.^a, cap. 91).

Cianosis periférica

Aparece cuando, siendo normal la saturación de O₂ de la sangre arterial, aumenta la extracción de O₂ en los capilares debido a disminución local del riego sanguíneo. Esto ocurre en la vasoconstricción por el frío, en la disminución del gasto cardíaco (en el choque, cap. 14), en la insuficiencia cardíaca (cap. 126) y en la enfermedad vascular periférica (cap. 128) con vasoespasmo u obstrucción arterial (cuadro 46-1). El aumento de la presión venosa, local (p. ej., tromboflebitis) o central (p. ej., pericarditis constrictiva), intensifica la cianosis.

Estudio del paciente

• Averiguar la duración (la cianosis desde el nacimiento sugiere una cardiopatía congénita) y la exposición a factores de riesgo (fármacos o productos químicos que producen hemoglobinas anormales).

Cuadro 46-1

Causas de cianosis

CIANOSIS CENTRAL

Menor saturación de oxígeno en la sangre arterial

Disminución de la presión atmosférica (grandes alturas)

Deterioro de la función respiratoria

Hipoventilación alveolar

Desequilibrio entre la ventilación y la perfusión pulmonar (perfusión de alvéolos hipoventilados)

Deterioro de la difusión del oxígeno

Cortocircuitos anatómicos

Algunas cardiopatías congénitas

Fístulas arteriovenosas pulmonares

Abundantes cortocircuitos intrapulmonares pequeños

Hemoglobina con baja afinidad por el oxígeno

Hemoglobinopatía

Metahemoglobinemia (hereditaria o adquirida)

Sulfhemoglobinemia (adquirida)

Carboxihemoglobinemia (no hay verdadera cianosis)

CIANOSIS PERIFÉRICA

Disminución del gasto cardíaco

Exposición al frío

Redistribución del flujo sanguíneo de los miembros

Obstrucción arterial

Obstrucción venosa

- Distinguir la cianosis central de la periférica examinando los lechos ungueales, los labios y las mucosas. La cianosis periférica es más intensa en los lechos ungueales y puede desaparecer calentando ligeramente los miembros.
- Comprobar si hay acropaquias en los dedos de las manos o pies; las acropaquias son un aumento selectivo de tamaño de los segmentos distales de los dedos. Las acropaquias pueden ser hereditarias, idiopáticas o adquiridas, y se asocian a diversos procesos. La combinación de cianosis y acropaquias es frecuente en las cardiopatías congénitas y, a veces, en la enfermedad pulmonar (absceso pulmonar, comunicaciones AV pulmonares, pero *no* en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica no complicada).
- Explorar el tórax en busca de signos de enfermedad respiratoria, de edema pulmonar o de los soplos asociados a las cardiopatías congénitas.
- Si la cianosis se circscribe a un miembro, investigar una posible obstrucción vascular periférica.
- Efectúe una gasometría en sangre arterial para medir la saturación de O₂ en la circulación general. Repítala mientras el paciente inhala O₂ al 100%; si la saturación no aumenta a >95%, es probable que haya un cortocircuito vascular por el que la sangre eluda el paso por los pulmones (p. ej., las comunicaciones intracardíacas de derecha a izquierda).
- Estudiar las hemoglobinas anormales mediante electroforesis de hemoglobina y determinación de los niveles de metahemoglobinemia.

Para más detalles, véase Braunwald E: Hipoxia y cianosis, cap. 31, en Harrison PMI 16.^a

47

EDEMA

Definición

Es la hinchañón de los tejidos blandos debida al aumento anormal de volumen del líquido intersticial. El líquido que forma los edemas es untrasudado del plasma que se acumula cuando está favorecido el paso de líquido desde el espacio intravascular al espacio intersticial. Ya que en un adulto la detección de un edema generalizado indica una ganancia de líquido ≥ 3 L, es necesario que se produzca retención de sal y agua por el riñón para que aparezca el edema. La distribución del edema puede ser un signo importante que oriente sobre su causa.

EDEMA LOCALIZADO Es el que se circscribe a un determinado órgano o lecho vascular; se distingue fácilmente del edema generalizado. El edema unilateral de un miembro se suele deber a obstáculos en la circulación venosa o linfática (p. ej., trombosis venosa profunda, obstrucción por un tumor, linfedema primario). También puede aparecer edema de estasis en un miembro inferior paralizado. Las reacciones alérgicas («angioedema») y la obstrucción de la vena cava superior son causas de edema localizado en la cara. El edema de ambas extremidades inferiores puede deberse a causas locales: p. ej., obstrucción de la vena cava inferior, compresión por ascitis o masas abdominales. También puede haber ascitis (líquido en la cavidad peritoneal) e hidrotórax (líquido en el espacio pleural) como manifestaciones aisladas de edema localizado, debidas a procesos inflamatorios o neoplásicos.

EDEMA GENERALIZADO Es la hinchazón de los tejidos blandos de la mayoría o de todas las regiones del cuerpo. La hinchazón de ambos miembros inferiores, más acusada tras permanecer de pie durante varias horas, y el edema pulmonar suelen ser de origen cardíaco. El edema periorbitario que se aprecia al despertarse suele deberse a una nefropatía y a una menor excreción de Na. La ascitis y el edema de los miembros inferiores y el escroto son frecuentes en la cirrosis o la *insuficiencia cardíaca congestiva* (CHF). En esta última, la disminución del gasto cardíaco y del volumen de sangre arterial eficaz producen una disminución de la perfusión renal y un aumento de la presión venosa, lo que produce retención renal de Na debida a vasoconstricción renal, redistribución del flujo sanguíneo intrarrenal e hiperaldosteronismo secundario.

En la *cirrosis*, las comunicaciones arteriovenosas disminuyen la perfusión eficaz al riñón, produciendo retención de Na. La ascitis aparece cuando las resistencias vasculares intrahepáticas aumentan y producen hipertensión portal. La hipoalbuminemia y el aumento de la presión intraabdominal favorecen el edema de los miembros inferiores.

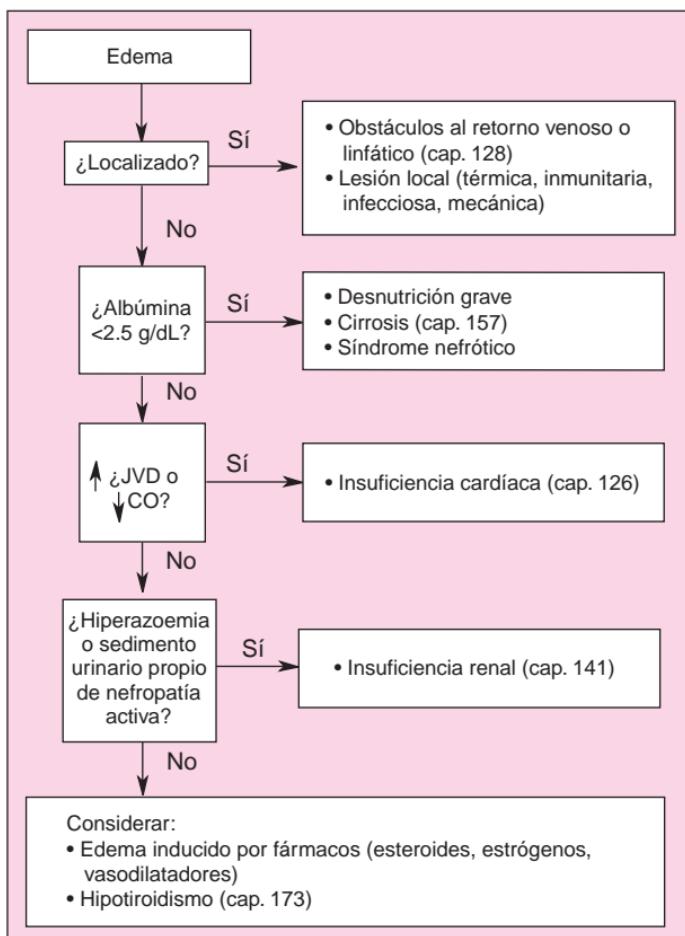


FIGURA 47-1 Estudio diagnóstico del edema. CO, gasto cardíaco; JVD, distensión venosa yugular.

Cuadro 47-1**Diuréticos para tratar los edemas***

Fármaco	Dosis habitual	Observaciones
DE ASA (PUEDEN ADMINISTRARSE PO O IV)		
Furosemida	40-120 mg/12-24 h	Acción breve, potente, eficaz con GFR baja
Bumetanida	0.5-2 mg/12-24 h	Puede usarse en alergia a la furosemida
Ácido etacrínico	50-200 mg/24 h	De acción prolongada
DEL TÚBULO DISTAL, CON PÉRDIDA DE K		
Hidroclorotiazida	25-200 mg/24 h	De primera elección; produce hipopotasemia; necesita GFR >25 mL/min
Clortalidona	100 mg/24-48 h	Acción prolongada (hasta 72 h); hipopotasemia; necesita GFR >25 mL/min
Metolazona	1-10 mg/24 h	Acción prolongada; hipopotasemia; eficaz con GFR bajo, especialmente cuando se combina con un diurético de asa
DEL TÚBULO DISTAL, AHORRADORES DE K		
Espironolactona	25-100 mg/6-24 h	Hiperpotasemia; acidosis; bloquea a la aldosterona; ginecomastia, impotencia, amenorrea; tarda 2-3 días en hacer efecto; evitarlo en insuficiencia renal; no dar junto con inhibidores de la ACE ni con suplemento de potasio
Amilorida	5-10 mg/12-24 h	Hiperpotasemia; una vez al día; menos potente que la espironolactona
Triamterene	100 mg/12 h	Hiperpotasemia, menos potente que la espironolactona; cálculos renales

* Véase también el cuadro 47-2.

ACE, enzima convertidora de angiotensina; GFR, tasa de filtración glomerular.

En el *síndrome nefrótico*, la pérdida masiva de albúmina por el riñón hace que descienda la presión oncótica del plasma, lo que favorece el paso de líquido hacia el intersticio; el descenso del volumen sanguíneo eficaz estimula la retención renal de Na.

En la *insuficiencia renal* aguda o crónica, aparecen edemas si el ingreso de Na supera a la capacidad del riñón para excretar el Na como consecuencia de la intensa disminución del filtrado glomerular. La *hipoalbuminemia in-*

Cuadro 47-2**Complicaciones de los diuréticos**

Frecuentes	Poco frecuentes
Reducción de volumen	Nefritis intersticial (tiazidas, furosemida)
Hiperazolemia prerenal	Pancreatitis (tiazidas)
Depleción de potasio	Pérdida de audición (diuréticos de asa)
Hiponatremia (tiazidas)	Anemia, leucopenia, trombocitopenia (tiazidas)
Alcalosis metabólica	
Hipercolesterolemia	
Hiperglucemias (tiazidas)	
Hiperpotasemias (ahorradores de K)	
Hipomagnesemia	
Hiperuricemia	
Hipercalcemia (tiazidas)	
Molestias digestivas	
Erupciones (tiazidas)	

tensa [$<25 \text{ g/L}$ (2.5 g/dL)] de cualquier origen (p. ej., nefrosis, estados carenciales, hepatopatías crónicas) puede hacer descender la presión oncótica del plasma lo suficiente para producir edema si se acompaña de una concentración baja de proteínas distintas de la albúmina [preotéinas totales $< 54 \text{ g/L}$ (5.4 g/dL)].

Causas menos frecuentes de edema generalizado son: el *edema idiopático*, síndrome recidivante, que se da en mujeres en edad fértil, que cursa con aumento rápido de peso y edemas; el *hipotiroidismo*, donde el mixedema se localiza típicamente en la región pretibial; *fármacos* como los esteroides, estrógenos, tiozolidinedionas y vasodilatadores; el *embarazo*, y la *realimentación* después de padecer inanición.

**TRATAMIENTO**

Lo principal es diagnosticar y tratar la causa del edema (fig. 47-1).

La restricción de Na en la dieta ($<500 \text{ mg/d}$) puede impedir la posterior formación de edemas. El reposo en cama potencia la respuesta a la restricción de sal en la CHF y en la cirrosis. Las medias elásticas y la elevación de los miembros inferiores con edema ayudarán a movilizar el líquido intersticial. Si hay hiponatremia intensa ($<132 \text{ mmol/L}$), el aporte de agua también debe restringirse ($<1500 \text{ mL/d}$). Los diuréticos (cuadro 47-1) están indicados en el edema periférico intenso, el edema de pulmón, la CHF y cuando la restricción de la sal en la dieta es insuficiente. Sus efectos secundarios se recogen en el cuadro 47-2. La pérdida de peso lograda con los diuréticos no debe superar 1-1.5 kg/d. A los diuréticos de asas se pueden añadir diuréticos disales («ahorradores de potasio») o metolazona para potenciar su efecto. Obsérvese que el edema intestinal puede dificultar la absorción de los diuréticos tomados vía oral y reducir su eficacia. Cuando se consigue la reducción de peso deseada, se debe disminuir la dosis de diuréticos.

En la CHF (cap. 126), se evitará una diuresis excesiva porque puede provocar un descenso del gasto cardíaco y una hiperazolemia prerenal. También hay que evitar la hipopotasemia inducida por los diuréticos, que predispone a la intoxicación digitalítica.

En la cirrosis, el diurético de elección es la espironolactona, pero puede producir acidosis e hipopotasemia. También pueden añadirse tiazidas o pequeñas dosis de diuréticos de asa. Sin embargo, se puede provocar una insuficiencia renal por deplección de volumen. Una diuresis excesiva puede oca-

sionar hiponatremia y alcalosis, que pueden empeorar la encefalopatía hepática (cap. 157).

Para más detalles, véase Braunwald E: Edema, cap. 32, en Harrison PMI 16.^a

48

NÁUSEAS, VÓMITOS E INDIGESTIÓN

NÁUSEAS Y VÓMITOS

Las *náuseas* son el deseo inminente de vomitar y, con frecuencia, preceden o acompañan al vómito. El *vómito* es la expulsión enérgica del contenido gástrico por la boca. Las *arcadas* son los movimientos respiratorios rítmicos forzados que preceden al vómito. La *regurgitación* es la expulsión lenta del contenido gástrico sin que haya náuseas ni contracción de la musculatura diafragmática abdominal. La *rumiación* es la regurgitación, nueva masticación y deglución del alimento contenido en el estómago.

FISIOPATOLOGÍA El contenido gástrico es propulsado al esófago cuando se relajan el fundus gástrico y el esfínter gastroesofágico, seguido por un rápido aumento de la presión intraabdominal producido por la contracción del diafragma y de la musculatura abdominal. El aumento de la presión intratorácica produce su desplazamiento hasta la boca. La elevación refleja del velo del paladar y el cierre de la glotis protegen la nasofaringe y la tráquea, y completan el acto del vómito. El vómito está controlado por dos zonas del tronco del encéfalo, el centro del vómito y la zona desencadenante «gatillo» que miorreceptora. Cuando esta última zona se activa, envía impulsos al centro del vómito, el cual gobierna directamente el acto físico del vómito.

ETIOLOGÍA Las náuseas y los vómitos son manifestaciones de un gran número de enfermedades (cuadro 48-1).

EVALUACIÓN Puede ser útil una historia, con los antecedentes detallados de la toma de fármacos, la calidad y el momento de presentarse el vómito. Por ejemplo, el vómito que aparece predominantemente por la mañana, suele observarse en el embarazo, la hiperazozemia y la gastritis alcohólica; el vómito fe-calóideo implica una obstrucción intestinal distal o una fistula a gastrocólica; el vómito en escopetazo sugiere hipertensión intracranial; el vómito durante o poco después de comer puede deberse a causas psicogénas o úlcera péptica. Los síntomas que se asocian al vómito también son valiosos: el vértigo y tinnitus en la enfermedad de Ménière, el alivio del dolor abdominal por el vómito en la úlcera péptica y la saciedad precoz en la gastroparesia. Las radiografías simples pueden sugerir ciertos procesos como la obstrucción intestinal. El tránsito gastroduodenal permite un estudio de la motilidad del tramo proximal del tubo digestivo y de su mucosa. Otras exploraciones que pueden estar indicadas son la gammagrafía con vaciamiento gástrico (gastroparesia diabética) y la CT encefálica.

COMPLICACIONES Rotura del esófago (síndrome de Boerhaave), hematemesis por desgarro de la mucosa (síndrome de Mallory-Weiss) deshidrata-

Cuadro 48-1**Causas de náuseas y vómitos**

Intraperitoneales	Extraperitoneales	Medicamentos/trastornos metabólicos
Trastornos obstrutivos	Enfermedad cardiopulmonar	Fármacos
Obstrucción pilórica	Miocardiopatía	Quimioterapia del cáncer
Obstrucción del intestino delgado	Infarto de miocardio	Antibióticos
Obstrucción del colon	Enfermedades laberínticas	Antiarrítmicos
Síndrome de la arteria mesentérica superior	Cinetosis	Digoxina
Infecciones intestinales	Laberinitis	Hipoglucemiantes orales
Víricas	Tumores malignos	Anticonceptivos orales
Bacterianas	Trastornos intracerebrales	Enfermedades endocrino/metabólicas
Enfermedades inflamatorias	Tumores malignos	Embarazo
Colecistitis	Hemorragia	Uremia
Pancreatitis	Absceso	Cetoacidosis
Apendicitis	Hidrocefalia	Patología tiroidea y paratiroidea
Hepatitis	Enfermedades psiquiátricas	Insuficiencia suprarrenal
Trastornos de la función motora	Anorexia y bulimia nerviosas	Toxinas
Gastroparesia	Depresión	Insuficiencia hepática
Pseudoobstrucción intestinal	Vómitos psicogénos	Etilanol
Dispepsia funcional	Vómitos del postoperatorio	
Reflujo gastroesofágico	Síndrome de vómitos cíclicos	
Cólico biliar		
Radiación del abdomen		

ción, desnutrición, caries dental, alcalosis metabólica, hipopotasemia y neumonitis por aspiración.



TRATAMIENTO

Debe orientarse a corregir la causa específica. La eficacia del tratamiento depende de la etiología de los síntomas, de la respuesta del paciente y de los efectos secundarios. Los antihistamínicos, como el dimenhidrínato y el clorhidrato de prometazina, son eficaces en las náuseas debidas a trastornos del oído interno. Los anticolinérgicos, como la escopolamina, pueden ser eficaces en las náuseas que aparecen asociadas a la cinetosis. El haloperidol y los derivados de las fenotiazinas, como la proclorperazina, suelen ser eficaces y corrigen las náuseas y vómitos leves, pero sus efectos sedantes, la hipotensión y los síntomas parkinsonianos son efectos secundarios frecuentes. Los antagonistas selectivos de la dopamina, como la metoclopramida, pueden ser mejores que las fenotiazinas para combatir las náuseas y vómitos intensos, y son especialmente valiosos en el tratamiento de la gastroparesia. La metoclopramida intravenosa puede ser eficaz profilácticamente contra las náuseas si se administra antes del ciclo de quimioterapia antineoplásica. La cisaprida es el fármaco preferido en la gastroparesia, posee efectos antieméticos periféricos, pero carece de los efectos sobre el SNC de la metoclopramida. El ondansetrón y el palosetrón, bloqueadores del receptor de serotonina, y los glucocorticoides se emplean para tratar las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia antineoplásica. Aprepitant es un bloqueador del receptor de la neurocinina, eficaz para el control de las náuseas inducidas por medicamentos intensamente eméticos como el cisplatino. La eritromicina es eficaz en algunos pacientes con gastroparesia.

INDIGESTIÓN

La *indigestión* es un término inespecífico que comprende diversas molestias de la parte superior del abdomen como son la pirosis, la regurgitación y la dispepsia (molestia o dolor de la parte superior del abdomen). Estos síntomas se deben, en la inmensa mayoría de los casos, a enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD).

FISIOPATOLOGÍA La GERD se produce como consecuencia de reflujo de ácido gástrico al esófago, disfunción motora gástrica o hipersecreción de ácido aferente. Diversas situaciones favorecen la GERD: el aumento del contenido gástrico (por una comida copiosa, estasis gástrica o hipersecreción de ácido), factores físicos (decúbito, agacharse), aumento de la presión sobre el estómago (ropas muy ajustadas, obesidad, ascitis, embarazo), disminución, habitualmente intermitente, del tono del esfínter esofágico inferior (enfermedades como esclerodermia, tabaquismo, anticolinérgicos, antagonistas del calcio). La hernia de hiato también promueve el flujo de ácido al esófago.

EVOLUCIÓN NATURAL El 40 % de los norteamericanos describen pirosis mensualmente, y el 7 % la refieren a diario. La dispepsia funcional se define como la presencia de dispepsia durante >3 meses sin que exista una causa orgánica, y es la causa de los síntomas en el 60% de los pacientes con síntomas dispépticos. Sin embargo, en el 15 % de ellos existe úlcera péptica debida a infección por *Helicobacter pylori* o a la administración de NSAID.

En la mayoría de los casos, el esófago no está lesionado, pero el 5 % desarrollan úlceras esofágicas y en algunos se forman estenosis. Entre el 8 y el 20 % desarrollan metaplasia glandular de células epiteliales, denominada *esófago de Barrett*, que puede evolucionar a adenocarcinoma.

Las manifestaciones extraesofágicas comprenden: asma, laringitis, tos crónica, neumonitis por aspiración, bronquitis crónica, apnea del sueño, caries dental, halitosis e hipo.

EVALUACIÓN La presencia de disfagia, odinofagia, pérdida de peso no explicada, vómitos recurrentes que provocan deshidratación, hemorragia oculta o manifiesta, una masa palpable o adenopatía son signos de «ala rma» que exigen una valoración radiográfica, endoscópica y quirúrgica dirigidas. Los pacientes sin datos de alarma se tratan en general de forma empírica. En los individuos de >45 años se pueden realizar pruebas de detección de *H. pylori*. Los pacientes con infección son tratados con el fin de erradicar la bacteria. Los pacientes que no responden al tratamiento contra *H. pylori*, los de más de 45 años y quienes tienen factores de alarma son sometidos en general a una endoscopia digestiva alta.



TRATAMIENTO

Es posible evitar la GERD mediante la reducción de peso, la elevación de la cabecera de la cama y evitando las comidas copiosas, fumar, la cafeína, el alcohol, el chocolate, los zumos de cítricos y los NSAID. Se emplean mucho los antiácidos. Los ensayos clínicos sugieren que los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) son más eficaces que los bloqueadores del receptor de histamina (ranitidina) tanto en pacientes con erosiones esofágicas como en los que carecen de ellas. Las pautas de erradicación de *H. pylori* se tratan en el cap. 150. La cisaprida puede estimular el vaciamiento gástrico. Una combinación racional es el omeprazol asociado a cisaprida.

En los raros casos refractarios al tratamiento médico se pueden emplear las técnicas quirúrgicas (funduplicatura de Nissen, procedimiento de Belsey). Los ensayos clínicos no han demostrado la superioridad de ninguna de las dos respecto a la otra.

Para más detalles, véase Hasler WL: Náuseas, vómitos e indigestión, cap. 34, en Harrison PMI 16.^a

49

PÉRDIDA DE PESO

La pérdida no intencionada de peso importante en un sujeto previamente sano con frecuencia es el anuncio de una enfermedad sistémica subyacente. La anamnesis sistemática siempre debe preguntar sobre las variaciones de peso. Las oscilaciones rápidas del peso en cuestión de días sugieren pérdida o aumento de los líquidos, mientras que los cambios durante un período largo de tiempo suelen ser por afectación de la masa corporal. La pérdida del 5 % de peso corporal a lo largo de un período de 6 a 12 meses debe propiciar una vibración más profunda.

Etiología

La lista de posibles causas de pérdida de peso es amplia (cuadro 49-1). En personas de edad avanzada, las causas más frecuentes de pérdida de peso son la de-

Cuadro 49-1**Causas de pérdida de peso**

Cáncer	Medicamentos
Causas endocrinas y metabólicas	Antibióticos
Hipertiroidismo	Antiinflamatorios no esteroideos
Diabetes mellitus	Inhibidores de la recaptación de serotonina
Feocromocitoma	Metformina
Insuficiencia suprarrenal	Levodopa
Enfermedades del aparato digestivo	Inhibidores de la ACE
Malabsorción	Otros fármacos
Obstrucción	Enfermedades de la boca y los dientes
Anemia perniciosa	Factores relacionados con la edad
Cardiopatías	Alteraciones fisiológicas
Isquemia crónica	Disminución del gusto y del olfato
Insuficiencia cardíaca	Alteraciones funcionales
congestiva crónica	Causas neurológicas
Trastornos respiratorios	Ictus
Enfisema	Enfermedad de Parkinson
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Trastornos neuromusculares
Insuficiencia renal	Demencia
Enfermedades reumatólogicas	Causas sociales
Infecciones	Aislamiento
VIH	Penuria económica
Tuberculosis	Causas psiquiátricas y conductuales
Parasitos	Depresión
Endocarditis bacteriana	Ansiedad
subaguda	Duelo
	Alcoholismo
	Trastorno de alimentación
	Aumento de la actividad o ejercicio
	Idiopática

presión, el cáncer y la patología digestiva benigna. En personas jóvenes, las causas más frecuentes son: diabetes mellitus, hipertiroidismo, anorexia nerviosa o infecciones como el VIH.

Manifestaciones clínicas

Antes de emprender un estudio amplio, es importante confirmar que se ha producido la pérdida de peso. Si no existe documentación, las variaciones en los agujeros del cinturón o el grado de ajuste de la ropa pueden ayudar a determinar la pérdida de peso.

La *anamnesis* debe incluir preguntas respecto a la fiebre, dolor, disnea o tos, palpitaciones o datos de enfermedad neurológica. Se debe obtener una historia de síntomas digestivos, que comprenda las dificultades para comer, disfagia, anorexia, náuseas y las variaciones del ritmo intestinal. Es necesario revisar los antecedentes de viajes, el consumo de cigarrillos, alcohol y todos los medicamentos, e interrogar a los pacientes respecto a enfermedades o intervenciones quirúrgicas previas, así como sobre enfermedades en la familia. Se deben evaluar los factores de riesgo de infección por el VIH. Se han detener en cuenta los signos de depresión, los datos de demencia y los factores socios, incluidas cuestiones económicas que pueden afectar a la alimentación.

Cuadro 49-2**Pruebas de detección sistemática en el estudio de la pérdida de peso involuntaria**

Pruebas iniciales	Pruebas adicionales
Hemograma completo	Test del VIH
Electrólitos, calcio, glucosa	Endoscopia digestiva alta, baja o ambas
Pruebas de función renal y hepática	TC o RM abdominal
Análisis de orina	TC de tórax
TSH	
Radiografía de tórax	
Pruebas de detección de cáncer recomendadas	

La exploración física debe empezar determinando el peso y las constantes vitales. En la piel se debe observar la palidez, la ictericia, la turgencia, las cicatrices de intervenciones quirúrgicas y los signos de enfermedad si stérmica. Se ha de explorar la presencia de candidiasis bucal, patología dental aumento de tamaño del tiroides y adenopatías, así como de alteraciones respiratorias, cardíacas y abdominales. En todos los varones se ha de hacer tacto rectal comprendiendo la próstata; en todas las mujeres se debe explorar la pelvis; en ambos sexos han de realizarse pruebas de sangre oculta en heces. La exploración ne urológica debe comprender una exploración del estado mental y pruebas de detección de la depresión.

En el cuadro 49-2 se muestra la valoración de laboratorio, con un tratamiento adecuado basado en la causa subyacente de la pérdida de peso . Si no se encuentra la causa de la pérdida de peso, es razonable un seguimiento clínico cuidadoso, más que la realización insistente de pruebas no dirigidas.

Para más detalles, véase Reife CM: Pérdida de peso, cap. 36, en Harrison PMI 16.^a

50**DISFAGIA****DISFAGIA**

La *disfagia* es la dificultad de desplazar el alimento a través de la boca, la faringe y el esófago. El paciente siente que la materia degllutida queda detenida a lo largo del camino. La *odinofagia* es el dolor con la deglución. El *globo faríngeo* es la sensación de tener un bulto en la garganta, pero la deglución no está afectada.

FISIOPATOLOGÍA La disfagia se debe a dos mecanismos fundamentales: la obstrucción mecánica y la disfunción motora. Las causas mecánicas de disfagia pueden ser intraluminales (p. ej., bolo alimenticio grande, cuerpo extraño), intrínsecas del esófago (p. ej., inflamación, membranas yanillos, estenosis, tumores) o extrínseca al esófago (p. ej., espondilitis cervical, bocio o masa me-

diastómica, compresión vascular). Las alteraciones de las funciones motoras que provocan disfagia pueden estar relacionadas con trastornos de la iniciación de los reflejos de la deglución (p. ej., parálisis de la lengua, falta de saliva, lesiones que afectan los componentes sensitivos de los pares craneales X y XI), trastornos del músculo estriado de la faringe o el esófago (p. ej., enfermedades musculares como la polimiositis y la dermatomiositis, lesiones neuro lógicas como la miastenia grave, polio o esclerosis lateral amiotrófica) y trastornos del músculo liso esofágico (p. ej., acalasia, esclerodermia, distrofia miotónica).

Estudio del paciente

La anamnesis puede proporcionar un diagnóstico de presunción en el 80 % de los pacientes aproximadamente. Las dificultades exclusivamente con los sólidos implican disfagia mecánica. Las dificultades tanto con sólidos como con líquidos pueden producirse en fases avanzadas de la evolución de la disfagia mecánica, pero son un signo precoz de disfagia motora. Los pacientes pueden señalar a veces con precisión el lugar donde se detiene el alimento. Una pérdida de peso desproporcionada con el grado de disfagia puede ser signo de un tumor maligno subyacente. La ronquera puede estar en relación con la afectación de la laringe por el proceso patológico primario (p. ej., trastornos neuromusculares), la interrupción del nervio laríngeo recurrente por una neoplasia o laingitis por reflujo gastroesofágico.

La exploración física puede mostrar signos de una afección musculoesquelética, neurológica u orofaríngea. En la exploración del cuello se pueden descubrir masas que comprimen el esófago. Los cambios cutáneos pueden indicar la naturaleza sistémica de la enfermedad subyacente (p. ej., esclerodermia).

La disfagia casi siempre es un síntoma de enfermedad orgánica y no una molestia funcional. Si se sospecha una disfagia orofaríngea, la videofluoroscopia de la deglución puede ser diagnóstica. La disfagia mecánica puede evaluarse con un esofagograma con bario y esofagogastroskopía con toma endoscópica de biopsias. El esofagograma con bario y los estudios de motilidad esofágica pueden mostrar la presencia de una disfagia motora.

DISFAGIA OROFARÍNGEA El paciente tiene dificultad para iniciar la deglución; la comida se estanca a nivel de la escotadura supraesternal; puede haber regurgitación nasofaríngea y broncoaspiración.

Causas: sólo para sólidos, carcinoma, vaso aberrante, membrana congenita (síndrome de Plummer-Vinson), osteofito cervical. Para líquidos y sólidos: acalasia cricofaríngea (p. ej., hipertonia o hipotonía del esfínter esofágico superior), divertículo de Zenker (evaginación en la línea media posterior en la intersección de la faringe y el músculo cricofaríngeo), miastenia grave, miopatía esteroidea, hipertiroidismo, hipotiroidismo, distrofia miotónica, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, accidente vascular cerebral, y parálisis bulbar y pseudobulbar.

DISFAGIA ESOFÁGICA La comida se detiene en la zona media o inferior del esternón; puede ir acompañada de regurgitación, broncoaspiración u odinofagia. Causas: sólo para sólidos, anillo esofágico inferior (de Schatzki, suele ser intermitente), estenosis péptica (con pirosis), carcinoma, estenosis por lejía. Para sólidos y líquidos: espasmo esofágico difuso (con dolor torácico e intermitente), esclerodermia (progresiva y con pirosis), acalasia (progresiva y sin pirosis).

DOLOR TORÁCICO NO CARDÍACO

Hasta en el 30 % de los casos de pacientes que acuden con dolor torácico el origen radica en el esófago en lugar de ser una angina de pecho. La anamnesis y la exploración física a menudo no pueden distinguir entre dolor torácico cardíaco

y no cardíaco. En primer lugar, se ha de excluir una cardiopatía. Las causas comprenden: enfermedad por reflujo gastroesofágico, trastornos de la motilidad esofágica, úlcera péptica, colelitiasis, enfermedades psiquiátricas [ansiedad, crisis de angustia (de pánico), depresión].

Evaluación Valorar una prueba con tratamiento antirreflujo (p. ej. omeprazol); si no hay respuesta, registro ambulatorio durante 24 horas del pH intraluminal; si es negativo, valorar manometría esofágica, que puede revelar un trastorno motor. Puede merecer la pena hacer un tratamiento de prueba con imipramina, 50 mg PO a la hora de acostarse. Evaluación psiquiátrica en casos seleccionados.

TRASTORNOS MOTORES DEL ESÓFAGO

Los pacientes con alteraciones de la motilidad esofágica pueden tener un amplio espectro de hallazgos en la manometría, que van desde alteraciones inespecíficas hasta entidades clínicas definidas.

ACALASIA Obstrucción causada por hipertonia del esfínter esofágico inferior (LES), relajación incompleta del LES o pérdida del peristaltismo en la porción del músculo liso del cuerpo del esófago. Causas: primaria (idiopática) o secundaria a enfermedad de Chagas, linfoma, carcinoma, pseudoobstrucción intestinal crónica idiopática, isquemia, virus neurotropos, fármacos, toxinas, radiación, posvagotomía.

Evaluación Rx de tórax: ausencia de cámara gástrica. Esofagograma con bario: esófago dilatado con estrechamiento distal en pico y nivel hidroaéreo. Endoscopia para excluir tumor, sobre todo en personas de más de 50 años. Manometría: presión del LES normal o elevada, disminución de la relajación del LES, ausencia de peristaltismo.



TRATAMIENTO

Dilatación con globo neumático (enérgica): eficaz en el 85 % de los casos, riesgo de perforación o hemorragia (3-5 %). Inyección de toxina botulínica para relajar el LES por endoscopia: eficaz y segura, pero a menudo los síntomas reaparecen en 12 meses; miotomía del LES (técnica de Heller): eficaz, pero entre el 10 y el 30 % de los casos desarrolla reflujo gastroesofágico. El tratamiento con antagonistas del calcio (nifedipino, 10-20 mg), o dinitrato de isosorbida, 5-10 mg SL antes de las comidas) puede evitar la necesidad de dilatación o de cirugía.

TRASTORNOS ESPÁSTICOS Espasmo esofágico difuso: contracciones múltiples, espontáneas e inducidas por la deglución del cuerpo del esófago, de comienzo simultáneo, larga duración y aparición repetida. Causas: primario (idiopático) o secundario a enfermedad por reflujo gastroesofágico, estrés emocional, diabetes, alcoholismo, neuropatía, radiación, isquemia, enfermedad del colágeno vascular.

Una variante importante es el *esófago en cascanueces*: contracciones peristálticas de gran amplitud (>180 mmHg); sobre todo se asocia a dolor torácico o disfagia, aunque la relación entre los síntomas y los hallazgos manométricos no es constante. El trastorno se puede resolver con el tiempo o evolucionar hacia un espasmo difuso. Se asocia con una mayor frecuencia de depresión, ansiedad y somatización.

Evaluación El esofagograma con bario revela el esófago en sacacorchos, pseudodivertículos y espasmo difuso. Manometría: espasmo, numerosas con-

tracciones en el cuerpo del esófago de comienzo simultáneo, gran amplitud y larga duración; en el esófago en cascanueces las contracciones son peristálticas y de gran amplitud. Una vez excluida una cardiopatía, los espasmos se pueden provocar con edrofonio, ergonovina o betanecol.

Rx TRATAMIENTO

Los anticolinérgicos suelen tener poca eficacia; los nitratos (dinitrato de isosorbida, 5-10 mg PO antes de las comidas) y los antagonistas del calcio (p. ej., nifedipino, 10 a 20 mg PO antes de las comidas) suelen ser más eficaces. Los casos resistentes al tratamiento médico se pueden beneficiar de la dilatación con globo. En casos raros es precisa una intervención quirúrgica; miotomía longitudinal del músculo circular del esófago. Puede ser una ayuda tratar la depresión u otros trastornos psicológicos concomitantes.

ESCLERODERMA La atrofia del músculo liso del esófago y la fibrosis pueden hacer que el esófago sea aperistáltico con insuficiencia del LES, que ocasiona esofagitis por reflujo y estenosis. El tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico se estudia en el capítulo 48.

INFLAMACIÓN ESOFÁGICA

ESOFAGITIS VIRAL Causada por herpesvirus I y II, virus de la varice-zóster o citomegalovirus; especialmente frecuente en personas inmunodeprimidas (p. ej., con SIDA). Puede presentarse con odinofagia, disfagia, fiebre, hemorragia. Diagnóstico mediante endoscopia con biopsia, citología por cepillado y cultivo.

Rx TRATAMIENTO

Puede ser un proceso que cura espontáneamente en personas inmocompetentes; lidocaína viscosa para el dolor. En los casos de larga duración y en los huéspedes inmunodeprimidos, las esofagitis por herpes y varicela se tratan con aciclovir, 5-10 mg/kg IV/8 h durante 10-14 d, después 200-400 mg PO 5 veces al día. El CMV se trata con ganciclovir, 5 mg/kg IV/12 h, hasta la curación, que puede tardar semanas o meses. En los pacientes que no responden, una alternativa es el foscarnet, 60 mg/kg IV/12 h durante 21 días.

ESOFAGITIS POR CANDIDA En inmunodeprimidos, personas con tumores malignos, diabetes, hipoparatiroidismo, hemoglobinopatía, SLE, lesiones esofágicas por cáusticos, puede comenzar con odinofagia, disfagia, candidiasis bucal (en el 50 %). El diagnóstico se realiza por endoscopia (placas blancoamarrillentas o nódulos sobre una mucosa roja y friable). En la亭ción con KOH se observan las hifas características. En pacientes con SIDA, la aparición de síntomas puede justificar un ciclo de tratamiento empírico.

Rx TRATAMIENTO

Nistatina oral (100 000 U/mL) 5 mL/6 horas, o clotrimazol, comprimidos de 10 mg chupados cada 6 h. En pacientes inmunodeprimidos, el tratamiento de elección es el fluconazol, 100-200 mg PO diarios durante 1-3 semanas; el tratamiento alternativo es el itraconazol, 200 mg PO 2 veces al día, o el ketoconazol, 200-400 mg PO diariamente; a menudo es necesario un tratamiento de mantenimiento a largo plazo. Los pacientes con mala respuesta pueden responder a dosis mayores de fluconazol, 400 mg/d, o a anfotericina, 10-15 mg/6 h IV hasta una dosis total de 300-500 mg.

ESOFAGITIS POR PÍLDORAS La doxiciclina, tetraciclina, aspirina, NSAID, KCl, quinidina, sulfato ferroso, clindamicina, alprenolol y alendronato pueden inducir inflamación local en el esófago. Factores predisponentes: posición tumbada tras ingerir las píldoras con pequeños sorbos de agua, factores anatómicos que comprimen el esófago y frenan el tránsito.



TRATAMIENTO

Suprimir el fármaco que la produce; administrar antiácidos; dilatar cualquier estenosis resultante.

OTRAS CAUSAS DE ESOFAGITIS EN EL SIDA Puede haber infecciones por micobacterias, *Cryptosporidium*, *Pneumocystis carinii*, úlceras esofágicas idiopáticas, úlceras gigantes (posible efecto citopático del VIH). Las úlceras pueden responder a los glucocorticoïdes sistémicos.

Para más detalles, véase Goyal RK: Disfagia, cap. 33, y Enfermedades del esófago, cap. 273, en Harrison PMI 16.^a.

51

ABDOMEN AGUDO

Dolor abdominal agudo, catastrófico

El dolor abdominal intenso de comienzo agudo o el dolor asociado a un síncope, hipotensión o aspecto tóxico precisa una evaluación rápida y sin embargo ordenada. Considerar la posibilidad de obstrucción, perforación o rotura de una víscera hueca; disección o rotura de vasos sanguíneos importantes (especialmente de aneurisma aórtico); ulceración; sepsis de origen abdominal; cetoacidosis; y crisis suprarrenal.

Breve historia y exploración física Los aspectos importantes de la historia comprenden la edad; momento de comienzo del dolor; actividad del paciente cuando comenzó el dolor; localización y carácter del dolor; irradiación a otros lugares; presencia de náuseas, vómitos o anorexia; variaciones temporales; variaciones del ritmo intestinal; e historia menstrual. La exploración del paciente debe centrarse en el aspecto global del paciente [retorciéndose de dolor (litiasis ureteral) o inmóvil (peritonitis, perforación)], posición (un paciente que se encoge hacia delante puede tener una pancreatitis o perforación gástrica en la transcaudad de los epíplones), presencia de fiebre o hipotermia, hipertermia, cianosis, ruidos intestinales, dolor con la palpación directa o de rebote, masa abdominal pulsátil, soplos abdominales, ascitis, rectorragia, dolor con la palpación rectal o pélvica, y datos de coagulopatía. Los datos analíticos útiles incluyen el hematocrito (que puede ser normal en la hemorragia aguda o equivocadamente elevado con la deshidratación), el recuento leucocitario con fórmula, la gasometría arterial, electrólitos séricos, BUN, creatinina, glucosa, lipasa o amilasa y análisis de orina. En las mujeres en edad fértil debería realizarse una prueba de embarazo. Los estudios radiológicos comprenden radiografía de abdomen en decúbito y bipedestación (proyección en decúbito lateral izquierdo si es im-

posible la bipedestación), para evaluar el calibre intestinal y la presencia de aire libre en el peritoneo, placas laterales con rayo horizontal para evaluar el diámetro aórtico; CT (cuando se dispone de ella) para detectar evidencia de perforación intestinal, inflamación, infarto de órgano sólido, hemorragia retroperitoneal, absceso o tumor. Una paracentesis abdominal (o lavado peritoneal en caso de traumatismo), puede detectar evidencia del sangrado o peritonitis. La ecografía de abdomen (cuando se dispone de ella), revela datos de absceso, coleistitis, obstrucción biliar o ureteral, o hematomas, y se emplea para medir el diámetro de la aorta.

Estrategias diagnósticas La primera decisión se toma en función de la estabilidad hemodinámica del paciente. Si el paciente está inestable, se debe sospechar una catástrofe vascular como una fuga en un aneurisma aórtico. En estos pacientes se realiza una reanimación limitada pasando inmediatamente a exploración quirúrgica. Si el paciente está estable hemodinámicamente, el siguiente aspecto a decidir es si existe rigidez del abdomen. Los abdómenes rígidos se deben medir con más frecuencia a perforación u obstrucción. El diagnóstico se suele poder realizar con una radiografía de tórax y simple de abdomen.

Si el abdomen no está rígido, las causas se pueden agrupar según el dolor esté mal o bien localizado. Si el dolor está mal localizado, se debe evaluar si es posible un aneurisma aórtico. En ese caso, la CT puede realizar el diagnóstico; en caso contrario, el diagnóstico diferencial incluye la apendicitis inicial, la obstrucción incipiente, isquemia mesentérica, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, y problemas metabólicos.

El dolor localizado en el epigastrio puede ser de origen cardíaco, inflamación o perforación esofágica, gastritis, úlcera péptica, cólico biliar o colecistitis y pancreatitis. El dolor en hipocondrio derecho comprende estas mismas entidades más la pielonefritis o nefrolitiasis, absceso hepático, absceso subfrénico, embolia pulmonar, o neumonía, o bien ser de origen musculoesquelético. Otras consideraciones diagnósticas en el dolor en hipocondrio izquierdo son infarto o rotura esplénicos, esplenomegalia, y úlceras gástrica o péptica. El dolor en fossa ilíaca derecha puede ser debido a apendicitis, divertículo de Meckel, enfermedad de Crohn, diverticulitis, adenitis mesentérica, hematoma de la vaina del recto, absceso del psoas, absceso o torsión ováricos, embarazo extrauterino, salpingitis, síndromes de fiebre familiar, urolitiasis, herpes zóster. El dolor en fossa ilíaca izquierda puede ser debido a diverticulitis, neoplasia perforada y otras entidades mencionadas anteriormente.



TRATAMIENTO

Las prioridades iniciales son los líquidos intravenosos, la corrección de los trastornos acidobásicos que ponen en peligro la vida, y la valoración de la necesidad de cirugía urgente; es esencial un seguimiento cuidadoso, con reexploración frecuente (en lo posible por el mismo examinador). El empleo de analgesia con opiáceos es objeto de controversia. Tradicionalmente, no se administraban analgésicos opiáceos a la espera de establecer el diagnóstico y el plan de tratamiento, puesto que enmascarar los signos diagnósticos puede retrasar una intervención necesaria. Sin embargo, la evidencia de que los opiáceos enmascaran el diagnóstico es escasa.

52

DIARREA, ESTREÑIMIENTO Y MALABSORCIÓN

FUNCIONES NORMALES DEL TRACTO DIGESTIVO

ABSORCIÓN DE LOS LÍQUIDOS Y ELECTRÓLITOS El tracto GI recibe 8-10 L/d de líquidos, incluidos unos 2 L/d ingeridos como tales; la mayoría se absorbe en el intestino delgado. En el colon se absorben normalmente 0.05-2 L/d, pero en caso necesario pueden absorberse 6 L/d. La absorción de agua en el intestino se efectúa pasivamente acompañando al transporte activo del Na^+ , Cl^- , la glucosa y las sales biliares. Otros mecanismos de transporte son: el intercambio $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, el intercambio Na^+/H^+ , la secreción de H^+ , K^+ , HCO_3^- , el transporte combinado de Na^+ y glucosa, y el transporte activo del Na^+ a través de la membrana basal lateral por medio de la ATPasa de Na^+ , K^+ .

ABSORCIÓN DE LOS NUTRIENTES

1. En el *intestino delgado proximal*: hierro, calcio, folato, grasas (tras la hidrólisis de los triglicéridos para dar ácidos grasos por la acción de la lipasa y colipasa pancreáticas), proteínas (después de ser hidrolizadas por las peptidasas pancreáticas e intestinales), hidratos de carbono (una vez hidrolizados por las amilasas y disacaridasas); los triglicéridos se absorben en forma de micelas después de ser solubilizados por las sales biliares; los aminoácidos y dipéptidos se absorben mediante transportadores específicos; los azúcares se absorben por transporte activo.
2. En el *intestino delgado distal*: vitamina B₁₂, sales biliares, agua.
3. En el *colon*: agua y electrólitos.

MOTILIDAD INTESTINAL Permite el avance del contenido intestinal desde el estómago hasta el ano y la separación de los ingredientes dietéticos, lo que favorece la absorción de los nutrientes. La propulsión está regulada por mecanismos nerviosos, miógenos y hormonales, y mediada por el complejo motor migratorio, una onda organizada de actividad neuromuscular, que se origina en la porción distal del estómago durante el ayuno y que se desplaza lentamente descendiendo por el intestino delgado. Los movimientos del colon están mediados por el peristaltismo local que propulsa las heces. La defecación tiene lugar por relajación del esfínter anal interno en respuesta a la distensión del recto, con un control voluntario por la contracción del esfínter anal externo.

DIARREA

FISIOLOGÍA Se define formalmente como la expulsión de más de 200 g/d de heces, llevando una dieta (occidental) pobre en fibra; el término *diarrea* también se emplea a menudo para designar unas heces acuosas o líquidas. Está mediada por uno o más de los siguientes mecanismos:

Diarrea osmótica Los solutos no absorbidos elevan la presión oncótica intraluminal, produciendo la entrada del agua; en general, esta diarrea desaparece con el ayuno; el hiato osmolal en heces es mayor de 40 (véase más adelante). Causas: déficit de disacaridasas (p. ej., de lactasa), insuficiencia pancreática, sobrecrecimiento bacteriano, ingestión de lactulosa o sorbitol, a uso de laxantes polivalentes, esprue celíaco o tropical y síndrome del intestino corto. El déficit de lactasa puede ser primario (de prevalencia mayor en asiáticos y en la raza negra, suele aparecer en adultos jóvenes) o secundario (por gastritis viral, bacteriana o protozoaria, esprue celíaco o tropical, o kwashiorkor).

Diarrea secretora La secreción activa de iones produce pérdidas obligatorias de agua; la diarrea suele ser acuosa, a menudo abundante; no se modifica

con el ayuno; las heces son ricas en Na^+ y K^+ , con hiato osmolal menor de 40. Causas: infecciones virales (p. ej., rotavirus, virus de Norwak), infecciones bacterianas (p. ej., cólera, *E. coli* enterotoxigena, *Staphylococcus aureus*), protozoos (p. ej., *Giardia*, *Isospora*, *Cryptosporidium*), procesos asociados al SIDA (entre ellos los micobacterianos y los inducidos por el VIH), fármacos (p. ej., teofilia, 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 tiroides (prostaglandinas y calcitonina), mastocitosis generalizada, leucemia basófila, adenomas vellosos del colon distal (secreción directa de líquido rico en potasio), colitis microscópica y colágena, y diarrea colerreica (por malabsorción ileal de las sales biliares).

Diarrea exudativa Inflamación, necrosis y desprendimiento de la mucosa del colon; puede tener un componente de diarrea secretora debido a la liberación de prostaglandinas por las células inflamatorias; las heces suelen contener polimorfonucleares y también sangre oculta o visible. Causas: infecciones bacterianas [p. ej., *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *E. coli* invasora o enterotoxigena, *Vibrio parahemolyticus*, colitis por *Clostridium difficile* (con frecuencia provocada por la toma de antibióticos)], parásitos del colon (p. ej., *Entamoeba histolytica*), enfermedad de Crohn, proctocolitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal idiopática, enterocolitis por radiación, quimioterapia anticancerosa e isquemia intestinal.

Trastornos de la motilidad intestinal Son alteraciones de la coordinación motora del intestino; suelen producir diarrea a menudo intermitente o alternando con estreñimiento. Las causas son: diabetes mellitus, insuficiencia suprarrenal, hipertiroidismo, enfermedades del colágeno vascular, parasitosis, estados de hipersecreción de gastrina y VIP, amiloidosis, laxantes (especialmente, los que llevan magnesio), antibióticos (sobre todo, eritromicina), agentes colinérgicos, disfunción neurológica primaria (p. ej., enfermedad de Parkinson, neuropatías traumáticas), impacto fecal, diverticulosis y síndrome del intestino irritable. La sangre derramada en la luz intestinal tiene efecto purgante, y las hemorragias digestivas altas copiosas producen diarrea por aumento de la motilidad.

Disminución de la superficie de absorción Se debe, generalmente, a intervenciones quirúrgicas (p. ej., resecciones o reparaciones intestinales extensas) que dejan una superficie insuficiente para la absorción de la grasa y la digestión de los hidratos de carbono, y para la absorción del agua y los electrolitos; ocurre espontáneamente en las fistulas enteroentéricas (gastrocolecias, sobre todo).

ESTUDIO Historia La diarrea debe distinguirse de la incontinencia fecal, del cambio del calibre de las heces emitidas, de la rectorrágia, y de la defecación de heces escasas y frecuentes, pero por lo demás normales. Es esencial una historia concienzuda sobre la toma de medicamentos. La diarrea y el estreñimiento alternantes sugieren una obstrucción fija del colon (p. ej., por carcinoma) o el síndrome del intestino irritable. Un proceso de aparición brusca y evolución rápida, acompañado a menudo de náuseas, vómitos y fiebre, es característico de una infección viral o bacteriana, de diverticulitis, isquemia, enterocolitis por radiación o una diarrea provocada por medicamentos, y puede ser la primera manifestación de una enfermedad inflamatoria intestinal. Más del 90 % de las diarreas agudas tiene una causa infecciosa. Una evolución más insidiosa y prolongada (> 4 semanas) sugiere malabsorción, enfermedad inflamatoria intestinal, trastornos metabólicos o endocrinos, insuficiencia pancreática, abuso de laxantes, isquemia, neoplasias (estados de hipersecreción de obstrucción parcial) o el síndrome del intestino irritable. Las enteritis parasitarias y algunas formas de las enteritis bacterianas también pueden producir síntomas crónicos.

Las heces especialmente malolientes o grasiestas sugieren malabsorción de la grasa. El impacto fecal puede causar una aparente diarrea porque sólo los líquidos pasan a través de una obstrucción parcial. Algunas causas infecciosas de la diarrea se asocian a un estado de inmunodepresión (véase cuadro 52-1).

Exploración física En la diarrea aguda e intensa son frecuentes los signos acusados de deshidratación. La fiebre y el dolor abdominal sugieren infección o enfermedad inflamatoria, pero estos síntomas suelen faltar en la enteritis viral. Los signos de desnutrición sugieren una evolución crónica. Algunos signos se asocian con frecuencia a determinados déficits debidos a malabsorción (p. ej., queilosis en el déficit de riboflavina o la ferropenia, glositis en la carencia de B₁₂ o de folato).

Examen de las heces En el estudio de los pacientes con diarrea intensa, prolongada o sanguinolenta son elementos importantes el cultivo de patógenos bacterianos, el examen de las heces en busca de leucocitos, la determinación de la toxina de *Clostridium difficile*, y la investigación de huevos y parásitos. Las heces con sangre (prueba de hemorragias ocultas en heces) o leucocitos (tinción de Wright) sugieren inflamación (p. ej., colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, infección o isquemia). La tinción de Gram en heces puede dar el diagnóstico de una infección por *Staphylococcus*, *Campylobacter* o *Candida*. La esteatorrea (determinada por la tinción de una muestra de heces con Sudán III o por análisis cuantitativo de la grasa en heces de 72 h) sugiere malabsorción o insuficiencia pancreática. Si se determinan las concentraciones de Na⁺ y K⁺ en el líquido fecal se puede distinguir entre diarrea osmótica y otras causas de diarrea; en la diarrea osmótica hay un hiato osmolal fecal > 40, donde hiato osmolal fecal = osmol_{sérica} - [2 × (Na⁺ + K⁺)_{fecal}].

Datos complementarios En los hemogramas completos puede descubrirse anemia (pérdida aguda o crónica de sangre o malabsorción de hierro, folato o B₁₂), leucocitosis (inflamación), eosinofilia (enfermedades parasitarias, neoplásicas e inflamatorias intestinales). Las concentraciones séricas de calcio, albúmina, hierro, colesterol, folato, B₁₂, vitamina D y carotenos, la capacidad de fijación del hierro y el tiempo de protrombina pueden aportar datos de malabsorción o de maldigestión intestinal.

Cuadro 52-1

Causas infecciosas de diarrea en los pacientes con SIDA

MICROORGANISMOS PATÓGENOS NO OPORTUNISTAS	MICROORGANISMOS PATÓGENOS OPORTUNISTAS
<i>Shigella</i>	Protozoos
<i>Salmonella</i>	<i>Cryptosporidium</i>
<i>Campylobacter</i>	<i>Isospora belli</i>
<i>Entamoeba histolytica</i>	Microsporidios
<i>Chlamydia</i>	<i>Blastocystis hominis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Virus
<i>Treponema pallidum</i> y otras espiroquetas	Citomegalovirus
<i>Giardia lamblia</i>	Virus del herpes simple
	Adenovirus
	VIH
	Bacterias
	Complejo <i>Mycobacterium avium</i>

Otros estudios La absorción de la D-xilosa es una prueba cómoda y valiosa de detección selectiva de la función de absorción del intestino delgado. La biopsia de intestino delgado es especialmente útil para enjuiciar la malabsorción intestinal. Son estudios especiales: la prueba de Schilling (malabsorción de B₁₂), la prueba del H₂ en el aliento administrando lactosa (malabsorción de hidratos de carbono), las pruebas de H₂ en el aliento dando lactulosa y xilosa marcadas con ¹⁴C (sobrecrecimiento bacteriano), la prueba del aliento dando ácido glicocálico (malabsorción ileal), la prueba del aliento dando trioleína (malabsorción de la grasa), y las pruebas de la bentiromida y la secretina (insuficiencia pancreática). La sigmoidoscopia o la colonoscopia sirven para diagnosticar las colitis (especialmente, las formas pseudomembranosa, isquémica y microscópica), aunque no permiten distinguir entre colitis infecciosas y no infecciosas (especialmente, la colitis ulcerosa idiopática). La exploración radiológica con contraste de bario puede sugerir el diagnóstico de malabsorción (pliegues intestinales engrosados), de enfermedad inflamatoria intestinal (ileitis o colitis), de tuberculosis (inflamación ileocecal), neoplasias, fistulas intestinales o trastornos de la motilidad.

Rx TRATAMIENTO

En la figura 52-1 se muestra un enfoque del tratamiento de la diarrea aguda. El tratamiento sintomático comprende la rehidratación energética (IV o con soluciones de glucosa y electrólitos por vía oral), reposición electrolítica, fijadores de sustancias osmóticamente activas (p. ej., caolín-pectina) y opiáceos para disminuir la motilidad intestinal (p. ej., loperamida, difenoxilato); los opiáceos pueden estar contraindicados en los procesos infecciosos inflamatorios que producen diarrea. En la figura 52-2 se muestra el enfoque de tratamiento de la diarrea crónica.

SÍNDROMES DE MALABSORCIÓN

La malabsorción intestinal de los nutrientes ingeridos puede producir una diarrea osmótica, esteatorrea o carencias específicas (p. ej., de hierro, folato, B₁₂, y vitaminas A, D, E y K). En el cuadro 52-2 se citan las causas frecuentes de malabsorción intestinal. La enteropatía con pérdida de proteínas puede deberse a varios procesos causantes de malabsorción; se asocia a hipoalbuminemia y puede diagnosticarse midiendo las concentraciones fecales de α_1 -antitripsina o de albúmina marcada con radioisótopo. El tratamiento se dirige a la enfermedad de base.

ESTREÑIMIENTO

Se define como una disminución de la frecuencia de deposición <1 por semana o dificultad en la defecación; puede producir dolor abdominal, distensión e impacto fecal, con la consiguiente obstrucción o, rara vez, una perforación. Es un padecimiento frecuente y, en muchos casos, subjetivo. Los factores favorecedores pueden ser: inactividad, dieta pobre en residuos e insuficiente asignación de tiempo para la defecación.

CAUSAS ESPECÍFICAS Trastornos de la motilidad del colon debidos a disfunción neurológica (diabetes mellitus, lesiones en médula espinal, esclerosis múltiple, enfermedad de Chagas, enfermedad de Hirschsprung, pseudoobstrucción intestinal crónica idiopática, megacolon idiopático), esclerodermia, medicamentos (especialmente anticolinérgicos, opiáceos, antiácidos con aluminio o calcio, antagonistas del calcio, suplementos de hierro, sucralfato), hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hipopotasemia, hipercalcemia, deshidratación, causas mecánicas (tumores colorrectales, diverticulitis, válvulas, hernias, invaginación) y dolores anorrectales (debidos a fisuras, hemorroides, abscesos o proctitis) que producen retención de las heces seguidas de estreñimiento e impacto fecal.

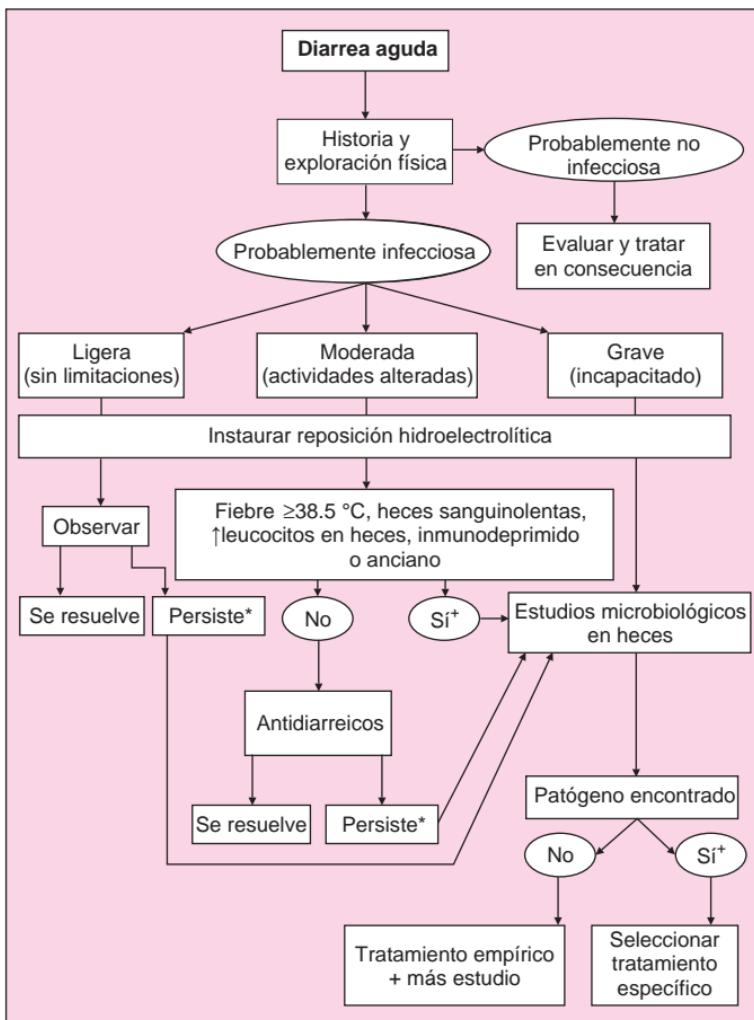


FIGURA 52-1 Algoritmo de tratamiento de la diarrea aguda. Antes de estudiar la, considerar tratamiento empírico con (*) metronidazol y con (+) quinolona.



TRATAMIENTO

En ausencia de una causa identificable, el estreñimiento puede mejorar aconsejando el ejercicio, la ingestión de fibra abundante, tomando agentes formadores de masa (p. ej., *psyllium*) y aumentando el consumo de líquidos. Son medidas específicas: la eliminación de una obstrucción intestinal (fecalitos, tumores) y la suspensión de los agentes inhibidores de la motilidad que no sean esenciales (sobre todo, los opiáceos y los antiácidos que llevan aluminio o calcio). Como alivio sintomático son necesarios, en ocasiones, productos con magnesio u otros purgantes. En caso de hipomotilidad o dismotilidad grave, o cuando hay consumo de opiáceos, los productos más eficaces son: los agentes osmóticamente activos (p. ej., lactulosa por vía oral, soluciones de lavado intestinal que llevan polietilenglicol), los laxantes emolientes por vía oral o rectal (p. ej., sales de docusato) y el aceite mineral.

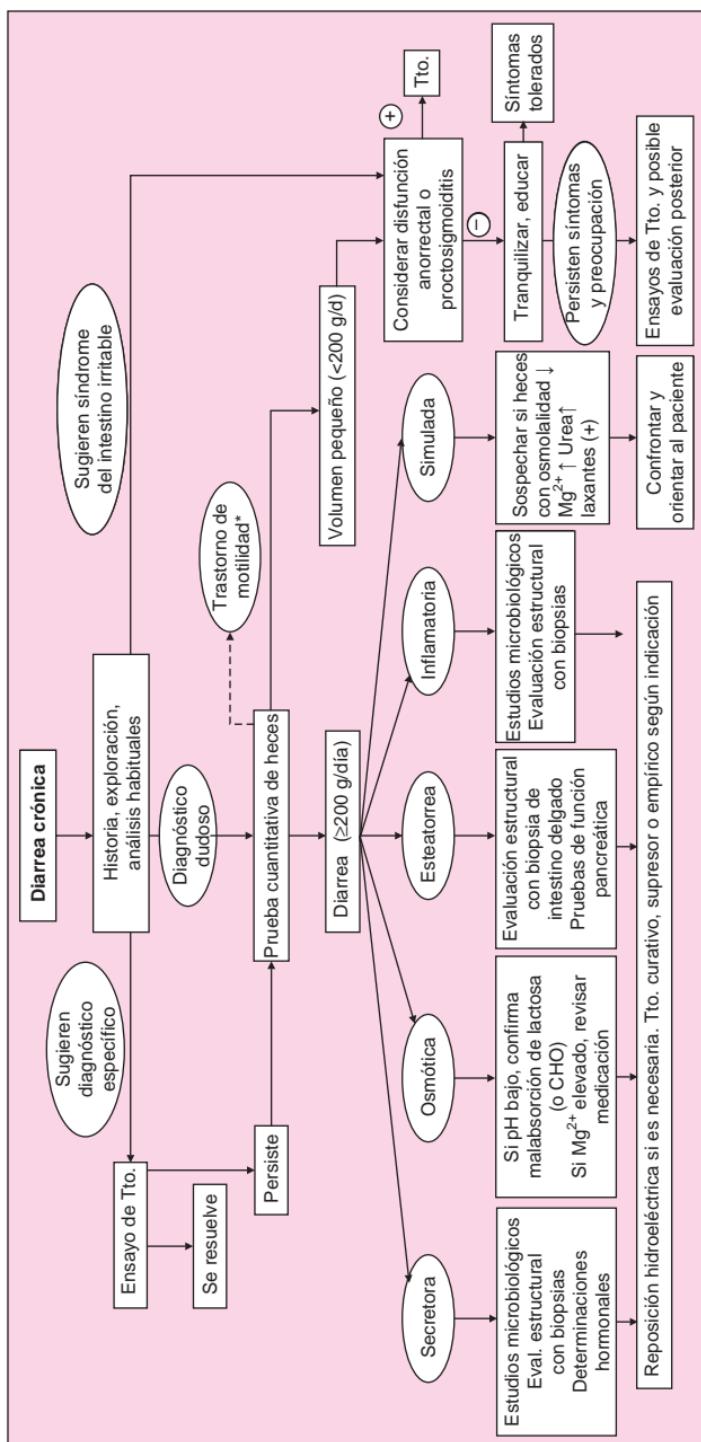


FIGURA 52-2 Algoritmo de tratamiento de la diarrea crónica. *La dismotilidad tiene un perfil de heces variable.

Cuadro 52-2**Causas frecuentes de malabsorción**

Maldigestión: pancreatitis crónica, fibrosis quística, carcinoma de páncreas

Déficit de sales biliares: cirrosis, colestasis, sobrecrecimiento bacteriano (síndrome de asa ciega, divertículos intestinales, hipomotilidad), deterioro de la reabsorción ileal (resecciones, enfermedad de Crohn), fijadores de las sales biliares (colestiramina, carbonato cálcico, neomicina)

Superficie de absorción insuficiente: resección intestinal masiva, fistula gastrocólica, derivación yeyunoileal

Obstrucción linfática: linfoma, enfermedad de Whipple, linfangiectasia intestinal

Enfermedades vasculares: pericarditis constrictiva, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia mesentérica arterial o venosa

Enfermedades de la mucosa: infecciones (inyección por *Giardia*, enfermedad de Whipple, esprue tropical), procesos inflamatorios (enfermedad de Crohn), enteritis por radiación, enteritis eosinófila, yeyunitis ulcerosa, mastocitosis, esprue tropical, procesos infiltrantes (amiloidosis, esclerodermia, linfoma, esprue colágeno, colitis microscópica), alteraciones bioquímicas (enteropatía sensible al gluten, déficit de disacaridasas, hipogammaglobulinemia, abetalipoproteinemia, déficit de transporte de los aminoácidos), trastornos endocrinos (diabetes mellitus, hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipertiroidismo, síndrome de Zollinger Ellison, síndrome carcinoide)

Para más detalles, véase Ahlquist DA, Camilleri M: Diarrea y estreñimiento, cap. 35, y Binder HJ: Trastornos de la absorción, cap. 275, en Harrison PMI 16.^a.

53**HEMORRAGIA DIGESTIVA****FORMAS DE PRESENTACIÓN**

1. *Hematemesis:* vómitos de sangre o de sangre alterada («en posos de café») que indican una hemorragia proximal al ligamento de Treitz.
2. *Melena:* sangre alterada (negra) expulsada por el recto (se precisan >100 mL de sangre para que las heces tengan aspecto de melena); suele indicar una hemorragia proximal al ligamento de Treitz, pero puede proceder de un sitio tan distal como el colon ascendente; la pseudomelena puede deberse debida al consumo de hierro, bismuto, regaliz, remolacha, arándanos, carbón vegetal.
3. *Hematoquecia:* hemorragia rectal de color rojo brillante o granate que suele suponer una hemorragia más allá del ligamento de Treitz, pero que también puede deberse a una hemorragia digestiva alta rápida (>1000 mL).
4. *Prueba de la sangre oculta en heces positiva con o sin ferropenia.*
5. *Síntomas de pérdida de sangre,* p. ej., desvanecimiento o disnea.

CAMBIOS HEMODINÁMICOS Un descenso ortostático de la presión arterial >10 mmHg suele indicar una disminución de la volemia sanguínea >20 % (\pm síncope, mareo-desmayo, náuseas, sudores, sed).

CHOQUE Presión sistólica <100 mmHg que suele indicar una reducción del volumen sanguíneo >30 % (\pm palidez, piel fría).

ALTERACIONES DE LABORATORIO El hematocrito no refleja a veces la intensidad de la pérdida de sangre, porque el paso de líquidos extravasculares a la circulación para restablecer el equilibrio es tardío. Hay ligera leucocitosis y trombocitosis. El aumento del nitrógeno ureico sanguíne o (BUN) es frecuente en las hemorragias digestivas altas.

SIGNOS DE MAL PRONÓSTICO Edad >60 años, enfermedades asociadas, coagulopatías, inmunodepresión, presentación en forma de choque, repetición de la hemorragia, comienzo de la hemorragia en el hospital, hemorragia por varices, signos endoscópicos de hemorragia reciente [p.ej., «vaso visible» en la base de una úlcera (véase más adelante)].

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

CAUSAS *Frecuentes* Úlcera péptica, gastropatía (alcohol, aspirina, NSAID, estrés), esofagitis, desgarro de Mallory-Weiss (desgarro de la mucosa en la unión esofagogástrica producido por las arcadas), varices esofagogástricas.

Menos frecuentes Sangre deglutida (epistaxis); neoplasia esofágica, gástrica o intestinal; tratamiento anticoagulante y fibrinolítico; gastropatía hipertrófica (enfermedad de Ménétrier); aneurisma aórtico; fistula aortoenterica (de un injerto aórtico); malformaciones AV; telangiectasias (síndrome de Osler-Rendu-Weber); lesión de Dieulafoy (vasos submucosos ectásicos); vasculitis; enfermedades del tejido conjuntivo (pseudoxantoma elástico, síndrome de Ehlers-Danlos); discrasias sanguíneas; neurofibroma; amiloidosis; hemobilia (sangre de origen biliar).

ESTUDIO Sólo después de lograda la reanimación hemodinámica (véase más adelante y fig. 53-1).

- Historia clínica y exploración física: consumo de medicamentos (riesgo de hemorragia digestiva alta y baja con la aspirina y NSAID), antecedentes de úlcera, de hemorragias previas, antecedentes familiares, datos de cirrosis o vasculitis, etc. El aumento de los ruidos intestinales va a favor de un origen GI alto.
- Aspiración nasogástrica buscando sangre visible, si no está claro su origen (alto o bajo) por la historia; puede ser falsamente negativa hasta en el 16 % de los casos si la hemorragia ha cesado o el origen es duodenal. Carece de significado realizar la prueba de sangre oculta en el aspirado.

• Endoscopia alta: precisión >90 %; permite ver el punto sangrante y es posible actuar terapéuticamente; indispensable si se sospechan varices o fistulas aortoentericas; permite identificar el «vaso visible» (arteria que sobresale en el cráter de una úlcera), lo que lleva consigo un elevado riesgo de repetición de la hemorragia (~50 %).

• Estudio gastroduodenal con bario: precisión ~80 % para identificar una lesión, aunque no confirma el origen de la hemorragia; alternativa aceptable a la endoscopia en la hemorragia resuelta, o en la hemorragia crónica de baja intensidad.

• Arteriografía mesentérica selectiva: cuando una hemorragia copiosa impide de identificar con el endoscopio el punto sangrante.

• Gammagrafía con radioisótopos (p. ej., con hematíes o albúmina marcados con ^{99}Tc); usada principalmente como prueba de detección sistemática para enjuiciar la posibilidad de realizar una arteriografía en las hemorragias intermitentes o de origen no aclarado.

HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA

CAUSAS Lesiones anales (hemorroides, fisuras), traumatismos rectales, proctitis, colitis (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, colitis infecciosa, coli-

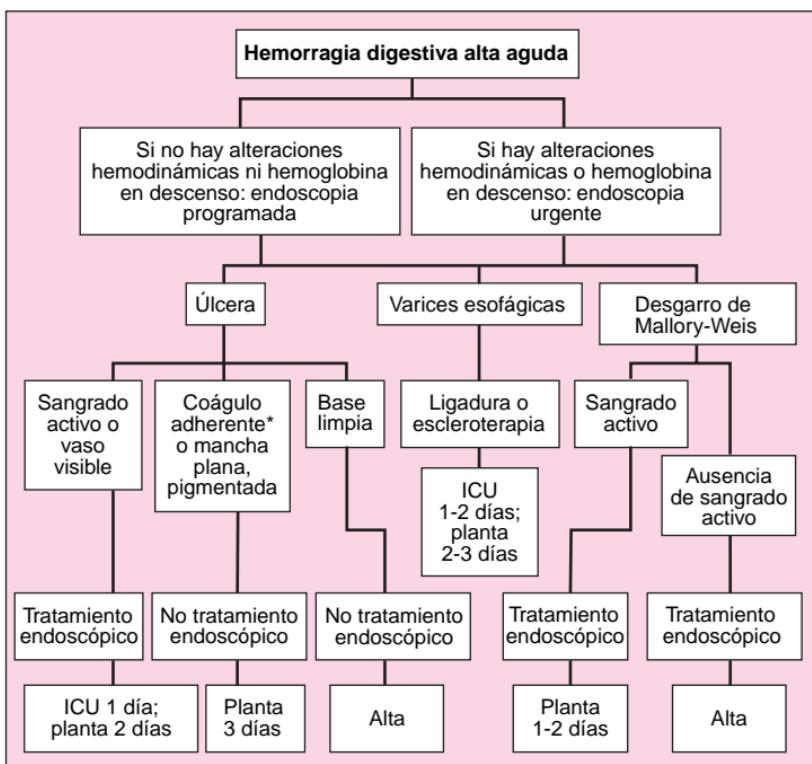


FIGURA 53-1 Algoritmo propuesto para los pacientes con hemorragia digestiva alta aguda. Las recomendaciones respecto al nivel de cuidados y el momento del alta suponen un paciente estabilizado sin sangrado persistente ni problemas médicos concomitantes. La endoscopia digestiva alta es la principal herramienta diagnóstica y terapéutica. *Algunos autores proponen el tratamiento endoscópico si existen coágulos adherentes.

tis isquémica, por radiación), pólipos del colon, carcinoma del colon, angiodisplasia (ectasia vascular), diverticulosis, invaginación, úlcera solitaria, discrasias sanguíneas, vasculitis, enfermedades del tejido conjuntivo, neurofibroma, amiloidosis, tratamiento anticoagulante.

ESTUDIO Véase más adelante y figura 53-2.

- Historia y exploración física.
- En presencia de alteraciones hemodinámicas, realizar endoscopia digestiva alta seguida de colonoscopia. Si no existen alteraciones hemodinámicas, realizar anoscopia y/o sigmoidoscopia o colonoscopia: excluir hemorroides, fisuras, úlceras, proctitis, neoplasias.
- Colonoscopia: a menudo es la mejor exploración, pero puede ser imposible si la hemorragia es masiva.
- Enema opaco: carece de utilidad en la hemorragia activa.
- Arteriografía: si la hemorragia es intensa (exige una velocidad de la hemorragia >0.5 mL/min; puede precisarse un estudio previo de la hemorragia con radioisótopos, como el ya citado); localiza el punto de la hemorragia o los vasos anormales.
- Exploración quirúrgica (como último recurso).

HEMORRAGIA SIN ORIGEN CLARO Con frecuencia procede del intestino delgado. Considerar la posibilidad de una exploración radiológica con

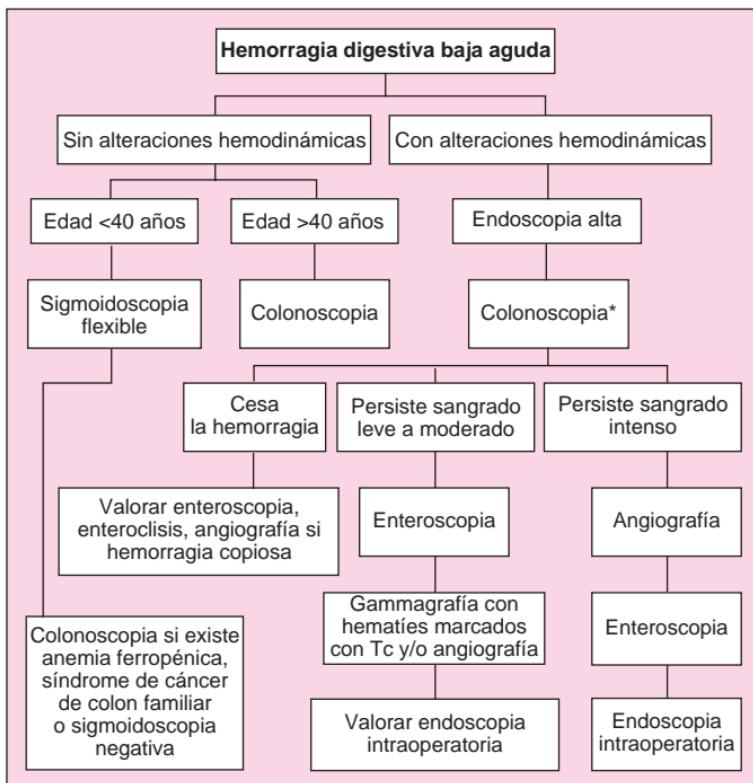


FIGURA 53-2 Algoritmo propuesto para pacientes con hemorragia digestiva baja aguda. *Si la hemorragia masiva no permite limpiar el colon, realizar la angiografía.

enteroclisis del intestino delgado (radiografía cuidadosa con bario mediante intubación peroral del intestino delgado), de una gammagrafía del divertículo de Meckel, una enteroscopia (endoscopia del intestino delgado) o de una laparotomía exploradora con enteroscopia intraoperatoria.

RX TRATAMIENTO

De la hemorragia digestiva alta y baja

- Canalizar una vena con una vía intravenosa gruesa (calibre 14- 18); en hemorragias importantes y en pacientes con cardiopatía se debecanalizar una vena central; vigilar las constantes vitales, la diuresis y el hematocrito (puede descender tarde). No está comprobada la utilidad del lavado gástrico, pero permite limpiar el estómago antes de la endoscopia. La solución salina helada puede lisar los coágulos; puede ser preferible el agua del grifo a la temperatura ambiente. A veces es necesaria la intubación para proteger las vías respiratorias.

- Determinar el grupo sanguíneo y realizar unas pruebas cruzadas (6 unidades en las hemorragias copiosas).
- Tener preparada la intervención quirúrgica cuando la hemorragia es masiva.
- Mantener la presión arterial con líquidos isotónicos (solución salina normal); albúmina y plasma fresco congelado en los cirróticos. Concentrados de hematíes si se dispone de ellos (sangre completa si la hemorragia es masiva);

mantener el Hto >25-30. Plasma fresco congelado y vitamina K (10 mg SC o IV) en los cirróticos con coagulopatía.

- Calcio IV (p. ej., hasta 10-20 mL de gluconato cálcico al 10%, por vía IV, inyectados en 10-15 min) si el calcio sérico desciende (debido a la transfusión de sangre citratada). Tratamiento farmacológico empírico(antiácidos, bloqueantes de los receptores H₂, omeprazol) sin eficacia comprobada.

- Medidas específicas. *Varices*: octreotida (embolada de 50 µg, infusión de 50 µg durante 2-5 días); taponamiento con sonda de Blakemore-Sengstaken, esclerosis endoscópica o ligadura con bandas; propranolol o nadolol en dosis suficientes para producir un bloqueo beta que disminuya el riesgo de que recidive la hemorragia o de que aparezca hemorragia inicial por varices (no usar en la fase aguda de la hemorragia) (cap. 158); *úlcera con vaso visible o hemorragia activa*: coagulación endoscópica bipolar, con sonda de calor o con láser, o inyección de adrenalina; *gastritis*: embolización o infusión de vasopresina de la arteria gástrica izquierda; *telangiectasias en tubo digestivo*: el etinilestradiol/noretisterona (0.05/1.0 mg PO/diario) puede evitar la recidiva de la hemorragia, especialmente en los pacientes con insuficiencia renal crónica; *diverticulosis*: arteriografía mesentérica con vasopresina intra-arterial; *angiodisplasia*: coagulación bipolar o con láser a través de colonoscopio, puede regresar con la sustitución de una válvula aórtica estenótica.

- Indicaciones de la cirugía de urgencia: hemorragia incoercible o prolongada, recidiva hemorrágica grave, fistula aortoenterica. En las varices esofágicas refractarias, plantear la posibilidad de una derivación portosistémica intrahepática transyugular.

Para más detalles, véase Laine L: Hemorragia de vías digestivas, cap. 37, en Harrison PMI 16.^a.

54

ICTERICIA Y ESTUDIO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA

ICTERICIA

DEFINICIÓN Pigmentación amarilla de la piel debida a elevación de la concentración sérica de bilirrubina; suele apreciarse más fácilmente en las escleróticas. La ictericia y el color amarillo de la esclerótica se manifiestan clínicamente cuando la concentración de bilirrubina sérica es $\geq 51 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 3 \text{ mg/dL}$); también se observa coloración amarilla de la piel cuando se elevan los carotenos en suero, pero entonces no están pigmentadas las escleróticas.

METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA La bilirrubina es el principal producto de degradación de la hemoglobina que es liberada por los hematíes viejos. Primero se une a la albúmina y es transportada al hígado; allí es conjugada por la glucuróniltransferasa, formando un compuesto hidrosoluble (glucurónido), que se excreta con la bilis y se convierte en urobilinógeno en el colon. La mayor parte del urobilinógeno se excreta con las heces; una pequeña parte del mismo se reabsorbe y se elimina por el riñón. La bilirrubina sólo puede excretarse por el riñón cuando está en su forma conjugada (determinada como la fracción «directa»); por tanto, la elevación de la bilirrubina directa se asocia a bilirrubinuria. La formación y excreción excesiva de bilirrubina (incluso sin hi-

perbilirrubinemia, como en la hemólisis) produce unas concentraciones elevadas de urobilinógeno urinario.

ETIOLOGÍA La hiperbilirrubinemia aparece como consecuencia de: 1) hiperproducción; 2) captación, conjugación, o excreción hepática disminuidas; ó 3) regurgitación de la bilirrubina no conjugada o conjugada desde los hepatocitos o las vías biliares lesionados (cuadro 54-1).

ESTUDIO Los pasos iniciales al evaluar un paciente icterico son averiguar si: 1) la hiperbilirrubinemia es principalmente conjugada o no conjugada, y 2) si son normales otras pruebas bioquímicas (fig. 54-1, cuadros 54-2 y 54-3). El estudio clínico esencial comprende la anamnesis (especialmente la duración de la ictericia, prurito, dolores acompañantes, fiebre, pérdida de peso, factores de riesgo respecto a las enfermedades de transmisión parenteral, consumo de medicamentos y de alcohol, antecedentes de viajes, cirugía y embarazo), la exploración física (hepatomegalia, dolor con la palpación sobre la región hepática, vesícula palpable, esplenomegalia, ginecomastia, atrofia testicular), pruebas funcionales hepáticas (véase más adelante) y hemograma completo.

Síndrome de Gilbert Trastorno de conjugación de la bilirrubina debido a una disminución de la actividad de la bilirrubina UDP glucurona sulfotransferasa. Provoca una hiperbilirrubinemia no conjugada leve, casi siempre menor de 103 µmol/L (<6 mg/dL). Afecta al 3-7% de la población; proporción varones/mujeres 2-7:1.

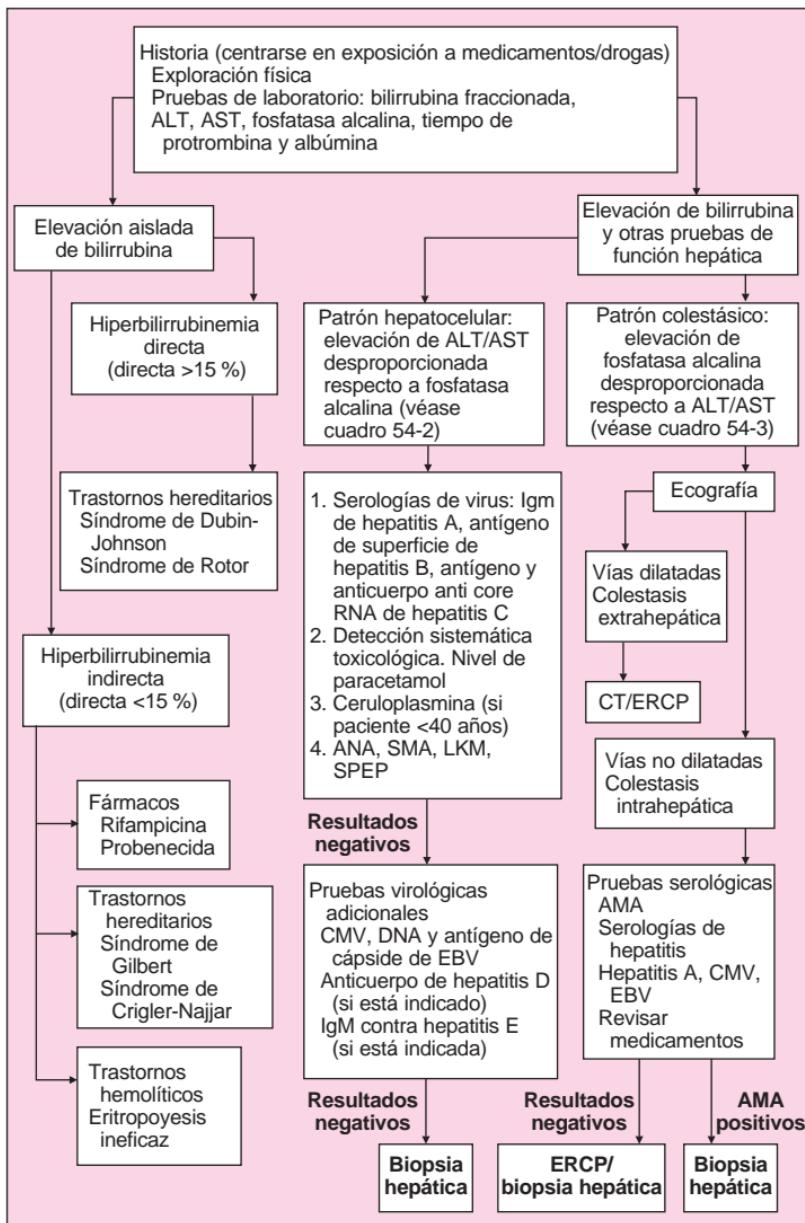
HEPATOMEGLIA

DEFINICIÓN Generalmente se trata de una zona de matidez mayor de 12 cm en la línea medioclavicular o de un lóbulo izquierdo palpable en el epigastrio. Es importante descartar un hígado descendido (p. ej., en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en la hiperinsuflación pulmonar) y otras masas si-

Cuadro 54-1

Causas de hiperbilirrubinemia aislada

- I. Hiperbilirrubinemia indirecta
 - A. Trastornos hemolíticos
 - 1. Hereditarios
 - a. Esferocitosis, elipsocitosis
 - b. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y de piruvato cinasa
 - c. Anemia drepanocítica
 - 2. Adquiridos
 - a. Anemia hemolítica microangiopática
 - b. Hemoglobinuria paroxística nocturna
 - c. Hemólisis inmune
 - B. Eritropoyesis ineficaz
 - 1. Cobalamina, folato, talasemia y deficiencias graves de hierro
 - C. Fármacos
 - 1. Rifampicina, probenecida, ribavirina
 - D. Trastornos hereditarios
 - 1. Crigler-Najjar tipos I y II
Síndrome de Gilbert
- II. Hiperbilirrubinemia directa
 - A. Trastornos hereditarios
 - 1. Síndrome de Dubin-Johnson
Síndrome de Rotor



tuadas en el hipocondrio derecho (p. ej., vesícula aumentada de tamaño o un tumor intestinal o renal). Se puede valorar separadamente el tamaño por ecografía o CT. El contorno y la consistencia son importantes: un aumento localizado de tamaño o una consistencia pétreas sugieren un tumor; el dolor con la palpación indica inflamación (p. ej., hepatitis) o aumento rápido de tamaño (como en la in-

Cuadro 54-2**Trastornos hepatocelulares que pueden causar ictericia**

Hepatitis vírica

Hepatitis A, B, C, D y E

Virus de Epstein-Barr

Citomegalovirus

Virus herpes simple

Alcohol

Toxicidad por fármacos

Predecible, dependiente de la dosis (p. ej., paracetamol)

Impredecible, idiosincrasia (p. ej., isoniazida)

Tóxicos ambientales

Cloruro de vinilo

Té de arbusto de Jamaica: alcaloides de la pirrolizidina

Kava Kava

Setas silvestres: *Amanita phalloides* o *A. verna*

Enfermedad de Wilson

Hepatitis autoinmune

suficiencia cardíaca derecha, síndrome de Budd-Chiari, infiltración grasa). Los hígados cirróticos suelen tener nódulos y su consistencia es firme; con frecuencia están agrandados hasta fases tardías de su evolución. Las pulsaciones percibidas en el hígado indican insuficiencia tricuspidea. Un ruidode soplo arterial o un roce hepático sugieren un tumor. La hipertensión portal se asocia en ocasiones a un zumbido venoso continuo.

PRUEBAS FUNCIONALES HEPÁTICAS

Se utilizan para valorar la existencia de hepatopatía, distinguir las distintas clases de hepatopatía (cuadro 54-4), calibrar la intensidad de la hepatopatía y seguir la respuesta al tratamiento.

BILIRRUBINA Informa sobre las funciones de captación, metabolismo (conjugación) y excreción hepáticas; la fracción conjugada (dereacción directa) se distingue de la forma no conjugada por análisis químico (cuadro 54-1).

AMINOTRANSFERASAS (TRANSAMINASAS) La aspartato aminotransferasa (AST; SGOT) y la alalina aminotransferasa (ALT; SGPT) son indicadores sensibles de la integridad de las células hepáticas; sus elevaciones máximas se ven en la necrosis hepatocelular (p. ej., hepatitis viral, lesiones por tóxicos o hepatitis isquémica, obstrucción aguda de las venas suprahepáticas), acompañada en ocasiones de obstrucción biliar brusca y completa (p. ej., por cálculos biliares); alteraciones más leves en la enfermedad colestásica, cirrótica e infiltrante; sus concentraciones guardan poca correlación con la gravedad de la hepatopatía; la ALT es más específica de lesión hepática, porque la AST también existe en el músculo estriado y otros órganos; las lesiones hepáticas inducidas por el alcohol suelen producir elevaciones moderadas, destacando más el aumento de la AST que el de la ALT.

FOSFATASA ALCALINA Indicador sensible de colestasis, de la obstrucción biliar (aumenta más rápidamente que la bilirrubina sérica) y de la infiltración hepática; se eleva ligeramente en otras hepatopatías; su especificidad es limitada porque está distribuida en muchos tejidos; también se han observado elevaciones en la niñez, el embarazo y las enfermedades óseas; se pueden distinguir isoenzimas específicas de tejido por las diferencias de su estabilidad al ca-

Cuadro 54-3**Trastornos colestásicos que pueden causar ictericia**

- I. Intrahepáticos
 - A. Hepatitis vírica
 - 1. Hepatitis colestásica fibrosante: hepatitis B y C
Hepatitis A, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus
 - B. Hepatitis alcohólica
 - C. Toxicidad por fármacos
 - 1. Colestasis pura: esteroides anabolizantes y anticonceptivos
Hepatitis colestásica: clorpromazina, estolato de eritromicina
Colestasis crónica: clorpromazina y proclorperazina
 - D. Cirrosis biliar primaria
 - E. Colangitis esclerosante primaria
 - F. Síndrome de los conductos biliares evanescentes
 - 1. Rechazo crónico de trasplante hepático
Sarcoidosis
Fármacos
 - G. Hereditaria
 - 1. Colestasis recurrente benigna
 - H. Colestasis del embarazo
 - I. Nutrición parenteral total
 - J. Sepsis extrahepatobiliar
 - K. Colestasis benigna del postoperatorio
 - L. Síndrome paraneoplásico
 - M. Enfermedad venooclusiva
 - N. Enfermedad injerto contra huésped
- II. Extrahepática
 - A. Maligna
 - 1. Colangiocarcinoma
Cáncer pancreático
Cáncer de la vesícula biliar
Cáncer de la ampolla
Afectación maligna de los ganglios linfáticos de la vena porta hepática
 - B. Benigno
 - 1. Coledocolitiasis
 - Colangitis esclerosante primaria
Pancreatitis crónica
Colangiopatía del SIDA

lor (la enzima de origen hepático es estable a temperaturas que destruyen la actividad de la enzima ósea).

5'-NUCLEOTIDASA (5'-NT) Se eleva en los procesos hepatobiliares de forma análoga a la fosfatasa alcalina; es más específica de hepatitis; se emplea para averiguar si el hígado es la causa de una elevación de la fosfatasa alcalina sérica, especialmente en los niños, embarazadas y pacientes con posible osteopatía simultánea.

γ-GLUTAMILTRANSPEPTIDASA (GGT) Guarda correlación con la actividad de la fosfatasa alcalina sérica; su elevación es menos específica de colestasis que la de la fosfatasa alcalina o la 5'-NT.

TIEMPO DE PROTROMBINA (Véase también cap. 66) Mide la actividad de varios factores de la coagulación; su prolongación se debe a déficit o

Cuadro 54-4**Patrones de alteración de las pruebas hepáticas**

Prueba	Tipo de hepatopatía			
	Hepatocelular	Obstructiva	Isquémica	Infiltrante
AST, ALT ^a	↑↑↑	↑	↑-↑↑↑	N-↑
Fosfatasa alcalina	↑-↑↑	↑↑↑	↑-↑↑	↑-↑↑↑
5'-Nucleotidasa	↑-↑↑	↑↑↑	↑	↑-↑↑↑
Bilirrubina	↑-↑↑↑	↑-↑↑↑	N-↑	N
Tiempo de protrombina	↑-↑↑↑	N ^b	N-↑↑	N
Albúmina	N-↓↓↓	N ^c	N-↓	N

^a En la *obstrucción aguda y completa*, las transaminasas pueden elevarse rápida y espectacularmente, pero vuelven a lo normal pasados 1-3 días, aunque persista la obstrucción.

^b Puede elevarse en la obstrucción biliar prolongada y en la cirrosis biliar secundaria.

^c Puede descender en la obstrucción biliar prolongada y en la cirrosis biliar secundaria.

Nota: N = normal; ↑, elevada; ↓, disminuida.

inactividad de algunos factores de la coagulación; todos los factores procoagulantes, salvo el factor VIII, se sintetizan en el hígado, y su déficit puede aparecer rápidamente en una hepatopatía generalizada, como en las hepatitis, las hepatopatías tóxicas o la cirrosis; los factores II, VII, IX, X sólo actúan en presencia de vitamina K liposoluble; la prolongación del PT debida a mala absorción de la grasa se distingue de la debida a las hepatopatías en que aquélla mejora rápidamente reponiendo la vitamina K.

ALBÚMINA La hipoalbuminemia se debe a disminución de su síntesis hepática (hepatopatías crónicas o desnutrición prolongada) o a pérdidas excesivas por la orina o las heces; es un indicador nada sensible de disfunción hepática aguda, porque su semivida en suero es de dos a tres semanas; en los pacientes con hepatopatías crónicas, la intensidad de la hipoalbuminemia guarda relación con la gravedad del trastorno funcional.

GLOBULINA En las hepatopatías crónicas suele haber hiperglobulinemia policlonal ligera; las elevaciones más intensas se ven con frecuencia en la forma *autoinmunitaria* de la hepatitis crónica activa.

AMONÍACO Existen niveles elevados de amoniemia como consecuencia del fallo de las vías de detoxificación hepática y de la derivación portosistémica de la sangre, como ocurre en la hepatitis fulminante, la exposición a agentes hepatotóxicos y en la hipertensión portal grave (p. ej., por cirrosis); los valores elevados de amoniemia no guardan buena relación con la función hepática ni con la presencia o la intensidad de la encefalopatía aguda.

TÉCNICAS DE IMAGEN HEPATOBILIARES

ECOGRAFÍA Permite una exploración rápida de las estructuras abdominales sin ser invasora ni exponer a la radiación; su coste es bastante bajo, el equipo es transportable; las imágenes y su interpretación dependen mucho de la experiencia del explorador; es particularmente valiosa para detectar la dilatación de los conductos biliares y los cálculos de la vesícula (>95 %); su sensibilidad es mucho menor para los cálculos del colédoco (~60%); es la técnica más sensible para descubrir la ascitis; es moderadamente sensible para detectar masas hepáticas, pero excelente para distinguir las estructuras sólidas de las líquidas; se emplea además para dirigir las agujas de biopsia sobre las lesiones sospechosas; la ecografía-Doppler sirve para determinar la permeabilidad y el flujo sanguíneo que pasa por las venas porta y suprahepáticas, así como por las derivaciones por-

tosistémicas; las imágenes son mejores si existe ascitis, pero sufren muchas interferencias por el gas intestinal; la ecografía endoscópica sealtera menos por el gas intestinal y tiene sensibilidad para determinar la profundidad de una invasión tumoral en las distintas capas de la pared intestinal.

CT Es especialmente útil para descubrir y distinguir las masas, quistes y adenopatías abdominales, y para dirigir una aguja de biopsia percutánea hasta esas lesiones; la definición de las imágenes se refuerza con un contraste intravenoso o intestinal, y los gases intestinales no producen artefactos; es algo menos sensible que la ecografía para diagnosticar los cálculos de la vesícula, pero tiene más sensibilidad en la coledocolitis; puede servir para distinguir ciertas formas de hepatopatías difusas (p. ej., infiltración grasa, sobrecarga de hierro).

MRI Es la técnica más sensible para detectar masas y quistes hepáticos; permite distinguir fácilmente los hemangiomas de otros tumores hepáticos; es el método no invasor más exacto para valorar la permeabilidad de las venas porta y suprahepáticas, y la invasión vascular por un tumor; permite vigilar el depósito de hierro o de cobre en el hígado (p. ej., en la hemocromatosis y la enfermedad de Wilson).

GAMMAGRAFÍA RADIOISOTÓPICA Usando diversos compuestos marcados con radioisótopos, se obtienen distintas gammagrafías sensibles para estudiar la excreción biliar (gammagrafías con HIDA, PIPIDA, DSIDA), alteraciones parenquimatosas (gammagrafía hepatoesplénica con coloides de sulfuro de tecnecio), y procesos inflamatorios y neoplásicos determinados (rastreo con galio); los rastreos con HIDA y sustancias afines sirven especialmente para valorar la permeabilidad de las vías biliares y excluir una colecistitis aguda en situaciones en las que la ecografía no es diagnóstica; la CT, la MRI y los rastreos con coloides tienen parecida sensibilidad para detectar tumores hepáticos y metástasis; la CT y las gammagrafías hepática y pulmonar con coloides combinadas son sensibles en la detección de abscesos subfrénicos derechos (suprahepáticos).

COLANGIOGRAFÍA Es la técnica más sensible para diagnosticar los cálculos de los conductos biliares, los tumores biliares, la colangitis esclerosante, quistes del colédoco, fistulas y fugas de los conductos biliares; puede realizarse por vía endoscópica (a través de la ampolla de Vater) o percutánea (transhepática); permite la toma de muestras de bilis y del epitelio de los conductos, con el fin de realizar cultivos y estudios citológicos; con la colangiografía se puede también colocar un catéter para drenar la bilis, dilatar la estenosis; la vía endoscópica permite el estudio manométrico del esfínter de Oddi, la esfinterotomía y la extracción de los cálculos.

ANGIOGRAFÍA Es el recurso más seguro para medir las presiones portales, y para evaluar la permeabilidad y dirección del flujo en las venas porta y suprahepáticas; muy sensible para descubrir lesiones vasculares y tumores hepáticos pequeños (sobre todo, el carcinoma hepatocelular primario); es también «la clave» para distinguir los hemangiomas de los tumores sólidos, el método más exacto para estudiar la anatomía vascular como preparación para la cirugía hepatobiliar complicada (p. ej., derivación portosistémica, reconstrucción biliar) y para determinar las posibilidades de resear los tumores hepatobiliares y pancreáticos. Con técnicas no invasoras, basadas en la CT y la MRI, se puede obtener información anatómica similar (pero no las presiones intravasculares).

BIOPSIA HEPÁTICA PERCUTÁNEA Resulta más precisa en los trastornos que provocan alteraciones difusas por todo el hígado; es también sometida al error de muestreo en procesos infiltrantes localizados, como la metástasis; no debería ser el procedimiento diagnóstico inicial en la colestasis.

Para más detalles, véase Pratt DS, Kaplan MM: Ictericia, cap. 38, y Pratt DS, Kaplan MM: Estudio de la función hepática, cap. 283, en Harrison PMI 16.^a

55

ASCITIS

Definición

Acumulación de líquido en la cavidad peritoneal. En pequeñas cantidades puede ser asintomática; a medida que aumenta, produce distensión y molestias abdominales, anorexia, náuseas, saciedad precoz, pirosis, dolor en los flancos y dificultad para respirar.

Detección

EXPLORACIÓN FÍSICA Flancos abdominales abultados, oleada ascítica, matidez cambiante, «signo del charco» (matidez en la zona declive del abdomen estando el enfermo apoyado sobre las manos y las rodillas). Puede asociarse a edema peneano o escrotal, hernia umbilical o inguinal, derrame pleural. La exploración debe comprender un tacto rectal y examen de pelvis, y evaluación del hígado y bazo. En la cirrosis se ven eritema palmar y arañas vasculares. Un nódulo periumbilical (*nódulo de la hermana Mary Joseph*) sugiere metástasis de un tumor de origen pélvico o digestivo.

ECOGRAFÍA/CT Muy sensibles; capaces de distinguir el líquido de las masas quísticas.

Estudio

Es esencial la paracentesis diagnóstica (50-100 mL). Los análisis sistemáticos son: inspección, proteínas, albúmina, glucosa, recuento celular y fórmula; cultivo, citología; en casos escogidos, investigar amilasa, LDH, triglicéridos, cultivo para tuberculosis. Rara vez se necesita una laparoscopia o incluso una laparotomía exploradora. La ascitis debida a insuficiencia cardíaca (p. ej., pericarditis constrictiva) puede obligar a realizar un cateterismo de las cavidades cardíacas derechas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Más del 90 % de los casos se deben a cirrosis, neoplasias, insuficiencia cardíaca (CHF) y tuberculosis.

1. *Enfermedades del peritoneo:* infecciones (bacterianas, tuberculosis, micóticas, parasitarias), neoplasias, enfermedades del tejido conjuntivo, causas diversas (enfermedad de Whipple, fiebre mediterránea familiar, endometriosis, peritonitis por almidón, etc.).

2. *Enfermedades ajenas al peritoneo:* cirrosis, CHF, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad venooclusiva hepática, hipalbuminemia (síndrome nefrótico, enteropatía con pérdida de proteínas, desnutrición), causas variadas (mixedema, enfermedades del ovario, pancreopatías, ascitis quilosa).

CLASIFICACIÓN FISIOPATOLÓGICA SEGÚN EL GRADIENTE DE ALBÚMINA EN SUERO/ASCITIS La diferencia en las concentraciones de albúmina entre el suero y el líquido ascítico es un reflejo del desequilibrio de las presiones hidrostáticas:

- Existe un *gradiente bajo* (gradiente suero-ascitis <1.1) en: peritonitis bacteriana secundaria, neoplasias, pancreatitis, vasculitis, síndrome nefrótico.
- Hay *gradiente alto* (gradiente suero-ascitis >1.1 que sugiere un aumento de la presión hidrostática) en: cirrosis, CHF, síndrome de Budd-Chiari.

CARACTERÍSTICAS REPRESENTATIVAS DEL LÍQUIDO (Véase cuadro 55-1)

ASCITIS EN LOS CIRRÓTICOS

PATOGENIA Factores que contribuyen a ella: 1) la hipertensión portal; 2) la hipoalbuminemia; 3) mayor formación de linfa hepática, y 4) retención de sodio por el riñón, secundaria a hiperaldosteronismo, a aumento de los impulsos nerviosos simpáticos (producción de renina-angiotensina). El fenómeno inicial puede ser la vasodilatación arterial periférica desencadenada por endotoxinas y citocinas y mediada por el óxido nítrico; se produce una disminución del volumen plasmático «eficaz» y una activación de los mecanismos comprensadores para retener Na en el riñón y mantener el volumen intravascular.



TRATAMIENTO

La máxima movilización del líquido debe ser ~700 mL/d (el edema periférico puede movilizarse más rápidamente).

- Restricción estricta de la sal (400 mg de Na/d).
- Restringir los líquidos (1-1.5 L) sólo si hay hiponatremia.
- Diuréticos si no hay respuesta a la restricción de sal al cabo de 1 semana, o si la concentración de Na en orina es <25 mEq/L; espironolactona (diurético suave, antagonista de la aldosterona, ahorrador de potasio), 100 mg/d PO, aumentando 100 mg cada 4 ó 5 días hasta un máximo de 400 mg/d; puede añadirse furosemida: 40-80 mg/d PO o IV si es preciso (mayor riesgo de síndrome hepatorrenal y encefalopatía), pueden aumentarse 40 mg/d hasta un máximo de 160 mg/d hasta obtener el efecto deseado, ohasta que aparezcan complicaciones.
- Vigilar el peso, el Na y K urinarios, los electrolitos séricos y la creatinina.
- La paracentesis repetida de gran volumen (5 L) con goteo simultáneo de albúmina IV (10 g/L de líquido ascítico extraído) es mejor como tratamiento inicial de una ascitis masiva por tener menos efectos secundarios que los diuréticos.
- En casos refractarios, considerar la posibilidad de derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS), aunque tiene un riesgo de encefalopatía del 20 al 30 % y una elevada tasa de estenosis y oclusión de la endoprótesis. Ha disminuido el empleo de la derivación peritoneovenosa (de LeVeen, de Denver) por la elevada tasa de complicaciones: oclusión, infección, DIC, y de la derivación portocava laterolateral (alta mortalidad en pacientes cirróticos en fase terminal). En los candidatos adecuados, considerar la posibilidad de trasplante de hígado (cap. 157).

Complicaciones

PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA Sospechar en todo paciente cirrótico con ascitis y fiebre, dolor abdominal, empeoramiento de la ascitis, fiebre, hipotensión, aumento de la ictericia o desarrollo de encefalopatía; un factor predisponente es la baja concentración de proteínas (menor actividad de opsoninas) en el líquido ascítico. Sugiere el diagnóstico la presencia de >250 polimorfonucleares/ μ L en el líquido ascítico con síntomas o >500 polimorfonucleares/ μ L; se confirma con la positividad del cultivo (habitualmente, Enterobacteriaceae, estreptococos del grupo D, *Streptococcus pneumoniae*, *S. viridans*).

Cuadro 55-1**Características representativas del líquido ascítico en algunos procesos**

Causas	Aspecto	Proteínas, g/dL	Gradiente de albúmina suero-ascitis	Recuento de células por mm ³		Otros
				Hematies	Leucocitos	
Cirrosis	Color pajizo	<2.5	>1.1	Escasos	<250	—
Neoplasia	Color pajizo hemorrágico, mucinoso o quílosco	>2.5	Variable	A menudo, muchos	>1000 (>50 % linfocitos)	+ Citología
Peritonitis bacteriana secundaria	Turbio o purulento	>2.5	<1.1	Escasos	>10 000	+ Tinción de Gram cultivo (a menudo muchos microorganismos)
Peritonitis bacteriana espontánea	Turbio o purulento	<2.5	>1.1	Escasos	>250 PMN	+ Tinción de Gram, cultivo
Peritonitis tuberculosa	Claro, hemorrágico o quílosco	>2.5	<1.1	En ocasiones, muchos	>1000 (>70% linfocitos)	+ Tinción de Ziehl, cultivo
CHF	Color pajizo, rara vez quílosco	>2.5	>1.1	Escasos	<1000 (mesoteliales)	—
Pancreatitis	Turbio, hemorrágico o quílosco	>2.5	<1.1	Variable	Variable	Aumento de amilasa

CHF, insuficiencia cardíaca congestiva; PMN, polimorfonucleares.

Tratamiento inicial: cefotaxima 2 g IV cada 8 h; la eficacia se demuestra por el descenso acusado de los PMN en el líquido ascítico al cabo de 4 h; manteniendo el tratamiento 5-10 días o hasta que el recuento de PMN en el líquido sea normal. El riesgo de recidiva puede reducirse con norfloxacino, 400 mg/d PO, trimetoprima-sulfametoazol forte 2 veces al día por vía oral 5 días a la semana, o posiblemente con 750 mg de ciprofloxacino por vía oral una vez da semana. Considerar realizar tratamiento profiláctico (antes del primer episodio de peritonitis) en pacientes con ascitis por cirrosis y una albúmina en líquido ascítico <10 g/L (<1 g/dL).

SÍNDROME HEPATORRENAL Es un cuadro de insuficiencia renal progresiva caracterizado por hiperozoemia, oliguria con concentración urinaria de sodio <10 mmol/L, hipotensión arterial y falta de respuesta a la administración de líquidos. Puede aparecer de forma espontánea o estar precipitado por una hemorragia, diuresis excesiva y paracentesis. Se supone debido a alteraciones hemodinámicas renales, con niveles séricos elevados de tromboxano y endotélica, y disminución de los niveles urinarios de prostaglandinas. Mal pronóstico. Tratamiento: probar la expansión de volumen; la TIPS es de eficacia dudosa; trasplante hepático en casos seleccionados.

Para más detalles, véase Glickman RM: Hinchazón abdominal y ascitis, cap. 39, y Chung RT, Podolsky DK: Cirrosis y sus complicaciones, cap. 289, en Harrison PMI 16.^a

56

HIPEROZOEMIA Y ANOMALÍAS URINARIAS

ANOMALÍAS DE LA FUNCIÓN RENAL, HIPEROZOEMIA

La hiperozoemia es la retención de productos nitrogenados de desecho excretados por el riñón. El aumento de los niveles de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) [>10.7 mmol/L (>30 mg/dL)] y creatinina [>133 µmol/L (>1.5 mg/dL)] suelen ser indicador de trastorno de la función renal. La función renal se puede estimar determinando el aclaramiento de creatinina (Cl_{Cr}) (normal >100 mL/minuto). El Cl_{Cr} sobreestima la tasa de filtración glomerular (GFR), especialmente a niveles bajos. Cockcroft-Gault desarrolló una fórmula que permite estimar el aclaramiento de creatinina en los varones y que tiene presente el declive del GFR con la edad, el peso corporal, y el sexo:

$$\text{Aclaramiento de creatinina (mL/min)} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso corporal magro (kg)}}{\text{creatinina plasmática (mg/dL)} \times 72}$$

Este valor se debe multiplicar por 0.85 en las mujeres.

La GFR se puede estimar empleando ecuaciones basadas en la creatinina sérica derivadas del *Modification of Diet in Renal Disease Study*. Los marcadores isotópicos (p. ej. iotalamato) proporcionan estimaciones más precisas del GFR.

Las manifestaciones del deterioro de la función renal comprenden: sobrecarga de volumen, hipertensión, anomalías electrolíticas (p. ej., hipercatexemia, hipocalcemia, hipofosfatemia), acidosis metabólica, alteraciones hormonales (p. ej., resistencia a la insulina, déficit de vitamina D funcional, hiperparatiroidismo secundario) y, cuando es grave, «uremia» (uno o más de los siguientes:

anorexia, aletargamiento, confusión, asterixis, pleuritis, pericarditis, enteritis, prurito, alteraciones del sueño y del gusto, *fetor* urémico).

En la figura 56-1 se muestra un enfoque del paciente con hiperazoemia.

ANOMALÍAS DEL VOLUMEN DE ORINA

OLIGURIA Alude a una diuresis escasa, y se suele definir como <400 mL/día. La oligoanuria indica una disminución más acusada de la producción de orina, es decir <100 mL/día. La anuria indica la ausencia de diuresis. La oliguria aparece más frecuentemente en un contexto de depleción de volumen y/o hipoperfusión renal, lo que tiene como consecuencia una «hiperazoemia prerrenal» y fracaso renal agudo (cap. 140). La anuria puede ser debida a una

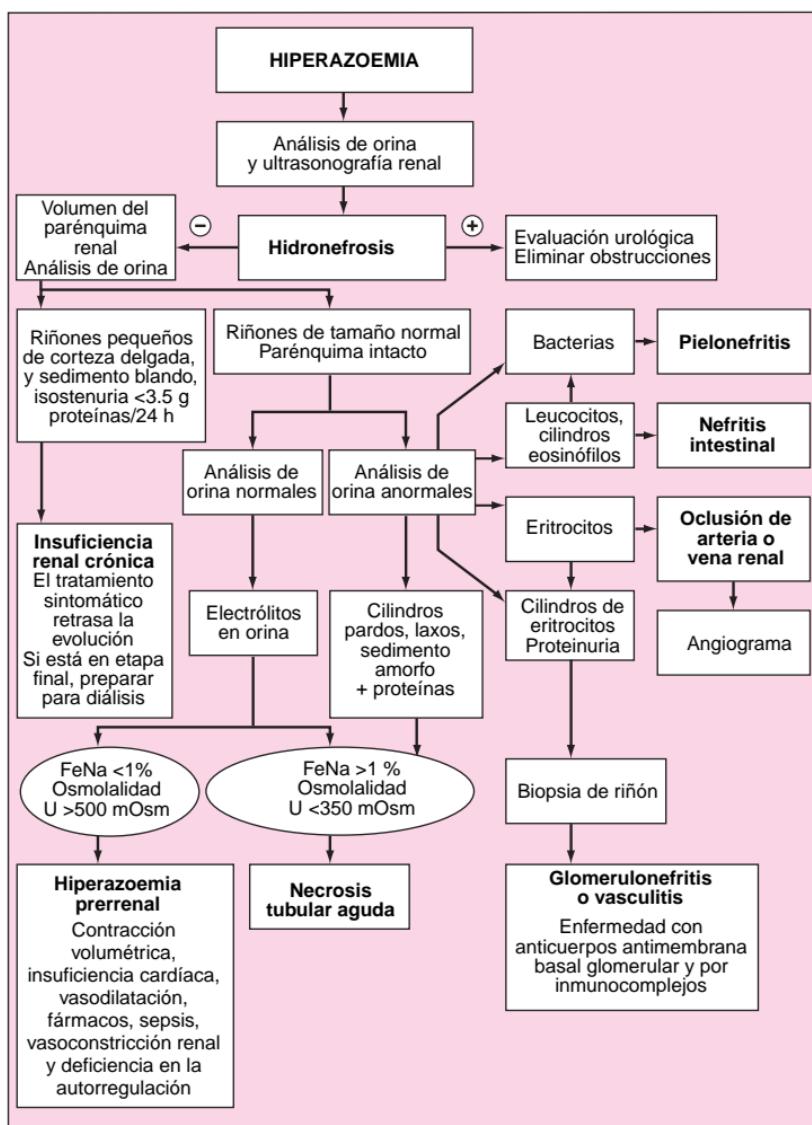


FIGURA 56-1 Enfoque del paciente con hiperazoemia. FeNa, excreción fraccional de sodio. (De Denker BM, Brenner BM en Harrison PMI 16.^a.)

obstrucción bilateral completa de las vías urinarias; a una cañistrofe vascular (dissección o oclusión arterial); trombosis de la vena renal; y choque hipovolémico, cardiogénico o séptico. La oliguria nunca es normal, puesto que es necesario producir como mínimo 400 mL de una orina de la concentración máxima para excretar la carga osmolar diaria obligada.

POLIURIA La poliuria se define como una diuresis >3 L/día. A menudo va acompañada de nicturia y de polaquiuria y es necesario diferenciarla de otras situaciones más frecuentes relacionadas con la patología de las vías urinarias bajas y con urgencia urinaria o polaquiuria (p. ej., cistitis, próstatis). A menudo va acompañada de hipernatremia (cap. 3). La poliuria (cuadro 56-1) puede aparecer en respuesta a una carga de solutos (p. ej., hiperglucemia), o por una anomalía en la acción de la hormona antidiurética (ADH). La diabetes insípida recibe el nombre *central* cuando se debe a una producción hipotalámica insuficiente de ADH y *nefrogénica* cuando es el resultado de una insensibilidad renal a la acción de la ADH. La toma excesiva del líquido puede producir poliuria, pero la polidipsia primaria rara vez causa alteraciones de la osmolalidad plasmática, a menos que esté alterada la capacidad de dilución de la orina, como sucede en la insuficiencia renal crónica. Las enfermedades tubulointersticiales y la obstrucción de las vías urinarias pueden asociarse a diabetes insípida nefrogénica.

El enfoque del paciente con poliuria se muestra en la figura 56-2.

ANOMALÍAS DE LA COMPOSICIÓN DE LA ORINA

PROTEINURIA Constituye el sello de la enfermedad glomerular. Se consideran dentro de límites normales cifras de hasta 150 mg/día. Las medidas habituales son semicuantitativas, empleando una tira de sensibilidad moderada que estima la concentración de proteínas; por lo tanto, el grado de hidratación puede influir en la determinación de proteínas con tira. La mayoría de las tiras de orina disponibles en el comercio detectan albúmina y no proteínas más pequeñas, como las cadenas ligeras, que requieren hacer una prueba con ácido sulfosalícílico. Se pueden emplear determinaciones más sensibles para detectar la microalbuminuria en la diabetes mellitus. Un cociente de albúmina: creatinina en orina >30 mg/g define la presencia de microalbuminuria.

Las cifras de proteinuria entre 500 mg/día y 3 g/día son inespecíficas y pueden darse en diversas enfermedades renales (entre ellas la nefrosclerosis hipertensiva, nefritis intersticial, enfermedad vascular, y otras neopatías primarias con poca o ninguna afectación glomerular). Pueden verse niveles menores de proteinuria (500 mg/día a 1.5 g/día) después de ejercicio vigoroso, cambios en

Cuadro 56-1

Principales causas de poliuria

Ingestión excesiva de líquidos	Diabetes insípida nefrogénica
Polidipsia primaria	Exposición al litio
Yatrógena (líquidos intravenosos)	Obstrucción de vías urinarias
Terapéutica	Necrosis papilar
Diuréticos	Nefropatía por reflujo
Diuresis osmótica	Nefritis intersticial
Hiperglucemia	Hipercalemia
Hiperazoemia	Diabetes insípida central
Manitol	Tumor
Contraste radiográfico	Postoperatorio
	Traumatismo craneoencefálico
	Meningitis basilar
	Neurosarcoidosis

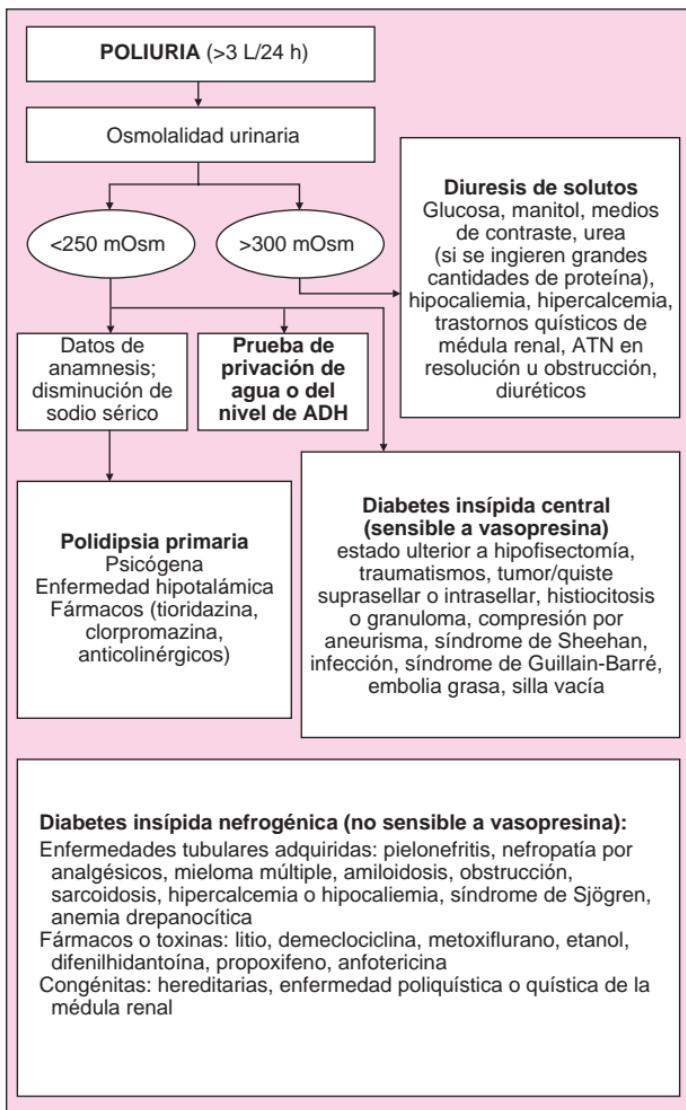


FIGURA 56-2 Estudio del paciente con poliuria. (ATN, necrosis tubular aguda.) (Tomada de Denker BM, Brenner BM, en Harrison PMI 16.^a.)

la posición del cuerpo, fiebre o insuficiencia cardíaca congestiva. Las tasas de excreción de proteínas >3 g/día se denominan proteinuria en rango nefrótico y en el síndrome nefrótico van acompañadas de hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y edema. Puede verse proteinuria masiva (>10 g/día) en la enfermedad por cambios mínimos, la esclerosis focal y segmentaria primaria, nefropatía membranosa, glomerulopatía colapsante y en la nefropatía asociada al VIH, y pueden ir acompañados de diversas complicaciones extrarrenales (cap. 144).

La inhibición farmacológica ante la enzima convertidora de angiotensina o el bloqueo de los receptores de angiotensina II o de aldosterona pueden disminuir la proteinuria en algunos pacientes, especialmente en casos de nefropatía diabética. En el capítulo 144 se analiza el tratamiento específico de diversas causas de síndrome nefrótico.

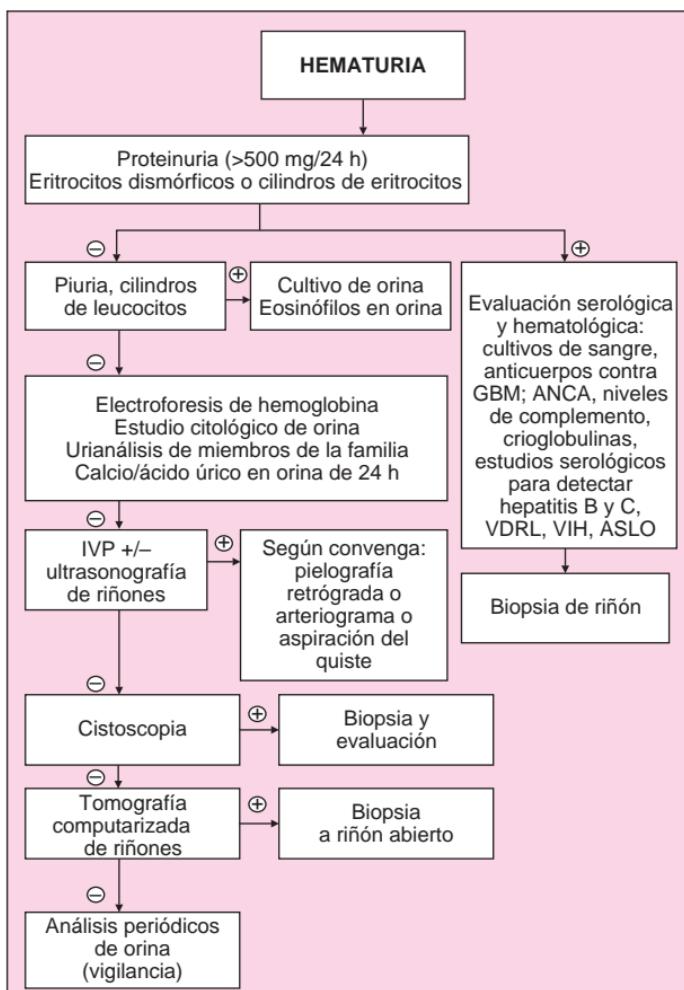


FIGURA 56-3 Estudio del paciente con hematuria. ANCA, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos; ASLO, antiestreptolisina O; CT, tomografía computarizada; GBM, membrana basal glomerular; IVP, pielografía intravenosa; VDRL, venereal disease research laboratory; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

HEMATURIA La hematuria macroscópica se refiere a la presencia de sangre franca en la orina y es más característica de la patología de las vías urinarias bajas y/o de las diatésis hemorrágicas que de la enfermedad renal intrínseca (cuadro 56-2). Son excepciones la rotura de un quiste en la enfermedad quística renal y los brotes de nefropatía IgA. La hematuria microscópica ($>1-2$ hematíes/campo de alta resolución) acompañada de proteinuria, hipertensión y un sedimento urinario activo (el «síndrome nefrítico») tiene mayor probabilidad de estar relacionada con una glomerulonefritis inflamatoria (cap. 144).

La hemoglobina libre y la mioglobina se detectan con tira; un sedimento urinario negativo con una tira fuertemente positiva para hemo son características de la hemólisis o la rhabdomiolisis, que pueden diferenciarse mediante la anamnesis y las pruebas analíticas. No se suelen ver los cilindros hemáticos pero son muy específicos de glomerulonefritis.

En la figura 56-3 se muestra el enfoque del paciente con hematuria.

Cuadro 56-2**Principales causas de hematuria****VIAS URINARIAS INFERIORES**

- Cistitis bacteriana
- Cistitis intersticial
- Uretritis (infecciosa o inflamatoria)
- Cálculo renal expulsado o en expulsión
- Carcinoma de células transicionales de vejiga o de estructuras proximales
- Carcinoma epidermoide vesical (p. ej., después de esquistosomiasis)

VIAS URINARIAS SUPERIORES

- Carcinoma de células renales
- Quistes renales relacionados con la edad
- Otras neoplasias (p. ej., oncocitoma, hamartoma)
- Enfermedad renal quística adquirida
- Enfermedad quística congénita, incluyendo la forma autosómica dominante
- Enfermedades glomerulares
- Enfermedades intersticiales renales
- Nefrolitiasis
- Pielonefritis
- Infarto renal

PIURIA Puede acompañar a la hematuria en las enfermedades inflamatorias glomerulares. La piuria aislada se observa más a menudo asociada a infección de vías urinarias altas o bajas. También puede haber piuria en la nefritis intersticial alérgica (a menudo con predominio de eosinófilos), e I rechazo de trasplante, y en las enfermedades tubulointersticiales no infecciosas no alérgicas. El hallazgo de piuria «estéril» (es decir, leucocitos en orina sin bacterias) en un contexto apropiado debe suscitar la sospecha de tuberculosis renal.

Para más detalles, véase Denker BM, y Brenner BM: Hiperozoemia y alteraciones urinarias, cap. 40, en Harrison PMI 16.^a

57

ANEMIA Y POLICITEMIA**ANEMIA**

Según la OMS, la anemia se define como una concentración de hemoglobina (Hb) en sangre <130 g/L (<13 g/dL) o un hematocrito (Hto) <39 % en varones adultos; Hb <120 g/L (<12 g/dL) o Hto <37 % en las mujeres adultas.

Los signos y síntomas de la anemia son variados, dependiendo del grado de la misma y del período de tiempo en el que se desarrolla. La anemia aguda se debe casi siempre a hemorragia o hemólisis. En la hemorragia aguda, el cuadro clínico está dominado por la hipovolemia; los problemas fundamentales son la hipotensión y la disminución de la perfusión orgánica. Cuando la instauración es más crónica, los síntomas varían con la edad del paciente y el grado de adecuación del riego sanguíneo a los órganos cruciales. La anemia moderada se acom-

paña de fatiga, pérdida de resistencia física, disnea y taquicardia. La piel del paciente y las mucosas pueden aparecer pálidas. Si los pliegues palmares son más pálidos de color que la piel que los rodea, con los dedos extendidos, el nivel de Hb es a menudo <80 g/L (8 g/dL). En los pacientes con cardiopatía isquémica, puede aumentar la frecuencia o la intensidad de los episodios anginosos. Quienes padecen arteriopatía carotídea, pueden manifestar su anemia como sensación de desvanecimiento o mareo.

El enfoque fisiológico del diagnóstico de la anemia se basa en entender que la disminución de los hematíes circulantes puede obedecer a una producción insuficiente de los mismos o a un aumento de su destrucción o pérdida. En el grupo de la producción inadecuada, la eritropoyesis puede ser ineficaz, debida a un trastorno de la maduración eritrocitaria (lo que suele dar lugar a hematíes demasiado pequeños o demasiado grandes) o hipoproliferativa (lo que suele producir hematíes de tamaño normal, pero en número demasiado escaso).

Los estudios básicos comprenden: 1) índice reticulocitario (RI) 2) frotis sanguíneo e índices eritrocitarios [especialmente el volumen corpuscular medio (MCV)] (fig. 57-1).

El RI es una medida de la producción de hematíes. El recuento de reticulocitos se corrige para el nivel del Hto y para la liberación precoz de reticulocitos medulares a la circulación, lo que prolonga a más de un día la vida de los reticu-

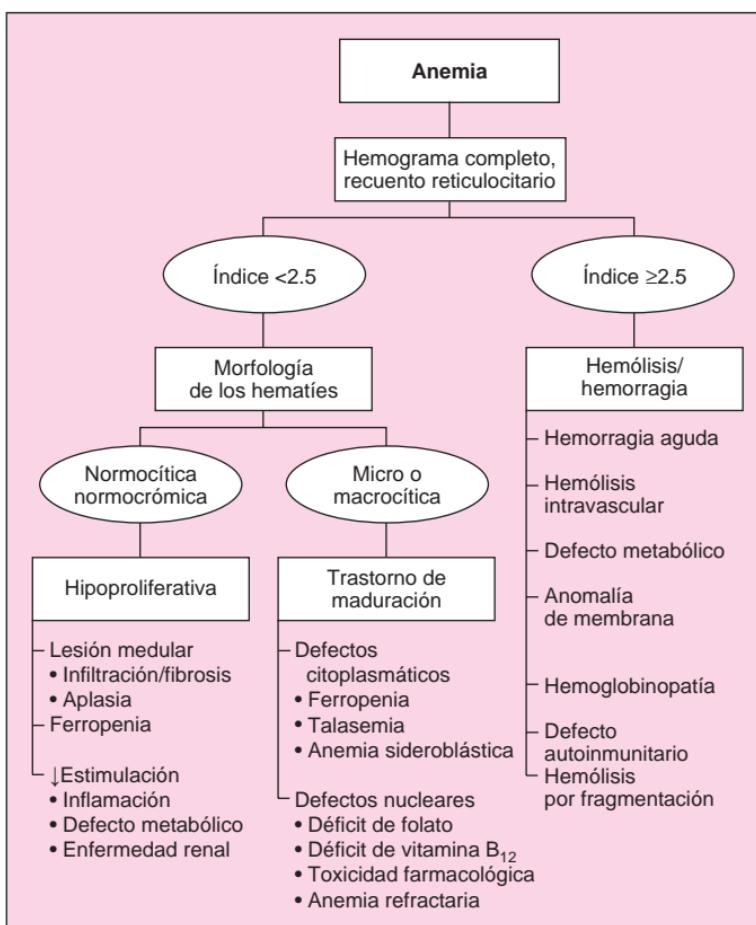


FIGURA 57-1 Clasificación de la anemia.

locitos circulantes. Por lo tanto, $RI = (\% \text{ reticulocitos} \times \text{Hto del paciente}/45\%) \times (1/\text{factor de corrección de desplazamiento})$. El factor de corrección de desplazamiento varía con el Hto: 1.5 para Hto = 35 %, 2 para Hto = 25 %, 2.5 % para Hto = 15 %. Un RI <2-2.5 % implica una producción insuficiente de hematíes para el nivel de anemia; un RI > 2.5 % implica una destrucción o pérdida excesiva de hematíes.

Si la anemia se acompaña de un RI bajo, la morfología de los hematíes ayuda a diferenciar un trastorno de maduración de los estados hipoproliferativos medulares. Los defectos de la maduración citoplásmica, como la feropenia o los problemas de síntesis de Hb, producen hematíes más pequeños, MCV < 80; los trastornos de la maduración nuclear como el déficit de B₁₂ y folato, así como los efectos de los fármacos, generan hematíes más grandes, MCV > 100. En los estados hipoproliferativos medulares, los hematíes son generalmente de morfología normal pero su número es excesivamente escaso. El estudio de la médula ósea resulta con frecuencia útil para evaluar una anemia, pero el motivo por el que se realiza más a menudo es el diagnóstico de los estados de hipoproliferación medular.

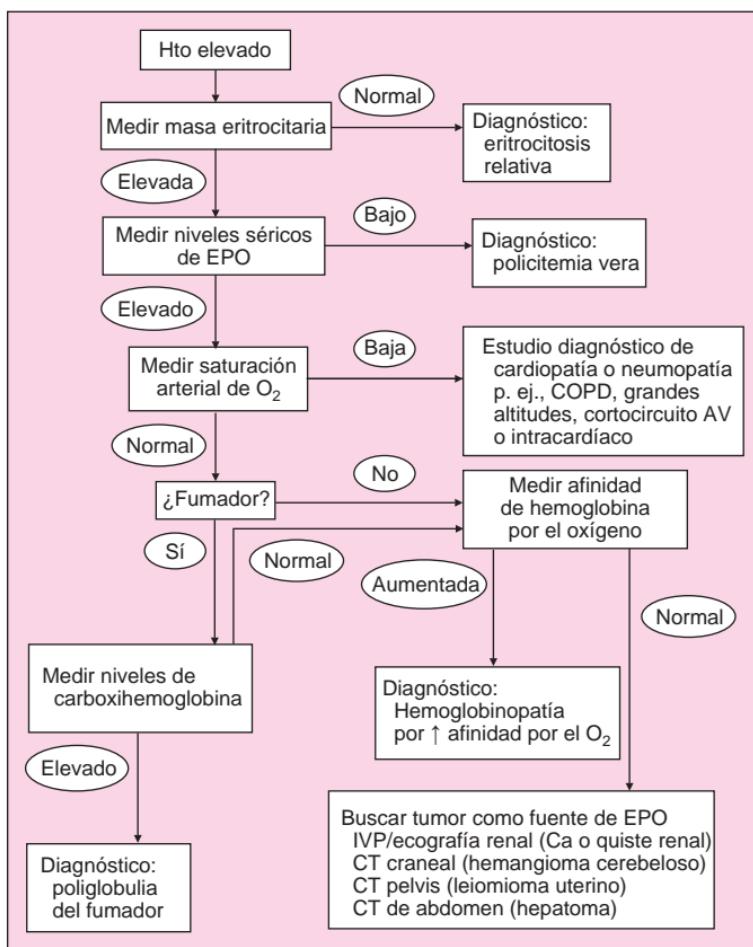


FIGURA 57-2 Enfoque diagnóstico de los pacientes con policitemia. AV, arteriovenoso; COPD, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CT, tomografía computarizada; EPO, eritropoyetina; IVP, pielografía intravenosa.

Otras pruebas de laboratorio indicadas para estudiar determinadas formas de anemia dependen de la clasificación inicial basada en la fisiopatología del trastorno. Se tratan con más detalle en el capítulo 64.

POLICITEMIA (ERITROCITOSIS)

Es un aumento de los hematíes circulantes por encima de los límites normales. Una cifra de Hb por encima de 170 g/L (17 g/dL) en los varones y de 150 g/L (15 g/dL) en las mujeres debe suscitar la preocupación de que puede ser anormalmente elevada. La eritrocitosis suele ser un hallazgo casual en un hemograma sistemático. La eritrocitosis relativa, debida a la pérdida de volumen plasmático (p. ej., deshidratación grave, quemaduras), no representa un incremento verdadero de la masa total de hematíes. La eritrocitosis absoluta es un verdadero aumento de la masa eritrocitaria.

CAUSAS Policitemia vera (un trastorno mieloproliferativo clonal), neoplasias productoras de eritropoyetina (p. ej., hipernefroma, hemangioma cerebeloso), hipoxemia crónica (p. ej., grandes altitudes, enfermedad pulmonar), exceso de carboxihemoglobina (p. ej., fumadores), variantes de hemoglobina de alta afinidad, síndrome de Cushing, exceso de andrógenos. La policitemia vera se distingue de la policitemia secundaria por la presencia de esplenomegalia, leucocitosis, trombocitosis y niveles elevados de vitamina B₁₂, y por los niveles bajos de eritropoyetina. En la figura 57-2 se muestra un enfoque para el estudio de los pacientes con policitemia.

COMPLICACIONES Hiperviscosidad (con disminución del aporte de O₂ a los tejidos), con riesgo de lesión tisular isquémica y trombosis (venosa o arterial).



TRATAMIENTO

Se recomienda la sangría (flebotomía) en caso de Hto $\geq 55\%$, con independencia de la causa, hasta cifras en el límite inferior de la normalidad.

Para más detalles, véase Adamson JW, Longo DL: Anemia y policitemia, cap. 52, en Harrison PMI 16.^a

58

LINFADENOPATÍA Y ESPLENOMEGLIA

LINFADENOPATÍA

La exposición a un antígeno a través de una solución de continuidad de la piel o de las mucosas hace que el antígeno sea captado por una célula presentadora de antígenos y transportado a través de los vasos linfáticos al ganglio linfático más próximo. Los vasos linfáticos discurren por todo el organismo a excepción del encéfalo y los huesos. La linfa penetra en los ganglios a través de los vasos aferentes y los abandona por un vaso eferente. A medida que las células presentadoras de antígenos atraviesan los ganglios linfáticos, exponen el antígeno a los linfocitos que allí residen. Los linfocitos de un ganglio están siendo continua-

mente sustituidos por linfocitos vírgenes de exposición al antígeno procedentes de la sangre. Son retenidos en el ganglio por receptores de ase ntamiento (*homing*) especiales. Las células B pueblan los folículos linfoides existentes en la corteza; las células T habitan en las regiones paracorticales. Cuando una célula B encuentra un antígeno al cual se puede unir su inmunoglobulina de superficie, permanece en el folículo durante unos días y forma un centro géminal en el que el gen de la inmunoglobulina experimenta mutaciones, en un esfuerzo por obtener un anticuerpo de más afinidad por el antígeno. La célula B migra después a la región medular, se diferencia en una célula plasmática y secreta inmunoglobulina a la linfa eferente.

Cuando una célula T existente en el ganglio encuentra un antígeno que es capaz de reconocer, prolifera y se suma a la linfa eferente. La linfa eferente cargada de anticuerpos y de células T específicas para el antígeno que desencadenó su producción atraviesa varios ganglios linfáticos en su camino hacia el conducto torácico, que drena la linfa de la mayor parte del cuerpo. Desde el conducto torácico, la linfa penetra en el torrente circulatorio a través de la vena subclavia izquierda. La linfa de la cabeza y el cuello y del brazo derecho drena hacia la vena subclavia derecha. A partir del torrente circulatorio, el anticuerpo y las células T se localizan en el sitio de la infección.

La linfadenopatía puede ser causada por infecciones, enfermedades inmunitarias, tumores malignos, enfermedades por depósito de lípidos y cierto número de trastornos de etiología incierta (p. ej., sarcoidosis, enfermedad de Castleman) (cuadro 58-1). Los dos principales mecanismos de aparición de linfadenopatía son la *hiperplasia*, en respuesta a estímulos inmunitarios o infecciosos, y la *infiltración*, por células cancerosas o por macrófagos cargados de lípidos o glucoproteínas.

Estudio del paciente

Historia La edad, la ocupación, la exposición a animales, la orientación sexual, la historia de consumo de sustancias, la historia medicamentosa y la presencia de síntomas concomitantes condicionan el estudio diagnóstico. En personas de más de 40 años es más frecuente que la adenopatía sea de causa maligna. Los granjeros tienen una mayor incidencia de brucellosis y linfoma. Los varones homosexuales pueden presentar adenopatía asociada a SIDA. El consumo de alcohol y de tabaco aumenta el riesgo de tumor maligno. La fenitoina puede inducir la adenopatía. La presencia simultánea de adenopatía cervical y dolor de garganta o con fiebre, sudor nocturno y pérdida de peso sugiere de terminados diagnósticos (en el primer caso, mononucleosis infecciosa, en el último, enfermedad de Hodgkin).

Exploración física Tienen importancia para el diagnóstico diferencial: la localización de la adenopatía, el tamaño, la textura del ganglio y la presencia de dolor con la palpación. La adenopatía generalizada (3 ó más regiones anatómicas) implica infección sistémica o linfoma. La linfadenopatía subclavia o del escaleno siempre es anormal y debe ser biopsiada. Los ganglios cuyo tamaño supera los 4 cm deben ser biopsiados de inmediato. Los ganglios de dureza pétreas fijos a las partes blandas de alrededor suelen ser signo de carcinoma metastásico. Lo más frecuente es que los ganglios que duelen al palparlos sean benignos.

Pruebas de laboratorio Habitualmente no son necesarias pruebas de laboratorio en una situación de adenopatía localizada. Cuando se observa adenopatía generalizada, se debe realizar una biopsia ganglionar por escisión con fines diagnósticos, en lugar de una batería de análisis.



TRATAMIENTO

Los pacientes de más de 40 años, aquellos con adenopatía supraccavicular y quienes presentan ganglios linfáticos de más de 4 cm de diámetro, así como

Cuadro 58-1**Enfermedades que se acompañan de linfadenopatía**

1. Enfermedades infecciosas
 - a. Virales: síndromes de mononucleosis infecciosa (EBV, CMV), hepatitis infecciosa, herpes simple, virus herpes 6, virus varicela-zóster, rubéola, sarampión, adenovirus, VIH, queratoconjuntivitis epidémica, vacuna, virus herpes 8
 - b. Bacterianas: estreptococos, estafilococos, enfermedad por arañazo de gato, brucelosis, tularemia, peste, chancreoide, melioidosis, muermo, tuberculosis, infección por micobacterias atípicas, sífilis primaria y secundaria, difteria, lepra
 - c. Fúngicas: histoplasmosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis
 - d. Por clamidias: linfogranuloma venéreo, tracoma
 - e. Parasitarias: toxoplasmosis, leishmaniasis, tripanosomiasis, filariasis
 - f. Por rickettsias: tifus de los matorrales (tsutsugamutsi), rickettsiosis pustulosa
2. Enfermedades inmunológicas
 - 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 a fármacos: difenilhidantoína, hidralazina, alopurinol, primidona, oro, carbamazepina, etc.
 - i. Linfadenopatía angioinmunoblástica
 - j. Cirrosis biliar primaria
 - k. Enfermedad injerto contra huésped
 - l. Asociada a silicona
3. Enfermedades malignas
 - a. Hematológicas: enfermedad de Hodgkin, linfomas no hodgkinianos, leucemia linfocítica aguda o crónica, leucemia de células vellosas histiocitosis maligna, amiloidosis
 - b. Metastásicas: por tumores primarios de numerosas localizaciones
4. Enfermedades por almacenamiento de lípidos: enfermedad de Gaucher, de Niemann-Pick, de Fabry, de Tangier
5. Trastornos endocrinos: hipertiroidismo
6. Otras enfermedades
 - a. Enfermedad de Castleman (hiperplasia ganglionar gigante)
 - b. Sarcoidosis
 - c. Linfadenitis dermatopática
 - d. Granulomatosis linfomatoides
 - e. Linfadenitis necrosante histiocitaria (enfermedad de Kikuchi)
 - f. Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)
 - g. Síndrome ganglionar mucocutáneo (enfermedad de Kawasaki)
 - h. Histiocitosis X
 - i. Fiebre mediterránea familiar
 - j. Hipertrigliceridemia grave
 - k. Transformación vascular de los senos
 - l. Pseudotumor inflamatorio del ganglio linfático

Nota: CMV, citomegalovirus.; EBV, virus de Epstein Barr.

Cuadro 58-2**Enfermedades que se acompañan de esplenomegalia agrupadas según el mecanismo patogénico****ESPLENOMEGLIA POR INCREMENTO EN LA DEMANDA DE LA FUNCIÓN ESPLÉNICA***Hiperplasia del sistema reticuloendotelial (por eliminación de eritrocitos anómalos)*

- Esferocitosis
- Fase inicial de la anemia de células falciformes
- Ovalocitosis
- Talasemia mayor
- Hemoglobinopatías
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Anemias nutricionales

Hiperplasia inmunitaria

- Respuesta a la infección (viral, bacteriana, fúngica, parasitaria)
 - Mononucleosis infecciosa
 - SIDA
 - Hepatitis viral
 - Citomegalovirus
 - Endocarditis bacteriana subaguda
 - Sepsis bacteriana
 - Sífilis congénita
 - Absceso esplénico
 - Tuberculosis
 - Histoplasmosis
 - Paludismo
 - Leishmaniasis
 - Tripanosomiasis
 - Erliquiosis

Trastornos de la regulación inmunitaria

- Artritis reumatoide (síndrome de Felty)
- Lupus eritematoso sistémico
- Enfermedades del colágeno vascular
- Enfermedad del suero
- Anemias hemolíticas inmunitarias
- Trombocitopenias inmunitarias
- Neutropenias inmunitarias
- Reacciones a fármacos
- Linfadenopatía angioinmunoblastica
- Sarcoidosis
- Tirotoxicosis (hipertrofia linfoides benigna)
- Tratamiento con interleucina 2

Hematopoyesis extramedular

- Mielofibrosis
- Lesión medular por tóxicos, radiación, estroncio
- Infiltración de la médula ósea por tumores, leucemias, enfermedad de Gaucher

ESPLENOMEGLIA POR ALTERACIONES EN EL FLUJO SANGUÍNEO ESPLÉNICO O PORTAL

- Cirrosis
- Obstrucción de las venas suprahepáticas
- Obstrucción de la vena porta, intra o extrahepática

(Continúa)

Cuadro 58-2 (Continuación)**Enfermedades que se acompañan de esplenomegalia agrupadas según el mecanismo patogénico**

Transformación cavernosa de la vena porta
 Obstrucción de la vena esplénica
 Aneurisma de la arteria esplénica
 Esquistosomiasis hepática
 Insuficiencia cardíaca congestiva
 Equinococosis hepática
 Hipertensión portal (cualquier causa, incluyendo las anteriores): «enfermedad de Banti»

INFILTRACIÓN DEL BAZO*Depósitos intra o extracelulares*

Amiloidosis
 Enfermedad de Gaucher
 Enfermedad de Niemann-Pick
 Enfermedad de Tangier
 Síndrome de Hurler y otras mucopolisacaridosis
 Hiperlipidemias

Infiltraciones celulares benignas y malignas

Leucemias (aguda, crónica, linfoide, mieloide, monocítica)
 Linfomas
 Enfermedad de Hodgkin
 Síndromes mieloproliferativos (p. ej., policitemia vera)
 Angiosarcomas
 Tumores metastásicos (el melanoma es el más frecuente)
 Granuloma eosinófilo
 Histiocitosis X
 Hamartomas
 Hemangiomas, fibromas, linfangiomas
 Quistes esplénicos

ETIOLOGÍA DESCONOCIDA

Esplenomegalia idiopática

Beriliosis

Anemia ferropénica

aquelllos con ganglios indoloros y duros deben ser sometidos de inmediato a una biopsia por escisión. En pacientes más jóvenes con ganglios de menor tamaño y de consistencia elástica o que duelen con la palpación, es razonable un período de observación de 7 a 14 días. No están indicados los antibióticos empíricos. Si los ganglios disminuyen de tamaño, no son necesarios más estudios. Si aumentan de tamaño, está indicada la extirpación para biopsia.

ESPLENOMEGLIA

De la misma manera que los ganglios linfáticos están especializados en combatir los patógenos de los tejidos, el bazo es el órgano linfoide especializado en el combate a los patógenos circulantes. No posee linfáticos aferentes. El bazo posee zonas especializadas, al igual que el ganglio linfático, para formar anticuerpos (folículos) y células T amplificadoras específicas del antígeno (vaina linfática periarteriolar). Además, posee un sistema reticuloendotelial bien desarrollado para retirar partículas de la circulación y bacterias revestidas de anticuerpos. El flujo sanguíneo a través del bazo le permite filtrar los patógenos de la sangre y mantener un control de calidad sobre los hematíes: los envejecidos y no deformables son destruidos, y a través de un proceso denominado picoteo esplénico,

se extraen las inclusiones intracelulares (que en ocasiones incluyen patógenos como la babesia y paludismo). En ciertas situaciones, el bazo puede producir células hematopoyéticas sustituyendo a la médula ósea.

El bazo normal tiene unos 12 cm de longitud y 7 cm de anchura y normalmente no es palpable. Se puede palpar la matidez esplénica entre la novena y la undécima costilla con el paciente en decúbito sobre su lado derecho. La mejor forma de palpar el bazo es con el paciente en decúbito supino con las rodillas flexionadas. Se puede palpar el bazo a medida que desciende cuando el paciente inspira. La exploración física no es sensible. Es superada por la CT y la ecografía.

Se produce aumento del tamaño esplénico por tres mecanismos básicos: 1) hiperplasia o hipertrofia debida a un aumento de la demanda de función esplénica (p. ej., esferocitosis hereditaria, en la cual la necesidad de retirar los hematíes defectuosos es grande, o hiperplasia inmunitaria en respuesta a infección sistémica o enfermedades inmunitarias); 2) congestión vascular causada por hipertensión portal, y 3) infiltración por células malignas, macrófagos cargados de lípidos o glucoproteínas, o amiloide (cuadro 58-2). La esplenomegalia masiva, con un bazo palpable a más de 8 cm por debajo del reborde costal izquierdo, suele indicar un trastorno linfoproliferativo o mieloproliferativo.

Los recuentos de hematíes, leucocitos y plaquetas en sangre periférica pueden estar normales, disminuidos o aumentados, dependiendo del trastorno de base. La disminución de una o más estirpes celulares podría indicar hiperesplenismo, es decir, un aumento de la destrucción. En los casos con hiperesplenismo, se extirpa el bazo y en general revierte la citopenia. En ausencia de hiperesplenismo, la mayoría de las causas de esplenomegalia se diagnostican basándose en los signos y síntomas y en las alteraciones analíticas asociadas al proceso de base. Es raro realizar una esplenectomía con fines diagnósticos.

Los pacientes esplenectomizados tienen un mayor riesgo de sufrir sepsis por diversos microorganismos, entre ellos el neumococo y *Haemophilus influenzae*. Antes de realizar la esplenectomía debe vacunarse contra estos patógenos. La esplenectomía afecta a la respuesta inmunitaria contra estos抗ígenos independientes de las células T.

Para más detalles, véase Henry PH, Longo DL: Tumefacción de los ganglios linfáticos y del bazo, cap. 54, en Harrison PMI 16.^a.

SECCIÓN 4
**TRASTORNOS DE LOS OJOS, OÍDOS, NARIZ
Y GARGANTA**

59

**TRASTORNOS FRECUENTES DE LA VISIÓN
Y DE LA AUDICIÓN**

TRASTORNOS OCULARES

Valoración clínica

La historia y la exploración permiten el diagnóstico preciso de la mayor parte de los trastornos oculares, sin necesidad de recurrir al laboratorio o a las pruebas de diagnóstico por imagen. La exploración ocular esencial comprende valorar la agudeza visual, las reacciones de las pupilas, los movimientos oculares, la alineación ocular, los campos visuales y la presión intraocular. Los párpados, la conjuntiva, la córnea, la cámara anterior, el iris y el cristalino se exploran mediante la lámpara de hendidura; el fondo de ojo con un oftalmoscopio.

La pérdida visual aguda o la diplopía en un paciente sin dolor ni inflamación en los ojos a menudo son signos de trastorno ocular o neurológico grave y necesitan un tratamiento de urgencia (cap. 40). Curiosamente, el hecho de que el ojo esté rojo, incluso aunque duela, tiene implicaciones menos graves en tanto en cuanto esté preservada la agudeza visual.

Trastornos específicos

OJO ROJO O DOLOROSO Las causas más frecuentes de ojo rojo o doloroso se enumeran en el cuadro 59-1.

Traumatismo leve Los traumatismos leves pueden provocar abrasión corneal, hemorragia subconjuntival o cuerpo extraño. Para evaluarla integridad del epitelio corneal se coloca una gota de fluoresceína en el ojo y se explora con lámpara de hendidura o una linterna de luz azul. Es necesario buscar cuidadosamente cuerpos extraños en los fondos de saco conjuntivales. Para realizar una exploración adecuada puede ser necesaria la anestesia local con una gota de proparacaina al 0.5 %.

Cuadro 59-1

Causas de ojo rojo o doloroso

Traumatismo no penetrante o penetrante	Dacriocistitis
Exposición a producto químico	Epiescleritis
Abrasión corneal	Escleritis
Cuerpo extraño	Uveítis anterior (iritis o iridociclitis)
Lente de contacto (uso excesivo o infección)	Endoftalmitis
Exposición de la córnea (parálisis de V o VII par, ectropión)	Glaucoma agudo de ángulo cerrado
Hemorragia subconjuntival	Medicamentosa
Blefaritis	Pinguécula
Conjuntivitis (infecciosa o alérgica)	Pterigión
Úlcera corneal	Proptosis (masa retrobulbar, celulitis orbitaria, oftalmopatía de Graves, pseudotumor orbitalio, fistula carótido-cavernosa)
Queratitis herpética	
Herpes zóster oftálmico	
Queratoconjuntivitis seca (ojos secos)	

Rx TRATAMIENTO

Las salpicaduras químicas o cuerpos extraños se tratan irrigando generosamente con salino. Las abrasiones corneales pueden requerir la aplicación de un antibiótico tópico, un midriático (ciclopentolato al 1 %) y un parche ocular durante 24 h.

Infección La infección de los párpados y de la conjuntiva (blefaroconjuntivitis) produce enrojecimiento e irritación, pero no debe provocar pérdida de visión ni dolor. La causa más frecuente de «ojos rosa» son los ade novirus. Producen una secreción diluida, acuosa, mientras que el exudado de 1 a infección bacteriana es más mucopurulento. En la exploración con lámpara de hendidura se debe confirmar que la córnea está indemne, observando que permanece transparente y brillante. La infección corneal (queratitis) es más grave que la blefaroconjuntivitis, porque puede provocar cicatrización y pérdida permanente de visión. Un absceso o úlcera localizados en la córnea produce pérdida de visión, dolor, inflamación de la cámara anterior e hipopión. El patrón dendrítico de la tinción corneal con fluoresceína es característico de la queratitis herpética.

Rx TRATAMIENTO

Lavado cuidadoso de manos y antibióticos tópicos de amplio espectro para la blefaroconjuntivitis (sulfacetamida al 10 %, polimixina-bacitracina-neomicina, o trimetoprima-polimixina). La queratitis requiere antibióticos empíricos (generalmente tópicos y subconjuntivales), según los resultados del cultivo. La queratitis herpética se debe tratar con antivirales tópicos, ciclopléjicos y aciclovir.

Inflamación La inflamación del ojo, sin infección, puede producir epiescleritis, escleritis, o uveítis (iritis o iridociclitis). La mayoría de los casos son idiopáticos, pero algunos se dan en el seno de enfermedades autoinmunitarias. No existe secreción. La inyección ciliar se debe a la inyección de los vasos conjuntivales profundos y epiesclerales próximos al limbo corneal. El diagnóstico de iritis se basa en observar células inflamatorias flotantes en el humor acuoso de la cámara anterior o depositadas en el endotelio corneal (precipitados corneales).

Rx TRATAMIENTO

Midriáticos (ciclopentolato al 1 %), antiinflamatorios no esteroideos, esteroides tópicos. (Nota: el tratamiento prolongado con esteroides oculares provoca cataratas y glaucoma.)

Glaucoma agudo de ángulo cerrado Es una causa rara, pero importante, de ojo rojo y doloroso. Como la cámara anterior es poco profunda, la parte periférica del iris bloquea la salida del humor acuoso a través del conducto de Schlemm. La presión intraocular se incrementa de forma repentina, provocando dolor ocular, inyección, cefalea, náuseas y visión borrosa. La prueba diagnóstica clave es la medición de la presión intraocular durante una crisis.

Rx TRATAMIENTO

El ataque agudo se interrumpe constreñiendo la pupila con una gota de pilocarpina al 4 % y reduciendo la presión intraocular con apraclonidina al 0.5 %, timolol al 0.5 % y una dosis oral única de 500 mg de acetazolamida. Los futuros ataques se evitan practicando una iridotomía con láser.

PÉRDIDA CRÓNICA DE VISIÓN Las principales causas de pérdida crónica de visión se enumeran en el cuadro 59-2.

Cuadro 59-2**Causas de pérdida progresiva de visión**

Catarata	Tumor intraocular
Glaucoma	Retinitis pigmentosa
Degeneración macular	Membrana epirretiniana
Retinopatía diabética	Orificio macular
Tumor del nervio óptico o del quiasma	

Cataratas Una catarata es un cristalino turbio, y se debe fundamentalmente a la edad. Se trata mediante extracción quirúrgica y sustitución por una lente intraocular artificial.

Glaucoma Es una neuropatía óptica que produce una pérdida progresiva de visión a causa de la muerte de células ganglionares de la retina. Se asocia a la elevación de la presión intraocular, pero muchos pacientes tienen una presión normal. El cierre del ángulo sólo explica algunos casos; la mayoría de los pacientes tienen ángulos abiertos y no existe causa identificable de la elevación de la presión. El diagnóstico se realiza demostrando la presencia de escotomas arciformes (del haz de fibras) en la campimetría u observando la excavación de la papila óptica.

**TRATAMIENTO**

Agonistas adrenérgicos tópicos (adrenalina, dipivefrina, apraclonidina, brimonidina), agentes colinérgicos (pilocarpina), betabloqueantes (betaxolol, carteolol, levobunolol, metipranolol, timolol) y análogos de prostaglandina (latanaprost); inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía oral (acetazolamida). Filtro quirúrgico para reducir la presión (trabeculectomía).

Degeneración macular Se da tanto en forma no exudativa («seca») como exudativa («húmeda»). En la forma no exudativa, se depositan cúmulos de detritus extracelulares, *drusem*, debajo del epitelio pigmentario de la retina. A medida que se acumulan, se va perdiendo lentamente visión. En la forma húmeda, los neovasos proliferan por debajo del epitelio pigmentario retiniano. La hemorragia por estos nuevos vasos puede provocar la pérdida repentina de la visión central en el anciano. La exploración de la mácula pone de manifiesto las *dru-sen* y la hemorragia subretiniana.

**TRATAMIENTO**

Vitaminas C y E, beta caroteno y cinc en la degeneración macular no exudativa. La degeneración macular exudativa se puede tratar mediante fotocoagulación con láser de los vasos que presentan fugas.

Retinopatía diabética Aparece en la mayor parte de los pacientes 10 a 15 años después del comienzo de la enfermedad. La retinopatía diabética de fondo consiste en hemorragia intrarretiniana, exudados, infartos de 1 a capa de fibras del nervio óptico (exudados algodonosos) y edema macular. La retinopatía diabética proliferativa se caracteriza por crecimiento hacia el interior de neovasos sobre la superficie de la retina, que provocan ceguera por hemorragia intravítreos y desprendimiento de retina.

**TRATAMIENTO**

Para vigilar la retinopatía diabética, todos los diabéticos deben ser explorados de forma regular por un oftalmólogo. El edema macular se trata mediante la

aplicación focal o en rejilla de laserterapia. La neovascularización se trata con fotocoagulación panretiniana con láser.

Tumores Los tumores del nervio óptico o del quiasma son comparativamente raros, pero a menudo eluden la detección porque producen una pérdida insidiosa de visión con escasos hallazgos exploratorios, salvola palidez de la papila óptica. La lesión más frecuente es el tumor hipofisario. P rovoca déficit visual bitemporal o monocular.



TRATAMIENTO

Los grandes tumores hipofisarios que producen compresión del quiasma se extirpan por vía transesfenoidal. En algunos casos, los tumores pequeños se pueden observar o controlar mediante tratamiento farmacológico (p. ej., bromocriptina para el prolactinoma).

TRASTORNOS DE LA AUDICIÓN

La hipoacusia es uno de los trastornos sensoriales más frecuentes del ser humano. Casi el 10 % de la población adulta tiene cierta pérdida de audición, y hasta el 35 % de los individuos de más de 65 años tienen una pérdida de magnitud suficiente como para necesitar un audífono. La hipoacusia puede ser consecuencia de trastornos del pabellón auricular, conducto auditivo externo, oído medio, oído interno, o de las vías auditivas centrales. *En general, las lesiones del pabellón auricular, el conducto auditivo externo o el oído medio provocan sordera de conducción, mientras que las lesiones del oído interno o del octavo par provocan sordera neurosensorial.*

Estudio del paciente

La historia debe definir la naturaleza del comienzo de la sordera (repentino o insidioso), la velocidad de progresión (rápida o lenta), y la afectación uni o bilateral. La presencia o ausencia de acúfenos, vértigo, desequilibrio, sensación de ocupación del oído, otorrea, cefalea, disfunción del nervio facial o de otros parás craneales. También puede resultar importante la información respecto a traumatismos cefálicos, exposición a ototoxinas, exposición laboral o recreativa a ruidos, y los antecedentes familiares de déficit auditivo.

La exploración debe comprender el pabellón auricular, el conducto auditivo externo y la membrana timpánica. Es frecuente que el conducto auditivo externo del anciano esté seco y sea frágil; es preferible eliminar el cerumen con aspirador de pared y asas de cerumen, evitando la irrigación. Está indicada una inspección cuidadosa de la nariz, la nasofaringe, los nervios craneales y las vías respiratorias superiores. El derrame seroso unilateral debe propiciar una exploración de la nasofaringe con el fibroscopio con el fin de excluir neoplasias.

Las pruebas con diapasón de Weber y Rinne ayudan a diferenciar la hipoacusia de conducción de la neurosensorial. La prueba de Rinne: se mantienen las ramas de un diapasón vibrante cerca del orificio del conducto auditivo externo, y después se coloca su tronco sobre la apófisis mastoides. Normalmente, y en el caso de la hipoacusia neurosensorial, se oye el tono con más intensidad a través del aire que del hueso; sin embargo, en las hipoacusias de conducción se percibe como más intenso el estímulo a través del hueso. En la prueba de Weber se coloca el tronco de un diapasón vibrante sobre la línea media de la cabeza. Cuando existe una hipoacusia de conducción unilateral, el tono se percibe en el oído afectado; si existe una hipoacusia neurosensorial unilateral, el tono se percibe a través del oído indemne.

Estudio de laboratorio de la audición

Valoración audiológica La audiometría de tonos puros evalúa la capacidad de oír tonos puros. Las respuestas se miden en decibelios. La audiometría de tonos puros establece la presencia y gravedad del déficit auditivo, la presencia de afectación uni o bilateral y el tipo de hipoacusia. El reconocimiento del habla requiere una mayor descarga nerviosa sincrónica que la apreciación de tonos puros; la claridad de audición del habla se evalúa en la *audiometría del habla*. La *timpanometría* mide la impedancia al sonido del oído medio y resulta especialmente útil para la identificación y el diagnóstico de los derrames del oído medio. Las *emisiones otoacústicas (OAE)* se pueden medir con micrófonos sensibles insertados en el conducto auditivo externo; la presencia de OAE indica que las células ciliadas externas del órgano de Corti están intactas, y se puede emplear para evaluar los umbráles auditivos y diferenciar las hipoacusias sensoriales de las nerviosas. La *electrococleografía* mide los potenciales evocados más precoces generados en la cóclea y el nervio auditivo; es útil para diagnosticar la enfermedad de Ménière. Las *respuestas provocadas auditivas del tallo encefálico (BAER)* pueden distinguir la localización de una hipoacusia neurosensorial.

Pruebas de imagen La CT del hueso temporal, con cortes finos de 1 mm, puede definir el calibre del conducto auditivo externo, la integridad de la cadena de huesecillos, la presencia de patología del oído medio o la mastoides, malformaciones del oído interno y la erosión ósea (otitis media crónica y colesteatoma). La MRI supera a la CT en la representación de estructuras retro cocleares, como el ángulo pontocerebeloso (schwannoma vestibular) y el tronco del encéfalo.

Causas de hipoacusia (fig. 59-1)

HIPOAUSIA DE CONDUCCIÓN Puede deberse a obstrucción del conducto auditivo externo por cerumen, detritus o cuerpos extraños; hinchazón del revestimiento del conducto; atresia del conducto auditivo; neoplasias del conducto; perforaciones de la membrana timpánica, trastornos de la cadena de huesecillos, como la necrosis de la porción larga del yunque por traumatismo o infección; otoesclerosis; y por líquido, cicatriz o neoplasia del oído medio. La sordera con otorrea se debe con mayor frecuencia a otitis media o colesteatoma

El *colesteatoma*, es decir, la presencia de epitelio escamoso estratificado en el oído medio o la mastoides, es una lesión benigna, de crecimiento lento, que destruye hueso y tejido normal del oído. Un oído con secreción crónica y que no responde a tratamiento antibiótico debe suscitar la sospecha de colesteatoma; es necesario intervenirlo quirúrgicamente.

La hipoacusia de conducción con un conducto auditivo normal y con una membrana timpánica intacta sugiere patología de la cadena de huesecillos. La fijación del estapedio por *otoesclerosis* es una causa frecuente de sordera de conducción para bajas frecuencias; comienza entre los últimos años del segundo decenio de vida y el quinto decenio. En las mujeres, es frecuente que la pérdida de audición se detecte por primera vez en el embarazo. Un audífono o la estapedectomía quirúrgica pueden lograr la rehabilitación auditiva.

La *disfunción de la trompa de Eustaquio* es frecuente en los adultos y puede predisponer a la otitis media aguda (AOM) y a la otitis media serosa (SOM). Los traumatismos, la AOM o la otitis media crónica son los factores habituales responsables de la perforación timpánica. Aunque las perforaciones pequeñas a menudo curan de forma espontánea, los defectos de mayor tamaño suelen requerir una timpanoplastia (>90 % de eficacia). Para diagnosticar la AOM, la SOM, la otitis media crónica, el impacto de cerumen, la perforación de la membrana timpánica y la disfunción de la trompa de Eustaquio suele bastar una otoscopia.

HIPOAUSIA NEUROSENSORIAL La lesión de las células ciliadas del órgano de Corti puede obedecer al ruido intenso, infecciones víricas, fármacos ototóxicos (p. ej., salicilatos, quinina y sus análogos, antibióticos aminoglucósidos, diuréticos como la furosemida y el ácido etacrílico, y quimioterápicos contra el

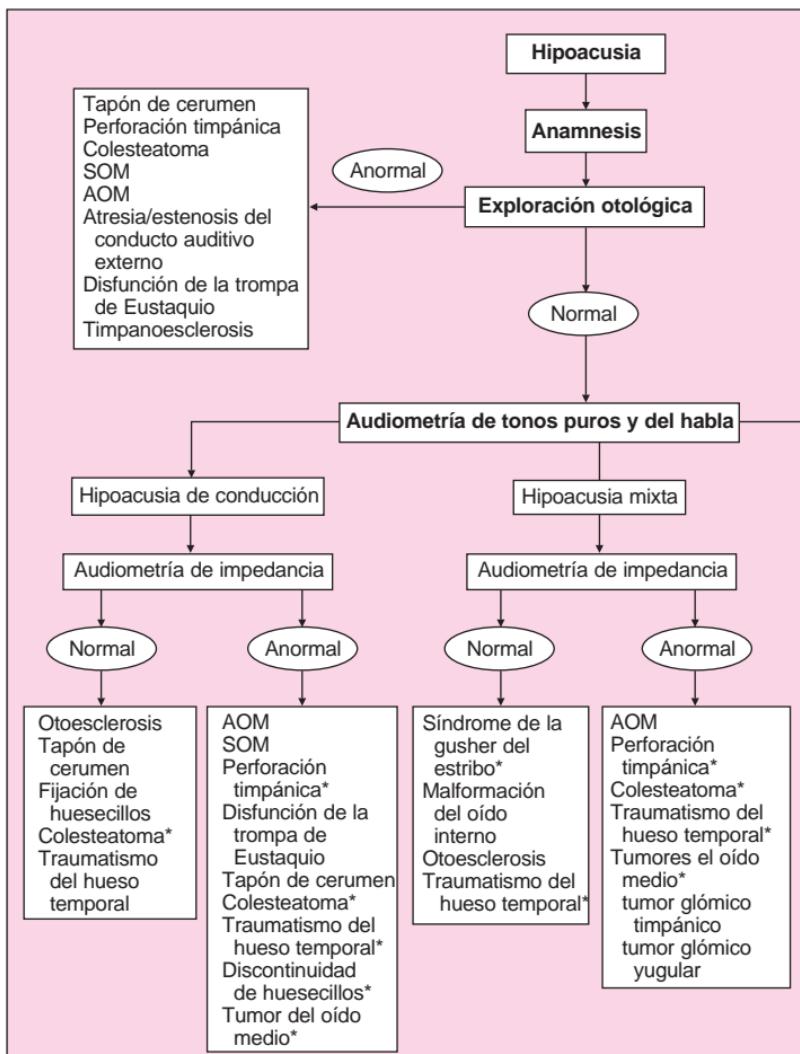
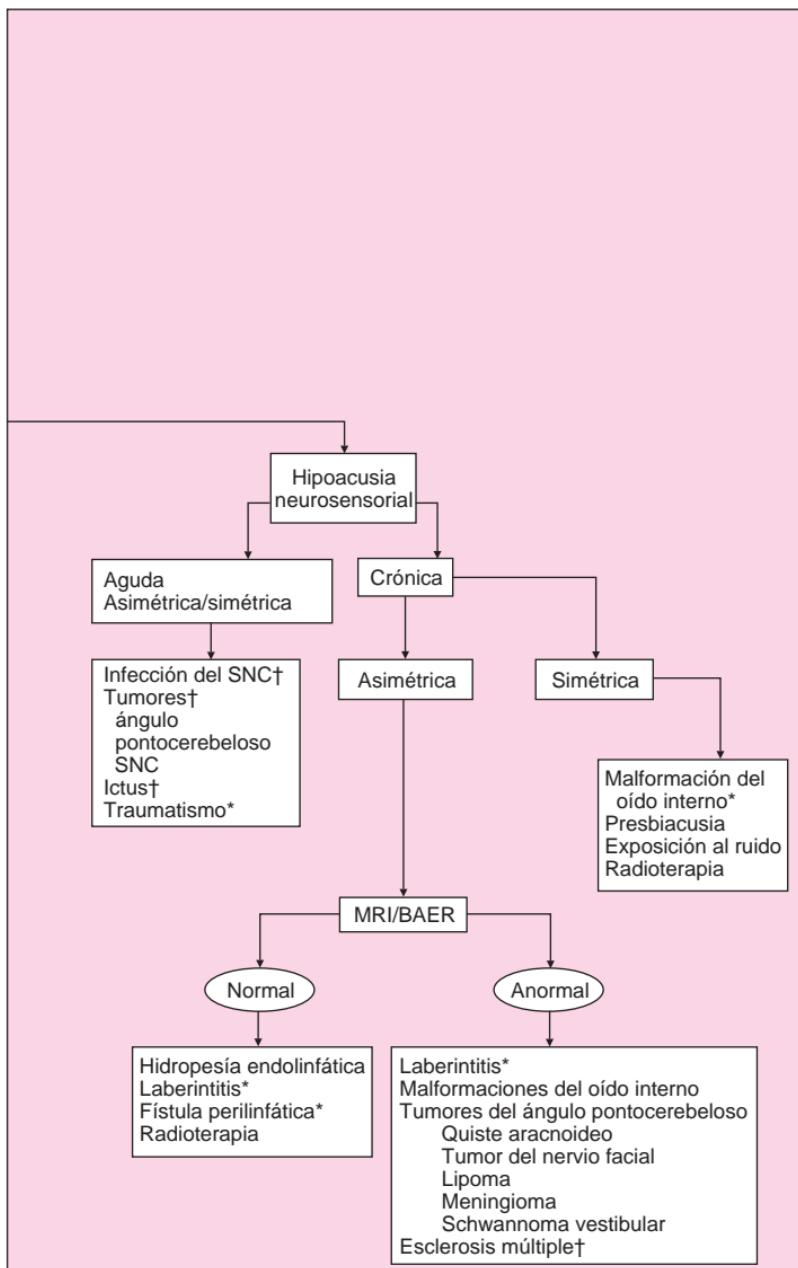


FIGURA 59-1A Algoritmo de estudio de la pérdida de audición. AOM, otitis media aguda; BAER, respuestas provocadas auditivas del tallo encefálico; SOM, otitis media serosa; *, CT del hueso temporal; †, resonancia magnética (MRI).

cáncer como el cisplatino), las fracturas del hueso temporal, meningitis, otoesclerosis coclear (véase anteriormente), enfermedad de Ménière y al envejecimiento. La sordera unilateral súbita puede ser debida a infección viral del oído interno o a accidente cerebrovascular. Las malformaciones congénitas del oído interno pueden causar hipoacusia en algunos adultos. También la predisposición genética, por sí sola o combinada con influencias ambientales, puede ser la responsable.

La **presbiacusia** (pérdida de audición relacionada con la edad) es la causa más frecuente de hipoacusia neurosensorial en adultos. En las fases iniciales, se caracteriza por hipoacusia bilateral y simétrica para frecuencias altas; con la progresión, el déficit afecta a todas las frecuencias. La alteración del oído suele acompañarse con una importante pérdida de claridad. Los audífonos proporcionan una mejoría limitada; el tratamiento de elección de los casos graves son los implantes cocleares.

La **enfermedad de Ménière** se caracteriza por vértigo episódico, hipoacusia neurosensorial fluctuante, acúfenos y sensación de ocupación en el oído. Su causa es un aumento de la presión del líquido endolinfático por disfunción del saco



endolinfático. Se debe realizar una MRI para descartar patología retrococlear como los tumores del ángulo pontocerebeloso o enfermedades desmielinizantes. El tratamiento va orientado a controlar el vértigo; pueden ser útiles una dieta hiposódica, diuréticos, un ciclo corto de glucocorticoides y la gentamicina intratimpánica. En casos que no responden, la laberintectomía y la sección del nervio vestibular suprime el vértigo rotatorio. No existe tratamiento eficaz para la hipoacusia, el tinnitus o la sensación de ocupación en el oído.

Los schwannomas del nervio vestibular cursan con sordera asimétrica, acúfenos, alteraciones del equilibrio (raramente, vértigo); los tumores más grandes pueden causar neuropatía de pares craneales (trigémino o facial).

La *hipoacusia neurosensorial* puede ser también consecuencia de patología neoplásica, vascular, desmielinizante, infecciosa (incluido el VIH) o degenerativa o traumática que afecta a las vías auditivas centrales.

ACÚFENOS Se definen como la percepción de un sonido cuando no existe en el ambiente. Pueden tener una calidad de zumbido, rugido o pitido, y puede ser pulsátil (sincrónico con el latido cardíaco). Los acúfenos se acompañan a menudo de hipoacusia de conducción o neurosensorial, y puede ser el primer síntoma de un proceso grave como el schwannoma del nervio vestibular. Los acúfenos pulsátiles requieren una valoración del sistema vascularcefálico para descartar tumores vasculares como son los tumores del glomus yugular, aneurismas y lesiones arteriales estenóticas; también se pueden dar asociados a SOM.



TRATAMIENTO

Los audífonos se han mejorado para ser más fiables y son cada vez más pequeños, con el fin de poder ubicarlos completamente dentro del conducto auditivo, reduciéndose así la reticencia a su utilización. Los audífonos digitales permiten una programación individual, y sus múltiples micrófonos les confieren enorme utilidad en entornos ruidosos. Si los audífonos no resultan útiles, pueden ser adecuados los implantes cocleares.

El tratamiento de los acúfenos es problemático. Puede obtenerse alivio enmascarándolos con música de fondo. Los audífonos también son útiles aquí, como dispositivos que proporcionan un sonido más agradable que los acúfenos. También pueden ayudar, en algún caso, los antidepresivos.

Prevención

Las hipoacusias de conducción pueden prevenirse mediante un tratamiento antibiótico inmediato de la otitis media crónica y ventilando el oído medio con sondas de timpanostomía cuando los derrames del oído medio duran ≥ 12 semanas. La pérdida de función vestibular y la sordera inducidas por aminoglucósidos se pueden evitar en gran medida monitorizando con cuidado los niveles séricos en pico y valle. Diez millones de norteamericanos sufren hipoacusia inducida por el ruido, y 20 millones están expuestos a ruidos peligrosos en su trabajo. La hipoacusia inducida por ruido se puede prevenir evitando la exposición a ruido intenso o por el uso sistemático de tapones o auriculares llenos de líquido para atenuar el ruido intenso.

Para más detalles, véase Horton JC: Trastornos oculares, cap. 25, y Lalwani AK, Snow JB Jr.: Trastornos del olfato, el gusto y la audición, cap. 26, en Harrison PMI 16.^a.

60

INFECCIONES DE VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES

Las infecciones de las vías respiratorias superiores (URI) son procesos frecuentes que se tratan a menudo con antibióticos a pesar de que las bacterias sólo causan el 25 % de los casos. La prescripción inadecuada de antibióticos en las URI es una causa importante de resistencia antibiótica frente a patógenos comunitarios habituales como *Streptococcus pneumoniae*.

URI INESPECÍFICAS

El «catarro común» es un síndrome catarral agudo y leve que dura aproximadamente 1 semana y que se debe a distintos virus como rinovirus, coronavirus, virus parainfluenza, virus de la gripe, adenovirus y virus sincital respiratorio. Los síntomas son rinorrea, congestión nasal, tos, faringitis, ronquera, malestar, estornudos y fiebre. Dado que la infección bacteriana secundaria sólo se produce en el 0.5-2 % de los catarros, no están indicados los antibióticos. Sólo se debe aplicar tratamiento sintomático.

INFECCIONES SINUSALES

La sinusitis es un proceso inflamatorio que afecta con mayor frecuencia al seno maxilar; otras localizaciones menos frecuentes son los senos etmoidal, frontal y esfenoidal. Los senos quedan infectados cuando se obstruyen los orificios sinusales o cuando se alteran los mecanismos ciliares de eliminación del moco.

Sinusitis aguda

Etiología y epidemiología La sinusitis aguda, definida como una enfermedad de <4 semanas de duración, suele estar causada por los mismos virus que inducen URI inespecíficas. *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* no tipificable y (en los niños) *Moraxella catarrhalis* causan sinusitis bacteriana aguda. Los casos nosocomiales asociados a intubación nasotraqueal suelen ser debidos a *Staphylococcus aureus* y a bacilos gramnegativos, y a menudo tienen una naturaleza polimicrobiana y una gran resistencia a los antibióticos. La sinusitis fungica aguda se observa en pacientes con inmunosupresión (p. ej., mucormicosis rinocerebral en pacientes diabéticos o aspergilosis en pacientes con neutropenia).

Características clínicas Son manifestaciones frecuentes de la sinusitis aguda el exudado nasal fluido, la congestión, el dolor o la sensación de presión facial, la cefalea, el exudado nasal purulento y espeso, y el dolor dentario. El dolor se localiza en el seno afectado y a menudo empeora cuando el paciente se inclina hacia adelante o permanece en decúbito supino. Raramente, la sinusitis esfenoidal o etmoidal induce un dolor frontal o retroorbitario intenso, un cuadro de trombosis del seno cavernoso o una celulitis orbitaria. La sinusitis frontal avanzada puede aparecer como un «tumor hinchado de Pott» con tumefacción y edema sobre el hueso frontal. Son complicaciones potencialmente mortales la meningitis, el absceso epidural y el absceso cerebral.

Diagnóstico Es difícil diferenciar clínicamente la sinusitis viral de la bacteriana. Se considera viral cuando tiene una duración <7 días. El 40-50 % de los pacientes con sintomatología >7 días presenta sinusitis bacteriana. Cuando se considera la posibilidad de una sinusitis fungica se deben realizar biopsias en las zonas afectadas. La sinusitis nosocomial se puede confirmar mediante una CT de los senos.



TRATAMIENTO

Véase el cuadro 60-1 respecto a los regímenes recomendados en el adulto. (Los regímenes recomendados en el niño se recogen en el cuadro 27-1, en Harrison PMI 16.^a.)

La mayor parte de los pacientes mejora sin necesidad de tratamiento. Se deben aplicar medidas para facilitar el drenaje (p. ej., descongestivos orales y tópicos). Hay que administrar antibióticos a los pacientes que no presentan mejoría o sufren un cuadro grave desde el inicio. La falta de respuesta puede obligar al drenaje o lavado quirúrgicos. Se debe considerar la cirugía en los pacientes con afectación grave o complicaciones intracraneales. En la sinusitis

Cuadro 60-1

Directrices para el diagnóstico y tratamiento de diversas infecciones seleccionadas de las vías respiratorias superiores en el adulto^a

Síndrome, criterios diagnósticos	Recomendaciones terapéuticas
<p>Sinusitis aguda</p> <p>Síntomas moderados (p. ej., material purulento/congestión nasal, o tos durante > 7 días, <i>o bien</i>)</p> <p>Síntomas graves (cualquier duración), incluyendo tumefacción facial unilateral/focal o dolor dentario</p>	<p>Tratamiento inicial:</p> <p>Amoxicilina, 875 mg PO dos veces al día, durante 10 días, <i>o bien</i>, TMP-SMX, 1 comprimido reforzado durante 10 días</p> <p>Administración de antibióticos durante los 30 primeros días:</p> <p>Amoxicilina, 1000 mg PO dos veces al día, durante 10 días, <i>o bien</i></p> <p>Amoxicilina/clavulanato, 875 mg PO dos veces al día, durante 10 días, <i>o bien</i></p> <p>Fluoroquinolona antineumocócica (levofloxacino, 500 mg PO al día) durante 7 días</p> <p>Fracaso terapéutico reciente:</p> <p>Amoxicilina (1500 mg) más clavulanato (125 mg) PO dos veces al día, durante 10 días <i>o bien</i></p> <p>Amoxicilina (1500 mg) más clindamicina (300 mg cuatro veces al día) PO durante 10 días <i>o bien</i></p> <p>Fluoroquinolona antineumocócica (levofloxacino, 500 mg PO al día) durante 7 días</p>
<p>Faringitis aguda</p> <p>Sospecha clínica de faringitis estreptocócica (fiebre, tumefacción amigdalilar, exudado, aumento de tamaño o dolor a la palpación en los ganglios linfáticos cervicales anteriores, ausencia de tos o de síntomas catarrales)^b, <i>con</i></p> <p>Antecedentes de fiebre reumática, <i>o bien</i></p> <p>Documentación de exposición a algún caso en el hogar, <i>o bien</i></p> <p>Positividad en la prueba rápida de detección de antígenos estreptocócicos</p>	<p>Fenoximetilpenicilina, 500 mg PO dos veces al día, durante 10 días <i>o bien</i></p> <p>Cefalexina, 250 mg PO al día durante 10 días, <i>o bien</i></p> <p>Eritromicina, 250 mg PO al día durante 10 días, <i>o bien</i></p> <p>Benzílpenicilina benzatínica, dosis única de 1.2 millones de unidades IM</p>

Otitis media aguda

Acumulación de líquido en el oído medio con disminución de la movilidad del timpano, nivel aire/líquido por detrás del timpano, protrusión del timpano, otorrea purulenta, y signos y síntomas de afectación del oído medio, incluyendo fiebre, irritabilidad, otalgia, disminución de la audición, acúfenos, vértigo

Otitis media aguda

Acumulación de líquido en el oído medio con disminución de la movilidad del timpano, nivel aire/líquido por detrás del timpano, protrusión del timpano, otorrea purulenta, y signos y síntomas de afectación del oído medio, incluyendo fiebre, irritabilidad, otalgia, disminución de la audición, acúfenos, vértigo

Tratamiento inicial ^c :	Amoxicilina, 90 mg/kg/día (hasta 2 g) PO en dosis divididas (dos o tres veces al día), <i>o bien</i>
	Amoxicilina, 90 mg/kg/día (hasta 2 g), <i>más</i> clavulanato 6.4 mg/kg/día; ambos PO y en dosis divididas (dos veces al día), <i>o bien</i>
	Cefdinir, 14 mg/kg PO al día, <i>o bien</i>
	Clindamicina, 20 mg/kg/día PO en dosis divididas (tres veces al día), <i>más</i> TMP-SMX 10 mg/kg/día PO en dosis divididas (dos veces al día)
	Administración de antibióticos durante los primeros 30 días tras un fracaso terapéutico reciente:
	Amoxicilina, 90 mg/kg/día (hasta 2 g), <i>más</i> clavulanato, 6.4 mg/kg/día; en ambos casos PO en dosis divididas (dos veces al día) durante 10 días, <i>o bien</i>
	Cefdinir, 14 mg/kg PO al día, durante 10 días, <i>o bien</i>
	Ceftriaxona, 50 mg/kg IM al día durante 3 días, <i>o bien</i>
	Considerar la miringotomía

^a Hay una información más detallada respecto al diagnóstico y tratamiento en los niños en el cuadro 27-1 en Harrison PMI 16.^a

^b Algunos expertos recomiendan el tratamiento de los adultos que presentan estos signos y síntomas sin necesidad de efectuar una determinación rápida del antígeno estreptocócico.

^c Duración: 5-7 días (considerando la observación sólo en las personas previamente sanas y con afectación leve).

Nota: TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoazol.

Fuente: RJ Cooper y cols.: Ann Intern Med 134:509, 2001; JM Hickner y cols.: Ann Intern Med 134:498, 2001; KL O'Brien y cols.: Pediatrics 101:174, 1998; SF Dowell y cols.: Pediatrics 101:165, 1998; B Schwartz y cols.: Pediatrics 101:171, 1998.

fúngica invasiva de los pacientes con inmunosupresión es necesario habitualmente un desbridamiento intenso. La enfermedad nosocomial requiere la administración de fármacos activos frente a *S. aureus* y bacilos gramnegativos, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*.

Sinusitis crónica

Se considera crónica la sinusitis de >12 semanas de duración.

- *Sinusitis bacteriana crónica*: infecciones repetidas por alteración de la limpieza mucociliar. Los pacientes presentan congestión nasal constante y sensación de presión sinusal, con períodos de mayor gravedad. La CT sinusal puede definir la extensión del proceso y la respuesta al tratamiento. El tratamiento se debe guiar según los resultados obtenidos en el estudio histológico y en el cultivo de muestras tisulares. Son necesarios ciclos repetidos de an tibióticos durante 3-4 semanas. Los tratamientos complementarios son la administración intranasal de glucocorticoides, la irrigación sinusal y la evaluación quirúrgica. Es frecuente la recidiva.

- *Sinusitis fungica crónica*: es un proceso no infiltrante que afecta a personas inmunocompetentes. Es un cuadro leve y de evolución lenta que se suele curar sin necesidad de agentes antifúngicos con cirugía endoscópica. La afectación unilateral por micetoma en el interior del seno («bola de hongo») se trata mediante cirugía y, en los casos en los que se produce erosión ósea, agentes antifúngicos. Se observan cuadros de sinusitis fungica alérgica en pacientes con pólipos nasales y asma.

INFECCIONES DEL OÍDO Y LA MASTOIDES

Infecciones del oído externo

- *Celulitis auricular*: sensibilidad dolorosa a la palpación, eritema y tumefacción en el oído externo, especialmente en el lóbulo de la oreja, tras un traumatismo leve. Tratamiento mediante aplicación de compresas calientes y antibióticos activos frente a *S. aureus* y estreptococos (p. ej., dicloxacilina).

- *Pericondritis*: infección del pericondrio del cartílago auricular tras un traumatismo leve (p. ej., el «piercing» auricular). El tratamiento se debe dirigir hacia los agentes etiológicos más frecuentes, *P. aeruginosa* y *S. aureus*, y puede consistir en una penicilina antipseudomonas o una penicilina resistente a la penicilinasa (p. ej., nafcilina) más una quinolona antipseudomonas (p. ej., ciprofloxacino). Puede ser necesario el drenaje quirúrgico; la resolución puede tardar varias semanas.

- *Otitis externa*

1. La *otitis externa localizada aguda* o furunculosis en el tercio externo del conducto auditivo externo se debe generalmente a *S. aureus*.
2. La *otitis externa difusa aguda*, también denominada «oído del nadador». *P. aeruginosa* y otras bacterias gramnegativas o grampositivas causan infección en los conductos macerados e irritados. Los pacientes pueden presentar dolor intenso, eritema y tumefacción del conducto auditivo, con un exudado blanquecino y espeso. El tratamiento consiste en la limpieza del conducto y en la aplicación de antibióticos tópicos (p. ej., preparados con neomicina y polimixina), con o sin glucocorticoides, para reducir la inflamación.
3. La *otitis externa crónica* se origina generalmente por el drenaje persistente a partir de una infección crónica del oído medio, por irritación repetida o, raramente, por infecciones crónicas como tuberculosis o lepra. Los pacientes presentan prurito más que dolor. El tratamiento se dirige hacia el proceso causal; la resolución es difícil.
4. La *otitis externa maligna o necrosante* es un proceso agresivo y potencialmente mortal que afecta principalmente a ancianos diabéticos o con inmu-

nosupresión. La enfermedad progres a lo largo de semanas o meses. Son evidentes una patología grave con otorrea purulenta y eritema en el oído y el conducto auditivo. En la exploración se observa tejido degranulación en la pared posteroinferior del conducto, sobre la unión entre el hueso y el cartílago. Si no se trata, este proceso conlleva una mortalidad elevada y puede afectar a la base del cráneo, las meninges, los pares craneales y el cerebro. El agente etiológico más frecuente es *P. aeruginosa*, pero también pueden causar la enfermedad otros bacilos gramnegativos, *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Aspergillus*. Para el diagnóstico es necesaria la biopsia. Se deben administrar antibióticos antipseudomonas IV (p. ej., piperacilina, ceftazidima) junto con aminoglucósidos o fluoroquinolonas, más un colirio antibiótico frente a *Pseudomonas*.

Infecciones del oído medio

La disfunción de la trompa de Eustaquio, a menudo en asociación con URI, causa una inflamación estéril. La infección se debe a la sobreinfección viral o bacteriana.

- *Otitis media aguda*: una URI viral puede causar otitis media o predisponer a la otitis media bacteriana. El agente bacteriano más frecuente es *S. pneumoniae*; después, en orden descendente de frecuencia, *H. influenzae* no tipificable y *M. catarrhalis*. Los pacientes presentan acumulación de líquido en el oído medio. El tímpano carece de movilidad y muestra eritema con protrusión o retracción; puede haber una perforación timpánica espontánea. Otros hallazgos son otalgia, rinorrea, disminución de la audición, fiebre e irritabilidad. La mayor parte de los casos se resuelve al cabo de 1 semana sin tratamiento. Los médicos estadounidenses suelen prescribir antibióticos desde el inicio. No obstante, los pacientes con una afectación leve o moderada evolucionan bien con analgésicos y antiinflamatorios, con reserva de los antibióticos para los pacientes que no mejoran al cabo de 2-3 días. La amoxicilina es el fármaco de elección, a pesar de la frecuencia de resistencia antibiótica. Las opciones terapéuticas se recogen en el cuadro 60-1.

- *Otitis serosa media*: una otitis media con derrame que puede persistir durante meses sin signos de infección. El tratamiento antibiótico y la miringotomía con sonda de timpanostomía se reservan para los pacientes con derrame bilateral que persiste durante al menos 3 meses y que se asocia a pérdida auditiva bilateral.

- *Otitis media crónica*: otorrea purulenta persistente o recurrente con perforación del tímpano. La enfermedad activa puede causar erosión ósea, meningitis y absceso cerebral, y se trata quirúrgicamente. Los procesos inactivos se tratan mediante ciclos repetidos de colirios antibióticos durante los períodos de drenaje.

- La *mastoiditis* es infrecuente desde que se introdujeron los antibióticos. Las células que revisten la cavidad mastoidea alcanzan el oído medio, y el exudado purulento puede causar erosión del hueso adyacente con formación de cavidades de tipo absceso. Los pacientes presentan dolor, eritema y tumefacción sobre la apófisis mastoides, junto con signos y síntomas de otitis media. Son complicaciones infrecuentes el absceso subperióstico, el absceso cervical profundo y la trombosis séptica del seno lateral. El tratamiento antibiótico se aplica en función de los resultados de los cultivos.

INFECCIONES DE LA FARINGE Y LA CAVIDAD ORAL

Faringitis aguda

- *Viral*: los virus respiratorios causan característicamente una afectación leve asociada a síntomas inespecíficos de URI, adenopatía cervical dolorosa a la palpación y fiebre mínima. El virus de la gripe y los adenovirus pueden causar una faringitis exudativa grave con fiebre. El virus del herpes simple (HSV) causa inflamación faríngea y exudado con vesiculares y úlceras en el paladar. Coxsackievirus A causan vesículas pequeñas en el paladar blando y la úvula, con aparición

de úlceras blanquecinas superficiales. El EBV y el CMV causan una faringitis exudativa asociada a otros signos de mononucleosis infecciosa. El VIH causa fiebre, mialgias, malestar y, en ocasiones, una erupción cutánea maculopapular.

- **Bacteriana:** Los estreptococos del grupo A (GAS) causan aproximadamente el 5-15 % de los casos de faringitis en el adulto, aunque es una enfermedad que afecta principalmente a los niños de 5-15 años de edad. Otros patógenos bacterianos son los estreptococos de los grupos C y G, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae* y las bacterias anaerobias. La faringitis estreptocócica causa cuadros que van desde problemas leves a los procesos de dolor faríngeo intenso con fiebre, escalofríos, dolor abdominal e hiperemia de la mucosa faríngea con hipertrofia amigdalilar y exudado. No hay síntomas catarrcales. El diagnóstico se realiza mediante la prueba de detección antigenica rápida para GAS. La mayor parte de los expertos recomienda un cultivo faríngeo en los casos en los que la prueba de detección antigenica rápida sea negativa, aunque esta recomendación no se aplica a los adultos dada la baja incidencia de la enfermedad en los mismos. Las opciones terapéuticas se recogen en el cuadro 60-1 y en el capítulo 95.

Infecciones orales

Las infecciones de la cavidad oral y los labios causadas por el virus herpes y la estomatitis causada por *Candida* se exponen en los capítulos 107 y 113, respectivamente.

INFECCIONES DE LA LARINGE Y LA EPIGLOTIS

- **Laringitis:** un síndrome frecuente causado por casi todos los virus respiratorios principales y que sólo de manera infrecuente se debe a bacterias (GAS, *C. diphtheriae* y *M. catarrhalis*). Los pacientes presentan ronquera, disminución del tono vocal o afonía, y síntomas catarrcales. El tratamiento consiste en la humidificación, el reposo de la voz y, en los casos en los que se cultivan GAS, administración de antibióticos.

- **Laringitis difterica:** enfermedad viral caracterizada por tumefacción de la región subglótica que afecta principalmente a niños <6 años de edad.

- **Epiglotitis:** una celulitis aguda y rápidamente progresiva que afecta a la epiglotis y a las estructuras adyacentes. La vacunación frente a *H. influenzae* tipo b ha reducido la incidencia de la enfermedad infantil en >90 %, aunque en los adultos la incidencia permanece estable. La epiglotitis del adulto se debe a GAS, *S. pneumoniae*, *Haemophilus parainfluenzae* y *S. aureus*. Los síntomas son fiebre, faringitis grave y afectación sistémica; los pacientes muestran en ocasión babeo cuando se inclinan hacia adelante. Pueden aparecer signos de obstrucción respiratoria con evolución rápida. Los adolescentes y los adultos muestran cuadros menos agudos que los niños. En la exploración se pueden detectar dificultad respiratoria, estridor inspiratorio y retracción de la pared torácica. Se puede efectuar una laringoscopia directa con endoscopio flexible en un quirófano con objeto de establecer el diagnóstico, obtener muestras para cultivo y colocar una sonda endotraqueal. El tratamiento se dirige hacia la protección de la vía respiratoria. Son necesarios los hemocultivos y, en ocasiones, el cultivo de tejido de la epiglotis; tras la obtención de las muestras, se administran antibióticos IV activos frente a *H. influenzae* (ampicilina/sulbactam o una cefalosporina de segunda o tercera generación) durante 7-10 días.

INFECCIÓN DE LAS ESTRUCTURAS CERVICALES PROFUNDAS

Estas infecciones, entre las que se incluyen la angina de Ludwig, el síndrome de Lemierre y el absceso retrofaríngeo, se exponen en el capítulo 100.

Para más detalles, véase Rubin MA y cols.: Infecciones de vías respiratorias superiores, cap. 27, en Harrison PMI 16.^a

61

EXAMEN GENERAL DE LA PIEL

Dado que la valoración dermatológica reposa en gran medida en el aspecto objetivo de la piel, en los pacientes que acuden con un problema cutáneo a menudo se realiza la exploración física antes que una historia clínica completa. El examen de la piel con una descripción precisa de las lesiones debía generar un diagnóstico diferencial, que se reduciría con los datos pertinentes de la historia clínica. Después se emplean análisis u otros procedimientos diagnósticos, cuando es necesario, para aclarar el diagnóstico.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física de la piel se debe realizar en una habitación bien iluminada descubriendo por completo al paciente. Son instrumentos útiles una lupa de mano y una linterna de bolsillo para iluminar las lesiones. La exploración comienza a menudo observando toda la piel a cierta distancia, para luego aproximarse con el fin de centrarse en cada lesión.

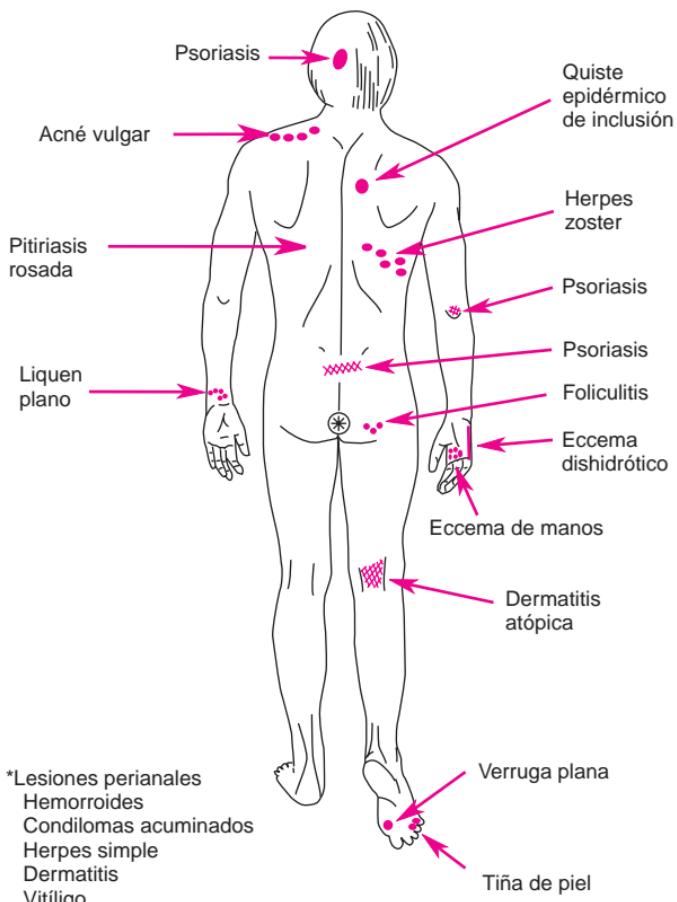
DISTRIBUCIÓN Como se muestra en la figura 61-1, la distribución de las lesiones cutáneas puede proporcionar indicios valiosos para identificar el trastorno. Generalizada (enfermedades sistémicas); en zonas expuestas al sol (lupus eritematoso sistémico, erupciones fotoalérgicas, fototóxicas, erupciones solares polimorfas, porfiria cutánea tarda); por dermatomas (herpes zoster); en superficies de extensión (codos y rodillas en la psoriasis); en zonas de flexión (fosas antecubital y poplítea en la dermatitis atópica).

CONFIGURACIÓN Y FORMA Pueden describir lesiones únicas o múltiples.

Lineal: dermatitis de contacto tal como la producida por la hiedra venenosa o las lesiones que aparecen en las zonas de traumatismo cutáneo (fenómeno de Koebner); *anular:* lesión «en forma de anillo» con un borde activo y una zona de resolución central (eritema crónico migratorio, eritema anular centrífugo y tiña corporal); *lesiones en iris o diana:* dos o tres círculos concéntricos de diferente tono (eritema multiforme); *circinada:* lesión circular (urticaria, placa centinela de la pitiriasis rosácea); *numular:* en «forma de moneda» (eczema numular); en «forma de gota» (psoriasis en gotas); *morbiliforme:* parecida al «sarampión», con pequeñas pápulas confluentes para dar lugar a formas poco usuales (sarampión, erupción farmacológica); *reticulada:* en «forma de red» (*livedo reticularis*); *herpetiforme:* agrupación de vesículas, pápulas o erosiones (herpes simple).

LESIONES PRIMARIAS Alteraciones cutáneas causadas directamente por el proceso patológico.

Mácula: lesión plana y circunscrita de un color diferente, que permite su diferenciación de la piel circundante; *mancha:* mácula >2 cm de diámetro; *pápula:* lesión elevada y circunscrita de cualquier color <1 cm de diámetro, con la mayor parte de la misma elevada sobre la piel circundante; *nódulo:* lesión palpable similar a una pápula, pero >1 cm de diámetro; *placa:* lesión elevada >1 cm de diámetro, de superficie plana; *vesícula:* lesión elevada de bordes bien definidos <1 cm de diámetro y llena de un líquido claro; *ampolla:* lesión vesiculosa >1 cm de diámetro; *pústula:* acumulación local de células inflamatorias en el interior de la piel, de bordes bien definidos; *roncha:* lesión elevada transitoria



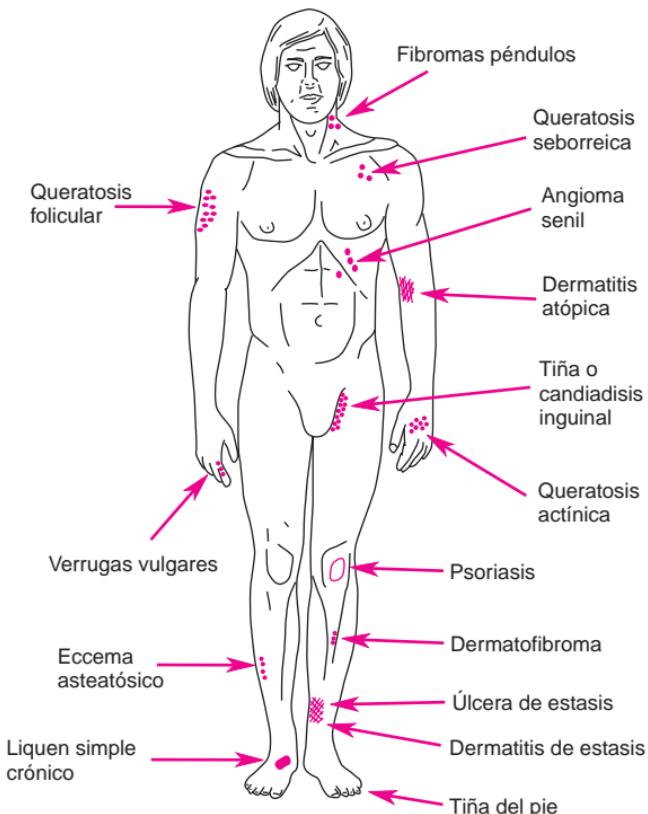
A

FIGURA 61-1 Distribución de algunas enfermedades y lesiones cutáneas frecuentes.

debida a la acumulación de líquido en la parte superior de la dermis; *quistes*: lesión constituida por líquido o material semisólido contenido dentro de una pared quística (quistes verdaderos).

LESIONES SECUNDARIAS Alteraciones en áreas de patología primaria debidas frecuentemente a episodios secundarios, por ejemplo rascado, infección secundaria, hemorragia.

Escama: acumulación, con aspecto de laminilla de hojaldre, de queratina en exceso que está parcialmente adherida a la piel; **costra:** colección circunscrita de células inflamatorias y suero seco sobre la superficie de la piel; **excoriación:** erosiones lineales, angulares debidas a rascado; **erosión:** lesión húmeda, circunscrita, habitualmente deprimida, resultante de la pérdida de la epidermis superficial; **úlcera:** erosión más profunda, que afecta no sólo a la epidermis, sino también a la dermis papilar; al curar puede quedar una cicatriz; **atrofia:** 1) epidérmica: adelgazamiento de la piel con pérdida de las marcas normales de la superficie cutánea, 2) dérmica: depresión de la superficie cutánea debida a la pérdida del colágeno subyacente o sustancia fundamental dérmica; **líquenificación:** engrosamiento de la piel con acentuación de las marcas normales de su superfi-



B
FIGURA 61-1 (Continuación)

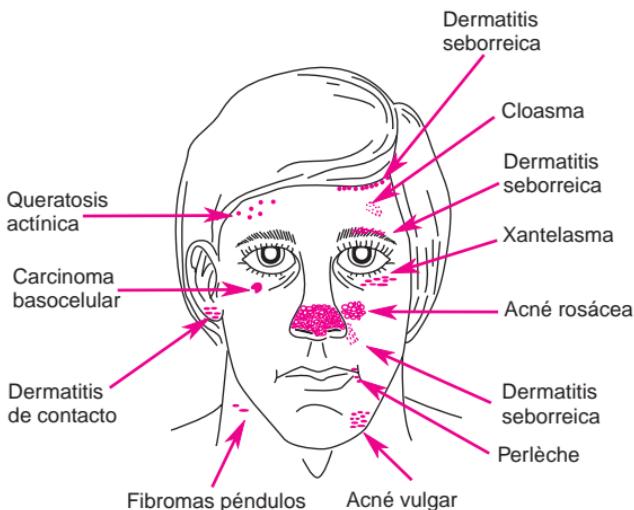
cie, debido casi siempre a rascado crónico; *cicatriz*: colección de tejido fibroso que sustituye a los constituyentes normales de la dermis.

OTROS TÉRMINOS DESCRIPTIVOS Color, p. ej., violáceo, eritematoso; características físicas, p. ej., caliente, doloroso con la palpación; delimitación de los bordes, contorno superficial: plano, pedunculado (*sobre un tallo*), verrugoso (semejante a una verruga), umbilicado (que contiene una depresión central).

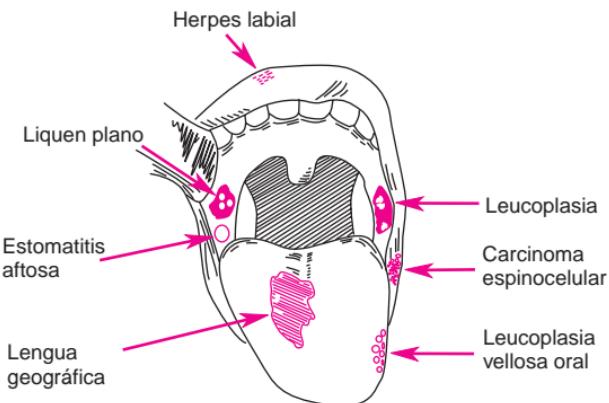
HISTORIA

Se debe realizar un anamnesis completa, prestando especial atención a los siguientes aspectos:

1. Evolución de la lesión: lugar de comienzo, forma de progresar o diseminarse la erupción, duración, períodos de resolución o mejoría en las erupciones crónicas.
2. Síntomas asociados a la erupción: picor, quemazón, dolor, sensación de acorachamiento; qué alivia los síntomas; momento del día en que los síntomas son más intensos.
3. Medicamentos tomados en la actualidad o recientemente, tanto prescritos como de dispensación sin receta.
4. Síntomas sistémicos asociados (p. ej., malestar, fatiga, artralgias).



C



D

FIGURA 61-1 (Continuación)

5. Enfermedades actuales y anteriores.
6. Antecedente de alergia.
7. Presencia de fotosensibilidad.
8. Anamnesis por aparatos.

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS ADICIONALES

PREPARACIÓN CON HIDRÓXIDO POTÁSICO Útil para la detección de dermatófitos o levaduras. Se recoge una escama del borde de avance de una lesión descamativa raspando suavemente con el borde de un portaobjetos. El mejor método para tomar muestras de lesiones ungueales consiste en recortar la uña y raspar los restos subungueales. Se añade una gota de hidróxido potásico al 10-15% sobre el portaobjetos y se cubre con el cubreobjetos. La preparación se calienta suavemente y se examina con el microscopio. Las preparaciones positivas muestran hifas translúcidas, tabicadas y ramificadas entre los queratocitos.

PREPARACIÓN DE TZANCK Útil para determinar la presencia de virus herpes. La lesión óptima para la toma de muestras es una vesícula reciente. Se retira suavemente el techo de la lesión con una hoja de bisturí del n.º 15 y se raspa suavemente la base de la vesícula con el vientre de la hoja (mantener la hoja perpendicular a la superficie de la piel para evitar la laceración). Las escamas se transfieren a un portaobjetos y se tiñen con tinción de Wright o de Giemsa. Una preparación positiva presenta células gigantes multinucleadas.

BIOPSIA CUTÁNEA Intervención quirúrgica menor. Es muy importante la elección del lugar.

DIASCOPIA Permite evaluar si una lesión palidece con la presión. Se realiza presionando una lente de aumento o un portaobjetos sobre la lesión y observando los cambios de la vascularización. Por ejemplo, los hemangiomas suelen palidecer, mientras que las lesiones purpúricas no.

EXAMEN CON LÁMPARA DE WOOD Útil para detectar infecciones bacterianas o micóticas, o para acentuar las características de algunas lesiones cutáneas.

PRUEBA EPICUTÁNEA Para comprobar la sensibilidad cutánea a ciertos antígenos específicos.

Para más detalles, véase Lawley TJ, Yancey KB: Estudio del paciente con trastornos cutáneos, cap. 46, en Harrison PMI 16.^a.

62

DERMOPATÍAS FRECUENTES

TRASTORNOS PAPULOESCAMOSOS

Trastornos que muestran pápulas y descamación.

PSORIASIS Trastorno crónico y recidivante. La lesión clásica es una placa eritematosa bien delimitada, con escamas superficiales de color blanco plateado. Se distribuye por las superficies de extensión (rodillas, codos y nalgas); también puede afectar a las palmas de las manos y al cuero cabelludo (sobre todo al borde de la inserción anterior). Se puede asociar a artritis psoriásica (cap. 164) y alteraciones ungueales (onicólisis, punteado o engrosamiento de la lámina ungueal con acumulación de restos subungueales).



TRATAMIENTO

Mantenimiento de la hidratación cutánea; glucocorticoides tópicos; análogo de la vitamina D tópico (calcipotriol); luz ultravioleta (PUVAcuando se combina luz UV con psoralenos); metotrexato o ciclosporina en caso de enfermedad grave avanzada; también se puede usar acitretina, pero es teratogénica. Efalizumab (anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra CD 11a) y alefacept (proteína de fusión dimérica: LFA-3/Fc de IgG1 humana) pueden ser útiles en los pacientes con psoriasis en placas moderada o intensa. Etaner-

cept (proteína de fusión dimérica: receptor de TNF/ Fc de IgG1 humana) ha sido probado frente a la artritis psoriásica y se está evaluando en la psoriasis.

PITIRIASIS ROSADA Proceso de 3-8 semanas de duración y curación espontánea. Inicialmente, existe una mancha anular única, de 2- 6 cm, de color salmón (placa centinela), con un borde periférico de descamación, seguida, días o semanas después, de una erupción generalizada que afecta al tronco y porción proximal de extremidades. Las lesiones son similares a la placa centinela, aunque más pequeñas, y están distribuidas en forma simétrica, con el eje mayor de cada lesión siguiendo las líneas de los pliegues cutáneos. El aspecto puede ser similar al de la sífilis secundaria.

Rx TRATAMIENTO

El trastorno cura espontáneamente, por lo que el tratamiento es sintomático: antihistamínicos orales para el prurito; glucocorticoides tópicos; fototerapia UV-B en algunos casos.

LIQUEN PLANO Trastorno de causa desconocida; puede aparecer después de la administración de ciertos fármacos y en la enfermedad de injerto contra huésped crónica; las lesiones son pruriginosas, poligonales de techo plano y de color violáceo. La evolución es variable, pero la mayoría de los pacientes experimenta la resolución espontánea del cuadro 6 a 24 meses después del inicio del mismo.

Rx TRATAMIENTO

Glucocorticoides tópicos.

TRASTORNOS ECCEMATOSOS

ECCEMA El ecema, o dermatitis, es un patrón de reacción que se presenta con hallazgos clínicos e histológicos variables; constituye la expresión final común de cierto número de trastornos.

DERMATITIS ATÓPICA Uno de los aspectos de la tríada atópica: polinosis, asma y ecema. Habitualmente, es una dermatitis ecema-tosa intermitente, crónica, muy pruriginosa, con manchas eritematosas descaumativas, vesiculación, formación de costras y fisuras. Las lesiones se encuentran casi siempre en las zonas de flexión, con afectación destacada de las fosas antecubital y poplitéa; eritrodermia generalizada en los casos graves. Casi todos los pacientes con dermatitis atópica son portadores crónicos de *Staphylococcus aureus* en las fosas nasales o en la piel.

Rx TRATAMIENTO

Evitar los irritantes; hidratación cutánea; glucocorticoides tópicos; tratamiento de las lesiones infectadas. Glucocorticoides sistémicos sólo en caso de exacerbaciones graves que no responden al tratamiento tópico conservador.

DERMATITIS ALÉRGICA DE CONTACTO Una reacción de hiper-sensibilidad retardada que se produce tras la exposición cutánea a una sustancia antigénica. Las lesiones aparecen en el lugar de contacto y son vesiculosas, exudativas, costrosas; es frecuente una disposición lineal de las vesículas. Los alergenos más frecuentes son las resinas de plantas del género *Rhus* (o *Toxicodendron*) (hiedra venenosa, roble, zumaque), níquel, goma y cosméticos.



TRATAMIENTO

Evitar el agente sensibilizante; glucocorticoides tópicos; considerar el empleo de glucocorticoides sistémicos durante 2-3 semanas en caso de afectación diseminada.

DERMATITIS DE CONTACTO POR IRRITANTES Inflamación de la piel por lesión directa por un agente exógeno. Es la causa más frecuente del eczema de las manos, en el que la dermatitis se inicia o se agrava por la exposición crónica a agua y detergentes. Entre sus características pueden figurar la sequedad de la piel, las grietas, el eritema y el edema.



TRATAMIENTO

Evitar los irritantes; barreras (uso de guantes de vinilo); glucocorticoides tópicos; tratamiento de las infecciones bacterianas o dermatofitosis secundarias.

DERMATITIS SEBORREICA Proceso crónico no infeccioso caracterizado por manchas eritematosas con escamas grasientas de color amarillento. Las lesiones aparecen generalmente en cuero cabelludo, cejas, pliegues nasolabiales, axilas, región central del tórax y zona retroauricular.



TRATAMIENTO

Glucocorticoides tópicos no fluorados; champúes que contengan a lquitrán, ácido salicílico o sulfuro de selenio.

INFECCIONES

IMPÉTIGO Infección superficial de la piel secundaria a *S. aureus* o estreptococos betahemolíticos del grupo A. La lesión primaria es una pústula superficial que se rompe y forma una costra de color miel («meliérica»). Las ampollas a tensión se asocian a infección por *S. aureus* (impétigo ampolloso). Las lesiones pueden aparecer en cualquier lugar, pero son más frecuentes en la cara.



TRATAMIENTO

Desbridamiento cuidadoso de las costras adheridas mediante jabones y antibióticos tópicos; antibióticos orales adecuados dependiendo del microorganismo (véase cap. 83).

ERISIPELA Celulitis superficial, más frecuente en la cara, caracterizada por una placa caliente de color rojo brillante, bien diferenciada de la piel normal adyacente y muy dolorosa. Debido a la localización superficial de la infección y al edema asociado, la superficie de la placa puede mostrar un aspecto de *piel de naranja*. La causa más frecuente es la infección por estreptococos betahemolíticos, y aparece en lugares de traumatismos u otras soluciones de continuidad de la piel.



TRATAMIENTO

Antibióticos adecuados según el microorganismo (véase cap. 83).

HERPES SIMPLE (véase también cap. 107) Erupción recurrente caracterizada por vesículas agrupadas sobre una base eritematosa que progresan hasta erosiones; a menudo se infectan secundariamente por estafilococos o es-

treptococos. Es frecuente que estas infecciones afecten a las superficies mucocutáneas en torno a la cavidad bucal, los genitales o el ano. También puede provocar afectación visceral grave que comprende esofagitis, neumonitis, encefalitis e infección diseminada por virus del herpes simple. La preparación de Tzanck de una vesícula reciente a la que se ha quitado el techo revela células gigantes multinucleadas.

TRATAMIENTO

Es diferente según las manifestaciones de la enfermedad y el grado de inmunocompetencia (véase Cap. 107); antibióticos adecuados para las infecciones secundarias, según el microorganismo.

HERPES ZOSTER (véase también cap. 107) Erupción de vesículas agrupadas sobre una base eritematosa, habitualmente limitada a un único dermatoma («culebrina»); también se pueden producir lesiones diseminadas, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. La preparación de Tzanck revela células gigantes multinucleadas; imposible de distinguir del herpes simple salvo por el cultivo. Puede complicarse con neuralgia postherpética de meses o años de duración, especialmente en los ancianos.

TRATAMIENTO

Es diferente según las manifestaciones de la enfermedad y el grado de inmunocompetencia (véase cap. 107).

INFECCIÓN POR DERMATOFITOS Puede afectar a cualquier zona del cuerpo; debida a infección del estrato córneo, la lámina de la uña o el cabello por un hongo cutáneo. El aspecto puede variar desde una leve descamación hasta una dermatitis inflamatoria florida. Lugares frecuentes de infección son el pie (tinea pedis), las uñas (tinea unguium), la ingle (tinea cruris) o el cuero cabelludo (tinea capitis). La lesión clásica de la tiña corporalis una mancha papuloescamsa eritematosa, a menudo con una zona de resolución central y con descamación a lo largo del borde periférico de avance. En la preparación de KOH se observan hifas, aunque la tiña de la cabeza y del cuerpo puede requerir el cultivo o la biopsia.

TRATAMIENTO

Depende del lugar de afectación y del tipo de infección. Pueden resultar eficaces los imidazoles, los triazoles y las alilaminas tópicos. También son eficaces el halopropgin, el ácido undecilénico, la ciclopiroxolamina y el tolnaftato, pero la nistatina no es útil frente a los dermatofitos. Griesefoulvina, 500 mg/d, si se precisa tratamiento sistémico. El itraconazol puede ser eficaz para las infecciones ungueales.

CANDIDIASIS Infección micótica causada por un grupo de levaduras emparentadas entre sí. Las manifestaciones pueden limitarse a la piel o, raras veces, ser generalizadas y poner en peligro la vida. Factores predisponentes son la diabetes mellitus, los déficit de inmunidad celular y el VIH (cap. 91). Lugares frecuentes de afectación son la cavidad bucal, las zonas crónicamente húmedas y maceradas, en torno a las uñas, y las zonas de intertrigo. Se diagnostica por el aspecto clínico y demostrando la levadura en la preparación con KOH o el cultivo.

Rx TRATAMIENTO

(Véase también cap. 113.) Suprimir los factores predisponentes; nistatina o azoles tópicos; el tratamiento sistémico se reserva para pacientes inmunodeprimidos, crónicos que no responden al tratamiento o con recidivas; la vulvovaginitis candidiásica puede responder a una dosis única de 150 mg de flucanazol.

VERRUGAS Neoplasias cutáneas causadas por virus del papiloma humano (HPV). En los casos típicos, se trata de lesiones en forma de cúpula con una superficie filamentosa irregular. Tendencia a aparecer en la cara, los brazos y las piernas; a menudo se diseminan por el afeitado. Los HPV se asocian también a lesiones genitales o perianales, y desempeñan un papel en el desarrollo de neoplasias del cuello uterino y de los genitales externos femeninos (cap. 88).

Rx TRATAMIENTO

Crioterapia con nitrógeno líquido, agentes queratolíticos (ácido salicílico). En las verrugas genitales es eficaz la aplicación de solución de podoftilino, pero se puede acompañar de reacciones locales acusadas; también se ha usado imiquimod tópico.

ACNÉ

ACNÉ VULGAR Por lo general un trastorno de adolescentes y adultos jóvenes que cura espontáneamente. El signo clave es el comedón (pequeño quiste formado en el folículo piloso); a menudo se acompaña de lesiones inflamatorias en forma de pápulas, pústulas o nódulos. Puede producir cicatriz en los casos graves.

Rx TRATAMIENTO

Limpieza cuidadosa y eliminación de las grasas; tetraciclina o eritromicina oral; antibacterianos tópicos (p. ej., peróxido de benzoilo), ácido retinoico tópico. Isotretinoína sistémica sólo en el acné noduloquístico grave que no responde al tratamiento (riesgo de efectos adversos graves, incluyendo teratogenicidad y posible asociación con depresión).

ACNÉ ROSÁCEA Trastorno inflamatorio que afecta predominantemente a la zona central de la cara, y que rara vez afecta a pacientes <30 años de edad. Tendencia al enrojecimiento exagerado, con superposición final de pápulas, pústulas y telangiectasias. Puede dar lugar a rinofima y a problemas oculares.

Rx TRATAMIENTO

Tetraciclina oral, 250-1000 mg/d; el metronidazol tópico y los glucocorticoides no fluorados tópicos pueden ser útiles.

TRASTORNOS VASCULARES

ERITEMA NUDOSO Paniculitis septal caracterizada por lesiones nodulares subcutáneas eritematosas, calientes, dolorosas con la palpación, que en los casos típicos se sitúan en la cara anterior de la tibia. Las lesiones suelen estar enrojecidas, están induradas y tienen el aspecto de una equimosis eritematosa violácea. Suelen resolverse espontáneamente en 3 a 6 semanas sin dejar cicatriz. De observación frecuente en la sarcoidosis durante el tratamiento con ciertos fármacos (en especial sulfamidas, anticonceptivos orales y estrógenos) y en una am-

plia variedad de infecciones que comprenden las estreptocócicas y la tuberculosis; puede ser idiopático.

TRATAMIENTO

Identificar y tratar o suprimir la causa desencadenante. Antiinflamatorios no esteroideos en lesiones graves, recurrentes; los glucocorticoides sistémicos son eficaces, pero pueden resultar peligrosos si se pasa por alto una infección subyacente.

ERITEMA MULTIFORME Un tipo de reacción cutánea consistente en diversas lesiones, aunque las más frecuentes son pápulas eritematosas y ampollas. La lesión en «diana» o en «iris» es característica, y consta en círculos concéntricos de eritema y piel de coloración normal, a menudo con una vesícula o ampolla central.

La distribución clásica de las lesiones es acra, sobre todo en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Existen tres causas frecuentes: reacción farmacológica (en particular a penicilinas y sulfamidas) o infección concurrente por herpes o por *Mycoplasma*. Rara vez se afectan las mucosas y los órganos internos (eritema multiforme mayor o síndrome de Stevens-Johnson).

TRATAMIENTO

Se debe buscar el agente desencadenante y suprimirlo, si se trata de un fármaco. En casos leves limitados a la piel, basta un tratamiento sintomático (antihistamínicos, NSAID). En el síndrome de Stevens-Johnson, el empleo de glucocorticoides por vía sistémica es frecuente, aunque debatido; es crucial la prevención de la sobreinfección y el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico.

URTICARIA Trastorno frecuente, agudo o crónico, caracterizado por placas evanescentes (cada lesión dura <24 h), pruriginosas, edematosas, rosadas o eritematosas, con un halo blanquecino alrededor del borde de cada lesión. El tamaño de las lesiones oscila desde pápulas hasta lesiones coalescentes gigantes (10-20 cm de diámetro). A menudo debida a fármacos, infección sistémica o alimentos (en especial, mariscos). También han sido implicados los aditivos alimentarios, tales como el colorante de tartrazina (FD y C amarillo n.º 5), benzoato o salicilatos. Si cada lesión dura >24 horas, valorar la posibilidad diagnóstica de vasculitis urticaria.

TRATAMIENTO Véase cap. 159.

VASCULITIS El signo cutáneo clave de la vasculitis es la púrpura palpable (lesiones elevadas que no palidecen con la presión). Otras lesiones son: petequias (en especial las lesiones recientes), necrosis con ulceración, ampollas y lesiones urticarianas (vasculitis urticaria). Las lesiones suelen ser más llamativas en las extremidades inferiores. Asociaciones: infecciones bacterianas, enfermedad collagenovascular, vasculitis sistémicas primarias, neoplasias malignas, hepatitis B y C, fármacos (en especial tiazidas) y enfermedad inflamatoria intestinal. Puede presentarse como una vasculitis idiopática, de predominio cutáneo.

TRATAMIENTO

Será diferente según la causa. Intentar identificar y tratar o eliminar una causa exógena o una enfermedad subyacente. Cuando forma parte de una vasculitis sistémica, tratarla en función de la afectación de los órganos importantes

(cap. 162). Se debe evitar el tratamiento inmunosupresor en lavasculitis idiopática de predominio cutáneo, puesto que a menudo no responde yes raro que provoque disfunción irreversible de los sistemas orgánicos.

REACCIONES FARMACOLÓGICAS CUTÁNEAS

Las reacciones cutáneas figuran entre los efectos tóxicos más frecuentes de los fármacos. La variabilidad de su gravedad y de sus manifestaciones es grande, y comprenden: urticaria, fotosensibilidad, eritema multiforme, exantema fijo medicamentoso, eritema nudoso, vasculitis, reacciones liquenoideas reacciones farmacológicas ampollosas, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (TEN). El diagnóstico suele realizarse por el aspecto y por una anamnesis cuidadosa sobre los fármacos empleados.



TRATAMIENTO

Suspensión de la medicación. El tratamiento se basa en la naturaleza y gravedad de la patología cutánea.

Para más detalles, véase McCall CO, Lawley TJ: *Eccema, psoriasis, infecciones cutáneas, acné y otros trastornos cutáneos frecuentes*, cap. 47; Chodisow OM, Stern RS, Wintroub BU: *Reacciones cutáneas a los fármacos*, cap. 50, y Bolognia JL, Braverman IM: *Manifestaciones cutáneas de enfermedades internas*, cap. 48, en Harrison PMI 16.^a.

63

EXAMEN DE FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA Y DE LA MÉDULA ÓSEA

FROTIS SANGUÍNEO

Morfología de los hematíes

- Normal: $7.5 \mu\text{m}$ de diámetro.
- *Reticulocitos* (tinción de Wright): grandes, de color gris azulado mezclado con rosa (policromasia).
- *Anisocitosis*: variación en el tamaño de los hematíes; la presencia de células grandes implica un retraso en la síntesis de DNA en los precursores eritroides causada por déficit de folato o de B_{12} , o un efecto farmacológico; el tamaño celular pequeño implica un defecto de la síntesis de hemoglobina por ferropenia o por anomalías de los genes de la hemoglobina.
- *Poiquilocitosis*: formas anormales de los hematíes; son ejemplos de la misma:
 1. *Acantocitos* (células en espuela): con espiculación irregular; abetalipoproteinemia, hepatopatía grave, rara vez anorexia nerviosa.
 2. *Equinocitos* (células erizo): proyecciones espiculares de forma regular y distribución uniforme; uremia, pérdida de volumen eritrocitario.
 3. *Eliptocitos*: forma elíptica; eliptocitosis hereditaria.
 4. *Esquistocitos*: células fragmentadas de diversos tamaños y formas; anemia hemolítica microangiopática o macroangiopática.
 5. *Drepanocitos*: células alargadas, en forma de semiluna; anemias drepanocíticas (falciformes).
 6. *Esferocitos*: pequeñas células hipercrómicas que carecen de la palidez central normal; esferocitosis hereditaria, hemólisis extravascular como ocurre en la anemia hemolítica autoinmunitaria, déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).
 7. *Dianocitos*: la parte central y el borde externo están teñidos, con un anillo pálido entre ellos; hepatopatía, talasemia, enfermedades por hemoglobina C y hemoglobina C y S.
 8. *Daciocitos o células en lágrima*: mielofibrosis, otros procesos infiltrantes de la médula ósea (p. ej., carcinoma).
 9. *Formación de pilas de monedas* («rouleaux»): alineamiento de los hematíes en pilas; puede tratarse de un artefacto o ser debido a paraproteinemia (p. ej., mieloma múltiple, macroglobulinemia).

Inclusiones eritrocitarias

- *Cuerpos de Howell-Jolly*: inclusión citoplásrica basófila, por lo general única, de $1 \mu\text{m}$ de diámetro, que representa un fragmento nuclear residual; pacientes asplénicos.
- *Punteado basófilo*: inclusiones citoplásicas basófilas puntiformes múltiples, compuestas de mitocondrias y ribosomas precipitados; intoxicación por plomo, talasemia, mielofibrosis.
- *Cuerpos férricos de Pappenheimer*: gránulos que contienen hierro compuestos habitualmente por mitocondrias y ribosomas semejantes al punteado basófilo; también se tiñen con el azul Prusia; intoxicación por plomo, otras anemias sideroblásticas.
- *Cuerpos de Heinz*: inclusiones esféricas de hemoglobina precipitada visibles solamente con colorantes supravitales, tal como el cloruro de tilrosanilina

(violeta cristal); déficit de G6PD (después de un estrés oxidante, como infección, ciertos fármacos); variantes de hemoglobina inestables.

- **Parásitos:** inclusiones intracitoplasmáticas características; paludismo, babesiosis.

Inclusiones leucocitarias y alteraciones del contorno nuclear

- **Granulaciones tóxicas:** gránulos citoplasmáticos oscuros; infección bacteriana.
- **Cuerpos de Döhle:** inclusiones citoplasmáticas ovaladas, azules y de $1\text{-}2\mu\text{m}$; infección bacteriana, anomalía de Chédiak-Higashi.
- **Bastones de Auer:** inclusiones citoplasmáticas eosinófilas en forma de bastón; leucemia mieloide aguda (algunos casos).
- **Hipersegmentación:** núcleos de neutrófilos que contienen más de los 2-4 lóbulos habituales; para diagnosticar suele ser adecuado que $>5\%$ tengan ≥ 5 lóbulos o que una única célula tenga 7 lóbulos; déficit de folato o B_{12} , efecto farmacológico.
- **Hiposegmentación:** núcleos de neutrófilos que contienen menos lóbulos de lo habitual, uno o dos; anomalía de Pelger-Hüet, anomalía ps eudo-Pelger-Hüet o anomalía Pelger-Hüet adquirida en la leucemia aguda.

Anomalías plaquetarias

Agregados plaquetarios: artefacto *in vitro*, que a menudo se detecta fácilmente en el frotis; puede dar lugar a falsos recuentos bajos de plaquetas en los contadores celulares automáticos.

MÉDULA ÓSEA

El **aspirado** permite evaluar la morfología celular. La **biopsia** permite evaluar la arquitectura global de la médula ósea, incluido el grado de cellularidad. La biopsia debe preceder al aspirado para evitar artefactos (principalmente por sangrado).

Indicaciones

ASPIRADO Anemia, leucopenia o trombocitopenia hipoproliferativas o inexplicables, sospecha de leucemia, de mieloma o de defecto de la médula ósea, evaluación de los depósitos de hierro, estudio de algunos casos de fiebre de origen desconocido.

Pruebas especiales Tinciones histoquímicas (leucemias), estudios citogenéticos (leucemias, linfomas), estudios microbiológicos (cultivos para bacterias, micobacterias, hongos), tinción con azul Prusia (evaluación de depósitos de hierro, diagnóstico de anemias sideroblásticas).

BIOPSIA Se realiza además del aspirado ante una posible pancitopenia (para descartar una anemia aplásica), tumor metastásico, infección granulomatosa (p. ej., micobacterias, brucelosis, histoplasmosis), mielofibrosis, enfermedades por depósito de lípidos (p. ej., Gaucher, Niemann-Pick), cualquier caso de punción o aspirado «blanco»; evaluación de la celularidad de la médula ósea.

Pruebas especiales Tinciones histoquímicas (p. ej., fosfatasa ácida en carcinoma de próstata metastásico), tinción de inmunoperoxidasa (p. ej., detección de inmunoglobulinas o marcadores de la superficie celular en el mieloma múltiple, leucemia o linfoma, detección de lisozima en la leucemiamonocítica), tinción de reticulina (aumentada en la mielofibrosis), tinciones microbiológicas (p. ej., tinción para micobacterias acidorresistentes).

Interpretación

CELULARIDAD Definida como el porcentaje de espacio ocupado por las células hematopoyéticas. Desciende con la edad a partir de los 65 años, des-

de aproximadamente el 50% al 25-30 %, con el correspondiente incremento de tejido adiposo.

RELACIÓN MIELOERITROIDE (M:E) Normalmente es de 2:1. Está aumentada en infecciones agudas o crónicas, reacciones leucemoides (p. ej., inflamación crónica, tumor metastásico), leucemia mieloide aguda crónica, trastornos mielodisplásicos («preleucemia») y aplasia eritrocitaria pura; está disminuida en agranulocitos, anemias con hiperplasia eritroide (me galoblastica, ferropénica, talasemia, hemorragia, hemólisis, sideroblástica) y eritrocitosis (producción excesiva de hematíes); es normal en la anemia aplásica (aunque la médula es hipocelular), mielofibrosis (médula hipocelular), mieloma múltiple, linfoma, anemia de las enfermedades crónicas. En algunos centros se usa el término de cociente M:E (mieloide:eritroide); su valor normal es 2:1 y aumenta con los procesos que estimulan la actividad mieloide o inhiben la eritroide, mientras que disminuye en los que inhiben la actividad mieloide o estimulan la eritroide.

Para más detalles, véase Adamson JW, Longo DL: Anemia y policitemia, cap. 52, y Holland SM, Gallin JI: Trastornos de los granulocitos y monocitos, cap. 55, en Harrison PMI 16.^a

64

TRASTORNOS ERITROCITARIOS

La anemia es un problema clínico frecuente. La vía más eficiente para el diagnóstico y tratamiento de la anemia es un enfoque fisiológico de su diagnóstico (esbozado en el cap. 57). Las anemias se deben a una producción insuficiente de hematíes, o a que su vida está acortada porque se pierden de la circulación o se destruyen.

ANEMIAS HIPOPROLIFERATIVAS

Son las anemias más frecuentes que se detectan en el ejercicio médico. Habitualmente, la morfología de los hematíes es normal, y el índice reticulocitario (RI) bajo. La lesión medular, la ferropenia precoz, y la disminución de la producción o la actividad de la eritropoyetina pueden producir anemia de este tipo.

La lesión medular puede deberse a infiltración de la médula por tumor o fibrosis, que expulsa los precursores eritroides normales, o a la ausencia de precursores eritroides (anemia aplásica) como consecuencia de la exposición a fármacos, radiación, productos químicos, virus (p. ej., hepatitis), mecanismos autoinmunes o factores genéticos, bien hereditarios (p. ej., anemia de Fanconi) o adquiridos (p. ej., hemoglobinuria paroxística nocturna). La mayoría de los casos de aplasia son idiopáticos. El tumor o la fibrosis que infiltran la médula ósea pueden proceder de la propia médula (como ocurre en la leucemia o la mielofibrosis) o ser secundarios a procesos externos a la misma (como en el carcinoma metastásico o mielopatía).

La anemia ferropénica precoz (o eritropoyesis ferropénica) se acompaña de una disminución de los niveles de ferritina sérica ($<15 \mu\text{g/L}$), una capacidad total de fijación de hierro moderadamente elevada ($>380 \mu\text{g/dL}$), sideremia $>50 \mu\text{g/dL}$, y una saturación de hierro $<30\%$ pero $>10\%$ (fig. 64-1). La morfología de los hematíes es en general normal hasta que la ferropenia es grave (véase más adelante).

	Normal	Deplección de depósitos de hierro	Eritropoyesis ferropénica	Anemia ferropénica
Depósitos de hierro				
Hierro de la eritrona				
Depósitos de hierro en médula	1-3+	0-1+	0	0
Ferritina sérica ($\mu\text{g/L}$)	50-200	<20	<15	<15
TIBC ($\mu\text{g/dL}$)	300-360	>360	>380	>400
Sideremia ($\mu\text{g/dL}$)	50-150	NL	<50	<30
Saturación (%)	30-50	NL	<30	<10
Sideroblastos en médula (%)	40-60	NL	<10	<10
Protoporfirina eritrocitaria ($\mu\text{g/dL}$)	30-50	NL	>100	>200
Morfología eritrocitaria	NL	NL	NL	Microcitosis/ hipocromía

FIGURA 64-1 Estudios de laboratorio en la evolución de la ferropenía. Las mediciones de los depósitos medulares de hierro, la ferritina sérica y la capacidad total de fijación de hierro (TIBC) son sensibles a las fases tempranas de depleción de las reservas de hierro. La eritropoyesis ferropénica se reconoce por alteraciones adicionales de la sideremia, el porcentaje de saturación de la transferrina, el patrón de los sideroblastos medulares y el nivel de protoporfirina eritrocitaria. Finalmente, los pacientes con anemia ferropénica presentan todas las alteraciones anteriores y además una anemia caracterizada por la morfología microcítica e hipocrómica. (Tomado de RS Hillman, CA Finch: *Red Cell Manual*, 7th ed, Philadelphia, Davis, 1996, con autorización.)

La disminución de la estimulación de la eritropoyesis puede ser consecuencia de una producción inadecuada de eritropoyetina [p. ej., patología renal, que destruye las células tubulares renales que la producen o estado hipometabólico (deficiencia endocrina o desnutrición proteica) en los cuales se produce una cantidad insuficiente de eritropoyetina] o de una actividad inadecuada de la eritropoyetina. La anemia de los trastornos crónicos es una entidad frecuente. Su patogenia es multifactorial: inhibición de la producción de eritropoyetina, inhibición de la reutilización del hierro (que bloquea la respuesta a la eritropoyetina) e inhibición de la proliferación de colonias eritroides por las citocinas inflamatorias (p. ej., factor de necrosis tumoral, interferón- γ). Hepcidina, una pequeña molécula con capacidad de unión al hierro y que es producida por el hígado durante la respuesta inflamatoria de fase aguda, se une al hierro e impide su reutilización para la síntesis de hemoglobina. Las pruebas analíticas que se muestran en el cuadro 64-1 pueden ayudar al diagnóstico diferencial de las anemias hipoproliferativas. La determinación de hepcidina en orina no es práctica ni fácil.

TRASTORNOS DE MADURACIÓN

Son consecuencia de un defecto de la síntesis de hemoglobina, que conduce a defectos de la maduración del citoplasma y a hematíes de tamaño relativamente pequeño, o de la replicación excesivamente lenta del DNA, que lleva a trastornos de la maduración nuclear y a un aumento del tamaño de los hematíes. Los defectos de la síntesis de hemoglobina suelen ser consecuencia de un suministro insuficiente de hierro (ferropenia), de una disminución de la producción de

Cuadro 64-1**Diagnóstico de las anemias hipoproliferativas**

Pruebas	Ferropenia	Inflamación	Enfermedad renal	Estados hipometabólicos
Anemia	Leve a grave	Leve	Leve a grave	Leve
MCV (fL)	70-90	80-90	90	90
Morfología	Normo/ microcítica	Normocítica	Normocítica	Normocítica
Sideremia	<30	<50	Normal	Normal
TIBC	>360	>300	Normal	Normal
Saturación (%)	<10	10-20	Normal	Normal
Ferritina sérica ($\mu\text{g/L}$)	<15	30-200	115-150	Normal
Depósitos de hierro	0	2-4+	1-4+	Normal

Nota: MCV, volumen corpuscular medio, TIBC, capacidad total de fijación de hierro.

globina (talasemia) o son idiopáticos (anemia sideroblástica). Los defectos de la síntesis del DNA son habitualmente de causa nutricional (déficit de vitamina B_{12} y de folato), tóxica (exposición a metotrexato u otros quimioterápicos anticancerosos) o por defectos intrínsecos (anemia refractaria, mielodisplasia).

El cuadro 64-2 muestra las pruebas analíticas útiles para el diagnóstico diferencial de las anemias microcíticas. El MCV es generalmente de 60 a 80 fL. Los niveles elevados de láctico deshidrogenasa (LDH) y de bilirrubina indirecta sugieren un aumento de la destrucción de hematíes y favorecen de que la causa sea diferente de la ferropenia. La mejor forma de evaluar el metabolismo del hierro es midiendo el hierro sérico, la capacidad total de fijación de hierro y los niveles de ferritina. Los MCV de macrócitosis son >94 fL. La situación del folato se evalúa mejor midiendo los niveles de folato eritrocitario. La forma óptima de estudiar la vitamina B_{12} es determinando los niveles séricos de B_{12} , de homocisteína y de ácido metilmalónico. Los niveles de homocisteína y de metilmalónico están elevados cuando existe déficit de B_{12} .

ANEMIA DEBIDA A DESTRUCCIÓN O PÉRDIDA DE HEMATÍES

HEMORRAGIA Los traumatismos y la hemorragia digestiva (puede ser oculta) son causas frecuentes; menos frecuentemente, de origen genitourinario

Cuadro 64-2**Diagnóstico de las anemias microcíticas**

Pruebas	Ferropenia	Talasemia	Anemia sideroblástica
Frotis	Micro/hipo	Micro/hipo con dianocitos	Variable
Sideremia	<30	Normal o alta	Normal o alta
TIBC	>360	Normal	Normal
Porcentaje de saturación	<10	30-80	30-80
Ferritina ($\mu\text{g/L}$)	<15	50-300	50-300
Patrón de hemoglobina	Normal	Anormal	Normal

Nota: TIBC, capacidad total de fijación de hierro.

(menorragia, hematuria macroscópica) o interna. Formas de esta última son la hemorragia intraperitoneal (rotura de bazo u otro órgano), la retroperitoneal y la hemorragia en el psoas-ilíaco (p. ej., en las fracturas de cadera). La hemorragia aguda se acompaña de manifestaciones de hipovolemia, reticulocitosis, macrocitosis; la hemorragia crónica se acompaña de déficit de hierro, hipocromía, microcitosis.

HEMÓLISIS Sus causas figuran en el cuadro 64-3.

1. *Anomalías intracelulares del eritrocito:* en su mayor parte, defectos enzimáticos hereditarios [déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) >> déficit de piruvato cinasa (PK)], hemoglobinopatías, anemia drepanocítica y variantes, talasemia, variantes inestables de hemoglobina.

2. *Déficit de G6PD:* provoca episodios de hemólisis precipitados por ingestión de fármacos que inducen un estrés oxidante en los hematíes. Comprenden los antipalúdicos (cloroquina), las sulfamidas, los analgésicos (fenacetina) y otros fármacos diversos (cuadro 64-4).

3. *Anemia drepanocítica:* se caracteriza por la sustitución de un único aminoácido en la cadena β de la globina (sustitución del glutámico por valina en el 6.^o residuo) que produce una molécula menos soluble, en especial en ausencia de O₂. Aunque existe anemia y hemólisis crónica, las manifestaciones principales de la enfermedad están relacionadas con la oclusión vascular provocada por los drepanocitos. Los infartos pulmonares, óseos, esplénicos, retinianos, cerebrales y de otros órganos provocan síntomas y disfunción (cuadro 64-5).

4. *Anomalías de la membrana* (raras): anemia acantocítica (cirrosis, anorexia nerviosa), hemoglobinuria paroxística nocturna, esferocitosis hereditaria (aumento de la fragilidad osmótica de los hematíes, esferocitos), eliptocitosis hereditaria (causa anemia hemolítica leve).

5. *Anemia inmunohemolítica* (prueba de Coombs positiva, esferocitos). Dos tipos: a) por *anticuerpos calientes* (habitualmente IgG): idiopática, linfoma, leucemia linfoide crónica, lupus eritematoso sistémico, fármacos (p. ej., metildopa, penicilinas, quinina, quinidina, isoniazida, sulfamidas), y b) por *anticuerpos fríos*: enfermedad por crioaglutininas (IgM) debida a infección por *Mycoplasma*, mononucleosis infecciosa, linfoma o idiopática; hemoglobinuria paroxística por frío (IgG) debida a sífilis, infecciones virales.

Cuadro 64-3

Clasificación de las anemias hemolíticas

Intracorpusculares	1. Anomalías del interior del hematíe	Hereditarias
	a. Defectos enzimáticos b. Hemoglobinopatías	
Extracorpusculares	2. Anomalías de la membrana eritrocitaria	Adquiridas
	a. Esferocitosis hereditaria, etc. b. Hemoglobinuria paroxística nocturna c. Anemia acantocítica	
	3. Factores extrínsecos	
	a. Hiperesplenismo b. Anticuerpos: inmunohemólisis c. Hemólisis microangiopática d. Infecciones, toxinas, etc.	

Cuadro 64-4**Fármacos que causan hemólisis en personas con déficit de G6PD**

Antipaludicos: primaquina, pamaquina, dapsona

Sulfamidas: sulfametoxazol

Nitrofurantoína

Analgésicos: acetanilida

Varios: vitamina K (forma hidrosoluble), doxorrubicina, azul de metileno (cloruro de metiltioninimio), ácido nalidíxico, furazolidona, nirizad ol, fenazopiridina

Cuadro 64-5**Manifestaciones clínicas de la anemia drepanocítica**

Constitucionales

Alteración del crecimiento y desarrollo

Mayor sensibilidad a la infección

Vasooclusivas

Microinfartos → Crisis dolorosa

Macroinfartos → Lesiones orgánicas

Anemia

Hemólisis intensa

Crisis aplásicas ←

Fuente: Véase capítulo 91 en Harrison PMI-16.^a

6. *Traumatismo mecánico* (anemias hemolíticas macro y microangiopáticas; esquistocitos): prótesis valvulares cardíacas, vasculitis, hipertensión maligna, eclampsia, rechazo de trasplante renal, hemangioma gigante, esclerodermia, púrpura trombótica trombocitopenica, síndrome hemoliticourémico, coagulación intravascular diseminada, hemoglobinuria de la marcha (p. ej., corredores de maratón, tambores de bongo).

7. *Efecto tóxico directo:* infecciones (p. ej., paludismo, toxina de *Clostridium welchii*, toxoplasmosis).

8. *Hiperesplenismo* (puede haber pancitopenia).

ANOMALÍAS DE LABORATORIO Índice reticulocitario elevado, policromasia y hematíes nucleados en el frotis; también esferocitos, eliptocitos, esquistocitos, dianocitos, acantocitos o drepanocitos, dependiendo del trastorno; elevación de la bilirrubina sérica no conjugada y de la láctica deshidrogenasa (LDH), elevación de la hemoglobina plasmática, haptoglobina baja o ausente; hemosiderina en orina en la hemólisis intravascular pero no en la extravascular, prueba de Coombs (anemias inmunohemolíticas), prueba de fragilidad osmótica (esferocitosis hereditaria), electroforesis de hemoglobina (anemia drepanocítica, talasemia), análisis de G6PD (realizado preferentemente después de la resolución del episodio hemolítico a fin de evitar resultados falsos negativos).



TRATAMIENTO

Medidas generales. La agudeza y la intensidad determinan si está indicado el tratamiento transfusional con concentrado de hematíes. La aparición rápida de una anemia intensa (p. ej., después de una hemorragia digestiva aguda con Hto <25 % tras la reposición de volumen) es una indicación de transfusión. Por cada unidad de concentrado de hematíes el Hto debe ascen-

der un 3-4 % [la Hb en 10 g/L (1 g/dL)], suponiendo que no continúen las pérdidas. La anemia crónica (p. ej., el déficit de vitamina B₁₂), incluso cuando es intensa, puede no precisar tratamiento transfusional si el paciente está compensado y se instaura el tratamiento específico (p. ej., B₁₂ por vía parenteral).

Trastornos específicos

1. *Déficit de hierro:* diagnosticar y tratar la causa de la hemorragia, hierro oral (p. ej., FeSO₄, 300 mg tres veces al día).
2. *Déficit de folato:* frecuente en sujetos malnutridos y en alcohólicos; menos frecuente hoy en día que antes de la introducción de los suplementos de folato en los alimentos; ácido fólico, 1 mg PO diario (5 mg diarios en los pacientes con malabsorción).
3. *Déficit de B₁₂:* se puede tratar bien con vitamina B₁₂ por vía parenteral, 100 µg IM diarios durante 7 días, seguidos de 100-1000 µg IM al mes o con 2 mg diarios de vitamina B₁₂ cristalina por vía oral.
4. *Anemia de la enfermedad crónica:* tratar la enfermedad subyacente; en la uremia utilizar eritropoyetina humana recombinante, 50 a 150 U/kg tres veces por semana; no está claro el papel de la eritropoyetina en otras formas de anemia de las enfermedades crónicas; la respuesta es más probable si los niveles séricos de eritropoyetina son bajos.
5. *Anemia drepanocítica:* hidroxiurea (evita la falciformación), 10-30 mg/kg/día PO, tratar precozmente las infecciones, ácido fólico suplementario; tratar las crisis dolorosas con analgésicos, hidratación e hipertransfusión; considerar la posibilidad de trasplante alogénico de médula ósea en pacientes en los que aumenta la frecuencia de las crisis.
6. *Talasemia:* transfusión para mantener la Hb >90 g/L (>9 g/dL), ácido fólico, prevención de la sobrecarga de Fe con tratamiento quelante con desferroxamina; valorar la esplenectomía y el trasplante alogénico de médula ósea.
7. *Anemia aplásica:* globulina antitimocitos ± ciclosporina, trasplante de médula ósea en pacientes jóvenes con donante compatible.
8. *Hemólisis autoinmunitaria:* glucocorticoides, en ocasiones inmunosupresores, danazol, plasmaféresis, rituximab.
9. *Déficit de G6PD:* evitar aquellos agentes conocidos como desencadenantes de hemólisis.

Para más detalles, véase Adamson JW y cols., caps. 90-94, en Harrison PMI 16.^a.

65

LEUCOCITOSIS Y LEUCOPENIA

LEUCOCITOSIS

Estudio

Revisar el frotis (¿hay células anormales?) y obtener la fórmula leucocitaria. En el cuadro 65-1 se muestran los valores normales de la concentración de leucocitos en sangre periférica.

Cuadro 65-1**Valores normales de la concentración de leucocitos en sangre**

Tipo de célula	Media, células/ μ L	Intervalo de confianza del 95 % células/ μ L	Porcentaje de los leucocitos totales
Neutrófilos 3650		1830-7250	30-60 %
Linfocitos 2500		1500-4000	20-50 %
Monocitos 430		200-950	2-10 %
Eosinófilos 150		0-700	0.3-5 %
Basófilos 30		0-150	0.6-1.8 %

Neutrofilia

Recuento absoluto de neutrófilos (polinucleares y cayados) $>10\ 000/\mu\text{L}$. La fisiopatología de la neutrofilia implica un aumento de la producción, un aumento de la movilización en la médula o una disminución de la marginación (adherencia a las paredes vasculares).

Causas 1) *Ejercicio, estrés; 2) infecciones*, especialmente bacterianas; el frotis muestra aumento de neutrófilos inmaduros («desviación a la izquierda»), granulaciones tóxicas, cuerpos de Döhle; 3) *quemaduras; 4) necrosis tisular* (p. ej., infarto de miocardio, pulmonar, renal); 5) *trastornos inflamatorios crónicos* (p. ej., gota, vasculitis); 6) *fármacos* (p. ej., glucocorticoides, adrenalina, litio); 7) *citocinas* (p. ej., G-CSF, GM-CSF); 8) *trastornos mieloproliferativos* (cap. 69); 9) *metabólicas* (p. ej., cetoacidosis, uremia), y 10) *otros*: neoplasias malignas, hemorragias o hemólisis agudas, tras esplenectomía.

Reacción leucemoide

Elevación extrema del recuento leucocitario ($>50\ 000/\mu\text{L}$) debida a neutrófilos maduros, inmaduros o de ambos tipos.

Causas 1) *Infección* (grave, crónica, p. ej., tuberculosis), especialmente en niños; 2) *hemólisis* (intensa); 3) *tumores malignos* (en especial, carcinoma de mama, pulmón, riñón), y 4) *citocinas* (p. ej., G-CSF, GM-CSF). Puede distinguirse de la leucemia mieloide crónica (CML) determinando la fosfatasa alcalina leucocitaria (LAP), que se encuentra elevada en las reacciones leucemoides y deprimida en la CML.

Reacción leucoeritroblástica

Similar a la reacción leucemoide con presencia además de hematíes nucleados y de esquistocitos en el frotis de sangre periférico.

Causas 1) *Mieloptisis*: invasión de la médula ósea por tumor, fibrosis, procesos granulomatosos; el frotis muestra hematíes «en lágrima»; 2) *mielofibrosis*: misma fisiopatología que la mieloptisis, pero se trata de un trastorno primario de la médula; y 3) *hemorragia o hemólisis* (rara vez, en casos graves).

Linfocitosis

Recuento absoluto de linfocitos $>5000/\mu\text{L}$.

Causas 1) *Infección*: mononucleosis infecciosa, hepatitis, CMV, rubéola, tos ferina, tuberculosis, brucellosis, sifilis; 2) *endocrinopatía*: tirotoxicosis, insuficiencia suprarrenal; y 3) *neoplasia*: leucemia linfoide crónica (CLL), la causa más común de recuento linfocitario $>10\ 000/\mu\text{L}$.

Monocitosis

Recuento absoluto de monocitos >800/ μL .

Causas 1) *Infección*: endocarditis bacteriana subaguda, tuberculosis, brucellosis, rickettsiosis (p. ej., fiebre exantemática de las Montañas Rocosas), paludismo, leishmaniosis; 2) *enfermedades granulomatosas*: sarcoidosis, enfermedad de Crohn; 3) *enfermedades colagenovasculares*: artritis reumatoide, SLE, poliarteritis nudosa, polimiositis, arteritis de la temporal; 4) *enfermedades hematológicas*: leucemias, linfomas, síndromes mieloproliferativos y mielodisplásicos, anemia hemolítica, neutropenia crónica idiopática; y 5) *tumores malignos*.

Eosinofilia

Recuento absoluto de eosinófilos >500/ μL .

Causas 1) *Fármacos*; 2) *infecciones parasitarias*; 3) *enfermedades alérgicas*; 4) *enfermedades colagenovasculares*; 5) *tumores malignos*, y 6) *síndromes hipereosinófilos*.

Basofilia

Recuento absoluto de basófilos >100/ μL .

Causas 1) *Enfermedades alérgicas*, 2) *trastornos mieloproliferativos* (esp. CML); 3) *trastornos inflamatorios crónicos* (rara vez).

LEUCOPENIA

Recuento leucocitario total <4300/ μL .

Neutropenia

Recuento absoluto de neutrófilos <2000/ μL (mayor riesgo de infección bacteriana con recuentos <1000/ μL). La fisiopatología de la neutropenia implica una disminución de la producción o un aumento de la destrucción periférica.

Causas 1) *Fármacos*: la causa más frecuente son los quimioterápicos antineoplásicos, también fenitoína, carbamazepina, indometacina, cloranfenicol, penicilinas, sulfamidas, cefalosporinas, propiltiouracilo, fenotiazinas, captopril, metildopa, procainamida, clorpropamida, tiazidas, cimetidina, alopurinol, colchicina, etanol, penicilamina e inmunosupresores; 2) *infecciones*: virales (p. ej., gripe, hepatitis, mononucleosis infecciosa, virus de la inmunodeficiencia humana), bacterianas (p. ej., fiebre tifoidea, tuberculosis miliar, sepsis fulminante), paludismo; 3) *nutricionales*: déficit de B₁₂, de folato; 4) *benignas*: neutropenia cíclica leve frecuente en la raza negra, sin riesgo asociado de infección; 5) *hematológicas*: neutropenia cíclica (cada 21 días, con frecuentes infecciones recurrentes), leucemia, mielodisplasia (preleucemia), anemia aplásica, infiltración medular (causa poco frecuente), síndrome de Chédiak-Higashi; 6) *hiperesplenismo*: por ejemplo, síndrome de Felty, esplenomegalia congestiva, enfermedad de Gaucher, y 7) *autoinmunitaria*: idiopática, lupus eritematoso sistémico, linfoma (es posible observar anticuerpos antineutrófilos positivos).



TRATAMIENTO

Del paciente neutropénico febril (véase cap. 26) Además de las fuentes habituales de infección, tener en cuenta los senos paranasales, la cavidad bucal (incluyendo dientes y encías), región anorrectal; suele estar indicado el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro una vez tomados hemocultivos y otros cultivos apropiados. La neutropenia febril prolongada (>7

días) determina un mayor riesgo de infecciones fúngicas diseminadas; hace necesaria la adición de quimioterapia antifúngica (p. ej., anfotericina B). Es posible acortar en unos pocos días la duración de la neutropenia inducida por la quimioterapia mediante el tratamiento con las citocinas GM-CSF o G-CSF.

Linfopenia

Recuento absoluto de linfocitos <1000/ μ L.

Causas 1) Enfermedad aguda causante de estrés: p. ej., infarto de miocardio, neumonía, sepsis; 2) tratamiento con glucocorticoides; 3) linfoma (especialmente, enfermedad de Hodgkin); 4) síndromes de inmunodeficiencia: ataxia-telangiectasia, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de Di George; 5) tratamiento inmuno-supresor: globulina antilinfocitos, ciclofosfamida; 6) tras radioterapia (especialmente para el linfoma); 7) linfangiectasia intestinal (aumento de la pérdida de linfocitos); 8) enfermedades crónicas: por ejemplo, CHF, uremia, SLE, tumores malignos diseminados, y 9) insuficiencia/reemplazamiento de médula ósea: por ejemplo, anemia aplásica, tuberculosisiliar.

Monocitopenia

Recuento absoluto de monocitos <100/ μ L.

Causas 1) Enfermedad aguda causante de estrés; 2) tratamiento con glucocorticoides; 3) anemia aplásica; 4) leucemia (ciertos tipos, p. ej., tricoleucemia), y 5) quimioterápicos e inmuno-supresores.

Eosinopenia

Recuento absoluto de eosinófilos <50/ μ L.

Causas 1) Enfermedad aguda causante de estrés; 2) tratamiento con glucocorticoides.

Para más detalles, véase Holland SM, Gallin, JI: Trastornos de los granulocitos y monocitos, cap. 55; Young NS: Anemia aplásica, mielodisplasia y otros síndromes de hipofunción medular, cap. 94; Spivak JL: Policitemia vera y otros procesos mieloproliferativos, cap. 95, en Harrison PMI 16.^a.

Puede producirse hemorragia por anomalías de: 1) las plaquetas, 2) las paredes de los vasos sanguíneos, y 3) la coagulación. Es característico que los trastornos plaquetarios produzcan lesiones cutáneas petequiales y purpúricas, así como hemorragias en las superficies mucosas. Los defectos de la coagulación ocasionan equimosis, hematomas y hemorragias mucosas y, en algunos trastornos, hemorragias articulares recidivantes (hemartrosis).

Trastornos plaquetarios

TROMBOCITOPENIA El recuento plaquetario normal es de 15 0000-350 000/ μ L. Se define como trombocitopenia un recuento plaquetario <100 000/ μ L. El tiempo de hemorragia, una determinación de la función plaquetaria, está anormalmente aumentado si el recuento de plaquetas <100 000/ μ L; una lesión o intervención quirúrgica pueden provocar una hemorragia excesiva. Las hemorragias espontáneas son raras salvo que el recuento plaquetario sea <20 000/ μ L; los recuentos plaquetarios <10 000/ μ L a menudo se acompañan de hemorragias graves. El examen de la médula ósea muestra aumento del número de megacariocitos en aquellos trastornos que se acompañan de una destrucción acelerada de plaquetas; en los trastornos de la producción de plaquetas, el número de megacariocitos está disminuido.

Causas 1) Defectos de producción, tales como lesión de la médula ósea (p. ej., fármacos, radiación), fracaso medular (p. ej., anemia aplásica), invasión de la médula ósea (p. ej., carcinoma, leucemia, fibrosis); 2) secuestro debido a esplenomegalia, y 3) destrucción acelerada, entre cuyas causas figuran:

- **Fármacos:** quimioterápicos, tiazidas, etanol, estrógenos, sulfamidas, quinidina, quinina, metildopa.
- Se observa *trombocitopenia inducida por heparina* en el 5 % de los pacientes tratados >5 días; se debe a agregación plaquetaria *in vivo*, a menudo por anticuerpos anti-factor 4 plaquetario. Pueden producirse trombosis arteriales y en ocasiones venosas.
- *Destrucción autoinmunitaria* por anticuerpos; puede ser idiopática o asociarse a lupus eritematoso sistémico, linfoma, VIH.
- La *púrpura trombocitopénica idiopática* (ITP) se presenta en dos formas: una aguda, infantil, que cura espontáneamente y no precisa tratamiento específico, y una crónica de la edad adulta (especialmente en mujeres de 20-40 años). La ITP crónica puede deberse a autoanticuerpos contra la glucoproteína IIb-IIIa o contra los complejos de glucoproteína Ib-IX.
- *Coagulación intravascular diseminada* (DIC): consumo de plaquetas con depleción de factores de la coagulación (alargamiento del PT y del PTT) y estimulación de la fibrinólisis (generación de productos de degradación de la fibrina, FSP). El frotis sanguíneo muestra hemólisis microangiopática (esquistocitos). Causas: infección (esp. meningocócica, neumocócica, bacteriemias por gramnegativos), quemaduras extensas, traumatismos o trombosis; hemangioma gigante, feto muerto retenido, golpe de calor, transfusión de sangre incompatible, carcinoma metastásico, leucemia promielocítica aguda.
- *Púrpura trombocitopénica trombótica* (TTP): raro trastorno caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, fiebre, trombocitopenia, disfunción renal (y/o hematuria) y disfunción neurológica, debido a alteración en la fragmentación normal del factor de von Willebrand
- *Hemorragia en pacientes receptores de múltiples transfusiones*.

PSEUDOTROMBOCITOPENIA Formación de agregados plaquetarios secundaria a la recogida de sangre en EDTA (0.3 % de los pacientes). El examen del frotis sanguíneo establece el diagnóstico.

TROMBOCITOSIS Recuento plaquetario >350 000/ μ L. Puede ser primaria (trombocitemia; cap. 69) o secundaria (reactiva); esta última secundaria a hemorragia grave, ferropenia, cirugía, postesplenectomía (transitoria), tumores malignos (en especial la enfermedad de Hodgkin), enfermedades inflamatorias crónicas (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal), recuperación de una infección aguda, déficit de vitamina B₁₂, fármacos (p. ej., vincristina, adrenalina). Puede producirse trombocitosis de rebote tras la recuperación de la médula ósea lesionada por citotóxicos o alcohol. La trombocitosis primaria puede verse

complicada por hemorragia, trombosis o ambas; la secundaria rara vez ocasiona problemas de hemostasia.

TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA Se sospechan por el hallazgo de un tiempo de hemorragia prolongado con un recuento plaquetario normal. El defecto radica en la adhesión, la agregación o la liberación de los gránulos. Causas: 1) fármacos: aspirina, otros antiinflamatorios no esteroideos, dipyridamol, heparina, penicilinas, especialmente, carbenicilina, ticarcilina; 2) uremia; 3) cirrosis; 4) disproteinemias; 5) trastornos mieloproliferativos y mielodisplásicos; 6) enfermedad de von Willebrand (véase más ad elante), y 7) circulación extracorpórea.

Trastornos hemostáticos debidos a defectos de la pared vascular

Causas: 1) envejecimiento; 2) fármacos: por ejemplo, glucocorticoides (tratamiento crónico), penicilinas, sulfamidas; 3) déficit de vitamina C; 4) púrpura trombótica trombocitopenica (TTP); 5) síndrome hemolítico urémico; 6) púrpura de Henoch-Schönlein; 7) paraproteinemias, y 8) telangiectasias hemorrágicas hereditarias (enfermedad de Osler-Rendu-Weber).

Trastornos de la coagulación sanguínea

TRASTORNOS CONGÉNITOS

1. *Hemofilia A*: incidencia 1:10 000; déficit de factor VIII, recesivo ligado al sexo (baja actividad coagulante del factor VIII plasmático, pero cantidad normal del antígeno relacionado con el factor VIII: factor von Willebrand). Datos de laboratorio: PTT prolongado, PT normal.

2. *Hemofilia B* (enfermedad de Christmas): incidencia 1:100 000, recesiva ligada al sexo, debida a déficit del factor IX. Los datos clínicos y analíticos son similares a los de la hemofilia A.

3. *Enfermedad de von Willebrand*: el trastorno hereditario de la coagulación más frecuente (1:800-1000), por lo general autosómica dominante; el defecto primario es una reducción de la síntesis o una anomalía química de un antígeno relacionado con el factor VIII, producido por las plaquetas y el endotelio, lo que ocasiona disfunción plaquetaria.

TRASTORNOS ADQUIRIDOS

1. *Déficit de vitamina K*: altera la producción de factores II (protrombina), VII, IX y X; la vitamina K es un cofactor de la carboxilación de los residuos de glutamato de las proteínas del complejo protrombínico; la principal fuente de vitamina K es la dieta (en especial las verduras), con una producción de menor importancia a cargo de las bacterias intestinales. Datos de laboratorio: elevación de PT y de PTT.

2. *Hepatopatía*: da lugar a déficit de todos los factores de la coagulación excepto el VIII. Datos de laboratorio: PT elevado, PTT normal o elevado.

3. *Otros trastornos*: DIC, déficit de fibrinógeno (hepatopatía, tratamiento con L-asparaginasa, mordeduras de serpiente de cascabel), déficit de otros factores, anticoagulantes circulantes (linfoma, lupus eritematoso sistémico, idiopático), transfusiones masivas (coagulopatía por dilución).



TRATAMIENTO

De la trombocitopenia inducida por fármacos Comprende la supresión de los posibles agentes causantes; cabe esperar la recuperación en 7-10 días. Pueden ser necesarias las transfusiones de plaquetas si el recuento plaquetario $<10\,000/\mu\text{L}$.

De la trombocitopenia inducida por heparina Comprende la rápida interrupción de la heparina. Para el tratamiento de las trombosis se utilizarán

warfarina o alguno de los nuevos inhibidores directos de la trombina como lepirudina (embolada de 0.4 mg/kg, infusión de 0.15 mg/kg/hora; PTT objetivo, 1.5-2.5 veces el valor basal), agatroban (infusión de 2 µg/kg/min; PTT objetivo, 1.5-3 veces el valor basal).

De la ITP crónica Prednisona, inicialmente 1-2 (mg/kg)/día, reduciendo luego de forma gradual y lenta, para mantener el recuento pl arietario >60 000/µL. Puede ser útil el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa para bloquear la destrucción fagocitaria. Rituximab es eficaz en los pacientes refractarios a los corticoides. Están indicados la esplenectomía, el danazol (andrógeno) u otros agentes (p. ej., vincristina, ciclofosfamida, fludarabina) en aquellos pacientes que precisan >5-10 mg diarios de prednisona.

De la DIC Lo más importante es el control de la enfermedad subyacente; plaquetas, plasma fresco congelado para corregir los parámetros de la coagulación. En los pacientes con leucemia promielocítica aguda puede ser útil la heparina.

De la TTP Plasmaféresis y administración de plasma fresco congelado, posiblemente IgG intravenosa; se recuperan dos tercios de los casos. La plasmaféresis elimina los inhibidores de la enzima de fragmentación del vWF (ADAMTS13), y el FFP sustituye la enzima.

De los trastornos de la función plaquetaria Eliminar o revertir la causa subyacente. En la disfunción plaquetaria que acompaña a la uremia pueden ser útiles la diálisis, la administración de crioprecipitados (10 bolsas/24 horas) o ambas.

De los trastornos de la hemostasia Suspender los fármacos causantes, reponer la vitamina C, plasmaféresis e infusión de plasma en la TTP.

De la hemofilia A Reposición del factor VIII en caso de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica; el grado y la duración de la reposición dependen de la gravedad de la hemorragia. Administrar factor VIII para obtener un nivel del 15% (en hemorragias leves) hasta el 50% (en hemorragias graves) de dicho factor. La duración oscila desde una sola dosis hasta tratamientos 2 veces al día prolongados hasta 2 semanas.

De la hemofilia B Plasma fresco congelado o concentrados de factor IX (Proplex, Konyne).

De la enfermedad de von Willebrand Crioprecipitado (derivado del plasma rico en factor VIII) o concentrado de factor VIII (Humate-P, Koate HS); hasta 10 bolsas 2 veces al día durante 48-72 horas, dependiendo de la gravedad de la hemorragia. En algunos pacientes puede ser beneficiosa la desmopresina (análogo de la vasopresina).

Del déficit de vitamina K Vitamina K, 10 mg SC o intravenosa lenta.

De la coagulopatía de la hepatopatía Plasma fresco congelado.

TRASTORNOS TROMBÓTICOS

Estado hipercoagulable

Valorar esta posibilidad en los pacientes con episodios recurrentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar). Causas: 1) estasis venosa (p. ej., embarazo, inmovilización); 2) vasculitis; 3) trastornos mieloproliferativos; 4) anticonceptivos orales; 5) anticoagulante lúpico (anticuerpo frente a los fosfolípidos de las plaquetas, que estimula la coagulación); 6) trombocitopenia inducida por heparina; 7) déficit de factores anticogulantes endógenos: antitrombina III, proteína C, proteína S; 8) factor V de Leiden: mutación del factor V (Arg → Glu en la posición 506) que confiere una resistencia a la inactivación por la proteína C, responsable del 25% de los casos de trombosis recurrente; 9) mutación del gen de la protrombina: Glu → Arg en la posición 20210 provoca un aumento de los niveles de protrombina; explica alrededor del 6% de las trombosis; 10) otras: hemoglobinuria paroxística nocturna, disfibrinogenemias (fibrinógeno anormal).



TRATAMIENTO

Corrección del trastorno subyacente siempre que sea posible; en caso contrario, está indicado el tratamiento prolongado con warfarina.

Agentes anticoagulantes

1. *Heparina* (cuadro 66-1): favorece la actividad de la antitrombina III; es el agente parenteral de elección. La heparina de bajo peso molecular es el preparado de elección (enoxaparina o dalteparina). Se puede administrar por vía SC, es innecesario el control del PTT, y es menos probable que induzca anticuerpos y trombocitopenia. La dosis habitual son 100 U/kg SC dos veces al día. Sólo debe administrarse heparina no fraccionada si no se dispone de heparina de bajo peso molecular. En adultos, la dosis de heparina no fraccionada es de 25 000-40 000 U en administración IV continua durante 24 horas después de una embolada IV inicial de 5000 U; a controlar mediante el PTT, que debe mantenerse entre 1.5 y 2 veces el límite superior normal. En algunos pacientes (p. ej., postoperados, inmovilizados) se recomienda la anticoagulación profiláctica para reducir el riesgo de trombosis venosa (cuadro 66-1). La principal

Cuadro 66-1

Tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular y heparina no fraccionada

Indicación clínica	Dosis y pauta de heparina	PTT objetivo ^a	Dosis y pauta de LMWH ^b
Trombosis venosa, embolia pulmonar			
Tratamiento	5000 U en embolada IV; 1000-1500 U/h	2-2.5	100 U/kg SC 2 veces al día
Profilaxis	5000 U SC cada 8-12 h	<1.5	100 U/kg SC 2 veces al día
Infarto agudo de miocardio			
Con tratamiento trombolítico	5000 U en embolada IV; 1000 U/h	1.5-2.5	100 U/kg SC 2 veces al día
Con trombo mural	8000 U SC cada 8 h + warfarina	1.5-2.0	100 U/kg SC 2 veces al día
Angina inestable	5000 U en embolada IV; 1000 U/h	1.5-2.5	100 U/kg SC 2 veces al día
Profilaxis			
Cirugía general	5000 U SC 2 veces al día	< 1.5	100 U/kg SC antes y dos veces al día
Cirugía ortopédica	10 000 U SC 2 veces al día	1.5	100 U/kg SC antes y dos veces al día
Pacientes médicos con CHF, MI	10 000 U SC 2 veces al día	1.5	100 U/kg SC dos veces al día

^a Veces el control; se supone que el PTT se ha estandarizado para los niveles de heparina de forma que 1.5-2.5 veces lo normal es igual a 0.2-0.4 U/mL; si el PTT es normal (27-35 segundos), empezar con embolada de 5000 U e infusión de 1300 U/h vigilando el PTT; si al volver a comprobar el PTT es <50 s, nueva embolada de 5000 U y aumentar la infusión 100 U/h; si el PTT al volver a comprobar es de 50-60 s, aumentar la infusión 100 U/h; si el PTT al volver a comprobar es de 60-85 segundos, no modificar la dosis; si el PTT al volver a comprobar es de 85-100 s, disminuir 100 U/h la velocidad de infusión; si el PTT al volver a revisar es de 100-120 s, parar la infusión durante 30 minutos y disminuir 100 U/h al reiniciar; si el PTT al volver a comprobar es >120 s, de tener la infusión durante 60 minutos y disminuir la velocidad en 200 U/h al reiniciar.

^b La LMWH no afecta al PTT y éste no se emplea para ajustar la dosis.

Nota: CHF, insuficiencia cardíaca congestiva; LMWH, heparina de bajopeso molecular; MI, infarto agudo de miocardio; PTT, tiempo parcial de tromboplastina.

complicación del tratamiento con heparina no fraccionada es la hemorragia: tratar suprimiendo la heparina; en caso de hemorragia intensa, administrar protamina (1 mg/100 U de heparina), que provoca una rápida neutralización.

2. **Warfarina** (Coumadin): antagonista de la vitamina K, reduce los niveles de factores II, VII, IX, X, y de las proteínas anticoagulantes C y S. Se administra durante 2-3 días; dosis inicial de carga de 5-10 mg PO diarios, ajustando a continuación la dosis diaria para mantener el PT 1.5-2 veces el tiempo control, o entre 2 y 3 veces cuando se emplea el Índice Normalizado Internacional (INR = *International Normalized Ratio*). Complicaciones: hemorragia, necrosis cutánea inducida por warfarina (rara, ocurre en personas con déficit de proteína C), efectos teratógenos. El efecto de la warfarina se revierte con vitamina K; en caso de precisar una reversión urgente, administrar plasma fresco congelado. Numerosos fármacos potencian o antagonizan el efecto de la warfarina. Agentes potenciadores: clorpromazina, hidrato de cloral, sulfamidas, cloranfenicol, otros antibióticos de amplio espectro, abpurinol, cimetidina, antidepresivos tricíclicos, disulfiram, laxantes, salicilatos en dosis altas, tiroxina, clofibrato. Agentes antagonistas: vitamina K, barbitúricos, rifampicina, colestiramina, anticonceptivos orales, tiazidas.

3. **Nuevos agentes**: Fondaparinux es un pentapeptido que inhibe directamente el factor Xa. Se administra por vía SC y no requiere monitorización. Argatroban y lepidurina son inhibidores directos de la trombina. Estos agentes están siendo comparados con la LMWH y se usan a menudo en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina.

La anticoagulación intrahospitalaria se suele comenzar con heparina, pasando después a mantenimiento con warfarina después de una superposición de ambos durante 3 días. La duración del tratamiento depende de 1 proceso subyacente: la trombosis venosa profunda (DVT) en la pantorrilla con una causa precipitante clara, 6 semanas a 3 meses; DVT proximal o idiopática, 3 a 6 meses; DVT recurrente idiopática, mínimo 12 meses; embolia pulmonar, mínimo 6 meses; la enfermedad embólica con factores de riesgo, a largo plazo, indefinido (fig. 66-1).

Agentes fibrinolíticos

El activador del plasminógeno tisular (tPA, alteplasa), la estreptocinasa y la urocinasa; intervienen en la lisis del coágulo activando la plasmina, que degrada la fibrina. Indicaciones: tratamiento de la trombosis venosa profunda, con menor incidencia de síndrome posflebitico (estasis venosa crónica, ulceración cutánea) que con el tratamiento con heparina; embolia pulmonar masiva, oclusión arterial embólica de una extremidad, tratamiento del infarto de miocardio (MI) agudo, angina de pecho inestable. Dosisificación de los fibrinolíticos: 1) *tPA*: en MI agudo y embolia pulmonar masiva (adulto > 65 kg), embolada de 10 mg IV en 1-2 minutos, seguida por 50 mg IV en 1 hora y 40 mg IV durante las 2 horas siguientes (dosis total = 100 mg). El tPA es ligeramente más eficaz, pero más caro, que la estreptocinasa en el tratamiento del MI agudo. 2) *Estreptocinasa*: en MI agudo, 1.5 millones de UI por vía IV durante 60 minutos; o 20 000 UI en embolada intracoronaria (IC), seguidas de 2000 UI/minuto IC durante 60 minutos. En embolia pulmonar o en trombosis arterial o venosa profunda, 250 000 UI en 30 minutos, seguidas por 100 000 UI/hora durante 24 horas (embolia pulmonar) o 72 horas (trombosis arterial o venosa profunda). 3) *Urocinasa*: en embolia pulmonar, 4400 UI/kg IV durante 10 minutos, seguidas por 4400 (UI/kg)/hora IV durante 12 horas.

Habitualmente, el tratamiento fibrinolítico va seguido de un período de tratamiento anticoagulante con heparina. Los fibrinolíticos están contraindicados en pacientes con: 1) hemorragia interna activa; 2) accidente vascular cerebral reciente (<2-3 meses); 3) neoplasia o aneurisma intracraneal, o traumatismo craneoencefálico reciente.

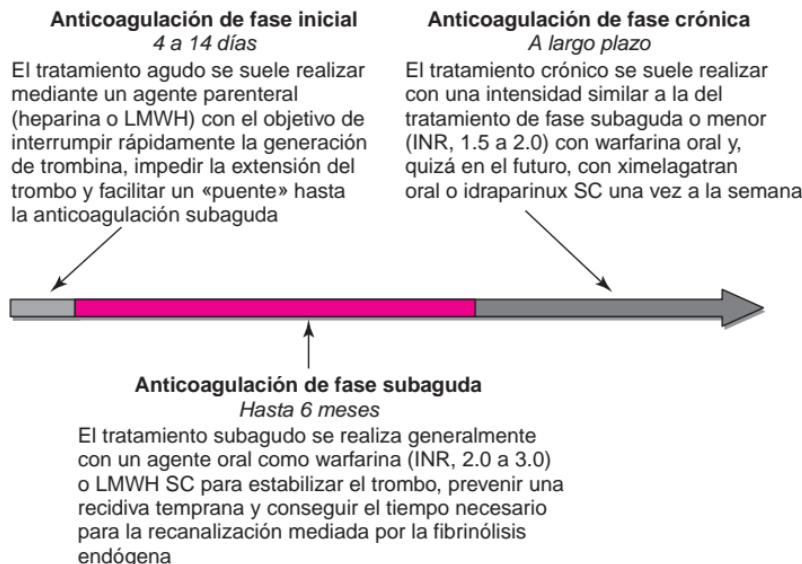


FIGURA 66-1 Fases de la anticoagulación en los procesos tromboembólicos venosos. La anticoagulación en un proceso tromboembólico venoso se puede dividir en tres fases distintas. La anticoagulación en la fase aguda consiste generalmente en la administración de tratamiento parenteral durante varios días con heparina no fraccionada intravenosa o con heparina de peso molecular bajo (LMWH) subcutánea. El tratamiento de la fase aguda se suele continuar durante al menos 4 días hasta que se consigue una anticoagulación de fase subaguda con dosis estable. La anticoagulación subaguda consiste tradicionalmente en la administración oral de warfarina durante un máximo de 6 meses. La heparina de peso molecular bajo puede facilitar una anticoagulación subaguda mejor y más conveniente en algunos pacientes seleccionados. La anticoagulación de fase crónica, a largo plazo, consiste en un tratamiento de intensidad idéntica al utilizado en la fase subaguda en los pacientes de riesgo alto, y de intensidad atenuada en los demás pacientes.

Antiplaquetarios

La aspirina (160-325 mg/día) más clopidogrel (400 mg como dosis inicial; después, 75 mg/día) puede ser beneficiosa para disminuir la incidencia de trombosis arteriales (accidente vascular cerebral, MI) en pacientes de alto riesgo.

Para más detalles, véase Handin RI: Hemorragia y trombosis, cap. 53; Trastornos de las plaquetas y de la pared vascular, cap. 101; Trastornos de la coagulación y trombosis, cap. 102; y Tratamiento anticoagulante, fibrinolítico y antiplaquetario, cap. 103, en Harrison PMI 16.^a

Una de las funciones más importantes de la atención médica es prevenir la enfermedad o descubrirla lo suficientemente pronto para que el tratamiento sea más eficaz. No se han delimitado todavía todos los factores de riesgo del cáncer. Sin embargo, un número sustancial de factores que elevan el riesgo están bajo control de la persona. Algunos de estos factores se enumeran en cuadro 67-1. Cada

Cuadro 67-1**Factores del estilo de vida que disminuyen el riesgo de cáncer**

No consuma ningún producto del tabaco.

Mantenga un peso saludable; consuma una dieta equilibrada^a; mantenga el equilibrio calórico.

Realice ejercicio al menos tres veces por semana.

Evite la exposición al sol

Evite el consumo excesivo de alcohol

Practique sexo seguro; emplee preservativos.

^a No está definida con precisión, pero las recomendaciones actuales comprenden 5 porciones de frutas y verduras por día, 25 gramos de fibra y <30 % de las calorías procedentes de la grasa.

consulta al médico es una oportunidad de enseñar y reforzar los elementos de un estilo de vida saludable.

La detección sistemática del cáncer en la población asintomática a de riesgo medio es una cuestión complicada. Para tener valor el cribado debe detectar la enfermedad en un estadio que resulte más fácil de curar que cuando la enfermedad se trata después de la aparición de los síntomas. En el cáncer de cuello uterino y en el de colon, se ha demostrado que la detección sistemática salva vidas. En otros tumores el beneficio está menos claro. La detección sistemática puede causar perjuicios; es posible que se produzcan complicaciones como consecuencia de la prueba de detección o por las pruebas realizadas para validar un resultado positivo del cribado o como consecuencia de los tratamientos de la enfermedad de base. Además, es posible que los tests falsos positivos afecten de forma negativa a la calidad de vida. La evaluación de los instrumentos de detección sistemática puede estar sesgada y debe basarse en estudios prospективos de asignación aleatoria. El sesgo de desviación del tiempo cero (sesgo dependiente del tiempo) ocurre cuando la historia natural de la enfermedad no resulta afectada por el diagnóstico, pero el paciente es diagnosticado en una fase más temprana de la evolución de la enfermedad de lo normal; por lo tanto, el paciente pasa una parte mayor de su tiempo de vida knowing el diagnóstico. El sesgo de la duración ocurre cuando se diagnostican en el proceso de detección sistemática cánceres de crecimiento lento que de otra forma nunca llegarían a la atención médica. El diagnóstico excesivo es una forma de sesgo de duración en la cual se detecta un cáncer que no está creciendo y que no influye sobre la duración de la supervivencia. El sesgo de selección es el término que se refiere al hecho de que las personas que se ofrecen voluntarias para ensayos clínicos de detección sistemática pueden ser diferentes de la población general. Los voluntarios pueden tener preocupaciones basadas en los antecedentes familiares capaces de elevar el riesgo o son en general más conscientes de su salud, lo cual puede afectar al desenlace.

Los diversos grupos que evalúan y formulan las directrices de detección sistemática han empleado criterios diversos para emitir sus recomendaciones (cuadro 67-2). La ausencia de datos respecto a la supervivencia en varias enfermedades ha provocado una falta de consenso. Merecen señalarse cuatro áreas.

1. *Cáncer de próstata:* los niveles de antígeno prostático específico (PSA) están elevados en el cáncer de próstata, pero un número sustancial de cánceres detectados no parecen amenazar la vida. No se ha demostrado que la detección sistemática con PSA mejore la supervivencia. Están en marcha intentos de desarrollar tests mejores (fundamentalmente empleando a PSA ligado comparado con el libre y la velocidad de aumento del PSA) para diferenciar los cánceres letales de los no letales.

2. *Cáncer de mama:* los datos respecto a la mamografía anual apoyan su empleo en mujeres de más de 50 años. Sin embargo, los beneficios en las muje-

Cuadro 67-2**Recomendaciones de detección sistemática para sujetos asintomáticos de riesgo normal^a**

Prueba o procedimiento	USPSTF	ACS	CTFPHC
Sigmoidoscopia	>50 años, periódicamente <50, no recomendada	≥ 50, cada 3-5 años	Datos insuficientes
Prueba de sangre oculta en heces	≥ 50, anual	≥ 50, anual	Datos insuficientes
Tacto rectal	Ninguna recomendación	≥ 40, anual	Escasos datos para incluir o excluir
Antígeno prostático específico	Evidencia insuficiente para recomendarlo	V: ≥50, anual	Recomendado no hacerlo
Frotis de Papanicolaou	M: 18-65, cada 1-3 años	M con cuello uterino, empezando 3 años después de la primera relación sexual o a los 21. Anualmente con la prueba estándar; cada 2 años con la prueba líquida	Datos sustanciales apoyan su inclusión en la exploración de mujeres sexualmente activas
Exploración ginecológica	No recomendada, la palpación de anejos debe realizarse durante la exploración por otros motivos	M: 18-40, cada 1-3 años con frotis de Papanicolaou: > 40, anual	No considerada
Recogida de muestra de tejido endometrial	No considerada	En la menopausia si es obesa o tiene antecedentes de exposición a estrógenos sin oposición ≥ 20, mensual	No considerada
Autoexploración mamaria	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación	Datos insuficientes para establecer una recomendación
Exploración clínica mamaria	M: > 50, anual	M: 20-40, cada 3 años; >40, anual	M: >50, anual
Mamografía	M: 40-75, cada 1-2 años	M: ≥40, anual	M: 50-69, anual
Exploración cutánea completa	No recomendada	20-39, cada 3 años	Datos insuficientes para incluirla o excluirla

^a Resumen de los procedimientos de detección sistemática para la población general recomendados por la Preventive Services Task Force (USPSTF) de EE.UU., la American Cancer Society (ACS) y la Canadian Task Force on Prevention Health Care (CTFPHC). Estas recomendaciones se refieren a personas asintomáticas sin factores de riesgo distintos de la edad o el sexo para la enfermedad estudiada.

Nota: M, mujer; V, varón.

res de 40-49 años son bastante pequeños. Un estudio muestra que la detección sistemática de cáncer de mama en mujeres entre 40 y 49 años reduce la mortalidad por cáncer de mama en un 15%. Los beneficios se observan a los 20 años de la intervención.

3. *Cáncer de colon:* Existe la impresión de que es útil el examen anual de sangre oculta en heces después de los 50 años. No obstante, la colonoscopia es el «patrón de referencia» en la detección del cáncer colorrectal, pero es cara y no se ha demostrado que sea rentable en personas asintomáticas.

4. *Cáncer de pulmón:* Las radiografías de tórax y las citologías de esputo parecen detectar en los fumadores tumores en estadio más precoz, pero paradójicamente, los pacientes sometidos a detección sistemática no tienen una supervivencia mejor. Se está evaluando la tomografía computarizada helicoidal, pero se sabe que tiene más resultados falsos positivos.

PREVENCIÓN DEL CÁNCER EN GRUPOS DE ALTO RIESGO

CÁNCER DE MAMA Los factores de riesgo comprenden la edad, la menarquia precoz, nuliparidad o primer embarazo tardío, índice de masa corporal alto, exposición a la radiación antes de los 30 años, terapia hormonal sustitutiva, consumo de alcohol, antecedentes familiares, presencia de las mutaciones *BRCA1* o *BRCA2*, y antecedente de neoplasia de mama. Se han desarrollado modelos de valoración del riesgo para predecir la probabilidad de desarrollar cáncer de mama (véase brca.nci.nih.gov/brc/).

Diagnóstico La resonancia magnética es una herramienta de detección más eficaz que la mamografía en mujeres con riesgo de cáncer de mama familiar.

Intervenciones Se ha demostrado una reducción del cáncer de mama del 50% cuando toman tamoxifeno las mujeres cuyo riesgo supera el 1.66% en los 5 años siguientes. El raloxifeno parece disminuir también este riesgo y es posible que su toxicidad sea menor. Generalmente los inhibidores de la aromatasa han sido superiores al tamoxifeno como tratamiento adyuvante del cáncer de mama hormonosensible pero todavía está siendo evaluado su papel en la prevención. Las mujeres con antecedentes familiares cargados deben ser sometidas a estudios de las mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*. Las mutaciones de estos genes implican un riesgo >80% de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida. La mastectomía bilateral profiláctica previene al menos el 90% de estos cánceres pero es más radical que el tratamiento habitual de esta enfermedad. Además, la salpingo-ooforectomía bilateral disminuye el riesgo de cáncer de ovario y de trompa de Falopio aproximadamente un 96% en mujeres con mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*.

CÁNCER COLORRECTAL Entre los factores de riesgo se encuentran las dietas ricas en grasas saturadas y escasas en frutas y verduras, fumar y consumir alcohol. Factores de riesgo más potentes pero de prevalencia menor son la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal o trastornos genéticos como la poliposis familiar (mutación autosómica dominante en la línea germinal en la poliposis adenomatosa del colon) el cáncer colorrectal hereditario o no polipósico (mutaciones en los genes de reparación de desparejamiento del DNA *hMSH2* y *hMLH1*).

Intervenciones Los pacientes con colitis ulcerosa y poliposis familiar generalmente son sometidos a colectomía total. En la poliposis familiar, los antiinflamatorios no esteroideos disminuyen el número y tamaño de los polípos. El ce-

lecoxib, sulindaco e incluso la aspirina parecen ser eficaces, y el celecoxib ha sido aprobado por la FDA para esta indicación. Los suplementos de calcio pueden disminuir la recidiva de los adenomas, pero todavía no estáclaro que disminuyan el riesgo de cáncer colorrectal y que incrementen la supervivencia. El Women's Health Study observó una reducción significativa del cáncer colorrectal en mujeres que tomaban terapia hormonal sustitutiva, pero este beneficio resultaba neutralizado por el aumento de sucesos trombóticos y de cánceres de mama. Están en marcha estudios para evaluar los antiinflamatorios no esteroideos con o sin inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) en otros grupos de riesgo.

CÁNCER DE PULMÓN Los factores de riesgo comprenden fumar, exposición a la radiación, asbesto y radón.

Intervenciones La única prevención eficaz es el abandono del hábito de fumar. Están siendo evaluados los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores del receptor de EGF. No son eficaces los carotenoides, selenio, retinoides ni el α -tocoferol.

CÁNCER DE PRÓSTATA Los factores de riesgo comprenden la edad, antecedentes familiares, y posiblemente aporte dietético de grasa. Los afroamericanos tienen un riesgo mayor. La prevalencia de la enfermedades alta, y los estudios de autopsia encuentran cáncer de próstata en el 70-80% de los varones de más de 70 años.

Intervenciones En un grupo de varones de ≥ 55 años de edad con tacto rectal normal y niveles de PSA <3 ng/mL, la finasterida diaria disminuyó un 25 % la incidencia de cáncer de próstata. La finasterida reduce también la progresión de la hiperplasia prostática benigna. Sin embargo, algunos hombres experimentan una disminución de la libido como efecto colateral. El grado de Gleason de los tumores que se encontraron en los hombres sometidos a la prevención con finasterida fue algo más elevado que el de los controles; sin embargo, la deprivación androgénica altera la morfología de las células y todavía no está claro si el grado de Gleason es un indicador fiable de la agresividad tumoral en el contexto de la deprivación androgénica. Algunos datos sugieren que el selenio y el α -tocoferol pueden disminuir el riesgo de cáncer de próstata. En un estudio de prevención de cáncer de pulmón, los hombres que tomaban vitamina E tuvieron una incidencia de cáncer de próstata un 34% más baja durante el período de estudio de 6 años.

CÁNCER DE CUELLO UTERINO Los factores de riesgo comprenden una edad temprana de la primera relación sexual, promiscuidad sexual, fumar, e infección por virus del papiloma humano (HPV) de los tipos 16, 18, 45 y 56.

Intervenciones Las citologías regulares pueden detectar casi todos los casos de la lesión premaligna denominada *neoplasia intraepitelial cervical*. Sin tratamiento, la lesión puede progresar a carcinoma *in situ* y cáncer de cuello uterino infiltrante. Para tratar la enfermedad se utiliza la extirpación quirúrgica, crioterapia o tratamiento con láser, y resulta eficaz en el 80%. El riesgo de recidiva es máximo en mujeres de más de 30 años, en aquellas con antecedentes de infección por HPV, y en las que habían sido tratadas anteriormente del mismo proceso. Están en marcha estudios de quimioprevisión y de vacuna contra HPV, pero ninguna otra intervención se ha demostrado eficaz.

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO Los factores de riesgo comprenden fumar, consumo de alcohol y posiblemente infección por HPV.

Intervenciones Aparece leucoplasia oral, lesiones blancas de la mucosa bucal, en 1-2 personas de cada 1000, y el 2-3% de estos pacientes pasan a des-

rrollar cáncer de cabeza y cuello. Se observa la reversión espontánea de la leucoplasia oral en el 30-40 % de los pacientes. El tratamiento con retinoides (ácido 13-cis retinoico) puede aumentar este porcentaje de regresión. La vitamina A induce la remisión completa en alrededor del 50% de los pacientes. El uso de retinoides en pacientes que han sido diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello y han recibido tratamiento local definitivo no ha obtenido resultados consistentes. Estudios iniciales afirmaron que los retinoides evitaban el desarrollo de tumores primarios secundarios, un hecho frecuente en el cáncer de cabeza y cuello. Sin embargo, grandes estudios de asignación aleatoria no confirmaron este beneficio. Están en marcha otros estudios que combinan retinoides y antiinflamatorios no esteroideos con o sin inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Para más detalles, véase Brawley OW, Kramer, BS: Prevención y detección del cáncer, cap. 67, en Harrison PMI 16.^a.

68

QUIMIOTERAPIA ANTICANCEROSA

BIOLOGÍA DEL CRECIMIENTO TUMORAL

Dos características esenciales de las células cancerosas son el crecimiento incontrolado y la capacidad de producir metástasis. El fenotipo de malignidad de una célula es el resultado final de una serie de cambios genéticos que eliminan las defensas que restringen el crecimiento celular e inducen nuevas características que permiten a las células metastatizar, incluyendo receptores de superficie para unirse a las membranas basales, enzimas que perforan orificios en las barreras anatómicas, citocinas que facilitan la movilidad, y factores angiogénicos que desarrollan un soporte vascular vital de nutrientes y oxígeno. Entre estos cambios figura el incremento o la expresión anormal de ciertos genes, conocidos como protooncogenes (a menudo factores de crecimiento o receptores de los mismos, enzimas situadas en vías metabólicas del crecimiento o factores de transcripción), delección o inactivación de genes supresores de tumores y defectos de las enzimas de reparación del DNA. Estas variaciones genéticas pueden producirse por mutaciones puntuales, amplificación de genes, reordenamiento o de genes o alteraciones epigenéticas como modificaciones de la metilación de los genes.

Una vez malignizadas las células, su cinética de crecimiento es similar a la de las células normales, pero carecen de regulación. Por razones no aclaradas, la cinética del crecimiento tumoral se expresa por una función gompertziana: a medida que aumenta la masa tumoral, declina la fracción de células en división. Por lo tanto, para el momento en que un cáncer tiene el tamaño suficiente como para ser detectado clínicamente, la fracción de crecimiento es a menudo pequeña. Desgraciadamente, el crecimiento tumoral no suele detenerse antes de que el tumor alcance una carga tumoral letal. Las células cancerosas siguen las mismas fases del ciclo celular que las normales: G₁ (período de preparación de la síntesis de DNA), S (síntesis de DNA), G₂ (fase tetraploide que precede a la mitosis) en la cual se evalúa la integridad de la replicación del DNA) y M (mitosis). Al-

gunas células que no están en ciclo pueden permanecer en una fase G₀, o de reposo, durante largos períodos. Ciertos agentes quimioterápicos afectan específicamente a las células en ciertas fases del ciclo celular, hecho importante a la hora de diseñar pautas quimioterápicas eficaces.

DESARROLLO DE RESISTENCIA FARMACOLÓGICA

La resistencia farmacológica se puede dividir en resistencia *de novo* y resistencia adquirida. La resistencia *de novo* se refiere a la tendencia de muchos de los tumores sólidos más frecuentes a no responder a los quimioterápicos. En la resistencia adquirida, tumores que inicialmente respondían a la quimioterapia desarrollan resistencia durante el tratamiento, por lo general debido a la aparición de clones resistentes en las poblaciones de células tumorales (cuadro 68-1).

La resistencia puede ser a fármacos aislados, debida a: 1) transporte deficiente del fármaco, 2) disminución de las enzimas activadoras, 3) aumento de la inactivación del fármaco, 4) aumentos de los niveles de enzimas diana, o 5) alteraciones de las moléculas diana. La resistencia a múltiples fármacos se produce en células con expresión excesiva de la glucoproteína P, una glucoproteína de membrana responsable del aumento de la salida de fármacos exterior de las células, aunque también existen otros mecanismos.

CATEGORÍAS DE AGENTES QUIMIOTERÁPICOS Y PRINCIPALES TOXICIDADES

En el cuadro 68-2 se presenta una lista parcial de toxicidades; algunas toxicidades solamente se pueden aplicar a ciertos miembros de un grupo de fármacos.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

Aunque los efectos de los agentes quimioterápicos se ejercen principalmente sobre la población de células malignas, prácticamente todas las pautas utilizadas actualmente poseen también profundos efectos sobre los tejidos normales. Cada efecto secundario del tratamiento debe sopesarse con respecto a los beneficios esperados, y los pacientes deben ser advertidos en todo momento de la toxicidad que puede producirse. Mientras que la duración de algunos efectos secundarios es corta, otros, como la esterilidad y el riesgo de neoplasias secundarias, poseen implicaciones a largo plazo; es importante tener en cuenta estos efectos a la hora de utilizar pautas como tratamiento coadyuvante. La toxicidad combinada de las pautas que implican radioterapia y quimioterapia es mayor de la de cada modalidad por separado. La teratogénesis es motivo de especial preocupación durante el tratamiento con radioterapia o quimioterapia de mujeres en edad fértil. Las toxicidades tardías más graves son la esterilidad (frecuente; por agentes alquilantes), la leucemia aguda secundaria (rara; por agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa), los tumores sólidos secundarios (riesgo de 0,5 a 1% anual por lo menos durante 25 años después del tratamiento; por la radioterapia), aterosclerosis prematura (aumento de 3 veces del riesgo de infarto de miocardio mortal; por la radioterapia), insuficiencia cardíaca (rara; por atraciclinas) y fibrosis pulmonar (rara; por la bleomicina).

TRATAMIENTO DE LOS CUADROS DE TOXICIDAD AGUDA

NÁUSEAS Y VÓMITOS Cuando se usan agentes moderadamente emetógenos, proclorperazina, 5-10 mg PO o 25 mg PR, antes de la quimioterapia; sus efectos se potencian por la administración simultánea de dexametasona, 10-20 mg IV. Con los agentes intensamente emetógenos (como cisplatino, meclorretamina, dacarbazine, estreptozocina), ondansetrón 8 mg PO cada 6 horas el día antes de la quimioterapia, IV en el momento de la quimioterapia, más dexametasona 20 mg IV en el momento de la quimioterapia. Aprepitant (125 mg PO el día 1, 80 mg PO los días 2 y 3) es un bloqueador del receptor de la sustancia

Cuadro 68-1**Posibilidades de curación de los tumores malignos mediante quimioterapia****Tumores malignos avanzados con curación posible**

Leucemia linfoide aguda y leucemia mieloide aguda (pediátrica/del adulto)

Enfermedad de Hodgkin (pediátrica/del adulto)

Linfomas, ciertos tipos (pediátricos/del adulto)

Tumores de células germinales

Carcinoma embrionario

Teratocarcinoma

Seminoma o disgerminoma

Coriocarcinoma

Neoplasia trofoblástica gestacional

Tumores pediátricos

Tumor de Wilms

Rabdomiosarcoma embrionario

Sarcoma de Ewing

Neuroepiteloma periférico

Neuroblastoma

Carcinoma microcítico pulmonar

Carcinoma ovárico

Tumores malignos avanzados con curación posible mediante quimioterapia y radioterapia

Carcinoma epidermoide (cabeza y cuello)

Carcinoma epidermoide (ano)

Carcinoma de mama

Carcinoma del cuello uterino

Carcinoma pulmonar no microcítico (estadio III)

Carcinoma pulmonar microcítico

Tumores malignos con curación posible mediante quimioterapia como tratamiento adyuvante a la cirugía

Carcinoma de mama

Carcinoma colorrectal^a

Osteosarcoma

Sarcoma de tejidos blandos

Tumores malignos con curación posible mediante quimioterapia a «dosis altas» con apoyo de células progenitoras

Leucemias en recidiva, linfoides y mieloídes

Linfomas en recidiva, Hodgkin y no-Hodgkin

Leucemia mieloide crónica

Mieloma múltiple

Tumores malignos que responden a las medidas paliativas con quimioterapia, pero que no presentan curación

Carcinoma vesical

Leucemia mieloide crónica

Leucemia de células peludas

Leucemia linfocítica crónica

Linfoma, ciertos tipos

Mieloma múltiple

Carcinoma gástrico

Carcinoma del cuello uterino

Carcinoma endometrial

Sarcoma de tejidos blandos

Cáncer de cabeza y cuello

Carcinoma de la corteza suprarrenal

Tumores de los islotes pancreáticos

Carcinoma de mama

Carcinoma colorrectal

Tumores en estadios avanzados que responden escasamente a la quimioterapia

Carcinoma pancreático

Tumores del tracto biliar

Carcinoma renal

Carcinoma tiroideo

Carcinoma de la vulva

Carcinoma pulmonar no microcítico

Carcinoma prostático

Melanoma

Hepatocarcinoma

^a También se debe aplicar radioterapia en el recto.

P/neurocinina 1 que disminuye el riesgo de vómitos agudos y retardados causados por cisplatino.

NEUTROPENIA A menudo se utilizan factores estimulantes de colonias, aunque su eficacia ha sido escasa o nula. Las indicaciones específicas para el uso de G-CSF y de GM-CSF se recogen en el cuadro 68-3.

Cuadro 68-2**Efectos tóxicos de los tratamientos antineoplásicos**

Agente Toxicidad

Agentes alquilantes

(añaden grupos alquil a N-7 o O-6 de guanina)

Busulfano
Clorambucilo
Ciclofosfamida
Ifosfamida
Dacarbazina
Mecloretamina
Nitrosoureas
Melfalán

Náuseas, vómitos, mielosupresión,
esterilidad, alopecia, leucemia
aguda (infrecuente), cistitis
hemorrágica, fibrosis pulmonar

Antimetabolitos

(inhiben la síntesis de DNA o de RNA)

5-fluorouracilo
Capecitabina
Fludarabina
Cladribina
Citarabina
Metotrexato
Pemetrexed
Hidroxiurea
Pentostatina
Azatioprina
Tioguanina

Náuseas, vómitos, mielosupresión,
ulceración oral, toxicidad
hepática, alopecia, síntomas
neurológicos

Tóxicos para la tubulina(bloquean la polimerización
o despolimerización de
los túbulos)

Vincristina
Vinblastina
Vinorelbina
Paclitaxel
Docetaxel
Estramustina

Náuseas, vómitos, mielosupresión,
vesicante, fleo, reacción de
hipersensibilidad, neuropatía
periférica, SIADH

Inhibidores de la topoisomerasa(interfieren con la reparación o el
desplegado del DNA)

Doxorrubicina
Daunorrubicina
Idarrubicina
Epírrubicina
Etopósido
Irinotecán
Topotecán
Mitoxantrona

Náuseas, vómitos, mielosupresión,
vesicante, insuficiencia
cardíaca, leucemia aguda
(infrecuente)

Compuestos de platino(forman estructuras con el DNA,
alteran su reparación)

Cisplatino
Carboplatino
Oxaliplatino

Náuseas, vómitos, mielosupresión,
toxicidad renal, neurotoxicidad

(continúa)

Cuadro 68-2 (Continuación)**Efectos tóxicos de los tratamientos antineoplásicos****Agente Toxicidad****Antibióticos**

(mecanismos diversos)

Bleomicina
Dactinomicina
Mitramicina
Mitomicina

Náuseas, vómitos, mielosupresión,
toxicidad cardíaca, fibrosis
pulmonar, hipocalcemia,
reacción de hipersensibilidad

Hormonas y agentes que actúan sobre receptores nucleares

Tamoxifeno
Raloxifeno
Anastrazol
Letrozol
Exemestano
Tretinoína
Bexaroteno
Flutamida
Leuprolida
Dietilestibestrol
Medroxiprogesterona

Náuseas, vómitos, sofocos,
ginecomastia, impotencia

Agentes biológicos

Interferón
Interleucina 2
Rituximab
Herceptina
Cetuximab
Bevacizumab
Gentuzumab ongomicina
Benileucina difitox
Bortezomib
Imatinib
Gefitinib

Náuseas, vómitos, fiebre,
escalofríos, pérdidas vasculares,
dificultad respiratoria, erupción
cutánea, edema

Radioterapia

Con haz externo (teleterapia)
Implantes internos (braquiterapia)
Ibrutumomab tiuxetán
Tositumomab
Samarium-153 EDTMP
Estroncio-89

Náuseas, vómitos, mielosupresión,
lesión tisular, segundos tumores
en fase tardía, cardiopatía,
esterilidad

ANEMIA La calidad de vida mejora mediante el mantenimiento de concentraciones de Hb >90 g/L (9 g/dL). Este objetivo se consigue mediante las transfusiones de hematíes concentrados. La administración de eritropoyetina, 150 U tres veces a la semana, puede mejorar las puntuaciones de la calidad de vida con independencia de la concentración de Hb. Las formas de liberación retardada de eritropoyetina permiten una administración menos frecuente de la misma. Las concentraciones de Hb pueden tardar hasta 2 meses para aumentar. Se han planteado dudas acerca de la capacidad de la eritropoyetina para proteger de

Cuadro 68-3**Indicaciones para el uso clínico de G-CSF y GM-CSF****Uso preventivo**

Con el primer ciclo de quimioterapia (la denominada administración primaria de CSF)

No es necesario de manera sistemática

Utilizar si la probabilidad de neutropenia febril es $\geq 40\%$

Utilizar si el paciente presenta neutropenia o infección activa preexistente

Con los ciclos subsiguientes si ha tenido lugar previamente una neutropenia febril (la denominada administración secundaria de CSF)

No son necesarios tras cuadros de neutropenia de duración breve y sin fiebre

Utilizar si el paciente presentó neutropenia febril en un ciclo previo

Utilizar si la neutropenia prolongada (incluso sin fiebre) retrasa el tratamiento

Usos terapéuticos

Pacientes con neutropenia y sin fiebre

Sin evidencia de efecto beneficioso

Pacientes con neutropenia y fiebre

Sin evidencia de efecto beneficioso

Las circunstancias pueden recomendar su uso en situaciones de deterioro clínico por sepsis, neumonía o infección fúngica, pero su efecto beneficioso no ha sido demostrado

Al incrementar la intensidad de la dosis de la quimioterapia en pacientes con tumores malignos susceptibles de curación

Sin evidencia de efecto beneficioso

En el trasplante de células progenitoras de médula ósea o de sangre periférica

Se utiliza para movilizar las células progenitoras de la médula ósea

Se utiliza para acelerar la recuperación mieloide

En la leucemia mieloide aguda

El G-CSF tiene un efecto beneficioso escaso o nulo

El GM-CSF no induce efectos beneficiosos y puede ser perjudicial

En los síndromes mielodisplásicos

Habitualmente no induce efectos beneficiosos

Se utiliza de manera intermitente en el subgrupo de pacientes con neutropenia e infección recurrente

¿Qué dosis y con qué intervalos se deben utilizar?

G-CSF: 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ al día, por vía subcutánea

GM-CSF: 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ al día, por vía subcutánea

¿Cuándo se debe iniciar y finalizar el tratamiento?

Siempre que esté indicado, comenzar a las 24-72 horas de la quimioterapia

Continuar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea de 10 000/ μL

No utilizar simultáneamente con la quimioterapia o la radioterapia

Nota: G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.

Fuente: American Society of Clinical Oncology.

la muerte a las células hipoxicas y al menos en un estudio se observó que su uso dio lugar a un peor control tumoral.

Para más detalles, véase Sausville EA y Longo DL: Principios del tratamiento del cáncer, cap. 70, en Harrison PMI 16.^a

LEUCEMIAS MIELOIDES, MIELODISPLASIA Y SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

La leucemia mieloide aguda (AML), o leucemia mieloblástica, es un tumor maligno de origen clonal de los precursores mieloideos de la médula ósea, en el cual células escasamente diferenciadas se acumulan en ella y en la circulación.

Los signos y síntomas se producen por la ausencia de células maduras que produce normalmente la médula ósea, incluyendo los granulocitos (propensión a las infecciones) y las plaquetas (propensión a la hemorragia). Además, si circulan grandes cantidades de mieloblastos malignos inmaduros, pueden invadir los órganos y en raras ocasiones producen disfunción. Existen subtipos morfológicos diferenciados (cuadro 69-1), cuyas características clínicas se superponen ampliamente. Merece la pena reseñar la tendencia de los pacientes con leucemia promielocítica aguda (APL) a presentar hemorragia y coagulación intravascular diseminada, especialmente durante la quimioterapia de inducción debido a la liberación de procoagulantes procedentes de los gránulos citoplasmáticos.

INCIDENCIA Y ETIOLOGÍA Cada año se producen en Estados Unidos unos 7000 casos aproximadamente. La AML supone en torno al 80% de las leucemias agudas en los adultos. En la inmensa mayoría se desconoce la etiología. Existen tres exposiciones o factores ambientales que incrementan el riesgo: la exposición crónica al benceno, a la radiación, y los tratamientos previos con agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa II (p. ej., doxorrubicina y etopósido). La leucemia mieloide crónica, la mielodisplasia y los síndromes mieloproliferativos pueden evolucionar a AML. Ciertas alteraciones genéticas se asocian a variantes morfológicas especiales: t(15;17) con la leucemia promielocítica aguda, inv(16) con la leucemia eosinófila; existen otras en algunos tipos. En las leucemias que se desarrollan tras la exposición a inhibidores de la topoisomerasa II es frecuente encontrar alteraciones del cromosoma 11q23. Se observan delecciones en los cromosomas 5 o 7 en las leucemias tras la exposición a radioterapia y quimioterapia. La alteración genética concreta juega un poderoso influjo sobre el resultado del tratamiento. La expresión de MDR (*multidrug resistance efflux pump* = bomba de expulsión de resistencia a múltiples fármacos) es frecuente en ancianos y afecta negativamente al pronóstico.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO Habitualmente, los síntomas iniciales de la leucemia aguda han estado presentes durante menos de tres meses; en torno al 25% de los pacientes con AML puede tener un síndrome preleucémico. Lo más frecuente son signos de anemia, palidez, fatiga, debilidad, palpitaciones y disnea de esfuerzo. El recuento leucocitario puede ser bajo, normal o notablemente elevado; puede haber blastos circulantes o no; con recuentos leucocitarios $>100 \times 10^9$ blastos por litro puede producirse leucostasis en los pulmones y el encéfalo. Son frecuentes las infecciones piogénicas leves de la piel. La trombocitopenia provoca, hemorragia espontánea, epistaxis, petequias, hemorragia conjuntival, gingivorragia y equimosis, en especial cuando el recuento plaquetario es $<20\,000/\mu\text{L}$. A menudo existen anorexia y pérdida de peso; puede haber fiebre.

Son frecuentes las infecciones bacterianas y micóticas; el riesgo se incrementa cuando el recuento total de neutrófilos es $<5000/\mu\text{L}$, y la quebra de las barreras mucosas y cutáneas agrava la tendencia; las infecciones pueden ser ocultas en presencia de leucopenia grave, y es necesario un alto grado de sospecha para identificarlas precozmente.

Cuadro 69-1**Sistemas de clasificación de la leucemia mieloide aguda (AML)****Clasificación del grupo francoangloamericano (FAB)^a**

- M0: Leucemia mínimamente diferenciada
- M1: Leucemia mieloblástica sin maduración
- M2: Leucemia mieloblástica con maduración
- M3: Leucemia promielocítica hipergranular
- M4Eo: Variante: aumento de eosinófilos anormales en la médula ósea
- M4: Leucemia mielomonocítica
- M5: Leucemia monocítica
- M6: Eritroleucemia (enfermedad de DiGuglielmo)
- M7: Leucemia megacarioblástica

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud^b

- I. AML con traslocaciones citogenéticas recurrentes
 - AML con t(8;21)(q22;q22), *AML1(CBFA)/ETO*
 - Leucemia promielocítica aguda [AML con t(15;17)(q22;q12) y variantes; *PML/RAR α*]
 - AML con eosinófilos anormales en la médula ósea [inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q22) *CBF β /MYH11*]
 - AML con anomalías 11q23 (MLL)
- II. AML con displasia multilineal
 - Con síndrome mielodisplásico previo
 - Sin síndrome mielodisplásico previo
- III. AML y síndrome mielodisplásico, relacionado con tratamientos
 - Relacionado con agentes alquilantes
 - Relacionado con epipodofilotoxinas
 - Otros tipos
- IV. AML sin otras clasificaciones
 - AML mínimamente diferenciada
 - AML sin maduración
 - AML con maduración
 - Leucemia mielomonocítica aguda
 - Leucemia monocítica aguda
 - Leucemia eritroide aguda
 - Leucemia megacariocítica aguda
 - Leucemia basófila aguda
 - Panmielosis aguda con mielofibrosis

^a JM Bennett y cols.: Ann Intern Med 103:620, 1985.

^b NL Harris y cols.: J Clin Oncol 17:3835, 1999.

Aproximadamente en un tercio de los pacientes existe hepatoesplenomegalia; la meningitis leucémica puede presentarse con cefalea, náuseas, convulsiones, edema de papila y parálisis de nervios craneales.

Las alteraciones metabólicas pueden comprender: hiponatremia, hipopotasemia, elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH) sérica, hipuricemia y (en raras ocasiones) acidosis láctica. Cuando el recuento de blastos en sangre periférica es muy elevado, puede haber hipertotasemia e hipoglucemias espurias (liberación de potasio por las células tumorales y consumo de glucosa por las mismas tras la extracción de la muestra).

**TRATAMIENTO**

En el momento de la presentación, la masa de células leucémicas puede ser de 10^{11} - 10^{12} células; cuando el número total de células leucémicas cae apro-

ximadamente a menos de 10^9 , dejan de ser detectables en la sangre o en la médula ósea y el paciente aparenta estar en remisión completa. Por lo tanto, es necesario que el tratamiento agresivo continúe más allá de la reducción inicial de la masa celular inicial si se ha de erradicar la leucemia. Las fases típicas de la quimioterapia son la inducción de la remisión y el tratamiento posterior a la remisión, durando el tratamiento en torno a un año.

Es muy importante el tratamiento de soporte con transfusiones de hematíes y de plaquetas (de donantes seronegativos para CMV, si el paciente es candidato a trasplante de médula ósea), al igual que lo son la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones. Los factores estimuladores de colonias aportan un escaso o nulo beneficio; algunos autores recomiendan su uso en ancianos y en pacientes con infecciones activas. La neutropenia febril debe tratarse con antibióticos de amplio espectro (p. ej., cefazidima 1 g cada 8 horas); si la neutropenia febril persiste más allá de 7 días, se debe añadir anfotericina B.

Entre el 60 y el 80% de los pacientes logrará la remisión inicial si son tratados con citarabina $100-200 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ en infusión continua durante 7 días y daunorrubicina ($45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$) o idarrubicina ($12-13 \text{ mg/m}^2/\text{día}$) durante 3 días. La adición de etopósido puede mejorar la duración de la remisión completa. La mitad de los pacientes entra en remisión completa con el primer ciclo, y otro 25 % requiere dos ciclos. Entre el 10 y el 30 % de los pacientes están vivos y libres de enfermedad a los 5 años, y probablemente curados. Los pacientes en los que se alcanza la remisión completa y que muestran un riesgo bajo de recidiva [las células contienen t(8;21) o inv(16)] deben recibir 3-4 ciclos de citarabina. En los que presentan riesgo alto de recidiva hay que considerar el trasplante alogénico de médula ósea.

La respuesta al tratamiento después de la recidiva es corta, y el pronóstico de aquellos pacientes que han sufrido una recidiva es malo. En la APL, la adición de ácido transretinoico (tretinoína) a la quimioterapia induce la diferenciación de las células leucémicas y puede mejorar el pronóstico. También el trióxido de arsénico induce la diferenciación de las células de la APL.

El trasplante de médula ósea de un gemelo idéntico o de un hermano HLA-identico es un tratamiento eficaz de la AML. El protocolo típico emplea la quimioterapia con dosis elevada ± la radiación corporal total para lograr la ablación de la médula ósea del receptor, seguida de la infusión de médula del donante. Los riesgos son considerables, salvo que la médula sea de un gemelo idéntico. Entre las complicaciones se encuentran la enfermedad de injerto contra huésped, la neumonitis intersticial, las infecciones oportunistas (especialmente CMV). La comparación entre el trasplante y la citarabina en dosis elevadas como tratamiento posterior a la remisión no ha encontrado ventajas claras de ninguno de los dos enfoques sobre el otro. Hasta el 30 % de los pacientes con leucemia refractaria y por lo demás terminales logran una probable curación con el trasplante; los resultados son mejores cuando se realiza el trasplante en remisión, así como en niños y en adolescentes jóvenes.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (CML)

La CML es un tumor maligno clonal que suele caracterizarse por esplenomegalia y la producción de grandes cantidades de granulocitos; la evolución es inicialmente indolente, pero termina en una fase leucémica (crisis blástica) cuyo pronóstico es peor que el de la AML *de novo*; la tasa de progresión a la crisis blástica es variable; el promedio de supervivencia es de 4 años a partir del diagnóstico.

INCIDENCIA Y ETIOLOGÍA Cada año aparecen en Estados Unidos aproximadamente 4000 casos. Más del 90 % de los casos presentan una traslocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, lo que crea el cromosoma Filadelfia (Ph) y un producto de fusión génica que se denomina BCR-ABL (BCR-

procede del 9, ABL del 22). La alteración cromosómica aparece en todas las células procedentes de la médula ósea a excepción de las células T. La proteína formada por el gen químérico es de 210 kDa en la fase crónica y de 190 kDa en la transformación blástica aguda. En algunos pacientes, la fase crónica es clínicamente silente y los pacientes acuden con una leucemia aguda con cromosoma Ph.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO Los síntomas se desarrollan gradualmente; tendencia a fatigarse con facilidad, malestar, anorexia, molestias abdominales y saciedad precoz por el gran tamaño del bazo, sudor excesivo. A veces se detectan pacientes de forma accidental por el hallazgo de un recuento leucocitario elevado. El recuento de leucocitos suele superar los 25 000/ μ L, a expensas de granulocitos y sus precursores hasta el estadio de mielocito; predominan los cayados y las formas maduras. Los basófilos pueden suponer del 10 al 15 % de las células sanguíneas. El recuento plaquetario es normal o elevado. Es frecuente la anemia. La fosfatasa alcalina de los neutrófilos es baja. La médula es hipercelular con hiperplasia granulocítica. El recuento de blastos medulares es normal o ligeramente elevado. Los niveles séricos de B_{12} , de proteínas fijadoras de B_{12} y de LDH están elevados en proporción con el recuento leucocitario. Con recuentos sanguíneos elevados pueden observarse hipertonias y hipoglucemias espurias.

EVOLUCIÓN NATURAL La fase crónica dura de 2 a 4 años. La fase acelerada se caracteriza por una anemia desproporcionada a la actividad de la enfermedad o al tratamiento. Los recuentos plaquetarios caen, a parecen alteraciones citogenéticas adicionales y se eleva la cifra de blastos. Habitualmente, en 6 a 8 meses se desarrolla una crisis blástica manifiesta, en la cual cesa la maduración y predominan los blastos. El cuadro clínico es el de una leucemia aguda. La mitad de los casos evolucionan hacia una AML, un tercio posee características morfológicas de leucemia linfoblástica, el 10 % son eritroleucemias y el resto indiferenciados. La supervivencia en la crisis blástica es a menudo inferior a 4 meses.



TRATAMIENTO

Los criterios de la respuesta se recogen en el cuadro 69-2. El trasplante de médula ósea alogénico puede curar la enfermedad en la fase crónica. No obstante, el primer tratamiento es imatinib, una molécula que inhibe la actividad de la tirosina cinasa como producto de un gen híbrido. Una dosis diaria oral de 400 mg da lugar a remisión hematológica completa en >90 % y a remisión citogenética en el 76 %. En los casos en los que existe un donante compatible, es mejor el trasplante en los pacientes que permanecen en remisión completa. Hay varios mecanismos de resistencia frente a imatinib y es poco probable que se pueda conseguir una remisión permanente cuando se administra de manera aislada; no obstante, los seguimientos existentes hasta el momento no son suficientes como para establecer conclusiones definitivas.

Los pacientes que dejan de responder a imatinib pueden hacerlo frente a interferón- α (IFN- α), 3 millones de unidades SC al día o tres veces semanales. Allopurinol, 300 mg/día, impide la nefropatía por urato. El único tratamiento curativo de la enfermedad es el trasplante de médula ósea alogénico procedente de donante HLA compatible. El momento óptimo del trasplante no ha sido definido, pero el trasplante realizado en la fase crónica es más efectivo que el que se efectúa en la fase acelerada o en la crisis blástica. El trasplante parece ser más efectivo en los pacientes tratados durante el primer año desde que se establece el diagnóstico y que no han recibido todavía IFN a largo plazo. Se puede conseguir supervivencia sin enfermedad a largo plazo en el 50-60 % de los pacientes transplantados. La infusión de linfocitos del donante

Cuadro 69-2.**Criterios de respuesta en la CML****Hematológicos**Respuesta completa^aRecuento leucocitario <10 000/ μ L,
morfología normalNormalidad de la hemoglobina y el
recuento plaquetario

Respuesta incompleta

Recuento leucocitario \geq 10 000/ μ L**Citogenéticos**Porcentaje de metafases con t(9;22) en
la médula ósea

Respuesta completa

0

Respuesta parcial

 \leq 35

Respuesta menor

36-85^b

Sin respuesta

85-100

MolecularesPresencia de la transcripción BCR/ABL
demostrada mediante RT-PCR

Respuesta completa

Ninguno

Respuesta incompleta

Cualquiera

^a La respuesta hematológica completa requiere la desaparición de la esplenomegalia.^b En ocasiones, se observa hasta un 15 % de metafases normales (cuando se estudian 30 metafases).**Nota:** RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

puede restablecer la remisión en los pacientes con recidiva. En los pacientes con donante compatible puede ser útil el trasplante autólogo con uso de células progenitoras de sangre periférica. Se pueden conseguir respuestas mediante imatinib en el tratamiento de los pacientes con crisis blásica, pero no se ha establecido su duración.

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (MDS)

Se trata de trastornos clonales de las células de la médula ósea que se caracterizan por grados variables de citopenia y que afectan a una o más líneas celulares. Se ha dividido estas entidades en cinco síndromes clínicos (véase cuadro 69-3).

Cuadro 69-3**Clasificación del grupo francoangloamericano (FAB) de los síndromes mielodisplásicos**

	Tipos FAB				
	RA	RARS	RAEB	CMMI	RAEB-t
% Casos	28	24	23	16	9
% Blastos					
en médula	<5	<5	5-20	1-20	20-30
en sangre	<1	<1	<5	<5	>5
% Sideroblastos	<15	>15	<15	<15	<15
en anillo					
Monocitos	Raros	Raros	Raros	>1000/ μ L	Variables
Dishemopoyesis	++	++	++	++	++
% Transformación leucémica	11	5	23	20	48
Mediana de supervivencia, meses	37	49	9	22	6

Nota: CMML, leucemia mielomonocítica crónica; RA, anemia refractaria; RAEB, anemia refractaria con exceso de blastos; RAEB-t, anemia refractaria con exceso de blastos en transformación; RARS, anemia refractaria con sideroblastos en anillo.

Para describir una o más de estas entidades se han empleado términos como *preleucemia* y *leucemia oligoblástica*.

INCIDENCIA Y ETIOLOGÍA Se producen aproximadamente 3000 casos anuales, fundamentalmente en personas de más de 50 años de edad. Al igual que en el caso de la AML, la exposición a benceno, a radiación o a agentes quimioterápicos puede llevar al MDS. Hasta el 80 % de los casos presenta anomalías cromosómicas, como son las delecciones de parte o de la totalidad de los cromosomas 5, 7 y 9 (menos frecuentemente 20 ó 21), y la adición de parte o de todo el cromosoma 8.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO Los síntomas dependen de las estirpes afectadas. El 85% de los pacientes están anémicos, el 50% neutropénicos y en torno a un tercio presentan trombocitopenia. Las características anatomo-patológicas del MDS son una médula hiperdensa con grados variables de atipia citológica que comprende retraso en la maduración nuclear, una maduración citoplasmática anormal, acumulación de sideroblastos en anillo (con mitocondrias cargadas de hierro que rodean al núcleo), megacariocitos uní o bilobulares, micromegacariocitos y aumento de los mieloblastos. El cuadro 69-3 reseña las características que se emplean para identificar las diferentes entidades. El pronóstico está definido por el porcentaje de blastos en la médula ósea, por el cariotipo y por las líneas celulares afectadas (cuadro 69-4).



TRATAMIENTO

La única terapia curativa es el trasplante alogénico de médula ósea, que puede curar al 60 % de los pacientes así tratados. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con MDS son demasiado ancianos como para recibir un trasplante. La 5-azacitidina puede retrasar en 8-10 meses la transformación en AML. Los pacientes con niveles bajos de eritropoyetina pueden responder a la eritropoyetina, y una minoría de pacientes con neutropenia responden al factor estimulador de colonias de granulocitos. La clave de la terapia es el tratamiento de soporte.

SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS

Los tres síndromes mieloproliferativos principales son la policitemia vera, la mielofibrosis idiopática y la trombocitemia esencial. Todos ellos son trastornos clonales de las células madre hematopoyéticas.

Cuadro 69-4

Sistema de puntuación pronóstica internacional para los síndromes mielodisplásicos

Factores pronósticos

% de blastos en la médula ósea	<5 = 0 pts; 5-10 = 0.5 pts; 11-20 = 1.5 pts; 21-30 = 2 pts
Cariotipo*	adequados = 0 pts; intermedios = 0.5 pts; de riesgo = 1.5 pts
Citopenias	0/1 = 0 pts; 2/3 = 0.5 pts

Grupo de riesgo	Bajo	Intermedio-1	Intermedio-2	Alto
Puntos totales	0	0.5-1.0	1.5-2.0	≥2.5
Riesgo de AML	19 %	30 %	33 %	45 %
Supervivencia media (años)	5.7	3.5	1.2	0.4

* Cariotipos adecuados: normal, -Y, del(5q), del(20q)

Cariotipos de riesgo: ≥3 alteraciones, alteraciones en el cromosoma 7

Cariotipos intermedios: otros

Policitemia vera

El síndrome mieloproliferativo más frecuente se caracteriza por un incremento de la masa eritrocitaria, esplenomegalia masiva y manifestaciones clínicas relacionadas con el incremento de la viscosidad sanguínea, entre ellas: síntomas neurológicos (vértigo, acúfenos, cefalea, alteraciones visuales) y trombosis (infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, enfermedad vascular periférica, de forma infrecuente mesentérica y suprahepática). Debe diferenciarse de otras causas de aumento de la masa eritrocitaria (cap. 57). La forma más fácil de hacerlo es determinando los niveles séricos de eritropoyetina. La policitemia vera se asocia a unos niveles muy bajos de eritropoyetina; en otras causas de eritrocitosis, los niveles son elevados. Los pacientes se tratan eficazmente con flebotomías. Algunos pacientes requieren una esplenectomía para el control de los síntomas, y los que sufren intenso prurito pueden beneficiarse de psoraleno y luz UV. El 20 % desarrolla mielofibrosis, menos del 5 % leucemia aguda.

Mielofibrosis idiopática

Esta rara entidad se caracteriza por fibrosis medular, metaplasia mieloide con hematopoyesis extramedular y esplenomegalia. El frotis de sangre periférica revela hematíes en lágrima, hematíes nucleados y algunas formas inmaduras de granulocitos entre ellos promielocitos. Sin embargo, numerosas entidades pueden producir fibrosis medular y hematopoyesis extramedular, y sólo se puede realizar el diagnóstico de mielofibrosis idiopática primaria una vez descartadas otras numerosas causas potenciales. En el diagnóstico diferencial figuran las siguientes enfermedades: CML, policitemia vera, enfermedad de Hodgkin, metástasis cancerosas en la médula (especialmente de la mama y la próstata), infección (en especial infecciones granulomatosas) y tricoleucemia. En general se emplea tratamiento de soporte; no se conoce un tratamiento específico.

Trombocitemia esencial

Se suele detectar de forma accidental en un recuento sistemático o de plaquetas realizado en una persona asintomática. Al igual que la mielofibrosis, numerosas situaciones pueden producir recuentos elevados de plaquetas; por lo tanto, el diagnóstico es de exclusión. El recuento plaquetario debe ser mayor de 500 000/ μ L, y se deben descartar las causas conocidas de trombocitosis, entre ellas: CML, feropenia, esplenectomía, tumor maligno, infección, hemorragia, policitemia vera, mielodisplasia y recuperación de un déficit de vitamina B₁₂. Aunque habitualmente están asintomáticos, se debe tratar a los pacientes si desarrollan cefalea migrañosa, accidentes isquémicos transitorios u otras manifestaciones hemorrágicas o trombóticas de la enfermedad. El interferón alfa es un tratamiento eficaz, al igual que la hidroxiurea por vía oral. No se debe aplicar el tratamiento simplemente por una cifra elevada de plaquetas si no existen otros síntomas.

Para más detalles, véase Young NS: Anemia aplásica, mielodisplasias y otros síndromes de hipofunción medular, cap. 94; Spivak JL: Policitemia vera y otros procesos mieloproliferativos, cap. 95; y Wetzler M, Byrd JC, Bloomfield CD: Leucemia mieloide aguda y crónica, cap. 96, en Harrison PMI 16.^a

70

NEOPLASIAS MALIGNAS LINFOIDES

DEFINICIÓN Las neoplasias de los linfocitos habitualmente representan el correlato maligno de las células linfoides normales en distintas etapas de su diferenciación. Cuando el cuadro clínico está dominado por la afectación de la médula ósea y de la sangre periférica, la enfermedad se clasifica como *leucemia linfoides*. Cuando el lugar o los lugares de afectación predominante son los ganglios linfáticos, otras localizaciones extraganglionares, o ambos a la vez, el tumor se denomina *linfoma*. En ocasiones, la distinción entre linfoma y leucemia no está clara; por ejemplo, el linfoma linfocítico y la leucemia linfoides crónica son tumores del mismo tipo celular y se diferencian arbitrariamente basándose en el número absoluto de linfocitos en sangre periférica ($>5 \times 10^9/L$ define la leucemia).

CLASIFICACIÓN Históricamente, los tumores linfoides han sido clasificados de forma independiente basándose en el síndrome clínico: los linfomas de acuerdo con los sistemas de Rappaport, Kiel, o «Working Formulation»; las leucemias según el sistema del grupo francoangloamericano (FAB) la enfermedad de Hodgkin con la clasificación de Rye. En general, los mielomas no se subclasicaban por las características anatomo-patológicas de las células neoplásicas. Recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto un sistema de clasificación unificada que agrupa en un único marco todas las neoplasias linfoides. Aunque el nuevo sistema codifica y estandariza las definiciones de las entidades nosológicas basándose en la histología, las anomalías genéticas y el inmunofenotipo de la superficie celular, su organización se basa en el origen celular (células B o T) y el estadio de maduración (células precursoras o maduras) del tumor, características de valor limitado para el médico. El cuadro 70-1 consigna una lista de las entidades patológicas de acuerdo con un esquema más útil en la clínica, que se basa en las manifestaciones clínicas y la evolución natural de las enfermedades.

INCIDENCIA La incidencia de los tumores linfoides se incrementa. En el año 2004 se diagnosticaron casi 90 000 casos en Estados Unidos.

ETIOLOGÍA Se desconoce la causa o causas de la inmensa mayoría de las neoplasias linfoides. Las células malignas son monoclonales y a menudo contienen numerosas anomalías genéticas. Algunas alteraciones genéticas son características de entidades histológicas concretas: t(8;14) en el linfoma de Burkitt, t(14;18) en el linfoma folicular, t(11;14) en el linfoma de las células del manto, t(2;5) en el linfoma anaplásico de células grandes, translocaciones o mutaciones que afectan al *bcl-6* situado en 3q27 en el linfoma difuso de células grandes, y otras. En la mayoría de los casos, las translocaciones implican la inserción de un segmento distante de cromosoma en los genes del receptor de antígenos (sea de la inmunoglobulina o del receptor de las células T) en el transcurso del reordenamiento de los segmentos de genes que forman los receptores.

Algunos tumores linfoides pueden ser causados por tres virus: el virus de Epstein-Barr (EBV), el herpesvirus humano-8 (HHV-8) (ambos de la familia Herpesviridae) y el virus linfotropo de células T humanas de tipo I (HTLV-1, un retrovirus). Se ha establecido una estrecha asociación entre el linfoma de Burkitt africano y los linfomas que complican las inmunodeficiencias (en relación con enfermedades o iatrogénica) y el EBV. El EBV tiene una incierta relación con la enfermedad de Hodgkin de celularidad mixta y con el linfoma angiocéntrico. El HHV-8 causa una entidad rara, el linfoma de las cavidades corporales, fundamentalmente en pacientes con SIDA. El HTLV-1 se asocia a la leucemia/linfo-

Cuadro 70-1**Esquema clínico de las neoplasias linfoides****Leucemias/linfomas linfoides crónicos**

Leucemia linfoide crónica/linfoma de linfocitos pequeños (99 % de células B, 1 % de células T)

Leucemia prolinfocítica (90 % de células B, 10 % de células T)

Leucemia de linfocitos granulares grandes (80 % de células NK, 20 % de células T)

Tricoleucemia o leucemia de células vellosas; (99-100 % de células B)

Linfomas indolentes

Linfoma de células centrofoliculares, grados I y II (100 % de células B)

Linfoma linfoplasmocitario/macroglobulinemia de Waldenström (100 % de células B)

Linfoma de la zona marginal (100 % de células B)

Linfoma extraganglionar (MALT: del tejido linfoide asociado a mucosas)

Ganglionar (linfoma monocítico de células B)

Linfoma de la zona marginal esplénica

Linfoma cutáneo de células T (micosis fungoideas 100 % de células T)

Linfomas agresivos

Linfoma difuso de células grandes (85 % de células B, 15 % de células T); incluye el inmunoblastico

Linfoma de células centrofoliculares, grado III (100 % de células B)

Linfoma de células del manto (100 % de células B)

Linfoma mediastínico primario (típico) de células B grandes (100 % de células B)

Linfoma tipo Burkitt (100 % de células B)

Linfoma de células T periféricas (100 % de células T)

Linfoma angioinmunoblastico (100 % de células T)

Linfoma angiocéntrico (80 % de células T, 20 % de células NK)

Linfoma intestinal de células T (100 % de células T)

Linfoma anaplásico de células grandes (70 % de células T, 30 % de células nulas)

Leucemias/linfomas linfoides agudos

Leucemia/linfoma linfoblástico de células precursoras (80 % de células T, 20 % de células B)

Leucemia/linfoma de Burkitt (100 % de células B)

Leucemia/linfoma de células T del adulto (100 % de células T)

Trastornos de células plasmáticas (100 % de células B)

Gammopathy monoclonal de significado incierto

Plasmocitoma solitario

Plasmocitoma extramedular

Mieloma múltiple

Leucemia de células plasmáticas

Enfermedad de Hodgkin (la célula de origen incierto y aparentemente heterogénea)

Predominio linfocítico

Esclerosis nodular

Celularidad mixta

Deplección linfocítica

MALT, mucosa-associated lymphatic tissue.

ma de células T del adulto. Tanto el virus como la enfermedad son endémicos del suroeste del Japón y del Caribe.

La infección gástrica por *Helicobacter pylori* está relacionada con el linfoma MALT gástrico y quizás con el linfoma gástrico de células grandes. La erradicación de la infección produce remisiones prolongadas aproximadamente en la

mitad de los pacientes con linfoma MALT gástrico. Los linfomas MALT de otras localizaciones se han asociado a infecciones (anejos oculares, *Chlamydia psitaci*; intestino delgado, *Campylobacter jejuni*; piel, *Borrelia*) o a autoinmunidad (glándulas salivales, síndrome de Sjögren; glándula tiroides, tiroiditis de Hashimoto).

Las inmunodeficiencias hereditarias o adquiridas y los trastornos autoinmunitarios predisponen al linfoma. El linfoma es más frecuente en granjeros y trabajadores de la carne; la frecuencia de la enfermedad de Hodgkin es mayor en los trabajadores de la madera.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN El estándar es la biopsia por escisión; se debe obtener tejido adecuado. El tejido es sometido a tres tipos de estudios: 1) microscopio óptico para discernir el patrón de crecimiento y las características morfológicas de las células malignas, 2) citometría de flujo para determinar el inmunofenotipo, y 3) estudios genéticos (citogenética, extracción del DNA). La punción-aspiración de las masas ganglionares o extraganglionares no constituye un procedimiento adecuado de diagnóstico. El diagnóstico de la leucemia y la determinación del estadio de los linfomas comprende biopsias bilaterales generosas de la médula ósea de la cresta ilíaca. En el capítulo 58 se revisa el diagnóstico diferencial de las adenopatías.

La determinación del estadio varía según el diagnóstico. En la leucemia aguda, los recuentos de blastos en sangre periférica tienen la máxima importancia para evaluar el pronóstico. En la leucemia crónica, los recuentos de hematíes y plaquetas en sangre periférica tienen suma relevancia a la hora de determinar el pronóstico. Los linfomas no-Hodgkin muestran cinco factores prognósticos de tipo clínico; los linfomas indolentes y agresivos comparten tres de ellos: el estadio avanzado, los niveles elevados de LDH y la edad >60. En el linfoma folicular, los dos últimos factores son Hb <120 g/L (<12 g/dL) y más de cuatro zonas ganglionares afectadas. En el linfoma agresivo, la existencia de más de una zona de afectación extraganglionar y las características funcionales son factores prognósticos predictivos. En el mieloma se predice la supervivencia por los niveles séricos de paraproteína, creatinina y β_2 -microglobulina.

LEUCEMIAS/LINFOMAS LINFOIDES CRÓNICOS

En la mayoría de estas entidades la evolución natural se mide en años (la leucemia prolinfocítica es muy rara y puede ser muy agresiva). La leucemia linfoide crónica es la entidad más frecuente de este grupo (aproximadamente, 7300 casos/año) y la leucemia más frecuente en el mundo occidental.

LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA (CLL) Habitualmente se presenta en forma de linfocitosis asintomática en pacientes de más de 60 años de edad. La célula maligna es una célula B CD5+ cuyo aspecto es el de un linfocito pequeño normal. La alteración genética más frecuente es la trisomía del 12. El pronóstico está relacionado con el estadio; éste se determina fundamentalmente por el grado en que las células tumorales expulsan los elementos hematopoyéticos normales de la médula ósea (véase cuadro 70-2). Las células pueden infiltrar los ganglios linfáticos y el bazo, además de la médula ósea. La afectación ganglionar puede estar relacionada con la expresión de una molécula de adhesión que permite que las células permanezcan en el ganglio en vez de volver a circular. Es frecuente que los pacientes presenten hipogammaglobulinemia. Han sido el 20 % poseen autoanticuerpos que pueden producir anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia o aplasia eritrocitaria. La muerte se produce por infección, insuficiencia medular o por procesos intercurrentes. En el 5 %, la enfermedad evoluciona a un linfoma agresivo (síndrome de Richter) refractario al tratamiento.

Puede haber subtipos de CLL basados en si la inmunoglobulina ex presada por la célula tumoral contiene mutaciones (evolución más indolente, buen pronóstico) o si retiene la secuencia de la línea germinal (evolución más agresiva,

Cuadro 70-2**Clasificación en estadios de las CLL de células B y su relación con la supervivencia**

Estadio	Características 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	Ausencia de anemia/trombocitopenia, <3 localizaciones afectadas	>10
B	Ausencia de anemia/trombocitopenia, >3 lugares afectados	5
C	Anemia, trombocitopenia, o ambas	2

mala respuesta al tratamiento). No están bien definidos los métodos para distinguir estos subgrupos en la clínica; los tumores CD38+ pueden tener peor pronóstico. La expresión de ZAP-70, una tirosina cinasa intracelular existente normalmente en los linfocitos T y expresada de manera aberrante en aproximadamente el 45 % de los casos de CLL, puede ser mejor para definir los subgrupos pronósticos. Los pacientes ZAP-70+ requieren generalmente tratamiento durante aproximadamente 3-4 años desde el diagnóstico; los pacientes ZAP-70– generalmente no requieren tratamiento durante 8-11 años.

**TRATAMIENTO**

En general se administra tratamiento de soporte hasta que se desarrollan anemia o trombocitopenia. En ese momento, está indicado realizar pruebas con el fin de determinar la causa de la anemia o la trombocitopenia. La disminución de los recuentos de hematíes, de plaquetas, o de ambos a la vez, cuando está relacionada con destrucción periférica, puede tratarse mediante esplenectomía o glucocorticoides, sin necesidad de tratamiento citotóxico en muchos casos. Cuando el mecanismo es la invasión medular, está indicado el tratamiento citotóxico. La fludarabina, en dosis de $25 \text{ mg/m}^2/\text{día IV} \times 5$ días cada 4 semanas, induce respuestas aproximadamente en el 75 % de los pacientes y remisiones completas en la mitad. Los glucocorticoides aumentan el riesgo de infección sin añadir un beneficio antitumoral sustancial. La inyección mensual de inmunoglobulina IV disminuye de forma significativa el riesgo de infección grave, pero es costosa. También son activos contra el tumor los agentes alquilantes. En la mayoría de los pacientes el intento terapéutico es paliativo. Los pacientes jóvenes pueden ser candidatos a quimioterapia con dosis elevadas y trasplante autólogo o alogénico de células hematopoyéticas; se han descrito supervivencias prolongadas libres de enfermedad. El minitransplante, en el cual el acondicionamiento es immunosupresor pero no trata de lograr la ablación medular, puede ser menos tóxico y tan activo o más para tratar la enfermedad que la terapia con dosis elevadas. También son activos los anticuerpos monoclonales alemtuzumab (anti-CD52) y rituximab (anti CD-20).

Las entidades más raras pueden consultarse en el capítulo 97 de Harrison PMI 16.^a

LINFOMAS INDOLENTES

La evolución natural de estas entidades se mide en años. La media de supervivencia es aproximadamente de 10 años. El linfoma centrofolicular es el linfoma indolente más frecuente, y supone aproximadamente un tercio de todos los tumores malignos linfoides.

LINFOMA CENTROFOLICULAR Suele presentarse en forma de linfadenopatía periférica indolora, que a menudo afecta a varias regiones ganglionares. Aparecen «síntomas B» (fiebre, sudoración, pérdida de peso) en el 10 %, menos a menudo que en el caso de la enfermedad de Hodgkin. Aproximadamente en el 25 % de los casos los ganglios aparecen y desaparecen antes de que el paciente pida ayuda médica. El promedio de edad es de 55 años. En el 85 % de los casos, la enfermedad está diseminada en el momento del diagnóstico. Lugares de afectación extraganglionar frecuentes son el hígado y la médula ósea.

El tumor tiene un patrón de crecimiento folicular o nodular que refleja el origen centrofolicular de la célula maligna. Aproximadamente el 85 % de los casos presenta la t(14; 18), que tiene como consecuencia la expresión excesiva de *bcl-2*, una proteína que participa en evitar la muerte celular programada. La célula B del centro del folículo normal sufre mutación activa de las regiones variables de la inmunoglobulina, en un esfuerzo por generar anticuerpos de mayor afinidad contra el antígeno que provocó su selección. Las células del linfoma centrofolicular también presentan una elevada tasa de mutación que conduce a la acumulación de daño genético. Con el paso del tiempo, los linfomas centrofoliculares experimentan suficiente lesión genética (p. ej., mutaciones de p53) como para que su crecimiento se acelere y evolucionen a linfomas difusos de células grandes refractarios al tratamiento. La mayoría de los pacientes que mueren de linfoma folicular han experimentado la transformación histológica. Esta transformación tiene una incidencia de aproximadamente el 7 % anual y se debe a la enfermedad, no al tratamiento.



TRATAMIENTO

Sólo el 15 % de los pacientes tienen enfermedad localizada, pero en su mayoría son curables mediante radioterapia. Aunque muchas formas de tratamiento inducen regresión en los pacientes en estadios avanzados, no está claro que ningún tipo de tratamiento modifique la evolución natural de la enfermedad. Puede ser adecuado no tratarlos, o un tratamiento a base de monoterapia con alquilantes, análogos de nucleósidos (fludarabina, cladribina), la poliquimioterapia, la radioterapia y los agentes biológicos (interferón- α , anticuerpos monoclonales como el rituxán, anti-CD20). Más del 90 % de los pacientes responden al tratamiento. Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados de forma agresiva logran respuestas completas. De forma experimental, se está tratando a los pacientes más jóvenes con quimioterapia con dosis elevadas y autótransplante de células madre hematopoyéticas o minitransplante. No está claro si esto resulta curativo. Existen ciertos datos de que la quimioterapia combinada con o sin tratamiento de mantenimiento con interferón puede prolongar la supervivencia y retrasar o evitar la progresión histológica, en especial en pacientes con características de mal pronóstico. Las remisiones parecen tener una duración mayor (> 2 años) con quimioterapia más rituximab; sin embargo, no se ha determinado si algún tratamiento incrementa claramente la supervivencia.

Consultense los restantes linfomas indolentes en el capítulo 97 de Harrison PMI 16.^a

LINFOMAS AGRESIVOS

Un gran número de entidades anatomicopatológicas comparten una evolución natural agresiva; la supervivencia sin tratamiento es de 6 a 8 meses, y casi todos los

pacientes no tratados han muerto en el plazo de un año. Los enfermos pueden acudir con adenopatía asintomática o con síntomas atribuibles a la afectación de prácticamente cualquier localización ganglionar o extraganglionar: la afectación mediastínica puede producir síndrome de la vena cava superior o taponamiento pericárdico; los ganglios retroperitoneales son capaces de obstruir los uréteres, las masas abdominales pueden producir dolor, ascitis, obstrucción del tubo digestivo o perforación; la afectación del SNC puede causar confusión, afectación de pares craneales, cefalea, convulsiones, compresión medular o combinaciones de los mismos; la afectación ósea puede producir dolor o fracturapatológica. Aproximadamente el 45 % de los pacientes presenta síntomas B.

El linfoma difuso de células B grandes es el diagnóstico histológico más frecuente entre los linfomas agresivos, y supone aproximadamente el 30 % de todos los linfomas. En conjunto, los linfomas agresivos comprenden aproximadamente el 55 % de todos los tumores linfoides. En torno al 85 % de los linfomas agresivos procede de células B maduras; el 15 % deriva de células T periféricas (postmíticas).

Estudio del paciente

Es crucial una biopsia diagnóstica precoz. El estudio del paciente está dirigido por los síntomas y los patrones conocidos de afectación por la enfermedad. En los pacientes con afectación del anillo de Waldeyer se debe realizar una valoración cuidadosa del tubo digestivo. En los casos en los que el hueso o la médula ósea participan de la enfermedad, se debe realizar una punción lumbar con el fin de evaluar la afectación de las meninges del SNC.



TRATAMIENTO

Los linfomas agresivos localizados suelen tratarse habitualmente con cuatro ciclos de quimioterapia combinada de CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) seguidos de radiación de los campos afectados. Aproximadamente el 85 % de estos pacientes se cura. La terapia específica de los pacientes con enfermedad más avanzada es objeto de controversia. Los resultados del tratamiento con CHOP están condicionados por la cargatumoral (habitualmente medida por los niveles de LDH, el estadio y el número de localizaciones extraganglionares) y la reserva fisiológica (que suele medirse por la edad y el estadio de Karnofsky). En el cuadro 70-3 se muestra la influencia de estos factores sobre el pronóstico. En la mayoría de las series, los ciclos de CHOP curan en torno a un tercio de los pacientes. Algunos investigadores han demostrado tasas de curación que aproximadamente duplican las bajas con

Cuadro 70-3

El índice internacional y pronóstico del linfoma no hodgkiniano difuso agresivo

Grupo de riesgo (pacientes de todas las edades)	Factores de riesgo*	Distribución de casos, %	Tasa de respuesta completa, %	Tasa de supervivencia a los 5 años, %
Bajo 0.1		35	87	73
Bajo-intermedio 2		27	67	51
Alto-intermedio 3		22	55	43
Alto 4.5		16	44	26

* Edad (≤ 60 frente a >60); LDH sérica (normal frente a $>1 \times$ normal); rendimiento (0 ó 1 frente a 2-4, estadio (I ó II frente a III o IV); afectación extraganglionar (≥ 1 localización frente a >1).

Fuente: Adaptado de MA Shipp. Blood 83:1165, 1994.

CHOP empleando protocolos de quimioterapia combinada más agresivos que no requieren soporte con células madre hematopoyéticas. Sin embargo, los ensayos clínicos aleatorizados no han demostrado diferencias de resultados. Además, el empleo de pautas secuenciales de quimioterapia en dosis elevadas en pacientes con riesgo intermedio-alto y riesgo alto han logrado, en algunos centros, supervivencias a largo plazo aproximadamente en el 75% de los pacientes. Otros estudios no han logrado confirmar el papel de la quimioterapia en dosis elevadas. El empleo de rituxán más quimioterapia mejoró las tasas de respuesta significativamente y es el tratamiento más utilizado en la actualidad. Al menos el 50% de los pacientes se cura con este abordaje. Se está evaluando si el tratamiento con dosis elevadas y el soporte con células hemato-poyéticas pueden mejorar los resultados conseguidos con CHOP +rituximab.

En torno al 30-45% de los pacientes que no se curan con la quimioterapia combinada estándar inicial pueden salvarse con una quimioterapia en dosis elevadas con autotrasplante de células madre hematopoyéticas.

En los linfomas que afectan a ciertas localizaciones (p. ej., SNC, estómago), o cuando existen determinadas circunstancias clínicas que complican la situación (p. ej., comorbilidad, SIDA), son necesarios enfoques especializados. Los linfomas que aparecen en personas con inmunodepresión iatrogénica pueden regresar con la suspensión del tratamiento inmunosupresor. Los linfomas que aparecen tras el trasplante alogénico de médula ósea pueden regresar con infusiones de leucocitos del donante.

Los pacientes con linfomas agresivos de gran tamaño y crecimiento rápido pueden sufrir el síndrome de lisis tumoral con el tratamiento (véase cap. 27); las medidas profilácticas (hidratación, alcalinización de la orina, allopurinol) pueden salvar la vida.

LEUCEMIAS/ LINFOMAS LINFOBLÁSTICOS AGUDOS

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA Y LINFOMA LINFOBLÁSTICO AGUDOS Son más frecuentes en los niños que en los adultos (aproximadamente, 3600 casos/año en total). La mayoría de los casos tienen células tumorales que parecen ser de origen tímico, y los pacientes pueden presentar masas mediastínicas. El comienzo suele ser la presencia de signos de insuficiencia medular (palidez, fatiga, hemorragia, fiebre, infección) de aparición reciente. Son comunes la hepatosplenomegalia y la adenopatía. Los varones pueden tener aumento del tamaño testicular, reflejo de la afectación leucémica. Puede haber afectación meníngea en el momento del diagnóstico o más tarde. Puede haber elevación de la LDH, hiponatremia, hipopotasemia, además de anemia, trombocitopenia y un recuento elevado de blastos en sangre periférica. Las células leucémicas son más frecuentemente de tipo FAB L2 en los adultos que en los niños, en los cuales predomina el tipo L1. El diagnóstico de leucemia requiere la presencia de por lo menos un 30% de linfoblastos en la médula. Son datos de mal pronóstico un recuento elevado de leucocitos en el momento de la presentación, edad superior a 35 años, y la presencia de las translocaciones t(9;22), t(1;19) y t(4;11). La expresión de HOX11 identifica un subgrupo más favorable T-ALL.



TRATAMIENTO

El éxito del tratamiento requiere una fase de inducción intensiva, la profilaxis del SNC y una quimioterapia de mantenimiento que se prolonga aproximadamente durante 2 años. Resultan especialmente eficaces la vincristina, la L-asparaginasa, la citarabina, la daunorubicina y la prednisona. En la profilaxis del SNC resulta eficaz el metotrexato intratecal o sistémico en dosis elevadas. Se puede lograr una supervivencia a largo plazo en el 60-65% de los pacientes. El papel y el momento del trasplante de médula ósea en el tratamiento primario es objeto de controversia, pero hasta el 30% de los pacientes que han sufrido recidiva pueden curarse con un trasplante de rescate.

LEUCEMIA/LINFOMA DE BURKITT También más frecuente en los niños. Se asocia a translocaciones que afectan al gen *c-myc* situado en el cromosoma 8 que se reordena con los genes de la cadena pesada o ligera de la inmunoglobulina. Los pacientes presentan con frecuencia enfermedad diseminada con grandes masas abdominales, hepatomegalia y adenopatía. Cuando predomina un cuadro leucémico, se clasifica como FAB L3.

Rx TRATAMIENTO

La resección de las grandes masas abdominales mejora el resultado terapéutico. Resultan activos los protocolos agresivos de leucemia que incluyen vin-cristina, ciclofosfamida, 6-mercaptopurina, doxorubicina y prednisona. CO-DOX-M y BFM son los regímenes más activos. Se puede lograr la curación en el 50-60 %. No está clara la necesidad del tratamiento de mantenimiento. Es importante la profilaxis contra el síndrome de lisis tumoral (cap. 27).

LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DEL ADULTO (ATL) Es muy rara, y sólo una pequeña fracción de las personas infectadas por HTLV-I desarrolla la enfermedad. Algunos pacientes infectados por HTLV-I presentan paraplejia espástica por afectación de la médula espinal sin desarrollar cáncer. El síndrome clínico característico de la ATL comprende un recuento leucocitario elevado sin anemia o trombocitopenia grave, infiltración cutánea, hepatomegalia, infiltrados pulmonares, afectación meníngea e infecciones oportunistas. Las células tumorales son células T CD4+ con núcleos en forma de pazuña hendida. En casi todos los pacientes existe hipercalcemia y está relacionada con citocinas producidas por las células tumorales.

Rx TRATAMIENTO

El tratamiento agresivo se acompaña de una grave toxicidad relacionada con la inmunodeficiencia de base. Los glucocorticoides alivian la hipercalcemia. El tumor responde a la terapia, pero las respuestas son en general de corta duración. En algunos pacientes pueden tener un efecto paliativo la zidovudina y el interferón.

TRASTORNOS DE LAS CÉLULAS PLASMÁTICAS

El sello característico de los trastornos de las células plasmáticas es la producción de moléculas o fragmentos de inmunoglobulina por células plasmáticas anormales. La molécula de inmunoglobulina intacta, o la cadena pesada o ligera producida por el clon de células plasmáticas anormal, es detectable en el suero, la orina, o ambas, y se denomina componente M (por monoclonal). La cantidad de componente M en un determinado paciente refleja la carga tumoral en dicho paciente. En algunos casos, el único producto tumoral detectable es la presencia de una cadena ligera clonal en la orina (proteína de Bence Jones). Los componentes M pueden verse en pacientes con otros tumores linfoides, en cánceres no linfoides, y en situaciones no cancerosas como son la cirrosis, la sarcoidosis, la parasitosis y las enfermedades autoinmunitarias.

MIELOMA MÚLTIPLE Una proliferación maligna de células plasmáticas en la médula ósea (y no en los ganglios linfáticos). Se diagnostican cada año unos 14 000 casos nuevos. Las manifestaciones patológicas son consecuencia de la expansión tumoral, de las acciones locales y a distancia de productos generados por el tumor, y de la respuesta del huésped al tumor. Aproximadamente el 70 % de los pacientes sufre dolor óseo, que suele afectar a la espalda y las costillas, desencadenado por el movimiento. Las lesiones óseas son múltiples, líticas y rara vez acompañadas de una respuesta osteoblástica. Por lo tanto, las

gammagrafías óseas resultan menos útiles que las radiografías. La producción de citocinas activadoras de los osteoclastos por las células tumorales determina una sustancial movilización del calcio, hipercalcemia y síntoma s relacionados con la misma. La disminución de la síntesis y el aumento del catabolismo de las inmunoglobulinas normales produce hipogammaglobulinemia, y un producto tumoral mal definido inhibe la migración de los granulocitos. Estas alteraciones crean una susceptibilidad a las infecciones bacterianas, en especial por el neumococo, por *Klebsiella pneumoniae* y por *Staphylococcus aureus*, que afectan al pulmón, y por *Escherichia coli* y otros patógenos gramnegativos en las vías urinarias. Por lo menos el 75 % de los pacientes sufre infecciones en algún momento de su evolución. La insuficiencia renal puede afectar al 25 % de los pacientes; su patogenia es multifactorial: hipercalcemia, infección, efectos tóxicos de las cadenas ligeras, nefropatía por uratos, deshidratación. Pueden producirse síntomas neurológicos como consecuencia de la hiperviscosidad, las crioglobulinas, y rara vez por el depósito de amiloide en los nervios. Existe anemia en el 80 %, y está relacionada con mielofíasis e inhibición de la eritropoyesis por productos tumorales. Las alteraciones de la coagulación pueden producir hemorragia.

Diagnóstico La tríada clásica se compone de plasmacitosis medular >10 %, lesiones osteolíticas y la presencia del componente M en suero u orina. Mucho más frecuente que el mieloma es la gammapatía monoclonal de significado incierto, que afecta en torno a un 6 % de las personas mayores de 70 años y, en general, se asocia con un nivel del componente M <20 g/L, β_2 -microglobulina descendida en suero, células plasmáticas en médula ósea <10 % y ausencia de lesiones óseas. El riesgo de progresión de la gammapatía monoclonal a mieloma a lo largo de la vida es de un 25 %.

Estadificación El estadio de la enfermedad influye en la supervivencia (cuadro 70-4).



TRATAMIENTO

Aproximadamente el 10 % de los pacientes presenta una enfermedad muy lentamente progresiva y no requiere tratamiento hasta que los niveles de paraproteína se elevan por encima de 50 g/L o aparece enfermedad ósea progresiva. Los pacientes con plasmocitoma solitario y con plasmocitoma extramedular suelen curarse con radioterapia localizada. El tratamiento de soporte comprende: combatir precozmente las infecciones; controlar la hipercalcemia con glucocorticoides, hidratación y diuréticos; administrar crónicamente bifosfonatos con el fin de antagonizar la destrucción del esqueleto; y la profilaxis de la nefropatía por uratos y la deshidratación. El tratamiento antitumoral suele ser paliativo. El tratamiento inicial suele tener varios abordajes: talidomida, 400 mg/día PO, más dexametasona, 40 mg/día los días 1-4 de cada mes, con o sin quimioterapia como doxorubicina en liposomas, 8 mg/m² de melfalán por vía oral durante 4-7 días cada 4-6 semanas más prednisona. Aproximadamente el 60 % de los pacientes experimenta una mejoría sintomática importante más una disminución del 75 % del componente M. En pacientes de menos de 65 años de edad, un enfoque experimental que emplea pulsos secuenciales con dosis elevadas de melfalán más dos trasplantes sucesivos de células madre autólogas han logrado respuestas completas en aproximadamente el 50 % de los pacientes. Es necesario un seguimiento a largo plazo para comprobar si se incrementa la supervivencia. Los pacientes tratados de forma paliativa tienen en general una evolución crónica durante 2-5 años, seguida de una aceleración que se caracteriza por la infiltración de los órganos por células de mieloma y el fracaso medular. Son nuevos abordajes al tratamiento de respuesta bortezomib, 1.3 mg/m² los días 1, 4, 8 y 11, cada 3 semanas, generalmente junto con dexametasona, vincristina y/o doxorubicina en liposomas.

Cuadro 70-4**Sistema de clasificación de estadios en el mieloma**

Estadio	Criterios	Carga tumoral estimada ($\times 10^{12}$ células/m ²)
I	Todos los siguientes: 1. Hemoglobina >100 g/L (>10 g/dL) 2. Calcio sérico <3 mmol/L 3. Radiología ósea normal, o bien lesión solitaria 4. Escasa producción de componente M: a. Nivel de IgG <50 g/L (<5 g/dL) b. Nivel de IgA <30 g/L (<3 g/dL) c. Cadenas ligeras en orina <4 g/24 horas	<0.6 (baja)
II	El paciente no cumple los criterios del estadio I ni del III	0.6-1.20 (intermedia)
III	Uno o más de los siguientes: 1. Hemoglobina <85 g/L (<8.5 g/dL) 2. Calcio sérico >3 mmol/L (<12 mg/dL) 3. Lesiones óseas líticas avanzadas 4. Producción elevada de componente M: a. Nivel de IgG >70 g/L (>7 g/dL) b. Nivel de IgA >50 g/L (>5 g/dL) c. Cadenas ligeras en orina >12 g/24 horas	>1.20 (elevada)

SUBCLASIFICACIÓN BASADA EN LOS NIVELES SÉRICOS DE CREATININA

Nivel	Estadio	Supervivencia media, en meses
A <177 $\mu\text{mol/L}$ ($\leq 2 \text{ mg/dL}$)	IA	61
B >177 $\mu\text{mol/L}$ ($>2 \text{ mg/dL}$)	IIA, B	55
	IIIA 30	
	IIIB 15	

ESTADIFICACIÓN BASADA EN LOS NIVELES SÉRICOS DE β_2 -MICROGLOBULINA

Nivel	Estadio	Supervivencia media, en meses
<0.004 g/L ($\leq 4 \mu\text{g/mL}$) I		43
>0.004 g/L ($>4 \mu\text{g/mL}$) II		12

ENFERMEDAD DE HODGKIN Se diagnostican aproximadamente 8000 nuevos casos cada año. La enfermedad de Hodgkin (HD) es un tumor de las células de Reed-Sternberg, células aneuploides que suelen expresar CD30 y CD15 pero que también pueden expresar otros marcadores de células B o T. La mayoría de los tumores derivan de células B porque presentan reordenamientos de los genes de inmunoglobulina, pero algunos tienen fenotipo de células T. La mayoría de las células de una adenopatía son células linfoides, plasmáticas, monocitos y eosinófilos normales. Se desconoce la etiología, pero la incidencia en gemelos idénticos es 99 veces superior a la concordancia esperada, lo que sugiere la existencia de una susceptibilidad genética. Los subtipos histológicos se distribuyen de la siguiente forma: 75 % esclerosis nodular, 20 % celularidad mixta, y predominio linfocítico y depleción linfocítica aproximadamente 5 % cada uno.

Manifestaciones clínicas Habitualmente se presenta como adenopatía asintomática o adenopatía asociada a fiebre, sudor nocturno, pérdida de peso y

en ocasiones prurito. La adenopatía mediastínica (frecuente en la HD de tipo esclerótico nodular) puede producir tos. La diseminación de la enfermedad tiende a ser a grupos ganglionares contiguos. La obstrucción de la vena cava superior o la compresión medular pueden ser la manifestación de presentación. Es rara la afectación de la médula ósea y el hígado.

Diagnóstico diferencial

- Infección: mononucleosis, síndromes virales, toxoplasma, histoplasma, primoinfección tuberculosa.
- Otros tumores malignos: en especial cánceres de cabeza y cuello.
- Sarcoidosis: adenopatía hilar y mediastínica.

Anomalías inmunológicas y hematológicas

- Defectos de la inmunidad celular (persisten incluso después de haber tratado con éxito el linfoma); anergia cutánea; disminución de la producción de anticuerpos contra antígenos capsulares de *Haemophilus* y neumococo.
- Anemia; velocidad de sedimentación elevada; reacción leucemoide; eosinofilia; linfocitopenia; fibrosis y granulomas en la médula ósea.

Clasificación en estadios En el cuadro 70-5 se muestra la clasificación en estadios de Ann Arbor. La estadificación de la enfermedad se realiza mediante exploración física, radiografía de tórax, CT toracoabdominal, biopsia de médula ósea; ecografías; infografía. Se debería emplear la laparotomía de estadificación, en especial para valorar el bazo, si un paciente está en un estadio temprano y se contempla el tratamiento radioterápico. La estadificación anatomopatológica no es necesaria si el paciente está recibiendo quimioterapia.



TRATAMIENTO

Aproximadamente el 85 % de los pacientes puede curarse. El tratamiento debe ser llevado a cabo por médicos experimentados en centros con los medios adecuados. Los pacientes en estadio I y II documentados por laparotomía negativa se tratan con radioterapia ganglionar subtotal; en estadio III o IV reciben 6 ciclos de poliquimioterapia, habitualmente ABVD, o tratamiento híbrido MOPP-ABV, o bien tratamiento alternante MOPP/ABVD. Los pacientes en cualquier estadio con gran masa mediastínica ($>1/3$ del diámetro torácico máximo) deben recibir tratamiento combinado con MOPP/ABVD o el híbrido MOPP-ABV, seguido de radioterapia en el campo del manto (la radioterapia más el ABVD resulta excesivamente tóxica sobre el pulmón). Aproximadamente dos tercios de los pacientes que no se curan con la radioterapia inicial se recuperan mediante la poliquimioterapia de rescate. En torno a la mitad (o más) de los pacientes que no se curan con su protocolo inicial de quimioterapia

Cuadro 70-5

Sistema de determinación de estadios de Ann Arbor

Estadio I	Afectación de una única región ganglionar o de una única localización extralinfática
Estadio II	Afectación de dos o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma. También puede incluir la afectación localizada de una localización extralinfática (estadio IIE)
Estadio III	Afectación de regiones ganglionares a ambos lados de la diafragma; puede incluir el bazo
Estadio IV	Afectación diseminada de uno o más órganos extralinfáticos con o sin afectación ganglionar

pia puede salvarse mediante terapia con dosis elevadas y autotransplante de células madre.

Con el seguimiento a largo plazo, se ha comprobado que mueren más pacientes por toxicidades tardías relacionadas con la radioterapia (infarto de miocardio, cánceres secundarios) que de HD. Podría evitarse la exposición a la radiación usando poliquimioterapia en la enfermedad en estado precoz así como en la avanzada.

Para más detalles, véase Armitage JO, Longo, DL: Neoplasias malignas de las células linfoides, cap. 97; y Longo DL, Anderson KC: Trastornos de las células plasmáticas, cap. 98, en Harrison PMI 16.^a

71

CÁNCER DE PIEL

MELANOMA MALIGNO

La enfermedad cutánea maligna más peligrosa; elevado potencial metastásico; pronóstico malo si existe diseminación metastásica.

INCIDENCIA En 2004 se diagnosticó melanoma en 55 100 personas en los Estados Unidos, con 7910 muertes.

FACTORES PREDISPONENTES Piel clara, exposición al sol, antecedentes familiares de melanoma, síndrome del nevo displásico (trastorno autosómico dominante con múltiples nevos de aspecto característico y melanoma cutáneo, puede asociarse a una delección de 9p) y presencia de un nevo congénito gigante. Baja incidencia en personas de raza negra.

PREVENCIÓN El riesgo disminuye al disminuir la exposición al sol. No se ha demostrado la eficacia de los protectores solares.

TIPOS

1. *Melanoma de extensión superficial*: el más frecuente; comienza con una fase de crecimiento radial inicial antes de la invasión.

2. *Melanoma del lentigo maligno*: fase de crecimiento radial muy prolongada antes de la invasión; el lentigo maligno (peca melanótica de Hutchinson) es la lesión precursora, casi siempre en personas ancianas y en zonas expuestas al sol (sobre todo, la cara).

3. *Lentiginoso acro*: la forma más frecuente en las personas de piel oscura; aparece en palmas y plantas, superficies mucosas, lechos ungueales y uniones mucocutáneas; similar al melanoma del lentigo maligno, pero con una conducta biológica más agresiva.

4. *Nodular*: en general mal pronóstico debido a su crecimiento invasor desde el principio.

ASPECTO CLÍNICO Generalmente pigmentado (rara vez amelanótico); el color de las lesiones es variable, pero son frecuentes el rojo, el blanco, el azul o mezclas de ellos, además de marrón, negro o ambos. Se debe sospechar ante

una lesión cutánea pigmentada de >6 mm de diámetro, asimétrica, con la superficie o los bordes irregulares, o que presenta variaciones del color.

PRONÓSTICO Mejor en las lesiones de poco espesor sin signos de diseminación metastásica; a mayor espesor, o si hay signos de metástasis, el pronóstico empeora. Los estadios I y II (tumor primario sin diseminación) tienen una supervivencia del 85 % a los 5 años. El estadio III (ganglios regionales palpables con invasión tumoral) tiene una supervivencia del 50% a los 5 años, cuando sólo está afectado un ganglio, y del 15 a 20 % si están infiltrados 4 ó más. La supervivencia del estadio IV (enfermedad diseminada) es <5 % a los 5 años.



TRATAMIENTO

El diagnóstico precoz y la extirpación local constituyen el mejor tratamiento; son tan eficaces unos márgenes de 1 a 2 cm como los de 4 a 5 cm , y no suelen precisar injerto de piel. La linfadenectomía programada no mejora la supervivencia global comparada con la cirugía diferida hasta que se produce la recidiva clínica. Los pacientes en estadio II pueden tener una mayor supervivencia libre de enfermedad con tratamiento adyuvante con interferón- α , 3 millones de unidades 3 veces por semana durante 12 a 18 meses; no se ha demostrado una mejoría de la supervivencia global. La supervivencia de los pacientes en estadio III mejora si reciben tratamiento adyuvante con interferón a 20 millones de unidades por vía intravenosa diarias \times 5 durante 4 semanas, después 10 millones de unidades SC tres veces a la semana durante 11 meses. Un segundo estudio no confirmó este resultado. La enfermedad metastásica puede tratarse con quimioterapia o inmunoterapia. La dacarbazina (250 mg/m² IV diarios \times 5 cada 3 semanas) más tamoxifeno (20 mg/m² diarios, por vía oral) pueden inducir respuestas parciales en 1/3 de los pacientes. El IFN y la interleucina 2 (IL-2) en las dosis máximas toleradas inducen respuestas parciales en el 15 % de los pacientes. Con IL-2 se pueden obtener remisiones prolongadas en casos raros. Ningún tratamiento es curativo en la enfermedad diseminada.

CARCINOMA BASOCELULAR (BCC)

La forma más común de cáncer de piel; casi siempre en la piel expuesta al sol, especialmente en la cara.

FACTORES PREDISPONENTES Piel clara, exposición crónica a UV, exposición a arsénico inorgánico (p. ej., solución de Fowler o insecticidas tales como el verde París) o exposición a radiaciones ionizantes.

PREVENCIÓN Evitando la exposición al sol y empleando filtros solares disminuye el riesgo.

TIPOS Cinco tipos generales: nodoulcerativo (el más frecuente), superficial (simula un ecema), pigmentado (puede confundirse con un melanoma), morfeaforme (lesión tipo placa con telangiectasia; junto con el queratósico, es el más agresivo), queratósico (carcinoma basoepidermoide).

ASPECTO CLÍNICO Clásicamente es una pápula perlada, translúcida y lisa, con bordes en rodete y telangiectasia superficial.



TRATAMIENTO

Extirpación local con electrodesecación y curetaje, extirpación, criocirugía o radioterapia; son raras las metástasis, aunque puede haber diseminación local. Es excepcional que un carcinoma basocelular cause la muerte.

CARCINOMA EPIDERMOIDE (SCC)

Menos frecuente que el basocelular, pero es más probable que metastatice.

FACTORES PREDISPONENTES Tez clara, exposición crónica a UV, antecedente de quemadura u otra cicatriz (carcinoma cicatricial), exposición a arsénico inorgánico o a radiaciones ionizantes. La queratosis actínica es una lesión premaligna.

TIPOS Lo más frecuente es que se presente como un nódulo ulcerado o una erosión superficial de la piel. Son variantes del mismo:

1. *Enfermedad de Bowen*: mácula o placa eritematosa, a menudo con escama; no invasora; la afectación está limitada a la epidermis y a los anejos cutáneos (SCC *in situ*).

2. *Carcinoma cicatricial*: sugerido por un cambio brusco en una cicatriz previamente estable, en especial si aparecen ulceraciones o nódulos.

3. *Carcinoma verrucoso*: casi siempre en la superficie plantar del pie; baja malignidad, pero puede confundirse con una verruga vulgar.

ASPECTO CLÍNICO Pápula o nódulo hiperqueratósico, o erosión; el nódulo puede estar ulcerado.



TRATAMIENTO

La extirpación local y microcirugía de Moh son lo más frecuente; radioterapia en casos seleccionados. Las metástasis pueden tratarse con radioterapia o con tratamiento biológico combinado; 1 mg/d de ácido 13- *cis*-retinoico PO más 3 millones de unidades/d SC de IFN.

PRONÓSTICO Favorable si es secundario a exposición UV; menos favorable si está en zonas protegidas del sol o se asocia a radiaciones ionizantes.

PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE PIEL

La mayoría de los cánceres de piel están relacionados con la exposición al sol. Fomente que los pacientes eviten la exposición al sol y empleen filtros solares.

Para más detalles, véase Chiller KG y cols.: Cáncer de piel, cap. 73, en Harrison PMI 16.^a.

72

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Pueden surgir cánceres epiteliales a partir de las mucosas de la cabeza y el cuello, incluyendo los senos paranasales, la cavidad bucal, la nasofaringe, la orofaringe, la hipofaringe y la laringe. Estos tumores suelen ser de células escamosas. El cáncer de tiroides se trata en el capítulo 173.

Incidencia y epidemiología

Se diagnostican unos 40 000 casos cada año. La cavidad bucal, la orofaringe y la laringe son los lugares más frecuentes de los tumores primarios en los Esta-

dos Unidos; en el Lejano Oriente y en los países mediterráneos son más frecuentes los tumores primarios de la nasofaringe. El consumo de alcohol y de tabaco (incluso el masticado) son factores de riesgo.

Anatomía patológica

El cáncer nasofaríngeo del Lejano Oriente posee una histología característica, un carcinoma indiferenciado no queratinizante con linfocitos infiltrantes que se denomina *linfoepitelioma*, y una etiología peculiar, el virus de Epstein-Barr. Los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello pueden desarrollarse a partir de lesiones premalignas (eritroplasia, leucoplasia), y el grado histológico afecta al pronóstico. Los pacientes que han sobrevivido a un cáncer de cabeza y cuello frecuentemente desarrollan un cáncer secundario de cabeza y cuello, de pulmón o de esófago, lo que presumiblemente es el reflejo de la exposición de la mucosa aerodigestiva superior a estímulos carcinógenos similares.

Consideraciones genéticas

Se han encontrado delecciones y mutaciones cromosómicas en los cromosomas 3p, 9p, 17p, 11q y 13q; se han descrito mutaciones de p53. Puede haber expresión excesiva de la ciclina D1.

Presentación clínica

La mayoría aparecen en personas de más de 50 años de edad. Los síntomas varián con la localización primaria. Los tumores nasofaríngeos no suelen provocar síntomas hasta fases tardías de su evolución, y entonces causan otitis media serosa unilateral u obstrucción nasal o epistaxis. Los cánceres de la cavidad bucal se presentan en forma de úlceras que no se curan, en ocasiones dolorosas. Los tumores orofaríngeos también son de presentación tardía con dolor de garganta u otalgia. La ronquera puede ser un signo precoz de cáncer de laringe. En casos raros, los pacientes acuden con adenopatía cervical o supraclavicular indolora de dureza pétrea. La clasificación en estadios se basa en el tamaño del tumor primario y en la afectación de los ganglios linfáticos. Existe metástasis a distancia en menos del 10 % de los pacientes.



TRATAMIENTO

Son frecuentes tres tipos de enfermedad: localizada, local o regionalmente avanzada, y recurrente o metastásica. *El tumor localizado* se trata con intención curativa mediante cirugía o radioterapia. Se prefiere la radioterapia en el cáncer localizado de laringe con el fin de preservar la función del órgano; la cirugía se emplea más frecuentemente en las lesiones de la cavidad bucal. *El tumor localmente avanzado* es la presentación más frecuente. La norma es la cirugía seguida de radioterapia; sin embargo, la enfermedad responde a la quimioterapia, y el empleo de 3 ciclos de cisplatino (100 mg/m² IV el primer día) más 5-fluorouracilo [1000 (mg/m²)/d en infusión continua de 96 a 120 horas] antes de la radioterapia o administrando la misma dosis durante la radioterapia resulta tan eficaz (o más) como la cirugía más la radioterapia. Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello a menudo están desnutridos y con frecuencia presentan enfermedad intercurrente. La quimioterapia y radioterapia simultáneas tienen ventajas respecto a la supervivencia, pero la mucositis es peor. Los pacientes con *recidiva tumoral* o *metástasis* se tratan de forma paliativa con cisplatino más 5-fluorouracilo o paclitaxel (200-250 mg/m² con soporte de G-CSF). El resultado del tratamiento varía según la localización del tumor primario; en general, la supervivencia a los 5 años de los pacientes con tumor localizado se sitúa en torno al 75%, la de aquéllos con tumor localmente avanzado es del 35 % a los 5 años, y la de los portadores de metástasis del 15 % a los 5 años, aproximadamente.

Prevención

Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que quedan libres de enfermedad como consecuencia del tratamiento pueden beneficiarse de una terapia de quimioprevención con ácido *cis*-retinoico (1.5 mg/kg/d durante 3 meses seguidos de 0.5 mg/kg/d, por vía oral, durante 9 meses). Los resultados de los ensayos son variados. Sin embargo, la forma de intervención más importante es la de conseguir que los pacientes dejen de fumar, dado que en los que lo hacen es significativamente mayor la supervivencia a largo plazo.

Para más detalles, véase Vokes EE: Cáncer de cabeza y cuello, cap. 74, en Harrison PMI 16.^a.

73

CÁNCER DE PULMÓN

Incidencia

En 2004 se diagnosticó cáncer de pulmón aproximadamente en 93 000 varones y 80 600 mujeres en los Estados Unidos, el 86% de los cuales muere en el transcurso de los 5 años siguientes. El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer, y supone el 32 % de todas las muertes por cáncer en los varones y el 25 % en las mujeres. La máxima incidencia se da entre los 55 y los 65 años de edad. Su incidencia está disminuyendo en los hombres y aumentando en las mujeres.

Clasificación histológica

Cuatro tipos principales engloban el 88 % de los cánceres primarios de pulmón: epidermoide (escamoso), 29 %; adenocarcinoma (incluido el bronquiolalveolar), 32 %; de células grandes, 9 %; y microcítico o de células pequeñas (o de células en avena), 18 %. Las principales decisiones terapéuticas se basan en que el tumor esté clasificado histológicamente como microcítico o no microcítico. El cáncer microcítico suele estar ampliamente diseminado en el momento de la presentación, mientras que el no microcítico puede estar localizado. El epidermoide y el de células pequeñas se presentan típicamente como masas centrales, mientras que el adenocarcinoma y el de células grandes suelen presentarse como nódulos o masas periféricas. El epidermoide y el de células grandes se cavitan en el 20-30 % de los pacientes.

Etiología

La principal causa de cáncer de pulmón es el consumo de tabaco y especialmente fumar cigarrillos. Las células cancerosas pulmonares pueden tener 10 lesiones genéticas adquiridas o más, siendo las más frecuentes las mutaciones puntuales en los oncogenes *ras*; la amplificación, el reordenamiento o la activación de la transcripción de oncogenes de la familia *myc*; la expresión excesiva de *bcl-2*, *Her-2/neu* y telomerasa; y delecciones que afectan a los cromosomas 1p, 1q, 3p12-13, 3p14 (región del gen *FHIT*), 3p21, 3p24-25, 3q, 5q, 9p (inhibidores de cinasa dependientes de ciclina p16 y p15), 11p13, 11p15, 13q14 (gen *rb*), 16q y

17p13 (gen *p53*). Los sucesos más precoces son la pérdida de 3p y 9p, detectables incluso en el epitelio bronquial hiperplásico; las anomalías de *p53* y las mutaciones puntuales de *ras* suelen encontrarse sólo en los cánceres invasores.

Manifestaciones clínicas

Solamente un 5-15 % se detecta cuando todavía son asintomáticos. Los tumores endobronquiales centrales causan tos, hemoptisis, sibilancias, estridor, disnea y neumonitis. Las lesiones periféricas causan dolor, tos, disnea y síntomas de absceso pulmonar resultantes de la cavitación. La diseminación metastásica del cáncer pulmonar primario puede causar obstrucción traqueal, disfagia, ronquera y síndrome de Horner. Otros problemas de la diseminación regional son el síndrome de vena cava superior, los derrames pleurales y la insuficiencia respiratoria. La enfermedad metastásica extratorácica afecta al 50% de los pacientes que padecen cáncer epidermoide, al 80 % de los que padecen adenocarcinoma y cáncer de células grandes, y a más del 95 % de los afectados por carcinoma microcítico. Surgen problemas clínicos a consecuencia de metástasis cerebrales, fracturas patológicas, invasión hepática y compresión de la médula espinal. Los síndromes paraneoplásicos pueden ser un hallazgo de presentación del cáncer de pulmón o el primer signo de recidiva (cap. 80). En el 30 % de los casos existen síntomas generalizados, que consisten en pérdida de peso, anorexia y fiebre. Los síndromes endocrinos, presentes en el 12 % de los casos, consisten en hipercalcemia (epidermoide), síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (microcítico) y ginecomastia (células grandes). Los síndromes del tejido conjuntivo esquelético comprenden la acropquia en el 30 % (casi siempre en no microcítico) y la osteoartropatía pulmonar hipertrófica en el 1-10 % (casi siempre adenocarcinomas), con acropquia, dolor y tumefacción.

Clasificación en estadios (véase cuadro 73-1)

Se realiza en dos partes: 1) determinación de la localización (estadificación anatómica) y 2) valoración de la capacidad del paciente para soportar el tratamiento antitumoral (estadificación fisiológica). La clasificación en estadios de los tumores no microcíticos se realiza mediante el sistema internacional de estadificación TNM. Los factores T (tumor), N [afectación de ganglios (*node*) regionales] y M (presencia o ausencia de metástasis a distancia) se integran para definir los distintos estadios. La estadificación de los tumores microcíticos se realiza mediante un sistema de dos estadios: enfermedad de estadio limitado (confinada a un hemitórax y a los ganglios linfáticos regionales) y enfermedad extensa (afectación que rebasa aquélla). Los procedimientos de estadificación general comprenden una exploración otorrinolaringológica cuidadosa, Rx de tórax y CT torácica, CT y PET. La CT puede sugerir afectación de los ganglios linfáticos mediastínicos y extensión pleural en el cáncer de pulmón no microcítico, pero la evaluación definitiva de la diseminación mediastínica requiere un examen histológico. En los pacientes asintomáticos no se realizan gammagrafías de forma sistemática. En presencia de una lesión de masa en la Rx de tórax y sin contraindicaciones claras para el tratamiento quirúrgico curativo, debe investigarse el mediastino. Las principales contraindicaciones de la cirugía curativa son las metástasis extratorácicas, el síndrome de vena cava superior, la parálisis de cuerda vocal y del nervio frénico, los derrames pleurales malignos, la metástasis al pulmón contralateral y el diagnóstico histológico de cáncer de células pequeñas.



TRATAMIENTO

Véase el cuadro 73-2.

1. Cirugía en los pacientes con enfermedad localizada y cáncer no microcítico; no obstante, la mayor parte de los pacientes en los que se practican re-

Cuadro 73-1**Sistema internacional de estadificación TNM en el cáncer pulmonar**

Estadio	Descriptores TNM	Tasa de supervivencia a los 5 años, %	
		Estadio clínico	Estadio quirúrgico-anatomopatológico
IA	T1 N0 M0	61	67
IB	T2 N0 M0	38	57
IIA	T1 N1 M0	34	55
IIB	T2 N1 M0	24	39
IIB	T3 N0 M0	22	38
IIIA	T3 N1 M0	9	25
	T1-2-3 N2 M0	13	23
IIIB	T4 N0-1-2 M0	7	<5
	T1-2-3-4 N3 M0	3	<3
IV	Cualquier T, cualquier N M1	1	<1

DESCRITOR DE ESTADO DEL TUMOR (T)

T0	Sin evidencia de tumor primario
TX	No es posible evaluar el tumor primario o bien el tumor se denuestra por la presencia de células malignas en el esputo o en el lavado bronquial, pero no se visualiza mediante técnicas de imageno broncoscopia
TIS	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor <3 cm en su dimensión máxima, rodeado por tejido pulmonar o por pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de infiltración más proximal que un bronquio lobar (es decir, no afecta a un bronquio principal)
T2	Tumor con cualquiera de los siguientes: >3 cm de dimensión máxima; afecta a un bronquio principal, ≥2 cm distal a la carina; infiltró la pleura visceral; asociado a atelectasias o a neumonitis obstructiva con extensión hasta el hilio, pero sin afectar a todo el pulmón
T3	Tumor de cualquier tamaño que infiltra directamente cualquiera de los siguientes: pared torácica (incluyendo los tumores del surco o superior), diafragma, pleura y mediastino, pericardio parietal; o bien tumor en el bronquio principal <2 cm distal a la carina pero sin afectación de ésta; o bien atelectasias o neumonitis obstructiva con afectación de todo el pulmón
T4	Tumor de cualquier tamaño que infiltra cualquiera de los siguientes: mediastino, corazón, vasos de gran calibre, tráquea, esófago, ariero vertebral, carina; o bien, tumor con derrame pleural o periártico maligno ^a , o con nódulos tumorales satélite en el lóbulo pulmonar ipsilateral respecto al lóbulo en el que se localiza el tumor primario.

(Continúa)

secciones supuestamente «curativas» al principio sucumben finalmente por enfermedad metastásica. Es controvertido el papel que desempeñala quimioterapia adyuvante en los pacientes con resección total. Cisplatino (cuatro ciclos de 100 mg/m²) más un segundo agente activo (vinblastina, vinorelbina, vindesina) puede incrementar ligeramente la supervivencia.

2. Nódulo pulmonar solitario: factores a favor de la resección son el consumo de cigarrillos, edad ≥35, lesión relativamente grande (>2 cm), ausen-

Cuadro 73-1 (Continuación)**Sistema internacional de estadificación TNM en el cáncer pulmonar****DESCRIPCIÓN DE AFECTACIÓN DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS (N)**

NX	No es posible valorar los ganglios linfáticos regionales
N0	Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos peribronquiales ipsilaterales, en los ganglios hilares ipsilaterales o en ambos; afectación de los ganglios linfáticos intrapulmonares por extensión directa del tumor primario
N2	Metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos o subcarínicos ipsilaterales
N3	Metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hilares contralaterales, del escaleno ipsilaterales o contralaterales, o supraclaviculares

DESCRIPCIÓN DE LAS METÁSTASIS (M)

MX	No es posible determinar la presencia de metástasis
M0	Ausencia de metástasis
M1	Presencia de metástasis ^b

^a La mayor parte de los derrames pleurales asociados a cáncer pulmonar se debe al tumor. Sin embargo, en algunos pocos pacientes con múltiples estudios citopatológicos negativos y un derrame pleural o pericárdico no hemático y no exudativo en los que el juicio clínico indica no está relacionada con el tumor, el derrame puede ser excluido como elemento para la estadificación y el paciente debe ser considerado en un estadio T1, T2 o T3.

^b Los nódulos tumorales pulmonares metastásicos separados en el bulbo tumoral ipsilateral en el que no se localiza el tumor primario se clasifican como M1.

Fuente: Adaptado de CF Mountain: Chest 111:1710, 1997, con permiso.

Cuadro 73-2**Resumen del abordaje terapéutico en los pacientes con cáncer de pulmón****CÁNCER PULMONAR NO MICROCÍTICO****Estadios IA, IB, IIA, IIB y algunos IIIA:**

Resección quirúrgica en los estadios IA, IB, IIA y IIB

Resección quirúrgica con disección completa de los ganglios mediastínicos y con consideración de la quimioterapia neoadyuvante en la enfermedad en estadio IIIA con «afectación N2 mínima» (descubierta en la toracotomía o en la mediastinoscopia)

Radioterapia postoperatoria en los pacientes con enfermedad N2 si no se ha administrado quimioterapia neoadyuvante

Comentar con cada paciente individual los riesgos y efectos beneficiosos de la quimioterapia adyuvante

La radioterapia tiene potencial curativo en los pacientes «no operables»

Estadio IIIA con tipos seleccionados de tumores T3:

Tumores con infiltración de la pared torácica (T3): resección en bloque del tumor con la pared torácica afectada y con consideración de la radioterapia postoperatoria

Tumores del surco superior (de Pancoast) (T3): radioterapia preoperatoria (30-45 Gy) seguida de la resección en bloque del pulmón y la pared torácica afectados, con consideración de la radioterapia postoperatoria o de la brachiterapia intraoperatoria

(Continúa)

Cuadro 73-2 (Continuación)**Resumen del abordaje terapéutico en los pacientes con cáncer de pulmón**

- Afectación de la vía respiratoria proximal (<2 cm de la carina) sin ganglios linfáticos mediastínicos: resección si fuera posible con preservación de la parte distal del pulmón normal, o neumonectomía
- Enfermedad en estadios IIIA «enfermedad N2 avanzada, voluminosa y clínicamente evidente» (descubierta antes de la intervención) y IIIB que pueden ser incluidas en un protocolo de radioterapia tolerable:
- Radioterapia y quimioterapia con potencial curativo si la capacidad funcional y la situación médica general del paciente son razonables; en los demás casos, sólo radioterapia
- Considerar la quimioterapia neoadyuvante y la resección quirúrgica en la enfermedad IIIA con afectación N2 avanzada
- Enfermedad en estadio IIIB con infiltración de la carina (T4) **pro** sin afectación N2:
- Considerar la neumonectomía con resección traqueal, con reanastomosis directa al bronquio principal contralateral
- Enfermedad en estadio IV y en estadio IIIB avanzado:
- Radioterapia en las zonas locales sintomáticas
 - Quimioterapia en los pacientes con capacidad ambulatoria
 - Sonda de drenaje torácico en los derrames pleurales malignos de gran volumen
 - Considerar la resección del tumor primario y de la metástasis en pacientes con metástasis cerebral o suprarrenal única

CÁNCER PULMONAR MICROCÍTICO

- Estadio limitado (buena capacidad funcional): quimioterapia de combinación y radioterapia torácica
- Estadio diseminado (buena capacidad funcional): quimioterapia de combinación
- Pacientes con respuesta tumoral completa (todos los estadios): considerar la radioterapia craneal profiláctica
- Pacientes con mala capacidad funcional (todos los estadios):
- Quimioterapia de combinación con modificación de la dosis
 - Radioterapia paliativa

CARCINOMA BRONQUIOALVEOLAR (MUTACIONES DEL RECEPTOR DE EGF)

Gefitinib, un inhibidor de la actividad cinasa del receptor de EGF

TODOS LOS PACIENTES

- Radioterapia en las metástasis cerebrales, en los cuadros de compresión de la médula espinal, en las lesiones óseas líticas en huesos que soportan carga, en las lesiones locales sintomáticas (parálisis nerviosas, obstrucción de la vía respiratoria, hemoptisis, obstrucción venosa intratorácica importante, tanto en el cáncer pulmonar no microcítico como en el cáncer pulmonar microcítico que no responde a la quimioterapia)
- Diagnóstico y tratamiento adecuados de otros problemas médicos, y medidas de soporte durante la quimioterapia
- Consejos para dejar de fumar
- Recomendación de la participación en un ensayo clínico, si se cumplen las condiciones

cia de calcificación, síntomas torácicos y crecimiento de la lesión en comparación con una Rx de tórax antigua. Véase la figura 73-1.

3. En el cáncer no microcítico en estadio II no resecable, la radioterapia torácica combinada con quimioterapia basada en el cisplatino disminuye la mortalidad un 25 % en el primer año.

4. En el cáncer no microcítico irresecable, con metástasis o en pacientes que rechazan la cirugía: valorar la posibilidad de radioterapia si se añade quimioterapia basada en el cisplatino se puede disminuir el riesgo de muerte a los 2 años en un 13 % y mejorar la calidad de vida.

5. Cáncer de células pequeñas: la quimioterapia combinada es la forma estándar de tratamiento; la respuesta tras 6-12 semanas predice la supervivencia a medio y largo plazo.

6. La adición de radioterapia a la quimioterapia en el cáncer microcítico pulmonar localizado puede aumentar la supervivencia a los 5 años del 11 al 20 %.

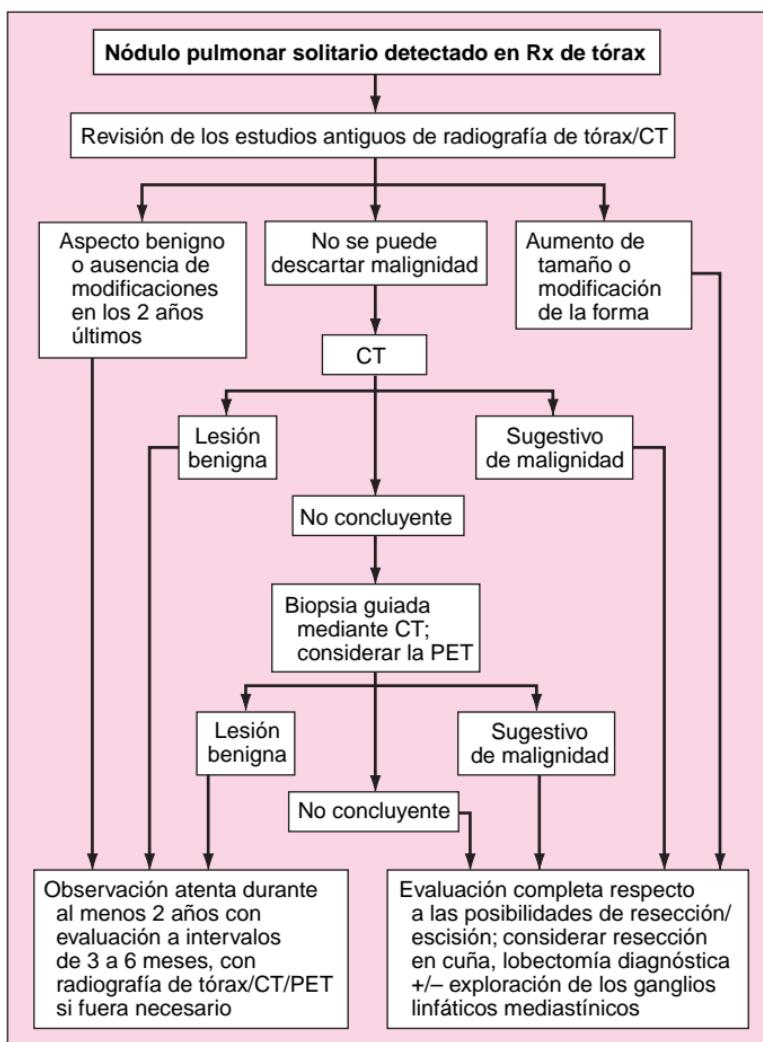


FIGURA 73-1 Algoritmo para la evaluación de un nódulo pulmonar solitario. CT, tomografía computarizada; PET, tomografía con emisión de positrones; Rx, radiografía.)

7. La radioterapia craneal profiláctica mejora otro 5 % la supervivencia del carcinoma microcítico pulmonar localizado.
8. Obliteración con láser del tumor mediante broncoscopia en presencia de obstrucción bronquial.
9. Radioterapia en las metástasis cerebrales, compresión de la médula espinal, masas sintomáticas, lesiones óseas.
10. Fomentar el abandono del tabaco.
11. Los pacientes con carcinoma bronquioloalveolar (3 % de todos los pacientes con cáncer de pulmón) muestran a menudo mutaciones de receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF). Estos pacientes responden frecuentemente a gefitinib, un inhibidor del receptor de EGF.

Pronóstico

En el momento del diagnóstico, tan sólo un 20 % de los pacientes padece una enfermedad localizada. La supervivencia global a los 5 años es del 30 % en varones y del 50 % en mujeres cuando la enfermedad está localizada y del 5 % en pacientes con enfermedad avanzada.

Para más detalles, véase Minna JD: Neoplasias de pulmón, cap. 75, en Harrison PMI 16.^a

74

CÁNCER DE MAMA

Incidencia y epidemiología

Es el tumor más frecuente en la mujer; cada año se diagnostican 216 000 mujeres en los Estados Unidos, y 40 000 mueren anualmente de cáncer de mama. También los varones sufren cáncer de mama en una relación mujeres/varones de 150:1. El cáncer de mama es hormonodependiente. El riesgo es significativamente menor en mujeres con menarquia tardía, menopausia precoz, y en aquellas que a los 18 años ya han tenido su primer embarazo a término. La mujer norteamericana media tiene un riesgo de 1 entre 9 de desarrollar cáncer de mama a lo largo de su vida. El papel de la grasa en la dieta como factor de riesgo es objeto de controversia. El riesgo de los anticonceptivos orales, si es que lo hay, es escaso y disminuyen el riesgo de cáncer endometrial y ovárico. La interrupción voluntaria del embarazo no incrementa el riesgo. El tratamiento de sustitución con estrógenos puede incrementar ligeramente el riesgo, pero parece que los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre la calidad de vida, la densidad mineral ósea y la disminución de cáncer colorrectal parecen ser superados en cierta medida por el incremento en la mortalidad cardiovascular y en la incidencia de enfermedad trombótica. Las mujeres que han recibido radioterapia terapéutica antes de los 30 años tienen un riesgo incrementado. Cuando una hermana y la madre han sufrido la enfermedad, aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama.

Genética

Quizá entre el 8 y el 10 % de los casos de cáncer de mama son familiares. Las mutaciones de *BRCA-1* suponen en torno al 5 % de los casos. El *BRCA-1* está si-

tuado en el mapa genético en el cromosoma 17q21 y parece participar en la reparación del DNA ligada a la transcripción. Las mujeres de origen judío asquenazí presentan una probabilidad del 1 % de ser portadoras de una mutación común (deleción de adenina y guanina en la posición 185). El síndrome *BRCA-1* incluye un aumento del riesgo de padecer cáncer de ovario en las mujeres y de cáncer de próstata en los varones. El *BRCA-2*, situado en el cromosoma 11, puede ser responsable del 2-3 % de los casos de cáncer de mama. Las mutaciones se acompañan de un incremento del riesgo de cáncer de mama en ambos sexos. Las mutaciones de p53 en la línea germinal (síndrome de Li-Fraumeni) son muy raras, pero en estas familias se producen cánceres de mama, sarcomas y otros tumores malignos. Las mutaciones en *CHK2* parecen explicar algunas formas familiares de cáncer de mama. Los cánceres de mama esporádicos presentan numerosas alteraciones genéticas, entre ellas la expresión excesiva de *HER-2/neu* en el 25 % de los casos, mutaciones de p53 en el 40 % de los casos, y la pérdida del carácter heterocigoto en otros loci.

Diagnóstico

El cáncer de mama suele diagnosticarse por biopsia de un nódulo detectado mediante mamografía o por palpación. Se debe aconsejar vivamente a las mujeres que exploren mensualmente sus mamas. En mujeres premenopáusicas, las masas dudosas o no sospechosas (pequeñas) deben ser reexploradas las 2-4 semanas (fig. 74-1). Una masa en una mujer premenopáusica que persiste a lo largo de todo su ciclo menstrual y cualquier masa en una mujer posmenopáusica de-

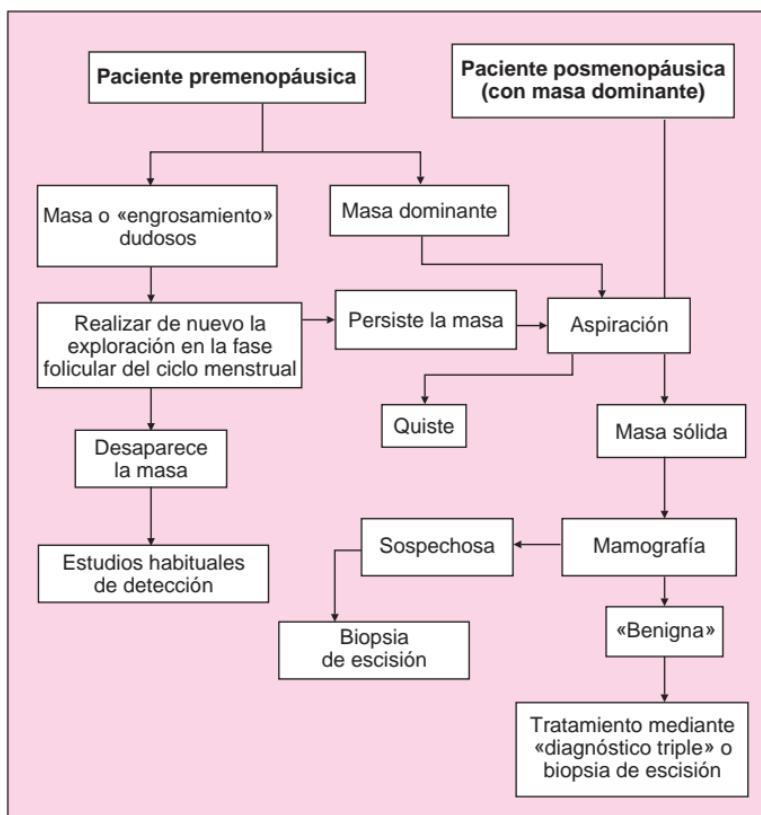


FIGURA 74-1 Estudio diagnóstico de una masa palpable en la mama.

ben ser sometidas a aspiración. Si la masa es un quiste lleno d líquido no hemorrágico que desaparece al aspirarla, se devuelve a la paciente las pruebas sistemáticas de detección. Si la aspiración del quiste deja una masa residual o se obtiene un líquido hemorrágico, se debe realizar una mamografía y una biopsia por escisión. Cuando la masa es sólida, la paciente debe ser sometida a mamografía y a biopsia por escisión. Se ha demostrado que las mamografías de detección realizadas cada 2 años comenzando a los 50 años de edad salvanvidas. La controversia existente respecto a las mamografías de detección comienza a los 40 años está relacionada con los siguientes hechos: 1) la enfermedad es mucho menos frecuente en el grupo de entre 40 y 49 años de edad; las pruebas de detección tienen menos éxito en problemas menos frecuentes; 2) el estudio diagnóstico de las alteraciones mamográficas en el grupo de entre 40 y 49 años de edad diagnostica cáncer con menos frecuencia; 3) aproximadamente el 35 % de las mujeres sometidas a mamografías sistemáticas de detección entre los 40 y los 49 años presenta en algún momento una anomalía que requiere un procedimiento diagnóstico (habitualmente una biopsia); sin embargo, en muy pocos casos se descubre cáncer. Sin embargo, muchos autores creen en el valor de la mamografía de detección comenzando a los 40 años de edad. Al cabo de 13 a 15 años de seguimiento, las mujeres que empiezan a someterse a mamografías de detección comenzando a la edad de 40 años tienen una pequeña ventaja en cuanto a la supervivencia. En las mujeres con cáncer de mama familiar son frecuentes los resultados falsamente negativos en la mamografía, por lo que la MRI es mejor como prueba de detección.

Clasificación en estadios

El estadio de la enfermedad determina el tratamiento y el pronóstico (véase cuadro 74-1). Salvo que la masa mamaria sea de gran tamaño o esté fijada a pared torácica, se realiza un estudio de la axila homolateral en el momento de la tumorectomía (véase más adelante). En las pacientes en un determinado estadio, las características individuales del tumor pueden influir sobre el pronóstico: la expresión de receptor de estrógenos lo mejora, mientras que una expresión excesiva de *HER-1/neu*, las mutaciones en p53, una fracción de crecimiento elevada y la aneuploidía lo empeoran. El cáncer de mama puede diseminarse a casi cualquier localización, pero es frecuente que lo haga al hueso, a los pulmones, el hígado, las partes blandas y el encéfalo.



TRATAMIENTO

La tasa de supervivencia a los 5 años según el estadio se presenta en el cuadro 74-2. El tratamiento varía en función del estadio.

El carcinoma ductal *in situ* es un tumor no invasor presente en los conductos mamarios. El tratamiento de elección es una extirpación amplia seguida de radiación de la mama. En un estudio, el tratamiento adyuvante con tamoxifeno redujo todavía más el riesgo de recidiva.

El cáncer de mama invasor se puede clasificar en operable, localmente avanzado y metastásico. En el cáncer operable, el resultado del tratamiento primario es igual con la mastectomía radical modificada o la tumorectomía seguida de radiación mamaria. El vaciamiento axilar se puede sustituir por la biopsia del ganglio centinela para evaluar la afectación ganglionar. El ganglio centinela se identifica inyectando un colorante en el lugar del tumor en el momento de la intervención; el primer ganglio en el que aparece el colorante es el ganglio centinela. Las mujeres con tumores <1 cm y ganglios axilares negativos no requieren tratamiento adicional aparte de la tumorectomía primaria y radiación mamaria. La quimioterapia combinada adyuvante durante 6 meses parece beneficiar a las mujeres premenopáusicas con ganglios linfáticos positivos, a mujeres pre y posmenopáusicas con ganglios linfáticos negativos pero con tumo-

Cuadro 74-1**Clasificación en estadios del cáncer de mama*****TUMOR PRIMARIO (T)**

T0	Ausencia de signos de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 2 cm
T1a	≤ 0.5 cm en su dimensión máxima
T1b	>0.5 cm y ≤ 1 cm en su dimensión máxima
T1c	>1 cm y ≤ 2 cm en su dimensión máxima
T2	Tumor >2 cm, pero ≤ 5 cm
T3	Tumor >5 cm
T4	Extensión a la pared torácica, inflamación
T4a	Extensión a la pared torácica
T4b	Edema (incluyendo la «piel de naranja») o ulceración de la piel de la mama, o bien nódulos cutáneos satélite en la misma mama
T4c	T4a y T4c
T4d	Carcinoma inflamatorio

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)

N0	Ausencia de tumor en ganglios regionales
N1	Metástasis a ganglios homolaterales, móviles
N2	Metástasis a ganglios homolaterales en conglomerado o fijos
N3	Metástasis a ganglios mamarios internos homolaterales

METÁSTASIS A DISTANCIA (M)

M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia (comprende la diseminación a ganglios supraclaviculares homolaterales)

AGRUPACIÓN DE ESTADIOS

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio 1	T1	N0	M0
Estadio IIA	T0 T1 N1 T2 N0	N1	M0 M0
Estadio IIB	T2 T3 N0	N1	M0 M0
Estadio IIIA	T0 T1 N2 T2 N2	N2	M0 M0
	T3 N1,	N2	M0
Estadio IIIB	T4 Cualquier T	Cualquier N N3	M0 M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	MI

* Modificada de la clasificación TNM propuesta por el American Joint Committee on Cancer (AJCC), 1992. Chicago, IL. Fuente original de este material AJCC Manual for Staging of Cancer, 4.ª edición, 1992, editado por Lippincott-Raven Publisher, PA.

res grandes o con datos de mal pronóstico, y a las mujeres posmenopáusicas con ganglios linfáticos positivos cuyos tumores no expresan receptores de estrógenos. Los tumores de >1 cm, con receptores de estrógenos, con o sin ganglios positivos se tratan con inhibidores de la aromatasa. La mayoría de las mujeres que iniciaron el tratamiento con tamoxifeno antes de la aprobación de los inhibidores de la aromatasa deben cambiar a uno de ellos a los 5 años de recibir tamoxifeno.

Cuadro 74-2**Supervivencia del cáncer de mama a los 5 años, según los estadios***

Estadio	Supervivencia a los 5 años (porcentaje de pacientes)
0	99
I	92
IIA	82
IIB	65
IIIA	47
IIIB	44
IV	14

* Modificado de los datos del National Cancer Institute —Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER).

La quimioterapia adyuvante se añade a la hormonoterapia en las mujeres con positividad para receptores estrogénicos y metástasis ganglionares, mientras que se utiliza sin hormonoterapia en las mujeres con negatividad para receptores estrogénicos y metástasis ganglionares, con independencia de si son pre o posmenopáusicas. Se han utilizado varios regímenes. El más efectivo parece ser el de cuatro ciclos de doxorrbucina, 60 mg/m², más ciclofosfamida, 600 mg/m², IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas, seguido de cuatro ciclos de paclitaxel, 175 mg/m², en infusión de 3 horas el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. Se está evaluando la actividad de otras combinaciones. En las mujeres premenopáusicas, la ablación ovárica [p. ej., con el inhibidor de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) goserelina] puede ser tan eficaz como la quimioterapia adyuvante.

Se administra tratamiento adyuvante con tamoxifeno (20 mg/día durante 5 años) o bien un inhibidor de la aromatasa (anastrazol, letrozol, exemestano) en las mujeres pre y posmenopáusicas con tumores que expresan receptores estrogénicos y con metástasis ganglionares o bien sin metástasis ganglionares pero con tumores de gran tamaño o características de mal pronóstico. El cáncer de mama recidiva en aproximadamente la mitad de las pacientes con enfermedad localizada. La terapia adyuvante con dosis altas y soporte de la médula ósea no parece ser útil ni siquiera en las mujeres con riesgo elevado de recidiva.

En las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado puede ser útil la quimioterapia de combinación neoadyuvante (p. ej., CAF: ciclofosfamida 500 mg/m², doxorrbucina 50 mg/m² y 5-fluorouracilo 500 mg/m², todos ellos por vía IV los días 1 y 8 de un ciclo mensual, durante 6 ciclos, seguido de cirugía y radioterapia sobre la mano).

El tratamiento de la enfermedad metastásica depende de las características de los receptores estrogénicos y del enfoque terapéutico. No hay ningún tratamiento que cure a las pacientes con enfermedad metastásica. En los ensayos clínicos aleatorizados no se ha demostrado que la administración del tratamiento con dosis elevadas y soporte con células progenitoras hematopoyéticas mejore la supervivencia. La supervivencia media es de aproximadamente 16 meses con el tratamiento convencional: tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa en los tumores con positividad para receptores estrogénicos y quimioterapia de combinación en los tumores con negatividad para receptores estrogénicos. Las pacientes cuyos tumores expresan *HER-2/neu* pueden presentar tasas de respuesta algo mayores cuando se añade trastuzumab (anti-*HER-2/neu*) a la quimioterapia. Algunos expertos recomiendan el uso secuencial de agentes únicos en el contexto de la enfermedad metastásica. Los agentes activos en los cuadros resistentes a antraciclinas y taxano-s son capecitabina, vinorelbina, gemcitabina, irinotecán y platino. En los pacientes

con progresión de la enfermedad a pesar de recibir tamoxifeno adyuvante puede ser útil un inhibidor de la aromatasa como letrozol o anastrazol. Los bisfosfonatos reducen las complicaciones esqueléticas y pueden potenciar los efectos antitumorales de otros tratamientos. La radioterapia es útil como medida paliativa de los síntomas.

Para más detalles, véase Lippman ME: Cáncer de mama, cap. 76, en Harrison PMI 16.^a.

75

TUMORES DEL TRACTO DIGESTIVO

CARCINOMA DE ESÓFAGO

En el año 2004, hubo 14 250 casos y 13 300 muertes por este tumor en EE.UU.; menos frecuente en las mujeres. Máxima incidencia en ciertas regiones de China, Irán, Afganistán, Siberia y Mongolia. En EE.UU., los negros resultan más frecuentemente afectados que los blancos; suele aparecer a partir del sexto decenio; supervivencia a los 5 años <5 %, porque la mayoría de los pacientes acuden con enfermedad avanzada.

ANATOMÍA PATOLÓGICA El 60 % carcinomas epidermoides, casi siempre en los dos tercios superiores; <40 % adenocarcinomas, habitualmente en el tercio distal, sobre zonas de metaplasia cilíndrica (esófago de Barrett), en tejido glandular o como extensión directa de un adenocarcinoma gástrico proximal; son raros los linfomas y los melanomas.

FACTORES DE RIESGO Principales factores de riesgo del carcinoma epidermoide: consumo de alcohol, tabaquismo (la combinación es sinérgica); otros riesgos: ingestión de lejía y estenosis esofágica, exposición a radiaciones, cáncer de cabeza y cuello, acalasia, opiáceos fumados, síndrome de Plummer-Vinson, tiliosis, ingestión crónica de té muy caliente, déficit de vitamina A, cinc, molibdeno. El esófago de Barrett constituye un riesgo de adenocarcinoma.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Disfagia progresiva (inicialmente a sólidos, después a líquidos), frecuente pérdida rápida de peso, dolor torácico (por diseminación mediastínica), odinofagia, aspiración pulmonar (obstrucción, fistula traqueoesofágica), ronquera (parálisis del nervio laríngeo), hipercalcemia (hipersecreción por los carcinomas epidermoides de péptido relacionado con la hormona paratiroides); hemorragia poco frecuente, en ocasiones grave; exploración a menudo sin hallazgos.

DIAGNÓSTICO El esofagograma con bario con doble contraste es útil como exploración inicial en la disfagia; la esofagogastroduodenoscopia con endoscopio flexible es la prueba más sensible y específica; confirmación anatomo-patológica combinando la biopsia endoscópica con el examen citológico de los cepillados de mucosa (ninguno de los dos es lo bastante sensible por sí solo); la CT y la ecografía endoscópica son útiles para valorar la diseminación local y ganglionar.

Rx TRATAMIENTO

La resección quirúrgica sólo es factible en el 40 % de los casos; se acompaña de una alta tasa de complicaciones (fístulas, abscesos, broncoaspiración). *Carcinoma epidermoide*: la resección quirúrgica tras quimioterapia [5-fluorouracilo (5-FU), cisplatino] más radioterapia prolonga la supervivencia y puede mejorar el porcentaje de curaciones. *Adenocarcinoma*: la resección curativa rara vez es posible; la supervivencia a los cinco años es inferior al 20 % en los pacientes con tumor resecable. Las medidas paliativas consisten en ablación con láser, dilatación mecánica, radioterapia y colocación de una prótesis luminal para eludir el tumor. Con frecuencia se precisa gastrostomía o yeyunostomía para el soporte nutricional.

CARCINOMA GÁSTRICO

Máxima incidencia en Japón, China, Chile, Irlanda; la incidencia decrece en todo el mundo, hasta ocho veces en EE.UU. en los últimos 60 años; en el año 2004, 22 710 casos nuevos y 11 780 muertes. Relación varones: mujeres = 2:1; incidencia máxima en el sexto y séptimo decenios; supervivencia globala los 5 años inferior al 15 %.

FACTORES DE RIESGO Mayor incidencia en niveles socioeconómicos bajos; estudios en emigrantes y su descendencia sugieren la existencia de un componente ambiental. Diversos factores dietéticos guardan relación con aumento de incidencia: nitratos, alimentos ahumados, comidas muy saladas; la mayor incidencia en los familiares de primer grado de los pacientes afectados sugiere un componente genético; otros factores de riesgo: gastritis atrófica, infección por *Helicobacter pylori*; gastrectomía Billroth II, gastroyeyunostomía, pólipos gástricos adenomatosos, anemia perniciosa, pólipos gástricos hiperplásicos (los dos últimos asociados a gastritis atrófica). Enfermedad de Ménétrier; aumento ligero del riesgo en el grupo sanguíneo A.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Adenocarcinoma en el 85 %; habitualmente local (polipoide, ulcerante), dos tercios se originan en el antro o en la curvatura menor, frecuentemente úlceras («tipo intestinal»); menos a menudo, infiltrante difuso (linfita plástica) o diseminado superficial (los tumores difusos tienen mayor prevalencia en pacientes jóvenes; muestran menos variabilidad geográfica; pronóstico extremadamente malo); se disemina principalmente a ganglios linfáticos locales, hígado, peritoneo; diseminación sistémica poco frecuente. El linfoma supone el 15 % (la localización extraganglionar más frecuente en los pacientes inmunocompetentes), puede ser de bajo grado del tipo linfoide asociado a mucosas (MALT) o un linfoma agresivo difuso de células grandes; el leiomiosarcoma y el tumor de células del estroma gastrointestinal (GIST) son raros.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Casi siempre comienza con malestar progresivo en la parte superior del abdomen, frecuentemente con pérdida de peso, anorexia y náuseas; son frecuentes las hemorragias digestivas agudas o crónicas (ulceraciones mucosas); disfagia (los situados en el cardias); vómitos (tumor pilórico o diseminado); saciedad precoz; la exploración menudo es anodina al principio de la evolución; posteriormente, hiperestesia abdominal, palidez y caquexia son los signos más comunes; es rara la presencia de una masa palpable; la diseminación metastásica puede manifestarse por hepatomegalia, ascitis, adenopatía supraclavicular izquierda o de los ganglios esplenios, masa periumbilical, ovárica o prerrectal (anaquel de Blummer), febrícula, anomalías cutáneas (nódulos, dermatomiositis, acantosis nigricans o queratosis seborreicas múltiples). Hallazgos analíticos: anemia ferropénica en dos tercios de los pacien-

tes; sangre oculta en heces en el 80 %; rara vez asociado a pancitopenia y anemia hemolítica microangiopática (por infiltración de la médula ósea), reacción leucemoide, tromboflebitis migratoria o acantosis nigricans.

DIAGNÓSTICO El estudio radiológico baritado con doble contraste es útil; la gastroscopia es la prueba más sensible y específica; confirmación anatomo-patológica por biopsia y examen citológico de cepillados de mucosa; las biopsias de superficie son menos sensibles para los linfomas (a menudo submucosos); es importante diferenciar las úlceras gástricas benignas de las malignas mediante biopsias múltiples y exploraciones de control para demostrar la curación de la úlcera.



TRATAMIENTO

Adenocarcinoma: la gastrectomía ofrece la única posibilidad de curación; los raros tumores limitados a la mucosa son susceptibles de resección y se curan en un 80%; la invasión más profunda y las metástasis ganglionares hacen disminuir a un 20 % la supervivencia a los 5 años en los pacientes con tumores en ausencia de diseminación metastásica evidente (cuadro 75-1); la CT y la ecografía endoscópica pueden ayudar a determinar si es posible resecar el tumor. En lesiones distales, la gastrectomía subtotal tiene una eficacia similar a la gastrectomía total, pero con menos morbilidad; no están claros los beneficios de extirpar el bazo y una parte del páncreas, ni de la linfadenectomía radical. La quimioterapia adyuvante (5-FU/ácido folínico) más radioterapia tras la cirugía aumenta la supervivencia media en 7 meses. La quimioterapia neoadyuvante con epirubicina, cisplatino y 5-FU puede reducir el estadio tumoral y potenciar la eficacia de la cirugía. El tratamiento paliativo del dolor, de la obstrucción y de las hemorragias consiste en cirugía, dilatación endoscópica, radioterapia y quimioterapia.

Linfoma: la causa del linfoma MALT de bajo grado es *Helicobacter pylori*, y con la erradicación de la infección se obtienen remisiones completas en el 50 % de los pacientes; el resto responden a poliquimioterapia con ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona (CHOP) más rituximab. El linfoma difuso de células grandes puede tratarse sólo con CHOP más rituximab o con gastrectomía subtotal seguida de quimioterapia; supervivencia del 50-60 % a los 5 años.

Leiomiosarcoma: la resección quirúrgica es curativa en la mayoría de los pacientes. Los tumores que expresan *c-kit* tirosina cinasa (CD117) (GIST) responden frecuentemente a mesilato de imatinib.

TUMORES GÁSTRICOS BENIGNOS

Mucho menos frecuentes que los tumores gástricos malignos; los más comunes son los pólipos hiperplásicos, siendo raros los adenomas, hamartomas y leiomomas; el 30 % de los adenomas y ocasionalmente los pólipos hiperplásicos se asocian a tumores gástricos malignos; los síndromes de poliposis comprenden el de Peutz- Jeghers y la poliposis familiar (hamartomas y adenomas), el síndrome de Gardner (adenomas) y el síndrome de Cronkhite-Canada (pólipos quísticos). Véase la sección sobre pólipos de colon más adelante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Habitualmente asintomáticos; en ocasiones presentan hemorragia o molestias epigástricas vagas.



TRATAMIENTO

Escisión endoscópica o quirúrgica.

Cuadro 75-1**Sistema de estadificación del carcinoma gástrico**

Estadio	TNM	Características	Datos del American College of Surgeons	
			Número de casos, %	Supervivencia a los 5 años
0	TisN0M0	Ganglios negativos; limitado a la mucosa	1	90
IA	T1N0M0	Ganglios negativos; invasión de la lámina propia o la submucosa	7	59
IB	T2N0M0	Ganglios negativos; invasión de la muscular propia	10	44
II	T1N2M0	Ganglios positivos; invasión más allá de la mucosa pero en el interior de la pared <i>o bien</i>		
	T2N1M0	Ganglios positivos; invasión más allá de la muscular propia o a través de la pared		
IIIA	T2N2M0	Ganglios positivos; invasión de la muscular propia o a través de la pared	21	15
	T3N1-2M0	Ganglios negativos; extensión a través de la pared	17	29
IIIB	T4N0-1M0	Ganglios negativos; adherencia a los tejidos vecinos	14	9
IV	T4N2M0	Ganglios positivos; adherencia al tejido circundante <i>o bien</i>		
	T1-4N0-2M1	Metástasis a distancia	30	3

TUMORES DEL INTESTINO DELGADO

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Poco frecuentes (aproximadamente el 5 % de todas las neoplasias digestivas); por lo general, se presentan con hemorragia, dolor abdominal, pérdida de peso, fiebre u obstrucción intestinal (intermitente o fija); mayor incidencia de linfomas en los pacientes con enteropatía sensible al gluten, enfermedad de Crohn que afecta al intestino delgado, SIDA, trasplante previo o trastornos autoinmunitarios.

ANATOMÍA PATOLÓGICA En general benignos; los más frecuentes son los adenomas (habitualmente duodenales), los leiomiomas (intramurales) y los lipomas (habitualmente ileales); el 50% de los tumores malignos son adenocarcinomas, situados habitualmente en duodeno (en la ampolla de Vater o en sus proximidades) o en la porción proximal del yeyuno, y coexistiendo a menudo con adenomas benignos. Los linfomas intestinales primarios (no hodgkinianos) suponen el 25 % y se presentan como una masa local (tipo occidental), que suele ser un linfoma T asociado a una enfermedad celíaca previa, o como infiltración difusa (tipo mediterráneo), que normalmente es una enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (IPSID; enfermedad de cadenas pesadas alfa), un linfoma MALT de células B asociado a infección por *Campylobacter jejuni* y cuya presentación puede ser en forma de malabsorción intestinal. Los tumores carcinoides (habitualmente asintomáticos) producen en ocasiones hemorragia o invaginación (véase más adelante).

DIAGNÓSTICO La endoscopia y la biopsia son los métodos más útiles para los tumores de duodeno y yeyuno proximal; en los demás casos, la mejor

prueba diagnóstica es el estudio radiológico con bario; la instilación directa de contraste en el intestino delgado (enteroclisis) revela en ocasiones tumores que no se observan en las radiografías habituales del intestino delgado; la angiografía (para detectar plexos de vasos tumorales) o la laparotomía son necesarias a menudo para el diagnóstico; la CT es útil para evaluar la extensión tumoral (en especial de los linfomas).



TRATAMIENTO

Extirpación quirúrgica; la quimioterapia coadyuvante parece útil en el linfoma local; la IPSID parece ser curable con la poliquimioterapia empleada en los linfomas agresivos asociada a antibióticos orales (p. ej., tetraciclina); no se ha demostrado la eficacia de la quimioterapia ni la radioterapia en otros tumores de intestino delgado.

PÓLIPOS DEL COLON

Adenomas tubulares

Presentes aproximadamente en el 30 % de los adultos; pediculados o sésiles; habitualmente asintomáticos; en torno al 5 % produce hemorragias ocultas en heces; pueden ocasionar obstrucción; el riesgo global de degeneración maligna guarda relación con el tamaño ($<2\%$ si $<1.5\text{ cm}$ de diámetro; $>10\%$ si $>2.5\text{ cm}$ de diámetro) y es mayor en los pólipos sésiles; el 65% se encuentra en rectosigma; diagnóstico por enema con bario, sigmoidoscopia o colonoscopia. *Tratamiento:* colonoscopia completa para detectar lesiones sincrónicas (presentes en el 30 %); resección endoscópica (cirugía en caso de pólipos grandes inaccesibles a la colonoscopia); seguimiento mediante colonoscopia cada 2-3 años.

Adenomas vellosos

Por lo general, mayores que los adenomas tubulares en el momento del diagnóstico; a menudo sésiles; alto riesgo de malignidad (hasta el 30 % cuando son $>2\text{ cm}$); prevalencia mayor en colon izquierdo; a veces asociados a diarrea secretrora rica en potasio. *Tratamiento:* igual que los adenomas tubulares.

Pólipos hiperplásicos

Asintomáticos; habitualmente un hallazgo casual en la colonoscopia; rara vez mayores de 5 mm; carecen de potencial maligno. No precisan tratamiento.

Síndromes de poliposis hereditaria

Véase cuadro 75-2.

1. *Poliposis colónica familiar* (FPC): poliposis adenomatosa pancolónica difusa (hasta varios miles de pólipos); herencia autosómica dominante asociada a una delección en el gen de la poliposis colónica adenomatosa (APC) situado en el cromosoma 5; carcinoma de colon por degeneración maligna del pólipos en el 100 % de los casos a los 40 años. *Tratamiento:* colectomía total o subtotal con ileoproctostomía profiláctica antes de los 30 años; la resección subtotal evita la ileostomía pero precisa una vigilancia rectoscópica frecuente; colonoscopia periódica o exploración radiológica de detección anual en los hermanos y descendientes de los pacientes con FPC hasta los 35 años de edad; se estudia el papel preventivo del sulindaco y otros antiinflamatorios no esteroideos.

2. *Síndrome de Gardner*: variante rara de la FPC con tumores asociados de partes blandas (quistes epidermoides, osteomas, lipomas, fibromas, desmoides); mayor incidencia de pólipos gastroduodenales, adenocarcinoma ampular. *Tratamiento:* como en la FPC; vigilar la presencia de enfermedad del intestino delgado mediante pruebas de sangre oculta en heces después de la colectomía.

3. *Síndrome de Turcot*: rara variante de FPC con tumores cerebrales malignos asociados. *Tratamiento:* como el de la FPC.

Cuadro 75-2**Síndromes hereditarios de poliposis gastrointestinal (herencia autosómica dominante)**

Síndrome	Distribución de los pólipos	Tipo histológico	Potencial maligno	Lesiones asociadas
Poliposis familiar del colon	Intestino grueso	Adenoma	Frecuente	Ninguna
Síndrome de Gardner	Intestino delgado y grueso	Adenoma	Frecuente	Osteomas, fibromas, lipomas, quistes epidermoides, cánceres de la ampolla de Vater, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina
Síndrome de Turcot	Intestino grueso	Adenoma	Frecuente	Tumores cerebrales
Síndrome sin poliposis (síndrome de Lynch)	Intestino grueso (a menudo proximal)	Adenoma	Frecuente	Tumores endometriales y ováricos
Síndrome de Peutz-Jeghers	Intestino delgado y grueso, estómago	Hamartoma	Raro	Pigmentación mucocutánea; tumores de ovario, mama, páncreas y endometrio
Poliposis juvenil	Intestino grueso y delgado, estómago	Hamartoma, rara vez evoluciona a adenoma	Raro	Diversas anomalías congénitas

4. *Síndrome no polipósico*: síndrome familiar hasta con un 50 % de riesgo de carcinoma de colon; incidencia máxima en el quinto decenio de la vida; asociado a múltiples cánceres primarios (especialmente de endometrio); autosómico dominante; debido a una reparación defectuosa del DNA.

5. *Poliposis juvenil*: múltiples hamartomas benignos de colon e intestino delgado; es frecuente la hemorragia intestinal. Otros síntomas: dolor abdominal, diarrea, invaginación ocasional. Casi nunca recurre después de la escisión; bajo riesgo de cáncer de colon por degeneración maligna de los pólipos adenomatosos intercalados. Es discutida la colectomía profiláctica.

6. *Síndrome de Peutz-Jeghers*: numerosos pólipos hamartomatosos de todo el tracto digestivo, aunque con mayor densidad en el intestino delgado que en el colon; son habituales las hemorragias digestivas; ligero aumento del riesgo de aparición de cáncer en localizaciones digestivas y extradigestivas. No se recomienda la cirugía profiláctica.

CÁNCER DE COLON Y RECTO

El segundo cáncer interno más frecuente en el ser humano; causa alrededor del 20 % de los fallecimientos por cáncer en EE.UU., su incidencia aumenta de forma exponencial con la edad.

pectacular por encima de los 50 años, con una frecuencia aproximadamente igual en ambos sexos. En el año 2004, 146 940 nuevos casos y 56 730 muertes.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO La mayoría de los cánceres de colon aparecen sobre pólipos adenomatosos. Se han definido los pasos genéticos que median entre el pólipos, la displasia, el carcinoma *in situ* y el cáncer invasor, y comprenden los siguientes: mutación puntual del protooncogén *K-ras*, hipometilación del DNA que facilita la expresión del gen, pérdida alélica en el gen *APC* (un gen supresor de tumores), pérdida alélica en el gen *DCC* (deleción en el cáncer de colon) situado en el cromosoma 18, y pérdida y mutación del gen *p53* situado en el cromosoma 17. El cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis surge a partir de mutaciones del gen *hMSH2* situado en el cromosoma 2 y del gen *hMLH1* del cromosoma 3. Estos genes participan normalmente en la reparación del DNA. Las mutaciones causan cánceres de colon y de otros lugares. El diagnóstico requiere tres o más parientes con cáncer de colon, de los cuales uno sea un pariente de primer grado; uno o más casos diagnosticados antes de los 50 años de edad; y que estén afectadas al menos dos generaciones. También desempeñan un papel los factores ambientales; hay mayor prevalencia en los países desarrollados, zonas urbanas y grupos de alto nivel socioeconómico; mayor riesgo en pacientes con hipercolesterolemia o cardiopatía isquémica; el riesgo guarda relación con la dieta baja en fibra y rica en grasas animales, aunque sigue sin demostrarse un efecto directo de la dieta; menor riesgo con suplementos dietéticos prolongados de calcio y, posiblemente, con la ingestión diaria de aspirina; mayor riesgo en los familiares en primer grado de los pacientes, en las familias con mayor prevalencia de cáncer y en pacientes con antecedentes de cáncer de mama o ginecológico, síndromes de poliposis familiar, >10 años de historia de colitis ulcerosa o colitis de Crohn, >15 años de historia de ureterosigmoidostomía. Los tumores en los pacientes con fuerte historia familiar de enfermedades malignas se localizan con frecuencia en el colon derecho y se suelen presentar antes de los 50 años; alta prevalencia en los pacientes con bacteriemia por *Streptococcus bovis*.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Casi siempre adenocarcinoma; el 75 % localizado distalmente al ángulo esplénico (excepto cuando se asocian a poliposis o síndromes cancerosos hereditarios); pueden ser polipoideas, sésiles, vegetantes o constrictivos; los subtipos y el grado de diferenciación no guardan relación con la evolución. El mejor índice pronóstico aislado es el grado de invasión en el momento de la cirugía (clasificación de Dukes) (cuadro 75-3). Los tumores de rectosigma pueden diseminarse precozmente a los pulmones debido al drenaje venoso sistémico de esta zona a los plexos paravertebrales. Otros índices que predicen un mal pronóstico: antígeno carcinoembrionario (CEA) sérico preoperatorio >5 ng/mL (5 µg/L), histología escasamente diferenciada, perforación intestinal, invasión venosa, adherencia a órganos adyacentes, aneuploidía, delecciones específicas en los cromosomas 5, 17, 18, y mutaciones en el protooncogén *ras*. Un 15 % presenta defectos en la reparación del DNA.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Los cánceres de colon izquierdo se presentan más frecuentemente con rectorragia, alteración del hábito intestinal (heces de calibre disminuido, estreñimiento, diarrea intermitente, tenesmo), y dolor abdominal o lumbar; los cánceres de ciego y de colon ascendente cursan más a menudo con síntomas de anemia, sangre oculta en heces o pérdida de peso. Otras complicaciones: perforación, fistulas, volvulos, hernia inguinal; datos analíticos: anemia en el 50 % de las lesiones de localización derecha.

DIAGNÓSTICO El diagnóstico precoz se facilita mediante la detección selectiva de sangre oculta en heces en personas asintomáticas (véase más adelante).

Cuadro 75-3**Clasificación en estadios y pronóstico del cáncer de colon**

Estadio			Descripción anatomopatológica	Supervivencia aproximada a los 5 años, %
Dukes	TNM	Numérico		
A	T1N0M0	I	Cáncer limitado a la mucosa y submucosa	>90
B ₁	T2N0M0	I	El cáncer se extiende a la muscular	85
B ₂	T3N0M0	II	El cáncer se extiende hasta la serosa o la atraviesa	70-80
C	TxN1M0	III	El cáncer afecta a los ganglios linfáticos regionales	35-65
D	TxNxM1	IV	Metástasis a distancia (es decir, hepáticas, pulmonares, etc.)	5

te); más de la mitad de todos los cánceres de colon está al alcance del sigmoidoscopio flexible de 60 cm; el enema de bario con doble contraste permite diagnosticar el 85 % aproximadamente de los cánceres de colon situados fuera del alcance del sigmoidoscopio; la colonoscopia es la prueba más sensible y específica, permite la biopsia del tumor y la extirpación de los pólipos sincrónos (evitando así la transformación maligna), pero es más costosa. Como método diagnóstico, la colonoscopia radiográfica o virtual no ha dado mejores resultados que la colonoscopia convencional.

**TRATAMIENTO**

Enfermedad local: resección quirúrgica del segmento de colon que contiene el tumor. La evaluación preoperatoria para determinar el pronóstico y el abordaje quirúrgico comprende colonoscopia completa, radiografías de tórax, pruebas bioquímicas hepáticas, nivel plasmático de CEA y, posiblemente, CT abdominal. En casos seleccionados es posible la resección de metástasis hepáticas aisladas. La radioterapia pélvica coadyuvante (con o sin quimioterapia con 5-FU concomitante) disminuye la tasa de recidiva local del carcinoma rectal (sin efecto aparente sobre la supervivencia); la radioterapia puede mejorar la resecabilidad y el control local de los pacientes con cáncer de recto. La extirpación mesorrectal total puede ser más eficaz que la resección anteroposterior convencional en el cáncer de recto. La quimioterapia coadyuvante (5-FU/ácido folínico más oxaliplatinico, o FOLFOX) disminuye la tasa de recidiva y mejora la supervivencia de los tumores en estadio C (III) y quizás en estadio B (II); la determinación periódica de los niveles séricos de CEA es útil para el control del tratamiento y para la evaluación de las recidivas. **Seguimiento tras la resección curativa:** pruebas hepáticas y hemograma completo anuales, control radiológico o evaluación colonoscópica al año: si es normal, repetir cada 3 años, con pruebas habituales de detección sistemática intermedias (véase más adelante); si se detectan pólipos, repetir un año después de la resección. **Tumor avanzado** (localmente irresecable o metastásico): la quimioterapia sistémica (5-FU y ácido folínico más oxaliplatinico y más bevacizumab), con uso de irinotecán en el segundo tratamiento, la quimioterapia intraarterial [floxicuridina (FUDR)], la radioterapia o una combinación de ellas pueden paliar los síntomas de las metástasis hepáticas.

PREVENCIÓN La detección precoz del carcinoma de colon puede facilitarse mediante la detección selectiva sistemática de la sangre oculta en heces (Hemoccult II, Colo-Test, etc.); sin embargo, su sensibilidad es de tan sólo aproximadamente el 50 % para el carcinoma; la especificidad para tumor o polípico está en torno al 25-40 %. Falsos positivos: ingestión de carne roja, hierro, aspirina; hemorragia digestiva alta. Falsos negativos: ingestión de vitamina C, hemorragia intermitente. Se recomienda el tacto rectal anual y la prueba de sangre oculta en heces en todos los pacientes mayores de 40 años, la detección sistemática mediante sigmoidoscopia flexible cada 3 años después de los 50, y antes en los pacientes con mayor riesgo (véase anteriormente). La evaluación cuidadosa de todos los pacientes con pruebas positivas para sangre oculta en heces (sigmoidoscopia flexible y enema de bario con doble contraste o sólo colonoscopia) revela pólipos en el 20-40 % de los casos, y carcinoma en el 5 % aproximadamente; la detección sistemática de las personas asintomáticas permite la detección precoz del cáncer de colon (es decir, en estadios de Dukes más precoces) y una mayor tasa de tumores susceptibles de resección; la disminución de la mortalidad global por carcinoma de colon sólo se observa después de 13 años de seguimiento. La evaluación más intensiva de los familiares en primer grado de los pacientes con carcinoma de colon con frecuencia comprende la detección sistemática mediante enema baritado de doble contraste o colonoscopia a partir de los 40 años. Los NSAID y los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 parecen evitar el desarrollo de pólipos e inducir regresión en grupos de alto riesgo, pero en la actualidad no se recomienda su empleo en pacientes de riesgo medio.

Cáncer de ano

Supone el 1-2 % de los cánceres de intestino grueso; 4010 casos y 580 muertes en el año 2004; se asocia a irritación crónica, p. ej., por condilomas acuminados, fisuras/fístulas perianales, hemorroides crónicas, leucoplasia, traumatismo por coito anal. Es más frecuente la afectación en las mujeres que en los varones; el riesgo es mayor en varones homosexuales. Se presenta con hemorragia, dolor y masa perianal. La radioterapia más quimioterapia (5-FU y mitomicina) logra la remisión completa en el 80 % de los casos cuando el tumor primario es <3 cm. La resección abdominoperineal con colostomía permanente se realiza para los pacientes con tumores grandes o que recidivan tras la quimiorradioterapia.

TUMORES HEPÁTICOS BENIGNOS

Los adenomas hepatocelulares son más frecuentes en el tercer o cuarto decenio de vida en mujeres que toman píldoras anticonceptivas. La mayoría son un hallazgo casual, pero pueden provocar dolor y la hemorragia intra tumoral puede causar colapso circulatorio. El 10 % se malignizan. Las mujeres que presentan estos adenomas deben dejar de tomar anticonceptivos orales. Los tumores de gran tamaño en la vecindad de la superficie hepática pueden ser extirpados. También la hiperplasia nodular focal es más frecuente en las mujeres, pero no parece estar causada por los anticonceptivos orales. Las lesiones son vasculares en la angiografía y tienen tabiques; suelen ser asintomáticas.

CARCINOMA HEPATOCELULAR

Aproximadamente 18 920 casos en los Estados Unidos en el año 2004, pero puede ser el tumor más frecuente en el mundo. La proporción varones:mujeres es de 4:1; el tumor suele desarrollarse sobre hígados cirróticos en el quinto o sexto decenio de la vida. La elevada incidencia de Asia y África se debe a la relación etiológica que existe entre este cáncer y las infecciones por virus de la hepatitis B y C. La exposición a aflatoxina contribuye a la etiología y deja una huella molecular, una mutación en el codón 249 del gen *dep53*. La resección quirúrgica o el trasplante hepático constituyen opciones terapéuticas, pero rara vez tienen éxito. Las pruebas de detección sistemática en las poblaciones con riesgo han obtenido

resultados contradictorios. La vacuna contra la hepatitis B evita la enfermedad. En personas con hepatitis C crónica activa, y posiblemente en pacientes con hepatitis B, el interferón alfa puede evitar el cáncer de hígado. Ribavirina +/– interferón (IFN) α es el tratamiento más efectivo de la hepatitis C.

CÁNCER DE PÁNCREAS

Aproximadamente 31 860 nuevos casos y 31 270 muertes en los Estados Unidos en el año 2004. La incidencia está disminuyendo hasta cierto punto, pero casi todos los casos diagnosticados son mortales. Estos tumores son adenocarcinomas ductales y no suelen detectarse hasta que la enfermedad se ha diseminado. Aproximadamente el 70 % de los tumores están situados en la cabeza del páncreas, el 20 % en el cuerpo y el 10 % en la cola. Se han encontrado mutaciones de K-ras en el 85 % de los tumores, y también puede estar involucrado el inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina de p16 situado sobre el cromosoma 9. El riesgo se incrementa con la diabetes de larga evolución, la pancreatitis crónica y el tabaquismo; beber café, el alcoholismo y la colelitiasis no aumentan el riesgo. Los pacientes acuden con dolor y pérdida de peso; a menudo el dolor se alivia encorvándose hacia delante. La ictericia complica frecuentemente los tumores de la cabeza, a causa de la obstrucción biliar. Las resecciones quirúrgicas curativas son factibles en el 10 % de los casos aproximadamente. La gemcitabina puede paliar los síntomas en pacientes con tumor avanzado.

TUMORES ENDOCRINOS DEL TUBO DIGESTIVO Y PÁNCREAS

Tumor carcinoide

El tumor carcinoide supone aproximadamente el 75 % de los tumores digestivos endocrinos; la incidencia es aproximadamente de 15 casos por millón de habitantes. El 90 % se origina en las células de Kulchitsky del tubodigestivo, más frecuentemente en el apéndice, el colon y el recto. Los tumores carcinoideos del intestino delgado y el bronquio tienen una evolución más maligna que los de otras localizaciones. En torno al 5 % de los pacientes con tumores carcinoideos desarrollan síntomas de síndrome carcinoide; la tríada clásica es la rubefacción cutánea, diarrea y valvulopatía cardíaca. En el caso de los tumores de origen digestivo, la existencia de síntomas implica metástasis hepática.

El diagnóstico puede realizarse detectando el tumor o documentando la producción de más de 15 mg/día del metabolito de la serotonina, el ácido 5-hidroxíindolacético (5-HIA) en orina. La gammagrafía con octreotida identifica el tumor primario y las metástasis aproximadamente en 2/3 de los casos.



TRATAMIENTO

El tratamiento comprende la resección quirúrgica cuando es factible. Los síntomas pueden controlarse con bloqueadores de la histamina y octreotida, en dosis de 150-1500 mg/día, repartida en tres dosis. En las metástasis se ha empleado la embolización de la arteria hepática y la quimioterapia (5-FU más estreptozotocina o doxorrubicina). El interferón α en dosis de 3-10 millones de unidades por vía subcutánea tres veces por semana, puede aliviar los síntomas. El pronóstico oscila entre un 95 % de supervivencia a los 5 años en el tumor localizado y el 20 % de supervivencia a los 5 años en aquellos pacientes con metástasis hepáticas. La mediana de supervivencia de los pacientes con síndrome carcinoide es de 2.5 años a partir del primer episodio de rubefacción.

Tumores de las células de los islotes pancreáticos

El gastrinoma, el insulinoma, el VIPoma, el glucagonoma y el somatostatinoma suponen la inmensa mayoría de los tumores de las células de los islotes pancreáticos; en el cuadro 75-4 se presentan sus características. Los tumores reciben el

Cuadro 75-4**Síndromes tumorales endocrinos del aparato digestivo**

Síndrome	Tipo celular	Manifestaciones clínicas	Porcentaje de malignidad	Productos principales
Síndrome carcinóide	Enterocromafín, tipo enterochromafín	Rubefacción, diarrea sibilancias, hipotensión	~100	Serotoninina, histamina, péptidos diversos
Zollinger-Ellison, gastrinoma	Células no β de los islotes G duodenales	Úlceras pépticas, diarrea	~70	Gastrina
Insulinoma	Células β de los islotes	Hipoglucemía	~10	Insulina
VIPoma (Verner-Morrison, WDHA)	Células D _i de los islotes	Diarrea, hipopotasemia, hipoclorhidria	~60	Péptido intestinal vasoactivo
Glucagonoma	Células A de los islotes	Diabetes mellitus leve, eritema migratorio necrolítico, glositis	>75	Glucagón
Somatostatínoma	Células D de los islotes	Diabetes mellitus, diarrea, esteatorrea, litiasis biliar	~70	Somatostatina

WDHA, síndrome de diarrea acusa con hipopotasemia y aéctorhidria.

nombre por la hormona que producen de forma predominante. En general son de crecimiento lento y los síntomas están relacionados con la producción hormonal. La combinación de *gastrinomas* y *enfermedad ulcerosa péptica* constituye el síndrome de Zollinger-Ellison. Los gastrinomas son raros (4 casos por 10 millones de habitantes), y en el 25-50% de los casos el tumor forma parte de un síndrome de MEN I (véase cap. 179).

El *insulinoma* puede presentarse con la tríada de Whipple: hipoglucemia de ayuno, síntomas de hipoglucemia y alivio con glucosa intravenosa. Unos niveles normales o elevados de insulina sérica en presencia de hipoglucemia de ayuno resultan diagnósticos. También los insulinomas pueden asociarse a MEN I.

Verner y Morrison describieron un síndrome de diarrea acuosa, hipopotasemia, aclorhidria e insuficiencia renal asociado a tumores de los islotes pancreáticos que producen polipéptido intestinal vasoactivo (VIP). Los VIPomas son raros (un caso por cada 10 millones) pero a menudo crecen hasta un tamaño muy grande antes de provocar síntomas.

El *glucagonoma* se asocia a diabetes mellitus y eritema necrolítico migratorio, un exantema descamativo, elevado, eritematoso, característico, localizado habitualmente en la cara, el abdomen, el perineo y la parte distal de las extremidades. Resultan diagnósticos unos niveles de glucagón >1000 ng/L no suprimidos por glucosa.

La tríada clásica del *somatostatinoma* es diabetes mellitus, esteatorrea y colelitiasis.

El diagnóstico de los tumores endocrinos funcionantes puede facilitarse mediante pruebas de provocación: la tolbutamida facilita la secreción de somatostatina por los somatostatinomas; la pentagastrina estimula la secreción de calcitonina por los tumores medulares de tiroides (de células C); la secretina promueve la secreción de gastrina por los gastrinomas. Cuando las técnicas de diagnóstico por imagen no logran detectar masas tumorales, la localización del tumor puede desvelarse mediante angiografía a través de la toma de muestras venosas selectivas para realizar determinaciones hormonales. Las metástasis ganglionares y hepáticas deben buscarse mediante CT o MRI.



TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es la extirpación quirúrgica del tumor, si es posible. La octreotida inhibe la secreción hormonal en la mayoría de los casos. El interferón α puede disminuir los síntomas. La quimioterapia combinada con estreptozocina y doxorrubicina puede lograr respuestas entre el 60 y el 90% de los casos. Se puede hacer tratamiento paliativo mediante embolización de metástasis hepáticas.

Para más detalles, véase Mayer RJ: Cáncer del aparato digestivo, cap. 77; Dienstag JL, Isselbacher KJ: Tumores del hígado y las vías biliares, cap. 78; Mayer, RJ: Cáncer de páncreas, cap. 79; Jensen RT: Tumores endocrinos del sistema gastrointestinal y del páncreas, cap. 329, en Harrison PMI 16.^a

76**CÁNCER DEL TRACTO GENITOURINARIO****CÁNCER DE VEJIGA**

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA La incidencia anual en los Estados Unidos es de 60 240 casos, aproximadamente, con 12 700 muertes. La mediana de edad es de 65 años. El tabaquismo explica el 50% del riesgo. La exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos aumenta el riesgo, en especial en acetiladores lentos. El riesgo está aumentado en deshollinadores, trabajadores de tintorería y en trabajadores de las manufacturas de aluminio. La exposición crónica a ciclofosfamida incrementa nueve veces el riesgo. También eleva el riesgo en la infección por *Schistosoma haematobium*, en especial en tumores de histología escamosa.

ETIOLOGÍA Un suceso precoz pueden ser las lesiones que afectan al cromosoma 9q. Son características de las lesiones invasoras las delecciones en 17p (p53), 18q (el locus DCC), 13q (RB), 3p y 5q. Es frecuente la expresión excesiva de receptores del factor de crecimiento epidérmico y de receptores de *HER-2/neu*.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Más del 90 % de los tumores deriva del epitelio de células de transición; el 3% son escamosos, el 2% adenocarcinomas y menos del 1% son tumores microcíticos neuroendocrinos. Se encuentran efectos de campo que suponen un riesgo para todos los lugares revestidos por epitelio de transición, entre ellos la pelvis renal, el uréter, la vejiga y los 2/3 proximales de la uretra. El 90 % de los tumores están situados en la vejiga, el 8 % en la pelvis renal, y el 2 % en el uréter o la uretra. El grado histológico influye sobre la supervivencia. La frecuencia de recidiva está condicionada por el tamaño, el número y el patrón de crecimiento del tumor primario.

PRESENTACIÓN CLÍNICA En el 80 al 90% de los casos el primer signo es la hematuria; sin embargo, la cistitis es una causa más frecuente de hematuria (el 22 % de todos los casos) que el cáncer de vejiga (15%). La clasificación inicial del estadio y el tratamiento se realizan por endoscopia. Los tumores superficiales se extirpan endoscópicamente; la invasión muscular requiere una cirugía más amplia.

**TRATAMIENTO**

El tratamiento se basa en la extensión del tumor: superficial, invasor o metastásico. La frecuencia de presentación es de un 75 % de tumores superficiales, 20 % invasores y 5 % metastásicos. Las lesiones superficiales se resecan endoscópicamente. Aunque es posible una resección completa en el 80 %, entre el 30 y el 80 % de los casos recidiva; se produce una progresión de grado y estadio en el 30 %. La instilación intravesical de BCG (bacilo de Calmette-Guérin) disminuye en un 40-45 % el riesgo de recidiva. Se vigila la aparición de recidiva cada 3 meses.

El tratamiento estándar de los tumores que invaden el músculo es la cistectomía radical. La supervivencia a los 5 años en aquellos pacientes sin invasión de la grasa perivesical o de los ganglios linfáticos es del 70 %, del 50 % en aquellos que presentan invasión de la grasa pero no de los ganglios linfáticos, del 35 % en los casos en los que está infiltrado un ganglio, y del 10 % en los casos con afectación de seis ganglios linfáticos o más. Los pacientes que no toleran la cirugía radical pueden tener una supervivencia del 30-35 % a los 5 años con radioterapia externa con 5000-7000 cGy. Hasta en el 45 %

de los pacientes se puede lograr la preservación de la vejiga administrando 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), seguidos de radioterapia con una dosis de 4000 cGy simultáneamente con el cisplatino.

Los tumores metastásicos se tratan con quimioterapia combinada. Los regímenes más útiles son CMV (véase anteriormente), M-VAC (metrotexato, 30 mg/m² los días 1, 15 y 22; vinblastina, 3 mg/m² los días 2, 15, 22; doxorubicina, 30 mg/m² el día 2; cisplatino 70 mg/m² el día 2; cada 28 días), o cisplatino (70 mg/m²) más gemcitabina (1000 mg/m² los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días), o bien carboplatino más paclitaxel. Aproximadamente el 70 % de los pacientes responde al tratamiento, y el 20% experimenta una respuesta completa; entre el 10 y el 15 % tiene una supervivencia a largo plazo libre de enfermedad.

CÁNCER RENAL

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA La incidencia anual en los Estados Unidos es de unos 36 700 casos con 12 480 muertes. El consumo de cigarrillos explica el 20-30 % de los casos. El riesgo aumenta en la enfermedad renal quística adquirida. Existen dos formas hereditarias: un raro síndrome autosómico dominante y la enfermedad de von Hippel-Lindau. Aproximadamente el 35 % de los pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau desarrolla cáncer renal. La incidencia también está incrementada en la esclerosis tuberosa y en los riñones poliquísticos.

ETIOLOGÍA La mayoría de los casos son esporádicos; sin embargo, la anomalía cromosómica más frecuente (que se da en el 60 %) es una delección o reordenamiento de 3p21-26. Se ha situado en esa región del mapa genético el gen de von Hippel-Lindau y parece ser portador de actividades nuevas, la regulación de la velocidad de la transcripción y la participación en el recambio metabólico de proteínas dañadas. No está claro de qué forma las lesiones del gen conducen al cáncer.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Se han identificado cinco variantes: tumores de células claras (75 %), tumores cromófilos (15 %), tumores cromófobos (5 %), tumores oncocíticos (3 %) y tumores de los túbulos colectores (2 %). Los tumores de células claras surgen de las células de los túbulos contorneados proximales. Los tumores cromófilos tienden a ser bilaterales y multifocales, y con frecuencia presentan trisomía del 7, del 17, o de ambos cromosomas. Es menos frecuente que los tumores cromófobos y eosinófilos tengan aberraciones cromosómicas, y su evolución clínica es más indolente.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Tan sólo el 10-20 % de los pacientes presenta la tríada clásica de hematuria, dolor en el flanco y masa en el flanco; los síntomas más frecuentes son: hematuria (40%), dolor en el flanco (40 %), masa palpable (33 %) y pérdida de peso (33%). También puede haber síndromes paraneoplásicos de eritrocitosis (3 %), hipercalcemia (5 %), disfunción hepática no metastásica (síndrome de Stauffers) (15 %). El estudio diagnóstico debe comprender una pielografía IV, ecografía renal, CT del abdomen y pelvis, radiografía de tórax, análisis de orina y citología urinaria. El estadio I es el tumor limitado al riñón, el estadio II es el tumor contenido por la fascia de Gerota, el estadio III es un tumor localmente invasor que afecta a ganglios linfáticos, la vena cava inferior o a ambos, y el estadio IV es la invasión de órganos vecinos o la presencia de metástasis. El pronóstico está relacionado con el estadio: 66 % de supervivencia a los 5 años en el I, 64 % en el II, 42 % en el III, y 11 % en el IV.



TRATAMIENTO

La nefrectomía radical es el tratamiento estándar en pacientes en los estadios I, II y la mayor parte de los casos de III. También puede estar indicada la cirugía en casos de enfermedad metastásica con síntomas locales resistentes al tratamiento (hemorragia, dolor). Aproximadamente entre el 10 y el 15 % de los pacientes con enfermedad avanzada puede beneficiarse del tratamiento con interleucina 2, interferón α , o ambos. Algunas remisiones son duraderas. El efecto de la quimioterapia es escaso o nulo.

CÁNCER TESTICULAR

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA La incidencia anual es de unos 8900 casos, con 300 muertes. El máximo de incidencia se produce entre los 20 y los 40 años. Es 4-5 veces más frecuente en varones de raza blanca que en negros. Los testículos criptorquídicos tienen un riesgo mayor. La orquidopexia precoz puede proteger contra el cáncer de testículo. También está incrementado el riesgo en los síndromes de feminización testicular, y el síndrome de Klinefelter se asocia a tumor mediastínico de células germinales.

ETIOLOGÍA La causa es desconocida. La enfermedad se asocia a un trastorno citogenético característico, un isocromosoma 12p.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Existen dos subtipos principales: seminoma y tumor no seminomatoso. Cada uno de ellos supone aproximadamente el 50 % de los casos. La evolución natural del seminoma es más lenta y es muy sensible a la radioterapia. Existe cuatro subtipos de tumor no seminomatoso: carcinoma embrionario, teratoma, coriocarcinoma y tumor del seno endodérmico (del saco vitelino).

PRESENTACIÓN CLÍNICA El signo inicial clásico es una masa testicular indolora. Si existe dolor, el diagnóstico diferencial comprende la epididimitis u orquitis; puede hacerse un ensayo terapéutico de corta duración con antibióticos. La determinación del estadio comprende la medición de la alfafetoproteína (AFP) y la gonadotropina coriónica humana β (hCG), dos marcadores tumorales séricos, la radiografía de tórax, y la CT del abdomen y la pelvis. La determinación del estadio en los ganglios linfáticos se realiza en el momento de la resección del tumor primario por vía inguinol. El estadio I está limitado al testículo, el epidídimo o el cordón espermático; el estadio II afecta a los ganglios linfáticos retroperitoneales; y el estadio III es la enfermedad más allá del retroperitoneo. De los pacientes con seminoma, el 70 % se encuentra en estadio I, el 20 % en estadio II y el 10 % en estadio III. Entre los pacientes con tumores germinales no seminomatosos, el 33 % está en cada estadio. La hCG puede estar elevada tanto en los seminomas como en los tumores no seminomatosos, pero la AFP solamente está elevada en los no seminomatosos. Si se tratan adecuadamente, se cura el 95 % de los pacientes. El tumor germinal primario no seminomatoso del mediastino se asocia a leucemia aguda y otros trastornos hematológicos, y tiene un pronóstico peor que el de los tumores testiculares primarios (aproximadamente, 33 %).



TRATAMIENTO

En el seminoma en estadio I y II, una orquiectomía inguinal seguida de radiotherapy retroperitoneal con 2500-3000 cGy resulta eficaz. En los tumores germinales no seminomatosos en estadios I y II, resulta eficaz la orquiectomía inguinal seguida de linfadenectomía retroperitoneal. En los pacientes de cualquiera de los tipos histológicos con ganglios voluminosos o enfermedad en estadio III, se administra quimioterapia. El tratamiento estándar son 4 ciclos

de cisplatino (20 mg/m^2 los días 1-5), etopósido (100 mg/m^2 los días 1-5) y bleomicina (30 U los días 2, 9 y 16), administrados cada 21 días. Si los marcadores tumorales se negativizan, se resecan las masas residuales. La mayoría son detritus necróticos o teratomas. La terapia de rescate salva aproximadamente al 25 % de los casos no curados con el tratamiento primario.

Para más detalles, véase Scher HI, Motzer RJ: Carcinomas de vejiga y de células renales, cap. 80; y Motzer RJ, Bosl GL: Cáncer testicular, cap. 82, en Harrison 16.^a

77

CÁNCER GINECOLÓGICO

CÁNCER DE OVARIO

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA Anualmente se encuentran unos 25 000 nuevos casos de cáncer de ovario en los Estados Unidos, y casi 16 000 mujeres mueren de esta enfermedad. La incidencia comienza a incrementarse en el 5.^o decenio de vida, y alcanza un máximo en el 8.^o decenio. El riesgo está incrementado en mujeres nulíparas y disminuye por el embarazo (el riesgo se reduce aproximadamente un 10 % por cada gestación) y los anticonceptivos orales. Aproximadamente el 5 % de los casos son familiares.

GENÉTICA Las mutaciones de *BRCA-1* predisponen a las mujeres tanto al cáncer de mama como al de ovario. El análisis citogenético de los cánceres ováricos epiteliales no hereditarios con frecuencia muestra alteraciones complejas del cariotipo que comprenden lesiones estructurales de los cromosomas 1 y 11 y pérdida del carácter heterocigoto en determinados loci de los cromosomas 3q, 6q, 11q, 13q y 17. Es frecuente la mutación o la expresión excesiva de *C-myc*, *H-ras*, *K-ras*, y *HER-2/neu*. A diferencia del cáncer de colon, en el cáncer de ovario no es aparente un proceso de malignización escalonado.

DETECCIÓN SISTEMÁTICA La aplicación masiva de pruebas de cribado a mujeres de riesgo intermedio no ha demostrado ningún beneficio. El 10 % de todos los casos corresponde al cáncer ovárico hereditario. En las mujeres con mutaciones de *BRCA-1* o *BRCA-2* debe contemplarse la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica en torno a los 40 años de edad.

PRESENTACIÓN CLÍNICA La mayoría de las pacientes acuden con dolor abdominal, distensión, síntomas urinarios y aumento de peso, que indican la extensión de la enfermedad fuera de la pelvis verdadera. El cáncer de ovario localizado suele ser asintomático y se detecta en una exploración sistemática de la pelvis, en forma de una masa anexial indolora con la palpación. La mayoría de las masas ováricas que se detectan de forma casual en mujeres que ovulan son quistes de ovario que se resuelven en el transcurso de uno a tres ciclos menstruales. Es más frecuente que sean patológicas las masas anexiales en mujeres posmenopáusicas, y deben ser extirpadas quirúrgicamente. En el 80-85 % de las mujeres con cáncer de ovario los niveles séricos de CA-125 son $\geq 35 \text{ U/mL}$, pero otros trastornos pueden causar también elevaciones.

ANATOMÍA PATOLÓGICA La mitad de los tumores ováricos son benignos, un tercio son malignos y el resto son tumores de bajo potencial maligno. Estos tumores límite poseen características citológicas de malignidad pero no son invasores. Los tumores epiteliales malignos pueden ser de cinco tipos dife-

rentes: serosos (50 %), mucinosos (25 %), endometrioides (15 %), de células claras (5 %) y tumores de Brenner (1 %, derivados del epitelio urotelial o de transición). El 4 % de tumores ováricos restantes son tumores del es troma o de células germinales, que se tratan igual que el cáncer testicular del varón (véase cap. 76). En las variedades epiteliales, el grado histológico es un factor pronóstico importante.

DETERMINACIÓN DEL ESTADIO La extensión de la enfermedad se estudia a través de una intervención quirúrgica que permite la inspección visual y manual de todas las superficies peritoneales y del diafragma. Debe realizarse: histerectomía abdominal total, salpingo-ooforectomía bilateral, omentectomía parcial, toma de muestras de ganglios pélvicos y paraaórticos, y lavados peritoneales. En el cuadro 77-1 se presenta el sistema de clasificación en estadios y su influencia sobre la supervivencia.



TRATAMIENTO

Las pacientes en estadio I, sin tumor residual después de la intervención quirúrgica, y con tumores bien o moderadamente diferenciados no precisan tratamiento después de la cirugía, y su supervivencia a los 5 años supera el 95 %. En las pacientes en estadio II en las que se ha practicado una resección completa y las pacientes en estadio I con un grado histológico desfavorable, se obtiene una supervivencia a los 5 años del 80 % con terapia adyuvante a base de monoterapia con cisplatino, o cisplatino más paclitaxel. Las pacientes con enfermedad avanzada deben recibir paclitaxel, 175 mg/m² en infusión de 24 horas, seguido de carboplatino, dosificado para un área bajo la curva (AUC) de 7.5 cada 3 ó 4 semanas. La dosis de carboplatino se calcula mediante la fórmula de Calvert: dosis = AUC objetivo × (filtrado glomerular + 25). La frecuencia de respuesta completa es aproximadamente del 55 %, y la mediana de supervivencia de 38 meses.

CÁNCER ENDOMETRIAL

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA El cáncer ginecológico más frecuente: se diagnostican anualmente 40 000 casos en los Estados Unidos y provoca 7000 muertes anuales. Se trata fundamentalmente de una enfermedad de mujeres posmenopáusicas. La obesidad, los ciclos menstruales al tercios, la infertilidad, la menopausia tardía y la hemorragia posmenopáusica son frecuentes en mujeres con cáncer de endometrio. Las mujeres que toman tamoxifeno para evitar la recidiva del cáncer de mama y las que reciben tratamiento de sustitución estrogénico tienen un incremento discreto del riesgo. La máxima incidencia se produce en el 6.^º y 7.^º decenio de vida.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Los síntomas más frecuentes son una secreción vaginal anormal (90 %), hemorragia vaginal anormal (80 %) y leucorrea (10 %).

ANATOMÍA PATOLÓGICA Los cánceres de endometrio son adenocarcinomas en el 75-80 % de los casos. Los casos restantes comprenden el carcinoma mucinoso, el carcinoma seroso papilar, y las variedades secretora, ciliada y de células claras. El pronóstico depende del estadio, del grado histológico y del grado de invasión del miometrio.

DETERMINACIÓN DEL ESTADIO La histerectomía abdominal total con salpingo-ooforectomía bilateral es tanto el procedimiento de estadificación como el tratamiento de elección. En el cuadro 77-1 se muestra la clasificación en estadios y su influencia sobre el pronóstico.

Cuadro 77-1**Clasificación en estadios y supervivencia en los tumores malignos ginecológicos**

Estadio	Ovario	Supervivencia a 5 años, %	Endometrial	Supervivencia a 5 años, %	De cuello uterino	Supervivencia a 5 años, %
0	—	—	—	—	Carcinoma <i>in situ</i>	100
I	Limitado al ovario	90	Limitado al cuerpo	89	Limitado al útero	85
	Limitado a la pelvis	70	Afecta a cuerpo y cuello uterino	80	Inviade más allá del útero, pero no a la pared de la pelvis	60
II	Diseminación intraabdominal	15-20	Se extiende fuera del útero pero sin salir de la pelvis verdadera	30	Se extiende a la pared de la pelvis y/o al tercio inferior de la vagina, o hidronefrosis	33
III	Diseminación extraabdominal	1-5	Diseminación fuera de la pelvis o afecta a vejiga o recto	9	Invade la mucosa de la vejiga o el recto, o se extiende más allá de la pelvis verdadera	7



TRATAMIENTO

En mujeres con grados histológicos desfavorables, invasión profunda del miometrio, o afectación extensa del segmento uterino inferior o de la cuello uterino, se administra radioterapia intracavitaria o externa. Cuando la invasión del cuello uterino es profunda, la radioterapia preoperatoria puede mejorar las posibilidades de resección del tumor. El tumor en estadio III se trata con cirugía y radioterapia. El estadio IV se trata habitualmente de forma paliativa. Los gestágenos, como la hidroxiprogesterona o el megestrol, y el antiestrógeno tamoxifeno pueden producir respuestas en el 20 % de las pacientes. La doxorubicina, 60 mg/m² IV el día 1, y el cisplatino, 50 mg/m² IV el día 1 cada 3 semanas durante 8 ciclos, obtienen tasas de respuesta del 45 %.

CÁNCER DE CUELLO UTERINO

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA En los Estados Unidos se diagnostican anualmente 10 500 casos de cáncer de cuello uterino invasor y se detectan mediante el frotis de Papanicolaou 50 000 casos de carcinoma *in situ*. El cáncer de cuello uterino causa la muerte a 3900 mujeres cada año, de las cuales el 85 % nunca se ha realizado una citología. Es una causa importante de enfermedad en países subdesarrollados y es más frecuente en los grupos de nivel socioeconómico más bajo, en mujeres con actividad sexual precoz, con múltiples parejas sexuales y en fumadoras. Los virus del papiloma humano (HPV) de los tipos 16 y 18 son los principales tipos que se asocian a cáncer de cuello uterino. El virus ataca el punto de control G₁ del ciclo celular; su proteína E7 se une e inactiva la proteína Rb, y E6 induce la degradación de p53.

DETECCIÓN SISTEMÁTICA Se debe realizar la detección sistemática en las mujeres cuando comienzan su actividad sexual o a los 20 años de edad. Después de dos citologías anuales consecutivas negativas, se debe repetir la prueba cada 3 años. Las citologías anormales indican la necesidad de una biopsia de cuello uterino, habitualmente con colposcopia, pintando el cuello uterino con ácido acético al 3 %, que pone de manifiesto las zonas anormales en forma de manchas blancas. Si existen datos de carcinoma *in situ*, se realiza una biopsia por conización, que es terapéutica.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Las pacientes acuden con hemorragia anormal o manchando tras el coito, o bien con menometrorragia o sangrado intermenstrual. También puede haber secreción vaginal, lumbalgia baja y síntomas urinarios.

DETERMINACIÓN DEL ESTADIO La determinación del estadio es clínica y consiste en una exploración de la pelvis bajo anestesia con cistoscopia y rectoscopia. Se emplean la radiografía de tórax, la pielografía IV y la CT abdominal para detectar metástasis. En el cuadro 77-1 se presenta la clasificación en estadios y su influencia sobre el pronóstico.



TRATAMIENTO

El carcinoma *in situ* se cura con la conización. El estadio I puede tratarse mediante histerectomía radical o radioterapia. Habitualmente se tratan con radioterapia los estadios II-IV, a menudo aplicando tanto braquiterapia como teleterapia, o con terapia combinada. En escasas ocasiones se emplea la exenteración pélvica para controlar la enfermedad, sobre todo cuando hay recidivas centrales o persistencia de la enfermedad. Las mujeres con estadios localmente avanzados (estadios IIB a IVA) deben recibir tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia. El papel de la quimioterapia es actuar

como radiosensibilizador. El empleo de hidroxiurea, 5-fluorouracilo (5-FU) y cisplatino simultáneamente a la radioterapia ha obtenido resultados prometedores. Un protocolo radiosensibilizador eficaz es el cisplato no, 75 mg/m² IV a lo largo de 4 horas el día 1, y 5-FU, 4 g administrados en infusión de 96 horas los días 1-5 de la radioterapia. Las tasas de recidiva disminuyen en un 30-50 % con este tratamiento. La enfermedad en estadio avanzado se trata de manera paliativa con agentes únicos (cisplatino, irinotecán, ifosfamida).

Para más detalles, véase Young RC: Neoplasias ginecológicas malignas, cap. 83, en Harrison PMI 16.^a.

78

HIPERPLASIA Y CARCINOMA DE PRÓSTATA

HIPERPLASIA PROSTÁTICA

El aumento de tamaño de la próstata es casi universal en los varones que envejecen. La hiperplasia suele comenzar hacia los 45 años de edad, se produce en la zona de la glándula prostática que rodea la uretra y produce obstrucción del flujo urinario. Los síntomas se desarrollan a un promedio de edad de 65 años, en las personas de raza blanca, y de 60 años, en los negros. Los síntomas son tardíos, puesto que la hipertrofia del músculo detrusor de la vejiga compensa la compresión de la uretra. A medida que la obstrucción progresiva, disminuye el calibre y la fuerza del chorro de orina, se desarrolla dificultad para iniciar la micción y aparece goteo posmictorial. La disuria y la necesidad imperiosa de orinar son signos de la irritación vesical (quizás debida a inflamación o a tumor) y no suelen observarse en la hiperplasia prostática. A medida que se incrementa el residuo posmictorial, puede desarrollarse nicturia e incontinencia por rebosamiento. Medicamentos de uso frecuente, como los tranquilizantes y descongestivos, las infecciones o el alcohol pueden desencadenar la retención urinaria. Debido a la prevalencia de la hiperplasia, no está clara su relación con la neoplasia.

En el examen rectal digital (DRE), la próstata hipertrófica es lisa, firme y de consistencia elástica; puede estar borrado el surco medio. Los niveles de antígeno prostático específico (PSA) pueden estar elevados, pero son ≤ 10 ng/mL si no existe cáncer asociado (véase más adelante). También puede haber cáncer con niveles menores de PSA.



TRATAMIENTO

Los pacientes asintomáticos no precisan tratamiento, y aquellos en los que existen complicaciones de la obstrucción uretral, como la imposibilidad para orinar, la insuficiencia renal, infecciones urinarias recurrentes, hematuria o litiasis vesical, requieren de forma clara la extirpación quirúrgica de la próstata, habitualmente por resección transuretral (TURP). Sin embargo, el enfoque de los restantes pacientes debe basarse en el grado de incapacidad o de molestia que causa la enfermedad y los probables efectos secundarios de cualquier intervención. Si el paciente solamente tiene síntomas leves, una expectación vigilante no resulta dañina y permite valorar la velocidad de progresión de los

síntomas. Cuando el paciente desea tratamiento, pueden ser útiles dos intervenciones farmacológicas: un bloqueador del receptor adrenérgico α_1 la terazosina (1 mg en el momento de acostarse, ajustando la dosis según los síntomas hasta 20 mg/día), que relaja el músculo liso del cuello vesical y aumenta el flujo de orina; o la finasterida (5 mg/día), un inhibidor de la 5 α -reductasa, que bloquea la conversión de testosterona en didrotestosterona y disminuye el tamaño de la próstata un 24 % aproximadamente por término medio. La mayor tasa de éxitos se obtiene mediante la TURP, que también tiene el máximo riesgo de complicaciones. La termoterapia transuretral con microondas (TUMT) puede tener una eficacia comparable a la TURP. No se ha realizado una comparación directa entre el tratamiento farmacológico y quirúrgico.

CARCINOMA DE PRÓSTATA

Se diagnosticó cáncer de próstata en 230 110 varones en los Estados Unidos en el año 2004, una incidencia comparable a la del cáncer de mama. En el mismo año fallecieron alrededor de 29 000 pacientes por esta causa. El diagnóstico precoz de cánceres en varones con síntomas ligeros en los que en los estudios de detección sistemática se demuestran niveles elevados de PSA ha complicado el tratamiento. Al igual que en la mayoría de los otros cánceres, la incidencia está relacionada con la edad. La enfermedad es más frecuente en personas de raza negra que en los blancos. Los síntomas son en general similares a los de la hiperplasia prostática e indistinguibles de la misma, pero es más frecuente que los varones con cáncer tengan disuria y dolor de espalda o de cadera. Anatomopatológicamente, el 95 % son adenocarcinomas. La conducta biológica está condicionada por el grado histológico (puntuación de Gleason).

A diferencia de lo que ocurre en la hiperplasia, el cáncer de próstata generalmente se origina en la periferia de la glándula y puede detectarse con el DRE en forma de uno o más nódulos situados en la superficie posterior de la glándula, de consistencia dura y forma irregular. En la figura 78-1 se muestra un enfoque del diagnóstico. Las personas con un DRE negativo y un PSA menor o igual de 4 ng/mL pueden ser revisadas anualmente. Los pacientes con un DRE anormal o un PSA >10 ng/mL deben ser sometidos a una biopsia transectal dirigida por ecografía (TRUS). Los pacientes con un DRE normal y un PSA de 4.1 a 10 ng/mL pueden ser tratados de forma diferente según los centros. En algunos se realizaría una ecografía y biopsia transrectal de cualquier alteración, o se realizaría seguimiento en caso de no encontrar alteraciones. Otros repetirían el PSA al cabo de un año, biopsiando si el incremento en el transcurso de este período fuera >0.75 ng/mL. Otros métodos de empleo del PSA para diferenciar el cáncer precoz de la hiperplasia comprenden la cuantificación del PSA ligado y libre, y la relación del PSA con el tamaño de la próstata (densidad de PSA). Quizá un tercio de las personas con cáncer de próstata no presenta elevaciones del PSA.

La diseminación linfática se evalúa en la intervención quirúrgica; solamente está presente en el 10 % de los casos con un grado 5 de Gleason o menos y en el 70 % de aquéllos con un grado 9 ó 10. También el nivel de PSA guarda relación con la diseminación; tan sólo el 10 % de los casos con PSA <10 ng/mL presenta diseminación linfática. El lugar más frecuente de metástasis es el hueso. La clasificación en estadios de Whitmore-Jewett comprende el estadio A: tumor no palpable pero detectado en la TURP; B: tumor palpable en uno(B1) o ambos (B2) lóbulos; C: tumor palpable fuera de la cápsula; y D: tumor metastásico.



TRATAMIENTO

En los pacientes en los estadios A a C, se dice que la cirugía (prostatectomía retropubica radical) y la radioterapia tienen resultados similares; sin embargo, la mayoría de los pacientes se tratan quirúrgicamente. Ambas modalidades se asocian a impotencia. Es más probable que la cirugía provoque incontinencia.

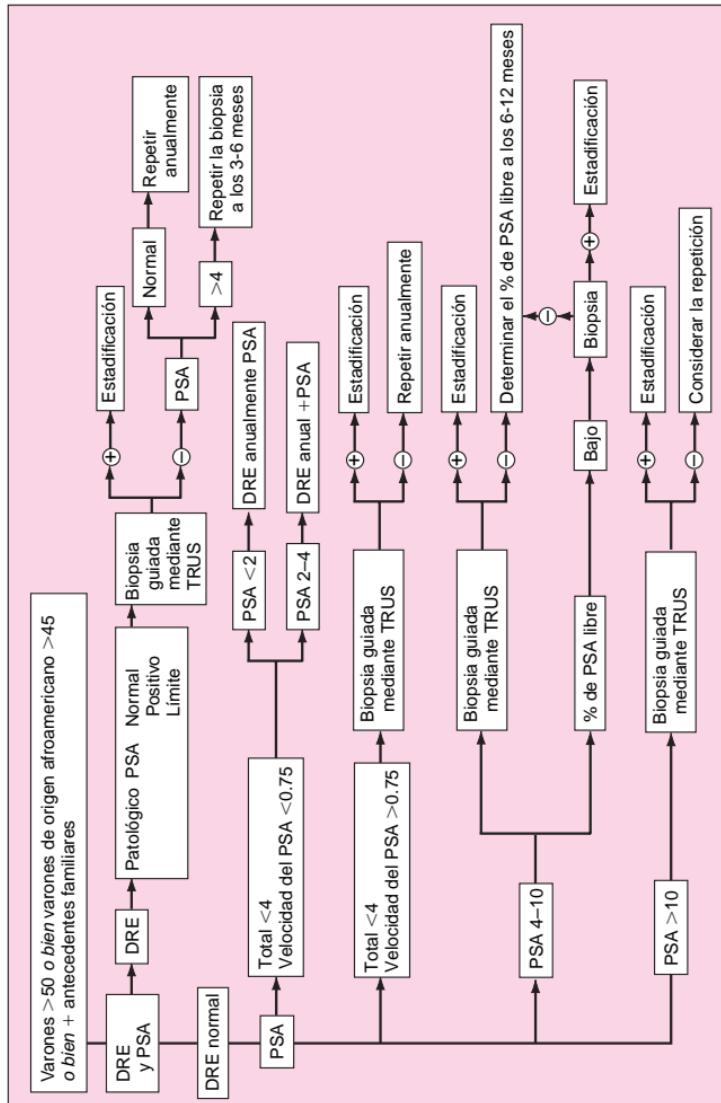


FIGURA 78-1 Uso anual del examen rectal digital (DRE) y determinación del antígeno prostático específico (PSA) como guía para decidir en qué pacientes se debe efectuar una biopsia prostática a transrectal bajo control ecográfico (TRUS). Hay al menos tres esquemas de pensamiento respecto a cuál debe ser la actitud si el DRE es negativo y el PSA dudosos (4.1 a 10 ng/mL).

La proctitis es más frecuente con la radioterapia, posiblemente con hemorragia o estenosis. La adición de tratamiento hormonal (goserelina) a la radioterapia en los pacientes con enfermedad localizada parece mejorar los resultados. Los pacientes en estadio A tienen una supervivencia idéntica a los controles de la misma edad sin cáncer. La supervivencia a los 10 años de los pacientes en estadio B y C es del 82 % y del 42 %, respectivamente.

En aquellos pacientes tratados quirúrgicamente de un tumor localizado en los que aumenta el PSA se puede realizar una gammagrafía prostática (anticuerpo contra un antígeno de membrana específico de la próstata). Si no se detecta captación, el paciente es sometido a observación. Si existe captación en el lecho prostático, implica recidiva local, por lo que el lugar se trata con radioterapia externa. (Si el paciente fue tratado inicialmente con radioterapia, esta recidiva local puede tratarse quirúrgicamente.) Sin embargo, en muchos casos el incremento del PSA tras el tratamiento local indica enfermedad sistémica.

En los pacientes con metástasis, la privación androgénica es el tratamiento de elección. La castración quirúrgica resulta eficaz, pero la mayoría de los pacientes prefieren tomar leuprorrelina (leuprorelin) en forma de epot, 7.5 mg IM mensualmente (para inhibir la producción hipofisaria de gona dotropina), más flutamida, 250 mg por vía oral 3 veces al día (un bloqueador del receptor androgénico). El valor de añadir flutamida es objeto de controversia. Otros enfoques son la suprarreñectomía, la hipofisección, la administración de estrógenos y la suprarreñectomía médica con aminoglutetimida. La mediana de supervivencia de los pacientes en estadio D es de 33 meses. Los pacientes a veces responden con una disminución del tamaño tumoral a la supresión del tratamiento hormonal. En raras ocasiones, resultará eficaz una segunda manipulación hormonal, pero la mayoría de los pacientes que progresan bajo tratamiento hormonal tienen tumores independientes de los andrógenos, a menudo asociados a alteraciones genéticas del receptor androgénico y a expresión *de novo* de *bcl-2*, que puede contribuir a la resistencia a la quimioterapia. En el cáncer de próstata se usa quimioterapia con fines paliativos. Mitoxantrona, estramustina y los taxanos parecen ser activos como agentes únicos; se están evaluando diversas combinaciones. Es más probable el alivio del dolor en los tratados con quimioterapia que en aquellos que reciben sólo tratamiento de soporte. El dolor por metástasis óseas puede paliarse con estroncio-89 o samario-153. No se han estudiado suficientemente los bifosfonatos.

Para más detalles, véase Scher HI: Enfermedades hiperplásicas y malignas de la próstata, cap. 81, en Harrison 16.^a

79

CÁNCER DE ORIGEN DESCONOCIDO

El cáncer de origen desconocido (CUPS) se define de la siguiente manera: neoplasia maligna demostrada por biopsia; localización del tumor primario no detectada después de realizar historia clínica, exploración física, Rx de tórax, TC abdominal y pélvica, hemograma completo, bioquímica sanguínea, mamografía (en las mujeres), niveles de gonadotropina coriónica humana β (hCG) (en los varones), niveles de alfafetoproteína (AFP) (en los varones) y niveles de antígeno

prostático específico (PSA) (en los varones); e histología no congruente con un tumor primario del lugar de la biopsia. La incidencia del CUPS está disminuyendo, probablemente porque los criterios diagnósticos anatomopatológicos son mejores; suponen en la actualidad en torno al 3 % de los cánceres, frente al 10-15 % de hace 10 años. La mayoría de los pacientes tienen más de 60 años de edad. Es frecuente que las líneas celulares que derivan de estos tumores presenten anomalías en el cromosoma 1.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Los pacientes pueden acudir con astenia, pérdida de peso, dolor, hemorragia, distensión abdominal, masas subcutáneas y linfadenopatía. Una vez confirmada la existencia de tumor maligno metastásico, los esfuerzos diagnósticos deben limitarse a evaluar la posible presencia de tumores curables, como el linfoma, la enfermedad de Hodgkin, tumores de células germinales, cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, y el tumor neuroectodérmico primitivo, o tumores en los cuales la terapia puede tener un valor paliativo importante, como es el caso del cáncer de mama o de próstata. En general, los esfuerzos para valorar la presencia de estos tipos de tumor dependen más del anatómopatólogo que de pruebas diagnósticas clínicas de elevado coste. Los síntomas localizadores, una historia de exposición a carcinógeno, o la historia de una fulguración de una lesión cutánea pueden dirigir algunas pruebas clínicas; sin embargo, lo más importante del estudio diagnóstico, en ausencia de hallazgos sospechosos en la anamnesis y la exploración física, es un estudio cuidadoso mediante microscopía óptica, electrónica, inmunología, cariotipo, y análisis molecular de volúmenes adecuados de tejido tumoral (cuadro 79-1).

ANATOMÍA PATOLÓGICA Aproximadamente el 60 % de los CUPS son adenocarcinomas, entre el 10 y el 20 % son carcinomas epidermoides, y entre el 20 y el 30 % neoplasias escasamente diferenciadas que no pueden clasificarse más por microscopía óptica.

PRONÓSTICO Los pacientes con carcinoma epidermoide tienen una mediana de supervivencia de nueve meses; aquellos con adenocarcinoma o tumores no clasificables presentan una mediana de supervivencia de 4 a 6 meses. En general, en aquellos pacientes en los cuales se identifica una localización primaria el pronóstico es mejor. Son factores de pronóstico favorable la afectación de pocos lugares y la histología neuroendocrina. Los pacientes en los que no se hace un diagnóstico del tumor primario deben ser tratados de forma paliativa con radioterapia de las lesiones sintomáticas. Los protocolos de quimioterapia de carácter inespecífico rara vez producen respuestas y siempre causan toxicidad. Ciertas manifestaciones clínicas pueden permitir un tratamiento individualizado.

Síndrome de cáncer germinal extragonadal no identificado

En pacientes de menos de 50 años de edad con tumor que afecta a estructuras de la línea media, el parénquima pulmonar o los ganglios linfáticos, y con datos de crecimiento tumoral rápido, un diagnóstico posible es un tumor de células germinales. Los marcadores tumorales séricos pueden estar elevados no. Una quimioterapia con cisplatino, etopósido y bleomicina (cap. 76) puede de inducir respuestas completas en el 25 % de los pacientes o más, y aproximadamente el 15 % puede curarse. Probablemente se debe hacer también un ensayo con este tipo de terapia en pacientes cuyos tumores presentan alteraciones del cromosoma 12.

Carcinomatosis peritoneal en las mujeres

Las mujeres que acuden con masa o dolor pélvico y un adenocarcinoma difuso por toda la cavidad peritoneal, pero sin una localización clara de origen, tienen un carcinoma seroso papilar peritoneal primario. La presencia de cuerpos de psammoma en el tumor o de niveles elevados de CA-125 puede favorecer un origen

Cuadro 79-1**Possible evaluación anatomopatológica de las muestras de biopsia de los pacientes con cáncer metastásico de origen desconocido**

Evaluación/Hallazgos	Presunta localización del tumor primario
HISTOLOGÍA (TINCIÓN DE HEMATOXILINA-EOSINA)	
Cuerpos de psamoma, morfología papilar	Ovario, tiroides
Células en anillo de sello	Estómago
INMUNOHISTOLOGÍA	
Antígeno leucocitario común (LCA, CD45)	Neoplasias linfoides
Leu-M1	Enfermedad de Hodgkin
Antígeno de membrana epitelial	Carcinoma
Filamentos intermedios de citoqueratina	Carcinoma
CEA	Carcinoma
HMB45	Melanoma
Desmina	Sarcoma
Tiroglobulina	Carcinoma de tiroides
Calcitonina	Carcinoma medular del tiroides
Mioglobina	Rabdomiosarcoma
PSA/fosfatasa ácida prostática	Próstata
AFP	Hígado, estómago, células germinales
Fosfatasa alcalina placentaria	Células germinales
Marcadores de células B y T	Neoplasias linfoides
Proteína S-100	Tumor neuroendocrino, melanoma
Proteína del líquido de quistes macroscópicos	Mama, glándulas sudoríparas
Factor VIII	Sarcoma de Kaposi, angiosarcoma
Factor de transcripción tiroideo-1 (TTF-1)	Adenocarcinoma pulmonar, tiroideo
CITOMETRÍA DE FLUJO	
Marcadores de células B y T	Neoplasias linfoides
ULTRAESTRUCTURA	
Filamentos de actina-miosina	Rabdomiosarcoma
Gránulos de secreción	Tumores neuroendocrinos
Desmosomas	Carcinoma
Premelanosomas	Melanoma
CITOGENÉTICA	
Isocromosoma 12p; 12q(—) t(11;22)	Células germinales Sarcoma de Ewing, tumor neuroectodérmico primitivo
t(8;14) ^a	Neoplasias linfoides
3p(—)	Carcinoma pulmonar de células pequeñas; carcinoma de células renales, mesotelioma
t(X;18) Sarcoma	sinovial
t(12;16) Liposarcoma	mixoide

(Continúa)

Cuadro 79-1 (Continuación)**Possible evaluación anatomopatológica de las muestras de biopsia de los pacientes con cáncer metastásico de origen desconocido**

Evaluación/Hallazgos	Presunta localización del tumor primario
CITOGENÉTICA	
t(12;22)	Sarcoma de células claras (melanoma de partes blandas) alveolar
t(2;13) Rabdomiosarcoma	
lp(–) Neuroblastoma	
ANÁLISIS DE LOS RECEPTORES	
Receptor de estrógenos/progesterona	Mama
ESTUDIOS DE BIOLOGÍA MOLECULAR	
Inmunoglobulinas, <i>bcl-2</i> , reordenamiento del gen del receptor de la célula T	Neoplasias linfoides

^a O cualquier otra reordenación que afecte al gen de un receptor antigénico.
CEA, antígeno carcinoembriionario.

ovárico. En estas pacientes se debe practicar una cirugía citorreductora seguida de una poliquimioterapia con paclitaxel y cisplatino o carboplatino (cap. 77). Aproximadamente el 20 % de las pacientes responderá, y el 10 % sobrevivirá por lo menos 2 años.

Cáncer en un ganglio axilar en la mujer

En estas mujeres se debe administrar terapia anticancerosa adyuvante contra el cáncer de mama de acuerdo con su estado menopáusico, incluso en ausencia de una masa mamaria en la exploración física o la mamografía, o aunque existan receptores de estrógenos y progesterona negativos o no determinados en el tumor (cap. 74). Salvo que se irradie la mama homolateral, hasta el 50 % de estas pacientes desarrollarán una masa mamaria más adelante. Aunque se trata de una situación clínica rara, es posible una supervivencia a largo plazo similar a la de las mujeres con cáncer de mama en estadio II.

Metástasis óseas osteoblásticas en los varones

La probabilidad de cáncer de próstata es elevada; está justificado un ensayo terapéutico hormonal empírico [leuprorrelina (leuprolida) y flutamida (cap. 78)].

Metástasis en ganglios linfáticos cervicales

Incluso si la panendoscopia no consigue revelar un tumor primario de cabeza y cuello, el tratamiento de estos pacientes con una quimioterapia a base de cisplatino y 5-fluorouracilo puede producir una respuesta que, en algunas ocasiones, es prolongada (cap. 72).

Para más detalles, véase Stone RM. Cáncer metastásico de origen desconocido, cap. 85, en Harrison PMI 16.^a.

80

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS ENDOCRINOS

Los tumores, tanto benignos como malignos, de origen no endocrino pueden secretar diversas hormonas, principalmente peptídicas, y muchos son capaces de producir más de una hormona (cuadro 80-1). En la clínica, la producción ectópica de hormonas es importante por dos razones.

En primer lugar, los síndromes endocrinos resultantes pueden constituir las manifestaciones de comienzo del tumor o aparecer en fases tardías de la evolución. En algunos casos, las manifestaciones endocrinas poseen mayor significación que el propio tumor, como ocurre en pacientes con tumores benignos o malignos de crecimiento lento que secretan hormona liberadora de corticotropina y ocasionan un síndrome de Cushing fulminante. La frecuencia con que se diagnostica la producción ectópica de hormonas varía según los criterios utilizados. Los síndromes más comunes de importancia clínica son: hipersecreción de ACTH, hipercalcemia e hipoglucemias. De hecho, la secreción ectópica de ACTH es responsable del 15-20 % de los casos de síndrome de Cushing, y la mitad aproximadamente de los sujetos con hipercalcemia persistente padece un tumor ma-

Cuadro 80-1**Síndromes paraneoplásicos endocrinos frecuentes**

Síndrome	Proteínas	Tumores típicamente asociados al síndrome
Hipercalcemia de los tumores malignos	Péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) Hormona paratiroidea (PTH)	Cáncer pulmonar no microcítico Cáncer de mama Cáncer de células renales Cáncer de cabeza y cuello Cáncer de vejiga Mieloma
Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	Arginina-vasopresina (AVP) Péptido auricular natriurético	Cáncer pulmonar microcítico Cáncer de cabeza y cuello Cáncer pulmonar no microcítico
Síndrome de Cushing	Hormona adrenocorticotropa (ACTH) Hormona liberadora de corticotropina (CHR)	Cáncer pulmonar microcítico Cáncer pulmonar microcítico Tumores carcinoides
Acromegalía	Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) Hormona del crecimiento	Carcinoides Cáncer pulmonar microcítico Tumores de las células de los islotes pancreáticos
Ginecomastia Gonadotropina	coriónica humana (hCG)	Cáncer testicular Cáncer de pulmón Tumores carcinoides pulmonares y del tubo digestivo
Hipoglucemias por tumores de células no insulares	Factor de crecimiento afín a la insulina 2 (IGF-2)	Sarcomas

ligno y no un hiperparatiroidismo. Dada la rapidez de aparición de la secreción hormonal en algunos tumores de crecimiento rápido, el diagnóstico requiere en ocasiones un alto grado de sospecha, y los niveles hormonales pueden estar elevados de forma desproporcionada en relación con las manifestaciones.

En segundo lugar, las hormonas ectópicas sirven como valiosos marcadores periféricos de neoplasias. Debido al amplio espectro de secreción ectópica de hormonas, las determinaciones para detección sistemática de niveles hormonales plasmáticos con fines diagnósticos no resultan rentables. Sin embargo, en los pacientes con neoplasias conocidas como secretoras de hormonas, las determinaciones seriadas de los niveles de hormona circulante pueden servir como marcadores de la escisión completa del tumor, o de la eficacia de la radioterapia o la quimioterapia. Igualmente, la reaparición de niveles hormonales plasmáticos elevados pueden anunciar la recidiva del tumor antes de que sean evidentes los efectos de masa del mismo. Sin embargo, algunos tumores no secretan hormonas al recidivar, por lo que no se puede confiar en las determinaciones hormonales aisladas como único signo de actividad tumoral.



TRATAMIENTO

El tratamiento de los tumores secretores de hormonas ectópicas debe ir dirigido, siempre que sea posible, a la extirpación del tumor. Cuando ello no es posible, o el tumor es incurable, se puede realizar un tratamiento específico para inhibir la secreción hormonal (octreotida para la acromegalia de origen ectópico o mitotano para inhibir la esteroidogénesis suprarrenal en el síndrome de ACTH ectópica), o bloquear la acción de la hormona a nivel tisular (demeclociclina para la secreción inadecuada de vasopresina).

Hipercalcemia

Se trata del síndrome paraneoplásico más frecuente; la hipercalcemia de los tumores malignos supone el 40 % de todas las hipercalcemias. El 80 % de los pacientes con cáncer con hipercalcemia sufren hipercalcemia humoral mediada por el péptido relacionado con la hormona paratiroides; el 20% tiene hipercalcemia por osteólisis local mediada por citocinas como la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral. Muchos tipos de tumores producen hipercalcemia (cuadro 80-1). Los pacientes pueden sentir malestar, fatiga, confusión, anorexia, dolor óseo, poliuria, debilidad, estreñimiento, náuseas y vómitos. Con niveles de calcio elevados, puede producirse confusión, letargia, coma y muerte. La mediana de supervivencia de los pacientes con cáncer y con hipercalcemia es de 1 a 3 meses. El tratamiento con hidratación con suero salino, diuresis con furosemida y pamidronato (60-90 mg IV), o zoledronato (4-8 mg IV) controla los niveles de calcio en el plazo de 2 días y suprime la liberación de calcio durante varias semanas. En el tratamiento crónico se pueden usar bisfosfonatos por vía oral.

Hiponatremia

Se descubre más a menudo en personas asintomáticas al determinar los electrolitos séricos; suele deberse a secreción por el tumor de arginina-vasopresina, en lo que se denomina *síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética* (SIADH). También la hormona natriurética auricular puede producir hiponatremia. El SIADH es más frecuente en el carcinoma microcítico pulmonar (15 %), y en el cáncer de cabeza y cuello (3%). Ciertos fármacos causan el síndrome. Se pueden controlar los síntomas de astenia, disminución del lapso de atención, náuseas, debilidad, anorexia y cefalea limitando la ingestión de líquidos a 500 mL/día, o bloqueando los efectos de la hormona con 600 a 1200 mg de demeclociclina diarios. En caso de hiponatremia grave (<115 mEq/L) o alteraciones del nivel de conciencia, puede ser necesaria la administración IV de suero salino normal más furosemida; la velocidad de corrección debe ser <1 mEq/L y hora para evitar complicaciones.

Síndrome de la ACTH ectópica

Cuando el mRNA de proopiomelanocortina del tumor se procesa a ACTH, puede producirse una secreción excesiva de glucocorticoides y mineralocorticoides. Los pacientes desarrollan síndrome de Cushing con alcalosis hipopotásica, debilidad, hipertensión e hiperglucemía. Aproximadamente la mitad de los casos se produce en carcinomas microcíticos pulmonares. La producción de ACTH empeora el pronóstico. Se puede emplear el ketoconazol (400-1200 mg/día) o la metirapona (1-4 g/día) para inhibir la producción de esteroides suprarrenales.

Para más detalles, véase Jameson JL, Johnson BE: Síndromes paraneoplásicos: endocrinológicos y hematológicos, cap. 86, en Harrison PMI 16.^a.

81

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS

Los trastornos neurológicos paraneoplásicos (PND) son efectos a distancia del cáncer, causados por mecanismos diferentes de la metástasis o cualquier complicación del cáncer como coagulopatía, ictus, procesos metabólicos y nutricionales, infecciones y efectos secundarios de la terapia contra el cáncer. En el 60 % de los pacientes los síntomas neurológicos preceden al diagnóstico de cáncer. Globalmente, se producen PND causantes de discapacidad clínica en el 0.5-1 % de todos los pacientes con cáncer, pero se dan en el 2-3 % de los pacientes con neuroblastoma o carcinoma microcítico pulmonar, y en el 30-50 % de los pacientes con timoma o mieloma esclerótico. La identificación de un síndrome paraneoplásico característico (cuadro 81-1) debe propiciar la búsqueda de un cáncer, aunque estos trastornos se dan también sin neoplasias malignas. El diagnóstico se basa en el patrón clínico, en la exclusión de otros trastornos relacionados con el cáncer, en la presencia de anticuerpos de confirmación en el suero o el LCR (cuadro 81-2) o los estudios electrodiagnósticos. La mayoría de los PND son mediados por respuestas inmunitarias dirigidas contra determinantes antigenéticos comunes expresados tanto por las células tumorales como por las células neurales.

PND del sistema nervioso central y de los ganglios de la raíz dorsal

Los estudios de MRI en el LCR son importantes para descartar complicaciones neurológicas debidas a la propagación directa del cáncer. Los hallazgos típicos del LCR suelen consistir en una pleocitosis ligera o moderada (<200 células mononucleares, predominantemente linfocitos), aumento de la concentración de proteínas, síntesis intratecal de IgG, y presencia variable de bandas oligoclonales. Puede resultar útil una biopsia del tejido afectado para descartar otros trastornos (por ejemplo, metástasis, infecciones); los hallazgos neuropatológicos no son específicos de los PND.

La *encefalitis límbica* se caracteriza por confusión, depresión, agitación, ansiedad, grave déficit de la memoria a corto plazo, crisis parciales complejas y demencia; la MRI suele mostrar anomalías unilaterales o bilaterales del lóbulo temporal medial. La *degeneración cerebelosa paraneoplásica* comienza en forma de mareo, oscilopsia, visión borrosa o diplopía, náuseas y vómitos; pocos

Cuadro 81-1**Síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso**

Síndromes del cerebro, tronco del encéfalo y cerebelo

Encefalitis focal

Encefalitis cortical

Encefalitis límbica

Encefalitis del tronco encefálico

Disfunción cerebelosa

Disfunción vegetativa

Degeneración cerebelosa paraneoplásica

Opsoclonía-mioclonía

Síndromes de la médula espinal

Mielopatía necrotizante subaguda

Disfunción de neurona motora

Mielitis

Síndrome de la persona rígida

Síndromes de los ganglios de la raíz dorsal

Neuronopatía sensitiva

Múltiples niveles de afectación

Encefalomielitis^a, neuronopatía sensitiva, disfunción vegetativa

Síndromes de nervio periférico

Neuropatía periférica sensitivomotora crónica y subaguda

Vasculitis de nervio y músculo

Neuropatía asociada a gammopathías monoclonales malignas

Hiperexcitabilidad de nervio periférico

Neuropatía vegetativa

Síndromes de la unión neuromuscular

Síndrome miasténico de Lambert-Eaton

Miastenia grave

Síndromes musculares

Polimiositis/dermatomiositis

Miopatía necrotizante aguda

Síndromes que afectan al sistema visual

Retinopatía asociada a cáncer

Retinopatía asociada a melanoma

Uveítis (en general asociada a encefalomielitis)

^a Incluye la encefalitis cortical, límbica o del tronco encefálico, disfunción cerebelosa, mielitis.

días o semanas más tarde pueden aparecer disartria, ataxia de la marcha o de extremidades, y disfagia variable. El síndrome de *opsoclonía-mioclonía* consiste en movimientos oculares involuntarios y caóticos en todas las direcciones de la mirada; a menudo se asocia a mioclonía y ataxia. La *ganglionopatía de la raíz dorsal* (neuropatía sensitiva) se caracteriza por déficit sensitivos que pueden ser simétricos o asimétricos, disestesias dolorosas, dolor radicular, e hiporreflexia o arreflexia; pueden estar afectadas todas las modalidades sensitivas.

Estos trastornos responden generalmente mal al tratamiento. En ocasiones puede producirse estabilización de los síntomas o mejoría neurídrica parcial, especialmente si existe una respuesta satisfactoria del tumor al tratamiento. No se ha determinado el papel de la plasmaférésis, la inmunoglobulina intravenosa y la inmunoabsorción. En casos raros de pacientes con encefalitis límbica se han encontrado mejorías espectaculares después del tratamiento, pero se ignora si la responsable era la remisión del cáncer, los glucocorticoides o la inmunoglobulina intravenosa.

Cuadro 81-2**Anticuerpos antineuronales paraneoplásicos, síndromes y cánceres asociados**

Anticuerpo	Síndrome	Cánceres asociados
Anti-Hu (ANNA-1)	Encefalomielitis paraneoplásica (incluye encefalitis cortical, límbica y de tronco encefálico, disfunción cerebelosa, mielitis), neuronopatía sensitiva paraneoplásica, disfunción vegetativa	Cáncer microcítico pulmonar, tumores neuroendocrinos
Anti-Yo (PCA-1)	Degeneración cerebelosa paraneoplásica	Ovario y otros cánceres ginecológicos, mama
Anti-Ri (ANNA-2)	Degeneración cerebelosa paraneoplásica, encefalitis de tronco encefálico, opsoclónia-mioclonía	Mama, ginecológicos, carcinoma microcítico pulmonar
Anti-Tr	Degeneración cerebelosa paraneoplásica	Linfoma de Hodgkin
Anti-Zic	Degeneración cerebelosa paraneoplásica, encefalomielitis	Cáncer microcítico pulmonar y otros tumores neuroendocrinos
Anti-CV ₂ /CRMP5	Encefalomielitis paraneoplásica, degeneración cerebelosa paraneoplásica, corea, neuropatía periférica, uveítis	Cáncer microcítico pulmonar, timoma, otros
Proteínas Anti-Ma ^a	Encefalitis límbica, hipotalámica, de tronco encefálico (infrecuentemente, degeneración cerebelosa paraneoplásica)	Tumores germinales del testículo, cáncer de pulmón, otros tumores sólidos
Anti-anfifisina	Síndrome de la persona rígida, encefalomielitis paraneoplásica	Mama, carcinoma microcítico pulmonar
Anti-VGCC ^b	Síndrome miasténico Lambert Eaton, degeneración cerebelosa paraneoplásica	Cáncer microcítico pulmonar, linfoma
Anti-AChR ^b	Miastenia grave	Timoma
Anti-VGKC ^b	Hiperexcitabilidad de nervio periférico (neuromitonía)	Timoma, carcinoma microcítico pulmonar, otros.
Anti-recoverina	Retinopatía asociada a cáncer	Cáncer microcítico pulmonar y otros
Anti-células bipolares de la retina	Retinopatía asociada a melanoma	Melanoma

^a Los pacientes con anticuerpos contra Ma2 suelen ser varones concáncer de testículo. Los pacientes con anticuerpos adicionales contra otras proteínas Ma son varones o mujeres con diversos tumores sólidos.

^b Estos anticuerpos pueden aparecer con o sin cáncer asociado.

Abreviaturas: AChR, receptor de acetilcolina; VGCC, canal del calcio controlado por voltaje; VGKC, canal de potasio controlado por voltaje.

Trastornos neurológicos paraneoplásicos del nervio y el músculo

El diagnóstico de un PND específico suele establecerse basándose en criterios clínicos y electrofisiológicos, los resultados de la biopsia y determinaciones de anticuerpos. Se debe considerar realizar estudios de inmunofijación en suero y orina en pacientes con neuropatía periférica de causa desconocida; la detección de una gammaglobulina monoclonal sugiere la necesidad de estudios adicionales para descubrir una neoplasia maligna de células B o de células plasmáticas.

Estas neuropatías a menudo resultan enmascaradas por la neurotoxicidad simultánea de la quimioterapia y otros tratamientos del cáncer. Las neuropatías que se desarrollan en las etapas tempranas del cáncer con frecuencia progresan con rapidez, a menudo siguiendo una evolución con exacerbaciones y remisiones, así como evidencia de infiltrados inflamatorios y pérdida axonal o desmyelinización en las biopsias. Cuando predominan los rasgos de desmyelinización, la inmunoglobulina intravenosa o los glucocorticoides pueden mejorar los síntomas. Se ha utilizado con éxito la plasmaféresis o la inmunosupresión para tratar el síndrome de Lambert-Eaton; la miastenia grave se trata en el capítulo 198, y la polimiositis/dermatomiositis en el capítulo 199.

Para más detalles, Véase Dalmau J, Rosenfeld MR: Síndromes neurológicos paraneoplásicos, cap. 87, en Harrison PMI 16.^a

82

DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

El diagnóstico de laboratorio de la infección requiere demostrar de forma directa o indirecta la presencia de virus, bacterias, hongos o parásitos en los tejidos, los líquidos o las excretas del hospedador. Los métodos tradicionales de detección, basados en el examen microscópico y cultivo, se van complementando cada vez más con técnicas más rápidas y sensibles, entre las que se encuentran análisis serológicos y con sondas de ácidos nucleicos.

BACTERIAS, HONGOS Y VIRUS

Microscopia

• Exámenes en fresco: el examen en fresco no requiere fijar la muestra antes de la microscopía. Los exámenes en fresco resultan útiles para determinados microorganismos grandes y/o móviles; p. ej., gracias al examen en campo oscuro es posible detectar *Treponema* en lesiones genitales o *Leptospira* en la sangre. Se pueden identificar hongos en raspados de piel preparados con KOH al 10 %. Algunos preparados en fresco emplean la tinción para facilitar la detección; p. ej., la tinta china para visualizar los criptococos encapsulados en el LCR.

• Tinciones: es difícil visualizar las bacterias sin teñirlas. La *tinción de Gram* diferencia entre los microorganismos de pared celular de peptidoglicano gruesa (grampositivos) y aquellos cuyas membranas externas pueden disolverse con alcohol o acetona (gramnegativos). Esta tinción resulta especialmente útil en muestras de esputo con ≥ 25 polimorfonucleares y <10 células epiteliales. En líquidos normalmente estériles (p. ej., el LCR) la detección de bacterias sugiere la causa infecciosa y guarda correlación con la presencia de $>10^4$ bacterias/mL. La sensibilidad aumenta centrifugando la muestra. Las *tinciones acidoresistentes* resultan útiles para microorganismos que retienen el colorante carbolfucsina después de la solvación ácido/orgánica (p. ej., *Mycobacterium* spp.). Las modificaciones de este procedimiento permiten la detección de microorganismos levemente acidoresistentes como *Nocardia*. Las *tinciones de inmunofluorescencia* (un anticuerpo ligado de manera directa o indirecta con un compuesto fluorescente) pueden detectar inclusiones virales (p. ej., CMV, HSV) en las células en cultivo o revelar la existencia de bacterias de cultivo difícil como *Legionella*. Se dispone de muchas otras tinciones, como el azul de toluidina para *Pneumocystis* o la plata metenamina para las hifas de hongos, que contribuyen a la detección de microorganismos.

Detección macroscópica de antígeno

Los análisis de aglutinación de látex y los inmunoanálisis enzimáticos (EIA) son pruebas rápidas y baratas que identifican bacterias, virus o toxinas bacterianas extracelulares por medio de sus antígenos proteicos o de polisacárido. Estos análisis se realizan de forma directa sobre muestras clínicas o después del cultivo de los gérmenes en el laboratorio.

Cultivo

El éxito de los intentos de cultivar un patógeno específico depende a menudo del empleo de procedimientos adecuados de recogida y transporte junto con un algoritmo de procesamiento en el laboratorio adecuado para la muestra. En el cuadro 82-1 figuran las instrucciones de toma de muestras. El aislamiento bacteria-

Cuadro 82-1**Instrucciones para la recogida y transporte de muestras para cultivo***

Tipo de cultivo (Síntomas)	Muestra	Volumen mínimo	Recipiente	Otras consideraciones
SANGRE				
Hemocultivo habitual (aerobios, anaerobios, y levaduras)	Sangre total	10 mL en cada uno de los 2 frascos en adultos y niños; si es posible, 5 mL en cada uno de los frascos en lactantes; menos en recién nacidos	Véase más adelante ^a	Véase más adelante ^b
Sangre para hongos/especies de <i>Mycobacterium</i>	Sangre total	10 mL en cada uno de los 2 frascos, como en los hemocultivos habituales, o en tubo de Isolator, solicitado al laboratorio	Igual que en los hemocultivos habituales	Especificar «mantener una larga incubación», puesto que los hongos pueden tardar en crecer 4 semanas o más
Hemocultivo, Isolator (lisis centrifugación)	Sangre total	10 mL	Tubos de Isolator	Emplearlo fundamentalmente para aislar hongos, <i>Mycobacterium</i> u otros aerobios de crecimiento exigente y para eliminar los antibióticos de la sangre cultivada en la que los microorganismos se concentran por centrifugación

VÍAS RESPIRATORIAS

Nariz	Frotis con torunda de las fosas nasales	1 torunda	Medio «culturette» estéril o sistema de transporte similar que contenga medio de conservación	Se pueden emplear torundas de alginato cálcico
Garganta	Frotis con torunda de faringe posterior, de úlceras o zonas con sospecha de albergar pus	1 torunda	Medio «culturette» estéril o sistema de recogida de muestras con torunda similar que contenga medio de conservación	Véase más adelante ^c
Esputo	Esputo reciente (no saliva)	2 mL	Sistema de recogida de esputo comercializado o un recipiente estéril parecido con tapón de rosca	<i>Causas de rechazo de la muestra:</i> se debe tener cuidado en asegurarse de que la muestra es esputo y no saliva. La tinción de Gram, observando el número de células epiteliales y polimorfonucleares, puede ser importante en la evaluación. No se deben rechazar muestras de esputo inducido
Aspirado bronquial	Aspirado transtracheal, muestra de broncoscopia o aspirado bronquial	1 mL de aspirado o cepillado en medio de transporte	Tubo estéril de aspirado o de broncoscopia, cepillado bronoscópico en un recipiente estéril independiente	Puede ser necesario tomar precauciones especiales, dependiendo de los diagnósticos considerados (p. ej., <i>Pneumocystis</i>)

(continúa)

Cuadro 82-1 (Continuación)**Instrucciones para la recogida y transporte de muestras para cultivo***

Tipo de cultivo (Síntónimos)	Muestra	Volumen mínimo	Recipiente	Otras consideraciones
HECES				
Heces para coprocultivo habitual; heces para <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> y <i>Campylobacter</i>	Torunda rectal o (preferiblemente) muestra reciente de heces recogida al azar	1 g de heces o 2 torundas rectales	Recipiente de cartón revestido de plástico o recipiente de plástico con tapa bien ajustada. Son admisibles otros recipientes a prueba de fugas	Si se sospechan especies de <i>Vibrio</i> , es preciso advertirlo al laboratorio, empleando métodos adecuados de recogida y transporte
Heces para <i>Yersinia</i> , <i>E. coli</i> O157	Heces recientes recogidas al azar	1 g	Recipiente de cartón revestido de plástico o recipiente de plástico con tapa bien ajustada	<i>Limitaciones</i> : se necesitan técnicas de enriquecimiento
Heces para <i>Aeromonas</i> y <i>Plesiomonas</i>	Heces recientes recogidas al azar	1 g	Recipiente de cartón revestido de plástico o recipiente de plástico contapa bien ajustada	<i>Limitaciones</i> : no se debe realizar cultivo de heces para estos microorganismos sin cultivar también otros patógenos entéricos
APARATO GENITOURINARIO				
Orina	Muestra de micción limpia u orina recogida mediante sonda	0.5 mL	Recipiente estéril a prueba de fugas con tapón de rosca o tubo especial de transporte de orina	Véase más adelante ^d

Secreciones urogenitales	1 torunda ó 0.5 mL de líquido urinales, torundas del cuello uterino, líquido uterino, líquido prostático, etc.	Torunda de transporte con medio de transporte de Amies o sistema similar que contenga medio de transporte para <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , caldo de Todd-Hewitt modificado para cultivos de vigilancia de estreptococo del grupo B	Se deben desaconsejar las torundas vaginales para «cultivo habitual» siempre que sea posible, excepto cuando se sospecha un patógeno concreto. Para detectar múltiples microorganismos (p. ej., <i>Streptococcus</i> del grupo B, <i>Trichomonas</i> , <i>Chlamydia</i> o especies de <i>Candida</i>), se debe obtener una torunda por cada prueba
Líquidos corporales (punción lumbar)	Líquido cefalorraquídeo	1 mL para cultivos habituales; ≥ 5 mL para <i>Mycobacterium</i>	Tubo estéril con tapón bien ajustado
Líquidos corporales	Líquidos aspirados de forma aséptica	1 mL para los cultivos habituales	Tubo estéril con tapón bien ajustado. Las muestras se pueden dejar en la jeringa empleada para la toma de muestra si se tapa antes de transportarla

LIQUIDOS CORPORALES, ASPIRADOS Y TEJIDOS

(continúa)

Cuadro 82-1 (Continuación)

Instrucciones para la recogida y transporte de muestras para cultivo*

Tipo de cultivo (Sinónimos)	Muestra	Volumen mínimo	Recipiente	Otras consideraciones
Biopsia y materiales aspirados	Tejido extirpado quirúrgicamente, hueso, biopsia de médula ósea anticoagulada, u otras muestras de zonas normalmente estériles	1 mL de líquido o un fragmento de tejido de 1 g	Torunda estéril de tipo «culturette» o sistema de transporte parecido que contengan medio de mantención. Se debe emplear una botella o recipiente estéril para las muestras de tejido	Es crucial la identificación precisa de la muestra y su procedencia. Se debe obtener tejido suficiente para los estudios microbiológicos e histopatológicos
Heridas	Material purulento o contenido de abscesos obtenido de una herida o absceso sin contaminación por la flora microbiana normal	2 torundas ó 0.5 mL de pus aspirado	Torunda «culturette» o sistema de transporte similar o tubo estéril con tapón de rosca bien ajustado. Para la realización simultánea de cultivo para anaerobios, enviar una muestra en un sistema de transporte en un sistema de transporte para anaerobios o una jeringa tapada	<i>Recogida de la muestra:</i> el contenido de un absceso u otros líquidos debe recogerse en una jeringa (véase anteriormente) para lograr un volumen de muestra adecuado y un medio anaerobio

RECOMENDACIONES ESPECIALES

Hongos	Pueden emplearse los tipos de muestras mencionados anteriormente. Cuando se cultiva orina o esputo para hongos, suele preferirse la primera muestra de la mañana. Esputo, tejido, orina, líquidos corporales	1 mL o como se ha especificado anteriormente en cada muestra. Para la detección de hongos en la orina, pueden ser útiles volúmenes mayores	Recipiente estéril a prueba de fugas con tapón bien ajustado	<i>Recogida de la muestra:</i> la muestra debe ser transportada al laboratorio de microbiología en menos de 1 hora desde su recogida. Se debe evitar la contaminación con microflora normal de la piel, el recto, la vagina u otras superficies corporales
<i>Mycobacterium</i> (bacilos acidoresistentes)		10 mL de líquido o pequeño fragmento de tejido. No se deben emplear torundas	Recipiente estéril con tapón bien ajustado	<i>Recogida de la muestra:</i> la muestra debe ser transportada al laboratorio de microbiología en menos de 1 hora desde su recogida. Se debe evitar la contaminación con microflora normal de la piel, el recto, la vagina u otras superficies corporales
<i>Legionella</i>	Líquido pleural, biopsia pulmonar, lavado broncoalveolar, biopsia bronquial/ transbronquial. Es crucial el transporte rápido al laboratorio	1 mL de líquido; muestra de tejido de cualquier tamaño, aunque si es posible se debería obtener una muestra de 0.5 g	—	<i>Recogida de la muestra:</i> la muestra debe ser transportada al laboratorio de microbiología en menos de 1 hora desde su recogida. Se debe evitar la contaminación con microflora normal de la piel, el recto, la vagina u otras superficies corporales
Microorganismos anaerobios	Muestras aspiradas de abscesos o líquidos corporales	1 mL de líquido aspirado o 2 torundas corporales	Es necesario un medio de transporte adecuado para anaerobios ^e	<i>Recogida de la muestra:</i> las muestras cultivadas para anaerobios estrictos deben cultivarse también para bacterias facultativas

(continúa)

Cuadro 82-1 (Continuación)

Instrucciones para la recogida y transporte de muestras para cultivo*

Tipo de cultivo (Síntónimos)	Muestra	Volumen mínimo	Recipiente	Otras consideraciones
Virus ^f	Secreciones respiratorias, muestras de lavado de las vías respiratorias, torundas nasales, muestras de sangre (incluyendo las de capa leucocitaria), torundas vaginales y rectales, muestras de lesiones cutáneas sospechosas, muestras de heces (en algunos casos)	1 mL de líquido, 1 torunda o 1 g de heces en el medio de transporte adecuado en cada caso	Generalmente son adecuadas muestras de líquido o heces en recipientes estériles o torundas en medio de cultivo para virus (mantenidas en hielo pero no congeladas). Las muestras de plasma y de la capa leucocitaria recogidas en tubos estériles deben mantenerse entre 4 y 8 °C. Si es necesario el envío a larga distancia o mantenerlas mucho tiempo, suele ser adecuada la congelación a -80 °C	La mayoría de las muestras de cultivo se transportan en medio de mantenimiento con antibióticos que impiden el sobrecimiento bacteriano y la inactivación viral. Muchas muestras deben mantenerse refrigeradas pero no congeladas, siempre que sean transportadas rápidamente al laboratorio. Los procedimientos y los medios de transporte varían según el agente que se ha de cultivar y la duración del transporte

* **Nota:** Es absolutamente imprescindible informar al laboratorio de microbiología del origen de la muestra que se ha de cultivar y de las infecciones que se sospechan. Esta información condiciona la elección de los medios de cultivo, así como el tiempo de cultivo.

^a Para muestras procedentes de adultos y niños se deben emplear dos frascos (de menor tamaño en las muestras pediátricas); uno con fosfato de dextroza, soja, tríptica u otro caldo apropiado, y el otro con tiglicolato u otro caldo que contiene agentes reductores adecuados para el aislamiento de anaerobios estictos. En situaciones especiales (p. ej., cuando se sospecha infección por hongos, endocarditis con cultivo negativo o micobacteriemia) es posible emplear sistemas diferentes de toma de muestras de sangre (sistemas Isolator; véase Cuadro).

^b Recogida: se debe emplear una técnica adecuada de desinfección tanto con el frasco como con el paciente. No permite que penetren burbujas de aire en las botellas de caldo de cultivo para anaerobios. *Consideraciones especiales:* no existe ninguna prueba microbiológica más importante que la detección de patógenos transportados en la sangre. La identificación rápida de agentes bacterianos y de hongos es un determinante importante de la supervivencia del paciente. La bacteriemia puede ser continua (como en la endocarditis), la sepsis masiva, y en las etapas tempranas de la salmonelosis y la brucellosis), o intermitente (como ocurre en la mayor parte de las infecciones bacterianas, en las cuales se desprenden bacterias a la sangre de forma espontánea). La mayoría de los sistemas de hemocultivo emplea dos frascos independientes que contienen medios líquidos de cultivo; un o receive aire en el laboratorio, para permitir el crecimiento de microorganismos facultativos y aerobios, y otro se mantiene en condiciones anaerobias. En los casos en los que se sospecha bacteriemia o fungemia continua, se deben extraer dos o tres muestras antes de iniciar el tratamiento, y obtener más muestras si se sospecha que están involucrados microorganismos de crecimiento exigente. En la bacteriemia intermitente se deben obtener dos o tres muestras, separadas al menos una hora, durante las primeras 24 horas.

^c La flora microbiana normal comprende los estreptococos alfa-hemolíticos, las especies saprofíticas de *Neisseria*, difteroides, y especies de *Staphylococcus*. El cultivo aerobio («habitual») de la faringe comprende pruebas de detección e identificación de especies de estreptococo beta-hemolítico y otros patógenos potenciales. Aunque se considera que forman parte de la flora microbiana normal, microorganismos como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, y *Streptococcus pneumoniae* son identificados por la mayoría de los laboratorios, si se solicita. Cuando se sospecha *Neisseria gonorrhoeae* o *Cornebacterium diphtheriae*, se recomienda realizar una pélvica de cultivo especial.

^d I) En aquellas muestras de orina limpia, de nición media y las obtenidas a través de sonda de Foley o sonda permanente en la que crecen 50 000 microorganismos/mL y no más de tres especies, se debe realizar la identificación de los patógenos. 2) Las muestras obtenidas por sondaje directo, fístula vesical y muestras de orina similares deben ser estudiadas de forma completa (identificación y pruebas de sensibilidad a los antibióticos) independientemente de su contenido de colonias. 3) Ciertos problemas clínicos (p. ej., la disuria aguda en la mujer) pueden justificar la identificación y el estudio de la sensibilidad de las cepas presentes en concentraciones >50 000 microorganismos/mL.

^e Las muestras obtenidas para aspiración en jeringas tapadas o en otros dispositivos de transporte diseñados para limitar la exposición al oxígeno son adecuadas para el cultivo de anaerobios estictos. Pueden emplear diversos sistemas de transporte disponibles en el mercado. Debe evitarse la contaminación de la muestra por flora microbiana de la piel, el recto, la cípula vaginal u otras zonas del cuerpo. Los recipientes colectores para cultivo aerobio (como las torundas secas) y las muestras inadecuadas (como son las muestras refrigeradas; el esputo expectorado; heces; los aspirados gástricos; y las torundas vaginales, faringeadas, nasales y rectales) deben rechazarse por inadecuados.

^f Los laboratorios emplean en general métodos diferentes para detectar virus, y antes de enviar una muestra se deben verificar los requisitos específicos.

no se basa en el empleo de medios artificiales que soportan el crecimiento de las bacterias *in vitro*. Una vez aisladas las bacterias, se emplean diferentes métodos para caracterizar los aislamientos específicos (p. ej., fenotipificación, cromatografía gas-líquido, y sondas de ácido nucleico). Los virus se crecen en una monocapa de células cultivadas sensibles a la infección por el agente que se sospecha. Después de la proliferación de las partículas virales, se examinan las células en busca de efectos citopáticos o con estudios de inmunofluorescencia para detectar antígenos virales.

Serología

La medición de anticuerpo sérico proporciona un marcador indirecto de la infección pasada o actual por un virus específico u otro patógeno. Los análisis cuantitativos detectan incrementos de los títulos de anticuerpos, en general empleando muestras de suero emparejadas obtenidas con un intervalo de 10-14 días (es decir, muestras de la fase aguda y de la convalecencia). También se puede emplear la serología para documentar la existencia de niveles protectores de anticuerpo, en especial en enfermedades para las cuales se dispone de vacuna (p. ej., infecciones por rubéola, virus varicela zoster). Los sistemas de detección comprenden reacciones de aglutinación, inmunofluorescencia, enzimoinmunoanálisis, inhibición de la hemaglutinación y fijación de complemento.

Sondas de ácido nucleico

Las técnicas para la detección y cuantificación de secuencias específicas de bases en el DNA y el RNA en muestras clínicas se han convertido en herramientas potentes del diagnóstico de las infecciones.

- Se dispone de sondas para la detección directa de diversos patógenos (p. ej., *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*) en muestras clínicas, y para confirmar la identidad de patógenos cultivados (p. ej., *Mycobacterium* y *Salmonella* spp.). A menudo estas sondas van dirigidas contra secuencias muy conservadas de RNA ribosómico de 16S, cuyo número de copias es más elevado que el que tendría una única secuencia de DNA. La sensibilidad y especificidad de los análisis de sonda para la detección directa son comparables con las de las determinaciones más tradicionales, incluido el EIA y el cultivo.
- Las estrategias de amplificación (p. ej. PCR, reacción en cadena de la liga-sa) potencian la sensibilidad de los análisis de RNA o DNA, pero se pueden producir falsos positivos, incluso cuando el nivel de contaminación es bajo.

Pruebas de sensibilidad

Las pruebas de sensibilidad permiten que el clínico elija los antimicrobianos óptimos e identifique posibles problemas de control de la infección (como p. ej., el nivel de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina que existe en un hospital). Sólo hace poco tiempo se han estandarizado las pruebas desensibilidad para los hongos; en la actualidad están aprobados varios sistemas.

PARÁSITOS

El cuadro 82-2 resume el diagnóstico de algunas de las parasitosis más comunes. La clave del diagnóstico de las enfermedades parasitarias, al igual que de muchas otras infecciones, es la obtención de una historia clínica meticulosa de la enfermedad y de factores epidemiológicos como viajes, actividades recreativas y ocupación laboral.

Parásitos intestinales

La mayoría de los helmintos y protozoos habitan en el torrente fecal del organismo. Se deberían recoger las heces en un recipiente de cartón limpio, anotando la

Cuadro 82-2

Diagnóstico de algunas parasitosis frecuentes

Parásito	Distribución geográfica	Fase del parásito	Diagnóstico		
			Líquido corporal o tejido	Pruebas serológicas	Otras pruebas, comentarios
Trumatodos sanguíneos <i>Schistosoma mansoni</i>	África, América Central y del Sur, Indias Occidentales África	Huevos, adultos	Heces	EIA, WB	Muestras rectales, biopsia hepática
<i>S. haematobium</i>		Huevos, adultos	Orina	WB	Biopsia hepática, orina, biopsia vesical
Nematelminos intestinales <i>Strongyloides stercoralis</i> (estrongiloidosis)	Lejano Oriente	Huevos, adultos	Heces	WB	Biopsia hepática
Protozoos intestinales	Trópicos y subtropicos húmedos	Larvas	Heces, esputo, jugo duodenal	EIA	Diseminación en inmunodeficiencia
<i>Entamoeba histolytica</i> (amebiasis)	Mundial, especialmente en los trópicos	Trofozoito, quiste	Heces, hígado	EIA, ID, detección de antígeno	Ecografía, CT hepática, PCR
<i>Giardia lamblia</i> (giardiasis)	Mundial	Trofozoito, quiste	Heces	Detección de antígeno	Prueba de la cuerda
<i>Isospora belli</i>	Mundial	Ovoquiste	Heces	—	Acidorresistente
<i>Cryptosporidium</i>	Mundial	Ovoquiste	Heces	Detección de antígeno	Biopsia, acidoresistente, PCR
Protozoos sanguíneos y tisulares					
<i>Plasmodium</i> spp. (paludismo)	Subtrópicos y trópicos EE.UU. especialmente Nueva Inglaterra	Asexual	Sangre	Empleo limitado	PCR
<i>Babesia microti</i> (babesiosis)		Asexual	Sangre	IIF	PCR
<i>Toxoplasma gondii</i> (toxoplasmosis)	Mundial	Quiste, trofozoito	SNC, ojo, músculos, etc.	EIA, IIF	PCR/ Reactivación en inmunosupresión

Abreviaturas: CT, tomografía computarizada; EIA, enzimoinmunoanálisis; ID, inmunodifusión con kit comercial; IIF, inmunofluorescencia indirecta; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SNC, sistema nervioso central; WB, Western Blot (inmunotransferencia Western). Los Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, disponen de una lista de las pruebas serológicas disponibles.

Fuente: Adaptado de Davis CE: Harrison PM 116.^a

hora de la toma. Debe evitarse la contaminación por orina o agua. Las muestras de heces deben recogerse antes de la ingestión de bario u otros medios de contraste y del tratamiento con antidiarreicos; estas sustancias modifican la consistencia de las heces e interfieren en la detección microscópica de los parásitos. Se recomienda tomar tres muestras a días alternos debido a que la mayoría de los parásitos se eliminan por las heces de forma cíclica. El examen macroscópico implica buscar gusanos adultos o segmentos de tenias. El examen microscópico no está completo hasta haber evaluado preparaciones en fresco y técnicas de concentración, además de las tinciones permanentes. Para detectar *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* y larvas de *Strongyloides*, puede ser necesaria la toma de muestras de contenido duodenal. La detección de huevos de oxiuros o *Taenia saginata* puede precisar la aplicación de «cinta adhesiva de celofán».

Parásitos sanguíneos y tisulares

La invasión de los tejidos por parásitos puede orientar a estudiar otras muestras, p. ej., el examen del sedimento urinario es la forma apropiada para detectar *Schistosoma haematobium*. Los procedimientos de laboratorio para detectar parásitos en otros líquidos corporales son semejantes a los utilizados en el examen de las heces. Se deben emplear preparados en fresco, técnicas de concentración y tinciones permanentes. Los parásitos que se detectan más frecuentemente en frotis de sangre teñidos con Giemsa son los plasmódios, microfilarias y tripanosomas africanos; sin embargo, los exámenes en fresco pueden ser más sensibles para las microfilarias y los tripanosomas africanos, puesto que estos parásitos activos causan movimiento de los hematíes en los campos microscópicos. Es fundamental el momento de la toma de muestras de sangre; p. ej., la periodicidad nocturna de *Wuchereria bancrofti* sólo guarda correlación con el rendimiento diagnóstico cuando se extrae la sangre cerca de medianoche.

Detección de anticuerpos y antígenos

Además de las técnicas de detección directa, se dispone de análisis de anticuerpos contra muchos de los parásitos tisulares importantes, al igual que técnicas de detección de antígenos que emplean ELISA, análisis de anticuerpos fluorescentes o PCR. Aunque resulta una herramienta diagnóstica prometedora, sólo se dispone en el comercio de PCR para un número limitado de parásitos.

Para más detalles, véase Onderdonk AB: Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades infecciosas, cap. 105A, *Harrison's Online*; y Davis CE; Diagnóstico de laboratorio de las parasitosis, cap. 192, en *Harrison PMI* 16.^a.

83

TERAPIA ANTIBACTERIANA

El desarrollo de vacunas y fármacos que previenen y curan las infecciones bacterianas constituyó una de las principales contribuciones del siglo XX a la longevidad y calidad de vida humanas. Los antibacterianos se encuentran entre los fármacos más prescritos en todo el mundo.

PRINCIPIOS DE LA QUIMIOTERAPIA ANTIBACTERIANA

- Cuando sea posible, obtenga muestras para identificar el agente etiológico antes del tratamiento.
- Sea consciente de los patrones de sensibilidad locales para ayudar a orientar el tratamiento empírico.
- Una vez conocida la etiología y la sensibilidad, modifique la pauta terapéutica a la que tenga el espectro más ajustado eficaz y, si es posible, sea menos costosa.
- Seleccione un agente terapéutico basándose en los datos farmacocinéticos, su perfil de reacciones adversas, el lugar de la infección, la situación inmunitaria de huésped, y la evidencia de eficacia en ensayos clínicos científicos.
- Compruebe los ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
- Compruebe las interacciones medicamentosas y las contraindicaciones antes de prescribir antibióticos.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

Los antibacterianos actúan sobre dianas únicas que no se encuentran en células de mamíferos.

- Inhibición de la síntesis de la pared celular: los fármacos que inhiben la síntesis de pared celular son casi siempre bactericidas. Las autolisinas bacterianas (enzimas de reciclaje de la pared celular) contribuyen a la lisis celular en presencia de estos fármacos.
- Inhibición de la síntesis proteica: es típico que la inhibición tenga lugar a través de la interacción con los ribosomas bacterianos. Con excepción de los aminoglucósidos, estos fármacos son bacteriostáticos.
- Inhibición del metabolismo bacteriano: fármacos que interfieren en la síntesis bacteriana de ácido fólico.
- Inhibición de la síntesis o actividad de los ácidos nucleicos.
- Alteración de la permeabilidad de la membrana celular.

MECANISMOS DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBACTERIANOS

Las bacterias pueden ser intrínsecamente resistentes a un agente (p. ej., las bacterias anaerobias son resistentes a los aminoglucósidos), o adquirir resistencia a través de la mutación de genes residentes o por adquisición de nuevos genes. Los principales mecanismos de resistencia empleados por las bacterias son la inactivación de fármacos, alteración o sobreproducción de la diana de 1 antibacteriano, adquisición de una nueva diana insensible al fármaco, disminución de la permeabilidad a la sustancia, y bombeo activo del agente al exterior.

CLASES ESPECÍFICAS DE ANTIBACTERIANOS

Fármacos betalactámicos

MECANISMO Inhiben la síntesis de la pared celular.

REACCIONES ADVERSAS

1. Alergia: anafilaxia, fiebre medicamentosa, enfermedad del sueño, erupciones maculopapulares, nefritis, anemia hemolítica, leucopenia, síndrome de Stevens-Johnson; bajo nivel de alergia cruzada entre las penicilinas y las cefalosporinas; no existe alergia cruzada entre los monobactamos y otrosbetalactámicos.
2. Reacciones diversas.
 - a. Efectos secundarios gastrointestinales (p. ej., diarrea, colitis, hepatitis).
 - b. Ceftriaxona: bilis espesa, en ocasiones colecistitis.
 - c. Alteración de la agregación plaquetaria (p. ej., penicilina *antipseudomonas*).
 - d. Crisis epilépticas: respuesta a dosis especialmente elevadas en pacientes con alteración de la función renal.

ESPECTRO DE ACTIVIDAD *Penicilinas*

- Penicilina: estreptococos, enterococos, *Neisseria*, bacterias bucales de crecimiento exigente, *Actinomyces*, *Listeria*, espiroquetas, *Clostridium* spp. excepto *C. difficile*, *Pasteurella*.
- Ampicilina: extensión del espectro de la penicilina a más microorganismos gramnegativos (p. ej., cepas sensibles de *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus influenzae*); mejor cobertura de *Listeria* y *Enterococcus* que la que proporciona la penicilina.
- Penicilinas resistentes a penicilinasa (p. ej., oxacilina): es tafilococos, estreptococos.
- Penicilinas antipseudomonas (p. ej., piperazina): el espectro de la ampicilina más anaerobios, *Pseudomonas aeruginosa*, bacilos gramnegativos no entéricos (p. ej. *Enterobacter*, *Serratia*). La adición de inhibidores de betalactamasa extiende el espectro de gramnegativos, anaerobios y *Staphylococcus aureus*, pero las bacterias gramnegativas que producen betalactamasas cromosómicas siguen siendo resistentes.

Cefalosporinas No proporcionan cobertura frente a *Listeria*, *Enterococcus* o *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), *Acinetobacter*, o *Stenotrophomonas*.

1. De primera generación (p. ej., cefazolina): *S. aureus*, estreptococos, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*.
2. Se segunda generación.
 - a. Cefuroxima: extiende el espectro de la cefazolina a *H. influenzae*, *Neisseria*.
 - b. Cefotétán, cefoxitina: buena actividad contra bacterias gramnegativas y *Bacteroides fragilis*, escasa actividad contra bacterias grampositivas y *H. influenzae*.
3. De tercera generación: actividad expandida contra gramnegativos, escasa actividad contra anaerobios.
 - a. Ceftazidima: mala actividad contra grampositivos, buena actividad frente a *P. aeruginosa*.
 - b. Ceftriaxona: excelente actividad contra estreptococos, *H. influenzae* y *Neisseria*: inactiva frente a *P. aeruginosa*.
 - c. Cefepima: más estable frente a betalactamasas cromosómicas de *Enterobacter* y *Serratia*; cubre mejor *S. aureus* que otras cefalosporinas de tercera generación.

Carbapenems

Imipenem, meropenem: extensa cobertura contra la mayoría de los patógenos excepto *Stenotrophomonas*, estafilococos resistentes a meticilina, y *Enterococcus faecium*; ~20 % de resistencias en aislamientos nosocomiales de *P. aeruginosa*.

Ertapenem: escasa actividad contra enterococos, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter*; por lo demás, espectro semejante al de otros carbapenems.

Monobactamos El aztreonam, el único monobactamo disponible, es activo contra microorganismos gramnegativos aerobios.

Vancomicina

MECANISMO Inhibe la síntesis de pared celular.

ESPECTRO DE ACTIVIDAD Cocos grampositivos.

REACCIONES ADVERSAS Síndrome del hombre rojo (prurito, rubefacción, eritema de la cabeza y la parte superior del torso; puede disminuir con una infusión más lenta o una dosis más baja); flebitis; nefotoxicidad (ligera, in-

frecuente); ototoxicidad, leucopenia, erupciones cutáneas, alegría verdadera (todas ellas raras).

Aminoglucósidos

MECANISMO Inhiben la síntesis proteica.

ESPECTRO DE ACTIVIDAD Bacterias gramnegativas aerobias, estafilococos, *Micobacterium tuberculosis*; efectos sinérgicos con las penicilinas contra enterococos, estafilococos y estreptococos viridans.

REACCIONES ADVERSAS Estos fármacos tienen bajo índice terapéutico.

- Nefrotoxicidad: lesión del túbulo proximal, habitualmente reversible, puede disminuir con la posología de una vez al día.
- Ototoxicidad: lesión auditiva o vestibular, a veces irreversible.
- Depresión neuromuscular: depresión respiratoria rara.

Macrólidos/cetólidos

MECANISMO Inhiben la síntesis proteica.

ESPECTRO DE ACTIVIDAD Bacterias grampositivas, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Campylobacter*, *Bordetella pertussis*, *Chlamydia*. Nuevos macrólidos: *H. influenzae*, micobacterias.

REACCIONES ADVERSAS Las reacciones graves son raras, son comunes los efectos secundarios gastrointestinales como pirosis ret roesternal, náuseas y vómitos. La hepatotoxicidad, ototoxicidad, prolongación del intervalo QT_c son menos frecuentes y en general leves y reversibles.

Lincosamidas (clindamicina)

MECANISMO Inhibe la síntesis proteica.

ESPECTRO DE ACTIVIDAD Anaerobios, microorganismos grampositivos; espectro frente a grampositivos semejante al de los macrólidos, pero más activa frente a los estafilococos sensibles; es el fármaco de elección para las infecciones estreptocócicas del grupo A invasoras toxígenas.

REACCIONES ADVERSAS Molestias gastrointestinales, diarrea, colitis por *C. difficile*, aunque es causada por la mayoría de los antibacterianos, es más frecuente con clindamicina (cap. 87).

Cloranfenicol

MECANISMO Inhibe la síntesis proteica.

ESPECTRO DE ACTIVIDAD Amplio espectro contra grampositivos y gramnegativos, pero los índices de resistencia van en aumento.

REACCIONES ADVERSAS Supresión de la médula ósea (pancitopenia reversible relacionada con la dosis o anemia aplásica irreversible idiosincrásica); «síndrome gris» en recién nacidos prematuros (la incapacidad del neonato para metabolizar el fármaco provoca cianosis, hipotensión y muerte). El cloranfenicol se emplea en raras ocasiones debido a que se dispone de alternativas más eficaces y seguras.

Tetraciclinas

La doxiciclina es la tetraciclina de elección en la mayoría de las situaciones.

MECANISMO Inhiben la síntesis proteica.

ESPECTRO DE ACTIVIDAD Actividad bacteriostática amplia contra microorganismos grampositivos y gramnegativos, incluidos *Brucella* y *Francisella tularensis*; también espiroquetas, *Chlamydia*, actinomicetos, *Rickettsia* y *Mycobacterium marinum*.

REACCIONES ADVERSAS

- Efectos gastrointestinales: náuseas, esofagitis erosiva. La toma con alimento puede mejorar la tolerancia, pero la absorción se altera cuando estos fármacos se toman con comida.
- Hepatotoxicidad: ocurre a dosis elevadas o durante el embarazo.
- Pigmentación de los dientes permanentes en niños <8 años de edad; contraindicación al empleo de estos fármacos.
- Míselánea: reacciones cutáneas fototóxicas, vértigo (más frecuente en mujeres que reciben minociclina como profilaxis contra meningococo).

Sulfamidas y trimetoprim

MECANISMO Inhiben la síntesis de ácido fólico.

ESPECTRO DE ACTIVIDAD

- Amplio espectro de actividad contra microorganismos grampositivos y gramnegativos, incluidos *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*.
- La combinación de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) puede ser bactericida contra bacterias gramnegativas facultativas y estafilococos.
- TMP-SMX es activo contra causas de infecciones nosocomiales (p ej., *Aeromonas*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia cepacia*, y *Acinetobacter*) y también frente a *Nocardia*, *Mycobacterium leprae*, *Toxoplasma* y *Pneumocystis*.

REACCIONES ADVERSAS

- Reacciones alérgicas: erupción, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson.
- Reacciones hematológicas: agranulocitosis, anemia hemolítica (especialmente con déficit de G6PD), anemia megaloblástica, trombocitopenia.
- Insuficiencia renal: cristaluria del metabolito del fármaco.
- Ictericia y kernicterus en recién nacidos.

Fluoroquinolonas

MECANISMO Inhibe la DNA girasa y la topoisomerasa IV.

ESPECTRO DE ACTIVIDAD Bacilos gramnegativos facultativos; los mejores agentes por vía oral contra *P. aeruginosa* (ciprofloxacino); actividad variable contra grampositivos (p. ej. ciprofloxacino tiene poca actividad, mientras que levofloxacino poseen buena actividad contra el neumococo); activas contra micobacterias.

REACCIONES ADVERSAS

- Náuseas o diarrea, insomnio, mareo, fototoxicidad, rotura tendinosa.
- No se recomiendan en pacientes de <18 años de edad debido la preocupación respecto a la lesión cartilaginosa en las articulaciones en desarrollo (basada en datos en animales)
 - Contraindicadas en el embarazo
 - Pueden prolongar el intervalo QT_c
 - Disfunción hepática, renal

Rifampicina

MECANISMO Inhibe la síntesis de ácido nucleico.

ESPECTRO DE ACTIVIDAD *Legionella*; profilaxis contra la enfermedad meningocócica; micobacterias; empleada de forma sinérgica para el tratamiento de las infecciones por grampositivos.

REACCIONES ADVERSAS

- Aumento de los niveles séricos de las transaminasas hepáticas.
- Tiñe de color naranja las secreciones como la orina y las lágrimas.
- La administración intermitente puede ir acompañada de síntomas de tipo gripal, hemólisis, trombocitopenia, choque y fracaso renal.

Metronidazol

MECANISMO El grupo nitrógeno es reducido a un intermediario reactivo que lesiona el DNA bacteriano. Para su actividad son necesarias las peculiares reacciones de redox de las bacterias anaerobias.

ESPECTRO DE ACTIVIDAD Bacterias anaerobias, en especial gram-negativos anaerobios.

REACCIONES ADVERSAS

- Náuseas, sabor metálico, estomatitis, glositis, neuropatía periférica, crisis epilépticas, encefalopatía en pacientes con insuficiencia hepática, reacciones de tipo disulfiram.
- Posible mutagenicidad y carcinogenicidad. Debe evitarse su empleo en el embarazo.

Linezolid

MECANISMO Inhibe la síntesis proteica.

ESPECTRO DE ACTIVIDAD Bacterias grampositivas, incluidos los estafilococos y enterococos resistentes a vancomicina (incluido *E. faecalis*).

REACCIONES ADVERSAS Náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, mielosupresión reversible.

Estreptograminas

MECANISMO DE ACCIÓN Inhiben la síntesis proteica.

ESPECTRO DE ACTIVIDAD Bacterias grampositivas, incluidos estafilococos y *E. faecium* resistentes a vancomicina (excluido *E. faecalis*).

REACCIONES ADVERSAS Mal toleradas; irritación venosa, artralgias, mialgias, erupción, aumento de los niveles de bilirrubina, molestias digestivas.

Nitrofurantoína

MECANISMO Antiséptico de la vía urinaria, inhibe la síntesis de ácido nucleico.

ESPECTRO DE ACTIVIDAD Bacterias gramnegativas entéricas en infecciones del tracto urinario; también es activo contra enterococos, incluidos los resistentes a vancomicina.

Mupirocina

MECANISMO DE ACCIÓN Agente tópico, inhibe la síntesis proteica.

ESPECTRO DE ACTIVIDAD Activa contra estafilococos y estreptococos; erradica el estado de portador nasal de *S. aureus*, incluido el resistente a meticilina.

Para más detalles, véase Archer GL, y Polk RE: Tratamiento y profilaxis de las infecciones bacterianas, cap. 118, en Harrison PMI 16.^a Para un análisis de la terapia antimicótica, véase el cap. 113 de este manual; para los antimicobacterianos, véase cap. 102; para el tratamiento antivírico, véanse caps. 107 a 112; y para el tratamiento antiparasitario, véanse caps. 115 y 116.

84

INMUNIZACIÓN Y RECOMENDACIONES A LOS VIAJEROS INTERNACIONALES

INMUNIZACIÓN

La vacunación constituyó uno de los mayores logros de salud pública del siglo XX y una de las pocas intervenciones de prevención de las enfermedades infecciosas que ahorran costes.

Definiciones

- Inmunización activa: administración de antígenos para inducir defensas inmunitarias
- Inmunización pasiva: provisión de una protección temporal mediante la administración de sustancias inmunes de producción exógena
 - Agentes inmunizantes

1. Vacuna: una preparación de microorganismos vivos atenuados o muertos o de porciones antigenicas de estos agentes empleada para inducir inmunidad y prevenir la enfermedad.
2. Toxidoide: una toxina bacteriana modificada que ha sido transformada en atóxica pero que mantiene la capacidad de estimular la formación de antitoxina.
3. Inmunoglobulina: una fracción proteica que contiene anticuerpo derivada del plasma humano que se emplea para mantener la inmunidad en personas inmunodeficientes o para la inmunización pasiva cuando no es posible la inmunización activa.
4. Antitoxina: un anticuerpo derivado del suero de animales después de la estimulación con antígenos específicos que se emplea para proporcionar inmunidad pasiva frente a la proteína de toxina contra la cual va dirigida.

Vacunas para utilización sistemática

Véanse en la figura 84-1 el calendario de vacunación para niños y adolescentes; en la figura 84-2 el de los adultos; y para adultos con determinada patología, véase figura 84-3.

Vacuna ▶	Límites de las edades recomendadas				Recuperación de la vacunación				Valoración del preadolescente						
	Nacimiento	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	24 meses	4-6 años	11-12 años	13-18 años			
Hepatitis B	HepB #1 Solo a la madre HBsAg (-)									Serie de HepB					
Difteria, tétanos, tos ferina											DTaP	Td			
<i>Haemophilus influenzae</i> del tipo b															
Virus de la poliomielitis inactivado															
Sarmpión, parotiditis y rubeola											IPV	MMR #2 MMR #2			
Varicela											Varicela				
Neumocócica											PCV PPV				
Hepatitis A	se reservan a poblaciones escogidas										Serie de la hepatitis A				
Influenza											Influenza (cada año)				
Las vacunas que están por debajo de esta línea se administran en los primeros 24 meses de vida.															

FIGURA 84-1 Protocolo recomendado de inmunización durante la infancia y la adolescencia, Estados Unidos, 2003. Cualquier dosis no administrada a la edad recomendada debe administrarse en algún momento subsecuente cuando esté indicado y sea posible. Las barras rosas indican grupos de edad en los que se justifican esfuerzos especiales para administrar las vacunas que no se aplicaron con anterioridad. Los lactantes nacidos de mujeres positivas al antígeno de superficie de la hepatitis B (*hepatitis B surface antigen*, HBsAg) deben recibir la vacuna contra la hepatitis B (HepB) y 0.5 mL de inmunoglobulina contra la hepatitis B (*hepatitis B immune globulin*, HBIG) en sitios separados dentro de las 12 h siguientes al nacimiento. Se recomienda administrar la segunda dosis de HepB a la edad de uno a dos meses. La última dosis de la serie no debe administrarse antes de los seis meses. Los lactantes nacidos de mujeres cuyo estado de HBsAg no se conoce deben recibir la primera dosis de la serie de HepB dentro de las 12 h siguientes a su nacimiento. Debe investigarse el estado de HBsAg de la madre tan pronto como se pueda; si resulta positivo, el lactante debe recibir HBIG cuanto antes. El número de dosis de vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* del tipo B (Hib) depende de la vacuna utilizada. Se administra PRP-OMP (PedvaxHIB o ComVax) justamente en dos ocasiones: alas edades de dos y cuatro meses. No deben emplearse los productos combinados de difteria, tétanos y tos ferina acelular (DTaP) e Hib para la inmunización primaria, pero se pueden administrar como refuerzos después de una serie primaria de cualquier vacuna contra el Hib. En la actualidad se recomienda administrar la vacuna contra la influenza cada año a los niños de seis años de edad o más con ciertos factores de riesgo (incluso asma, enfermedades cardíacas, enfermedad de células falciformes, infección por VIH y diabetes mellitus, pero no limitados a estas enfermedades) y los miembros del hogar de personas pertenecientes a los grupos de alto riesgo; puede administrarse a todas las demás personas que desean lograr inmunidad. Si es posible, se alentará la vacunación contra la influenza de los niños sanos de seis a 23 meses de edad a causa del riesgo sustancialmente alto de hospitalizaciones relacionadas con la influenza en este grupo. Los niños de 12 años y más de edad deben recibir la vacuna de la influenza a una dosis apropiada para su edad. Los niños de ocho años o menos que se están inmunizando con la vacuna contra la influenza por primera vez deben recibir dos dosis separadas por cuatro semanas por lo menos. La vacuna contra la hepatitis A se recomienda para niños y adolescentes en estados y regiones seleccionados en los que hay ciertos grupos de alto riesgo; la inmunización contra la hepatitis A puede iniciarse en cualquier consulta, y es necesario administrar las dos dosis separadas entre sí por un mínimo de seis meses. La vacuna neumocócica conjugada heptavalente (*pneumococcal conjugate vaccine*, PCV) se recomienda para todos los niños de dos a 23 meses de edad. También se recomienda para ciertos ni-

(continúa)

RECOMENDACIONES A LOS VIAJEROS

Los viajeros deben ser conscientes de los diversos riesgos para la salud que pueden entrañar determinados destinos. Se puede obtener información respecto a los riesgos específicos del país en la publicación de los *CDCH Health Information for International Travel*, disponible en www.cdc.gov/travel.

Inmunizaciones para los viajeros

Existen tres tipos de inmunización para los viajeros.

- Inmunizaciones *habituales* (véanse figs. 84-1, 84-2 y 84-3) necesarias con independencia del viaje. Sin embargo, los viajeros deben asegurarse de que sus vacunas habituales están actualizadas puesto que algunas enfermedades (p. ej., difteria, tétanos, polio, sarampión) son más probables fuera de los Estados Unidos que en este país.

- Las inmunizaciones *obligatorias* son impuestas por normas internacionales para entrar en ciertas zonas. Las inmunizaciones *recomendadas* son aconsejables puesto que protegen frente a enfermedades que suponen un riesgo mayor para el viajero. El cuadro 84-1 enumera las vacunas exigidas aconsejables para viajar a distintos destinos.

Prevención del paludismo u otras enfermedades transmitidas por insectos

Para viajar puede estar recomendada la quimioprofilaxis contra el paludismo y otras medidas. En los Estados Unidos, el 90% de los casos de infección por *Plasmodium falciparum* se dan en personas que regresan o inmigran de África u Oceanía. El destino ayuda a determinar el fármaco concreto elegido (p.ej., si existe *P. falciparum* resistente a cloroquina), así como las preferencias del viajero y sus antecedentes médicos. Además, las medidas de protección personal contra las picaduras de mosquito, especialmente al atardecer y al amanecer (p. ej., el empleo de repelentes de insectos que contengan DEET, mosquiteras impregnadas en permetrina, y dormitorios con mosquitera) pueden prevenir el paludismo y otras enfermedades transmitidas por insectos (p. ej., el dengue).

Prevención de las enfermedades gastrointestinales

La diarrea es la primera causa de enfermedad en los viajeros. La incidencia es máxima en algunas zonas de África, América Central y del Sur, y el sudeste asiático. Los viajeros solamente deben de comer alimentos calientes bien cocidos, frutas y verduras peladas o cocidas, y líquidos embotellados o hervidos. Aunque las diarreas son autolimitadas, alteran los planes del viaje y confinan a la cama al 20 % de los pacientes. Los viajeros deben llevar medicamentos para autotratamiento. La diarrea ligera moderada puede tratarse con loperamida y líquidos. La diarrea moderada o severa debe tratarse con un ciclo de tres días o una dosis doble única de una fluoroquinolona. La elevada frecuencia de *Campylobacter* resistente a quinolonas en Tailandia hace que en aquel país la azitromicina sea una elección mejor. La profilaxis con subsalicilato de bismuto posee una eficacia de alrededor del 60 %, y una dosis diaria única de una quindona es muy eficaz.

ños de 24 a 59 meses. La vacuna de polisacárido neumocócico (*pneumococcal polysaccharide vaccine*, PPV) se recomienda además de la vacuna conjugada para ciertos grupos de alto riesgo. Puede obtenerse información adicional en la página web del National Immunization Program (www.cdc.gov/nip) o en la línea telefónica permanente de National Immunization Information (800-232-2522 para las personas de habla inglesa y 800-232-0233 para las de habla española). IPV, vacuna de virus de la poliomielitis inactivado; MMR, vacuna de sarampión, parotiditis y rubéola; Td, toxoides de tétanos y difteria absorbidos para adultos. (Adaptada de las recomendaciones aprobadas por el *Advisory Committee on Immunization Practices, American Academy of Pediatrics y American College of Family Physicians*.)

Vacuna ▼	Edad ►	19-49 años	50-64 años	65 años y más		
Tétanos, difteria (Td)		Una dosis de refuerzo cada 10 años ¹				
Influenza		Uma dosis anual para las personas con indicaciones médicas y ocupacionales, o los contactos del hogar de las personas con indicaciones ²	Una dosis anual			
Neumocócica (polisacárido)		Uma dosis para las personas con indicaciones médicas o de otra clase (revacunación con una dosis para los trastornos inmunosupresores) ^{3,4}	Uma dosis para las personas no vacunadas ³ Revacunación con una dosis ⁴			
Hepatitis B		Tres dosis (0, 1-2, 4-6 meses) para las personas con indicaciones médicas, conductuales, ocupacionales o de otra clase ⁵				
Hepatitis A		Dos dosis (0, 6-12 meses) para las personas con indicaciones médicas, conductuales, ocupacionales o de otra clase ⁶				
Sarampión, parotiditis, rubeola (MMR)		Uma dosis si no se tiene confianza en los antecedentes de vacunación contra sarampión, parotiditis, rubeola; dos dosis para personas con indicaciones ocupacionales o de otra clase ⁷				
Varicela		Dos dosis (0, 4-8 semanas) para las personas susceptibles ⁸				
Meningocócica (polisacárido)		Uma dosis para personas con indicaciones médicas o de otra clase ⁹				

Para todas las personas de este grupo Para poner al día las vacunaciones de la infancia Para personas con indicaciones médicas o exposición

FIGURA 84-2 Protocolo recomendado para la inmunización de los adultos, Estados Unidos, 2002-2003. 1) *Tétanos y difteria (Td)*: la serie primaria para adultos es de tres dosis, las dos primeras separadas por cuatro semanas por lo menos entre sí, y la tercera administrada seis a 12 meses después de la segunda. Basta con una dosis si se terminó la primera serie más de 10 años antes. Además del refuerzo para los adolescentes y los adultos jóvenes, las personas que tienen más de 50 años de edad que han terminado la serie completa con sus refuerzos deben recibir una dosis más. 2) *Vacunación contra la influenza*: las indicaciones consisten en enfermedad cardiovascular o pulmonar crónica, asma, diabetes, enfermedad renal, hemoglobinopatía, inmunosupresión (producida por medicaciones o infección por el VIH), embarazo (segundo o tercer trimestre durante la estación de la influenza), cuidados de la salud como profesión, residencia en una casa de asistencia u hospital o algún otro centro de cuidados prolongados, y probabilidad alta de transmitir la influenza a las personas que tienen alto riesgo de adquirirla. 3) *Vacunación con polisacárido neumocócico*: las indicaciones consisten en enfermedad cardiovascular o pulmonar crónica (salvo asma), diabetes, enfermedad hepática crónica, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico, asplenia, inmunosupresión, ciertas quimioterapias del cáncer y tratamiento general prolongado con glucocorticoides. Esta vacunación está indicada también para los individuos nativos de Alaska, ciertas poblaciones estadounidenses nativas y los residentes de casas de asistencia, hospicios y otros centros de asistencia a largo plazo. 4) *Revacunación con polisacárido neumocócico*: está indicada la revacunación una sola vez después de los cinco años de edad para las personas con insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico, asplenia, inmunosupresión, ciertas

(continúa)

caz para los viajes de < 1 mes de duración; no obstante, no se suele recomendar el tratamiento preventivo.

Otras infecciones

Los viajeros tienen un elevado riesgo de: 1) enfermedades de transmisión sexual evitables mediante el empleo de preservativos; 2) esquistosomias evitables no nadando o bañándose en lagos de agua dulce, torrentes o ríos de zonas endémicas; y 3) anquilostomosis e infecciones por *Strongyloides* evitables si no se camina descalzo en exteriores.

Viajes durante el embarazo

La parte más segura del embarazo para viajar es entre 18 y 24 semanas. Las contraindicaciones relativas a los viajes internacionales durante el embarazo com-

quimioterapias del cáncer o tratamiento prolongado con glucocorticoides por vía general. Las personas mayores de 65 años deben someterse a revacunación una sola vez si su vacunación previa se efectuó por lo menos cinco años antes y no habían cumplido aún 65 años en ese momento. 5) *Vacunación contra la hepatitis B*: esta vacunación está indicada para los pacientes sometidos a hemodiálisis, los que reciben concentrados de factores de la coagulación, los trabajadores de salud y los trabajadores de la seguridad pública expuestos a sangre, los estudiantes de las profesiones de la salud, quienes consumen sustancias ilícitas inyectadas, las personas con múltiples compañeros sexuales dentro de un período de seis meses, los individuos que sufren una enfermedad de transmisión sexual (*sexually transmitted disease, STD*) adquirida recientemente, los pacientes de las clínicas de STD, los varones que tienen relaciones homosexuales, los contactos del hogar y los compañeros sexuales de personas con infección crónica por virus de la hepatitis B, los pacientes y el personal de instituciones para el tratamiento de las enfermedades mentales, los sujetos internados en instituciones correccionales, y los viajeros internacionales que visitan los países en los que esta enfermedad tiene una prevalencia alta. 6) *Vacunación contra la hepatitis A*: cuando se administra la vacuna combinada HepA/HepB deben administrarse tres dosis (una inicial, otra al mes y la tercera a los seis meses). Está indicada la vacunación contra la hepatitis A para las personas que tienen trastornos de los factores de la coagulación o enfermedad hepática crónica, los varones que tienen relaciones homosexuales, los consumidores de fármacos ilícitos inyectables y no inyectables, quienes trabajan con primates infectados por el virus de la hepatitis A o con el propio virus en un laboratorio, y quienes viajan hacia países con alta prevalencia de la enfermedad o trabajan en ellos. 7) *Vacunación contra sarampión, parotiditis y rubeola (vacuna MMR)*: *componente de sarampión*: se consideran inmunes al sarampión los adultos nacidos antes de 1957. Los adultos que nacieron después de 1957 deben recibir por lo menos una dosis de vacuna MMR salvo que tengan alguna contraindicación médica u ofrezcan pruebas de inmunización previa. Se recomienda administrar una segunda dosis a los adultos que se han expuesto recientemente a esta enfermedad durante un brote epidémico, que recibieron previamente vacuna de virus muerto del sarampión, los que se vacunaron con un producto no identificado este virus entre 1963 y 1967, los que son estudiantes universitarios, quienes trabajan en unidades de asistencia de la salud, y las personas que planean un viaje internacional. *Componente de la parotiditis*: basta con una dosis de vacuna MMR. *Componente de la rubeola*: debe administrarse una dosis de la vacuna MMR a las mujeres que tienen antecedentes vagos, aconsejándoles a la vez que eviten embarazarse durante cuatro semanas. Debe verificarse el estado de inmunidad contra la rubeola de las mujeres en edad de reproducirse y se les ofrecerá asesoramiento sobre la rubeola congénita. 8) *Vacunación contra la varicela*: se recomienda esta vacunación para todas las personas que tienen antecedentes clínicos dignos de confianza de varicela o pruebas sexológicas de inmunidad contra ella, los trabajadores de salud, los contactos familiares de personas con trastornos de las defensas, quienes viven o trabajan en lugares de alto riesgo (profesores de niños pequeños, los trabajadores de los centros de asistencia diurna, los residentes y los miembros del personal de instituciones de internamiento), los adolescentes y los adultos que viven en hogares en los que residen niños pequeños, y las mujeres ingravidas pero que pretenden estarlo. 9) *Vacuna meningocócica tetravalente*: esta vacunación debe considerarse conveniente para los adultos con deficiencias terminales de componentes del complemento, sujetos con asplenia anatómica o funcional, alumnos recién ingresados en universidades (en particular los que comparten los dormitorios) y viajeros que visitan el «cinturón de meningitis» del África subsahariana o La Meca como peregrinos. Las personas que se encuentran en alto riesgo se pueden revacunar cada cinco años. (Adaptado con autorización a partir de las recomendaciones del *Advisory Committee on Immunization Practices* y aprobados para la *American College of Obstetricians and Gynecologists* y *American Academy of Family Physicians*.)

Vacuna ► Situaciones médicas ▼	Tétanos y difteria (Td)	Influenza	Neumocócica (polisacárido)	Hepatitis B	Hepatitis A	Sarampión, paroïditis, rubeola (MMR)	Varicela
Embarazo		A	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Diabetes, cardiopatía, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad hepática crónica, incluso alcoholismo crónico		B	C	■■■■■	D		
Inmunodeficiencia congénita, leucemia, linfoma, lesiones malignas generalizadas, tratamiento con agentes alquilantes, antimetabolitos, radiaciones o grandes cantidades de glucocorticoides		E		■■■■■		F	
Insuficiencia renal y enfermedad de etapa terminal, pacientes sometidos a hemodiálisis o que reciben concentrados de factores de la coagulación		E	G	■■■■■			
Asplenia (incluso por esplenectomía planeada) y deficiencias terminales de componentes del complemento		E, H, I		■■■■■			
Infección por VIH		E, J			■■■■■	K	

■ Para todas las personas de este grupo □ Actualización de las vacunas de la infancia ■■■■■ Para las personas con indicaciones médicas o exposición ■■■■■ Contraindicadas

FIGURA 84-3 Inmunizaciones recomendadas para los adultos con trastornos médicos, Estados Unidos, 2002-2003. **A.** Puede administrarse la vacuna si el embarazo se encuentra en el segundo o el tercer trimestres durante la estación de la influenza. **B.** Aunque la enfermedad hepática crónica y el alcoholismo no son trastornos indicadores de la vacunación contra la influenza, debe administrarse una dosis anual si el paciente tiene 50 años de edad o más, tiene otras indicaciones para recibir la vacuna o la solicita. **C.** El asma es un trastorno indicador de la vacunación contra la influenza, pero no contra el neumococo. **D.** Deben vacunarse todas las personas que experimentan una enfermedad hepática crónica. **E.** Debe efectuarse revacunación una vez que han pasado cinco años o más desde la vacunación inicial. **F.** Pueden vacunarse las personas con inmunidad humoral trastornada (pero no celular) [MMWR 1999; 48 (RR-06), 1-5]. **G. Pacientes que experimentan hemólisis:** debe emplearse una formulación especial de la vacuna (40 µg/mL) o dos dosis de 1 mL con 20 µg administradas en un solo sitio. La vacuna debe administrarse con prontitud durante la evolución de la enfermedad renal. Deben valorar cada año los títulos de anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis B; se administran dosis adicionales si los títulos se vuelven menores de 10 mUI/mL. **H.** Administrar también vacuna contra el meningococo. **I.** Deben vacunarse las personas que se van a someter a esplenectomía por lo menos dos semanas an-

(continúa)

Cuadro 84-1**Vacunas empleadas a menudo para los viajes**

Vacuna	Serie primaria	Intervalo para el refuerzo
Amarilla, fiebre	1 dosis SC	10 años
Cólera, vibriones vivos, oral (CVD 103-HgR)	1 dosis	6 meses
Hepatitis A (Havrix), inmunoinvestigación enzimática 1440, U/mL	2 dosis con 6 a 12 meses de separación, IM	No se requiere
Hepatitis A (VAQTA, AVAXIM, EPAXAL)	2 dosis con 6 a 12 meses de separación, IM	No se requiere
Hepatitis A y B combinadas (Twinrix)	3 dosis, cada una a los meses 0, 1 y 6-12, <i>o bien</i> a los 0, 7 y 21 días más un refuerzo de la hepatitis B al año, IM	No se requiere, <i>salvo</i> a los 12 meses (una vez nada más para el proceso acelerado)
Hepatitis B (Engerix B): protocolo acelerado	3 dosis, cada una a los meses 0, 1 y 6-12, <i>o bien</i> a los 0, 7 y 21 días más un refuerzo al año, IM	12 meses, una vez nada más
Hepatitis B (Engerix B o Recombivax) protocolo estándar	3 dosis, cada una a los 0, 1 y 6 meses, IM	No se requiere
Inmunoglobulina (prevención de la hepatitis A)	1 dosis IM	Intervalos de 3-5 meses, según la dosis inicial
Japonesa, encefalitis (JEV, Biken)	3 dosis separadas entre sí por 1 semana, SC	12-18 meses (primer refuerzo), a continuación cada 4 años
Meningococo, tetravalente	1 dosis SC	Más de 3 años (aún no se define el protocolo para el refuerzo óptimo)
Rabia (HDCV), vacuna adsorbida contra la rabia (RVA) o vacuna de células de embrión de pollo purificada (PCEC)	3 dosis, cada una a los 0, 7 y 21 ó 28 días, IM	No se requiere, salvo en caso de exposición
Tifoidea Ty21a, oral de bacterias vivas atenuadas (Vivotif)	1 cápsula cada tercer día hasta completar 4 dosis	5 años
Tifoidea, polisacárido capsular Vi de la, inyectable (Typhim Vi)	1 dosis IM	2 años

tes de la operación. **J.** La vacunación debe efectuarse cuanto antes una vez establecido el diagnóstico, en el momento en que sean máximas las cuentas de las células CD4+. **K.** Abstenerse de administrar la vacuna MMR y cualquier otra que contenga también el componente del sarampión a las personas infectadas por el VIH con pruebas de inmunosupresión grave [MMWR 1996; 45, 603-606; MMWR 1992; 41 (RR-17), 1-19]. (Aprobada por el Advisory Committee on Immunization Practices y aceptada por el American College of Obstetricians and Gynecologists y la American Academy of Family Physicians.)

prende los antecedentes de abortos, partos prematuros, insuficiencia de cuello uterino, o toxemia por la presencia de otros problemas médicos generales (p. ej., diabetes). Las zonas de riesgo excesivo (p. ej., los lugares en que son obligatorias las vacunas con virus vivos para viajar a ellos o en los que el paludismo multiresistente es endémico) deben evitarse en todo el embarazo.

El viajero infectado por VIH

Las personas seropositivas para VIH con recuentos de células T CD4 normales ($> 500/\mu\text{L}$) no parecen tener un riesgo incrementado en los viajes. Sin embargo, las personas con recuentos bajos de CD4 deben solicitar orientación a un médico experto en medicina del viajero antes de partir, sobre todo cuando se dirigen a países en vías de desarrollo. En esta consulta se deben asesorar respecto al empleo adecuado de las vacunas (p. ej., la vacuna con virus vivos de fiebre amarilla no se recomienda en personas con infección por VIH), los medicamentos profilácticos, y los riesgos concretos de determinadas infecciones. Otras cuestiones importantes son la negativa sistemática a que las personas seropositivas para VIH entren en varios países.

Problemas después del retorno de los viajes

- Diarrea: después de una diarrea del viajero, los síntomas pueden persistir debido a la presencia continuada de patógenos (p. ej., *Giardia lamblia* o *Cyclospora cayetanensis*) o, más a menudo, por secuelas postinfecciosas como una intolerancia a la lactosa o un síndrome del intestino irritable. Los síntomas se pueden aliviar con un ensayo terapéutico con metronidazol para la giardiasis, una dieta exenta de lactosa, o un ensayo de un muciloide hidrófilo a dosis altas (más lactulosa para el estreñimiento).
- Fiebre: el paludismo debe ser el primer diagnóstico a considerar cuando un viajero regresa con fiebre de una zona endémica. Otras posibilidades son la hepatitis viral, fiebre tifoidea, enteritis bacteriana, infecciones por arbovirus, infecciones por rickettsias y absceso hepático amebiano.
- Procesos cutáneos: piodermitis, quemadura solar, picaduras de insectos, úlceras cutáneas y la larva migratoria cutánea son las enfermedades cutáneas más frecuentes en viajeros que regresan.

Para más detalles, véase Keusch GT y cols.: *Fundamentos de la inmunización y uso de las vacunas, cap. 107*; y Keystone JS, Kozarsky PE: *Recomendaciones sanitarias para viajes internacionales, cap. 108*, en Harrison PMI 16.^a

ENDOCARDITIS INFECCIOSA

La endocarditis aguda es una enfermedad febril que lesiona rápidamente las estructuras cardíacas, siembra localizaciones extracardíacas por vía hematogena, y puede progresar hasta la muerte en semanas. La endocarditis subaguda sigue un curso indolente, rara vez causa infección metastásica, y progresa de manera gradual si no se complica por un suceso embólico importante o por la rotura de un aneurisma micótico.

Epidemiología

La incidencia de endocarditis está aumentada en los ancianos, consumidores de drogas IV, y pacientes con prótesis valvulares cardíacas. El riesgo de endocarditis es de 1.5-3 % un año después del recambio valvular y de 3-6 % a los cinco años.

Etiología

El microorganismo causante varía, en parte debido a las distintas puertas de entrada. En la endocarditis sobre válvula nativa, los estreptococos viridans, estafilococos y microorganismos del grupo HACEK (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*) penetran en la circulación empleando como puerta de entrada la boca, la piel y las vías respiratorias superiores, respectivamente. *Streptococcus bovis* se origina en el tubo digestivo y está asociado a pólipos del colon o cáncer. Los enterococos tienen su origen en el tracto genitourinario. La endocarditis nosocomial, a menudo debida a *Staphylococcus aureus*, surge más frecuentemente a partir de una bacteriemia relacionada con dispositivos intravasculares. La endocarditis sobre prótesis que se desarrolla en los primeros dos meses tras la intervención quirúrgica se debe a la contaminación intraoperatoria o a una complicación postoperatoria bacterémica, y su causa típica son estafilococos coagulasa negativos, *S. aureus*, bacilos gramnegativos facultativos, difteroides y hongos. Al cabo de un año de la cirugía valvular, la causa de la endocarditis son los mismos gérmenes que causan la endocarditis extrahospitalaria sobre válvula nativa. Los consumidores de drogas IV son especialmente propensos a la endocarditis de válvula tricúspide causada por *S. aureus* (a menudo por una cepa resistente a la meticilina); también tienen riesgo de endocarditis izquierda causada por *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, o *Candida* spp. Los microorganismos de crecimiento exigente como *Abiotrophia*, bacterias HACEK, *Bartonella* spp., *Coxiella burnetii*, *Brucella* spp., y *Tropheryma whipplei* pueden causar endocarditis con cultivo negativo. Los estreptococos β-hemolíticos, *S. aureus*, neumococos y enterococos suelen causar endocarditis aguda, mientras que los estreptococos viridans y los estafilococos coagulasa negativos suelen provocar enfermedades subagudas.

Patogenia

Si ocurre lesión endotelial, puede producirse la infección directa por patógenos como *S. aureus*, o se desarrolla un trombo de plaquetas y fibrina no infectado que se infecta en el transcurso de una bacteriemia transitoria. La vegetación es la lesión prototípico en el lugar de infección: una masa de plaquetas, fibrina y microcolonias de microorganismos, con escasas células inflamatorias.

Manifestaciones clínicas

El síndrome clínico es variable y abarca un espectro continuo entre las presentaciones aguda y subaguda. Los síntomas inespecíficos comprenden fiebre, escalofríos, sudores, anorexia, mialgia y dolor de espalda.

Manifestaciones cardíacas

- Soplos cardíacos, sobre todo soplos de insuficiencia nuevos, o agravados, terminan por escucharse en el 85 % de los pacientes con endocarditis aguda sobre válvula nativa.
 - Se desarrolla insuficiencia cardíaca congestiva en el 30-40 % de los pacientes y suele ser debida a disfunción valvular.
 - La extensión de la infección puede causar abscesos perivalvulares, que a su vez son capaces de provocar fistulas desde la raíz aórtica a las cavidades cardíacas o excavar a través del epicardio y causar pericarditis.
 - Puede producirse bloqueo cardíaco cuando la infección se extiende al sistema de conducción.
 - Las embolias en una arteria coronaria pueden causar infartos de miocardio.

Manifestaciones no cardíacas

- La siembra bacteriana hematógena (p. ej., al bazo, riñones y m eninges) puede causar abscesos en tejidos extracardíacos.
- La embolización arterial de fragmentos de vegetación causa infección o infartos de tejidos distantes como las extremidades, bazo, riñones, intestino o cerebro. Las embolias surgen más frecuentemente a partir de vegetaciones de >10 mm de diámetro y de localización en la válvula mitral. Con tratamiento antibiótico, la frecuencia de embolia disminuye de 13 por 1000 pacientes-días durante la primera semana de infección a 1.2 por 1000 pacientes-días durante la tercera semana.
 - Se observan complicaciones neurológicas hasta en el 40 % de los pacientes y comprenden ictus embólico, meningitis aséptica o purulenta, hemorragia intracraneal por rotura de aneurisma micótico (dilataciones focales de las arterias en puntos en los cuales la pared arterial está debilitada por la infección o donde se han enclavado émbolos sépticos) o infartos hemorrágicos, crisis epilépticas, encefalopatía y microabscesos.
 - Los infartos renales causan dolor en el flanco y hematuria sin disfunción renal.
 - El depósito de inmunocomplejos causa glomerulonefritis y disfunción renal.
 - Las manifestaciones periféricas como los nódulos de Osler, las hemorragias subungueales, las lesiones de Janeway y las manchas de Roth son complicaciones no supurativas que se observan con la infección prolongada y que en la actualidad son raras debido al diagnóstico y tratamiento precoces.

Endocarditis de la válvula tricúspide Este proceso se asocia con fiebre, un soplo cardíaco débil o inaudible, y hallazgos pulmonares prominentes como tos, dolor torácico pleurítico, e infiltrados pulmonares nodulares.

Infección paravalvular Este proceso es frecuente en la endocarditis sobre prótesis, y causa dehiscencia parcial de la válvula, soplos de insuficiencia, insuficiencia cardíaca congestiva o trastorno del sistema de conducción.

Diagnóstico

- Los criterios de Duke (cuadro 85-1) constituyen un esquema diagnóstico sensible y específico. La endocarditis establecida se define por dos criterios mayores, 1 mayor más 3 menores o 5 criterios menores. La endocarditis posible se define por 1 criterio mayor más 1 menor o 3 criterios menores.
 - Si los hemocultivos son negativos al cabo de 48-72 horas, se deben obtener 2 ó 3 cultivos adicionales, incluido uno de lisis-centrifugación, y se debe solicitar a laboratorio que busque el organismo de crecimiento exigente prolongando el tiempo de incubación y poniendo en marcha subcultivos especiales.
 - La serología resulta útil para el diagnóstico de la endocarditis por *Bartonella*, *Legionella* o *C. burnetii*.
 - Se debe realizar ecocardiografía para confirmar el diagnóstico, para comprobar el tamaño de las vegetaciones, detectar complicaciones intracardíacas y evaluar la función cardíaca. La ecocardiografía transtorácica no detecta vegetaciones <2 mm de diámetro y no es adecuada para evaluar prótesis o detectar complicaciones intracardíacas; sin embargo, se puede emplear en pacientes con una baja probabilidad pretest de endocarditis (< 5 %). En otros pacientes, está indicada la ecocardiografía transesofágica, que detecta vegetaciones en más del 90 % de los casos de endocarditis definida y es óptima en la valoración de las prótesis y la detección de abscesos, perforación valvular o fistulas intracardíacas.
 - Otros hallazgos de laboratorio comprenden anemia; leucocitosis; hematuria; elevación de la velocidad de sedimentación, factor reumatoide, el título de inmunocomplejos circulantes; y el descenso de la concentración de complemento sérico.

Cuadro 85-1**Criterios de Duke de diagnóstico clínico de la endocarditis infecciosa****CRITERIOS MAYORES****1. Hemocultivo positivo**

Microorganismo típico de endocarditis infecciosa en dos hemocultivos distintos

Estreptococos viridans, *Streptococcus bovis*, microorganismos del grupo HACEK, *S. aureus*, o

Enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de foco primario, o

Hemocultivo persistentemente positivo, definido como aislamiento de un microorganismo compatible con endocarditis en:

Hemocultivos con al menos 12 horas de diferencia, o

Los tres o la mayoría de cuatro o más hemocultivos, con una diferencia de al menos una hora entre la obtención del primero y el último

Hemocultivo positivo único para *Coxiella burnetii* o título de anticuerpo IgG de fase I >1:800.

2. Signos de afectación endocárdica

Ecocardiografía positiva

Masa intracardíaca oscilante sobre una válvula o estructura desoporable o en el trayecto de chorros de regurgitación o en material implantado, en ausencia de explicación anatómica alternativa, o

Absceso, o

Una nueva dehiscencia parcial de una prótesis valvular, o

Una regurgitación valvular de nueva aparición (no basta aumento o variación de un soplo persistente)

CRITERIOS MENORES**1. Lesión cardíaca predisponente o adicción a drogas por vía intravenosa****2. Fiebre ≥38 °C****3. Fenómenos vasculares: Embolias en arterias importantes, infartos pulmonares sépticos, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway****4. Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide****5. Pruebas microbiológicas: Hemocultivos positivos pero que no cumplen el criterio mayor señalado anteriormente^a o datos serológicos de infección activa por un microorganismo que produce endocarditis**

^a Se excluye un hemocultivo positivo único por estafilococos coagulasa negativos y díferentes, que son contaminantes frecuentes de los cultivos, y microorganismos que no producen a menudo endocarditis, como los bacilos gramnegativos.

Nota: HACEK (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*)

Fuente: Adaptado de JS Li y cols.: Clin Infect Dis 30:633, 2000, con autorización de University of Chicago Press.

**TRATAMIENTO**

Tratamiento antimicrobiano El tratamiento antimicrobiano debe ser bactericida y prolongado. Véanse en el cuadro 85-2 las pautas para los microorganismos específicos. En la mayoría de los pacientes se produce la defervescencia en 5-7 días. Se deben repetir los hemolíticos hasta que son estériles y deben repetirse si existe un recrudescimiento de la fiebre y a las 4-6 semanas del tratamiento para documentar la curación. Si los pacientes están febriles

Cuadro 85-2

Tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa causada por microorganismos comunes^a

Microorganismo	Fármaco, dosis, duración	Observaciones
Estreptococos <i>S. bovis</i>	Penicilina G, 2 a 3 millones de U IV cada 4 h durante 4 — Penicilina G, 2 a 3 millones de U IV cada h <i>más</i> gentamicina ^c , 1 mg/kg IM o IV cada 8 h, ambas durante 2 semanas Ceftriaxona, 2 g/d IV en una sola dosis durante 4 semanas Vancomicina ^d , 15 mg/kg IV cada 12 h durante 4 semanas	Evitar administrar penicilina más gentamicina si existe un mayor riesgo de experimentar toxicidad por aminoglucósidos o si el caso es complicado Puede usarse la ceftriaxona en pacientes con alergia a la penicilina de tipo no inmediato Utilizar vancomicina en pacientes con alergia grave o inmediata a los betalactámicos Tratamiento preferente para la endocarditis de prótesis valvulares causada por estreptococos sensibles a la penicilina; en este marco clínico, continuar la penicilina durante seis semanas
Estreptococos relativamente resistentes ^e a la penicilina	Penicilina G, 3 millones de U IV cada 4 h durante 4 a 6 semanas <i>más</i> gentamicina ^c 1 mg/kg IV cada 8 h durante 2 semanas	—
Estreptococos resistentes a la penicilina ^f , estreptococos que requieren piridoxal (especies de <i>Abiotrophia</i>)	Penicilina G, 3 a 4 millones de U IV cada 4 h <i>más</i> gentamicina ^c , 1 mg/kg IV cada 8 h, ambas durante 4 a 6 semanas	Puede utilizarse estreptomicina, 7.5 mg/kg cada 12 h, en lugar de gentamicina, si no existe resistencia de alto nivel a la estreptomicina
Enterococos ^g	Penicilina G, 3 a 4 millones de U IV cada 4 h <i>más</i> gentamicina ^c , 1 mg/kg IV cada 8 h, ambas durante 4 a 6 semanas Ampicilina, 2 g IV cada 4 h <i>más</i> gentamicina ^c , 1 mg/kg cada 8 h, ambas durante 4 a 6 semanas Vancomicina ^d , 15 mg/kg IV cada 12 h <i>más</i> gentamicina ^c , 1 mg/kg cada 8 h, ambas durante 4 a 6 semanas	No utilizar cefalosporinas ni carbapenems para el tratamiento de la endocarditis por enterococos Utilizar vancomicina más gentamicina para los pacientes con alergia a la penicilina o desensibilizar a la penicilina

Estafilococos
Sensibles a la meticilina, causantes de infección de las válvulas naturales (no dispositivos artificiales)

Nafcicina u oxacilina, 2 g IV cada 4 h durante 4 a 6 semanas más (opcional) gentamicina^f, 1 mg/kg IM o IV cada 8 h durante 3 a 5 días
Cefazolina, 2 g IV cada 8 h durante 4 a 6 semanas más (opcional) gentamicina^f, 1 mg/kg IM o IV cada 8 h durante 3 a 5 días

Vancomicina^g, 15 mg/kg IV cada 12 h durante 4 a 6 semanas
Vancomicina^g, 15 mg/kg IV cada 12 h durante 4 a 6 semanas

Resistentes a la meticilina, causantes de infección de las válvulas naturales (no dispositivos artificiales)

Sensibles a la meticilina, causantes de infección de las prótesis valvulares
Nafcicina u oxacilina, 2 g IV cada 4 h durante 6 a 8 semanas más gentamicina^c, 1 mg/kg IM o IV cada 8 h durante 2 semanas más rifampicina^h, 300 mg PO cada 8 h durante 6 a 8 semanas

Resistentes a la meticilina, causantes de infección de las prótesis valvulares
Vancomicina^g, 15 mg/kg IV cada 12 h durante 6 a 8 semanas más gentamicina^c, 1 mg/kg IM o IV cada 8 h durante 2 semanas más rifampicina^h, 300 mg PO cada 8 h durante 6 a 8 semanas

Microorganismos del grupo HACEK
Ceftriaxona, 2 g/d IV en una sola dosis durante 4 semanas
Ampicilina, 2 g IV cada 4 h más gentamicina^c, 1 mg/kg IM o IV cada 8 h, ambos durante 4 semanas

Pueder utilizarse penicilina, 3 a 4 millones de U cada 6 h si el aislado es sensible a la penicilina (no produce betalactamasa)
Puede usarse el régimen con cefazolina en los pacientes con alergia a la penicilina de tipo no inmediato

Utilizar vancomicina en pacientes con alergia a la penicilina de tipo inmediato (urticaria) o grave
No está indicado el uso sistemático de rifampicina

Usar gentamicina durante las dos semanas iniciales; definir la sensibilidad a la gentamicina antes de iniciar la rifampicina (véase texto); si el paciente es muy alérgico a la penicilina, utilizar el régimen para estafilococos resistentes a la meticilina; si la alergia a los betalactámicos es del tipo menor no inmediato se puede utilizar cefazolina en vez de nafcicina/oxacilina

Utilizar gentamicina durante las dos semanas iniciales; evaluar la sensibilidad a la gentamicina antes de iniciar la administración de rifampicina (véase texto)

Pueder usarse otra cefalosporina de tercera generación en una dosis comparable
Evaluar la sensibilidad a la ampicilina; no utilizar ampicilina si productores de betalactamasa

^a Las dosis son para adultos con una función renal normal. Las dosis de gentamicina, estreptomicina y vancomicina deben ajustarse si existe una reducción de la función renal. Se utiliza un peso corporal ideal para calcular dosis por kilogramo (varones = 50 kg + 2.3 kg por encima de 1.5 m; mujeres = 45.5 kg + 2.3 kg por encima de 2.54 cm por encima de 1.5 m).

^b MIC \leq 0.1 μ g/ml.

^c No se deben administrar aminoglucósidos en monodosis diarias y deben introducirse como parte del tratamiento inicial. Las concentraciones séricas máximas y mínimas diana de gentamicina 1 h después de 20 a 30 min de infusión o de una inyección IM son de 3 a 5 μ g/ml y \leq 1 μ g/ml, respectivamente; la concentración sérica máxima diana de estreptomicina (misma cronología que para la gentamicina) es de 20 a 45 μ g/ml.

^d El nivel máximo deseable de vancomicina 1 h después de completar una infusión de 1 h es de 30 a 45 μ g/ml.

^e MIC > 0.1 μ g/ml y < 0.5 μ g/ml.

^f MIC \geq 0.5 μ g/ml y < 8.0 μ g/ml.

^g Debe evaluarse la sensibilidad antimicrobiana; véase texto.

^h La rifampicina aumenta las necesidades de warfarina y dicumarol para la anticoagulación.

durante 7 días a pesar del tratamiento antibiótico, debe evaluarse la posible existencia de abscesos paravalvulares o extracardíacos.

- Los pacientes con endocarditis aguda requieren tratamiento antibiótico en cuanto se han obtenido tres pares de muestras de hemocultivo pero en los pacientes estables con enfermedad subaguda se debe diferir el tratamiento hasta realizar el diagnóstico. En los pacientes tratados con vancomicina o un aminoglucósido se deben vigilar los niveles séricos del fármaco.
- Los enterococos requieren la actividad sinérgica de un agente activo sobre la pared celular y un aminoglucósido para su destrucción. Se deben realizar pruebas de alto nivel de resistencia a estreptomicina y gentamicina en los enterococos; si se detecta resistencia, la adición de un aminoglucósido no producirá sinergismo y se debe administrar el agente activo sobre la pared exclusivamente durante períodos de 8-12 semanas. Si el tratamiento fracasa o el aislamiento es resistente a los antibióticos de uso común, se recomienda tratamiento quirúrgico (véase más adelante y cuadro 85-3).

• La endocarditis estafilocócica sobre prótesis se trata durante 6-8 semanas con múltiples fármacos. Es importante la rifampicina puesto que mata los microorganismos adheridos a materiales extraños. Otros dos antibióticos además de la rifampicina ayudan a evitar la aparición de resistencia a ésta *in vivo*. Se deben realizar pruebas de sensibilidad a la gentamicina antes de administrar rifampicina; si la cepa es resistente, debe emplear otro aminoglucósido o una fluoroquinolona.

• Los pacientes con hemocultivos negativos en los que no existe el factor de confusión del tratamiento antibiótico previo deben recibir ceftriaxona más gentamicina. Si el paciente tiene una prótesis, se debe añadir vancomicina a estos dos fármacos.

Tratamiento quirúrgico En fases tempranas de la enfermedad se debe considerar la cirugía en los pacientes con las indicaciones que figuran en el cuadro 85-3, aunque la mayoría de estas indicaciones no son absolutas. Sin

Cuadro 85-3

Indicaciones de cirugía cardíaca en pacientes con endocarditis

Intervención necesaria para un resultado óptimo

Insuficiencia cardíaca congestiva moderada a severa por disfunción valvular
Prótesis valvular inestable con dehiscencia parcial

Bacteriemia persistente a pesar de tratamiento antimicrobiano óptimo

Ausencia de tratamiento microbicida eficaz (p. ej., endocarditis por hongos o *Brucella*)

Endocarditis sobre prótesis por *S. aureus* con una complicación intracardíaca
Recidiva de endocarditis sobre prótesis después de tratamiento antimicrobiano óptimo

Debe considerarse seriamente la intervención para mejorar el pronóstico^a

Extensión perivalvular de la infección

Endocarditis por *S. aureus* que responde mal que afecta a la válvula aórtica o mitral

Vegetaciones grandes (>10 mm de diámetro) muy móviles con aumento de riesgo de embolia

Fiebre persistente no explicada (≥ 10 días) en endocarditis sobre válvula nativa con cultivo negativo

Endocarditis que responde mal o recidiva debida a enterococos & elevada resistencia a antibióticos o bacilos gramnegativos

^a Se debe considerar seriamente la cirugía; los hallazgos a menudo se combinan con otras indicaciones de intervenir rápidamente.

Cuadro 85-4**Procedimientos en los que está indicada la profilaxis de endocarditis en pacientes con riesgo alto o moderado de endocarditis^a**

Procedimientos dentales

Extracciones

Procedimientos periodontales, limpieza que provoca hemorragia gingival

Colocación de implantes, reimplantación de dientes arrancados

Manipulación instrumental endodóntica (conducto de la raíz) o cirugía más allá del apex

Colocación subgingival de fibras o tiras antibióticas

Colocación de bandas de ortodoncia pero no de *brackets*

Inyecciones intraligamentarias (anestésicas)

Procedimientos respiratorios

Operaciones que afectan a la mucosa

Broncoscopia con broncoscopio rígido

Procedimientos gastrointestinales^b

Esofágicos: escleroterapia de varices, dilatación de estenosis

Biliares: Colangiografía retrógrada endoscópica con obstrucción biliar, cirugía de la vía biliar

Tubo digestivo: Cirugía que afecta a la mucosa

Procedimientos genitourinarios

Dilatación uretral, cirugía prostática o uretral

Cistoscopia

^a La profilaxis es opcional en pacientes de alto riesgo sometidos a broncoscopia/endoscopia gastrointestinal con o sin biopsia, el parto vaginal, la histerectomía vaginal, o el ecocardiograma transesofágico.

^b Profilaxis recomendada en pacientes de alto riesgo y opcional en el grupo de riesgo moderado (véase cuadro 85-5)

Fuente: Adaptado de AS Dajani y cols.: JAMA 277:1794, 1997, con autorización

Cuadro 85-5**Lesiones cardíacas en las que se aconseja profilaxis de endocarditis**

Riesgo elevado

Prótesis valvulares

Antecedente de endocarditis bacteriana

Cardiopatía cianótica congénita compleja; otras lesiones congénitas complejas después de la corrección

Conducto arterioso permeable

Coartación de la aorta

Cortocircuitos sistémico-pulmonares construidos quirúrgicamente

Riesgo moderado

Malformaciones cardíacas congénitas (diferentes de las lesiones de alto/bajo riesgo), comunicación interventricular, válvula aórtica bicúspide, Disfunción valvular aórtica y mitral adquirida

Miocardiopatía hipertrófica (hipertrofia septal asimétrica)

Prolapso valvular mitral con insuficiencia valvular, valvas engrosadas o ambas

embargo, los pacientes que desarrollan una insuficiencia aórtica aguda con cierre prematuro de la válvula mitral o rotura de un absceso de Valsalva en las cavidades derechas requieren cirugía urgente. De forma semejante, no se debe retrasar la cirugía cuando existe disfunción valvular grave con insuficiencia cardíaca progresiva o una infección perivalvular incontrolada. La cirugía cardíaca se debe diferir 2-3 semanas, si es posible, o hasta 4 semanas cuando el paciente ha tenido un ictus embólico no hemorrágico o hemorrágico, respectivamente. Se ha de colocar un clip en los aneurismas micóticos rotos y permitir que se resuelva el edema cerebral antes de la cirugía cardíaca.

Cuadro 85-6**Pautas de profilaxis antibiótica de la endocarditis en adultos con riesgo moderado o alto^a**

- I. Procedimientos en cavidad bucal, vías respiratorias, o esófago^b
- A. Pauta estándar
 - 1. Amoxicilina 2.0 g PO 1 h antes del procedimiento
 - B. Imposibilidad de tomar medicamentos por vía oral
 - 1. Ampicilina 2.0 g IV o IM en los 30 min anteriores al procedimiento
 - C. Alergia a penicilina
 - 1. Claritromicina 500 mg PO 1 h antes del procedimiento
 - 2. Cefalexina^c, o cefadroxilo^c, 2.0 g PO 1 h antes del procedimiento
 - 3. Clindamicina 600 mg PO 1 h antes del procedimiento o IV 30 min antes del procedimiento
 - D. Alergia a penicilina, imposibilidad de tomar medicamentos por vía oral
 - 1. Cefazolina^c, 1.0 g IV o IM 30 min antes del procedimiento
- II. Procedimientos genitourinarios o gastrointestinales^d
- A. Pacientes de alto riesgo
 - 1. Ampicilina 2.0 g IV o IM más gentamicina 1.5 mg/kg (sin superar 120 mg) IV o IM en los 30 minutos anteriores a procedimiento; repetición amplicilina 1.0 g IV o IM o amoxicilina 1.0 g PO 6 h después
 - B. Pacientes de alto riesgo, alérgicos a penicilina
 - 1. Vancomicina 1.0 g IV a pasar en 1-2 h más gentamicina 1.5 mg/kg (sin superar 120 mg) IV o IM en los 30 min anteriores procedimiento; no se recomienda segunda dosis
 - C. Pacientes de riesgo moderado
 - 1. Amoxicilina 2.0 g PO 1 h antes del procedimiento o ampicilina 2.0 g IV o IM en los 30 min anteriores al procedimiento
 - D. Pacientes de riesgo moderado, alérgicos a penicilina
 - 1. Vancomicina 1.0 g IV a pasar en 1-2 h y terminando en los 30 min anteriores al procedimiento

^a Dosis pediátricas: amoxicilina, ampicilina, cefalexina o cefadroxilo, usar 50 mg/kg PO; cefazolina, 25 mg/kg IV; clindamicina, 20 mg/kg PO, 25 mg/kg IV; claritromicina, 15 mg/kg PO; gentamicina, 1.5 mg/kg IV o IM; y vancomicina, 20 mg/kg IV.

^b En pacientes de alto riesgo (cuadro 85-5), administrar media dosis 6 h después de la dosis inicial.

^c No usar cefalosporinas en pacientes con hipersensibilidad inmediata (urticaria, angioedema, anafilaxia) a penicilina.

^d Excluyendo los procedimientos esofágicos.

Fuente: Adaptado de AS Dajani y cols: Prevention of bacterial endocarditis. JAMA 277:1794, 1997, con autorización.

Prevención

La American Heart Association ha identificado procedimientos que pueden causar bacteriemia por microorganismos propensos a causar endocarditis (cuadro 85-4). Los pacientes deben recibir profilaxis antibiótica basándose en su riesgo relativo de desarrollar endocarditis (cuadro 85-5), y en las pautas de profilaxis (cuadro 85-6).

Para más detalles, véase Karchmer AW: Endocarditis infecciosa, cap. 109, en Harrison PMI 16.^a

86

INFECCIONES INTRAABDOMINALES

Las infecciones intraperitoneales se producen cuando se rompen las barreras anatómicas normales. Los microorganismos contenidos en el intestino o algún órgano intraabdominal penetran en la cavidad peritoneal estéril, causando peritonitis y —si no se trata la infección y el paciente sobrevive— abscesos.

PERITONITIS

La peritonitis es un suceso que pone en peligro la vida a menudo va acompañada de bacteriemia y sepsis. La peritonitis puede ser primaria (sin foco aparente) o secundaria (cuando la contaminación bacteriana es consecuencia del derrame a partir de una víscera intraabdominal).

Peritonitis bacteriana primaria (espontánea)

La peritonitis bacteriana primaria es más frecuente en pacientes con cirrosis (generalmente debida a alcoholismo) y ascitis preexistente, aunque se ha descrito en otros contextos (p. ej., neoplasias malignas, hepatitis). Sedebe a la diseminación hematogena de microorganismos al líquido ascítico en pacientes en los cuales la patología del hígado y la alteración de la circulación portal comprometen la función habitual de filtración del hígado.

Manifestaciones clínicas Los pacientes experimentan un comienzo agudo de los síntomas, con fiebre, dolor abdominal, y signos de irritación peritoneal. El diagnóstico se establece tomando una muestra de líquido peritoneal, que contiene >300 PMN/ μL . Las causas más frecuentes son bacilos gramnegativos entéricos, *Escherichia coli* o microorganismos grampositivos como estreptococos, enterococos y neumococos; es típico aislar un solo microorganismo. La carga de gérmenes es baja, pero el rendimiento del cultivo mejora si se introducen 10 mL de líquido peritoneal directamente en frascos de hemocultivo. Debido a que la bacteriemia es frecuente, se deben tomar también hemocultivos.



TRATAMIENTO

El tratamiento empírico debe ir dirigido contra los agentes etiológicos probables, como los bacilos gramnegativos entéricos y los cocos grampositivos. La ceftriaxona (2 g/día IV) o piperacilina/tazobactam (3.375 g IV 4 veces el día) constituyen tratamientos empíricos apropiados. El espectro debe estrecharse una vez identificada la etiología. El tratamiento se ha de mantener entre 5 y 14 días, dependiendo de la rapidez de la mejoría del paciente.

Prevención Hasta el 70 % de los pacientes experimentan una recidiva de la PBP en un año. Las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacina, 750 mg semanales) o el trimetoprim-sulfametoaxazol (TMP-SMX, un comprimido fórmula diario) proporcionan una profilaxis eficaz. Sin embargo, el riesgo de infección estafilocócica grave o infecciones resistentes a antibióticos aumenta con el tiempo.

Peritonitis secundaria

En la peritonitis secundaria casi siempre está implicada flora mixta aerobia y anaerobia, sobre todo cuando el origen de la contaminación es el colon. Esta infección puede ser consecuencia fundamentalmente de irritación química (p. ej., una úlcera gástrica perforada) o de contaminación bacteriana (p. ej., rotura del apéndice).

Manifestaciones clínicas Los síntomas iniciales pueden ser localizados o vagos y dependen del órgano primario afectado. Una vez que la infección se ha propagado a la cavidad peritoneal, el dolor aumenta; el paciente yace inmóvil, a menudo con las rodillas encogidas para evitar la distensión de las fibras nerviosas de la cavidad peritoneal. La tos o el estornudo causan un dolor agudo e intenso. Existe una contractura voluntaria y defensa involuntaria de la musculatura abdominal anterior, dolor con la palpación (a menudo con rebote) y fiebre.

Diagnóstico y tratamiento Hay una notable leucocitosis con desviación izquierda. Para el tratamiento resultan fundamentales los estudios para encontrar el origen de la peritonitis. Se realiza paracentesis sólo para excluir hemoperitoneo en casos de traumatismo. Los antibióticos seleccionados van dirigidos contra los bacilos gramnegativos aerobios y anaerobios —p. ej., combinaciones de penicilina/inhibidor de betalactamasa o, en enfermos críticos en cuidados intensivos, imipenem (500 mg/6h IV) o combinaciones de fármacos como ampicilina más metronidazol más ciprofloxacina. Es frecuente la necesidad de intervención quirúrgica.

Peritonitis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria crónica

Los agentes etiológicos frecuentes comprenden estafilococos coagulasa negativos (aproximadamente el 30 % de los casos), *Staphylococcus aureus*, bacilos gramnegativos y hongos como especies de *Candida*. Se deben centrifugar y enviar a cultivar varios cientos de mililitros de líquido de diálisis extraído, preferiblemente en frascos de hemocultivo para mejorar el rendimiento diagnóstico. El tratamiento empírico debe ir dirigido contra las especies estafilococos y bacilos gramnegativos (p. ej., cefazolina más ceftazidima, con una dosis de carga de cada una de ellas administrada por vía intraperitoneal). Cuando la prevalencia de resistencia a meticilina es alta, se puede administrar vancomicina (2 g) y debe permitirse que permanezca en la cavidad peritoneal durante 6 h. Los pacientes gravemente enfermos deben recibir la misma pauta IV. Se considerará la retirada del catéter cuando la situación del paciente no mejore en 48 horas.

ABSCESOS INTRAPERITONEALES

Los abscesos se desarrollan en la peritonitis no tratada como una extensión del proceso patológico y como intentos de las defensas del huésped de contener la infección. La mayoría de los abscesos son de origen colónico. *Bacteroides fragilis* solamente supone el 0,5 % de la flora normal del colon, pero es el anaerobio más frecuentemente aislado de abscesos intraabdominales y el anaerobio que más a menudo se aísla en la circulación. Los procedimientos de imagen facilitan el diagnóstico: el máximo rendimiento se obtiene con la CT abdominal. La ecografía es útil para el hipocondrio derecho, los riñones y la pelvis. Los leucocitos marcados con indio y el galio localizan los abscesos; sin embargo, dado que el intestino capta el galio, puede ser preferible la gammagrafía con indio. En ocasiones sigue siendo necesaria la laparotomía exploradora para identificar un absceso.

Abscesos intraperitoneales y retroperitoneales

Estos abscesos suponen tres cuartas partes de todos los abscesos intraabdominales. Los pacientes están febriles y pueden tener un dolor abdominal localizado y leucocitosis. El tratamiento antimicrobiano es un auxiliar al drenaje y/o la corrección quirúrgica de la lesión o proceso de base. Están indicados antimicrobianos con actividad contra bacilos gramnegativos y microorganismos anaerobios (véase «Peritonitis secundaria», más arriba).

Abscesos viscerales

ABSCESO HEPÁTICO Los abscesos hepáticos suponen hasta la mitad de los abscesos viscerales intraabdominales y su causa más frecuente es la pato-

logía de la vía biliar (debidos a bacilos gramnegativos aerobios, enterococos) y menos frecuentemente por diseminación local o a partir de otros focos contiguos de infección (infección mixta por aerobios y anaerobios) o siembra hematogena (infección por una única especie, en general estafilococos o estreptococos). Los pacientes tienen fiebre, anorexia, pérdida de peso, náuseas y vómitos, pero sólo el 50 % tiene signos localizados en hipocondrio derecho, como dolor, dolor con la palpación, hepatomegalia e ictericia. Los niveles séricos de fosfatasa alcalina están elevados en el 70 % de los pacientes y es frecuente la leucocitosis. Alrededor de un tercio de los pacientes tiene bacteriemia. No son infrecuentes los abscesos hepáticos amebianos; la serología amebiana ha obtenido resultados positivos en >95 % de los pacientes afectados. La clave del tratamiento sigue siendo el drenaje, pero el tratamiento médico con ciclos prolongados de antibióticos puede tener éxito. El drenaje percutáneo tiende a fracasar cuando existen múltiples abscesos de gran tamaño; cuando el contenido viscoso del absceso obtura el catéter en cola de cerdo (*pigtail*); si existe patología asociada (p. ej., de la vía biliar); o cuando no hay respuesta en 4-7 días.

ABSCESO ESPLÉNICO Los abscesos esplénicos suelen ser consecuencia de diseminación hematogena de la infección (p. ej., debidos a endocarditis). Existe dolor abdominal o esplenomegalia en el 50 % de los casos aproximadamente, y dolor localizado en hipocondrio izquierdo en el 25 %. Son frecuentes la fiebre y la leucocitosis. La radiografía de tórax puede revelar infiltrados o derrames pleurales en el lado izquierdo. La causa más frecuente de los abscesos esplénicos son los estreptococos; la segunda es *S. aureus*. Los bacilos gramnegativos pueden causar absceso esplénico primario en pacientes con focos del tracto urinario, y *Salmonella* puede ser la responsable en pacientes con anemia drepanocítica. A menudo el diagnóstico se realiza sólo después de la muerte del paciente; este proceso es con frecuencia mortal si no se trata. La mayoría de los pacientes son sometidos a esplenectomía y reciben antibióticos adyuvantes, aunque se han obtenido éxitos con el drenaje percutáneo.

ABSCESOS PERINÉFRICOS Y RENALES Más del 75 % de estos abscesos se deben a infección ascendente y van precedidos de pielonefritis. Las zonas de absceso en el interior del parénquima renal pueden romperse al espacio perinéfrico. El factor de riesgo más importante es la presencia de cálculos renales que producen obstrucción local al flujo de orina. Otros factores de riesgo comprenden las anomalías estructurales de las vías urinarias, los antecedentes de cirugía urológica, traumatismo o diabetes. Los agentes etiológicos más frecuentes son *E. coli*, *Proteus* spp. (asociado a los cálculos de estruvita) y *Klebsiella* spp. Los signos clínicos son inespecíficos y comprenden dolor en el flanco, dolor abdominal y fiebre. Se debe considerar el diagnóstico en pacientes con pielonefritis que tienen fiebre persistente al cabo de 4 ó 5 días de tratamiento, cuando en el cultivo de orina crece flora polimicrobiana en pacientes con litiasis renal conocida, o si existen fiebre y piuria junto con un cultivo de orina estéril. El tratamiento comprende el drenaje y la administración de antibióticos activos contra los microorganismos recuperados. El drenaje percutáneo suele tener éxito.

ABSCESO DEL PSOAS Los abscesos del psoas surgen por diseminación hematogena o por la propagación por contigüidad de una fuente intraabdominal o pélvica o de las estructuras óseas vecinas (p. ej., cuerpos vertebrales). *S. aureus* es la causa más frecuente cuando la fuente es hematogena u ósea; si el origen es abdominal es probable una flora entérica mixta. Los pacientes tienen fiebre, dolor abdominal bajo o de espalda, por un dolor referido a la cadera o rodilla.

Para más detalles, véase Kasper DL, Zaleznik DF: *Infecciones y abscesos intraabdominales*, cap. 112, en Harrison PMI 16.^a

DIARREAS INFECCIOSAS

Las diarreas infecciosas son el segundo grupo más frecuente de enfermedades en todo el mundo y constituyen una causa importante de morbilidad en los países en vías de desarrollo. La enfermedad está mediada por toxinas y/o invasión directa de la mucosa gastrointestinal (GI). Las infecciones por patógenos que inducen inflamación aguda tienden a afectar al tubo GI bajo, causan deposiciones purulentas o sanguinolentas en escasa cantidad, y van acompañadas de fiebre. Las infecciones por patógenos no inflamatorios tienden a afectar la parte alta del tracto GI y provocan deposiciones más voluminosas pero no sanguinolentas, que no contienen PMN.

Estudio del paciente

La anamnesis debe averiguar la existencia de fiebre (que puede sugerir enfermedad invasora), dolor abdominal, náuseas, vómitos, frecuencia y características de las deposiciones, duración de la diarrea, alimentos ingeridos recientemente (marisco; posibles fuentes comunes de exposición a alimentos, como un picnic), viajes (lugar, duración y tipo del viaje), exposiciones sexuales, una historia médica general (inmunosupresión, tratamiento con antibióticos o inhibidores del ácido gástrico). La exploración física debe prestar especial atención a los signos de deshidratación y a los hallazgos abdominales. Se deben examinar las muestras de heces tanto macroscópicamente (p. ej., la presencia de sangre o moco visibles sugieren un proceso inflamatorio) como al microscopio. Se puede realizar un examen de leucocitos en heces, pero no está claro su valor predictivo; la lactoferrina fecal, un marcador de los leucocitos fecales, es más sensible. Las circunstancias clínicas determinan si deben realizarse coprocultivos u otras pruebas.

DIARREA NO INFLAMATORIA

Diarrea del viajero

De las personas que viajan a Asia, África, o América Central o del Sur, el 20-50 % experimentan la aparición repentina de espasmos abdominales, anorexia y diarrea acuosa. La enfermedad suele comenzar a los 3-5 días de la llegada, se asocia a la ingestión de alimento o agua contaminada, se prolonga de 1 a 5 días, y su causa más frecuente es *Escherichia coli* enterotoxigena (ETEC). Se puede emplear de forma profiláctica subsalicilato de bismuto (2 comprimidos de 525 mg) cada 30-60 minutos, hasta 8 dosis. La hidratación suele ser el tratamiento adecuado pero, si se desea, un ciclo de uno a tres días de una fluoroquinolona (o azitromicina en niños o en personas que viajan a Tailandia), puede disminuir la duración de la enfermedad 24-36 h. Los inhibidores de la motilidad (p. ej., loperamida, 4 mg al comienzo, y posteriormente 2 mg después de cada deposición blanda, hasta 16 mg en 24 horas) pueden controlar la diarrea.

Intoxicación alimentaria bacteriana

Es frecuente encontrar evidencia de un origen común del brote.

1. *Staphylococcus aureus*: la enterotoxina se elabora en la comida que permanece a temperatura ambiente (p. ej., en picnics). El período de incubación es de 1-6 h. La enfermedad dura menos de 12 horas y consiste en diarrea, náuseas, vómitos y espasmos abdominales, en general sin fiebre.

2. *Bacillus cereus*
 - a. Forma emética: se presenta como una intoxicación alimentaria por *S. aureus*, y se asocia a arroz frito contaminado.
 - b. Forma diarreica: período de incubación 8-16 h; diarrea, espasmos, no hay vómitos.
3. *Clostridium perfringens*: esporas resistentes al calor en carne, aves o legumbres poco cocidas; período de incubación, 8-14 h; enfermedad de 24 horas de duración con diarrea y espasmos abdominales, sin vómitos ni fiebre.

Cólera

Etiología *Vibrio cholerae* serogrupos O1 (biotipos clásico y El Tor) y O139.

Epidemiología Ocurre en el delta del Ganges, en el subcontinente Indio y en el Sudeste asiático, África, y de forma ocasional en las regiones costeras de Texas y Louisiana; se propaga por contaminación fecal de aguas y alimentos. La infección requiere ingerir un inóculo grande (10^6 - 10^8 microorganismos). La producción de toxina causa las manifestaciones patológicas.

Manifestaciones clínicas.

- Período de incubación 24-48 h, seguido de una diarrea acuosa e indolora y vómitos capaces de causar una deshidratación profunda rápidamente progresiva y la muerte en horas.
- Heces en «agua de arroz», un líquido turbio con manchas de moco.

Diagnóstico Cultivo de heces en medio selectivo (p. ej. agar TCBS).



TRATAMIENTO

Reposición rápida de líquido, electrolitos y bases, con niveles altos de Na (90 mmol/L) para corregir las pérdidas de Na por las heces, o lactato de Ringer en pacientes con pérdida de más del 10 % del peso. Se pueden emplear simultáneamente antibióticos: doxiciclina, 300 mg una sola vez; ciprofloxacina, una dosis única que no supere 1 g/día; o eritromicina, 40 mg/kilo/día fraccionada en tres dosis durante 3 días.

Vibrio parahaemolyticus y *V. cholerae* no-O1

Estas infecciones están relacionadas con la ingestión de agua de mar o mariscos contaminados insuficientemente cocidos. Después de un período de incubación de 4 h a 4 días, se desarrollan diarrea acuosa, espasmos abdominales, náuseas, vómitos y, de forma ocasional, fiebre y escalofríos. La enfermedad se prolonga 3-7 días y solo requiere medidas de soporte. Los pacientes con comorbilidad (p. ej., hepatopatía), tienen a veces infecciones extraintestinales que requieren antibióticos.

Virus Norwalk y calcivirus humanos emparentados

Estos virus son causas frecuentes de diarrea del viajero y de gastroenteritis viral en pacientes de todas las edades, así como de epidemias en todo el mundo, con una prevalencia mayor en los meses fríos. Los moluscos concentran los virus por filtración y suponen un riesgo especial. Para la infección basta un inóculo muy pequeño. Por lo tanto, aunque la vía fecal-oral es la forma primaria de transmisión, también se puede producir infección por aerosolización, contacto con fomites, y contacto de persona a persona.

Manifestaciones clínicas Tras un período de incubación de 24 h (límites, 12-72 h), los pacientes experimentan la aparición repentina de náuseas, vómitos, diarrea y/o espasmos abdominales con síntomas generales. Las heces son sueltas, acuosas, sin sangre ni leucocitos. La enfermedad dura 12-60 h.

TRATAMIENTO

Sólo son necesarias medidas de soporte.

Rotavirus

La mayoría de las infecciones aparecen a los 3-5 años de edad, pero los adultos pueden resultar infectados en caso de exposición. Las reinfecciones son progresivamente menos graves. Durante la primera semana de infección se eliminan por las heces grandes cantidades de virus, y se produce transmisión tanto por la vía fecal-oral como de persona a persona. La incidencia de la enfermedad alcanza un máximo en los meses fríos del otoño e invierno. Los rotavirus son comunes tanto en los países industrializados como en vías de desarrollo.

Manifestaciones clínicas Transcurrido un período de incubación de 1-3 días, la enfermedad comienza de forma brusca. Es frecuente que los vomitos precedan a la diarrea (depositos sueltos y acuosos sin sangre ni leucocitos fecales) y alrededor de un tercio de los pacientes tienen fiebre. Los síntomas se resuelven en 3-7 días, pero la deshidratación que pone la vida en peligro es más frecuente que con la mayoría de los restantes tipos de gastroenteritis.

Diagnóstico Los inmunoanálisis enzimáticos (EIA) o las técnicas de detección de RNA viral, p. ej., PCR, pueden identificar el rotavirus en muestras de heces.

TRATAMIENTO

Sólo es necesario tratamiento de soporte. Deben evitarse los inhibidores de la motilidad.

Prevención Una vacuna contra el rotavirus fue retirada poco tiempo después de su aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos debido a que se estableció una relación causal con la invaginación.

Giardiasis

Giardia lamblia habita en los intestinos delgados de los seres humanos y otros mamíferos. Los quistes son ingeridos del ambiente, se desenquistan en el intestino delgado, y liberan trofozoítos flagelados. Se puede producir infección con sólo 10 quistes. La transmisión es por vía fecal-oral, por ingestión de alimento o agua contaminados, de una persona a otra en situaciones de escasa higiene fecal (p. ej., guarderías, residencias) o por contacto sexual. Las técnicas de cloración habituales que se utilizan para controlar las bacterias no destruyen los quistes. Las personas de edades extremas, los expuestos por primera vez y los pacientes con hipogammaglobulinemia tienen un riesgo mayor —un patrón que sugiere el papel de la inmunidad humoral en la resistencia.

Manifestaciones clínicas

- Período de incubación de 5 días a 3 semanas. El espectro patológico va desde el estado de portador asintomático (el más común), hasta la diarrea fulminante y malabsorción.
- Diarrea, dolor abdominal, distensión, eructos, flatulencia, náuseas, vomitos que duran >1 semana. La fiebre es rara lo mismo que la presencia de sangre o moco en las heces.
- La enfermedad crónica suele estar dominada por los síntomas de malabsorción.

Diagnóstico La giardiasis se puede diagnosticar mediante la detección de antígeno del parásito en las heces y/o el examen de varias muestras de heces frescas, empleando métodos de concentración para identificar los quistes (ovalados,

con cuatro núcleos) o trofozoítos (parásitos en forma de pera aplanados, con dos núcleos y cuatro pares de flagelos).



TRATAMIENTO

1. Metronidazol, 250 mg tres veces al día durante 5 días.
2. Quinacrina, 100 mg tres veces al día durante 5 días (disponibilidad limitada en los Estados Unidos).
3. Furazolidona (para los niños).
4. Fracaso del tratamiento: repetir el tratamiento durante hasta 21 días a dosis más altas (p. ej., 750 mg de metronidazol 3 veces al día). Busque posibles fuentes de reinfección.

Cryptosporidiosis

La enfermedad se contrae por la ingestión de ovoquistes que posteriormente se desenquistan, penetran en las células intestinales, y generan ovoquistes que son eliminados en las heces. Puede producirse la transmisión de ovoquistes de persona a persona en los contactos próximos y en guarderías. Es frecuente la transmisión por el agua. Los ovoquistes no se destruyen por la cloración habitual.

Manifestaciones clínicas

- Período de incubación: 1 semana aproximadamente.
- Infección asintomática o diarrea acuosa, no sanguinolenta, en ocasiones con dolor abdominal, náuseas, anorexia, fiebre y/o adelgazamiento de 1-2 semanas de duración.
- En inmunodeprimidos, sobre todo en pacientes con infección por VIH: la enfermedad puede ser crónica y causar grave deshidratación, adelgazamiento y emaciación, con afectación de la vía biliar.

Diagnóstico Examinar muestras de heces a lo largo de varios días buscando ovoquistes (4-5 μm de diámetro, más pequeñas que la mayoría de los parásitos). La tinción acidorresistente modificada, técnicas de inmunofluorescencia directa y el EIA pueden facilitar el diagnóstico.



TRATAMIENTO

No se dispone de buenos tratamientos, pero la situación inmunitaria ha mejorado con el empleo de antirretrovirales, junto con antidiarreicos y tratamiento de soporte para reemplazar líquidos y electrolitos. La paromomicina (500-750 mg cuatro veces al día) puede ser parcialmente eficaz. Se ha aprobado el empleo de nitazoxanida en los niños.

Isosporiosis

La infección por *Isospora belli* suele ser adquirida por ingestión de ovoquistes y es más frecuente en países tropicales y subtropicales. La infección aguda puede comenzar bruscamente con fiebre, dolor abdominal y una diarrea acuosa no sanguinolenta que puede prolongarse semanas o meses. Es posible la eosinofilia. Los pacientes comprometidos (p. ej. infectados por VIH), pueden tener enfermedad crónica.

Diagnóstico Detección de ovoquistes grandes en las heces por tinción acidorresistente modificada.



TRATAMIENTO

Responde a trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX; 160/800 mg cuatro veces al día durante 10 días, después tres veces al día durante 3 semanas). Alter-

nativas son la pirimetamina (50-75 mg/día) o ciprofloxacina (500 mg dos veces al día) durante una semana.

Cyclosporosis

Cyclospora cayetanensis puede transmitirse a través del agua por los alimentos (p. ej., albahaca, frambuesas). Los síntomas clínicos comprenden diarrea, síntomas de tipo gripal, flatulencia y eructos. El cuadro puede ser autolimitado o persistir durante más de un mes.

Diagnóstico Detección de ovoquistes en las heces (se debe solicitar específicamente su detección).

Rx TRATAMIENTO

TMP-SMX (160/800 mg dos veces al día durante una semana). En su lugar puede emplearse ciprofloxacina (500 mg dos veces al día durante una semana).

Microsporidiosis

Enterocytozoon bieneusi y *E. intestinalis* son protozoos intracelulares obligados productores de esporas que causan diarrea crónica, emaciación, patología de la vía biliar y (en el caso de *E. intestinalis*) enfermedad diseminada en inmunodeprimidos, especialmente en pacientes infectados por VIH.

Diagnóstico Identificación de esporas intracelulares en muestras de tejidos.

Rx TRATAMIENTO

No se conoce tratamiento.

DIARREAS INFLAMATORIAS

Salmonelosis

Etiología y patogenia Las salmonelas causan infección cuando se ingieren 10^3 - 10^6 microorganismos. Las situaciones que disminuyen la acidez gástrica o reducen la integridad intestinal aumentan la susceptibilidad a la infección. Los gérmenes penetran en la mucosa del intestino delgado y atraviesan la capa intestinal a través de células situadas en las placas de Peyer. *S. typhi* y *S. paratyphi* sobreviven el interior de los macrófagos, después se diseminan por todo el cuerpo a través de los linfáticos, y terminan por colonizar los tejidos reticuloendoteliales. Las salmonelas no tifoideas suelen causar gastroenteritis, invadiendo la mucosa del intestino grueso y delgado y provocando infiltración masiva de PMN.

Epidemiología y manifestaciones clínicas

1. **Fiebre tifoidea (entérica):** los seres humanos son los únicos huéspedes de *S. typhi* y *S. paratyphi* (fiebre entérica, fiebre tifoidea). La enfermedad es consecuencia de la ingestión de alimento o agua contaminados y es rara en los países desarrollados. Al cabo de un período de incubación de 3-21 días, el síntoma más destacado es la fiebre prolongada. Otros síntomas inespecíficos son escalofríos, cefalea, anorexia, tos, debilidad, molestias faríngeas, mareo y dolor muscular. Los síntomas GI son variables y puede haber diarrea o estreñimiento. Entre el 20-40 % de los pacientes tienen dolor abdominal. Los hallazgos exploratorios comprenden una erupción («roseola tifoidea»), hepatosplenomegalia, epistaxis y bradicardia relativa. Las complicaciones tardías comprenden perforación intestinal y/o hemorragia digestiva, presumiblemente por necrosis de las placas de Peyer infiltradas. El estado de portador crónico de *Salmonella*

en orina o en las heces se desarrolla en el 1-5% de los pacientes, en general asociado a patología de la vejiga, de la vía biliar o el tubo digestivo.

2. *Salmonelosis no tifoidea*: la incidencia de salmonelosis no tifoidea se ha duplicado en los Estados Unidos a lo largo de las dos últimas décadas, con 2 millones de casos y 500-2000 muertes anuales. La mayor parte de los casos se deben a *S. typhimurium* o *S. enteritidis*. La enfermedad se contagia a partir de numerosos reservorios animales. La principal forma de transmisión es por productos alimenticios contaminados, como huevos (*S. enteritidis*), aves, carne poco cocida, productos lácteos no pasteurizados, mariscos y productos frescos. La infección se adquiere también por exposición a mascotas, sobre todo reptiles.

- Gastroenteritis*: a las 6-48 h de la exposición aparecen náuseas, vómitos, diarrea, espasmos abdominales y fiebre. La diarrea suele ser blanda, no sanguinolenta, de volumen moderado, pero a veces las heces tienen sangre. Suele ser autolimitada, cediendo en 3-7 días, y la fiebre se resuelve en la mayoría de los casos en 72 h. Los coprocultivos pueden permanecer positivos durante $\geq 4-5$ semanas.

- b. *Infecciones extraintestinales*.

Hasta el 5 % de los pacientes tienen bacteriemia, y el 5-10 % de los pacientes bacterémicos pueden desarrollar infecciones localizadas, sobre todo en localizaciones vasculares (p. ej., aneurismas aórticos). *S. choleraesuis* y *S. dublin* son serotipos infrecuentes con elevados porcentajes de bacteriemia e infección invasora.

Las infecciones localizadas causadas por salmonelas no tifoideas son raras e incluyen abscesos, meningitis, neumonía, infecciones urinarias y osteomielitis (en particular en pacientes con anemia drepanocítica, hemoglobinopatías o patología ósea preexistente).

La artritis reactiva (síndrome de Reiter) puede aparecer después de una gastroenteritis por *Salmonella* en personas con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27.

Diagnóstico Para el diagnóstico son necesarios cultivos positivos en sangre, heces u otras muestras. Si los hemocultivos son positivos para salmonelas no tifoideas, es necesario descartar una bacteriemia de alto grado obteniendo múltiples hemocultivos.



TRATAMIENTO

1. *Fiebre tifoidea*: se recomienda una fluoroquinolona (p. ej., ciprofloxacina 500 mg PO dos veces al día), o una cefalosporina de tercera generación (p. ej., ceftriaxona, 1-2 g/día IV o IM) durante 10-14 días. La ofloxacina puede ser más potente y basta con administrarla sólo dos o tres días. Para las cepas susceptibles, una fluoroquinolona es más eficaz que un betalactámico. En casos graves la dexametasona puede resultar beneficiosa.

2. *Salmonelosis no tifoidea*: en la mayoría de los casos no se recomienda tratamiento antibiótico. Sin embargo, los lactantes, los ancianos y los inmunodeprimidos pueden requerir tratamiento antibiótico, hidratación y hospitalización. Las fluoroquinolonas o la cefalosporinas de tercera generación se pueden administrar a las mismas dosis que en la fiebre tifoidea hasta la defervescencia (si el paciente es inmunocompetente) o durante 1-2 semanas (en inmunodeprimidos). Los pacientes con infección por VIH tienen un elevado riesgo de bacteriemia por *Salmonella* y deben recibir cuatro semanas de tratamiento con quinolona por vía oral después de 1-2 semanas de tratamiento IV. En casos de recidiva, debe considerarse la supresión prolongada con una quinolona o TMP-SMX. Los pacientes con infecciones endovasculares o endocarditis deben recibir seis semanas de tratamiento con una cefalosporina de tercera generación. Los aneurismas infectados o las lesiones endovasculares pueden requerir la resección quirúrgica.

Campylobacteriosis

Etiología *Campylobacter* es la causa bacteriana más frecuente de gastroenteritis en los Estados Unidos. La mayoría de los casos se deben a *C. jejuni*.

Epidemiología *Campylobacter* son comensales frecuentes en el tracto GI de muchos animales empleados como alimento y mascotas domésticas. En los Estados Unidos, entre el 50 y el 70 % de los casos se deben a la ingestión de ave contaminada. La transmisión a los seres humanos se produce por contacto con los productos alimenticios, por ingestión de alimentos crudos o poco cocidos o bien por contacto directo con animales infectados.

Manifestaciones clínicas

1. Gastroenteritis: el período de incubación es de 2-4 días (límites, 1-7 días), va seguido de unos pródromos de fiebre, cefalea, mialgia y/o malestar. En las 12-24 horas siguientes, se desarrollan diarrea (con heces que contienen sangre, moco y leucocitos), espasmos de dolor abdominal y fiebre. La mayoría de los casos se resuelven espontáneamente, pero la enfermedad persiste >1 semana en el 10-20 % de los pacientes y puede confundirse con una enfermedad inflamatoria intestinal.
2. Infecciones extraintestinales: otras especies (p. ej., *C. fetus*) pueden causar una enfermedad similar o una enfermedad sistémica recidivante prolongada sin un foco primario en inmunodeprimidos. La evolución puede ser fulminante, con siembra bacteriana de muchos órganos, sobre todo localizaciones vasculares. Se puede producir muerte fetal por infección de una embarazada.
3. Complicaciones.
 - a. Enfermedad severa, persistente y diseminada en pacientes con sida o hipogammaglobulinemia.
 - b. Complicaciones supurativas locales (p. ej., colecistitis).
 - c. Artritis reactiva en personas con fenotipo HLA-B 27.
 - d. Síndrome de Guillain-Barré (se asocia a *Campylobacter* en el 20-40 % de los casos).

Diagnóstico La confirmación del diagnóstico se basa en los cultivos de heces, sangre u otras muestras en medios especiales y/o con técnicas selectivas (p. ej., crecimiento a 42 °C).

Rx TRATAMIENTO

1. Reposición de líquidos y electrolitos.
2. Evitar los inhibidores de la motilidad, que pueden prolongar los síntomas y se asocian a megacolon tóxico.
3. El tratamiento antibiótico resulta beneficioso en menos de la mitad de los pacientes pero está indicado en casos de fiebre elevada, diarrea sanguinolenta y/o severa, persistencia de la enfermedad durante >1 semana, o empeoramiento de los síntomas.
 - a. Eritromicina (250 mg cuatro veces al día durante 5-7 días) o los nuevos macrólidos.
 - b. Ciprofloxacina (500 mg dos veces al día) u otra fluoroquinolona durante 5-7 días (aunque crecen las resistencias).

Shigelosis e infección por *E. coli* enterohemorrágica (EHEC)

Etiología Las shigelas son bacilos gramnegativos inmóviles y de pequeño tamaño estrechamente emparentados con *E. coli*. No existen reservorios animales aparte de los primates superiores. Sobreviven al pH bajo de la barrera ácida del estómago, y menos de 10-100 microorganismos pueden causar infección. Estas bacterias son transmitidas de una persona a otra a través de la vía fecal-oral y

en ocasiones por vectores intermedios como alimento, agua, moscas y fómites. La shigelosis se asocia a una elevada tasa de transmisión secundaria en el domicilio. Los cuatro serotipos más frecuentes de *Shigella* son *S. dysenteriae* tipo 1, *S. flexneri*, *S. boydii* y *S. sonnei* (la causa de la mayoría de las shigelosis de los Estados Unidos). La toxina de Shiga y las toxinas relacionadas producidas por algunas cepas de *E. coli* (incluida O157:H7) son factores importantes en la gravedad de la enfermedad. Las toxinas tienen como diana la célula endotelial y desempeñan un papel importante en las complicaciones microangiopáticas de las infecciones por *Shigella* y *E. coli*, como el síndrome hemolítico-urémico y la púrpura trombocitopénica trombótica. *Shigella* causa extensa alteración de la superficie epitelial de la mucosa del colon.

Manifestaciones clínicas

1. Los pacientes pueden permanecer asintomáticos, desarrollar fiebre, presentar fiebre y diarrea o experimentar una progresión a diarrea sanguinolenta y disentería. La disentería se caracteriza por la eliminación de 10-30 deposiciones al día de volumen escaso que contienen sangre, moco y pus, con espasmos abdominales intensos y tenesmo.
2. Sin tratamiento, la fiebre se prolonga 3-4 días y la diarrea 1-2 semanas.
3. Complicaciones
 - a. Los casos graves pueden progresar a dilatación tóxica, perforación del colon y muerte.
 - b. El síndrome hemolítico-urémico es más frecuente con *E. coli* O157:H7 pero también se da con *S. dysenteriae* tipo 1. Se caracteriza por oliguria, una acusada caída del hematocrito, insuficiencia renal, y una mortalidad del 5-10 %.

Diagnóstico

- El rendimiento de los coprocultivos aumenta si las heces contienen leucocitos o sangre. La mayoría de los casos de diarrea sanguinolenta de los Estados Unidos se deben a *E. coli* O157:H7 o a *C. jejuni*.
- Los inmunoanálisis enzimáticos comerciales en busca de toxinas de Shiga en las heces detectan en 3 h a la mayoría de los pacientes infectados por *S. dysenteriae* tipo 1 (raros en los Estados Unidos) y EHEC.



TRATAMIENTO

1. Rehidratación y medidas de soporte. El empleo de inhibidores de la motilidad está contraindicado en la fase disentérica de la enfermedad.
2. Sólo se administran antibióticos en los casos graves, en los que pueden disminuir la duración de la enfermedad y acortar el estado de dolor. Las fluoroquinolonas son eficaces (p. ej., ciprofloxacina, 500 mg dos veces al día durante 3 días). En casos adquiridos dentro de los Estados Unidos, se sigue pudiendo utilizar el TMP-SMX (160/800 mg dos veces al día durante 3-5 días) y la ampicilina (pero no la amoxicilina). La azitromicina (1 g en dosis única) es eficaz en los adultos. Los antibióticos son discutidos en el tratamiento de EHEC y pueden empeorar el pronóstico.

Yersiniosis

Etiología *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* son bacilos gramnegativos inmóviles que causan enteritis o enterocolitis con diarrea autolimitada que dura un promedio de 2 semanas (especialmente comunes con *Y. enterocolitica*), así como adenitis mesentérica e ileitis terminal que se pueden parecer a una apendicitis aguda (especialmente común con *Y. pseudotuberculosis*). En pacientes con hepatopatía crónica, neoplasias malignas, diabetes mellitus u otras enfermedades de base puede producirse septicemia y focos metastásicos de infección. La infección ha sido relacionada con una artritis reactiva en pacientes HLA-B27 positivos.

Diagnóstico Los microorganismos están presentes en las heces durante casi un mes; es necesario solicitar de forma específica los coprocultivos.

Rx TRATAMIENTO

En la diarrea causada por yersinias no están indicados los antibióticos; bastan las medidas de soporte.

Amebosis

La amebosis es causada por *Entamoeba histolytica* y constituye la tercera causa de muerte de origen parasitario en todo el mundo. Su incidencia es elevada en países en vías de desarrollo y en viajeros, inmigrantes recientes, varones homosexuales, y personas ingresadas en residencias en países desarrollados. La infección se produce después de ingerir quistes presentes en el agua, los alimentos o las manos contaminados con heces. En el intestino delgado los trofozoitos móviles se liberan a partir de los quistes y después provocan infección en el intestino grueso. Los trofozoitos pueden ser eliminados en las heces (en la disentería activa) o enquistarse. Los quistes excretados sobreviven durante semanas en un ambiente húmedo.

Manifestaciones clínicas

- Infección asintomática: 90 % de los casos.

- Colitis: se desarrollan en 10 % de los pacientes 2-6 semanas después de la ingestión de los quistes infecciosos, con dolor abdominal bajo, diarrea leve, malestar, adelgazamiento y dolor abdominal bajo difuso o dolor de espalda. Puede aparecer disentería, con 10-12 pequeñas deposiciones diarias consistentes fundamentalmente en sangre y moco. Menos del 40 % de los pacientes tiene fiebre. Una complicación rara es el megacolon tóxico. Los pacientes que toman glucocorticoides tienen mayor riesgo de enfermedad grave. Es posible confundir la amebosis crónica con enfermedad inflamatoria intestinal. En la enfermedad amebiana intestinal crónica pueden desarrollarse amebomas —masas inflamatorias.

- Infección extraintestinal: La infección extraintestinal más frecuente es el absceso hepático; los trofozoitos invaden las venas para alcanzar el hígado a través del sistema venoso portal. La mayoría de los pacientes tienen fiebre y dolor en hipocondrio derecho que puede irradiarse al hombro, hipersensibilidad localizada a la palpación sobre el hígado y derrame pleural derecho. Menos de un tercio de los pacientes tienen diarrea activa. Pueden producirse abscesos en otras localizaciones (p. ej., pulmón, cerebro).

Diagnóstico El bario mata rápidamente los trofozoitos. Se deben examinar al menos tres muestras de heces frescas buscando quistes o trofozoitos amebianos. La sigmoidoscopia con biopsia de las úlceras (normalmente tienen forma de matraz) puede contribuir al diagnóstico pero supone un riesgo de perforación. Los estudios serológicos (ELISA y difusión en gel de agar) son positivos en >90 % de los pacientes con colitis, ameboma o absceso hepático. La serología se negativiza en 6-12 meses después de la resolución de la enfermedad activa. Las técnicas del diagnóstico por imágenes hepáticas pueden contribuir al diagnóstico de absceso hepático.

Rx TRATAMIENTO

El yodoquinol (650 mg tres veces al día durante 20 días) y la p. aromomicina (500 mg tres veces al día durante 10 días), son agentes luminales que erradicarán los quistes en pacientes con colitis o absceso hepático y a portadores asintomáticos. Entre los amebicidas tisulares se encuentran los compuestos nitroimidazólicos (p. ej., metronidazol, 750 mg PO o IV tres veces al día durante

5-10 días) y se deben administrar con un agente activo en la luz para la colitis o el absceso hepático. Otros nitroimidazoles (p. ej., tinidizol, ornidazol) no están disponibles en los Estados Unidos. Aparece una respuesta clínica en el transcurso de tres días en >90 % de los pacientes con absceso hepático. La aspiración de los abscesos hepáticos no suele acelerar la curación. Entre las indicaciones de aspiración se encuentran la necesidad de descartar absceso piógeno, la falta de respuesta al tratamiento al cabo de 3-5 días, una amenaza inminente de rotura de un absceso hepático, o la necesidad de prevenir la rotura al pericardio de un absceso del lóbulo izquierdo.

Enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (CDAD)

La CDAD es la enfermedad diarréica más frecuentemente diagnosticada en el hospital. Se adquiere de forma casi exclusiva asociada al empleo de antimicrobianos; prácticamente todos los antibióticos comportan un riesgo de CDAD. Después de que *C. difficile* coloniza el tubo digestivo, sus esporas entran en estado vegetativo, se multiplican, y secretan una toxina A (una enterotoxina) y toxina B (una citotoxina) que causan diarrea y colitis pseudomembranosa. Las esporas pueden persistir en las superficies ambientales del hospital durante meses y en las manos del personal hospitalario que no practica una higiene adecuada de las mismas.

Manifestaciones clínicas La diarrea es la manifestación habitual, alcanzando 20 deposiciones diarias. Las heces no suelen mostrar sangre macroscópica en general y son entre blandas y acuosas, con un olor característico. Es común la fiebre, el dolor abdominal y la leucocitosis. Los pacientes con leucocitosis no explicada, en especial en presencia de un colon adenámico, deben ser estudiados en busca de CDAD. La CDAD se puede volver fulminante, y es posible el desarrollo de megacolon tóxico o ileo. A menudo se requiere una intervención quirúrgica cuando se sospecha perforación o la enfermedad no responde al tratamiento médico. En este contexto la mortalidad quirúrgica puede superar el 50 %.

Diagnóstico Cuando se sospeche clínicamente, la CDAD se debe diagnosticar por medio de estudios de heces. El cultivo de heces en busca de *C. difficile* productor de toxina es el más sensible; y si el aislamiento da una prueba positiva para la toxina, también es específico. Sin embargo, esta prueba requiere al menos 48 horas. La prueba de citotoxina en cultivo celular es específica pero menos sensible, y también requiere 48 horas. El inmunoanálisis enzimático o las pruebas de látex para toxina A o toxinas A y B son menos sensibles y específicas que el cultivo o la prueba de citotoxina en cultivo celular, pero obtienen resultados de forma más rápida.



TRATAMIENTO

Si es posible, se debe suspender el tratamiento con el antimicrobiano desencadenante. La respuesta clínica varía según los diferentes tratamientos, que son en gran parte equivalentes, aunque la bacitracina es inferior a los otros. Se debe administrar metronidazol (250-500 mg tres veces al día durante 10 días), debido a su eficacia y bajo coste. Es preferible el tratamiento oral, puesto que el tratamiento IV es menos eficaz cuando cede la diarrea o en presencia de ileo adenámico. La administración de vancomicina por vía oral es eficaz pero cara y puede aumentar la incidencia de enterococos resistentes a vancomicina. Para evitar casos posteriores en el seno del hospital pueden ser necesarias medidas de control de la infección y unas políticas antibióticas restrictivas. Se ha documentado recidiva en el 15-25% de los casos y deben propiciar un nuevo ciclo de metronidazol. Se han descrito otros enfoques, pero en la enfermedad persistente una opción precedida es la combinación de vancomicina (125 mg cuatro veces al día) con rifamicina (300 mg dos veces al día) durante 10 días.

Para más detalles, véase Butterton JR, Calderwood SB: Diarreas infecciosas agudas e intoxicación alimentaria de origen bacteriano, cap. 113; Gerding DN, Johnson S: Enfermedad por *Clostridium difficile*, incluida la colitis seudomembranosa, capítulo 114; Lesser CF, Miller SI: Salmonelosis, cap. 137; Keusch GT, Kopecko DJ: Shigelosis, cap. 138; Blaser MJ: Infecciones por *Campylobacter* y especies relacionadas, cap. 139; Waldor MK Keusch GT: Córlera y otras enfermedades por vibrios, cap. 140; Dennis DT, Campbell GL: Peste y otras infecciones por *Yersinia*, cap. 143; Parashar UD, Glass RI: Gastroenteritis vírica, cap. 174; Reed SL: Amebiasis e infecciones con amebas vida libre, cap. 194; Weller PF: Infecciones intestinales por protozoos y tricomonosis, cap. 199, en **Harrison PMI 16.^a**.

88

ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL E INFECCIONES DEL APARATO REPRODUCTOR

ENFOQUE CLÍNICO GENERAL

- Evalúe los factores de riesgo y obtenga los datos demográficos básicos.
- Evalúe síntomas y signos específicos, y realice pruebas diagnósticas de confirmación.
 - Instaure un tratamiento basado en el síndrome para cubrir las causas más probables.
 - Prevención y control (las cuatro «C»): contactos (rastreo), cumplimiento del tratamiento, consejo sobre reducción de riesgos, condones (promoción y suministro).

SÍNDROMES ESPECÍFICOS

Uretritis en los varones

Etiología y epidemiología

- La mayoría de los casos son causados por *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*. La incidencia de la uretritis no gonocócica (NGU) va en aumento. *Chlamydia* es la causa de más de un tercio de los casos en varones o heterosexuales.
- Otros gérmenes causantes son *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, virus del herpes simple (HSV) y *Mycoplasma genitalium*.

Consideraciones clínicas

- Los pacientes se presentan con una secreción uretral mucopurulenta que se suele poder extraer exprimiendo la uretra.
- Excluya tanto complicaciones locales (p. ej., epididimitis) como las complicaciones sistémicas (p. ej., gonorrrea diseminada).
- Aplique una tinción de Gram a una extensión de exudado uretral que contenga ≥ 5 PMN/campo de 1000 aumentos para buscar diplococos gramnegativos intracelulares (diagnósticos de *N. gonorrhoeae*). Como alternativa examine una tinción de Gram del sedimento centrifugado de 20-30 mL de la primera orina del día.
- Realice pruebas para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* (cultivo o pruebas de amplificación de ácidos nucleicos; véanse los patógenos específicos más adelante).



TRATAMIENTO

Trate la gonorrea (a menos que se haya excluido) con cefpodoxima (400 mg PO una sola vez) o ceftriaxona (125 mg IM una sola vez) o una fluoroquinolona como la ciprofloxacina (500 mg PO una sola vez) y además trate *Chlamydia* con azitromicina (1g PO una sola vez) o doxiciclina (100 mg dos veces al día durante 7 días).

Si existen síntomas recurrentes: en caso de nueva exposición trate al paciente y la pareja. Si no hay nueva exposición, descarte *T. vaginalis* (mediante cultivo o amplificación de ácidos nucleicos de la primera orina de la mañana o de un exudado uretral antes de la micción) y *U. urealyticum* resistente a doxiciclina, y considere el tratamiento con metronidazol o azitromicina.

Epididimitis

Etiología

- En varones jóvenes con actividad sexual, lo más frecuentes son *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*, y la epididimitis se suele asociar a uretritis.
- En varones ancianos o después de instrumentación de la vía urinaria, considerar los patógenos urinarios.
- En varones que practican el coito anal con penetración, considerar Enterobacteriaceae.

Consideraciones clínicas

- En general dolor testicular unilateral de comienzo agudo, hinchazón intraescrotal, dolor con la palpación y fiebre.
- Descartar torsión de testículo, tumor y traumatismo.
- Si los síntomas persisten después del tratamiento, considerar la posibilidad de tumor testicular.



TRATAMIENTO

- Ceftriaxona (250 mg IM una vez) seguida de 10 días de doxiciclina (100 mg PO dos veces al día).
 - Alternativa: ofloxacina (300 mg PO dos veces al día durante 10 días) o levofloxacina (500 mg PO diarios) durante 10 días.

Uretritis y síndrome uretral en las mujeres

Etiología *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, ocasionalmente virus herpes simple.

Consideraciones clínicas

- Disuria interna frente a externa (esta última se ve en la vulvovaginitis).
- No suele haber urgencia urinaria o polaquiuria, a diferencia de la cistitis bacteriana.
- La piuria con cultivo que demuestra < 100 uropatógenos/mL de orina apoya que se trate de un síndrome uretral y no de una cistitis.
- Evalúe *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* mediante una prueba de amplificación de ácidos nucleicos en los primeros 10 mL de orina o cultivo.



TRATAMIENTO

Véase «Uretritis en los varones», más arriba.

Infecciones vulvovaginales (Véase cuadro 88-1)

- Si la paciente comunica espontáneamente un exudado vaginal anormal sugiere una vaginosis o tricomoniasis.

Cuadro 88-1

Características clínicas y tratamiento de la infección vaginal

Dato	Examen vaginal normal	Candidosis vulvovaginal	Vaginitis por tricomonas	Vaginosis bacteriana
Etiología	No infecciosa; predominio de lactobacilos	<i>Candida albicans</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Asociada a <i>Gardnerella vaginalis</i> , diversas bacterias anaerobias y micoplasmas
Síntomas típicos	Ninguno	Prurito vulvar con o sin irritación	Secreción purulenta abundante; prurito vulvar	Ligeramente aumentado de flujo maloliente
Flujo				
Cantidad	Variable, escasa casi siempre	Escasa	A menudo abundante	Moderada
Color ^a	Transparente o blanco	Blanco	Blanco o amarillo	Blanco o gris
Consistencia	No homogénea, en flóculos	Formando grumos; placas adherentes	Homogénea	Homogénea, poco viscosa; cubriendo uniformemente las paredes vaginales
Inflamación del epitelio vulvar o vaginal	Ninguna	Eritema del epitelio vaginal e introitio; frecuente dermatitis vulvar	Eritema del epitelio vaginal y vulvar; colpitis macularis	Ninguna
pH del líquido vaginal ^b	En general ≤4.5	En general ≤4.5	En general ≥5.0	En general >4.5
Olor a aminas («a pescado») con KOH al 10 %	No	No	Puede haberlo	Sí
Examen microscópico ^c	Células epiteliales normales; predominio de lactobacilos	Células epiteliales normales; predominio de lactobacilos	Leucocitos; tricomonas móviles visibles en 80-90 % de enfermas con síntomas, menos a menudo si no hay síntomas	Células «aguja»; pocos leucocitos; predomina sobre los lactobacilos una abundante flora mixta, que casi siempre consta de <i>G. vaginalis</i> y anaerobios en la tinción de Gram

Tratamiento habitual	Ninguno	Crema, comprimido u óvulo de derivado azólico: p. ej., miconazol en óvulos vaginales de 100 mg o comprimido vaginal de clotrimazol, de 100 mg, diarios durante 7 días Fluconazol, 150 mg por vía oral (dosis única) ^a	Metronidazol, 2 g por vía oral (dosis única) Metronidazol, 500 mg por vía oral, 2 veces al día, durante 7 días Clindamicina, crema vaginal al 2 % dos veces al día durante 7 días Metronidazol, gel vaginal al 0.75 %, dos veces al día durante 5 días Metronidazol, 2 g por vía oral (dosis única) ^d
Tratamiento del compañero sexual	Ninguno	Ninguno; tratamiento local si hay dermatitis candidósica del pene	Estudio en busca de enfermedades de transmisión sexual, tratar con metronidazol, 2 g por vía oral (dosis única)

^a El color del flujo se determina mejor por examen de una muestra vaginal sobre el fondo blanco de un escobillón.

^b La determinación del pH no es útil si hay sangre.

^c Para identificar los hongos se somete el líquido vaginal a digestión por KOH al 10 % antes del examen microscópico; para los demás datos el líquido vaginal se mezcla (1:1) con solución salina a fisiológica. La tinción de Gram también es una técnica excelente para descubrir levaduras y pseudomicelios y para distinguir la flora normal de la flora mixta propia de la vaginosis bacteriana, pero esmenos sensible que la preparación con solución salina para detectar *T. vaginalis*.

^d El protocolo de dosis única es menos eficaz que la administración de metronidazol durante 7 días

- En el diagnóstico debe considerarse el herpes genital, que puede causar prurito vulvar, quemazón, irritación y lesiones, además de disuria externa y dispareunia vulvar.
- Las infecciones vulvovaginales se acompañan de un aumento del riesgo de contagio de VIH.
- La tricomonosis vaginal y la vaginosis bacteriana al comienzo del embarazo se asocian a parto prematuro.
- La candidosis vulvovaginal se desarrolla con mayor frecuencia en mujeres con enfermedades sistémicas (p. ej., diabetes, enfermedad por VIH).
- Una nueva prueba de sondas de DNA (el test de Affirm) puede detectar *T. vaginalis*, *Candida albicans* y aumento de las concentraciones de *Gardnerella vaginalis*.

Cervicitis mucopurulenta

- Inflamación del epitelio cilíndrico y el subepitelio del endocérvidx.
- «Compañera silenciosa» de la uretritis de los varones.
- Principales causas: *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*; muchos casos son idiopáticos.
- Flujo mucopurulento o amarillo del orificio cervical con ≥ 20 PMN/campo de 1000 aumentos en la tinción de Gram del moco cervical.
- La cervicitis por herpes simple produce lesiones ulcerativas del exocérvidx.
- Los diplococos gramnegativos intracelulares en la tinción de Gram del moco cervical son específicos pero su sensibilidad para la gonorroea es <50 %.



TRATAMIENTO

Véase «Uretritis en los varones», más arriba.

Enfermedad inflamatoria pélvica

Definición Infección que asciende desde el cuello uterino o la vagina al endometrio y/o las trompas de Falopio (o más arriba) y causa peritonitis, perihepatitis o absceso pélvico.

Etiología *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, y otros micoplasmas genitales, microorganismos anaerobios y facultativos, especies de *Prevotella*, estreptococos del grupo B.

Epidemiología

- Más de 200 000 casos anuales en los Estados Unidos, con 66 000 ingresos hospitalarios en 2002.
- Factores de riesgo: cervicitis, vaginosis bacteriana, duchas vaginales, menstruación, empleo de dispositivo anticonceptivo intrauterino. Las píldoras anticonceptivas disminuyen el riesgo.
- La presentación de *N. gonorrhoeae* suele ser más aguda que la de *C. trachomatis*.

Manifestaciones clínicas

1. Endometritis: dolor y hemorragia vaginal; el dolor en fosas líticas, en anejos y a la movilización del cuello uterino no es intenso si se trata de la única manifestación de la enfermedad inflamatoria pélvica.
2. Salpingitis: dolor abdominal inferior bilateral y dolor pérvico, náuseas, vómitos, progresión a signos peritoneales.
 - a. Cervicitis mucopurulenta con flujo; dolor a la movilización del cuello uterino, hipersensibilidad o tumefacción del útero y los anejos a la exploración.
 - b. Fiebre (en un tercio de los casos), elevación de la velocidad de sedimentación (75 %), elevación del recuento leucocitario periférico (60 %).

3. Perihepatitis y periappendicitis

- a. Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis: perihepatitis asociada a salpingitis, se observa en el 3-10 % de los casos de enfermedad inflamatoria pélvica, más frecuentemente debido a *Chlamydia* pero también causado por *N. gonorrhoeae*; dolor en hipocondrio derecho o en ambos hipocondrios en ocasiones roce hepático.
- b. Periappendicitis en alrededor del 5 % de las pacientes, debida a gonococos o clamidias.

Diagnóstico

- Parámetros de predicción de enfermedad inflamatoria pélvica: dolor pélvico, hipersensibilidad, flujo endocervical con aumento de PMN, aparición con la menstruación, antecedentes de hemorragia menstrual anormal precediendo o coincidiendo con el dolor en alrededor del 40 % de las mujeres, presencia de un dispositivo intrauterino, exposición sexual a un varón con uretritis.
- Realice ecografía o MRI cuando le preocupe la posibilidad de un absceso tuboovárico o pélvico.
- Evalúe el posible embarazo con una prueba de β -gonadotropina coriónica humana.
- El dolor unilateral o la presencia de masa pélvica es indicación de laparoscopia, al igual que los hallazgos clínicos atípicos o una mala respuesta a un tratamiento adecuado.
- Tinción de Gram del frotis del endocérvix buscando PMN; pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*; cultivos para aerobios y anaerobios.



TRATAMIENTO

1. Parenteral
 - a. Cefotetán (2 g IV cada 12 h) o cefoxitina (2 g IV cada 6 h) más doxiciclina (100 mg IV o PO cada 12 h) hasta 48 horas después de la mejoría; después doxiciclina PO hasta completar 14 días.
 - b. Alternativa: clindamicina (900 mg IV cada 8 h) más gentamicina (dosis de carga de 2.0 mg/kg IV o IM seguida de 1.5 mg/kg cada 8 horas) hasta 48 horas después de la mejoría; después completar un tratamiento de 14 días con doxiciclina por vía oral (100 mg dos veces al día) o clindamicina oral (450 mg cuatro veces al día). Como alternativa se puede emplear la dosis única diaria de aminoglucósidos.
2. Pautas de tratamiento ambulatorio: 1) ofloxacina (400 mg PO dos veces al día durante 14 días) o levofloxacina (500 mg PO una vez al día durante 14 días) más metronidazol (500 mg PO dos veces al día durante 14 días); o 2) ceftriaxona (250 mg IM una vez) más doxiciclina (100 mg PO dos veces al día) y metronidazol (500 mg PO dos veces al día) durante 14 días.
3. Valorar la hospitalización si existe duda diagnóstica, si sospecha un absceso, si la enfermedad es grave, si las náuseas y vómitos impiden el tratamiento ambulatorio, o si la paciente tiene infección por VIH, cuando existe una baja probabilidad del cumplimiento del tratamiento ambulatorio, o si ha fracasado anteriormente un ciclo de tratamiento extrahospitalario.
4. Evaluar la respuesta al tratamiento a las 72 horas.

Pronóstico Las secuelas tardías comprenden esterilidad (11 % después de un episodio de enfermedad inflamatoria pélvica, 23 % después de dos, y 54 % después de tres o más); embarazo extrauterino (aumento del riesgo de 7 veces); dolor pélvico crónico (aumento de 8 veces en la frecuencia de cistectomía); y salpingitis recurrente.

Prevención Las pruebas de detección sistemática de clamidias en mujeres jóvenes basadas en el riesgo pueden reducir la incidencia de enfermedad inflamatoria pélvica.

Lesiones genitales ulcerosas

- Las causas más frecuentes en los Estados Unidos son herpes genital, úlceras sifilíticas y chancro blando (chancroide).
- Todos los pacientes con úlceras genitales deben ser sometidos a pruebas serológicas de VIH.

Manifestaciones clínicas, evaluación y tratamiento (Véanse «Patógenos individuales» más adelante). El tratamiento inmediato (antes de disponer de todos los resultados de las pruebas) es a menudo apropiado para mejorar la respuesta, disminuir la transmisión, y cubrir a pacientes que pueden no regresar a las consultas de seguimiento.

Proctitis, proctocolitis, enterocolitis, enteritis

Definiciones

- *Proctitis*: inflamación limitada a la mucosa rectal por inoculación directa de patógenos típicos de enfermedades de transmisión sexual; se acompaña de dolor, secreción mucopurulenta, tenesmo y estreñimiento.
- La ingestión de los patógenos intestinales típicos a través de exposición oral-anal en los contactos sexuales puede provocar los siguientes síndromes, a menudo acompañados de diarrea: 1) *proctocolitis*: inflamación del recto al colon, 2) *enterocolitis*: inflamación que afecta al intestino grueso y delgado, y 3) *enteritis*: inflamación exclusiva del intestino delgado.

Etiología y epidemiología

- Las principales causas de proctitis son *N. gonorrhoeae*, herpes simple y *C. trachomatis*; los síntomas son mínimos y en general no sistémicos.
- La proctitis por herpes simple y la proctocolitis por linfogranuloma venéreo (LGV) pueden causar intenso dolor, fiebre y manifestaciones generales. La radiculopatía de raíces nerviosas sacras, con retención urinaria y disfunción del esfínter anal, se asocia a proctitis primaria por virus del herpes simple.
- El LGV y la sífilis pueden ir acompañados de granulomas e inflamación.
- *Giardia lamblia* es una causa frecuente de enteritis en varones homosexuales.
- *Campylobacter* o *Shigella* spp. pueden causar proctocolitis adquirida por vía sexual.



TRATAMIENTO

1. Anoscopia para examinar la mucosa y obtener muestras para el diagnóstico.
2. Ceftriaxona (125 mg IM una sola vez) seguida de doxiciclina (100 mg dos veces al día durante 7 días) si se sospecha infección por gonorrea o clamidias; tratar adecuadamente la sífilis o el herpes.

PATÓGENOS INDIVIDUALES

Gonorrea

Etiología Microorganismos gramnegativos, inmóviles, no esporulados, que crecen en parejas, de forma similar a granos de café.

Epidemiología

- 362 000 casos declarados en Estados Unidos en 2002; la cifra real de casos es mayor.
- Incidencia: en los Estados Unidos, 120 casos por 100 000 habitantes —la máxima de los países industrializados.
- El 75 % de los casos en el grupo de 20 de 24 años de edad; riesgo es máximo en mujeres de 15 a 19 años con actividad sexual y en afroamericanos.
- Transmisión eficiente de varón a mujer; tasa del 40- 60% con una única relación sexual sin protección; incidencia del 20% en mujeres que practican la fe-

lación con parejas infectadas; la probabilidad de adquisición de VIH está elevada si la persona infectada tiene también gonorrea.

- Las cepas resistentes a fármacos están extendidas. La penicilina, ampicilina y tetraciclina ya no son fiables. Las cefalosporinas de tercera generación siguen siendo eficaces. Las fluoroquinolonas son útiles, pero aumenta la resistencia, en especial en el sudeste asiático, en partes de los Estados Unidos continentales del oeste y en Hawái.

Síndromes clínicos

1. *Uretritis* (véase más arriba): período de incubación, 2-7 días. Las complicaciones infrecuentes comprenden epididimitis, prostatitis, edema del pene, absceso o fistulas, vesiculitis seminal, y balanitis en varones incircuncisos.
2. *Cervicitis* (véase más arriba): Período de incubación, aproximadamente 10 días. Se ven un 40 % de coinfecciones por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* en las infecciones gonococicas genitales.
3. *Gonorrea anorrectal*: se propaga partir de los exudados cervicales en las mujeres; rara vez es el único lugar de infección o la causa de una proctitis sintomática; en la era del SIDA las frecuencias están disminuyendo en los varones homosexuales, a pesar de un resurgir reciente. Las cepas de esta población tienden a ser más resistentes a los antibióticos.
4. *Gonorrea faríngea*: suele ser una infección asintomática consecuencia de la exposición sexual orogenital; la transmisión a partir de la faringe es rara; casi siempre coexiste con la infección genital. La frecuencia puede estar aumentada durante el embarazo debido a la modificación de las prácticas sexuales. La mayoría de los casos se resuelven espontáneamente. Si es sintomática, la gonorrea faríngea puede ser más difícil de erradicar que la enfermedad genital. Se necesitan cultivos del seguimiento.
5. *Gonorrea ocular*: causada por autoinoculación; hinchazón palpebral, hiperemia, quemosis, secreción purulenta profusa, en ocasiones ulceración y perforación corneal. Descartar una infección genital asociada.
6. *Gonorrea en el embarazo*: la salpingitis y la enfermedad inflamatoria pélvica en el primer trimestre pueden causar pérdida fetal. Es necesario descartar otras enfermedades de transmisión sexual. La enfermedad en el tercer trimestre es capaz de causar rotura prolongada de membranas, parto prematuro, corioamnionitis, funisis, sepsis neonatal y dificultad respiratoria perinatal y muerte. La oftalmia del recién nacido, la forma más frecuente de gonorrea en los recién nacidos, es evitable mediante profilaxis con gotas de nitrato de plata al 1 %, pero su tratamiento requiere antibióticos por vía general.
7. *Artritis gonocócica e infección gonocócica diseminada*
 - a. Las cepas de infección gonocócica diseminada resisten la acción bactericida del suero humano y a menudo no desencadenan inflamación en localizaciones genitales.
 - b. Hasta el 13 % de los pacientes con infección gonocócica diseminada tienen déficit de las fracciones terminales del complemento.
 - c. La menstruación es un factor de riesgo de infección gonocócica diseminada; dos tercios de los casos se dan en mujeres.
 - d. La artritis va precedida de una fase bacterémica, que a menudo pasa inadvertida en la clínica.
 - e. La artritis se presenta con articulaciones dolorosas junto con tenosinovitis, lesiones cutáneas y poliartralgias de rodillas, codos y articulaciones distales. Se desarrollan lesiones cutáneas en el 75 % de los casos y comprenden pápulas y pústulas, a menudo con hemorragia. La artritis supurada afecta a una o dos articulaciones, más frecuentemente rodillas, muñecas, tobillos y codos.

Diagnóstico de laboratorio

- Cocos gramnegativos intracelulares en la secreción uretral recogida de un paciente varón con torundas de Dacron o rayón.

- Cultivo en medio de Thayer-Martin o en otros medios selectivos para gonorocos. Procesar inmediatamente o almacenar en recipientes con extinción de velas antes de la incubación. Emplear medios de transporte especiales o medio de cultivo con sistemas generadores de CO₂.
 - Un único cultivo de la secreción endocervical tiene una sensibilidad del 80-90 %.
 - La sonda de DNA que se hibrida con el RNA ribosómico de 16S de 1 gonoroco posee una buena sensibilidad, sobre todo en varones de alto riesgo, pero no proporciona información sobre sensibilidad.

TRATAMIENTO Véase cuadro 88-2.

Infección por *Chlamydia trachomatis*

Etiología

- Bacterias intracelulares obligadas con su propio orden, Chlamydiales.
- Las serovariantes D a K se asocian a enfermedades de transmisión sexual. Las serovariantes L1, L2 y L3 causan linfogranuloma venéreo, cuyas cepas son peculiares: son especialmente invasoras, producen patología en el tejido linfático, y crecen en sistemas de cultivo celular y en macrófagos.

Epidemiología

- La enfermedad de transmisión sexual más frecuente en los Estados Unidos, aproximadamente 4 millones de casos anuales.
- El espectro clínico es paralelo al de *N. gonorrhoeae*.
- La enfermedad asintomática o leve es más frecuente, pero la morbilidad es mayor con *Chlamydia* que con *N. gonorrhoeae*.
- Hasta en el 50 % de las mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica se ha identificado *C. trachomatis* en las trompas de Falopio o el endometrio. Se ha encontrado una estrecha relación entre la esterilidad asociada a la cicatrización de las trompas y los antecedentes de infección *C. trachomatis*.

Síndromes clínicos

1. Uretritis, epididimitis, cervicitis, salpingitis, enfermedad inflamatoria pélvica y proctitis (tratados anteriormente).
2. Se asocia a síndrome de Reiter (conjuntivitis, uretritis o cervicitis, artritis, lesiones mucocutáneas). Se recupera *C. trachomatis* en la uretra hasta en el 70 % de los varones con Reiter no diarreico y uretritis asociada. Más del 80 % de los pacientes tienen el fenotipo HLA-B27.
3. Linfogranuloma venéreo: lesión genital primaria aproximadamente en un tercio de los varones heterosexuales, de forma ocasional en las mujeres. La lesión es pequeña e indolora y cura en pocos días. La linfadenitis local se propaga después a los ganglios regionales; la presentación más frecuente en varones homosexuales es el síndrome inguinal. Se desarrolla adenopatía inguinal dolorosa 2-6 semanas después de la exposición. En dos tercios de los casos, los ganglios son unilaterales, confluentes, fluctuantes y supurados, con inflamación de la piel situada por encima y fistulas que drenan. El LGV se acompaña de síntomas generales. La adenopatía dolorosa por encima y por debajo del ligamento inguinal se presenta con el «signo del surco».

Diagnóstico

- El examen microscópico directo de los raspados de tejido no es fiable.
- El aislamiento del microorganismo en cultivo celular tiene una baja sensibilidad y un elevado coste.
- Se pueden detectar antígenos o ácidos nucleicos de clamidias mediante pruebas de inmunofluorescencia directa, pruebas en placa, ELISA, hibridación de DNA-RNA y PCR. Estas pruebas superan la sensibilidad de los cultivos y

Cuadro 88-2**Tratamiento recomendado de las infecciones gonocócicas, Directrices de 2002 de los Centers for Disease Control and Prevention**

Diagnóstico	Tratamiento de elección
Infección gonocócica no complicada del cuello uterino, uretra, faringe o recto ^a	
Tratamientos de primera línea	Ceftriaxona (125 mg IM, dosis única) o Ciprofloxacina (500 mg PO, dosis única) ^b o Ofloxacina (400 mg PO, dosis única) ^b o Levofloxacina (250 mg PO, dosis única) ^b o Cefixima (400 mg PO, dosis única) ^c más Si no se ha descartado infección por clamidias, como: Azitromicina (1 g PO, dosis única) o Doxiciclina (100 mg PO dos veces al día durante 7 días)
Pautas alternativas	Espectinomicina (2 g IM, dosis única) o Ceftizoxima (500 mg IM, dosis única) o Cefotaxima (500 mg IM, dosis única) o Cefotetán (1 g IM, dosis única) más probenecid (1 g PO, dosis única) o Cefoxitina (2 g IM, dosis única), más probenecid (1 g VO, dosis única)
Epididimitis	Véase texto y cap. 115 en Harrison PMI 16. ^a
Enfermedad inflamatoria pélvica	Véase texto y cap. 115 en Harrison PMI 16. ^a
Conjuntivitis gonocócica en adulto	Ceftriaxona (1 g IM, dosis única) ^d
Oftalmía del recién nacido ^e	Ceftriaxona (25-50 mg/kg IV o IM, dosis única, sin pasar de 125 mg)
Infección gonocócica diseminada ^f	
Tratamiento inicial ^g	
Pacientes que toleran betalactámicos	Ceftriaxona (1 g IM o IV cada 24 h; recomendada) o Cefotaxima (1 g IV cada 8 h) o Ceftizoxima (1 g IV q8 h)
Pacientes alérgicos a betalactámicos	Ciprofloxacina (500 mg IV cada 12 h) ^b o Ofloxacina (400 mg IV cada 12 h) ^b o Levofloxacina (500 mg IV diarios) ^b o Espectinomicina (2 g IM cada 12 h)
Continuación del tratamiento	Ciprofloxacina (500 mg PO dos veces al día) ^b o Ofloxacina (400 mg VO dos veces al día) ^b o Levofloxacina (500 mg PO diarios) ^b o Cefixima (400 mg VO dos veces al día)
Meningitis o endocarditis	Véase cap. 128, en Harrison PMI 16. ^{ah}

^a Los fracasos terapéuticos verdaderos con una pauta recomendada son raros y deben propiciar la evaluación de una posible reinfección o considerar un diagnóstico alternativo. En casos de fracaso de las quinolonas, se debe estudiar, si es posible, la resistencia a los antimicrobianos en el germen aislado.

^b No se deben emplear quinolonas en las infecciones adquiridas en Asia o el Pacífico, incluidos Hawaii y California. El empleo de quinolonas se desaconseja también para tratar infecciones adquiridas en otras zonas en las que la prevalencia de *N. gonorrhoeae* resistente a quinolonas es >1%, o en zonas en las que se informa de un número creciente de estas cepas.

^c La cefixima, una recomendación de primera línea para tratamiento de la infección gonocócica no complicada, (o para la continuación del tratamiento de la infección gonocócica diseminada), no está disponible en la actualidad en EE.UU.

^d Más lavado del ojo infectado con solución salina (una vez).

^e Las pautas de profilaxis se tratan en el cap. 128, Harrison PMI 16.^a

^f Está indicado el ingreso en el hospital si existe duda diagnóstica, si el paciente tiene una artritis franca con derrame, o si no es fiable para el cumplimiento terapéutico.

^g La pauta inicial se debe mantener durante 24-48 h después del inicio de la mejoría clínica, en cuyo momento se puede cambiar a una de las pautas de continuación para completar una semana entera de tratamiento antimicrobiano.

^h Se recomienda el ingreso en el hospital para excluir una posible meningitis o endocarditis.

permiten su empleo en muestras de orina en lugar de en frotis de exudado uretral o cervical. En el LGV, aspire los bubones fluctuantes a través de piel normal para realizar las pruebas.

- La detección de anticuerpos en suero o secreciones locales es de utilidad limitada excepto en el LGV.

Rx TRATAMIENTO

Véase «Síndromes específicos» más arriba.

LGV: doxiciclina (100 mg PO dos veces al día) o eritromicina base (500 mg PO cuatro veces al día) durante al menos tres semanas.

Infecciones por micoplasmas

Etiología y epidemiología

- Son los organismos más pequeños de vida independiente conocidos, carecen de pared celular, eluden el cultivo *in vitro*.
- *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* son los micoplasmas genitales de mayor prevalencia.
- Elevados índices de colonización en poblaciones desfavorecidas.

Síndromes clínicos y diagnóstico

- Capaces de causar uretritis no gonocócica y vaginosis bacteriana; relacionados con la enfermedad inflamatoria pélvica.
 - Pueden asociarse a artritis reactiva y síndrome de Reiter, que suelen ser debidos a *C. trachomatis*.
 - Su ubicuidad en la parte baja del tracto genital hace innecesarios los intentos de aislamiento en la mayoría de los casos. El diagnóstico microbiológico excede las capacidades de la mayoría de los laboratorios. Se han desarrollado pruebas de amplificación de ácidos nucleicos.

Rx TRATAMIENTO

Las recomendaciones actuales de tratamiento de la uretritis nongonocócica y la enfermedad inflamatoria pélvica son adecuadas para los micoplasmas genitales.

Sífilis

Etiología y epidemiología

- Causada por *Treponema pallidum* subespecie *pallidum*, un delicado microorganismo delgado de 6-14 espiras y extremos afilados (6-15 μm de longitud, 0,2 μm de anchura).
 - Se contagia por contacto sexual con lesiones infecciosas (chancre, placas mucosas, erupción cutánea, condiloma plano); adquisición no sexual por contacto personal estrecho, infección intrauterina y transfusión sanguínea.
 - 31 575 casos declarados en Estados Unidos en el año 2000.
 - Las poblaciones de alto riesgo están cambiando —en el pasado varones homosexuales o bisexuales; en 1990 se alcanzó un máximo en heterosexuales afroamericanos de zonas urbanas, que guardó correlación con el intercambio de sexo por cocaína en forma de crack.
 - La mitad de los contactos sexuales de las personas con sífilis infecciosa se contagian. Se tratan todos los contactos sexuales expuestos recientemente.

Patogenia La sífilis no tratada atraviesa las mucosas intactas o abrasiones microscópicas, penetrando en horas en los linfáticos y la sangre. Se produce infección sistémica y focos metastásicos. En 4-6 semanas aparece en el lugar de inoculación la lesión primaria, que cura espontáneamente. Las manifestaciones

parenquimatosas generalizadas (SNC, hígado, ganglios linfáticos), y los síntomas generales y mucocutáneas de la sífilis secundaria hacen su aparición 6-8 semanas más tarde a pesar de los títulos elevados de anticuerpos, extendiéndose en 2-6 semanas. A continuación sigue un período de latencia. Finalmente, un tercio de los pacientes desarrollan sífilis terciaria (gomas sifilíticas, enfermedad cardiovascular, enfermedad neurológica); la cuarta parte de ellos muere.

Manifestaciones clínicas

1. **Primaria:** Chancre en el lugar de inoculación (pene, recto, conducto anal, boca, cuello uterino, labios vulvares) tras un período de incubación de 9-90 días. El chancre primario típico es una pápula indolora que progresa a una úlcera indurada y no dolorosa con adenopatía inguinal firme, bilateral, no dolorosa con la palpación que puede persistir mucho tiempo después de la curación del chancre. La serología puede ser negativa; repetir a las 1-2 semanas.
2. **Secundaria:** lesiones mucocutáneas difusas de morfología variable, linfadenopatía generalizada indolora con la palpación. Puede persistir el chancre primario. Las lesiones iniciales son máculas simétricas, de color rojo pálido o rosa, no pruriginosas, que progresan a pápulas y pueden necrosarse. Están ampliamente distribuidas por el tronco y las extremidades, comprendiendo palmas y plantas. En las zonas húmedas de intertrigo las pápulas pueden aumentar de tamaño y erosionarse para producir lesiones anchas, muy contagiosas, denominadas *condilomas planos*. Las erosiones superficiales de mucosas reciben el nombre de *placas mucosas*. Es frecuente la existencia de síntomas generales. El SNC se siembra de microorganismos en $\geq 30\%$ de los casos, aunque no sea evidente una meningitis clínicamente manifiesta. Síntomas menos frecuentes comprenden hepatitis, nefropatía, artritis, neuritis óptica y uveítis anterior.
3. **Latente:** Serología luética positiva sin manifestaciones clínicas. Se describe sífilis latente precoz durante el primer año de la infección. La sífilis latente tardía, que se desarrolla >1 año después de la infección, es improbable que cause recidiva infecciosa. No obstante, las mujeres con sífilis latente pueden infectar al feto en el útero.
4. **Tardía**
 - a. **Enfermedad del SNC:** afectación progresiva a lo largo de toda la enfermedad. Existen alteraciones asintomáticas del LCR hasta en el 40% de los pacientes con sífilis primaria o secundaria y en el 25% de los casos con sífilis latente. Sólo en este subgrupo se desarrolla neurosífilis sintomática. Los hallazgos meníngeos que comprendencefalea, náuseas, vómitos, alteración del estado mental y rigidez de nuca, con frecuencia con uveítis o iritis asociada, se presentan en el primer año desde la infección. La afectación meningovascular (5-10 años después de la infección) suele presentarse en forma de unos pródromos de encefalitis subaguda y va seguida de síndrome vascular gradualmente progresivo. La afectación parenquimatosa presenta a los 20 años en la parálisis general y a los 25-30 años en la tabes dorsal. Una mnemotecnica para la parálisis general (en inglés *paresis*) es personalidad, afecto, reflejos (hiperactivos), ojo (eye, pupilas de Argyll-Robertson, que reaccionan a la acomodación pero no a la luz), sensorio (ilusiones, delirios, alucinaciones), intelecto (disminución de la memoria reciente y orientación, juicio, cálculo e introspección) y habla (speech). La tabes dorsal es una desmielinización de los cordones posteriores, raíces dorsales y ganglios de las raíces dorsales, con una marcha atáxica con amplia base de sustentación y pie caído; parestesia; disfunción vesical; impotencia; areflexia, y pérdida de la sensibilidad posicional, dolorosa, profunda y térmica. También existen degeneración trófica de las articulaciones (articulaciones de Charcot), atrofia óptica, y pupilas de Argyll-Robertson.
 - b. **Sífilis cardiovascular:** alrededor del 10% de los pacientes con sífilis latente tardía no tratada desarrollan síntomas cardiovasculares a lo largo de

10-40 años. La endarteritis obliterante de los vasa vasorum que proporcionan el riego a los grandes vasos tiene como consecuencia aortitis, insuficiencia aórtica, aneurisma sacular, y estenosis de los orificios coronarios.

- c. *Sífilis tardía benigna (goma)*: suelen ser lesiones solitarias que muestran inflamación granulomatosa con necrosis central y se encuentran más a menudo en la piel y el sistema esquelético, la boca, las vías respiratorias altas, el hígado y el estómago.
- 5. *Congénita*: La sífilis se puede transmitir a lo largo de todo el embarazo. Las lesiones comienzan a manifestarse en el feto aproximadamente a los cuatro meses de gestación. Todas las embarazadas deben ser sometidas al principio del embarazo a pruebas de sífilis.

Diagnóstico

- Examen en campo oscuro de los exudados de lesiones, o prueba de inmunofluorescencia directa frente a *T. pallidum* (DFA-TP) en frotis fijados de las lesiones sospechosas.
- Las pruebas serológicas no treponémicas miden IgG e IgM dirigidas contra el complejo antigenico de cardiolipina-lecitina-colesterol [p. ej., reagina plasmática rápida (RPR), VDRL].
- Pruebas serológicas treponémicas: análisis de aglutinación (p. ej., la prueba TP-PA de Serodia), y la prueba de anticuerpo treponémico fluorescente absorbido (FTA-ABS). Los resultados se mantienen positivos incluso después de un tratamiento realizado con éxito.
- La serología tiene tres aplicaciones: detección o diagnóstico, cuantificación de los títulos (p. ej. con RPR) para vigilar la respuesta al tratamiento, y confirmar el diagnóstico en un paciente con una prueba no treponémica positiva.
- Se recomienda la punción lumbar en pacientes con sífilis y signos o síntomas neurológicos, con otras manifestaciones de sífilis tardía, en los que se sospecha fracaso del tratamiento y en pacientes con infección por VIH con sífilis no tratada de duración desconocida o superior a un año. El estudio del LCR demuestra pleocitosis e hipero proteinorraquia. Una prueba positiva de VDRL en el LCR es específica pero no sensible; y el test FTA no absorbido es sensible pero no específico. Un FTA no absorbido negativo excluye neurosífilis.
- Los pacientes con sífilis deben ser evaluados para VIH.



TRATAMIENTO Véase cuadro 88-3

• Reacción de Jarish-Herxheimer: una reacción espectacular al tratamiento que se observa más frecuentemente al inicio del tratamiento de la sífilis primaria (~50 % de los pacientes) o secundaria (~90 %). La reacción se acompaña de fiebre, escalofríos, mialgia, taquicardia, cefalea, taquipnea y vasodilatación. Los síntomas ceden sin tratamiento en 12-24 horas.

• La respuesta al tratamiento en la sífilis temprana debe controlarse siguiendo los títulos de RPR o su VDRL a los 6 y 12 meses (cada 6 meses en personas infectadas por VIH), y en el caso de la sífilis tardía o latente a los 6, 12 y 24 meses. Si el título se eleva al cuádruple o no desciende el cuádruple en la sífilis primaria o secundaria, o en pacientes con sífilis latente o tardía cuyos títulos iniciales $\geq 1:32$, o si los síntomas persisten o recidivan, se debe realizar un nuevo tratamiento y una punción lumbar para excluir neurosífilis. En la neurosífilis tratada, se deben vigilar los recuentos celulares del LCR cada seis meses durante tres años o hasta su normalización, y la RPR o VDRL cuantitativos cada 6 meses durante 2 años.

Infecciones por virus del herpes simple (HSV)

Etiología y epidemiología

- El HSV es un virus DNA lineal, bicatenario, empaquetado en un envoltorio icosaédrico regular (cápside) compuesto de 162 capsómeros.

Cuadro 88-3**Recomendaciones de tratamiento de la sífilis^a**

Fase de la sífilis	Pacientes sin alergia a la penicilina	Pacientes con alergia confirmada a la penicilina
Primaria, secundaria o latente inicial	Penicilina G benzatina (dosis única de 2.4 millones U IM.)	Clorhidrato de tetraciclina (500 mg PO, 4 veces al día) o doxiciclina (100 mg PO, 2 veces al día) durante 2 semanas)
Latente tardía (o latente de duración incierta), cardiovascular o terciaria benigna	Punción lumbar LCR normal: Penicilina G benzatina (2.4 millones U IM a la semana durante 3 semanas) LCR patológico: tratar como la neurosífilis	Punción lumbar LCR normal y paciente sin infección por VIH: Clorhidrato de tetraciclina (500 mg PO, 4 veces al día) o doxiciclina (100 mg PO, 2 veces al día) durante 4 semanas LCR normal y paciente infectado por VIH: desensibilización y tratamiento con penicilina si no se puede asegurar el cumplimiento. LCR patológico: tratar como la neurosífilis
Neurosífilis (asintomática o sintomática)	Penicilina G acuosa (18-24 millones de unidades/día IV, administrado 3-4 millones de U cada 4 h o en infusión continua) durante 10-14 días <i>o bien</i> Penicilina G acuosa procaína (2.4 millones U/día IM) más probenecida oral (500 mg, 4 veces al día), ambas durante 10-14 días	Desensibilización y tratamiento con penicilina
Sífilis en el embarazo	Según el estadio	Desensibilización y tratamiento con penicilina

^a Véase Cap. 153 en Harrison PMI 16.^a para un estudio detallado de la sífilis terciaria en individuos infectados por VIH.

Fuente: Estas recomendaciones se basan en las emitidas por los Centers for Disease Control and Prevention en 2002.

- Más del 90 % de los adultos de Estados Unidos tienen anticuerpos contra HSV-1 a los 50 años; alrededor del 20 % de la población de EE.UU. tiene anticuerpos contra HSV-2.

- Un gran reservorio de portadores no identificados de HSV-2 y las frecuentes reactivaciones asintomáticas del virus en el aparato genital promueven la propagación continua de la enfermedad por este virus.

- Las lesiones genitales causadas por HSV-1 tienen tasas de recidiva en el primer año menores (~25 %) que las causadas por HSV-2 (~90 %).

Manifestaciones clínicas Los primeros episodios de herpes genital pueden asociarse a fiebre, cefalea, malestar y mialgia. Las lesiones, que se suelen desarrollar al cabo de un período de incubación de 2-7 días, consisten en vesículas bilaterales o pústulas o en un grupo de úlceras dolorosas en los genitales externos. Más del 80 % de las mujeres con herpes genital primario tienen afectación del cuello uterino o la uretra. Los síntomas locales comprenden dolor, disuria, exudado vaginal o uretral, y linfadenopatía inguinal dolorosa con la palpación.

Diagnóstico

- Está bien descrita la tinción de los raspados con Wright o Giemsa (preparación de Tzanck) para detectar células gigantes o inclusiones intranucleares, pero la mayoría de los médicos no dominan estas técnicas, que además no diferencian entre el HSV y el virus varicela-zoster.

- El método diagnóstico más preciso es el aislamiento de HSV en los tejidos o la demostración de antígenos del virus o del DNA en raspados procedentes de las lesiones. Cada vez utiliza más la PCR para detectar DNA de HSV, y en las mucosas es más sensible que el cultivo.



TRATAMIENTO

- *Primeros episodios:* aciclovir (400 mg tres veces al día), valaciclovir (1 g dos veces al día), o famciclovir (250 mg dos veces al día) durante 10-14 días.

- *Recidivas:* aciclovir (800 mg dos veces al día durante dos días), valaciclovir (500 mg dos veces al día durante 3-5 días), o famciclovir (125 mg dos veces al día durante 5 días).

- *Supresión:* aciclovir (400 mg dos veces al día u 800 mg diarios), valaciclovir (500 mg diarios pacientes con <9 episodios por año; en caso contrario, 1 g diario o 500 mg dos veces al día) o famciclovir (250 mg dos veces al día).

Chancro blando (infección por *Haemophilus ducreyi*)

Epidemiología Problema importante en países en vías de desarrollo, de incidencia creciente en los EE.UU., asociado a la infección a VIH debido a las úlceras genitales.

Manifestaciones clínicas Transcurrido un período de incubación de 4-7 días, aparece una pápula rodeada de eritema que evoluciona a una pústula que se rompe y forma una úlcera bien delimitada, no indurada. Las lesiones sangran con facilidad. La mitad de los pacientes desarrolla adenopatía inguinal dolorosa con la palpación. Los ganglios se vuelven fluctuantes y pueden romperse. Las úlceras pueden concluir para formar úlceras gigantes.

Diagnóstico PCR o cultivo para *H. ducreyi*.



TRATAMIENTO

Azitromicina (1 g PO una sola vez), ciprofloxacina (500 mg PO dos veces al día durante 3 días), ceftriaxona (250 mg IM una sola vez), o éritromicina base (500 mg tres veces al día durante una semana).

Donovanosis (infección por *Calymmatobacterium granulomatis*)

Etiología y epidemiología Conocida también como granuloma inguinal y granuloma venéreo, la donovanosis se debe a *C. granulomatis*, una bacteria intracelular gramnegativa, pleiomórfica y encapsulada, estrechamente emparentada con las especies de *Klebsiella*. Esta infección es endémica del Caribe, el sur de África, el sureste de la India y en los aborígenes australianos. En Estados Unidos se declaran anualmente menos de 20 casos.

Manifestaciones clínicas El período de incubación de 1-4 semanas va seguido de nódulos SC que erosionan a través de la piel para producir úlceras granulomatosas, bien delimitadas, indoloras, que sangran con facilidad. Las lesiones crecen lentamente, causando tumefacción de los genitales (en especial de los labios vulvares) progresando de forma ocasional a una pseudoelefantiasis. Aparecen lesiones extragenitales en el 6 % de los pacientes.

Diagnóstico En frotis procedentes de las lesiones o en piezas de biopsia se observan cuerpos de Donovan intracelulares típicos localizados en el interior de las células mononucleares grandes. Se dispone de PCR y serología.



TRATAMIENTO

Azitromicina (1 g semanal hasta la curación de las lesiones, en general 3-5 semanas). Una alternativa es la doxiciclina (100 mg dos veces al día).

Infecciones por virus del papiloma humano (HPV)

Etiología Los papilomavirus son virus DNA bicatenarios, no encapsulados, con cápsides icosaédricas compuestas de 72 capsómeros. HPV-6 y HPV-11 se asocian con verrugas anogenitales (condilomas acuminados). Los tipos de HPV 16, 18, 31, 33 y 45 son los que muestran una asociación más estrecha con los cánceres de cuello uterino. La mayoría de las infecciones, incluidas las debidas a los tipos oncogénicos, son autolimitadas.

Manifestaciones clínicas

- Período de incubación de 3-4 meses (límites, 1 mes a 2 años)
- Verrugas comunes y verrugas plantares
- Verrugas anogenitales en la piel y las superficies mucosas de los genitales y las regiones perianales

Diagnóstico

- Visualización directa (se favorece aplicando solución de ácidoacético al 3-5 % a las lesiones).
- Los frotis de Papanicolaou de los raspados de cuello uterino o del ano muestran datos citológicos de infección por HPV.
- Análisis de PCR o de captura de híbridos en las lesiones.



TRATAMIENTO

Muchas lesiones se resuelven espontáneamente. El tratamiento actual no es completamente eficaz, y algunos agentes poseen importantes efectos secundarios.

1. El *tratamiento aplicado por el personal sanitario* comprende: crioterapia, resina de podofilino (10-25 %), ácido tricloroacético y bichloroacético (80-90 %), extirpación quirúrgica, interferón intralesional, cirugía con láser.
2. El *tratamiento administrado por el paciente* incluye: podofilox (solución o gel al 0.5 %) o imiquimod (inductor del interferón de aplicación tópica, crema al 5 %).

Para más detalles véase Holmes KK: Enfermedades de transmisión sexual: resumen y estudio clínico, cap. 115; Ram S, Rice PA: Infecciones gonocócicas, cap. 128; Murphy TF: Infecciones por *Haemophilus*, cap. 130; Hart G: Donovanosis, cap. 145; Lukehart SA: Sífilis, cap. 153; McCormack WM: Infecciones por *Mycoplasmas*, cap. 159; Stamm WE: Infecciones por *Chlamydia*, cap. 160; Corey L: Virus herpes simple, cap. 163; y Reichman RC: Infecciones por virus del papiloma humano, cap. 169, en *Harrison PMI 16.^a*.

89

INFECCIONES DE LA PIEL, PARTES BLANDAS, ARTICULACIONES Y HUESOS

INFECCIONES DE LA PIEL Y PARTES BLANDAS

La protección del epitelio avascular de la piel contra la infección depende de la barrera mecánica proporcionada por el estrato córneo. Si esta barrera se rompe, pueden producirse infecciones de tejidos más profundos. La infección se puede propagar también a través de los folículos pilosos y los linfáticos. El rico plexo capilar situado por debajo de las papillas dérmicas es el lugarde los hallazgos de la vasculitis infecciosa (p. ej., petequias, púrpura) y de la infección metastásica (p. ej., infección meningocócica). Este plexo proporciona acceso a la circulación a los microorganismos, favoreciendo la diseminación local y la bacteriemia.

Las infecciones de la piel y los tejidos blandos se diagnostican principalmente mediante una anamnesis cuidadosa (p. ej., progresión temporal, historia de viajes, exposición a animales, mordeduras, traumatismo, patología médica de base) y exploración física (aspecto y distribución de las lesiones). Los tipos de manifestaciones de la piel y los tejidos blandos comprenden los siguientes.

1. *Vesículas*: debidas a proliferación de microorganismos, en general virus, en el interior de la epidermis (p. ej., varicela; herpes simple, infecciones por virus Coxsachie, poxvirus, *Rickettsia akari*).

2. *Ampollas*: causadas por microorganismos productores de toxina. Diferentes entidades afectan a distintos niveles de la piel (p. ej., el síndrome estafilocócico de la piel escalada y la necrólisis epidérmica tóxica tienen su plano de separación en el estrato córneo y el estrato germinativo, respectivamente). También se ven ampollas en la fascitis necrotizante, la gangrena gaseosa, y en la infección por *Vibrio vulnificus* en pacientes cirróticos que han ingerido marisco contaminado crudo o han sido expuestos a aguas costeras del golfo de México o el Atlántico.

3. *Lesiones costrosas*: el impétigo causado por *Streptococcus pyogenes* (impétigo contagioso) o *Staphylococcus aureus* (impétigo ampolloso) suele comenzar por una fase ampollosa antes de formar costras. Es importante reconocer el impétigo contagioso debido a su relación con la glomerulonefritis postestreptocócica. También se observan lesiones costrosas en algunas micosis sistémicas, infecciones por dermatofitos e infecciones cutáneas por micobacterias.

4. *Foliculitis*: la infección localizada de los folículos pilosos suele ser debida a *S. aureus*. La «foliculitis del baño caliente» es un trastorno difuso causado por *Pseudomonas aeruginosa*. Las esquistosomas aviales de agua dulce causan el prurito del nadador.

5. *Lesiones papulosas y nodulares*: pueden ser causadas por *Bartonella* [linforreticulosis benigna (enfermedad por arañazo de gato)], *Treponema pallidum*, papilomavirus, micobacterias, helmintos.

6. *Úlceras, con o sin escaras*: pueden ser debidas a carbunclo cutáneo, tularemia ulceroglandular, peste, infecciones por micobacterias y (en el caso de lesiones genitales), chancre blando o sífilis.

7. *Erysipela*: linfangitis de la dermis, con la aparición brusca de una hinchazón de color rojo brillante en la cara o las extremidades, de bordes indurados bien delimitados, intenso dolor y progresión rápida. La única causa es *S. pyogenes* (véase cap. 95).

Celulitis

DEFINICIÓN La celulitis es un proceso inflamatorio agudo de la piel, caracterizado por dolor localizado, eritema, hinchazón y calor.

ETIOLOGÍA

- Puede ser causada por flora indígena de la piel (p. ej., *S. aureus*, *S. pyogenes*). La celulitis por *S. aureus* se propaga desde un lugar de infección localizada central. *S. pyogenes* puede causar un proceso difuso de diseminación rápida, a menudo con fiebre y linfangitis; son frecuentes los episodios recurrentes asociados a estasis venoso crónico y linfedema. La celulitis por un streptococo del grupo B se asocia a edad avanzada, diabetes y enfermedad vascular periférica.

- También puede ser causada por bacterias exógenas. Una anamnesis meticulosa y los datos epidemiológicos pueden ayudar a identificar la causa.

1. *Pasteurella multocida*: mordeduras de gato y de perro
2. *Capnocytophaga canimorsus*, *Streptococcus intermedius*, mordeduras de perro.
3. Anaerobios (p. ej., *Fusobacterium*, *Bacteroides*, Estreptococos, *Eikenella corrodens*): mordeduras de perro y humanas.
4. *Aeromonas hydrophila*: laceraciones sufridas en agua dulce.
5. *P. aeruginosa*: herida penetrante (p. ej. pisar un clavo), foliculitis «del baño caliente» o ectima gangrenoso en el paciente neutropénico.
6. *Erysipelothrrix rhusiopathiae*: contacto con cerdos domésticos y pescado.

DIAGNÓSTICO Si existe una herida o puerta de entrada, la tinción de Gram y el cultivo pueden identificar la etiología. Si no hay herida ni puerta de entrada, la aspiración o la biopsia del borde de avance de la celulitis sólo proporcionan el diagnóstico en la quinta parte de los casos.



TRATAMIENTO

Véase cuadro 89-1. Un ciclo típico es de 2 semanas. Se suele administrar terapia IV hasta que han mejorado la inflamación y los signos y síntomas sistémicos.

Fascitis necrotizante

DEFINICIÓN La fascitis necrotizante es causada por *S. pyogenes* o por bacterias mixtas aerobias y anaerobias, en general de origen digestivo o genitourinario. La infección, evidente o no, es consecuencia de una quebra en la integridad de las barreras de piel o mucosa.

Manifestaciones clínicas

- Aparición de intenso dolor y fiebre, con hallazgos exploratorios mínimos; progresión rápida a tumefacción; edema tenso; induración roja oscura; ampollas; piel necrótica y friable.

Cuadro 89-1**Tratamiento de infecciones frecuentes de la piel**

Diagnóstico/enfermedad	Tratamiento primario
Mordedura de animal (profilaxis o infección temprana) ^a	Amoxicilina/clavulánico, 875/125 mg PO 2 veces al día
Mordedura de animal, (infección establecida) ^a	Ampicilina/sulbactam, 1.5-3.0 g IV cada 6 h
Angiomatosis bacilar	Eritromicina, 500 mg PO 4 veces al día
Herpes simple (genital primario)	Aciclovir, 400 mg PO 3 veces al día durante 10 días
Herpes zoster (huésped inmunocompetente >50 años de edad)	Aciclovir, 800 mg PO 5 veces al día durante 7-10 días
Celulitis (estafilocócica o estreptocócica ^{b, c})	Nafcilina u oxacilina, 2 g IV cada 4-6 h
Fascitis necrotizante (por estreptococos del grupo A ^b)	Clindamicina, 600-900 mg IV cada 6-8 h más Penicilina G, 4 millones U IV cada 4 h
Fascitis necrotizante (mixta por aerobios y anaerobios)	Ampicilina, 2 g IV cada 4 h más Clindamicina, 600-900 mg IV cada 6-8 h más Ciprofloxacina, 400 mg IV cada 6-8 h Clindamicina, 600-900 mg IV cada 6-8 h más Penicilina G, 4 millones U IV cada 4-6 h
Gangrena gaseosa	

^a *Pasteurella multocida*, una especie asociada frecuentemente a las mordeduras de perros y gatos, es resistente a cefalexina, dicloxacilina, clindamicina y eritromicina. *Eikenella corrodens*, una bacteria asociada a mordeduras humanas, es resistente a clindamicina, penicilinas resistentes a penicilinasa, y metronidazol, pero sensible a TMP-SMZ y fluoroquinolonas.

^b La frecuencia de resistencia a la eritromicina del estreptococo del grupo A es en la actualidad del 5 % en EE.UU., pero ha alcanzado el 70-100% en algunos otros países. La mayoría de los estreptococos del grupo A resistentes a la eritromicina, pero no todos, son sensibles a clindamicina. Aproximadamente el 90-95 % de las cepas de *Staphylococcus aureus* son sensibles a clindamicina.

^c Las infecciones hospitalarias o adquiridas en la comunidad graves por *S. aureus* que no responden a los betalactámicos recomendados en este cuadro pueden ser debidas a cepas resistentes a meticilina, que exigen un cambio a vancomicina o linezolid.

Tratamiento alternativo	Véase también en Harrison PMI 16. ^a cap(s)
Doxiciclina, 100 mg PO 2 veces al día	...
Clindamicina, 600-900 mg IV cada 8 h	...
<i>más</i>	
Ciprofloxacina, 400 mg IV cada 12 h	
<i>o</i>	
Cefoxitina, 2 g IV cada 6 h	
Doxiciclina, 100 mg PO 2 veces al día	144
Famciclovir, 250 mg PO 3 veces al día durante 5-10 días	163
<i>o</i>	
Valaciclovir, 1000 mg PO 2 veces al día durante 10 días	
Famciclovir, 500 mg PO 3 veces al día durante 7-10 días	164
<i>o</i>	
Valaciclovir, 1000 mg PO 3 veces al día durante 7 días	
Cefazolina, 1-2 g cada 8 h	120, 121
<i>más</i>	
Ampicilina/sulbactam, 1.5-3.0 g IV cada 6 h	
<i>o</i>	
Eritromicina, 0.5-1.0 g IV cada 6 h	
<i>o</i>	
Clindamicina, 600-900 mg IV cada 8 h	
Clindamicina, 600-900 mg IV cada 6-8 h	121
<i>más</i>	
Cefalosporina (de primera o segunda generación)	
Vancomicina, 1 g IV cada 6 h	148
<i>más</i>	
Metronidazol, 500 mg IV cada 6 h	
<i>más</i>	
Ciprofloxacina, 400 mg IV cada 6-8 h	
Clindamicina, 600-900 mg IV cada 6-8 h	126
<i>más</i>	
Cefoxitina, 2 g IV cada 6 h	

• La trombosis de los vasos de las papilas dérmicas provoca isquemia de los nervios periféricos y anestesia de la zona afectada.

• La infección se propaga a la fascia profunda y siguiendo los planos aponeuróticos por los conductos venosos y linfáticos.

• Los pacientes muestran un cuadro tóxico y desarrollan choque y fracaso multiorgánico.

DIAGNÓSTICO El diagnóstico se basa en la presentación clínica. Otros hallazgos pueden ser: 1) fracaso renal, que a menudo precede al choque y la hipotensión; 2) presencia de gas en el tejido (en las infecciones mixtas pero rara vez con *S. pyogenes*); y 3) una elevación notable de los niveles de creatina fosfocinasa.

Rx TRATAMIENTO

- Exploración quirúrgica de urgencia hasta la fascia profunda y el músculo, con extirpación del tejido necrótico.
- Para la elección de antibióticos, véase cuadro 89-1.

Miositis/mionecrosis

DEFINICIONES

Miositis: pueden ser causada por virus (virus influenza, virus del dengue, virus Coxsackie), parásitos (*Trichinella*, cisticercos, *Toxoplasma*) o bacterias (clostridios, estreptococos). Este proceso suele manifestarse por mialgias, pero el dolor puede ser intenso en infecciones por virus Coxsackie, *Trichinella* y bacterias.

Piomiositis: infección localizada al músculo, en general debida a *S. aureus*.

Mionecrosis: causada por especies de clostridios (*C. perfringens*, *C. septicum*, *C. histolyticum*) o por bacterias mixtas aerobias y anaerobias. La mionecrosis está relacionada con traumatismo; no obstante, también puede producirse gangrena espontánea —en general por *C. septicum*— en pacientes con neutropenia, neoplasia maligna del tubo digestivo o diverticulosis. Alrededor del 50 % de los casos de fascitis necrotizante tienen mionecrosis.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

- Intervención quirúrgica de urgencia para eliminar tejido necrótico, visualizar estructuras profundas, obtener material para cultivo y estudio de sensibilidad, y disminuir la presión compartimental.
- Véase la elección de antibióticos en el cuadro 89-1.

ARTRITIS INFECCIOSA

Las articulaciones se infectan por vía hematógena (la vía más frecuente), por diseminación a partir de un foco contiguo de infección, o por inoculación directa (p. ej., en traumatismo o cirugía).

ETIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Niños <5 años: *S. aureus*, *S. pyogenes*, *Kingella kingae*.
- Adultos jóvenes: *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus*.
- Adultos: *S. aureus*, *N. gonorrhoeae*, bacilos gramnegativos, neumococos, estreptococos (grupos A, B, C, F y G).

Artritis bacteriana no gonocócica El riesgo está aumentado en pacientes con artritis reumatoide, diabetes mellitus, tratamiento con glucocorticoides, hemodiálisis, neoplasia maligna y consumo de drogas IV. Se encuentra un foco extraarticular en alrededor del 25 % de los pacientes.

En el 90 % de los pacientes, está afectada una articulación —la más frecuente es la rodilla, seguida en frecuencia por cadera, hombro, muñeca y codo—. Los consumidores de drogas IV a menudo muestran afectación de articulaciones vertebrales, sacrolíacas o esternoclavicular. Los pacientes tienen un dolor moderado o severo, derrame, disminución del arco de movimiento y fiebre. El 75 % de los casos se deben a cocos grampositivos (más frecuente *S. aureus*, seguido de estreptococos de los grupos A y G).

Artritis gonocócica La enfermedad gonocócica diseminada es más probable en las mujeres, sobre todo durante la menstruación y el embarazo (véase cap. 88). La verdadera artritis gonocócica suele ser monoarticular; cadera, rodilla, tobillo o muñeca.

Infección de prótesis articular

- Es una complicación del 1-4 % de los recambios articulares.
- Suele ser adquirida intra- o perioperatoriamente.
- Se ven presentaciones agudas en infecciones causadas por *S. aureus*, estreptococos piógenos y bacilos entéricos.
- Las presentaciones indolentes aparecen en infecciones causadas por estafilococos coagulasa negativos y difteroides.

Causas diversas Otras causas de artritis séptica son la enfermedad de Lyme, la tuberculosis y otras infecciones por micobacterias, micosis (coccidioidomicosis, histoplasmosis) e infecciones víricas (rubéola, paro titidis, hepatitis B, parvovirus).

Artritis de Reiter La artritis de Reiter aparece después de alrededor del 1 % de los casos de uretritis no gonocócica y del 2 % de las infecciones entéricas debidas a *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri*, *Campylobacter jejuni*, y especies de *Salmonella* en pacientes susceptibles genéticamente.

DIAGNÓSTICO La infección de la articulación se manifiesta por signos y síntomas clínicos. Es fundamental el estudio del líquido sino vial de la articulación afectada. El líquido sinovial normal contiene <180 células (en general mononucleares)/ μ L. Las *infecciones agudas bacterianas* de las articulaciones dan lugar a recuentos celulares en líquido sinovial de 100000 células/ μ L en promedio (límites 25 000 a 250 000/ μ L), con >90 % de PMN. El líquido sinovial de la *artritis gonococica* contiene >50 000 células/ μ L, pero la tinción de Gram suele ser negativa, y los cultivos del líquido son positivos en <40 % de los casos. Para diagnosticar gonorrea se deben cultivar otras localizaciones mucosas. Los pacientes con artritis séptica por *micobacterias* u *hongos* pueden tener de 10 000 a 30 000 células/ μ L en el líquido sinovial, con 50-70% de PMN. Los recuentos celulares en líquido sinovial en las artritis inflamatorias no infecciosas son típicamente de 30 000 a 50 000/ μ L.

Se debe realizar una tinción de Gram del líquido sinovial, y el rendimiento de los cultivos de este líquido puede aumentar si se inocula en frascos de hemocultivo. Se debe estudiar el líquido buscando cristales para descartar gota o pseudogota, y se ha de realizar un intento de localizar la fuente extraarticular de la siembra hematogena.

Antes de iniciar el tratamiento antibiótico se extraerán hemocultivos. Los hemocultivos son positivos hasta en el 50 % de los casos debidos a *S. aureus* y son menos frecuentes con otros microorganismos.

Las radiografías simples muestran tumefacción de partes blandas ensanchamiento del espacio articular y desplazamiento de los planos tisulares por la cápsula distendida. El estrechamiento del espacio articular y las erosiones óseas sugieren enfermedad avanzada.



TRATAMIENTO

Para curar la infección y prevenir la destrucción del cartílago la artritis degenerativa postinfecciosa y la deformidad o inestabilidad articulares, es necesario el drenaje del pus y de los detritus necróticos.

El tratamiento antibiótico empírico puede incluir oxacilina (2 g cada 4 h) si se observan cocos grampositivos en el líquido sinovial; vancomicina (1 g cada 12 horas) cuando preocupa *S. aureus* resistente a meticilina; o ceftriaxona (1 g cada 24 horas) si no se ven microorganismos (para cubrir los gérmenes adquiridos en la comunidad). En consumidores de drogas IV se debe considerar el tratamiento de microorganismos gramnegativos como *P. aeruginosa*. Después del diagnóstico definitivo, se debe ajustar el tratamiento. *S. aureus* se

tratará durante 4 semanas, los bacilos gramnegativos entéricos 3-4 semanas, y los neumococos o estreptococos 2 semanas. El tratamiento de la artritis gonocócica debe comenzar con ceftriaxona (1g/día) hasta la mejoría, y se puede completar con una fluoroquinolona por vía oral (p. ej., ciprofloxacina, 500 mg 2 veces al día). Si no existe una elevada prevalencia de resistencia a fluoroquinolonas, se puede administrar una de ellas durante todo el tratamiento.

Las infecciones de prótesis deben tratarse con cirugía y dosis elevadas de antibióticos por vía IV durante 4-6 semanas. Es frecuente tener que extraer la prótesis; para evitar esta retirada, se puede intentar la supresión de la infección con antibióticos. Se han obtenido éxitos con un ciclo de 3 a 6 meses de ciprofloxacina y rifampicina en infecciones de prótesis por *S. aureus* de duración relativamente corta.

OSTEOMIELITIS

DEFINICIONES

1. *Osteomielitis*: infección del hueso causada por bacterias piógenas y micobacterias que acceden al hueso por vía hematogena (20 % de los casos, fundamentalmente en los niños), por diseminación directa a partir de un foco contiguo de infección, o por una herida penetrante.
2. *Secuestros*: necrosis isquémica del hueso que provoca la separación de grandes fragmentos óseos desvascularizados; se producen cuando el pus se propaga a los conductos vasculares.
3. *Involucro*: depósitos elevados de periostio de hueso neoformado alrededor de un secuestro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS *Osteomielitis hematogena aguda*

Este proceso suele afectar a un solo hueso (los huesos largos en los niños), presentándose como un cuadro febril agudo con un dolor localizado espontáneo y a la palpación. A menudo es evidente la limitación del movimiento y la dificultad para cargar pesos. La infección se puede extender a los espacios articulares. En adultos, la afectación más frecuente es en los cuerpos vertebrales. Los microorganismos siembran la placa vertebral y se extienden al espacio discal y de ahí al cuerpo vertebral contiguo. Son frecuentes los antecedentes de enfermedad degenerativa o traumatismo. Tienen mayor riesgo los diabéticos, los pacientes sometidos a hemodiálisis y los consumidores de drogas IV. En los varones ancianos una fuente común son las infecciones bacterémicas o del tracto urinario. En las infecciones piógenas es frecuente la afectación de la columna lumbar y cervical; la tuberculosis es más común en la columna dorsal. Los pacientes pueden tener una presentación aguda, con bacteriemia activa, o indolente, con un dolor sordo y vago que aumenta a lo largo de semanas con febrícula o sin fiebre.

Una complicación de la osteomielitis vertebral es el absceso epidural espinal, que se presenta como dolor vertebral que progresa a dolor radicular y/o debilidad; la forma óptima de diagnosticarlo es mediante MRI y debe tratarse de forma urgente para evitar complicaciones neurológicas.

En general, un solo microorganismo es la causa de la osteomielitis hematogena aguda; *S. aureus* explica el ~50 % de los casos. Otros patógenos frecuentes son los bacilos gramnegativos. Causas menos comunes son *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella* y hongos.

Osteomielitis de un foco contiguo de infección

- Explica alrededor del 80 % de todos los casos.
- Comprende la osteomielitis en el contexto de mordeduras, heridas punzantes, fracturas abiertas, enfermedad vascular periférica (en particular en diabéticos adultos) y cuerpos extraños.
- Aunque *S. aureus* es uno de los patógenos en más de la mitad de los casos, es frecuente que se trate de infecciones polimicrobianas en las que participan también bacterias gramnegativas y anaerobias.

Osteomielitis crónica

- Es más probable que se desarrolle después de la infección de un foco contiguo que la osteomielitis hematogena aguda.
- También aumenta el riesgo por la presencia de un cuerpo extraño.
- La evolución clínica es prolongada y se caracteriza por períodos quiescentes con exacerbaciones agudas, ausencia de fiebre, y desarrollo de tractos fistulosos que en ocasiones drenan pus o fragmentos de hueso necrótico.

Cuadro 89-2

Pruebas de diagnóstico por imagen en la osteomielitis

Tipo de estudio	Comentarios
Radiografías simples	Baja sensibilidad, sobre todo en la osteomielitis temprana. Puede aparecer elevación del periostio al cabo de 10 días, alteraciones líticas a las 2-6 semanas. Son útiles para buscar anomalías anatómicas (como p. ej., fracturas, variantes óseas o deformidades), cuerpos extraños y la presencia de gas en partes blandas.
Gammagrafía ósea de tres fases (^{99m} Tc-MDP)	Hallazgo característico en la osteomielitis: aumento de la captación en las tres fases de la exploración. Muy sensible (~95 %) en la infección aguda. Algo menos sensible si el flujo sanguíneo al hueso es malo. La especificidad es moderada si las radiografías simples son normales, pero baja en presencia de artropatía neuropática, fracturas, tumor, infarto.
Otras gammagrafías	Ejemplos: ⁶⁷ Ga-citrato, leucocitos marcados con ¹¹¹ In. Los leucocitos marcados con ¹¹¹ In son más específicos que el galio pero no siempre están disponibles. A menudo se emplean junto con la gammagrafía ósea porque su mayor especificidad por la inflamación que el ^{99m} Tc-MDP ayuda a diferenciar los procesos infecciosos de los no infecciosos. No existe consenso sobre su papel en la valoración sistemática.
Ecografía	Puede detectar la colección de líquido subperióstica o absceso de tejidos blandos junto al hueso, pero ha sido sustituida en gran parte por la CT y la MRI.
CT	Papel limitado en la osteomielitis aguda. En la osteomielitis crónica, excelente para la detección de sequestros, destrucción cortical, abscesos de tejidos blandos y fistulas. Su empleo puede resultar limitado por los cuerpos extraños metálicos.
MRI	Tan sensible como la gammagrafía ósea con ^{99m} Tc-MDP para la osteomielitis aguda (~95 %); detecta variaciones en el contenido de agua de la médula ósea antes de que se rompa el hueso cortical. Alta especificidad (~87 %) con mejor definición anatómica que los estudios gammagráficos. Procedimiento de elección en la osteomielitis vertebral debido a su elevada sensibilidad para el absceso epidural. Su empleo puede resultar limitado por los cuerpos extraños metálicos.

Abreviaturas: CT, tomografía computarizada; MDP, monodifosfonato; MRI, imagen por resonancia magnética.

Cuadro 89-3

Selección de los antibióticos para el tratamiento de la osteomielitis aguda

Microorganismo	Primario	Alternativo ^b	Régimen sugerido ^a
<i>Staphylococcus aureus</i>	Nafcilina u oxacilina, 2 g IV c/4 h	Cefazolina, 1 g IV c/8 h; ceftriaxona, 1 g IV c/24 h; clindamicina, 900 mg IV c/8 h ^c	
Resistente a la penicilina, sensible a la meticilina (MSSA)	Penicilina, 3-4 millones de UI IV c/4 h	Cefazolina, ceftriaxona, clindamicina (como arriba)	
Sensible a la penicilina	Vancomicina, 15 mg/kg (hasta 1 g) IV c/12 h	Clindamicina ^c (como arriba); linezolid, 600 mg IV o PO c/12 h ^d ; daptomicina, 4-6 mg/kg/día IV ^d	
Resistente a la meticilina (MRSA)		Cefazolina, ceftriaxona, clindamicina (como arriba)	
Estreptococos (incluso <i>S. mulleri</i> , estreptococos hemolíticos beta)	Penicilina (como arriba)		
Bacilos aerobios gramnegativos	Ampicilina, 2 g IV c/4 h; cefazolina, 1 g IV c/8 h	Ceftriaxona, 1 g IV c/24 h; fluoroquinolona parenteral u oral (p. ej., ciprofloxacina 400 mg IV o bien 750 mg PO c/12 h) ^e	
<i>Escherichia coli</i> , otras especies «sensibles»		Puede sustituirse el agente betalactámico con una fluoroquinolona parenteral u oral	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
<i>Enterobacter</i> spp., otras especies «resistentes»			
Infecciones mixtas en las que participan posiblemente bacterias anaerobias			

^a La duración del tratamiento se describe en el texto.

^b Pueden emplearse cefalosporinas para el tratamiento de los pacientes alérgicos a la penicilina en los que la reacción no consistió en anafilaxis o urticaria (hipersensibilidad de tipo inmediato).

^c Por la posibilidad de resistencia inducible, la clindamicina debe administrarse con precaución para el tratamiento de las infecciones por cepas resistentes a la eritromicina. Consulte al laboratorio de microbiología clínica.

^d La experiencia es limitada; se han publicado informes anecdoticos de su eficacia.

^e No deben coadministrarse fluoroquinolonas orales con cationes divalentes (calcio, magnesio, hierro, aluminio) que bloquean la absorción de estos fármacos.

^f Es necesario vigilar estrechamente las concentraciones de tobramicina y la función renal para volver mínimos los riesgos de nefrotoxicidad y ototoxicidad.

DIAGNÓSTICO Suele haber elevación de la velocidad de sedimentación y de la proteína C-reactiva en la infección aguda, y pueden emplearse para vigilar la respuesta al tratamiento.

En el diagnóstico de la osteomielitis son importantes las pruebas de imagen, pero no existe consenso respecto a su empleo óptimo (véase cuadro 89-2). Los procesos de causa no infecciosa se pueden diferenciar de la osteomielitis con las técnicas de imagen, porque aquéllos no suelen atravesar el espacio discal.

Si es posible, se deben obtener muestras adecuadas para estudio microbiológico antes del tratamiento antibiótico. Se debe extraer hemocultivos en la osteomielitis hematógena aguda. Los resultados de los cultivos de las fistulas no suelen guardar buena correlación con los gérmenes que infectan el hueso; por lo tanto, es necesario obtener muestras de hueso para cultivo, bien por vía percutánea o intraoperatoriamente.



TRATAMIENTO

Los antibióticos empleados deben ser bactericidas (véase cuadro 89-3) y a dosis elevadas, en general empezando con la administración IV.

1. *Osteomielitis aguda hematógena en los niños:* 4-6 semanas de tratamiento. Al cabo de 5-10 días, se puede utilizar tratamiento por vía oral a dosis elevadas.

2. *Osteomielitis vertebral:* 4-6 semanas de tratamiento. Considerar un ciclo más prolongado si la velocidad de sedimentación no disminuye al menos dos tercios. La mayoría de los abscesos epidurales requiere intervención quirúrgica.

3. *Osteomielitis por foco contiguo:* desbridamiento quirúrgico y 4-6 semanas de tratamiento, a menos que sólo esté afectada la corteza externa del hueso. En esta última situación, se han logrado resultados excelentes con 2 semanas de tratamiento después de un desbridamiento meticuloso.

4. *Osteomielitis crónica:* se debe tomar la decisión respecto a si está justificado un tratamiento agresivo o si es adecuada la terapia an tibiotíca intermitente para suprimir las exacerbaciones. En caso contrario, se puede ensayar cirugía y 4-6 semanas de tratamiento antibiótico. Sigue siendo demostrarse el valor de mantener más tiempo el tratamiento antibiótico supresor.

Para más detalles, véase Stevens DL: *Infecciones de la piel, músculo y partes blandas, cap. 110*; Parsonnet J, Maguire JH: *Osteomielitis, cap. 111*; y Madoff LC y cols.: *Artritis infecciosas, cap. 314*, en Harrison PMI 16.^a

90

INFECCIONES EN EL HUÉSPED INMUNODEPRIMIDO

El paciente inmunodeprimido tiene un riesgo mayor de infección tanto por patógenos comunes como oportunistas. La enfermedad adquirida, la pérdida de barreras físicas o los defectos congénitos disminuyen la inmunidad de una persona. Tienen un riesgo especial los pacientes con cáncer y los receptores de trasplantes.

INFECCIONES EN PACIENTES CON CÁNCER

El cuadro 90-1 enumera las barreras normales frente a la infección cuya rotura puede permitir las infecciones en pacientes con cáncer.

SÍNDROMES ESPECÍFICOS DE SISTEMA

- Infecciones cutáneas

1. Celulitis causada por estreptococos o estafilococos o por microorganismos no habituales (en este contexto) como *Escherichia coli*, *Pseudomonas* u hongos.
2. Máculas o pápulas debidas a bacterias (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa* que causa ectima gangrenoso) u hongos (*Candida*)
3. Síndrome de Sweet o dermatosis neutrofílica febril: más frecuente en leucémicos con neutropenia; pápulas o nódulos rojos o de color azulado-rojo que forman placas bien delimitadas.
4. Eritema multiforme con afectación de mucosas debido a virus del herpes simple (HSV).
5. Síndrome de Stevens-Johnson asociado a fármacos.

- Infecciones relacionadas con catéteres: Si se desarrolla una estría roja sobre la parte subcutánea de un catéter «tunelizado», es necesario retirar el dispositivo para evitar una celulitis extensa y la necrosis tisular. Las infecciones del orificio de salida causadas por estafilococos coagulasa-negativos se pueden tratar con vancomicina sin retirar el catéter. Las infecciones debidas a otros microorganismos, entre ellos *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa*, especies de *Candida*, *Stenotrophomonas* o *Bacillus* suelen requerir la retirada del catéter.

- Infecciones del tracto GI superior: Úlceras en la boca (estreptococos viridans, bacterias anaerobias y HSV); muguet (*Candida albicans*) y esofagitis (*C. albicans* y HSV).

- Infecciones del tracto GI inferior

1. La candidosis hepática es consecuencia de la siembra del hígado durante la neutropenia en pacientes con hemopatías malignas, pero se presenta cuando la neutropenia se resuelve. Los pacientes tienen fiebre, dolor abdominal, náuseas y aumento de los niveles de fosfatasa alcalina. La CT puede revelar lesiones en ojo de buey. También la MRI resulta útil para el diagnóstico. Inicialmente suele prescribirse anfotericina B, pero el fluconazol puede resultar útil para tratamiento ambulatorio.
2. La tifilitis/colitis neutropénica es más frecuente en niños que en adultos y en pacientes con leucemia mieloide aguda o leucemia linfocítica aguda que en pacientes con otras formas de cáncer. Los pacientes tienen fiebre, dolor en fossa ilíaca derecha y diarrea que a menudo es sanguinolenta. El diagnóstico se confirma documentando el engrosamiento de la pared del colon mediante CT, MRI o ecografía. El tratamiento debe ir dirigido contra las bacterias gramnegativas y la flora intestinal.

- Infecciones del SNC

1. Meningitis. Considerar la posibilidad de *Cryptococcus* o *Listeria*. Los esplenectomizados y los pacientes con hipogammaglobulinemia también tienen riesgo de infección por bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*.
2. Se puede desarrollar encefalitis en pacientes que reciben una dosis alta de tratamiento citotóxico o quimioterapia que afecta a la función de las células T. Considerar la posibilidad de virus varicela-zóster, virus JC (leuencefalopatía multifocal progresiva), citomegalovirus (CMV), *Listeria*, HSV, y herpesvirus humano 6 (HHV-6).

Cuadro 90-1**Barreras normales frente a las infecciones**

Tipos de defensa	Lesión específica	Células implicadas	Microorganismos	Asociación a cáncer	Enfermedad
Barrera física	Roturas en la piel	Células epiteliales cutáneas	Estafilococos, estreptococos	Cabeza y cuello, carcinoma epidermoide	Celulitis, infección cutánea extensa
Vaciamiento de acumulaciones de líquido	Oclusión de orificios; uréteres, colédoco, colon	Células epiteliales luminales	Bacilos gramnegativos	Renal, ovárico, de la vía biliar, metástasis de numerosos tumores	Bacteriemia rápida y fulminante, infección urinaria
Enfermedad linfática	Dissección ganglionar	Ganglios linfáticos	Estafilococos, estreptococos	Cirugía del cáncer de mama	Celulitis
Eliminación esplénica de los 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	Sepsis rápida y fulminante
Fagocitosis	Falta de granulocitos	Granulocitos (neutrófilos)	Estafilococos, estreptococos, microorganismos entéricos	Tricoleucemia, leucemia mieloide y linfoide agudas	Bacteriemia
Immunidad humorar	Falta de anticuerpos	Células B	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Leucemia linfoide crónica	Infecciones por microorganismos encapsulados, sinusitis, neumonía
Immunidad celular	Falta de células T	Células T y macrófagos	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Listeria</i> , virus herpéticos, hongos, otros parásitos intracelulares	Enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma de células T	Infecciones por bacterias intracelulares, hongos, parásitos

3. Masas cerebrales: considerar *Nocardia*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* y *Toxoplasma gondii*.

- Infecciones pulmonares

1. Localizadas: neumonía bacteriana, *Legionella*, micobacterias.
2. Nodulares: sugieren una etiología fúngica. *Aspergillus* causa enfermedad invasora en pacientes neutropénicos, presentándose como un suceso trombótico debido a invasión vascular, dolor torácico pleurítico y fiebre. La hemoptisis es un signo ominoso. También *Mucor* y *Nocardia* pueden causar lesiones nodulares.
3. Difusas: considerar virus (CMV), *Chlamydia*, *Pneumocystis*, micobacterias y *T. gondii*. Los virus que causan infecciones de vías respiratorias altas en huéspedes inmunocompetentes (p. ej., influenza, sincitial respiratorio) pueden provocar una neumonitis mortal.

- Infecciones renales y ureterales: suelen asociarse a masas tumorales obstructivas. *Candida* muestra una predilección por los riñones, alcanzándolos por vía hematogena o por diseminación retrógrada desde la vejiga. Adeno virus puede causar cistitis hemorrágica.

ENFOQUE DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES NEUTROPÉNICOS FEBRILES La figura 90-1 es un algoritmo de diagnóstico y tratamiento de los pacientes con neutropenia febril. La pauta inicial puede depurarse basándose en los datos de los cultivos. No es adecuado añadir antibióticos si no existe una razón clínica o microbiológica para hacerlo. Aparte de la combinación de un betalactámico con un aminoglucósido, no se ha demostrado que la «doble cobertura» sea ventajosa y puede añadir toxicidades y efectos secundarios. Aunque la anfotericina B es el tratamiento estándar de las micosis, los nuevos azoles, como el voriconazol, pueden sustituirla. Cada azol tiene un espectro diferente, pero no es posible asumir que un solo fármaco será eficaz contra todos los hongos. Pueden ser adecuados los antivirales, sobre todo los dirigidos contra virus del grupo del herpes HSV y CMV. Los antibióticos profilácticos (p. ej. fluoroquinolonas) o antimicóticos (p. ej. fluconazol), pueden prevenir infecciones pero también aumentar número de infecciones causadas por microorganismos resistentes. La profilaxis se debe reservar para los pacientes de máximo riesgo —es decir, aquellos que van a permanecer neutropénicos durante períodos prolongados—. La profilaxis contra *Pneumocystis* es obligada en todos los pacientes con leucemia linfoblástica y en quienes reciben pautas que contienen glucocorticoides.

INFECCIONES EN RECEPTORES DE TRASPLANTES

La evaluación de las infecciones en receptores de trasplantes debe considerar tanto el donante como el receptor y los medicamentos inmunosupresores necesarios para reducir el rechazo del órgano transplantado.

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA Surgen infecciones en un tiempo previsible después de un trasplante de médula ósea (cuadro 90-2).

- *Infecciones bacterianas:* Las complicaciones infecciosas relacionadas con neutropenia son más frecuentes durante el primer mes. Algunos centros administran antibióticos profilácticos (p. ej., levofloxacina) para disminuir el riesgo de bacteriemia por gramnegativos.

- *Infecciones por hongos:* las infecciones por hongos resistentes son más comunes cuando los pacientes reciben fluconazol profiláctico. El riesgo de infección por *Candida* y *Aspergillus*, al igual que el de activación de hongos endémicos, aumenta en pacientes que requieren tratamiento prolongado con glucocorticoides u otros inmunosupresores. Para prevenir la neumonía por *Pneu-*

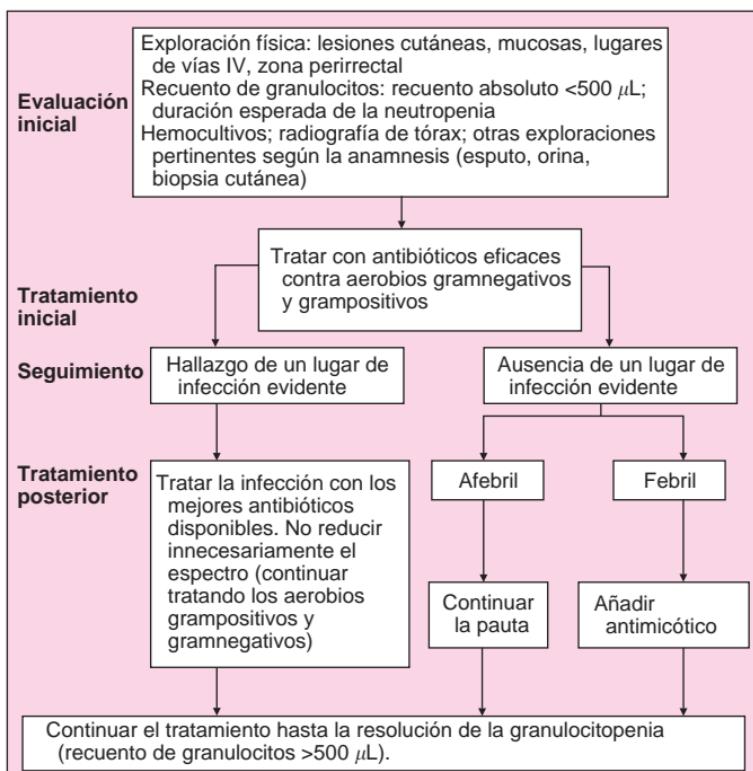


FIGURA 90-1 Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de los pacientes neutropénicos febriles. Para el tratamiento inicial de estos pacientes, resultan útiles varias directrices generales: 1) Es necesario utilizar antibióticos activos tanto frente a bacteriasgramnegativas como grampositivas en la pauta inicial. 2) En este contexto no es adecuado utilizar sólo un aminoglucósido o un antibiótico que carezca de una buena actividad contra grampositivos (p. ej., ciprofloxacino). 3) Los fármacos utilizados deben reflejar tanto la epidemiología como el patrón de resistencia a los antibióticos del hospital. Por ejemplo, en hospitales en los que existe resistencia a la gentamicina, se debe considerar emplear pautas con amikacina; en aquellos con infecciones frecuentes por *P. aeruginosa*, sería razonable emplear en el tratamiento inicial una pauta con el máximo nivel de actividad contra este patógeno (como tobramicina más una penicilina semisintética). 4) Un tratamiento con una cefalosporina de la tercera generación en monoterapia constituye una pauta inicial adecuada en numerosos hospitales (si el patrón de resistencia justifica su utilización). 5) La mayoría de las pautas convencionales están diseñadas para pacientes que no han recibido previamente antibióticos profilácticos. La aparición de fiebre en un paciente que recibe antibióticos afecta a la elección del tratamiento posterior (que debe dirigirse contra los microorganismos resistentes y aquéllos de los que se sabe que provocan infecciones en pacientes tratados con los antibióticos administrados previamente). 6) Ensayos clínicos aleatorizados han indicado que es seguro emplear pautas de tratamiento antibiótico por vía oral para tratar a pacientes «de bajo riesgo» con neutropenia febril. Se puede clasificar como de bajo riesgo a aquellos pacientes ambulatorios sin comorbilidad (como hipotensión, afectación pulmonar o dolor abdominal) en los que se espera una neutropenia durante menos de 10 días y es factible tratarlos con pautas de amplio espectro por vía oral. Basándose en grandes estudios, es posible concluir que este tratamiento es seguro y eficaz, por lo menos cuando se administra a pacientes ingresados. El tratamiento ambulatorio se ha estudiado en estudios pequeños, pero todavía no se dispone de datos procedentes de grandes estudios aleatorizados que demuestren la seguridad del tratamiento ambulatorio de la neutropenia febril.

mocystis se recomienda profilaxis de mantenimiento con trimetoprim-sulfa metoxazol (TMP-SMX; 160/800 mg/día comenzando 1 mes después del rendimiento del injerto y manteniéndolo al menos durante un año).

- **Infecciones parasitarias:** el régimen que acabamos de describir contra la neumonía por *Pneumocystis* también es protector contra la enfermedad causada

Cuadro 90-2**Infecciones después del trasplante de médula ósea**

Período después del trasplante			
Lugar de la infección	Temprano (<1 mes)	Medio (1-4 meses)	Tardío (>6 meses)
Diseminada	Bacterias (aerobias gramnegativas, grampositivas)	Bacterias (<i>Nocardia</i> , agentes de la actinomicosis). Hongos (<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>)	Bacterias encapsuladas (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>)
Piel y mucosas	Virus del herpes simple	Virus herpético humano tipo 6	Virus varicela-zoster
Pulmones	Virus del herpes simple	Virus (citomegalovirus, virus herpético humano tipo 6) Parásitos (<i>Toxoplasma gondii</i>) Hongos (<i>Pneumocystis</i>)	
Riñones Cerebro			Virus (BK) Parásitos (<i>T. gondii</i>) Virus (JC)

por *Toxoplasma* así como contra algunas infecciones bacterianas, incluidas *Nocardia* y *Listeria* y las infecciones tardías por *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.

• **Infecciones virales:** el aciclovir o valaciclovir profiláctico en pacientes seropositivos para HSV disminuye la frecuencia de mucositis y previene neumonía y otras manifestaciones del HSV. El zoster se suele manejar fácilmente con aciclovir. HHV-6 puede prolongar la neutropenia. CMV causa neumonía intersticial, supresión de la médula ósea, colitis y fracaso del injerto. El riesgo es máximo cuando el donante es positivo para CMV y el receptor seronegativo. La enfermedad grave es más frecuente en receptores de trasplante aló génico y a menudo se acompaña de enfermedad de injerto contra huésped. Muchos centros administran ganciclovir IV profiláctico o valaciclovir oral desde el injerto hasta el día 120 después del trasplante alógeno de médula ósea. Además, se administra tratamiento preventivo cuando se detecta CMV en la sangre con una prueba de antígeno o de DNA. Puede producirse enfermedad linfoproliferativa por virus Ebstein-Barr, así como infecciones causadas por virus sincitial respiratorio, virus parainfluenza, virus influenza y adenovirus. Despues de un BMT se ha encontrado en la orina de los pacientes el virus BK, un virus poliomita.

TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS Despues del trasplante de órganos sólidos, los pacientes no atraviesan una fase de neutropenia como la que se observa en el de médula ósea; por lo tanto, las infecciones son diferentes en estos dos grupos de pacientes. Sin embargo, los receptores de trasplantes de órgano sólido están inmunodeprimidos durante períodos de tiempo más prolongados con agentes que alteran la inmunidad de células T.

1. El riesgo de infección depende del intervalo desde el trasplante.
 - a. Infecciones tempranas (<1 mes): las infecciones están relacionadas con la cirugía y las heridas.
 - b. Infecciones del período medio (1-6 meses): son iguales que las observadas en pacientes con trastornos crónicos de la inmunidad celular T. CMV causa enfermedad sistémica grave o infección de órganos trasplantados, con aumento del rechazo, lo cual propicia el que se incremente la inmunosupresión, que a su vez aumenta la replicación del CMV. Para interrumpir este ciclo la clave es el diagnóstico, tratamiento y profilaxis de la infección por CMV.
 - c. Infecciones tardías (>6 meses): Pueden plantear problemas *Listeria*, *Nocardia*, diversos hongos y otros microorganismos intracelulares asociados a defectos de la inmunidad celular. Cuando ocurre enfermedad linfoproliferativa asociada a virus Epstein-Barr (a menudo en el órgano transplantado), se debe disminuir o suspender la inmunosupresión, si es posible.
2. Trasplante renal: la profilaxis con TMP-SMX durante los primeros cuatro meses reduce las tasas de infección. Con el fin de prevenir la infección primaria o la reactivación de CMV y otras enfermedades por herpesviruses puede considerarse el empleo de valaciclovir o valganciclovir para tratamiento profiláctico de pacientes de alto riesgo.
3. Trasplante cardíaco
 - a. Período temprano: infección de herida esternal y mediastinitis por microorganismos comunes de la piel, bacterias gramnegativas, hongos y *Mycoplasma hominis*.
 - b. Período medio: el riesgo de infección por *T. gondii* es elevado. Está justificada la profilaxis con TMP-SMX, que también protege al paciente contra *Pneumocystis*, *Nocardia* y otros microorganismos. La enfermedad por CMV debida a reactivación o la infección primaria se asocian a pronósticos desfavorables.
 - c. Período tardío: enfermedad linfoproliferativa por EBV, infección por *Pneumocystis*.
4. Trasplante pulmonar
 - a. Período temprano: neumonía, mediastinitis.
 - b. Período medio: la enfermedad por CMV es más grave en los receptores de trasplantes de pulmón o cardiopulmonar; es muy frecuente si el donante o el receptor son seropositivos. Está indicada la profilaxis.
 - c. Período tardío: enfermedad linfoproliferativa por EBV, infección por *Pneumocystis*. Se administra profilaxis durante un año.
5. Trasplante hepático
 - a. Período temprano: peritonitis, abscesos intraabdominales. Las micosis son frecuentes y con frecuencia guardan correlación con el empleo perioperatorio de glucocorticoides o el tratamiento antimicrobiano prolongado.
 - b. Período medio: colangitis, hepatitis viral debida a reactivación de infecciones por hepatitis B y C. Se administran dosis IV elevadas de globulina inmune contra hepatitis B; se están estudiando otros agentes contra la hepatitis B y C. La infección por CMV se da en receptores seronegativos de órganos procedentes de donantes seropositivos; la enfermedad no suele ser tan grave como en otros tipos de trasplantes.

INMUNIZACIÓN EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

Las recomendaciones de vacunación de los pacientes con cáncer y receptores de trasplantes de médula ósea figuran en el cuadro 90-3. En los receptores de trasplantes de órganos sólidos, se deben administrar las vacunas y dosis de recuerdo habituales antes de la inmunosupresión. La vacuna neumocócica debe repetirse cada cinco años; esta vacuna se puede administrar con la meningocócica. Los receptores de trasplantes de órganos sólidos que reciben inmunosupresores no deben recibir vacunas vivas.

Cuadro 90-3

Vacunación de los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia

Vacuna	Uso en pacientes indicados		
	Quimioterapia intensiva	Enfermedad de Hodgkin	Trasplante de médula ósea
Difteria-tétanos (difteria, tos ferina, tétanos: DPT) en niños <7 años	Serie primaria y dosis de recuerdo según sean necesarias	Sin recomendación especial	12, 14 y 24 meses después del trasplante
Poliomielitis ^a	Serie primaria completa y dosis de recuerdo	Sin recomendación especial	12, 14 y 24 meses después del trasplante
<i>Haemophilus influenzae</i> de tipo b conjugada	Serie primaria de vacunación y recuerdo en los niños	Vacunación antes del tratamiento y dosis de recuerdo 3 meses después	12, 14 y 24 meses después del trasplante
Hepatitis A	No recomendada sistemáticamente	No recomendada sistemáticamente	No recomendada sistemáticamente
Hepatitis B	Serie completa	Sin recomendación especial	12, 14 y 24 meses después del trasplante
Vacuna neumocócica con 23 serotipos	Cada 5 años	Vacunación antes del tratamiento y dosis de recuerdo 3 meses después	12 y 24 meses después del trasplante
Vacuna meningocócica de 4 tipos	Se debe administrar a pacientes esplenectomizados y pacientes que viven en zonas endémicas, incluidos estudiantes universitarios que viven en residencias	Se debe administrar a pacientes esplenectomizados y pacientes que viven en zonas endémicas, incluidos estudiantes universitarios que viven en residencias	Se debe administrar a pacientes esplenectomizados y pacientes que viven en zonas endémicas, incluidos estudiantes universitarios que viven en residencias
Gripe	Vacunación estacional	Vacunación estacional	Vacunación estacional
Sarampión/parotiditis/rubeola	Contraindicada	Contraindicada	Contraindicada
Virus de la varicela-zoster	Contraindicada ^b	Contraindicada	Contraindicada

^a La vacuna con virus vivos está contraindicada, se debe emplear vacuna inactivada.

^b Comuníquese con el fabricante para más información respecto al uso en niños con leucemia linfóide aguda.

Para más detalles, véase Finberg R: *Infecciones en los pacientes con cáncer*, cap. 72; Madoff LC, Kasper DL: *Introducción a las enfermedades infecciosas: interacciones entre el patógeno y el hospedador*, cap. 104, y Finberg R, Fingerroth J: *Infecciones en los receptores de trasplantes*, cap. 117, en Harrison PMI 16.^a

91

INFECCIÓN POR VIH Y SIDA

Definición

El SIDA fue definido inicialmente de forma empírica por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) como «la presencia de una enfermedad diagnosticada de forma fiable que indica por lo menos moderadamente un defecto subyacente de la inmunidad celular». Después de la definición del virus causante [VIH (anteriormente denominado HTLV-III/LAV)], y del desarrollo de pruebas sensibles y específicas de infección por VIH, la definición de SIDA ha sido sometida a una revisión sustancial. La definición de vigilancia actual clasifica a las personas infectadas por VIH basándose en los procesos clínicos asociados a la infección por VIH y en el recuento de los linfocitos T CD4+ (cuadros 173-1 y 173-2, en Harrison PMI 16.^a). Desde el punto de vista práctico, el clínico debe concebir la infección por VIH como un espectro de trastornos que van desde la infección primaria, con o sin el síndrome agudo por VIH, pasando por el estado de infección asintomática hasta la enfermedad avanzada.

Etiología

La causa del SIDA es la infección por los retrovirus humanos VIH-1 ó -2. VIH-1 es la causa más extendida en todo el mundo; el VIH-2 muestra una homología secuencial de alrededor del 40 % con el VIH-1, y está más estrechamente emparentado con los virus de la inmunodeficiencia de los simios, habiendo sido identificado de forma predominante en África occidental. No obstante, en la actualidad se ha descrito infección por VIH-2 en Europa, América del Sur, Canadá y los Estados Unidos. Estos virus se propagan por contacto sexual; por contacto con sangre, hemoderivados u otros líquidos corporales (p. ej., consumidores de drogas por vía intravenosa que comparten agujas contaminadas); por transmisión vertical de la madre al hijo intraparto o en el período perinatal; o a través de la leche materna. No existen datos de que el virus se pueda propagar por contacto casual o familiar o a través de insectos como los mosquitos. Existe un riesgo ocupacional definido, aunque pequeño, de infección del personal sanitario y del personal de laboratorio que trabaja con muestras infectadas por VIH. El riesgo de transmisión del VIH de un profesional sanitario infectado a su paciente en los procedimientos cruentos es extremadamente bajo.

Epidemiología

El 1 de enero de 2003, se estima que se han diagnosticado 866 575 casos acumulados de SIDA en los Estados Unidos; alrededor del 57 % han muerto. Sin embargo, la mortalidad por SIDA ha disminuido sustancialmente en los 10 últimos años, fundamentalmente como consecuencia del incremento del empleo de

fármacos antirretrovíricos potentes. Se calcula que hay entre 850 000 y 950 000 personas infectadas por VIH viviendo en Estados Unidos. Los principales grupos de riesgo continúan siendo varones que han tenido relaciones con varones y personas de ambos性es que consumen drogas por vía parenteral. Sin embargo, el número de casos de transmisión heterosexual, sobre todo en las mujeres, aumenta rápidamente (véanse cuadro 173-5 y figs. 173-10 a 173-13, en Harrison PMI 16.^a). Dado que la mayoría de los casos asociados a consumo de drogas se encuentran en poblaciones pertenecientes a minorías del interior de las ciudades, la carga de la infección por VIH y el SIDA recade de manera creciente y de forma desproporcionada sobre las minorías, en especial en las ciudades del noreste y del sureste de Estados Unidos. Se siguen encontrando casos de SIDA en personas que recibieron hemoderivados contaminados en el pasado, aunque en los Estados Unidos el riesgo de contraer una infección nueva por esta vía es extremadamente pequeño. La infección VIH/SIDA es una pandemia global, sobre todo en países en vías de desarrollo. La estimación actual del número de casos de infección por VIH en todo el mundo es de 40 millones, de los cuales dos tercios se encuentran en África subsahariana; el 50% son mujeres (figs. 173-9, y cuadro 173-3, en Harrison PMI 16.^a).

Fisiopatología e inmunopatogenia

El sello de la infección por VIH es una profunda inmunodeficiencia consecuencia de un déficit cuantitativo y cualitativo progresivo de las subpoblaciones de células T que reciben el nombre de células colaboradoras o inductoras. Este subgrupo de células T se define desde el punto de vista fenotípico por la expresión de la molécula CD4, que actúa como el receptor celular primario del VIH, en la superficie celular. Para que VIH-1 penetre de forma eficiente en la células diana, debe existir un coreceptor junto a CD4. Los principales coreceptores para VIH-1 son CCR5 y CXCR4. Ambos receptores pertenecen a la familia de receptores de siete dominios transmembrana acoplados a proteína G. Aunque las estirpes celulares de linfocitos T CD4+ y monocitos CD4+ son las principales dianas celulares del VIH, prácticamente cualquier célula que exprese CD4 junto con uno de los coreceptores tiene el potencial de ser infectada por VIH.

INFECCIÓN PRIMARIA Después de la trasmisión inicial, el virus infecta las células CD4+, probablemente linfocitos T, monocitos, y células dendríticas derivadas de la médula ósea. Tanto durante esta fase inicial como en fases posteriores de la infección, el sistema linfoide es un lugar importante para el establecimiento y la propagación de la infección por VIH. Inicialmente está preservada la arquitectura de los ganglios linfáticos, pero termina por distorsionarse por completo y disminuye la eficiencia de ganglios para atrapar los viriones, lo que conduce a un equilibrio de la carga viral entre las células de la sangre periférica y las células de los ganglios linfáticos.

La mayoría de los pacientes experimentan una fase virémica durante la infección primaria; en algunos pacientes esta va asociada al «síndrome retroviral agudo», una enfermedad semejante a la mononucleosis (véase más adelante). Esta fase es importante para diseminar el virus a los órganos linfoideos y otros órganos de la economía, y resulta parcialmente contenida en último término por el desarrollo de una respuesta inmunitaria específica de VIH y por el atrapamiento de los viriones en el tejido linfoide.

ESTABLECIMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA Y PERSISTENTE A pesar de la robusta respuesta inmunitaria que se pone en pie después de la infección primaria, el virus, con muy pocas excepciones, no es eliminado del cuerpo. Por el contrario, se desarrolla una infección crónica que persiste durante un promedio de 10 años antes de que el paciente manifieste la enfermedad clínicamente. Durante este período de latencia clínica, el número de células T CD4+ declina gradualmente, pero los hallazgos clínicos son escasos, si es que

hay alguno; no obstante, casi siempre es posible detectar replicación viral activa por una viremia plasmática mensurable y la demostración de replicación del virus en el tejido linfóide. El nivel de viremia en estado estacionario (que recibe el nombre de nivel basal vírico: *set point*) aproximadamente al año de la infección tiene importantes implicaciones pronósticas respecto a la progresión de la enfermedad por VIH; las personas con un nivel basal vírico bajo a lo s seis meses a un año de la infección progresan más lentamente al SIDA que aquéllas en las que este valor es muy elevado en ese momento (véase fig. 173-17, en Harrison PMI 16.^a).

ENFERMEDAD AVANZADA POR VIH En los pacientes no tratados o en aquellos casos en los que el tratamiento no ha controlado la replicación viral (véase más adelante), al cabo de determinado período de tiempo (a menudo años), el recuento de células T CD4+ caerá por debajo de un nivel crítico (aproximadamente $200/\mu\text{L}$) y los pacientes se vuelven sumamente vulnerables a las enfermedades oportunistas. Sin embargo, el control de la viremia plasmática por un tratamiento antirretrovírico eficaz, incluso en personas con recuentos extremadamente bajos de células T CD4+, ha incrementado la supervivencia de estos pacientes, a pesar del hecho de que sus recuentos de células T CD4+ pueden no elevarse de forma significativa como consecuencia del tratamiento.

Alteraciones inmunológicas en la enfermedad por VIH

En pacientes infectados por VIH se ha documentado una extensa variedad de alteraciones inmunológicas. Estas comprenden defectos cuantitativos y cualitativos de la función de los linfocitos, monocitos/macrófagos y células citolíticas naturales (NK), así como el desarrollo de fenómenos autoinmunitarios.

Respuesta inmunitaria a la infección por VIH

Poco después de la infección primaria, se desarrollan respuestas humorales y celulares al VIH (véase el resumen del cuadro 173-8, y fig. 173-21, en Harrison PMI 16.^a). Las respuestas humorales incluyen anticuerpos con actividad fijadora y neutralizante de VIH, así como anticuerpos que participan en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Las respuestas de la inmunidad celular incluyen la generación de linfocitos CD4+ y CD8+ específicos de VIH, así como células NK y mononucleares que median la ADCC. Los linfocitos T CD8+ pueden suprimir también la replicación de VIH de una forma no citolítica, no restringida por el complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Este efecto es mediado por factores solubles como las quimiocinas CC RANTES, MIP-1 α y MIP-1 β .

Diagnóstico de infección por VIH

El diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH depende de la demostración de anticuerpos anti-VIH y/o de la detección del VIH o de uno de sus componentes.

La prueba de cribado estándar de la infección por VIH es la detección de anticuerpos anti-VIH empleando un inmunoanálisis enzimático (EIA). Esta prueba es muy sensible ($> 99.5\%$) y bastante específica. La mayoría de los kits comerciales de EIA son capaces de detectar anticuerpos contra VIH1 y VIH-2. La inmunotransferencia western (*Western blot*) es la prueba de confirmación más empleada y detecta anticuerpos contra antígenos de VIH de pesos moleculares específicos. Los anticuerpos contra VIH comienzan a aparecer a las 2 semanas de la infección, y el período de tiempo entre la infección inicial y el desarrollo de anticuerpos detectables rara vez supera los 3 meses. El antígeno p24 de VIH se puede medir empleando un análisis de captura, un análisis de tipo EIA. Los niveles plasmáticos de antígeno p24 se elevan durante las primeras semanas después de la infección, antes de la aparición de anticuerpos anti-VIH. En la figura 91-1 se muestran unas directrices para el empleo de estas pruebas serológicas en el diagnóstico de la infección por VIH.

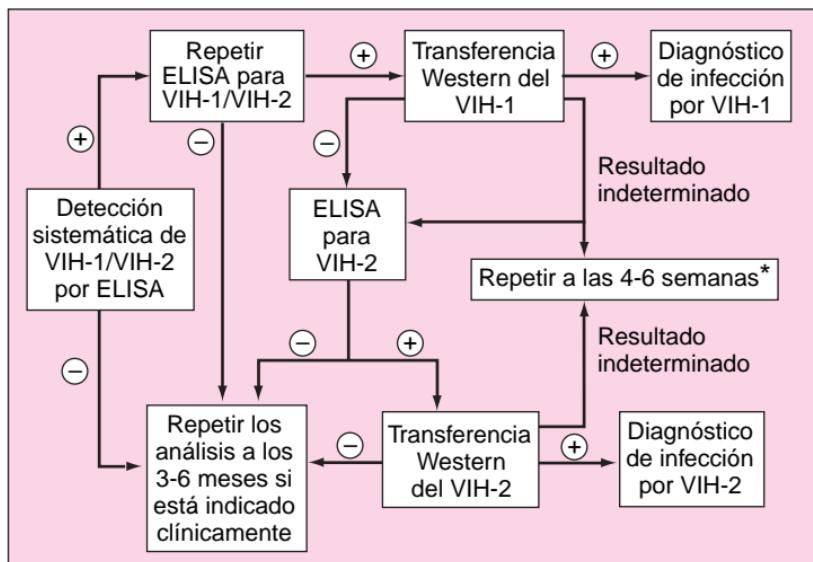


FIGURA 91-1 Algoritmo para el empleo de las pruebas serológicas en el diagnóstico de la infección por VIH-1 o VIH-2*. Si el resultado indeterminado de la prueba de transferencia Western se mantiene estable durante cuatro a seis semanas, es poco probable que exista una infección por el VIH. Sin embargo, la prueba debe repetirse dos veces con un intervalo de tres meses para excluir la infección por el VIH. Otra posibilidad es analizar el antígeno p24 del VIH-1 o el RNA del virus de la inmunodeficiencia humana.

El VIH se puede cultivar directamente a partir del tejido, de células de sangre periférica o el plasma, pero esto sólo se hace en un contexto de investigación. Se puede detectar el material genético del VIH empleando análisis de PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR), DNA ramificado (bDNA), o análisis de secuencia de ácido nucleico (NASBA). Estas pruebas resultan útiles en pacientes con un EIA positivo o indeterminado y un *Western blot* indeterminado, o en aquellos en los que las pruebas serológicas pueden ser poco fiables (p. ej., casos de hipogammaglobulinemia).

Monitorización analítica de los pacientes con infección por VIH

La medición del recuento de células T CD4+ y de los niveles plasmáticos de RNA de VIH son partes importantes de la evaluación sistemática y la monitorización de las personas con infección por VIH. El recuento de células T CD4+ es un indicador generalmente aceptado de la competencia inmunológica del paciente con infección por VIH, y existe una estrecha relación entre el recuento de células T CD4+ y las manifestaciones clínicas del SIDA (fig. 173-26, en Harrison PMI 16.^a). Los pacientes con recuentos de células T CD4+ <200/ μL tienen un alto riesgo de infección por *Pneumocystis carinii*, mientras que aquellos con recuentos menores de 50/ μL corren el riesgo de desarrollar enfermedad por CMV e infección por *Mycobacterium avium intracellulare*. Se debe realizar el recuento de células T CD4+ en el momento del diagnóstico y posteriormente cada 3-6 meses (con determinaciones más frecuentes en pacientes en los que la cifra disminuye). Según la mayoría de las guías de práctica clínica, un recuento de células T CD4+ < 350/ μL es una indicación de empezar el tratamiento antirretrovírico. Aunque el recuento de células T CD4+ proporciona información respecto la situación inmunitaria actual del paciente, el nivel de RNA de VIH predice qué va a suceder con el recuento de CD4+ en un futuro próximo, y por lo tanto el pronóstico clínico. En los pacientes no tratados las mediciones de los niveles plasmáticos de RNA de VIH deben realizarse en el momento del diagnóstico de

la infección y cada 3-4 meses después. La medida del RNA plasmático de VIH también resulta útil para tomar decisiones terapéuticas respecto al tratamiento antirretrovírico (véase más adelante). Después del inicio del tratamiento o de cualquier cambio en el mismo, estos niveles deben controlarse aproximadamente cada 4 semanas hasta determinar la eficacia de la pauta terapéutica por el desarrollo de un nuevo nivel de estado estacionario del RNA de VIH. Durante el tratamiento se deben vigilar los niveles de RNA de VIH cada 3-4 meses para juzgar si se mantiene la eficacia del tratamiento.

Las sensibilidades de uno o muchos virus de un individuo a los distintos antirretrovíricos pueden estudiarse por análisis genotípicos o fenotípicos. Estas pruebas son adecuadas para identificar los antirretrovíricos que un determinado paciente ha recibido en el pasado. En manos expertas, el empleo de los estudios de resistencia facilita la capacidad de lograr descensos alrededor de 0.5 log en la carga viral a corto plazo, cuando se compara con los cambios realizados basándose simplemente en los antecedentes farmacológicos. Sigue siendo objeto de investigación el valor clínico del estudio de resistencias en la selección inicial del protocolo terapéutico.

Manifestaciones clínicas de la infección por VIH

Una descripción completa escapa al ámbito de este capítulo. A continuación se resumen las características clínicas más importantes en las diversas fases de la infección por VIH (véase también cap. 173, Harrison PMI 16.^a).

SÍNDROME AGUDO (RETROVIRAL) POR VIH Aproximadamente el 50 al 70 % de las personas infectadas experimentan un síndrome agudo después de la primoinfección. El síndrome agudo aparece 3 a 6 semanas después de la infección. Se caracteriza por fiebres, faringitis, artralgias, mialgias, linfadenopatía, erupción maculopapular, ulceración mucocutánea, náuseas, vómitos, diarrea y meningitis aséptica; dura 1 a 2 semanas y se resuelve espontáneamente cuando se desarrolla respuesta inmunitaria al VIH. A continuación la mayoría de los pacientes entran en una fase de latencia clínica, aunque de forma ocasional un paciente experimentará un deterioro inmunológico y clínico progresivo.

INFECCIÓN ASINTOMÁTICA El tiempo que transcurre entre la infección y el desarrollo de la enfermedad varía mucho, se calcula que el promedio es de 10 años. Durante este período asintomático, la enfermedad por VIH con replicación viral activa suele progresar, y el recuento de células T CD4+ desciende. La velocidad de progresión de la enfermedad guarda correlación directa con los niveles plasmáticos de RNA de VIH, los pacientes con altos niveles de RNA de VIH progresan más rápidamente a la fase sintomática que los que muestran niveles bajos.

ENFERMEDAD SINTOMÁTICA En cualquier momento de la evolución de la infección por VIH pueden desarrollarse síntomas de enfermedad por VIH. En general, el espectro clínico varía a medida que declina el recuento de células T CD4+. Las complicaciones más graves y que ponen la vida en peligro ocurren en los pacientes con un recuento de células T CD4+ < 200/ μ L. Alrededor del 60 % de las muertes de los pacientes con SIDA son el resultado directo de infecciones diferentes del VIH, y la lista está encabezada por infecciones bacterianas. En conjunto, el espectro clínico de la enfermedad por VIH varía de forma constante a medida que la supervivencia de los pacientes se prolonga y se desarrollan nuevos y mejores enfoques de tratamiento y profilaxis de las infecciones oportunistas. El elemento clave para el tratamiento de las complicaciones sintomáticas de la enfermedad por VIH, primarias o secundarias, es lograr un buen control de la replicación del VIH a través de la utilización de la terapia antirretrovírica combinada e instaurar la profilaxis primaria y secundaria que esté indicada. A continuación se resume los principales síndromes clínicos que se observan en la fase sintomática de la infección por VIH.

• **Linfadenopatía generalizada persistente:** Adenopatía palpable en dos o más localizaciones extrainguinales que persiste durante > de 3 meses sin otra explicación que la infección por VIH. Muchos pacientes pasan a experimentar progresión de la enfermedad.

• **Síntomas generales:** fiebre que persiste >1 mes, pérdida involuntaria de peso >10 % respecto al inicial, diarrea durante >1 mes sin causa explicable.

• **Afectación neurológica:** la más frecuente es la encefalopatía por VIH (complejo de la demencia del SIDA); otras complicaciones neurológicas comprenden infecciones oportunistas, linfoma primario del SNC, sarcoma de Kaposi, meninitis aséptica, mielopatía, neuropatía periférica y miopatía.

• **Infecciones secundarias:** la infección oportuna más frecuente es la neumonía por *P. carinii*, que aparece en ~80 % de los individuos en el transcurso de su enfermedad. Otros patógenos frecuentes comprenden CMV (coriorretinitis, colitis, neumonitis, suprarrenalitis), *Candida albicans* (muguet bucal, esofagitis), *M. avium intracellulare* (infección localizada o diseminada), *M. tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans* (meningitis, enfermedad diseminada), *Toxoplasma gondii* (encefalitis, masa intracerebral), virus del herpes simple (lesiones mucocutáneas graves, esofagitis), diarrea por *Cryptosporidium* spp. o *Isospora belli*, patógenos bacterianos (sobre todo en casos pediátricos).

• **Neoplasias secundarias:** sarcoma de Kaposi (cutáneo y visceral, de evolución más rápida que en los pacientes no infectados por VIH), neoplasias linfoides (especialmente linfomas de células B del cerebro, médula ósea, tubo digestivo).

• **Otras enfermedades:** en los pacientes infectados por VIH se pueden ver diversos síndromes específicos de órgano, bien como manifestación primaria de la infección por VIH o como complicación del tratamiento.



TRATAMIENTO (véase cap. 173, Harrison PMI 16.^a)

Los principios generales del tratamiento comprenden orientación, apoyo psicosocial y detección de infecciones, y requieren un conocimiento exhaustivo de los procesos patológicos que acompañan la infección por VIH.

Tratamiento antirretrovírico (véase cuadro 91-1)

La clave del tratamiento médico de la infección por VIH es la terapia antirretrovírica combinada, o HAART. La supresión de la replicación el VIH es un componente importante para prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes con infección por VIH. Sin embargo, no disponemos de respuesta definitiva a varios interrogantes relacionados con el tratamiento de la enfermedad por VIH. Entre ellos se encuentran cuestiones sobre el momento de empezar la terapia antirretrovírica, cuál es la mejor pauta de HAART, cuándo se debe modificar, y qué fármacos se deben modificar cuando se realiza un cambio. En el cuadro 91-1 figuran los fármacos a actualmente aprobados para tratamiento de la infección por VIH. Esto se reparte en tres grupos principales: los inhibidores de la enzima transcriptasa inversa del virus, los inhibidores de la proteasa viral y los que inhiben la fusión (penetración del virus). Existen numerosas interacciones entre fármacos que es necesario tener en cuenta al emplear estos medicamentos (véase cuadro 173-2 1, en Harrison PMI 16.^a). Uno de los problemas principales del uso generalizado de las pautas de HAART ha sido un síndrome de hiperlipidemia y redistribución de la grasa que a menudo recibe el nombre de *síndrome de lipodistrofia* (cap. 173, Harrison PMI 16.^a).

Análogos de nucleósidos Solamente deben emplearse combinados con otros antirretrovíricos. La única excepción es la utilización de zidovudina en monoterapia para prevenir la transmisión materno-filial del VIH cuando la madre no requiere tratamiento antirretrovírico basándose en el estadio de su en-

Cuadro 91-1**Fármacos antirretrovíricos empleados en el tratamiento de la infección por VIH^a**

Fármaco	Indicación	Dosis en combinación	Datos a favor	Toxicidad
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA				
Zidovudina (AZT, azidotimidina, Retrovir, 3'-azido-3'- desoxitimidina)	Tratamiento de la infección por el VIH en combinación con otros agentes antirretrovíricos	200 mg/8 h o 300 mg/12 h	19 contra una defunción en el estudio original con placebo de 281 pacientes con SIDA o ARC. Disminución del progreso hasta SIDA en los pacientes con recuentos T CD4+ <500 μ L, n = 2051 En mujeres embarazadas con recuentos T CD4+ \geq 200/ μ L, la administración de AZT PO las semanas 14 a 34 de la gestación más fármaco IV durante el trabajo de parto y el parto, más AZT PO al lactante durante 6 semanas disminuyeron la transmisión del VIH en 67.5 % (desde 25.5 hasta 8.3 %), n = 363	Anemia, granulocitopenia, miopatía, acidosis láctica, hepatomegalia con estomatitis, cefalea, náuseas

(continúa)

Cuadro 91-1 (Continuación)

Fármacos antirretrovíricos empleados en el tratamiento de la infección por VIH^a

Fármaco	Indicación	Dosis en combinación	Datos a favor	Toxicidad
Didanosina (Videx, Videx EC, ddl, didesoxiinosina, 2'3'-didesoxiinosina)	Para el tratamiento de la infección por el VIH en combinación con otros agentes antirretrovíricos	Amortiguado: se necesitan dos tabletas para lograr la amortiguación adecuada del ácido estomacal; debe administrarse en ayunas ≥ 60 kg: 200 mg dos veces al día <60 kg: 125 mg dos veces al día Cubierta entérica: ≥ 60 kg: 400 mg/día <60 kg: 250 mg/día	Clínicamente superior a la AZT como monoterapia en 91.3 pacientes con tratamiento previo con AZT. Clínicamente superior a la AZT + ddC en 1067 pacientes nuevos para la AZT con recuentos de células T CD4+ de 200 a 500/ μ L	Pancreatitis, neuropatía periférica, anormalidades de las pruebas de la función hepática, acidosis láctica, hepatomegalia con esteatosis
Zalcitabina (ddC, HIVID, 2',3'-didesoxicitidina)	En combinación con otros agentes antirretrovíricos para el tratamiento de la infección por el VIH	0.75 mg/8 h	Clínicamente inferior a la monoterapia con AZT como tratamiento inicial. Tan buena como la ddl en pacientes con enfermedad avanzada intolerantes a la AZT. En combinación con AZT fue clínicamente superior a ésta sola en pacientes con SIDA o recuento de células T CD4+ <350/ μ L	Neuropatía periférica, pancreatitis, acidosis láctica, hepatomegalia con esteatosis, úlceras en la boca

Estavudina (d4T, Zerit, 2'3'-didesmidro-3'-didesoxitimidina)	<p>Tratamiento de los pacientes infectados por el VIH en combinación con otros agentes antirretrovíricos</p> <p>$\geq 60 \text{ kg}$: 40 mg/12 h $<60 \text{ kg}$: 30 mg/12 h</p>	Superior a la AZT con respecto a los cambios en los recuentos de células T CD4+ en 359 pacientes que habían recibido AZT durante ≥ 24 semanas.	Después de 12 semanas de distribución al azar, el recuento de células T CD4+ se había reducido en los testigos tratados con AZT en una media de 22/ μL , en tanto que en los tratados con estavudina había aumentado en una media igual
Lamivudina (Epivir, 2'3'-didesoxi-3'-tiacitidina, 3TC)	<p>En combinación con otros agentes antirretrovíricos para el tratamiento de la infección por el VIH</p>	150 mg/12 h 300 mg/día	Superior a la AZT sola en cuanto a los cambios en los recuentos CD4 en 495 pacientes que no habían recibido zidovudina antes y en 477 pacientes que sí la habían recibido. Los recuentos basales de células T CD4+ en los casos del grupo de zidovudina se encontraban a nivel basal a las 24 semanas, en tanto que en el grupo tratado con zidovudina más lamivudina estaban 10 a 50 células/ μL por arriba de la cifra basal. Disminución del 54% en el progreso hasta SIDA y muerte en comparación con la AZT nada más

(continúa)

Cuadro 91-1 (Continuación)

Fármacos antirretrovíricos empleados en el tratamiento de la infección por VIH^a

Fármaco	Indicación	Dosis en combinación	Datos a favor	Toxicidad
Emtricitabina (FTC, Emtriva)	En combinación con otros agentes antirretrovíricos para el tratamiento de la infección por VIH	200 mg/día	Equivalente a la d4T en combinación con ddI y efavirenz en 571 pacientes tratados por primera vez. Semejante a la 3TC en combinación con 2DV o d4T + NNRTI o PI en 440 pacientes que evolucionaron bien durante por lo menos 12 semanas bajo un régimen de 3TC	Reacción de hipersensibilidad (puede ser letal), fiebre, erupción, náuseas, vómitos, malesar o fatiga, pérdida de apetito
Abacavir (Ziagen)	Para el tratamiento de la infección por el VIH en combinación con otros agentes antirretrovíricos	300 mg dos veces al día	Abacavir + AZT + 3TC equivalen a indinavir + AZT + 3TC con respecto a la supresión de la carga vírica (casi 60 % en cada grupo con <400 copias de RNA del VIH/mL de plasma) y aumento del recuento de células CD4 (alrededor de 100/ μ L en cada grupo) a las 24 semanas	

Tenofovir (Viread)	Para emplearse en combinación con otros agentes antirretrovíricos cuando está indicado el tratamiento	300 mg/día	Reducción de casi 0.6 log en las concentraciones de RNA del VIH-1 cuando se añadió al régimen terapéutico de fondo de pacientes previamente tratados	Potencial de toxicidad renal
Delavirdina (Rescriptor)	Para emplearse en combinación con los agentes antirretrovíricos apropiados cuando se justifica el tratamiento	400 mg tres veces al día	Delavirdina + AZT superiores a la AZT nada más con respecto a la supresión de la carga vírica a las 52 semanas	Erupción cutánea, anomalidades en las pruebas de la función hepática
Nevirapina (Viramune)	En combinación con otros agentes antirretrovíricos para el tratamiento de la infección por VIH progresiva	200 mg/día durante 14 días, luego 200 mg dos veces al día	Incrementos en los recuentos de células T CD4+ y disminución del RNA del VIH cuando se administra en combinación con nucleósidos	Erupción cutánea, hepatotoxicidad

(continúa)

Cuadro 91-1 (Continuación)

Fármacos antirretrovíricos empleados en el tratamiento de la infección por VIH^a

Fármaco	Indicación	Dosis en combinación	Datos a favor	Toxicidad
Efavirenz (Sustiva)	Para el tratamiento de la infección por el VIH en combinación con otros agentes antirretrovíricos	600 mg/h	Efavirenz + AZT + 3TC equivalentes a indinavir + AZT + 3TC con respecto a la supresión de la carga vírica (un porcentaje más elevado de pacientes del grupo de efavirenz bajaron su carga vírica a <50 copias/mL; sin embargo, la tasa de interrupción en los del grupo de indinavir fue inesperadamente alta, lo que explica la mayor parte de los «fracasos» del tratamiento) y aumento de las células CD4 (casi 140/ μ L en cada grupo) a las 24 semanas	Eruzión, disforia, elevación de los resultados de las pruebas de la función hepática, somnolencia, ensoñaciones anómalas, depresión

INHIBIDORES DE LA PROTEASA

Saquinavir, mesilato de (Invirase, cápsulas de gel blando)	Para emplearse en combinación con los agentes antirretrovíricos apropiados cuando se justifica el tratamiento (Fortovase, cápsulas de gel blando)	600 mg/8 h	Aumentos en los recuentos de células T CD4+, reducción del RNA del VTH más pronunciada en el tratamiento combinado con ddC, reducción del 50 % en el primer suceso que define el SIDA o la muerte en combinación con ddC al compararlo con cada agente por sí solo Reducción en la tasa de mortalidad y los sucesos que definen al SIDA en los pacientes que han recibido la presentación de gel duro en combinación con ddC	Diarrea, náuseas, cefaleas, hiperglucemía, redistribución de la grasa, anomalidades de los lípidos
Ritonavir (Norvir)	Para emplearse en combinación con los agentes antirretrovíricos apropiados cuando se justifica el tratamiento	600 mg dos veces al día	Reducción en la incidencia acumulativa del progreso clínico o la muerte desde el 34 hasta el 17 % en los pacientes con recuentos de células T CD4+ <100/ μ L tratados durante una mediana de 6 meses	Náuseas, dolor abdominal, hiperglucemía, redistribución de la grasa, anomalidades de los lípidos, puede alterar las concentraciones de otros muchos fármacos, incluso el saquinavir

(continúa)

Cuadro 91-1 (Continuación)

Fármacos antirretrovíricos empleados en el tratamiento de la infección por VIH^a

Fármaco	Indicación	Dosis en combinación	Datos a favor	Toxicidad
Indinavir, sulfato de (Crixivan)	Para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con los agentes antirretrovíricos apropiados cuando se justifica administrarlo	800 mg/8 h	Aumento del recuento de células T CD4+ en 100/ μ L y disminución de 2 log en las concentraciones de RNA del VIH cuando se administra con zidovudina y lamivudina. Reducción del 50 % del riesgo de progresión a SIDA o muerte, cuando se administra zidovudina y lamivudina en comparación con zidovudina y lamivudina nada más	Nefrolitisas, hiperbilirrubinemia indirecta, hiperglucemía, redistribución de la grasa, anomalidades de los lípidos
Nelfinavir, mesilato de (Viracept)	Para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con los agentes antirretrovíricos apropiados cuando se justifica administrarlo	750 mg tres veces al día o 1250 mg dos veces al día	Disminución de 2.0 log en el RNA del VIH cuando se administra en combinación con estavudina	Diarrea, evacuaciones sueltas, hiperglucemía, redistribución de la grasa, anomalidades de los lípidos

**Amprenavir
(Agenerase)**

En combinación con otros agentes antirretrovíricos para el tratamiento de la infección por el VIH

1200 mg dos veces al día o 600 mg dos veces al día + ritonavir, 100 mg dos veces al día, o bien 1200 mg/día + ritonavir, 200 mg/día 1400 mg dos veces al día, o 700 mg dos veces al día + ritonavir, 100 mg dos veces al día

**Fosamprenavir
(Lexiva)**

En combinación con otros agentes antirretrovíricos para el tratamiento de la infección por el VIH

1200 mg dos veces al día o 600 mg dos veces al día + ritonavir, 100 mg dos veces al día, o bien 1200 mg/día + ritonavir, 200 mg/día 1400 mg dos veces al día, o 700 mg dos veces al día + ritonavir, 100 mg dos veces al día

Náuseas, vómitos, diarrea, erupción, parestesias orales, elevación de los resultados de las pruebas de la función hepática, hiperglucemía, redistribución de la grasa, anomalidades de los lípidos

En el tratamiento de los pacientes nuevos, amprenavir + AZT + 3TC fueron superiores en cuanto a la supresión de la carga vírica (53 contra 11 % con <400 copias del RNA del VIH/mL de plasma a las 24 semanas). Las reacciones de las células T CD4+ fueron semejantes entre los grupos de tratamiento. En los pacientes tratados de antemano, amprenavir + NRTI tuvieron resultados semejantes a los logrados con indinavir + NRTI en cuanto a la supresión de la carga vírica (43 contra 53 % con <400 copias del RNA del VIH/mL de plasma a las 24 semanas). Reacciones de células T CD4+ superiores en el grupo de indinavir + NRTI

(continúa)

Cuadro 91-1 (Continuación)

Fármacos antirretrovíricos empleados en el tratamiento de la infección por VIH^a

Fármaco	Indicación	Dosis en combinación	Datos a favor	Toxicidad
Lopinavir/ritonavir (Kaletra)	Para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con 2 agentes antirretrovíricos	400 mg/100 mg dos veces al día	En el tratamiento de los pacientes nuevos, lopinavir con ritonavir + d4T + 3TC fueron superiores a nelfinavir + d4T + 3TC con respecto a la supresión de la carga vírica (79 contra 64 % con <400 copias/mL de RNA del VIH a las 40 semanas). Aumentos de las células T CD4+ semejantes en ambos grupos	Diarrea, hiperglucemia, redistribución de la grasa, anomalidades de los lípidos
Atazanavir (Reyataz)	Para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con agentes antirretrovíricos	400 mg/día o 300 mg/día + ritonavir, 100 mg/día cuando se administra efavirenz	Comparable al efavirenz cuando se administra en combinación con AZT + 3TC en un estudio de 810 pacientes nuevos. Comparable al nelfinavir cuando se administró en combinación con d4T + 3TC en un estudio de 467 pacientes nuevos para el tratamiento	Hiperbilirrubinemia, prolongación del intervalo PR del electrocardiograma, náuseas, vómitos, hiperglucemia, distribución inadequada de la grasa

INHIBIDOR DE LA FUSIÓN

Enfuvirtida (Fuzeon)	En combinación con otros agentes en pacientes que han recibido tratamiento previo con pruebas de replicación del VIH-1 a pesar del tratamiento antirretrovírico sostenido	90 mg SC dos veces al día	En el tratamiento de pacientes que han recibido fármacos con anterioridad, superior al placebo cuando se añadió a un nuevo fondo optimizado (37 contra 16 % con <400 copias/mL de RNA del VIH a las 24 semanas; +71 contra +35 células T CD+4 a las 24 semanas)	Reacciones en el sitio de inyección, reacciones de hipersensibilidad, aumento de las tasas de neumonía bacteriana
----------------------	---	---------------------------	---	---

^a Todos los fármacos que figuran en este cuadro están autorizados.

Nota: ARC, complejo relacionado con el SIDA; NNRTI, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.

fermedad (véase cap. 173, Harrison PMI 16.^a). La utilización más frecuente es junto con otros análogos de nucleósidos, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa, o un inhibidor de proteasa (véase más adelante).

Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa Estos agentes interfieren en el funcionamiento de la transcriptasa inversa de VIH-1 fijándose a regiones externas al sitio activo y provocando cambios de la conformación enzimática que inactivan el enzima. Se trata de sustancias muy potentes; sin embargo, cuando se utilizan en monoterapia, induce rápidamente la aparición de mutantes resistentes al fármaco. En la actualidad se dispone de tres miembros de este grupo para su empleo clínico: *nevirapina*, *delavirdina* y *efavirenz*. Estos fármacos están aprobados para su empleo en combinación con otros antirretrovíricos.

Inhibidores de la proteasa Se trata de inhibidores potentes y selectivos de la proteasa enzimática de VIH-1 que son activos a concentración nanomolar. Desgraciadamente, lo mismo que sucede con los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, esta potencia va acompañada de la rápida aparición de aislamientos resistentes cuando se utilizan en monoterapia. Por lo tanto, sólo se deben emplear inhibidores de proteasa combinados con otras sustancias antirretrovíricas.

Inhibidores de la fusión Es la clase más novedosa de fármacos antirretrovíricos. Actúan interfiriendo en la unión del VIH con su receptor o coreceptor o en el proceso de fusión. En la actualidad están siendo sometidas a ensayos clínicos diversas moléculas pequeñas que se fijan a los coreceptores de VIH. La *enfuvirtida* es el primer fármaco aprobado de esta clase.

Elección de la estrategia de tratamiento antirretroviral

Dado el elevado número de antirretrovíricos disponibles, unido a la relativa escasez de estudios con criterios de valoración clínicos, el asunto del tratamiento antirretrovírico uno de los más controvertidos en el manejo de los pacientes con infección por VIH.

Los principios del tratamiento de infección por VIH han sido articulados por un comité patrocinado por el *Department of Health and Human Services* estadounidense (cuadro 91-2). Las decisiones terapéuticas deben tener en cuenta el hecho de que se trata de una infección crónica y que probablemente no es posible la erradicación completa de infección por VIH con los protocolos de HAART disponibles en la actualidad. Por lo tanto, puede no ser prudente el tratamiento inmediato la infección por VIH en el momento del diagnóstico, y las decisiones terapéuticas deben sospechar riesgos y beneficios. En la actualidad una conducta razonable es iniciar el tratamiento antirretrovírico en cualquier paciente con síndrome agudo por VIH; en pacientes con enfermedad sintomática; en pacientes con infección asintomática y recuentos de CD4+ < 350/ μ L o con más de 50000 copias de RNA de VIH/mL. Además, se puede desear administrar un ciclo de tratamiento de cuatro semanas en personas no infectadas inmediatamente después de una exposición de alto riesgo VIH (véase más adelante).

Cuando se toma la decisión de iniciar el tratamiento, el médico debe decidir qué fármacos emplear en la pauta inicial. En la actualidad se emplean dos opciones de tratamiento inicial: dos análogos de nucleósidos (uno de los cuales suele ser lamivudina) combinados con un inhibidor de proteasa; otros análogos de nucleósidos y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa. En la actualidad no se dispone de datos claros en los que basarse para diferenciar entre estos dos enfoques. Después del inicio del tratamiento debe esperarse una reducción de 1-log (10 veces) del RNA de VIH plasmático en 1-2 meses, y finalmente un descenso del RNA de VIH a < 50 copias/mL. Debería producirse también una elevación del recuento de células T CD4+ de 100-150/ μ L. Muchos médicos tienen la sensación de que, si no se logra este

Cuadro 91-2**Principios del tratamiento de la infección por VIH**

1. La replicación continua del VIH lesiona el sistema inmunitario y conduce a la progresión a SIDA.
2. Los niveles plasmáticos de RNA de VIH indican la magnitud de la replicación y la velocidad de destrucción de las células T CD4+. Los recuentos de células T CD4+ son una medida del nivel actual de inmunocompetencia.
3. La velocidad de progresión de la enfermedad es diferente según los individuos, y las decisiones respecto al tratamiento se deben individualizar en función de los niveles de RNA de VIH y los recuentos de células T CD4+.
4. Un objetivo del tratamiento es la supresión máxima de la replicación viral; cuanto mayor es la supresión menos probable es la aparición de cuasi-especies resistentes.
5. Las estrategias terapéuticas más eficaces comportan el inicio simultáneo de combinaciones de fármacos eficaces contra el VIH con los que el paciente no ha sido tratado previamente y que no posean resistencia cruzada con fármacos que ya ha recibido el enfermo.
6. Los antirretrovíricos que se emplean en las pautas combinadas deben administrarse siguiendo un horario y una dosificación óptimas.
7. El número de fármacos disponible es limitado. Cualquier decisión sobre tratamiento antirretrovírico tiene consecuencias sobre las opciones futuras del paciente.
8. Las mujeres deben recibir un tratamiento antirretrovírico óptimo con independencia de si están embarazadas o no.
9. En los niños y en los adultos son válidos los mismos principios. El tratamiento de los niños infectados por VIH plantea consideraciones farmacológicas, virológicas e inmunológicas peculiares.
10. El cumplimiento terapéutico es una parte importante para asegurar el efecto máximo de cualquier protocolo terapéutico. Cuando más sencilla sea la pauta, más fácil resultará al paciente cumplirla.

Fuente: Modificado de *Principles of Therapy of HIV Infection*, USPHS y la Henry J. Kaiser Family Foundation.

objetivo, es una indicación de cambiar de tratamiento. Otras razones de cambiar el tratamiento se enumeran en el cuadro 91-3. Cuando se modifica el tratamiento por un fracaso, es importante tratar de ofrecer un protocolo con dos fármacos nuevos por lo menos. Si el cambio se realiza por toxicidad farmacológica, es razonable la simple sustitución de uno de los medicamentos.

Tratamiento de las infecciones y neoplasias secundarias

Es específico de cada infección y neoplasia (véase cap. 173, en Harrison PMI 16.^a).

Profilaxis contra las infecciones secundarias (cuadro 173-11, en Harrison PMI 16.^a) Está claramente indicada la profilaxis primaria contra la neumonía por *P. carinii* (especialmente cuando el recuento de células T CD4+ cae <200 células/ μ L), infecciones por complejo de *M. avium*, e infecciones por *M. tuberculosis* en pacientes con un PPD positivo o anergia si tienen alto riesgo de TB. Generalmente se recomienda la vacunación contra la gripe y con vacunas de polisacárido neumocócico en todos los pacientes con recuentos de células T CD4+ >200/ μ L (véase cuadro 173-11, en Harrison PMI 16.^a). Está indicada la profilaxis secundaria, si se dispone de ella, prácticamente contra todas las infecciones experimentadas por los pacientes con VIH.

Cuadro 91-3**Indicaciones de modificar el tratamiento antirretrovírico en pacientes con infección por VIH^a**

Caída de menos de un logaritmo en la ARN de VIH plasmático a las 4 semanas de iniciar el tratamiento

Un aumento reproducible y significativo (que se define como de tres veces o más) desde el nadir de ARN de VIH plasmático, no atribuible a infección intercurrente, vacunación o a la metodología de la prueba

Descenso persistente de los recuentos de células T CD4+

Deterioro clínico

Efectos secundarios

^a En general la modificación debería implicar iniciar al menos 2fármacos considerados eficaces en un determinado paciente. La excepción es cuando se realiza el cambiopara manejar la toxicidad medicamentosa, en cuyo caso es razonable cambiar un solo medicamento.

Fuente: *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents*.

VIH y el personal sanitario

Existe un riesgo pequeño pero definido de que el personal sanitario contraiga la infección por VIH a través de exposición a pinchazos, grandes exposiciones en superficies mucosas, o exposiciones de heridas abiertas a secreciones o hemoderivados infectados por VIH. El riesgo de transmisión después del pinchazo con un objeto contaminado con sangre de una persona con infección documentada por VIH es de ~0.3 %, en comparación con un riesgo del 20-30 % de infección por hepatitis B tras un incidente similar. Sigue siendo discutido el papel de los antirretrovíricos en la profilaxis postexposición. Sin embargo, un grupo de trabajo del Public Health Service estadounidense ha recomendado que se administre quimioprofilaxis lo antes posible después de la exposiciónocupacional. Aunque la pauta precisa sigue siendo objeto de controversia, las directrices de este organismo recomiendan: 1) una combinación de dos análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa administrados durante 4 semanas en exposiciones habituales, o 2) una combinación de dos análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa más un tercer fármaco durante 4 semanas en exposiciones de alto riesgo o por lo demás complicadas. La mayoría de los clínicos administran esta última pauta en todos los casos en los que se toma la decisión de tratar. Con independencia del protocolo empleado, eltratamiento debe iniciarse lo antes posible después de la exposición.

La mejor estrategia es prevenir la exposición y comprende emplear las precauciones universales y una manipulación adecuada de las agujas y otros objetos potencialmente contaminados.

Otro riesgo potencial para todo el personal sanitario, incluido el que trata pacientes con infección por VIH, es la transmisión de la TB. Todos los trabajadores deben conocer su situación de PPD, que debe revisarse anualmente.

Vacunas

En la actualidad se investiga activamente en el desarrollo de una vacuna segura y eficaz contra el VIH. Están en marcha estos trabajos en animales, y han comenzado los ensayos clínicos de vacunas candidatas en seres humanos.

Prevención

La educación, la orientación y la modificación de conducta siguen siendo la clave de los esfuerzos de prevención del VIH. Aunque la abstinencia es una forma absoluta de prevenir la transmisión sexual, otras estrategias comprenden las prácticas de «sexo seguro» como el empleo de condones junto con el espermicida nonoxinol-9. Es crucial que los adictos a drogas eviten compartir jeringas. Si es

posible, las madres VIH-positivas deben evitar la lactancia materna, puesto que el virus se puede transmitir a los lactantes por esta vía.

Para más detalles, véase Fauci AS, Lane HC: Enfermedad por el virus de inmunodeficiencia humana: SIDA y trastornos relacionados, cap. 173, en Harrison PMI 16.^a.

92

INFECCIONES HOSPITALARIAS

Las infecciones hospitalarias (nosocomiales) se definen como aquellas que no están presentes o incubándose en el momento del ingreso en el hospital. Se calcula que afectan a más de 2 millones de pacientes, cuestan 4500 millones de dólares y contribuyen a 88 000 muertes anuales en los hospitales de Estados Unidos. En los últimos años, las infecciones hospitalarias se han vuelto aún más problemáticas debido al aumento del número de pacientes inmunodeprimidos, al aumento de la resistencia a los antibióticos de las bacterias patógenas, a los mayores índices de sobreinfección por hongos y virus, y al incremento de la cifra de procedimientos cruentos y dispositivos invasores.

Prevención de las infecciones hospitalarias

Los programas de control de la infección hospitalaria emplean diversos mecanismos para prevenir las infecciones nosocomiales.

- Vigilancia: revisión de los resultados de laboratorio de microbiología, inspecciones de las plantas de hospitalización, y el empleo de otros mecanismos para realizar un seguimiento de las infecciones adquiridas después del ingreso en el hospital. El objetivo fundamental de los programas de control de la infección hospitalaria son las infecciones relacionadas con la mayor morbilidad (p. ej., una neumonía nosocomial), o que causan costes más elevados (p. ej., infecciones de la herida de cirugía cardíaca), son más difíciles de tratar (p. ej., infecciones resistentes a antibióticos), causan problemas epidémicos recurrentes (p. ej., diarrea relacionada con *Clostridium difficile*), o son evitables (p. ej., infecciones del acceso vascular).
- Medidas de prevención y control: la higiene de las manos es la medida aislada más importante para evitar la infección cruzada. Otras medidas comprenden la identificación y erradicación de los reservorios de infección y minimizar el empleo de procedimientos invasores y catéteres.
- Técnicas de aislamiento para limitar la propagación de la infección.

1. Se emplean precauciones estándar para todos los pacientes cuando existe el potencial de contacto con sangre, líquidos corporales, piel no intacta y mucosas. La higiene de las manos y el empleo de guantes son componentes centrales de las precauciones estándar; en determinados casos se utilizan también mascarillas, protección ocular y batas.
2. Directrices basadas en la transmisión: para prevenir la transmisión de la infección de pacientes infectados se emplean el aislamiento respiratorio, precauciones sobre gotitas, y aislamiento de contacto. En enfermedades como la varicela, con diferentes mecanismos de transmisión, pueden combinarse

distintas medidas de precaución. Debido a que las bacterias resistentes a los antibióticos pueden estar presentes en la piel intacta de pacientes infectados, cualquier contacto con pacientes enfermos capaces de albergar esas bacterias debe suponer la higiene de las manos y el empleo de guantes. También se utilizan con frecuencia batas, aunque no está tan clara su importancia en la prevención de la infección cruzada.

Infecciones nosocomiales y relacionadas con dispositivos

Infecciones del tracto urinario (UTI) Hasta el 40-45 % de las infecciones nosocomiales son UTI. La mayoría de las UTI nosocomiales se asocian con antecedentes de manipulación instrumental o sondaje vesical. Existe un riesgo del 3-10 % de infección por cada día que una sonda se mantiene en suposición. Los pacientes se infectan por bacterias que ascienden de la zona periretral o a través de contaminación intraluminal de la sonda. Se debe evaluar al paciente buscando síntomas de infección de vías altas, como dolor en el flanco, fiebre y leucocitosis. Los síntomas de vías bajas, como la disuria, son poco fiables como marcadores de la infección en pacientes sondados: si se sospecha de infección, se debe sustituir la sonda y obtener para cultivo una muestra fresca de orina; los cultivos repetidos deben confirmar la persistencia de la infección en el momento de iniciar el tratamiento. También se debe estudiar el sedimento urinario buscando evidencia de infección (p. ej., piuria). Solamente se deben colocar sondas (empleando técnica aséptica), cuando son fundamentales, se deberá manipular lo menos posible, y han de retirarse lo antes posible. En los varones, las sondas de condón —salvo que se realice un mantenimiento cuidadoso— llevan aparejado el mismo grado de infección que las sondas internas.

Neumonía Representa el 15-20 % de las infecciones nosocomiales, y prolonga la duración y el costo de la hospitalización. Los pacientes aspiran flora endógena o adquirida en el hospital. Los factores de riesgo comprenden sucesos que aumentan la colonización por patógenos potenciales, como el antecedente de empleo de antibióticos, la contaminación del respirador, o el aumento del pH gástrico; los sucesos que aumentan el riesgo de aspiración, como la intubación, el bajo nivel de conciencia, o la presencia de sondas nasogástricas o endotraqueales; y los procesos que comprometen los mecanismos de defensa del huésped en el pulmón, como es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El diagnóstico debe basarse en criterios clínicos como la fiebre, leucocitosis, secreciones purulentas, o infiltrados pulmonares nuevos o cambiantes en la radiografía de tórax. Se debe buscar la etiología estudiando muestras de las vías respiratorias bajas protegidas de la contaminación de las vías altas; cultivos cuantitativos que poseen sensibilidades diagnósticas del orden del 80 %. En los pacientes febriles con sondas nasogástricas se deben descartar también la sinusitis y la otitis media. Los microorganismos, sobre todo en pacientes de cuidados intensivos, comprenden *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* en la fase temprana de la hospitalización, y *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* y otros bacilos gramnegativos en fases posteriores de la estancia hospitalaria. Los esfuerzos de preventión deben centrarse en el empleo mínimo de las posturas en decúbito supino favorecedoras de la aspiración y el cuidado aséptico meticuloso de los respiradores.

Infecciones de la herida quirúrgica Suponen el 20-30 % las infecciones nosocomiales, prolongan la duración y el coste de la hospitalización. Estas infecciones tienen un período medio de incubación de 5-7 días y a menudo se hacen evidentes después de que el paciente ha abandonado el hospital; por lo tanto, resulta difícil evaluar su verdadera incidencia. Factores de riesgo frecuentes comprenden carencias en la técnica del cirujano, procesos de base del paciente (p. ej., diabetes mellitus u obesidad) y un momento inadecuado de la profilaxis antibiótica. Otros factores son la presencia de drenajes, las estancias hospitalarias pre-

operatorias prolongadas, el rasurado del lugar de la intervención la víspera de la cirugía, la duración prolongada de la intervención y la infección en localizaciones remotas. Una zona de eritema de un diámetro >2 cm alrededor del borde quirúrgico, el dolor y la induración local, la fluctuación, el pus o la dehiscencia de la herida sugieren infección. Los patógenos más comunes son *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativos, y bacterias entéricas y anaerobias. En las infecciones postoperatorias de progresión rápida debe considerarse la posibilidad de infecciones por estreptococos del grupo A o clostridios. El tratamiento comprende la administración de antibióticos adecuados y el drenaje o excisión del material infectado o necrótico.

Infecciones de dispositivos intravasculares Las infecciones de dispositivos intravasculares son la causa de hasta el 50% de las bacteriemias nosocomiales; los catéteres vasculares centrales suponen el 80-90 % de esas infecciones. En los Estados Unidos se producen cada año hasta 250 000 infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéteres vasculares centrales, con índices de mortalidad atribuible del 12-25 % y un coste de 25000 dólares por episodio. Los pacientes se presentan a menudo con fiebre, eritema, secreción purulenta, induración y dolor con la palpación en el orificio de salida. La bacteriemia sin otra fuente sugiere infección del acceso vascular. Los patógenos más frecuentemente asociados a estas bacteriemias son estafilococos coagulas a negativos, *S. aureus*, *Enterococcus*, bacilos gramnegativos nosocomiales y *Candida*. El diagnóstico se confirma por el aislamiento de la misma bacteria en los hemocultivos de sangre periférica y de los cultivos semicuantitativos o cuantitativos de muestras de la punta del catéter vascular. Además de iniciar el tratamiento antibiótico apropiado, otras consideraciones son el riesgo de endocarditis (relativamente elevado en pacientes con bacteriemia por *S. aureus*), la posibilidad de emplear una técnica de «tapón de antibiótico» (instilación de solución concentrada del antibiótico en la luz del catéter junto con antibióticos por vía general), y si retirar el catéter o no (dado que su retirada suele ser necesaria para curar la infección). Si el catéter se cambia a través de una guía y los cultivos de la punta del catéter retirado son positivos, se debe cambiar de lugar del catéter a una nueva localización. El riesgo de infección del acceso vascular se minimiza empleando una técnica aséptica meticulosa durante la colocación del catéter y evitando las localizaciones femorales. Cuando se espera que un dispositivo permanezca en su posición >5 días, puede resultar útil un catéter impregnado de antibióticos.

Infecciones diversas Otras infecciones nosocomiales frecuentes son la diarrea por *C. difficile* asociada a antibióticos, las úlceras del decúbito y la sinusitis.

Problemas epidémicos y emergentes

- **Varicela:** cuando se produce una exposición a virus varicela-zoster (VZV), se considera la profilaxis postexposición con inmunoglobulina de varicela zoster (VZIg) en contactos inmunoendoprimitidos o gestantes (siendo una alternativa en algunas personas susceptibles la administración preventiva de aciclovir), y los empleados susceptibles reciben un permiso de 8-21 días (o de 28 días si se ha administrado VZIg). Se debe ofrecer sistemáticamente la vacuna a todos los empleados susceptibles a VZV.

- **Tuberculosis:** son necesarios la identificación y aislamiento precoces de los casos, el empleo de habitaciones individuales de presión negativa con un 100 % de escape y 6-12 intercambios de aire por hora, el empleo de mascarillas faciales homologadas, y el seguimiento con intradermorreacción del personal expuesto.

- **Infecciones por estreptococo del grupo A:** un solo caso nosocomial debería propiciar la investigación en busca de personal sanitario portador. Los empleados identificados como portadores deben retirarse de la atención a los pacientes hasta eliminar esta situación de portador.

- *Aspergilosis*: está relacionada con las reformas del hospital y la perturbación de superficies con polvo.
- *Legionelosis*: relacionada con la contaminación de suministros de agua potable.
- *Infecciones por bacterias resistentes a antibióticos*: la clave de los esfuerzos del control de las resistencias son unas prácticas estrictas de control de la infección y políticas enérgicas de control de antibióticos.
- *Preparación contra el bioterrorismo*: son fundamentales la educación, sistemas eficaces de comunicación interna y externa, y capacidades de evaluación del riesgo.

Para más detalles, véase Weinstein RA: *Infecciones hospitalarias*, cap. 116, en Harrison PMI 16.^a

93

INFECCIONES NEUMOCÓCICAS

Etiología

Streptococcus pneumoniae, el neumococo, es un coco grampositivo que crece en cadenas y que causa hemólisis α en agar sangre. Casi todos los aislamientos clínicos tienen una cápsula de polisacárido. Se han identificado más de 90 cápsulas diferentes.

Epidemiología

S. pneumoniae coloniza la nasofaringe del 5-10 % de los adultos sanos y del 20-40 % de los niños sanos en cada momento. Una vez que tiene lugar la colonización, los neumococos suelen persistir en los adultos durante 4- 6 semanas, pero pueden hacerlo hasta 6 meses. Estos microorganismos se propagan por transmisión directa o por gotitas como consecuencia del contacto próximo, y su diseminación se facilita por el hacinamiento o la mala ventilación. Se han producido brotes en adultos en cuarteles, prisiones, refugios para personas sin techo, y residencias de ancianos. Los índices de infección bacterémica son máximos en niños <2 años, y caen a niveles bajos hasta los 55 años de edad, cuando empieza a incrementarse de nuevo la incidencia. Se calcula que se produce neumonía neumocócica en 20 adultos de cada 100 000 y en 280 personas mayores de 70 años por 100 000. Los nativos norteamericanos, los nativos de Alaska y los afroamericanos son inusitadamente susceptibles a la enfermedad invasora.

Patogenia

Una vez que ha sido colonizada la nasofaringe, puede producirse infección si los neumococos son transportados a zonas contiguas (p. ej., los senos paranasales) o inhalados o aspirados a los bronquiolos y alvéolos. La diseminación a través del torrente circulatorio a las meninges, articulaciones y otros lugares suele partir de un foco de infección respiratoria. Los neumococos causan una respuesta inflamatoria, pero —en ausencia de anticuerpos anticapsulares, que proporcionan

la mejor protección específica contra la infección neumocócica— la cápsula de polisacáridos proporciona al microorganismo resistencia frente a la fagocitosis y la muerte. Muchas situaciones predisponen a la infección neumocócica. Los factores de riesgo de enfermedad comprenden un aumento de la edad (posición a neumococos (p. ej., guarderías, cuarteles, prisiones, refugios para personas sin techo); un antecedente de agresión respiratoria con inflamación (p. ej., gripe, infección viral de vías respiratorias superiores, contaminación del aire, alergias, fumar cigarrillos o enfermedad pulmonar obstructiva crónica); quebra anatómica (p. ej., desgarro de la duramadre); defectos de la producción de anticuerpos (p. ej., en pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, mieloma múltiple, leucemia linfoides crónica, o linfoma); defectos de la función esplénica (p. ej., asplenia, anemia drepanocítica); y otros procesos multifactoriales (p. ej., lactancia o envejecimiento, enfermedad crónica e ingresos hospitalarios, alcoholismo, malnutrición, infección por VIH, tratamiento con glucocorticoides, cirrosis, insuficiencia renal, diabetes, anemia, cardiopatía isquémica, fatiga y estrés). La ausencia de bazo predispone a la enfermedad neumocócica fulminante.

Infecciones específicas

OTITIS MEDIA Y SINUSITIS *S. pneumoniae* es el aislamiento bacteriano más frecuente en el líquido del oído medio en la otitis media aguda, y de los senos paranasales durante la sinusitis aguda. Véanse más detalles en el capítulo 60.

NEUMONÍA Los pacientes suelen presentarse con fiebre, tos y expectoración. Pueden llamar la atención las náuseas, vómitos o diarrea. De hecho, la presentación «clásica» —comienzo brusco con un escalofrío, fiebre, y tos productiva de espuma hemoptoico— es infrecuente. A la exploración los pacientes suelen tener aspecto enfermo y ansioso, con fiebre, taquipnea y taquicardia. En la exploración pulmonar puede detectarse matidez a la percusión, aumento de las vibraciones vocales, soplos bronquiales o tubáricos o estertores. Los derrames pleurales son frecuentes y causan matidez a la percusión, disminución de los sonidos respiratorios y ausencia de frémito. La hipoxemia puede causar confusión, pero se debe considerar también la posibilidad de meningitis. Alrededor del 2 % de los casos se complican con empiema. En la radiografía de tórax, el hallazgo predominante es la consolidación del espacio aéreo; aproximadamente la mitad de los pacientes tienen afectación multilobular. En menos de la mitad de los casos son evidentes los broncogramas aéreos, pero son comunes en la enfermedad bacteriémica. Suele haber leucocitosis ($>12\ 000/\mu\text{L}$); los recuentos leucocitarios $<6000/\mu\text{L}$ pueden asociarse a mal pronóstico. Una tinción de Gram de un espuma con >25 PMN y <10 células epiteliales escamosas junto con cocos grampositivos ligeramente alargados en parejas y en cadenas sugiere vivamente neumonía neumocócica. El cultivo de espuma puede ser más sensible que la tinción de Gram para identificar *S. pneumoniae*. En torno al 25 % de los casos tienen hemocultivos positivos.

MENINGITIS *S. pneumoniae* es la causa más frecuente de meningitis en adultos. La infección se produce por extensión directa (p. ej. a partir de los senos paranasales o el oído medio), o por siembra en el transcurso de una bacteriemia. *S. pneumoniae* es también la causa más común de meningitis recurrente debida a traumatismo craneoencefálico, fistula de LCR, y/o desgarro de la duramadre. Las características clínicas y analíticas son semejantes a las de la meningitis por otras bacterias. Los pacientes tienen fiebre, cefalea y rigidez de nuca, y la enfermedad progresiva en 24-48 horas a confusión y embotamiento. A la exploración, el paciente impresiona de enfermedad aguda con rigidez del cuello. Los hallazgos en el LCR consisten en pleocitosis con $\geq 85\%$ de PMN, elevación de los niveles de proteínas [1.0-5.0 g/L (100-500 mg/dL)], y una disminución del

contenido en glucosa [1.7 mmol/L (<30 mg/dL)]. Los microorganismos se pueden ver en una muestra de LCR teñida con el Gram si el paciente no ha recibido antibióticos.

OTROS SÍNDROMES *S. pneumoniae* es capaz de sembrar lugares del cuerpo normalmente estériles por diseminación hematógena, en general durante una neumonía o en ocasiones a partir de un foco no evidente. Se han descrito la endocarditis neumocócica (una infección aguda que provoca destrucción rápida de las válvulas cardíacas), pericarditis, artritis séptica osteomielitis, peritonitis, salpingitis, abscesos epidurales y cerebrales y celulitis. Las manifestaciones infrecuentes de la infección neumocócica deben propiciar la realización de pruebas de infección por VIH.

Rx TRATAMIENTO

La clave del tratamiento ha sido la penicilina, pero en el transcurso de las dos últimas décadas se ha ido incrementando lentamente la resistencia. A menudo existe también resistencia a otros antibióticos. En los Estados Unidos, alrededor del 20 % de los aislamientos neumocócicos tienen una sensibilidad intermedia a la penicilina (MIC 0.1-0.1 µg/mL, y el 15 % son resistentes (MIC ≥ 2.0 µg/mL). Estas definiciones se basan en los niveles alcanzables en el LCR para tratar la meningitis. La neumonía causada por una cepa resistente a penicilina con frecuencia sigue respondiendo a 24 millones U de penicilina diarios. La mayoría de las cepas con resistencia intermedia a la penicilina siguen siendo sensibles a ceftriaxona, cefotaxima, cefepima y cefpodoxima, pero los neumocos resistentes a penicilina a menudo lo son también a estas cefalosporinas. La cuarta parte de los aislamientos neumocócicos de los Estados Unidos son resistentes a los macrólidos, con tasas especialmente elevadas en las cepas que también son resistentes a penicilina; no obstante, >90 % de los aislamientos mantiene la sensibilidad a clindamicina. Las nuevas quinolonas poseen una excelente actividad contra los neumocos, pero la resistencia va emergiendo debido a la generalización del empleo de estas sustancias.

Neumonía

- Tratamiento ambulatorio: la amoxicilina (1 g cada 8 h) debería ser eficaz excepto en las cepas de alta resistencia a la penicilina. En esos casos, puede emplearse una de las nuevas quinolonas (p. ej., gatifloxacina, 400 mg/día). La clindamicina resulta eficaz en el 90 % de los casos; es probable que la doxiciclina, azitromicina o claritromicina sean eficaces en el 75 % de los casos.

- Tratamiento hospitalario: En las cepas sensibles o con resistencia intermedia a penicilina, se recomiendan antibióticos betalactámicos, como penicilina (3-4 millones U cada 4 h), ampicilina (1-2 g cada 6 h) o ceftriaxona (1 g cada 12-24 h). Las fluoroquinolonas (p. ej., gatifloxacina, 400 mg/día) ofrecen una buena alternativa, y la clindamicina trata adecuadamente más del 90 % de los casos. La neumonía debida a neumocos con resistencia de alto grado debe tratarse bien con vancomicina (500 mg cada 6 h) o una quinolona junto con una cefalosporina de tercera generación. El tratamiento inicial debe hacerse por vía IV en la mayoría de los casos, y se ha de mantener al menos 5 días después de que el paciente quede afebril.

Meningitis El tratamiento inicial debe incluir ceftriaxona (1-2 g cada 12 horas) más vancomicina (500 mg cada 6 h o 1 gramo cada 12 h). Se emplean los dos fármacos puesto que la cefalosporina es probable que resulte eficaz en la mayoría de los casos y penetra bien en el LCR, mientras que la vancomicina cubre todos los aislamientos (incluidos los resistentes a penicilina y cefalosporinas), pero su penetración en el LCR es impredecible. Si el aislamiento

miento es sensible a ceftriaxona, se debe suspender la vancomicina; si es resistente a ceftriaxona, se deben mantener ambos antibióticos. Se recomienda tratamiento durante diez días. Se deben administrar glucocorticoides antes o simultáneamente a la primera dosis de antibiótico.

Endocarditis Está indicado tratamiento con ceftriaxona y vancomicina, a la espera de las pruebas de sensibilidad. Se puede emplear aminoglucósidos buscando sinergia, pero la rifampicina o las fluoroquinobinas antagonizan con los antibióticos betalactámicos.

Prevención

La vacuna de polisacáridos neumocócicos contiene polisacáridos capsulares de los 23 serotipos de *S. pneumoniae* de mayor prevalencia. Tiene una eficacia de al menos el 85 % durante ≥ 5 años en personas de <55 años de edad, pero el nivel de protección disminuye a medida que aumenta la edad: los pacientes con riesgo elevado de enfermedad neumocócica (p. ej., pacientes debilitados, con enfermedad pulmonar crónica, y con depresión de la respuesta de IgG) pueden no responder bien a la vacuna. Sin embargo, por su seguridad y bajo coste, sigue estando recomendada su administración. Son candidatos a la vacuna los pacientes de >2 años de edad con riesgo de una complicación grave por una infección neumocócica (p. ej., pacientes asplénicos; pacientes >65 años; pacientes con fistula de LCR, diabetes, alcoholismo, cirrosis, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar crónica o enfermedad cardiovascular avanzada); pacientes que tienen un proceso que compromete el sistema inmunitario con aumento del riesgo de enfermedad neumocócica, tales como el mieloma múltiple o la infección por VIH; pacientes con aumento del riesgo genético, como nativos norteamericanos y nativos de Alaska; y pacientes que viven en ambientes en los que son probables los brotes, como residencias. Están menos claras las recomendaciones respecto a la revacunación; la mayoría de los expertos recomiendan al menos una dosis de revacunación cinco años después de la vacunación inicial. Los niños de <2 años de edad deben recibir la vacuna neumocócica conjugada, que disminuye la enfermedad neumocócica invasora en este grupo de edad y (a través de un «efecto de rebaño») en el conjunto de la población.

Para más detalles, véase Musher DM: Infecciones neumocócicas, cap. 119, en Harrison PMI 16.^a.

94

INFECCIONES ESTAFILOCÓCICAS

Etiología

Los estafilococos son cocos grampositivos que forman grupos en forma de racimo en la tinción de Gram y son catalasa-positivos (a diferencia de los estreptococos), inmóviles, aerobios y anaerobios facultativos. De las 33 especies de estafilococos, *Staphylococcus aureus* es la más virulenta, y causa enfermedades por mecanismos mediados por toxinas y sin ellas. *S. aureus* se diferencia de otros

estafilococos (con pocas excepciones) por su producción de coagulasa, una enzima superficial que convierte el fibrinógeno en fibrina.

Infecciones por *S. aureus*

EPIDEMIOLOGÍA *S. aureus* forma parte de la flora humana normal, que coloniza más frecuentemente la parte anterior de las fosas nasales pero también la piel (sobre todo si está lesionada), vagina, axila, perineo y bucofaringe. De las personas sanas, el 25-50 % está colonizado de forma persistente o transitoria por *S. aureus*, y este índice es especialmente elevado en diabéticos insulinodependientes, personas infectadas por VIH, consumidores de drogas por vía parenteral, pacientes en hemodiálisis y pacientes con lesiones de la piel. Los lugares de colonización son reservorios de futuras infecciones. *S. aureus* es una causa importante de infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad. *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) es frecuente en hospitales, y supervalencia extrahospitalaria va en aumento. Los aislamientos de MRSA de la comunidad mantienen la sensibilidad a agentes no betalactámicos, mientras que las cepas nosocomiales suelen ser resistentes a múltiples antibióticos.

PATOGENIA Enfermedad invasora por *S. aureus* Se trata de un patógeno piógeno conocido por su capacidad de provocar la formación de abscessos. Para que se produzcan infecciones invasoras por *S. aureus*, son necesarios algunos o todos los pasos siguientes.

- Inoculación y colonización local de superficies tisulares: en los seres humanos las fosas nasales son el principal lugar de colonización estafilocócica. Los estafilococos pueden introducirse también directamente en el tejido (p. ej., como consecuencia de abrasiones menores o a través de catéteres de acceso IV). Las bacterias se adhieren a diferentes superficies tisulares, como aquellas que tienen fibronectina, fibrinógeno o colágeno expuestos. *S. aureus* es capaz de formar un biofilm semejante al de los estafilococos coagulasa-negativos.

- Invasión: las bacterias se reproducen en el lugar de infección elaboran enzimas que facilitan la supervivencia y la propagación local a través de la superficies tisulares, o elaboran toxinas.

- Evasión de las respuestas del huésped y diseminación metastásica: *S. aureus* posee una microcápsula de polisacárido antifagocítica que facilita su evasión de las defensas del huésped y desempeña un papel en la abscesificación. *S. aureus* posee la capacidad de sobrevivir en el interior de las células. Las recidivas son relativamente frecuentes debido a que estos microorganismos pueden sobrevivir en un estado quiescente en diferentes tejidos y provocar un recrudecimiento de la infección cuando las condiciones les son favorables.

Respuesta del huésped a la infección por *S. aureus* Los PMN constituyen la respuesta primaria del huésped a la infección por *S. aureus*.

Grupos con aumento de riesgo de infección por *S. aureus*

- Los huéspedes con aumento del riesgo de infección por *S. aureus* incluyen los siguientes.

1. Trastornos frecuentes o crónicos de la integridad epitelial (p. ej., pacientes con eczema).
2. Alteraciones de la función leucocitaria o defectos en la muerte oxidativa por los fagocitos (p. ej., pacientes neutropénicos, enfermedad granulomatosa crónica).
3. Cuerpos extraños residentes.

- Las poblaciones de riesgo a menudo tienen múltiples factores que aumentan la susceptibilidad a las infecciones por *S. aureus*. Así, por ejemplo, los diabéticos tienen frecuencias mayores de colonización; usan insulina inyectable, ca-

paz de introducir el microorganismo en el tejido; y pueden tener algún trastorno de la función leucocitaria.

Enfermedad mediada por toxina *S. aureus* produce tres tipos de toxinas: citotoxinas, toxinas pirógenas, y toxinas exfoliativas. Los anticuerpos antitoxina protegen contra la patología estafilocócica mediada por toxinas. Las enterotoxinas y la toxina del síndrome del choque tóxico 1 (TSST-1) actúan como «superantígenos» o mitógenos de células T y causan la liberación de grandes cantidades de mediadores de la inflamación (como el interferón), produciendo enfermedad multisistémica que comprende fiebre, erupción e hipotensión.

DIAGNÓSTICO Las infecciones por *S. aureus* se diagnostican fácilmente mediante la tinción de Gram y el examen microscópico del tejido infectado. Estos microorganismos se presentan como grandes cocos grampositivos en parejas o racimos. Los cultivos habituales suelen ser positivos. Se están desarrollando análisis de PCR para la realización de pruebas rápidas.

SÍNDROMES CLÍNICOS *Infección de piel y partes blandas* Los factores predisponentes comprenden patología cutánea, lesión de la piel, inyecciones e higiene personal deficiente. Estas infecciones se caracterizan por ampollas que contienen pus.

- La *foliculitis* afecta a los folículos pilosos.
- Los *furúnculos* se extienden a partir de los folículos para causar verdaderos abscesos y lesiones dolorosas más extensas.
- *Ántrax*, a menudo localizados en la parte inferior del cuello, son incluso más graves y dolorosos, y se deben a lesiones más extensas que confluyen y se extienden al tejido SC más profundo.
- La *mastitis* se da en madres lactantes.
- *S. aureus* causa también impétigo, celulitis, hidradenitis supurativa e infecciones de heridas quirúrgicas (véase cap. 89).

Infecciones musculoesqueléticas

• *S. aureus* es la causa más frecuente de *osteomielitis*, tanto por diseminación hematogena como propagada por contigüidad a partir de una localización en partes blandas (p. ej., úlceras diabéticas o vasculares). La osteomielitis hematogena de los niños afecta a huesos largos y se presenta con fiebre, dolor óseo y una reticencia a cargar. Son típicos la leucocitosis, el aumento de la velocidad de sedimentación y los hemocultivos positivos. La osteomielitis hematogena de los adultos es a menudo vertebral, y se da en pacientes con endocarditis, personas sometidas a hemodiálisis, consumidores de drogas por vía parenteral o diabéticos. Puede haber intenso dolor de espalda y fiebre. El *absceso epidural* es una complicación grave, que se puede presentar en forma de dificultades para orinar o caminar o como dolor radicular además de los síntomas de osteomielitis; se puede de producir compromiso neurológico si no se trata a tiempo. La osteomielitis a partir de un foco contiguo de infección es sugerida por la exposición del hueso, un tracto fistuloso que drena, fracaso de la cicatrización o un drenaje persistente.

• *S. aureus* es también la causa más frecuente de *artritis séptica* en los niños. La artritis séptica por *S. aureus* en los adultos se asocia a traumatismo o cirugía o se debe a diseminación hematogena.

• La *piomiositis*, una infección de los músculos esqueléticos que se observa en climas tropicales y en pacientes gravemente comprometidos (incluidos los pacientes con infección por VIH), causa fiebre, hinchazón y dolor del músculo afectado, y también suele ser debida a *S. aureus*.

Infecciones respiratorias

• Recién nacidos y lactantes: infecciones graves caracterizadas por fiebre, disnea e insuficiencia respiratoria. En la radiografía de tórax puede verse neumoteces. Es posible el neumotórax y el empiema.

- Neumonía nosocomial: se da fundamentalmente en pacientes ingresados en cuidados intensivos. Las presentaciones clínicas son semejantes a las de otras neumonías nosocomiales. Los pacientes tienen un aumento del volumen de esputo purulento, fiebre e infiltrados pulmonares nuevos, y pueden desarrollar síndrome de dificultad respiratoria.
- Neumonía adquirida en la comunidad: suele ser posviral (después de la gripe). Los pacientes pueden presentarse con fiebre, expectoración hemoptoica y neumatoceles en campos pulmonares medios o múltiples infiltrados pulmonares parcelares.

Bacteriemia y sepsis Se ha calculado que la incidencia de diseminación metastásica durante la bacteriemia llega al 31%. Las estructuras que se infectan más a menudo son huesos, articulaciones, riñones y pulmones. Es frecuente que junto a la bacteriemia por *S. aureus* existan diabetes, infección por VIH e insuficiencia renal, aumentando el riesgo de complicaciones.

Endocarditis infecciosa (véase también cap. 85) *S. aureus* causa el 25-35 % de los casos de endocarditis bacteriana. La incidencia va en aumento debido al uso de drogas por vía parenteral, hemodiálisis, prótesis intravasculares e inmunosupresión. A pesar de disponer de antibióticos eficaces, la mortalidad oscila entre el 20 y el 40 %. Existe cuatro contextos clínicos en los que aparece endocarditis por *S. aureus*.

• Endocarditis derecha asociada al consumo de drogas por vía parenteral: los pacientes tienen fiebre alta, aspecto tóxico, dolor torácico pleurítico y producen esputo purulento que a veces es hemoptoico. La radiografía de tórax puede revelar émbolos sépticos: lesiones circulares pequeñas, periféricas, que pueden cavitarse.

• Endocarditis izquierda sobre válvula nativa: en comparación con los pacientes con enfermedad del lado derecho, los pacientes con endocarditis izquierda sobre válvula nativa tienden a ser más ancianos, a tener peor pronóstico, y una incidencia más elevada de complicaciones, incluidos los émbolos periféricos, descompensación cardíaca y diseminación metastásica.

• Endocarditis sobre prótesis: esta infección, que es especialmente fulminante si se produce en el postoperatorio precoz, se asocia a una elevada mortalidad. El recambio valvular suele ser una prioridad urgente. Los pacientes tienen tendencia a desarrollar insuficiencia valvular y abscesos miocárdicos.

• Endocarditis nosocomial: supone hasta el 15-30% de los casos de endocarditis por *S. aureus* y está relacionada con el aumento del empleo de dispositivos intravasculares. Es frecuente que se trate de enfermos críticos ya antes de la infección, con mucha comorbilidad, y la enfermedad puede resultar difícil de reconocer.

Infecciones del tracto urinario Las UTI se deben a *S. aureus* en pocas ocasiones. A diferencia de las infecciones urinarias causadas por otros patógenos, las debidas a *S. aureus* suelen acceder por vía hematogena.

Infecciones relacionadas con dispositivos protésicos A diferencia de los estafilococos coagulasa-negativos, *S. aureus* causa enfermedad más aguda con manifestaciones localizadas y sistémicas que tienden a progresar rápidamente. El éxito del tratamiento suele implicar la retirada de la prótesis.

Enfermedades mediadas por toxinas

- Síndrome del choque tóxico (TSS): los pacientes con TSS estafilocócico pueden no tener un foco clínicamente evidente de infección estafilocócica. El TSS es consecuencia de la elaboración de una enterotoxina (muchos casos de TSS no menstrual) o TSST-1 (algunos casos no menstruales y >90 % de los

casos menstruales). Los casos relacionados con la menstruación aparecen 2-3 días después del inicio de ésta. El diagnóstico se basa en una constelación de hallazgos clínicos. La definición del caso comprende: fiebre $\geq 38.9^{\circ}\text{C}$; hipotensión; una erupción macular difusa que afecta a palmas y plantas, con posterior descamación 1-2 semanas después del inicio de la enfermedad; afectación multisistémica —hepática (niveles de bilirrubina o aminotransferas a ≥ 2 veces lo normal), hematológica (recuento plaquetario $\leq 100\,000/\mu\text{L}$), renal (BUN o creatinina ≥ 2 veces lo normal), de mucosas (hiperemia vaginal bucofaríngeo conjuntival), gastrointestinal (vómitos o diarrea al inicio de la enfermedad), muscular (mialgias o creatina fosfocinasa ≥ 2 veces lo normal) o del SNC (desorientación o alteración de la conciencia sin hallazgos focales)—; y ausencia de evidencia de otras enfermedades.

- Intoxicación alimentaria: se debe a inoculación de *S. aureus* productor de toxina en los alimentos por manipuladores colonizados. A continuación se elabora la toxina en alimentos que favorecen el crecimiento como crema, ensalada de patatas o carne elaborada. La toxina termoestable no se destruye incluso cuando el calentamiento mata las bacterias. El comienzo de la enfermedad es rápido y explosivo, y aparece en 1-6 horas desde la ingestión del alimento contaminado. Los signos y síntomas principales son náuseas y vómitos, pero puede haber diarrea, hipotensión y deshidratación. No existe fiebre. Los síntomas se resuelven en 8-10 horas.

- Síndrome estafilocócico de la piel escaldada (SSSS): afecta más frecuentemente a recién nacidos y lactantes. El espectro de la enfermedad abarca desde ampollas localizadas hasta la exfoliación de la mayor parte de la superficie cutánea. La piel es frágil, con ampollas sensibles a la palpación, de pared fina y llenas de líquido. Se diagnostica signo de Nikolsky y cuando la presión suave de las ampollas provoca rotura de las lesiones y deja desnuda la piel subyacente.

PREVENCIÓN El lavado de manos y una atención cuidadosa a las medidas de aislamiento apropiadas evitan la propagación de la infección por *S. aureus*. El tratamiento con mupirocina para eliminar el estado de portador nasal de *S. aureus* ha reducido los índices de infección en pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal. La reducción de las tasas de infección de herida en pacientes sometidos a cirugía es menos evidente y parece estar limitada a pacientes en los que se demuestra la colonización nasal por *S. aureus*.

Infecciones causadas por estafilococos coagulasa-negativos (CoNS)

Los CoNS son menos virulentos que *S. aureus* pero son causa importante y frecuente de infecciones de prótesis. De las especies de CoNS, *S. epidermidis* causa gran parte de la patología. *S. saprophyticus* es una causa de infecciones urinarias. Otras dos especies de CoNS, *S. lugdunensis* y *S. scheifelei*, son más virulentas y causan infecciones graves como endocarditis sobre válvula nativa y osteomielitis.

PATOGENIA Los CoNS están adaptados de forma peculiar a causar infecciones sobre prótesis puesto que son capaces de elaborar un polisacárido extracelular (limo, *slime*) que forma un biofilm protector sobre la superficie del dispositivo, preservando a las bacterias de las defensas del huésped así como del tratamiento antibiótico, a la vez que permite la supervivencia bacteriana.

SÍNDROMES CLÍNICOS CoNS causa diversas infecciones relacionadas con prótesis. Los signos de infección localizada suelen ser sutiles, la progresión de la enfermedad lenta, y los hallazgos sistémicos limitados. Puede demostrarse fiebre y leucocitosis leve. Las infecciones no asociadas con dispositivos protésicos son infrecuentes, pero hasta el 5% de los casos de endocarditis sobre válvula nativa han sido debidos, en algunas series, a CoNS.

Cuadro 94-1

Antimicrobianos contra las infecciones por *S. aureus*^a

Sensibilidad o resistencia del microorganismo aislado	Fármaco más indicado	Otros fármacos	Comentarios
Sensible a la penicilina	Penicilina G (4 mU/4 h)	Nafcilina (2 g/4 h) u oxacilina (2 g/4 h), cefazolina (2 g/8 h), vancomicina (1 g/12 h ^b)	Menos del 5 % de los microorganismos aislados son sensibles a penicilina
Sensible a meticilina	Nafcilina u oxacilina (2 g/4 h)	Cefazolina (2 g/8 h), vancomicina (1 g/12 h ^b)	Las personas con alergia a la penicilina pueden recibir una cefalosporina si dicha alergia no consiste en una reacción anafiláctica o acelerada; la vancomicina sería la alternativa. La desensibilización a los betalactámicos podría estar indicada en ciertos casos de infecciones graves en que se necesitase la máxima actividad bactericida (como sería una endocarditis en una prótesis valvular ^c). La betalactamasa de tipo A puede hidrolizar rápidamente la cefazolina y disminuir su eficacia en la endocarditis

Resistente a meticilina	Vancomicina (1 g cada 12 h ^b)	TMP-SMX (TMP, 5 mg/kg/12 h ^b), minociclina (100 mg/12 h ^b PO), ciprofloxacina (400 mg/12 h ^b), levofloxacina (500 mg/24 h ^b), quinupristina-dalfopristina (7.5 mg/kg/8 h), linezolid (600 mg/12 h excepto: 400 mg/12 h en infecciones cutáneas no complicadas); daptomicina (4 mg/kg/24 h ^b) en infecciones cutáneas complicadas; fármacos en investigación: oritavancina, tigeciclina	Es preciso obtener un antibióticograma (prueba de sensibilidad) antes de recurrir a otro fármaco. Entre los fármacos complementarios (los que se utilizarán únicamente en combinación con otros antimicrobianos) están la gentamicina (1 mg/kg/8 h ^b), la rifampicina (300 mg/8 h PO) y el ácido fusídico (500/8 h; no se consigue en Estados Unidos). La combinación quinupristina-dalfopristina es bactericida frente a los microorganismos resistentes a meticilina, salvo que la cepa sea resistente a eritromicina o clindamicina. Las nuevas quinolonas pueden conservar la actividad <i>in vitro</i> contra los microorganismos resistentes a ciprofloxacina, puede surgir resistencia durante el tratamiento. En muchas situaciones no se ha establecido la eficacia de los fármacos complementarios. El linezolid y quinupristina-dalfopristina poseen actividad <i>in vitro</i> contra casi todas las cepas VISA y VRSA. Consultese el pie de este cuadro en cuanto a datos sobre el tratamiento de la endocarditis en prótesis valvulares ^c	Igual que en las cepas resistentes a meticilina; corroborar la predisposición a antibióticos
Resistente a meticilina, con resistencia intermedia o completa a la vancomicina ^d	Incinta			Igual en el caso de las cepas resistentes a meticilina; corroborar las sensibilidades a antibióticos

(continúa)

Cuadro 94-1 (Continuación)

Antimicrobianos contra las infecciones por *S. aureus*^a

Sensibilidad o resistencia del microorganismo aislado	Fármaco más indicado	Otros fármacos	Comentarios
Se desconoce (tratamiento empírico)	Vancomicina (1 g/12 h) —		Se emprende un tratamiento empírico cuando se desconoce la sensibilidad del microorganismo aislado. En caso de sospecha de infección por <i>S. aureus</i> de origen comunitario o nosocomial, se recomienda usar vancomicina, con un aminoglucósido o sin él, ante la mayor frecuencia con que se identifican cepas resistentes a meticilina en la comunidad

a Las dosis recomendadas corresponden a adultos con función renal y hepática normal. La vía de administración es la intravenosa, salvo que se señale otra distinta.

b La dosis debe ajustarse en los individuos con menor aclaramiento de creatinina.

c En el tratamiento de la endocarditis de prótesis valvulares se recomienda agregar gentamicina (1 mg/kg de peso/8 h) y rifampicina (300 mg/8 h PO), ajustando la dosis del primer antibiótico si disminuye la eliminación de creatinina.

d En fecha reciente se ha señalado la aparición de cepas de *S. aureus* resistentes a vancomicina en las infecciones clínicas.

Con autorización de: New England Journal of Medicine (Lowy, 1998). Copyright 1998 Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.

Nota: mU, millones de unidades; PO, vía oral; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; VISA, *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina; VRSA, *S. aureus* resistente a vancomicina.

DIAGNÓSTICO Los estafilococos coagulasa-negativos se detectan fácilmente por métodos estándar, pero a menudo resulta difícil diferenciar la infección de la colonización. Se trata de contaminantes frecuentes de los hemocultivos y cultivos de otros lugares, y la verdadera infección supone una fracción de los casos.



TRATAMIENTO

En el tratamiento de las infecciones estafilococicas se debería drenar quirúrgicamente las colecciones de pus. En la mayoría de las infecciones sobre prótesis, es necesario retirar el dispositivo, aunque algunas infecciones por CoNS pueden recibir tratamiento médico. El tratamiento antibiótico de la infección por *S. aureus* suele ser prolongado, en especial si los hemocultivos se mantienen positivos 48-96 horas después de comienzo del tratamiento, si la infección es adquirida en la comunidad, si no se retira un foco de infección susceptible de ser eliminado, o si aparecen manifestaciones cutáneas o embólicas de la infección. Cada vez es más difícil la selección de los antimicrobianos por la prevalencia de cepas multirresistentes. En el cuadro 94-1 se resume el tratamiento antibiótico de las infecciones graves por *S. aureus*. Menos del 5 % de los aislamientos son sensibles a penicilina, pero cuando lo son, este antibiótico sigue siendo de elección. Las penicilinas resistentes a penicilinasa, como nafcicina o la cefalosporinas de la primera generación, son muy eficaces contra las cepas resistentes a penicilina. En los ambientes hospitalarios la incidencia de MRSA es alta, y ya se han descrito cepas con resistencia intermedia o plena a la vancomicina. En general, la vancomicina es menos bactericida que los betalactámicos y sólo debe emplearse cuando está indicada de forma absoluta. Entre los nuevos antiestafilococicos, la quinupristin a/dalfopristina muestra actividad bactericida contra todas las cepas, incluidas aquellas con sensibilidad intermedia a vancomicina, pero es bacteriostática en aislamientos resistentes a eritromicina o clindamicina; el linezolid es bacteriostático y todavía no se ha establecido su eficacia en infecciones profundas como la osteomielitis; y la daptomicina es bactericida y ha sido aprobada por la FDA para infecciones complicadas de la piel. Otras alternativas a los betalactámicos o la vancomicina comprenden quinolonas, trimetoprim-sulfametoazol, y minociclina, pero su actividad estafilococica es menor. La resistencia a las fluorquinolonas va en aumento. Se han demostrado sinergia con determinadas combinaciones de antimicrobianos: betalactámicos y aminoglucósidos; vancomicina y gentamicina; vancomicina, gentamicina y rifampicina (contra CoNS); y vancomicina y rifampicina.

En contextos concretos son válidas consideraciones especiales.

- Infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos: suelen ser adecuados los fármacos por vía oral.
- Endocarditis sobre válvula nativa: un betalactámico durante 4-6 semanas más gentamicina (1 mg/kg cada 8 h) durante 3 a 5 días. (La adición de gentamicina no modifica el desenlace clínico pero disminuye la duración de la bacteriemia). Si la infección se debe a MRSA, se recomienda vancomicina (1 g cada 12 h). El tratamiento debe mantenerse 4-6 semanas.
 - Endocarditis sobre prótesis: además de los antibióticos a menudo se necesita cirugía. Está indicado un betalactámico (o vancomicina si está involucrado un MRSA) con gentamicina y rifampicina.
 - Osteomielitis hematogena o artritis séptica: en los niños es adecuado un ciclo de tratamiento de 4 semanas, pero los adultos necesitan más tiempo. Las infecciones articulares requieren aspiración repetida o artroscopia para evitar el daño por las células inflamatorias.
 - Osteomielitis crónica: en la mayoría de los casos se precisa de esbridamiento quirúrgico.

- Infecciones de prótesis articulares: se ha empleado con éxito la combinación de ciprofloxacina más rifampicina, sobre todo cuando no es posible retirar la prótesis.

- Síndrome de choque tóxico: son sumamente importantes el tratamiento de soporte y la retirada de los tampones u otro material de relleno de cavidades o desbridamiento del lugar de infección. Está menos claro el papel de los antibióticos, pero se recomienda una combinación de clindamicina/penicilina semisintética. Se utiliza la clindamicina puesto que es un inhibidor de la síntesis proteica y se ha demostrado que disminuye la síntesis detoxina *in vitro*. Puede resultar útil la inmunoglobulina IV. No está claro el papel de los glucocorticoides.

Para más detalles, véase Lowy FD: Infecciones estafilocócicas, cap. 120, en Harrison PMI 16.^a

95

INFECCIONES ESTREPTOCÓCICAS/ENTEROCÓCICAS, DIFTERIA Y OTRAS INFECCIONES POR CORINEBACTERIAS

INFECCIONES ESTREPTOCÓCICAS/ENTEROCÓCICAS

Muchas variedades de estreptococos forman parte de la flora humana normal, colonizando las vías respiratorias, gastrointestinal y genitourinaria. Los estreptococos son cocos grampositivos que forman cadenas cuando crecen en medio líquido. En su mayoría son anaerobios facultativos y son relativamente exigentes, requiriendo medios enriquecidos para su crecimiento. Cuando se cultivan en agar-sangre, aparecen 3 tipos de hemólisis.

- Hemólisis β : hemólisis completa alrededor de una colonia. En los seres humanos, los patógenos estreptocócicos más frecuentes son los estreptococos β -hemolíticos de los grupos A, B, C y G de Lancefield. Los grupos de Lancefield dependen de los antígenos de carbohidrato de la pared celular.
- Hemólisis α : hemólisis parcial que confiere al agar un color verdoso. Este patrón se observa con *S. pneumoniae* y con los estreptococos viridans.
- Hemólisis γ : ausencia de hemólisis. Este patrón es típico de los enterococos, *S. bovis* y estreptococos anaerobios.

Estreptococo del grupo A (GAS)

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA Este germe causa infecciones supuradas y se asocia a síndromes postinfecciosos como la fiebre reumática aguda y la glomerulonefritis (GN) postestreptocócica. La principal proteína de la superficie, proteína M, y la cápsula de polisacárido de ácido hialurónico protegen a la bacteria de la ingestión y muerte por los fagocitos. El estreptococo del grupo A produce un elevado número de productos extracelulares que pueden contribuir a la toxicidad local y sistémica; entre los que se encuentran las estreptolisininas S y O, estreptoquinasa, DNasa, y toxinas pirógenas que causan el exantema de la es-

carlatina y contribuyen a la patogenia del síndrome del choquetóxico (TSS) y la fascitis necrotizante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS *Faringitis* La faringitis por estreptococo del grupo A se encuentra entre las infecciones bacterianas más frecuentes de los niños; explica entre el 20 y el 40% de todos los casos de faringitis exudativa en niños de >3 años de edad. La infección se propaga por gotitas respiratorias. Después de un período de incubación de 1-4 días, los pacientes desarrollan dolor de garganta, fiebre, escalofríos, malestar y manifestaciones gastrointestinales. La exploración revela una mucosa faríngea eritematosa, hinchazón, exudados purulentos sobre la faringe posterior y los pilares amigdalinos, y linfadenopatía cervical anterior dolorosa con la palpación. Cuando los pacientes tienen coriza, ronquera, conjuntivitis o úlceras en la mucosa el diagnóstico más probable es una faringitis viral. El diagnóstico rápido con aglutinación de látex o con inmunoanálisis enzimático tiene una sensibilidad variable pero es muy específico. El «patrón de referencia» del diagnóstico es el cultivo faríngeo. En pacientes en los que se sospecha fiebre reumática aguda las pruebas serológicas (p. ej., antiestreptolisina O) confirman la infección pasada, pero no resultan útiles para el diagnóstico de la faringitis aguda. Los síntomas resuelven espontáneamente al cabo de 3-5 días en la mayoría de los pacientes.



TRATAMIENTO

El objetivo fundamental del tratamiento es prevenir las complicaciones supurativas (por ejemplo, linfadenitis, absceso, sinusitis, bacteriemia, neumonía) y la fiebre reumática aguda; el tratamiento no parece prevenir la GN postestreptocócica. La pauta recomendada es penicilina G benzatina (1.2 millones U IM una sola vez) o penicilina V (250 mg PO 3 veces al día o 500 mg 2 veces al día durante 10 días). Se pueden emplear macrólidos como la eritromicina, pero la resistencia contra estos agentes va en aumento. El estado de portador asintomático de estreptococo del grupo A no suele tratarse; sin embargo, cuando el paciente es la fuente de infección en otros, se utiliza penicilina V (500 mg 4 veces al día durante 10 días) con rifampicina (600 mg dos veces al día los últimos 4 días).

Escarlatina Escarlatina es el término que se emplea para designar la faringitis por estreptococo del grupo A asociada a una erupción característica (quizás una reacción de hipersensibilidad por antecedentes de exposición a exotoxina pirógena A, B o C). La erupción suele aparecer en los dos primeros días de enfermedad sobre la parte superior del tronco y se propaga a las extremidades respetando palmas y plantas. La piel tiene un tacto de papel de lija. Otros hallazgos son la lengua de fresa (papillas agrandadas en una lengua cubierta) y las líneas de Pastia (acentuación de la erupción en los pliegues cutáneos). La erupción mejora en 6-9 días con descamación palmoplantar. La escarlatina es mucho menos frecuente que en el pasado.

Infecciones de piel y partes blandas Véase en el capítulo 89 un análisis más profundo de sus manifestaciones clínicas y tratamiento.

1. **Impétigo:** infección cutánea superficial, en ocasiones causada también por *Staphylococcus aureus*. Se observa más frecuentemente en niños pequeños en los meses o climas cálidos y en condiciones de higiene deficiente. Las zonas de la cara que rodean la nariz y la boca y las piernas son los lugares más frecuentemente afectados. Las lesiones papulosas rojas evolucionan a pustulas que se encostran. Los pacientes suelen estar afebriles. El tratamiento debe cubrir el estreptococo del grupo A y *S. aureus*; por lo tanto, se emplean y dicloxacilina o cefalexina (250 mg 4 veces al día durante 10 días). También es efectiva la pomada

de mupirocina. El impétigo por estreptococo del grupo A se asocia a GN postestreptocócica.

2. *Celulitis*: la celulitis por estreptococo del grupo A se desarrolla en localizaciones anatómicas en las que está trastornado el drenaje linfático normal (por ejemplo, zonas de celulitis previa, el brazo homolateral a unamastectomía y vaciamiento ganglionar). Los microorganismos pueden penetrar en lugares distantes de la zona de celulitis en los que existe una solución de continuidad de la piel. El estreptococo del grupo A es capaz de causar una infección de herida quirúrgica de desarrollo rápido. La *erisipela*, una forma de celulitis que afecta a la región malar de la cara o a las extremidades inferiores, se debe casi exclusivamente a estreptococo del grupo A. Los pacientes experimentan una hinchazón de color rojo brillante y comienzo agudo, netamente delimitada de la piel normal, así como dolor y fiebre. La enfermedad se desarrolla en horas, y al cabo de 2 ó 3 días se pueden formar vesículas o ampollas. El tratamiento empírico de la celulitis va dirigido contra el estreptococo del grupo A y *S. aureus*. Sin embargo, cuando se sabe que se trata de una erisipela o celulitis por estreptococo A, se trata con penicilina (1-2 millones de U IV cada 4 h). La enfermedad leve o moderada puede tratarse con penicilina procaína (1.2 millones U IM dos veces al día).

3. *Fascitis necrotizante*: el estreptococo del grupo A es la causa de ~60 % de los casos de fascitis necrotizante. Es clave el desbridamiento quirúrgico inmediato, al igual que la administración de penicilina G (2-4 mil lones U IV cada 4 h) más clindamicina (600-900 mg cada 8 h).

Neumonía y empiema De forma ocasional, el estreptococo del grupo A causa neumonía. El comienzo puede ser gradual o brusco. Los pacientes tienen dolor torácico pleurítico, fiebre, escalofríos y disnea; ~50 % tiene derrame pleural acompañante que casi siempre está infectado y debe drenarse rápidamente para evitar que se tabique. La tos puede no ser un síntoma destacado.

Bacteriemia En la mayoría de los casos de bacteriemia, existe un foco fácil de identificar. La bacteriemia aparece de forma ocasional con celulitis y frecuentemente con la fascitis necrotizante. Si no es evidente un foco, debe considerarse la posibilidad de endocarditis, absceso oculto u osteomielitis.

Sepsis puerperal Frecuente en la era preantibiótica, en la actualidad es una rareza. Los brotes se asocian al estado de portador asintomático de estreptococo del grupo A en el personal de paritorio.

Síndrome de choque tóxico El cuadro 95-1 presenta una definición propuesta de caso del TSS. La exotoxina pirógena A y otras exotoxinas asociadas con este síndrome actúan como superantígenos desencadenando la liberación de citocinas inflamatorias por los linfocitos T. A diferencia del TSS por *S. aureus*, el cuadro estreptocócico comprende bacteriemia en la mayoría de los pacientes, en general no se desarrolla erupción, y es frecuente que incluya una infección de partes blandas (celulitis, fascitis necrotizante o miositis). La mortalidad por el TSS estreptocócico es de ~30 %, la mayoría de las muertes se deben a choque e insuficiencia respiratoria. Se administran penicilina G (2-4 millones U IV cada 4 h) y clindamicina (600-900 mg cada 8 h). En casos graves se administra, como medida adyuvante, una dosis única de inmunoglobulina IV (2 g/kg).

Estreptococos de los grupos C y G

Los estreptococos los grupos C y G causan infecciones semejantes a las debidas al grupo A. Los estreptococos del grupo C a menudo causan infecciones en animales domésticos (caballos y ganado bovino), y algunas infecciones se explican por el contacto con animales infectados o el consumo de leche no pasteurizada. Los microorganismos del grupo G causan bacteriemia y artritis séptica con mayor frecuencia que los del grupo C. La bacteriemia es más común en ancianos o

CUADRO 95-1**Definición propuesta del síndrome de choque tóxico estreptocócico^a**

- I. Aislamiento de estreptococos del grupo A (*S. pyogenes*)
- A. A partir de una localización normalmente estéril (p. ej., sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural o peritoneal, biopsia tisular, herida quirúrgica)
 - A partir de una localización no estéril (p. ej., faringe, esputo, vagina, lesión cutánea superficial)
- II. Signos clínicos de gravedad
- A. Hipotensión: presión arterial sistólica ≤ 90 mmHg en adultos o en el percentil 5 para la edad en los niños y
Dos o más de los signos siguientes:
 1. Afectación renal: valor de creatinina sérica $\geq 177 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 2 \text{ mg/dL}$) en adultos o por lo menos el doble del límite superior de lo normal para la edad; para pacientes con nefropatía preexistente, una elevación sobre el nivel basal del doble o más
 2. Coagulopatía: recuento plaquetario $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$ ($100\,000/\mu\text{L}$) o coagulación intravascular diseminada definida por la prolongación de los tiempos de coagulación, bajo nivel de fibrinógeno y presencia de productos de degradación de la fibrina
 3. Afectación hepática: concentración de alanina aminotransferasa (SGOT), de aspartato aminotransferasa (SGPT) o de bilirrubina total al menos dos veces mayor que el límite superior de la normalidad para la edad; para pacientes con hepatopatía preexistente, una elevación sobre el nivel basal del doble o más
 4. Síndrome de dificultad respiratoria del adulto, definido por la instauración aguda de infiltrados pulmonares difusos e hipoxemia en ausencia de insuficiencia cardíaca; o datos de aumento difuso de la permeabilidad capilar puesto de manifiesto por edema generalizado de comienzo agudo; o derrames pleurales o peritoneales con hipoalbuminemia
 5. Exantema maculoso eritematoso generalizado que a veces se descama
 6. Necrosis de las partes blandas, incluidas fascitis o miositis necrosante, o gangrena

^a Un caso que cumpla los criterios IA, IIA y IIB se considera *confirmado*. Un cuadro que cumple los criterios IB, IIA y IIB se considera *probable* si no se descubre otra etiología.

Fuente: Grupo de trabajo sobre infecciones estreptocócicas graves, 1993.

enfermos crónicos. El tratamiento es igual que el de la infección por estreptococo del grupo A. La artritis séptica debe tratarse con penicilina a (1-4 millones U IV cada 4h). Aunque no se ha demostrado su superioridad, algunos expertos recomiendan asociar gentamicina (1 mg/kg/8 h) en la endocarditis y en la artritis séptica por estreptococos de los grupos C y G debido a la mala respuesta clínica a penicilina sola. Para su curación las infecciones articulares pueden requerir aspiración repetida o drenaje abierto.

Estreptococo del grupo B

Este germen es una causa importante de meningitis y sepsis en recién nacidos y una causa frecuente de fiebre en el periparto en las mujeres.

INFECCIÓN NEONATAL La *infección de comienzo temprano* aparece en la primera semana de vida (mediana de edad, 20h). La infección se adquiere del aparato genital materno durante el parto. Los recién nacidos tienen dificultad respiratoria, aletargamiento, hipotensión, bacteriemia, neutrofilia (entre un tercio y la mitad de los casos) y meningitis (un tercio de los casos).

La *infección de comienzo tardío* se desarrolla entre una semana y tres meses de edad (mediana de edad, 3-4 semanas). La manifestación más frecuente es la meningitis. Los lactantes están aletargados, febriles e irritables; toman mal el alimento y pueden tener convulsiones.

Rx TRATAMIENTO

El fármaco de elección es la penicilina o ampicilina y se administra con gentamicina a la espera de los cultivos. Los pacientes con bacteriemia o infección de partes blandas deben recibir penicilina a una dosis de 200000 unidades/kg/día fraccionada en varias dosis; aquellos con meningitis han de recibir 400 000 unidades/kg/día, fraccionadas, durante 14 días. Muchos médicos siguen administrando gentamicina hasta que se produce la mejoría clínica del paciente.

Prevención Aunque la mitad de los neonatos que nacen por parto vaginal de madres colonizadas por estreptococo del grupo B (5-40% de las mujeres) son colonizados, sólo el 1-2 % desarrolla infección. El riesgo de infección neonatal por estreptococo del grupo B es elevado si se trata de un prematuro o si la madre sufre rotura prematura de membranas (>24 h antes del parto), parto prolongado, fiebre o corioamnionitis. La identificación de las madres de alto riesgo y la administración profiláctica de ampicilina o penicilina durante el parto disminuyen el riesgo de infección neonatal. En la actualidad se recomiendan pruebas de detección sistemática de colonización anogenital por estreptococo del grupo B a las 35-37 semanas de gestación. Las mujeres que ya han dado luz en el pasado a un recién nacido con enfermedad por esta bacteria, que tienen antecedentes de bacteriuria por estreptococo del grupo B durante la gestación, o en las que se desconoce la situación del cultivo pero presentan los factores de riesgo señalados anteriormente, deben recibir profilaxis intraparto (habitualmente 5 millones U de penicilina G seguidos de 2.5 millones U cada 4 h hasta el alumbramiento). También se puede utilizar cefazolina. Si la madre tiene riesgo de anafilaxia y se sabe que la bacteria es sensible, es posible emplear clindamicina o eritromicina; en caso contrario, está indicada la vancomicina.

INFECCIÓN EN EL ADULTO La mayoría de las infecciones por estreptococo del grupo B en adultos están relacionadas con el embarazo y el parto. Otras infecciones por esta bacteria se dan en ancianos, sobre todo con patología de base como diabetes mellitus o cáncer. Lo más frecuente son la celulitis e infección de tejidos blandos, infecciones urinarias, neumonía endocarditis y artritis séptica. Se recomienda penicilina (12 millones U/día en las infecciones localizadas y 18-24 millones U/día en la endocarditis o meningitis, fraccionadas). En alérgicos a la penicilina una alternativa aceptable es la vancomicina.

Enterococos y estreptococos del grupo D no enterocócicos

ENTEROCOCOS *Epidemiología* *E. faecalis* y *E. faecium* son patógenos importantes que tienden a producir infección en pacientes a ancianos o debilitados y en aquellos cuyas barreras mucosas o epiteliales están trastornadas o en los que la flora normal está perturbada por el tratamiento antibiótico.

Manifestaciones clínicas Los enterococos causan infecciones urinarias, sobre todo en pacientes que han recibido antibióticos o han sido sometidos a manipulación instrumental; bacteriemia relacionada con catéteres intravasculares; endocarditis bacteriana tanto sobre válvula nativa como sobre prótesis (10-20 % de los casos, en general con una presentación subaguda pero a veces con presentación aguda y destrucción valvular de progresión rápida); infecciones de la vía biliar; e infecciones mixtas, incluidas las que surgen por la flora intestinal (infecciones de herida quirúrgica abdominal y úlceras de pie diabético).



TRATAMIENTO

El tratamiento se complica por el hecho de que la penicilina no sólo mata de forma fiable los enterococos excepto en las infecciones urinarias, así como por el aumento de la resistencia a los fármacos.

- Endocarditis y meningitis: penicilina (3-4 millones U cada 4 h) o ampicilina (2 g cada 4 h) más gentamicina (1 mg/kg cada 8 h) durante 4-6 semanas. En alérgicos a la penicilina ésta se puede reemplazar por vancomicina.

- Cada vez es más frecuente la resistencia a gentamicina ($\text{MIC} > 2\ 000\ \mu\text{g/mL}$). Si las cepas resistentes a gentamicina son sensibles a streptomicina, debe emplearse este último antibiótico.

- Resistencia a penicilina o ampicilina: si la resistencia se debe a la producción de betalactamasa, es posible utilizar combinaciones del betalactámico/inhibidor de la betalactamasa o imipenem junto con gentamicina. En caso contrario, se recomienda vancomicina con gentamicina.

- Resistencia a vancomicina y penicilina: la quinupristina/dalfopristina resulta eficaz contra *E. faecium* con este patrón de resistencia. El linezolid, un antibiótico oxazolidinona, es eficaz contra casi todos los enterococos con este tipo de resistencia.

OTROS ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO D *S. bovis* ha sido relacionado con neoplasias malignas del tubo digestivo y otras lesiones intestinales, que se encuentran en $\geq 60\%$ de los pacientes que se presentan con endocarditis por *S. bovis*. La penicilina sola es un tratamiento adecuado.

Estreptococos viridans

Muchas especies estreptococos viridans forman parte de la flora bucal normal, y residen en estrecha asociación con los dientes y la encía. Traumatismos menores como limpiarse con hilo dental o cepillarse los dientes pueden causar bacteriemia transitoria. Los estreptococos viridans tienen predilección por causar endocarditis. Además, con frecuencia forman parte de una flora mixta presente en las infecciones de senos paranasales y en abscesos cerebrales y hepáticos. La bacteriemia es frecuente en neutropénicos, que pueden desarrollar un síndrome de sepsis con fiebre elevada y choque. Los factores de riesgo en estos pacientes comprenden la profilaxis con trimetoprim-sulfametoazol o fluoroquinolonas, mucositis, o tratamientos con antiácidos o antagonistas de histamina. *S. milleri* (también conocido como *S. intermedius* o *S. anginosus*), difiere de otros estreptococos viridans tanto en el patrón de hemólisis como en los síndromes clínicos; este microorganismo causa a menudo infecciones supurativas, especialmente abscesos del cerebro y las vísceras, así como infecciones del tracto respiratorio como neumonía, empiema y absceso pulmonar. Los pacientes neutropénicos deben recibir vancomicina a la espera de las pruebas de sensibilidad; otros pacientes pueden ser tratados con penicilina.

Estreptococos con variantes nutricionales

Los microorganismos anteriormente denominados estreptococos con variantes nutricionales se clasifican en la actualidad en el género separado *Abiotrophia*. Estos microorganismos de crecimiento exigente requieren medios enriquecidos (p. ej., con vitamina B₆) para su cultivo. Se asocian a fracasos terapéuticos más frecuentes y a recidivas en casos de endocarditis que los estreptococos viridans. Cuando está presente *Abiotrophia*, se recomienda añadir gentamicina (1 mg/kg cada 8 h) a la pauta de penicilina).

DIFTERIA

DEFINICIÓN La causa de la difteria, una infección localizada de las mucosas o la piel, es *Corynebacterium diphtheriae*, y se asocia a una pseudomem-

brana característica en el lugar de la infección. Algunas cepas producen la toxina diftérica, capaz de causar endocarditis, polineuropatía y otras toxicidades.

ETIOLOGÍA *C. diphtheriae* es un bacilo grampositivo en forma de maza, aerobio, inmóvil, que en cultivo a menudo está dispuesto en grupos (letras chinas) o en una disposición paralela (en empalizada).

EPIDEMIOLOGÍA *C. diphtheriae* se transmite por contacto personal próximo. Debido a la vacunación sistemática, se diagnostican menos de 5 casos por año en los Estados Unidos. La enfermedad de los Estados Unidos afecta a ancianos y alcohólicos, a menudo de bajo nivel socioeconómico, así como a nativos norteamericanos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS *Difteria respiratoria* La infección de vías respiratorias altas por *C. diphtheriae* suele tener un período de incubación de 2-5 días y va seguida de la instauración gradual de dolor de garganta, fiebre y una membrana adherente sobre las amígdalas, la faringe y/o la nariz. A diferencia de la faringitis por estreptococos del grupo A, la pseudomembrana a menudo se extiende más allá del borde de las amígdalas a los pilares amigdalinos, el paladar, y la úvula, una extensión que va acompañada de toxicidad grave. Al retirar la membrana se suele provocar hemorragia. Menos de la mitad de los pacientes tienen disfagia, cefalea y alteración de la voz. Menos del 10 % sufren edema del cuello y dificultad respiratoria (hallazgos asociados a un aumento del riesgo de muerte).

Complicaciones

- Obstrucción de las vías respiratorias por hinchazón y desprendimiento de la pseudomembrana.

- Se observa miocarditis (arritmias, alteraciones de la conducción y miocardiopatía) en casi un cuarto de los pacientes hospitalizados; los que mueren lo hacen en 4 ó 5 días.

- Polineuropatía. Aparece 3-5 semanas después de la difteria y sigue una evolución indolente, en general empezando por entumecimiento gingival, lingual o facial; disfonía, disfagia; y parestesias en las extremidades. Puede haber disfunción de nervios craneales, debilidad muscular y alteraciones sensitivas. Es posible la hipotensión debida a disfunción vegetativa que puede ocurrir 7-9 semanas después del comienzo de la polineuropatía. La mayoría de los supervivientes se recuperan por completo.

- Se desarrolla neumonía en más de la mitad de los pacientes que fallecen de difteria.

PRONÓSTICO La mortalidad es máxima en la primera semana de enfermedad en los pacientes con difteria y cuello proconsular (formación extensa de pseudomembranas, aliento fétido, hinchazón masiva de amígdalas y la úvula, habla pastosa, linfadenopatía cervical, hinchazón edematoso llamativa de la región submandibular y la parte anterior del cuello y toxicidad grave); en los pacientes con miocarditis que desarrollan taquicardia ventricular, fibrilación auricular o bloqueo cardíaco completo; en pacientes con afectación laríngeo traqueobronquial; lactantes; en pacientes >60 años de edad; y en alcohólicos.

DIAGNÓSTICO El diagnóstico definitivo se basa en unos hallazgos clínicos compatibles y aislamiento de *C. diphtheriae* de lesiones locales o su identificación mediante histopatología. Se deben remitir para cultivo muestras de la nariz, la garganta y las membranas (si es posible de debajo de la membrana). Además de los medios no selectivos, se deben emplear medios selectivos apropiados.



TRATAMIENTO

El componente más importante del tratamiento es la antitoxina diftérica, que se administrará lo antes posible. Dado que la antitoxina se produce en caballos, es necesario hacer los preparativos para tratar posibles reacciones alérgicas, y los pacientes con hipersensibilidad inmediata deben ser desensibilizados antes de recibir una dosis plena. Para obtener la antitoxina a, entre en contacto con el *National Immunization Program* de los CDC (404-639-8255 durante el día; 404-639-2888 en cualquier momento). Para prevenir la transmisión a los contactos se utiliza tratamiento durante 14 días con eritromicina (IM o PO; dosis máxima 2 g/día) o penicilina G procaina (600 000 unidades/día IM en pacientes que pesan >10 kilos). Otras opciones son rifampicina y clindamicina. Los cultivos deben documentar la erradicación del microorganismo. Se debe instaurar tratamiento de soporte y aislamiento.

PREVENCIÓN La vacuna DTaP [toxoides diftérico y tetánico y vacuna acelular adsorbida contra tos ferina (*pertussis*)] se recomienda en la inmunización primaria de los niños de hasta 7 años de edad. Para las dosis sistemáticas de recuerdo en los adultos a intervalos de 10 años o en las heridas propensas al tétanos se recomienda Td (toxoides tetánico y diftérico). En los contactos estrechos de los pacientes con difteria respiratoria se deben tomar muestras nasales y faríngeas para cultivo de *C. diphtheriae*, se debe administrar un ciclo de 7-10 días de penicilina benzatina o eritromicina oral, y en caso de que enfermen deben recibir antitoxina.

OTRAS INFECCIONES POR CORINEBACTERIAS

Las especies de *Corynebacterium* son componentes comunes de la flora humana normal. Las infecciones por corinebacterias han aumentado su frecuencia a lo largo de los últimos decenios. Cuando se aíslan, no se deben rechazar inmediatamente como contaminantes. Las corinebacterias deben ser identificadas hasta el nivel de especie si se aíslan de un lugar normalmente estéril, si predominan en una muestra adecuadamente recogida, o si son el único microorganismo presente en la orina. *C. jeikeium* coloniza pacientes con cáncer o inmunodeficiencia grave y puede provocar sepsis grave, endocarditis, infecciones relacionadas con dispositivos, neumonía e infecciones de partes blandas. *C. urealyticum* es una causa de infección urinaria nosocomial. *Arcanobacterium haemolyticum* puede causar faringitis y úlceras cutáneas crónicas.



TRATAMIENTO

C. jeikeium y *C. urealyticum* son resistentes a la mayor parte de los antibióticos. El tratamiento empírico habitual a la espera de pruebas de sensibilidad es la vancomicina. Se recomienda la retirada del dispositivo si la infección está relacionada con él mismo. *A. haemolyticum* se trata con eritromicina puesto que se han registrado fracasos con penicilina.

Para más detalles, véase Wessels MR: Infecciones estreptocócicas y enterocócicas, cap. 121; y Holmes RK: Difteria y otras infecciones por corinebacterias, cap. 122 en Harrison PMI 16.^a

96**INFECCIONES POR MENINGOCOCOS Y LISTERIAS****INFECCIONES MENINGOCÓCICAS**

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA *Neisseria meningitidis* (el meningococo) causa dos enfermedades que amenazan la vida: la meningitis y meningoceemia fulminante. Los meningococos son diplococos aerobios gramnegativos con una cápsula de polisacárido. Cinco serogrupos —A, B, C, Y y W-135— explican más del 90 % de los 300 000 a 500 000 casos de enfermedad meningocócica que se producen cada año en todo el mundo. El serogrupo A causa epidemias recurrentes en África subsahariana. En los Estados Unidos, el serogrupo B es la causa de la mayoría de los casos esporádicos y el serogrupo C de la mayor parte de los brotes. Las tasas de enfermedad son máximas en lactantes y niños; aparece un segundo pico en adolescentes por residir en cuarteles, dormitorios o por otras situaciones de hacinamiento. Los meningococos se trasmiten a través de las secreciones respiratorias. La colonización de la nasofaringe o de la faringe puede persistir de forma asintomática durante meses. En situaciones no epidémicas se coloniza el 10 % de la población. Los contactos domésticos con un paciente con enfermedad meningocócica o un portador meningocócico, el hacinamiento en las casas o en instituciones, la exposición al humo del tabaco, y una infección reciente de vías respiratorias altas son factores de riesgo de colonización y enfermedad invasora por meningococo.

PATOGENIA Los meningococos colonizan la parte alta de las vías respiratorias, son internalizados por células no ciliadas de la mucosa, penetran en la submucosa y alcanzan la circulación. Si la multiplicación bacteriana es lenta, las bacterias pueden sembrar focos localizados como las meninges. Si la multiplicación es rápida, se desarrolla meningoceemia. Se han relacionado de forma directa la morbilidad y mortalidad de la meningoceemia con la cantidad de endotoxina circulante, que puede ser de 10 a 1000 veces más elevada que los niveles encontrados en bacteriemias debidas a otros microorganismos gramnegativos. Durante la enfermedad meningocócica pueden producirse notables déficit de antitrombina y de proteínas C y S, y existe una fuerte correlación negativa entre la actividad de proteína C y el riesgo de muerte. La principal defensa del huésped son anticuerpos contra el polisacárido capsular específico del serogrupo. Los anticuerpos protectores son inducidos por la colonización por bacterias no patógenas que poseen抗ígenos con reacción cruzada. El déficit de los componentes finales del complemento C5-C9 puede provocar infecciones recurrentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Enfermedades del aparato respiratorio: la enfermedad respiratoria clínicamente manifiesta es más común en los adultos. En poblaciones militares es especialmente probable la neumonía por serogrupo Y.

- Aparece meningoceemia sin meningitis en ~10-30 % de los pacientes con enfermedad meningocócica. Las manifestaciones clínicas comprenden:

1. Fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, mialgia, postración.
2. Erupción (máculas eritematosas, fundamentalmente sobre el tronco y las extremidades, que se tornan petequiales y, en casos graves, pupúricas, y que pueden confluir en ampollas hemorrágicas que se necrosan y ulceran).
3. La enfermedad fulminante se asocia a lesiones cutáneas hemorrágicas y coagulación intravascular diseminada y quizás es la forma más rápidamente mortal de choque séptico en seres humanos. El síndrome de Waterhouse-Friderichsen.

se-Friderichsen consiste en microtrombosis inducida por coagulación intravascular diseminada, hemorragia, lesión tisular e insuficiencia suprarrenal.

4. La morbilidad a largo plazo incluye la pérdida de piel, extre midades o dedos por necrosis isquémica e infarto.
 5. La meningococemía crónica es un síndrome raro con fiebre epis óica, erupción y artralgias que dura semanas o meses. Si se trata con esteroides, este proceso puede volverse fulminante o evolucionar a una meninitis.
- Los pacientes con meningitis suelen presentarse al cabo de >24 horas de enfermedad con cefalea, náuseas y vómitos, rigidez de nuca, aletargamiento y confusión. Las lesiones cutáneas petequiales o purpúricas ayudan a diferenciar esta forma de meningitis bacteriana de otros tipos. El estudio del LCR revela un aumento de la concentración de proteínas, glucosa baja y leucocitosis neutrofílica. Las secuelas comprenden retraso mental, sordera y hemiparesia.
 - Aparece artritis en ~ 10 % de los pacientes con enfermedad meningocócica.

DIAGNÓSTICO El diagnóstico definitivo se basa en el aislamiento del germen a partir de líquidos corporales normalmente estériles. La tinción de Gram del LCR es positiva en ~ 85 % de los pacientes con meningitis meningocócica; si se obtienen resultados positivos en ausencia de pleocitosis leucocitaria del LCR, el pronóstico es malo. Las pruebas de PCR sobre la capa leucocitaria del LCR son más sensibles que la tinción de Gram o las pruebas de aglutinación de látex para polisacáridos meningocócicos, y no resultan afectadas por el tratamiento antibiótico previo.



TRATAMIENTO

Véase cuadro 96-1.

Se discute sobre la utilidad del tratamiento con glucocorticoides (10 mg IV quince minutos antes de la primera dosis de antibiótico y después cada 6 h durante 4 días), pero muchos expertos lo recomiendan. Los pacientes con meningococemía fulminante necesitan tratamiento de soporte agresivo que comprende una reanimación energética con líquidos, ventilación electiva, vasopresores, plasma fresco congelado (en pacientes con parámetros anormales de la coagulación) y suplemento de glucocorticoides (hidrocortisona, 1 mg/kg cada 6 h) por la disminución de la reserva suprarrenal. En pacientes con sepsis grave de cualquier causa y una puntuación de APACHE II >25 se recomienda la proteína C activada (24 µg/kg por hora en infusión continua durante 96 h); los pacientes con meningococemía pueden ser un grupo con la mayor probabilidad de beneficiarse de este tratamiento. Si el recuento plaquetario es <50 000/µL, o si existe hemorragia activa, no se debe administrar proteína C activada.

PRONÓSTICO La mortalidad es más elevada si existe choque, erupción purpúrica o equimótica, recuento leucocitario bajo o normal, edad ≥ 60 años, coma, ausencia de meningitis, trombocitopenia y velocidad de sedimentación baja. En algunos estudios el haber recibido antibióticos antes del ingreso hospitalario ha sido relacionado con un pronóstico mejor.

PREVENCIÓN

- Vacuna: inmuniza contra los serogrupos A, C, W-135 e Y pero no contra el serogrupo B. La protección dura <5 años. Se recomienda la vacunación en personas con déficit de los últimos componentes del complemento, anemia drepanocítica, o esplenectomía, así como en reclutas militares, viajeros a zonas de

Cuadro 96-1**Tratamiento con antimicrobianos, quimioprofilaxis y vacunas en la meningococosis invasora****TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO^a**

1. Ceftriaxona, 2 g IV cada 12 h (100 mg/kg/día), o cefotaxima, 2 g IV cada 4 h
2. Para *N. meningitidis* sensible a la penicilina: penicilina G, 18-24 millones de U diarias dividida en dosis cada 4 h (250 000 U/kg/día)
3. Cloranfenicol, 75-100 mg/kg/día dividido en dosis cada 6 h
4. Meropenem, 1.0 g (niños 40 mg) IV cada 8 h
5. En caso de un brote en un país en desarrollo: cloranfenicol de acción prolongada en suspensión oleosa (tifomicina), una sola dosis
Adultos: 3.0 g (6 mL)
Niños de 1-15 años: 100 mg/kg
Niños <1 año: 50 mg/kg

QUIMIOPROFILAXIS^b**Rifampicina (vía oral)**

Adultos: 600 mg cada 12 h durante 2 días
Niños ≥ 1 mes: 10 mg/kg cada 12 h durante 2 días
Niños <1 mes: 5 mg/kg cada 12 h durante 2 días

Ciprofloxacina (vía oral)

Adultos: 500 mg, una sola dosis

Ofloxacina (vía oral)

Adultos: 400 mg, una sola dosis

Ceftriaxona (IM)

Adultos: 250 mg, una sola dosis
Niños <15 años: 125 mg, una sola dosis

Azitromicina (vía oral)

500 mg, una sola dosis

VACUNAS^c**Vacuna A, C, Y, W-135 (Memomune, Aventis Pasteur) o vacuna A, C**

Una sola inyección subcutánea de 0.5 mL

Vacunas conjugadas meningocócicas nuevas C; A, C; y A, C, Y, W-135^d

^a Los pacientes con meningitis meningocócica deberán recibir antimicrobianos por lo menos durante cinco días.

^b Se recomienda utilizarlo en los contactos cercanos de los pacientes.

^c En la actualidad su aplicación está limitada en caso de epidemias y para personas con mayor riesgo de padecer meningococosis. La eficacia de la vacuna se produce después de tres a cinco años y no es efectiva en los menores de dos años de edad.

^d Al parecer estas vacunas ofrecen inmunidad a niños pequeños, una respuesta inmunitaria prolongada e inmunidad gregaria (reduce la transmisión y colonización).

epidemia, y estudiantes de primer curso en facultades que viven en dormitorios colectivos.

- Quimioprofilaxis con antimicrobianos: véanse las opciones de profilaxis en el cuadro 96-1. Los contactos domésticos y otros contactos próximos (p. ej., contactos en guarderías, personas expuestas a las secreciones banales del paciente), tienen un riesgo superior a >400 veces mayor de enfermedad meningocócica que el conjunto de la población.

- Aislamiento respiratorio: los pacientes hospitalizados requieren aislamiento respiratorio durante las primeras 24 horas de tratamiento.

INFECCIONES POR LISTERIA

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA A diferencia de otros patógenos transmitidos por los alimentos, *Listeria monocytogenes* causa fundamentalmente

síndromes invasores. El microorganismo es un bacilo grampositivo con un movimiento de giro característico cuando se cultiva a 20 a 25 °C. Este germe intracelular es especialmente propenso a causar enfermedad en pacientes con déficit de inmunidad celular —p. ej., en el contexto del embarazo o la inmunosupresión—. Se trata de un patógeno veterinario y humano. Causa enfermedad invasora en ~3-5 personas por millón de habitantes cada año en los Estados Unidos. La enfermedad perinatal es una complicación en 9 nacimientos por 100 000. La mayor parte de la enfermedad humana se debe a ingestión de alimento contaminado. Muchos alimentos, como los perritos calientes, quesos blandos, ensalada de repollo contaminada, y los alimentos de mostradores de tiendas de delicatessen han sido involucrados en casos esporádicos y epidémicos. El período de incubación oscila entre 2 y 6 semanas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Listeriosis asociada a embarazo: la mayoría de los casos se diagnostican en el tercer trimestre y son leves. Los pacientes tienen fiebre, mialgia, malestar y, en ocasiones, dolor abdominal, náuseas y diarrea. La diseminación transplacentaria puede ser la causa de corioamnionitis, parto prematuro, muerte fetal intrauterina o enfermedad del neonato.
- Listeriosis neonatal: la enfermedad de comienzo temprano suele presentarse en los dos primeros días de vida, con sepsis, dificultad respiratoria, lesiones cutáneas y granulomatosis *infantisepticum* (abscesos diseminados del hígado, bazo, suprarrenales, pulmones y otras localizaciones). La enfermedad de comienzo tardío tiene mayor probabilidad de presentarse en forma de meningitis.
- Listeriosis en el adulto no gestante: los pacientes suelen estar recibiendo tratamiento crónico con glucocorticoides y/o tienen una neoplasia sólida o hematológica, diabetes, neuropatía, hepatopatía o SIDA. Los adultos mayores inmunocompetentes pueden desarrollar listeriosis invasora.

1. Sepsis: la presentación más común es una bacteriemia sin foco.
2. Infección del SNC (habitualmente meningitis aguda): los pacientes se presentan con fiebre, cefalea y alteración del nivel de conciencia. El estudio del LCR revela pleocitosis, aumento de la concentración de proteínas y glucorraquia normal para la glucemia. Otras enfermedades del SNC comprenden cerebritis, abscesos medulares e intracraneales, y meningoencefalitis. Los pacientes pueden tener fiebre, ataxia, crisis epilépticas, alteraciones de personalidad y coma.
3. Endocarditis: sobre válvulas lesionadas o prótesis; a menudo embolización sistémica.
4. Infecciones focales: puede haber endoftalmitis, osteomielitis y abscesos.
5. Enfermedad gastrointestinal: ocasionalmente *Listeria* causa gastroenteritis aguda.

DIAGNÓSTICO La listeriosis se diagnostica cuando el germe se cultiva en una localización habitualmente estéril, como la sangre o el LCR. Las listerias crecen fácilmente en medios habituales, pero son necesarias pruebas bioquímicas para diferenciarlas de los difteroides.



TRATAMIENTO

Las cefalosporinas no son eficaces contra *Listeria* y no deben emplearse sola como tratamiento empírico de la meningitis u otra patología invasora cuando se considera la participación de *Listeria*.

- Adultos no gestantes: ampicilina (2 g/4 h) o penicilina (15-20 millones U/día). Alternativa: trimetoprim-sulfametoazol (15/75 mg/kg IV diarios fraccionados en 3 dosis). Los pacientes inmunocompetentes con meningitis de-

ben recibir 2-3 semanas de tratamiento después de la defervescencia. Los huéspedes comprometidos deben ser tratados durante 4 - 6 semanas si tienen meningitis o enfermedad invasora. Se puede emplear gentamicina para obtener sinergismo.

- Embarazadas adultas: ampicilina (4-6 g/día fraccionados, durante 2 semanas). Si la paciente tiene una alergia grave a penicilina, se puede emplear eritromicina en el último mes del embarazo.
- Neonatos: ampicilina durante 2 semanas con gentamicina para obtener sinergismo.

PRONÓSTICO El tratamiento de la bacteriemia materna puede prevenir la infección neonatal. El tratamiento del recién nacido escapaz de limitar las secuelas, pero la enfermedad diseminada es a menudo fatal. Los huéspedes comprometidos tienen peor pronóstico que los sanos.

Para más detalles, véase Stephens DS y cols.: *Infecciones meningocócicas*, cap. 127; y Schuchat A, Broome CV: *Infecciones causadas por Listeria monocytogenes*, cap. 123, en Harrion PMI 16.^a

97

INFECCIONES CAUSADAS POR *HAEMOPHILUS*, *BORDETELLA*, *MORAXELLA* Y MICROORGANISMOS DEL GRUPO HACEK

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA *H. influenzae* es un coccobacilo pequeño, gramnegativo, pleomórfico. Las cepas con cápsula de polisacárido pertenecen a los serotipos *a* a *f*. *H. influenzae* de tipo b (Hib) es el más importante en la clínica, causando enfermedad sistémica invasora en lactantes y niños de <6 años de edad. El empleo de la vacuna conjugada contra Hib ha reducido de forma espectacular los índices de colonización y enfermedad invasiva por Hib. Las cepas no tipificables (NTHi), desprovistas de cápsula, causan enfermedades por la invasión local de superficies mucosas. Las cepas no tipificables colonizan las vías respiratorias superiores de hasta el 75% de los adultos sanos. *H. influenzae* se propaga por gotitas transmitidas por el aire o a través de contacto directo con secreciones o fómites.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

• Hib: se observa fundamentalmente en niños no vacunados o insuficientemente inmunizados.

1. La meningitis se acompaña de una mortalidad elevada; el 6 % de los pacientes tienen sordera neurosensorial; la cuarta parte alguna secuela significativa; la mortalidad es de ~5 %.
2. Epiglotitis, que ocurre en niños mayores y ocasionalmente en adultos, implica una celulitis de la epiglote y los tejidos supraglóticos que comienza en forma del dolor de garganta y progresó rápidamente a disfagia, babeo y obstrucción de vías aéreas.

3. Miscelánea: celulitis, neumonía, osteomielitis.

• *H. influenzae* no tipificables

1. Neumonía comunitaria en los adultos —especialmente en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o el SIDA— y exacerbaciones de la neumopatía crónica.
2. Miscelánea: otitis media infantil, sepsis puerperal, bacteremia neonatal, sinusitis, y —menos frecuentemente— infecciones invasoras(p. ej., empiema, epiglotitis en el adulto, pericarditis, celulitis, artritis séptica, osteomielitis, endocarditis).

DIAGNÓSTICO Tinción de Gram y cultivo de muestras clínicas.



TRATAMIENTO

- Meningitis por Hib en adultos: ceftriaxona (2 g cada 12 h durante 1-2 semanas).
- Meningitis por Hib en niños: ceftriaxona (75-100 mg/kg/día, fraccionada en 2 dosis cada 12 horas) más dexametasona (0.6 mg/kg/día fraccionada en 4 dosis durante 2 días al inicio del tratamiento antibiótico para prevenir la sordera).
- Epiglotitis: ceftriaxona (50 mg/kg diarios durante 1-2 semanas).
- *H. influenzae* no tipificable: alrededor de la cuarta parte de los aislamientos clínicos producen betalactamasa. Muchos antimicrobianos resultan útiles: trimetoprim-sulfametoaxazol (TMP-SMX), amoxicilina/clavulanato, cefalosporinas de espectro extendido, nuevos macrólidos (azitromicina o claritromicina) y fluoroquinolonas (en adultos no gestantes).

PREVENCIÓN Se recomienda la vacuna contra Hib en todos los niños; la serie de vacunación debe empezar aproximadamente a los 2 meses de edad. Las tasas de ataque secundario son elevadas en los contactos domésticos de pacientes con enfermedad por Hib. En hogares en los que al menos un miembro está insuficientemente vacunado y tiene < 4 años de edad, todos los contactos domésticos deben recibir rifampicina (20 mg/kg/día, hasta 600 mg durante 4 días). El caso índice debe recibir también rifampicina para erradicar el estado de portador nasofaríngeo del microorganismo. Los niños de la casa deben ser inmunizados.

TOS FERINA (PERTUSSIS)

ETIOLOGÍA *Bordetella pertussis* es la causa de la tos ferina, una infección aguda de las vías respiratorias. *B. pertussis* es un bacilo aerobio gramnegativos de crecimiento exigente que se ancla a las células ciliadas de la nasofaringe, se multiplica localmente y produce una amplia gama de toxinas y productos biológicamente activos.

EPIDEMIOLOGÍA La tos ferina es muy contagiosa. En los domicilios, las tasas de ataques son del 80% en los contactos no inmunizados y del 20 % en los inmunizados. La incidencia ha ido aumentando lentamente desde 1976, sobre todo en adolescentes y adultos. Una tos persistente de más de 2 semanas de duración en un adulto puede ser debida a *B. pertussis* en el 12-30 % de los casos. No obstante, la morbilidad grave y la mortalidad se limita a lactantes de menos de seis meses de edad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Al cabo de un período de incubación de 7-10 días, comienza una enfermedad prolongada con tos. Los síntomas suelen ser más graves en lactantes y niños pequeños.

- La *fase catarral* es semejante al resfriado común y dura 1-2 semanas.
- La *fase paroxística* aparece a continuación y dura 2-4 semanas. Se caracteriza por tos que a veces ocurre en ataques espasmódicos de 5- 10 golpes cada uno. Los episodios empeoran por la noche. Un acceso de tos puede ir seguido de vómito o un «gallo». Durante los espasmos puede haber apnea y cyanosis. Los pacientes se agotan progresivamente.
- En la *fase de convalecencia*, los síntomas se resuelven en el transcurso de 1-3 meses.

DIAGNÓSTICO

- En los casos no tratados los cultivos de las secreciones nasofaríngeas permanecen positivos durante un promedio de tres semanas desde el comienzo de la enfermedad. Las secreciones deben ser inoculadas de forma inmediata sobre medios selectivos.
- PCR de muestras nasofaríngeas, sobre todo en pacientes tratados con antibióticos.
- Aunque la serología puede resultar útil en pacientes cuyos síntomas se prolongan >4 semanas, no existe acuerdo respecto a los criterios diagnósticos, y no se dispone de forma generalizada de tests de anticuerpos.



TRATAMIENTO

- Macrólidos: eritromicina (1-2 gramos/día durante 1-2 semanas); claritromicina (250 mg 2 veces al día durante 1 semana); azitromicina (500 mg dosis de carga el primer día, después 250 mg/día durante 4 días).
- TMP-SMX en pacientes que no toleran macrólidos.
- Aislamiento respiratorio en pacientes hospitalizados hasta que han recibido antibióticos durante 5 días.

PREVENCIÓN

- Quimioprofilaxis: tratamiento con macrólidos de los contactos domésticos, especialmente niños <1 año de edad.
- Inmunización: en Estados Unidos, las vacunas acelulares son seguras en niños mayores y adultos.

MORAXELLA CATARRHALIS

ETIOLOGÍA *M. catarrhalis* es un coco gramnegativo semejante a *Neisseria*. Puede retener el cristal violeta en la tinción de Gram y se confundido con *Staphylococcus aureus*. Forma parte de la flora normal de las vías respiratorias superiores, y coloniza hasta al 50% de los niños sanos y hasta el 7 % de los adultos sanos. Los índices de infección alcanzan un máximo al final del invierno/principio de la primavera.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Otitis media y sinusitis: *M. catarrhalis* es la tercera causa de otitis media en los niños y un aislamiento prominente en casos de sinusitis aguda y crónica.
- Traqueobronquitis purulenta y neumonía: la mayoría de los pacientes tienen más de 50 años de edad y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (a menudo con cáncer de pulmón también).
- Los síntomas son leves a moderados: es rara la enfermedad invasora (por ejemplo, empiema).

DIAGNÓSTICO La tinción de Gram del esputo ayuda, junto con los cultivos de esputo.



TRATAMIENTO

Dado que el 85 % de los aislamientos produce betalactamasa, la penicilina o la ampicilina son con frecuencia inadecuadas. *Moraxellae* son sensibles a cefalosporinas de segunda y tercera generación, combinaciones depenicilina/inhibidor de betalactamasa, tetraciclina, nuevos macrólidos, TMP-SMX, y quinolonas. Para las infecciones respiratorias es adecuado un ciclo de 5 días.

GRUPO HACEK

ETIOLOGÍA El grupo HACEK consiste en bacterias gramnegativas de crecimiento exigente y lento cuyo cultivo requiere dióxido de carbono. Residentes normales de la cavidad bucal, las bacterias HACEK pueden causar tanto infecciones bucales locales como enfermedad sistémica grave, sobre todo endocarditis. Este grupo está formado por varias especies de *Haemophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Endocarditis por HACEK: supone hasta el 3 % de los casos de endocarditis infecciosa; la mayoría de ellas se deben a especies de *Haemophilus*, *A. actinomycetemcomitans* o *C. hominis*. A menudo los pacientes tienen una valvulopatía subyacente. Es frecuente la embolización, incluso en las presentaciones subagudas. Aparecen embolias importantes en 28-71 % de los pacientes, así como vegetaciones —con frecuencia de gran tamaño— en el 85%. Los cultivos pueden tardar 30 días en positivizarse, aunque en la mayoría de los cultivos en los que terminan por crecer bacterias lo hacen en la primera semana, en especial con los modernos sistemas de detección como BACTEC.

- Especies de *Haemophilus*: *H. aphrophilus*, *H. parainfluenzae* y *H. paraphrophilus* causan más de la mitad de los casos de endocarditis por HACEK. Los pacientes suelen presentarse en los 2 primeros meses de enfermedad y en general están anémicos en el momento de la presentación; alrededor de la mitad desarrollan insuficiencia cardíaca congestiva.

- *A. actinomycetemcomitans*: este microorganismo se aísla a partir de infecciones de partes blandas asociado a *Actinomyces israelii*. Se asocia a periodontitis destructiva severa, que también es a menudo evidente en pacientes con endocarditis.

- *C. hominis*: a diferencia de otras bacterias HACEK, *C. hominis* afecta más frecuentemente a la válvula aórtica. El diagnóstico suele estar precedido de una infección de larga evolución.

- *E. corrodens*: en general un componente de infecciones mixtas, *E. corrodens* es frecuente en las infecciones por mordedura humana, infecciones de partes blandas de cabeza y cuello, endocarditis e infecciones de consumidores de drogas IV.

- *K. kingae*: es la tercera causa más frecuente de artritis séptica en niños <2 años y una causa frecuente de osteomielitis en el mismo grupo de edad. Se observa bacteriemia por *K. kingae* asociada a estomatitis (por ejemplo, por infección por virus del herpes simple). A diferencia de otras infecciones por *K. kingae*, la endocarditis por este germen se da en niños mayores y adultos.



TRATAMIENTO

Véanse en el cuadro 97-1 las pautas de antibióticos empleados para tratar la endocarditis por HACEK. La endocarditis sobre válvula nativa debe tratarse durante cuatro semanas y la endocarditis sobre prótesis durante seis semanas. A diferencia de la endocarditis sobre prótesis debida a otros microorganismos gramnegativos, la causada por bacterias HACEK puede curarse con frecuencia exclusivamente con antibióticos (sin cirugía).

Cuadro 97-1**Tratamiento de la endocarditis por microorganismos del grupo HACEK^a**

Microorganismos	Tratamiento inicial	Otras opciones	Comentarios
Species de <i>Haemophilus</i>	Ceftriaxona (2 g diarios)	Fuoroquinolonas ^b , ampicilina/sulbactam	Si el microorganismo no produce betalactamasa se puede aplicar ampicilina ± aminoglucósido.
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	Ceftriaxona (2 g diarios)	Penicilinas semisintéticas (p. ej., mezlocilina), TMP-SMX fluoroquinolonas ^b , azitromicina	La información sobre la eficacia de otros esquemas distintos de penicilinas semisintéticas o cefalosporinas de tercera generación es muy limitada.
<i>Cardiobacterium hominis</i>	Penicilina (16-18 millones de U/4 h) ± gentamicina (5-6 mg/kg/día repartidos cada 8 h)	Ceftriaxona, ampicilina/sulbactam	No se ha comprobado la utilidad de los aminoglucósidos. El microorganismo suele ser pansensible, pero se han publicado casos de resistencia a la penicilina.
<i>Eikenella corrodens</i>	Ampicilina (2 g/4 h)	Ceftriaxona, fluoroquinolonas ^b	El microorganismo es resistente a la clindamicina y el metronidazol.
<i>Kingella kingae</i>	Ceftriaxona (2 g diarios) o ampicilina/sulbactam (3 g de ampicilina/6 h)	Fluoroquinolonas ^b , vancomicina, clindamicina, macrólidos, TMP-SMX	La prevalencia de cepas productoras de betalactamasa está aumentando. La eficacia para la infección invasora se demuestra mejor en los esquemas de primera línea.

^a Se deben realizar pruebas de sensibilidad para guiar el tratamiento.^b No se recomienda administrar fluoroquinolonas a niños menores de 17 años de edad.
Nota: TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoaxazol.

Para más detalles, véase Musher DM, *Moraxella catarrhalis* y otras especies de *Moraxella*, cap. 129; Murphy TF: Infecciones por *Haemophilus*, cap. 130; Kasper DL, Barlam TF: Infecciones causadas por bacterias del grupo HACEK y otras bacterias gramnegativas, cap. 131; y Halperin SA: Tos ferina y otras infecciones por *Bordetella*, cap. 133, en Harrison PMI 16.^a

98

ENFERMEDADES CAUSADAS POR BACTERIAS GRAMNEGATIVAS ENTÉRICAS, *PSEUDOMONAS* Y *LEGIONELLA*

INFECCIONES CAUSADAS POR BACTERIAS GRAMNEGATIVAS ENTÉRICAS

Infecciones intestinales causadas por *Escherichia coli*

Al menos seis «patotipos» de *E. coli* causan exclusivamente infecciones intestinales (para más detalles, véase cap. 87).

1. *E. coli* productora de toxina de Shiga (STEC)/*E. coli* enterohemorrágica (EHEC) es la más frecuente en países desarrollados. *E. coli* O157:H7 pertenece a este patotipo. EHEC se asocia a la ingestión de alimento y agua contaminados o a transmisión de una persona a otra. La carne piada es una fuente alimenticia común.
2. Patotipos más frecuentes en los países en vías de desarrollo.
 - a. *E. coli* enterotoxígena (ETEC): el agente productor más frecuente de la diarrea del viajero.
 - b. *E. coli* enteropatógena (EPEC): una causa importante de diarrea en los lactantes.
 - c. *E. coli* enteroinvasora (EIEC): causa colitis inflamatoria semejante a la provocada por *Shigella*.
 - d. *E. coli* enteroagregante y difusamente adherente (EAEC/DAEC): causa diarrea acuosa prolongada

Diagnóstico No suele ser necesario el diagnóstico específico excepto cuando está involucrada EHEC. En la diarrea sanguinolenta se puede hacer detección de cepas de *E. coli* no fermentadoras de sorbitol, y después realizar una tipificación buscando *E. coli* O157:H7, pero la detección de toxinas de Shiga o de genes de toxina es más sensible, específica y rápida.



TRATAMIENTO

Está indicado el tratamiento de soporte, reposición hidroelectrolítica, evitar los antibióticos en la infección por EHEC (puesto que los antibióticos pueden aumentar el riesgo de síndrome hemolítico-urémico).

Patógenos extraintestinales

CONSIDERACIONES GENERALES Enterobacteriaceae y *Acinetobacter* son componentes normales de la flora del colon humano y pueden colo-

nizar las superficies mucosas y cutáneas de los pacientes en cuidados prolongados y en ambientes hospitalarios. Prácticamente cualquier órgano o cavidad corporal puede infectarse por estos bacilos gramnegativos. La mayoría de las infecciones son producidas por *E. coli*, *Klebsiella* y *Proteus*. Estas bacterias crecen fácilmente en medios estándar. El aislamiento de bacilos gramnegativos de cualquier localización estéril casi siempre implica infección. El aislamiento a partir de lugares no estériles requiere una correlación clínica.

E. COLI PATÓGENOS EXTRAINTESTINALES (ExPEC) La mayoría de los aislamientos de *E. coli* procedentes de infecciones sintomáticas fuera del tubo digestivo se diferencian de las cepas comensales y de las cepas patógenas que causan infecciones intestinales.

Manifestaciones clínicas

- Infecciones del tracto urinario: *E. coli* es el patógeno más prevalente en todos los síndromes genitourinarios y causa el 85-95 % de las infecciones urinarias agudas no complicadas.
- Infección abdominal y pélvica. La segunda localización más frecuente de la infección por ExPEC. Los síndromes comprenden peritonitis, abscesos intraabdominales y colangitis.
- Neumonía: los bacilos gramnegativos sólo colonizan la bucofaringe de las personas sanas de forma transitoria. En pacientes con enfermedades de base y exposición a antibióticos, se incrementan los índices de colonización y neumonía. ExPEC es una causa común de neumonía en residentes en centros de cuidados prolongados y en pacientes hospitalizados. *E. coli* puede causar infiltrados multifocales nodulares con necrosis tisular. La mortalidad es elevada.
- Meningitis: se da principalmente en recién nacidos; su causa son cepas con el serotipo capsular K1.
- Celulitis/infección musculoesquelética: suele formar parte de un cuadro polimicrobiano. La celulitis y las infecciones de quemaduras o heridas quirúrgicas pueden ser debidas a *E. coli* cuando están cercanas al perine. La osteomielitis, sobre todo vertebral, es más frecuente de lo que generalmente se cree; *E. coli* supone hasta el 10 % de los casos en algunas series.
- Bacteriemia: puede surgir a partir de la infección de cualquier localización primaria pero se origina más frecuentemente en las vías urinarias, seguidas del intestino y la vía biliar. Son raras, pero están descritas, las infecciones endovasculares.



TRATAMIENTO

Crecen las resistencias a ampicilina, piperacilina y la asociación betalactámico/inhibidor de betalactamasa, cefalosporinas de primera generación, y trimetoprim-sulfametoaxazol (TMP-SMX). Las betalactamasas de espectro ampliado (ESBL) son cada vez más frecuentes en *E. coli*. En la actualidad, las cefalosporinas (en especial las de segunda, tercera y cuarta generación), las fluoroquinolonas, los monobactamos, carbapenems y aminoglucósidos mantienen buena actividad.

KLEBSIELLA Etiología *K. pneumoniae* coloniza el colon en el 5-35 % de los individuos sanos y causa la mayor parte de las infecciones por *Klebsiella*. *K. oxytoca* causa infecciones en ingresados en residencias y en el entorno hospitalario. *K. rhinoscleromatis* y *K. ozenae* infectan a pacientes en climas tropicales.

Manifestaciones clínicas

- Neumonía: se da fundamentalmente en pacientes con patología de base (p. ej., alcoholismo, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Los ingresados en residencias y hospitalizados tienen tasas más elevadas de coloni-

zación bucofaríngea y las infecciones pulmonares por *K. pneumoniae* son más frecuentes. La presentación es semejante a la de la neumonía neumocócica, con expectoración purulenta e infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax. La infección puede progresar a necrosis pulmonar, derrame pleural y empiema.

- Infecciones del tracto urinario: *K. pneumoniae* causa el 1-2 % de los casos de cistitis no complicada y el 15-17 % de las infecciones urinarias complicadas.
- Infecciones abdominales: el espectro es semejante al de *E. coli* pero son menos frecuentes.
- Celulitis e infecciones de partes blandas: la mayoría afectan a tejidos desvitalizados en huéspedes comprometidos. *K. pneumoniae* es causa de una minoría importante de infecciones del lecho quirúrgico.
- Miscelánea: puede surgir bacteriemia a partir de la infección primaria de cualquier localización.
- Otras infecciones: comprenden endoftalmitis, sinusitis nosocomial, osteomielitis.



TRATAMIENTO

Klebsiella es resistente a ampicilina y ticarcilina. Va en aumento la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, al igual que la frecuencia de aislamientos que contienen ESBL. En general, las fluoroquinolonas, cefamicinas (cefoxitina), cefalosporinas de cuarta generación y amikacina mantienen una amplia actividad contra *Klebsiella*, y los carbapenems son los agentes más activos.

PROTEUS Etiología *P. mirabilis* forma parte de la flora del colon hasta en la mitad de las personas sanas y causa el 90 % de las infecciones por *Proteus*; *P. vulgaris* y *P. penneri* se aislan fundamentalmente de pacientes en hospitales y centros terciarios.

Manifestaciones clínicas *Proteus* es la causa del 1-2 % de las infecciones urinarias no complicadas, y del 10-15 % de las infecciones complicadas, sobre todos asociadas a sondas urinarias. Los pacientes sondados a largo plazo tienen prevalencias de infección por *Proteus* del 20-45 %. *Proteus* produce grandes cantidades de ureasa, alcaliniza la orina, y causa la formación de cálculos de estruvita. Existen infecciones en otras localizaciones pero son infrecuentes.

Diagnóstico *Proteus* exhibe motilidad incessante en las placas de agar. *P. mirabilis* es indol-negativo, mientras que la mayor parte de las restantes cepas de *Proteus* son indol-positivas.



TRATAMIENTO

P. mirabilis es sensible a la mayor parte de los antibióticos. Va en aumento la resistencia a ampicilina y cefalosporinas de primera generación. *P. vulgaris* y *P. penneri* son más resistentes. El imipenem, las cefalosporinas de cuarta generación, los aminoglucósidos, TMP-SMX y las quinolonas poseen una actividad excelente. Los cálculos de estruvita infectados a menudo requieren extirpación quirúrgica.

MORGANELLA Y PROVIDENCIA Las infecciones por *M. morganii*, *P. stuartii* y *P. rettgeri* son semejantes a las infecciones por *Proteus* en su epidemiología, patogenicidad y manifestaciones clínicas, pero se dan de forma casi exclusiva en personas ingresadas en residencias y, en menor medida, en pacientes hospitalizados. Estas especies están especialmente asociadas al sondaje urinario a largo plazo (>30 días). Lo más fiable es el tratamiento con imipenem, cefalosporinas de cuarta generación y amikacina.

OTROS PATÓGENOS ENTÉRICOS GRAMNEGATIVOS *Enterobacter* (*E. cloacae*, *E. aerogenes*), *Acinetobacter* (*A. baumanii*), y *Serratia* (*S. marcescens*) y *Citrobacter* (*C. freundii*, *C. koseri*) suelen causar infecciones nosocomiales. Estos microorganismos están relacionados con ambientes húmedos. Los factores de riesgo comprenden inmunosupresión, comorbilidad empleo previo de antibióticos y estancias en cuidados intensivos.

Manifestaciones clínicas

- Neumonía, especialmente asociada a respirador.
- Infecciones urinarias, sobre todo relacionadas con sonda.
- Infección relacionada con dispositivo intravascular, infección de lecho quirúrgico e infección abdominal.
- Las especies de *Enterobacter* se relacionan con patología biliar.

RX TRATAMIENTO

La importante resistencia antibiótica hace que el tratamiento sea un reto. A menudo tienen excelente actividad el imipenem, las cefalosporinas de cuarta generación, los aminoglucósidos (amikacina > gentamicina), TMP-SMX y quinolonas. *Enterobacter* suele ser resistente a las cefalosporinas de tercera generación y monobactamos. *Acinetobacter* puede ser sensible a combinaciones de betalactámico/inhibidor de betalactamasa, pero estas sustancias no poseen actividad potenciada contra *Enterobacter* o *Citrobacter*.

AEROMONAS *A. hydrophila* es la especie de *Aeromonas* que con más frecuencia causa infección. *Aeromonas* proliferan en el agua potable y dulce y constituyen una hipotética causa de gastroenteritis. *Aeromonas* causan bacteriemia y sepsis en lactantes y huéspedes comprometidos, sobre todo con cáncer, patología hepatobiliar, traumatismo o quemaduras. Estos microorganismos son capaces de producir lesiones cutáneas semejantes al ectima gangrenoso observado con *P. aeruginosa*. La infección por *Aeromonas* puede ocurrir en víctimas de traumatismos cuyas heridas resultan contaminadas por agua o tierra. Debido a que las sanguíneas son colonizadas por *Aeromonas*, su empleo en medicina precisa la administración de antibióticos activos contra *Aeromonas*.

RX TRATAMIENTO

Aeromonas suele ser sensible a fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacina a una dosis de 500 mg PO cada 12 h o 400 mg IV cada 12 h), TMP-SMX (0 mg de TMP/kg/día fraccionado en 3 ó 4 dosis), cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos.

INFECCIONES POR PSEUDOMONAS Y ESPECIES RELACIONADAS

Pseudomonas aeruginosa

Microbiología *P. aeruginosa* es un bacilo gramnegativo aerobio: más de la mitad de los aislamientos producen piocianina, un pigmento azul-verde. *P. aeruginosa* se diferencia de los bacilos gramnegativos entéricos en que oxida el indofenol y no fermenta la lactosa.

Epidemiología *P. aeruginosa* tiene predilección por los ambientes húmedos. Entre los numerosos factores que predisponen a la infección por *P. aeruginosa* se encuentran la quiebra de las barreras cutánea o mucosa (p. ej., por quemaduras o traumatismo), inmunosupresión (p. ej., por neutropenia, SIDA o diabetes), y la perturbación de la flora bacteriana normal (p. ej., con tratamientos antibióticos de amplio espectro).

Manifestaciones clínicas

• Infecciones de vías respiratorias

1. Neumonía primaria o no bacteriémica: es una causa común de neumonía asociada al respirador, sobre todo en pacientes con SIDA, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o insuficiencia cardíaca congestiva. La neumonía por *P. aeruginosa* es una infección aguda, a menudo grave o que pone en peligro la vida, con fiebre, tos, disnea y toxicidad sistémica importante. La radiografía de tórax muestra bronconeumonía bilateral, y son frecuentes los derrames pleurales. Los pacientes con SIDA a menudo muestran lesiones cavitarias.
2. Neumonía bacteriémica: una infección respiratoria por *P. aeruginosa*, en general asociada a neutropenia, progresiva a invasión de la circulación, diseminación metastásica y sepsis por gramnegativos. Puede aparecer hemorragia alveolar, necrosis, y una bronconeumonía necrotizante difusa con formación de cavidades. Es típica la muerte en 3 ó 4 días.
3. Infecciones respiratorias crónicas por cepas mucoides en pacientes con fibrosis quística, bronquiectasia o SIDA. Las infecciones recurrentes causan enfermedad pulmonar progresiva y en última instancia fibrosis e insuficiencia respiratoria.

• Bacteriemia

1. *P. aeruginosa* es una causa importante de bacteriemia que pone en peligro la vida en pacientes comprometidos, en especial con hemopatías malignas complicadas con neutropenia. Las manifestaciones clínicas son semejantes a las de otros tipos de bacteriemia y sepsis.
2. Una minoría de pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* desarrollan lesiones cutáneas patognomónicas, denominadas *ectima gangrenoso*, que comienzan en forma de vesículas hemorrágicas y experimentan necrosis central con un borde de eritema y posterior ulceración.

• Endocarditis: se da fundamentalmente en consumidores de drogas IV y pacientes con prótesis valvulares.

• Infecciones del SNC: aparecen meningitis o absceso cerebral por extensión a partir de una estructura parameningea infectada (p. ej., oído, mastoides, seno paranasal), o por inoculación directa (p. ej., quirúrgica), en general en huéspedes comprometidos. Los índices de mortalidad son altos.

• Infecciones de oído

1. Otitis externa («oído del nadador»).
2. Otitis externa maligna: se da fundamentalmente en diabéticos ancianos. Síntomas comunes de presentación son la otorrea y una otalgia severa. La infección progresiva, invadiendo lentamente las partes blandas y el hueso subyacente. Aparece precozmente una parálisis facial; más tarde otras parálisis. No suele haber síntomas generales.

• Infecciones oculares: se producen queratitis bacteriana o úlcera corneal y endoftalmitis como consecuencia de lesiones, por el empleo de lentes de contacto, o de soluciones contaminadas para lentes de contacto, así como en quemados. Estas infecciones son entidades rápidamente progresivas que exigen una intervención terapéutica inmediata.

• Infecciones óseas y articulares

1. Piartrosis esternoclavicular: una complicación del consumo de drogas por vía parenteral.
2. Infecciones de la sífisis del pubis: asociadas a cirugía de la pelvis y consumo de drogas por vía parenteral.
3. Osteocondritis del pie: después de heridas punzantes en la planta.

4. Osteomielitis vertebral: asociada a infección respiratoria complicada, instrumentación genitourinaria o consumo de drogas por vía parenteral.
 - Infecciones urinarias: complicadas o nosocomiales.
 - Infecciones de piel y partes blandas.
1. Infecciones primarias en el contexto de soluciones de continuidad de la piel y quemaduras. Estos pacientes tienen enfermedad sistémica y signos de sepsis y fallo multiorgánico.
 2. Foliculitis del baño caliente: erupciones pruriginosas, maculopapulares y vesiculopustulosas tras la exposición a baños calientes contaminados.



TRATAMIENTO

Véanse las opciones y pautas de tratamiento antibiótico en el cuadro 98-1. Las infecciones graves o que pone en peligro la vida se tratan en general con dos antibióticos a los que sea sensible la cepa infectante, aunque desde el advento de los betalactámicos más activos no se ha demostrado que sea más eficaz el tratamiento combinado que la monoterapia. La duración del tratamiento depende de la localización y gravedad de la infección. Las infecciones crónicas con lesión tisular extensa o prótesis pueden requerir semanas o meses del tratamiento, mientras que las infecciones más agudas pueden tratarse enérgicamente en períodos más cortos.

Otras especies de *Pseudomonas* y bacterias relacionadas

BURKHOLDERIA CEPACIA Y STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA *B. cepacia* es fundamentalmente un patógeno oportunista involucrado en infecciones endémicas esporádicas y brotes nosocomiales. Estos últimos suelen estar relacionados con un reservorio líquido o superficie ambiental húmeda. Los síndromes clínicos comprenden neumonía, infección del tracto urinario, meningitis, peritonitis, infecciones de herida quirúrgica o de quemaduras, bacteriemia y endocarditis relacionada con el consumo de drogas por vía parenteral. *B. cepacia* causa también infecciones crónicas (p. ej., en pacientes con fibrosis quística). *S. maltophilia* es un patógeno nosocomial importante, sobre todo en centros oncológicos y en cuidados intensivos. Los factores de riesgo comprenden hospitalización prolongada, neoplasia maligna y neutropenia, instrumentación, y antecedentes de tratamiento con antibióticos de amplio espectro. *S. maltophilia* causa neumonía y otras muchas infecciones. La neumonía bacterémica por *S. maltophilia* es una enfermedad devastadora que aparece en pacientes debilitados de cuidados intensivos.



TRATAMIENTO

La resistencia intrínseca a muchos antibióticos limita el tratamiento. El preferido es TMP-SMX (15-20 mg de TMP/kg por día).

MICROORGANISMOS DIVERSOS La melioidosis es endémica del sudeste asiático y su causa es *Burkholderia pseudomallei*. El muermo se relaciona con contacto estrecho con caballos y otros équidos y se debe a *Burkholderia mallei*. Estas enfermedades se presentan como enfermedades supurativas pulmonares o extrapulmonares agudas o crónicas, o en forma de septicemia aguda.

INFECCIONES POR *LEGIONELLA*

Microbiología *Legionellaceae* son unos bacilos gramnegativos aerobios intracelulares que crecen en agar amortiguado de carbón y extracto de levadura (agar BCYE). *L. pneumophila* causa el 80-90 % de los casos de enfermedad hu-

Cuadro 98-1**Antimicrobianos activos contra *Pseudomonas aeruginosa* y que se distribuyen en Estados Unidos**

Agente	Dosis ^a , vía	Comentarios
PENICILINAS ANTIPSEUDOMÓNICAS		
Piperacilina	3-4 g cada 4-6 h IV	
Piperacilina-tazobactam	3375 g cada 4 h IV	Los fármacos dentro de esta clase se señalan en orden de actividad decreciente <i>in vitro</i> .
Mezlocilina	3 g cada 4 h IV	Las combinaciones de piperacilina-tazobactam o ticarcilina-clavulanato tienen actividad un poco mayor contra <i>P. aeruginosa</i> , que la piperacilina o la ticarcilina solas. En las infecciones graves conviene no usar un solo fármaco.
Ticarcilina	3 g cada 3-6 h IV	
Ticarcilina-clavulanato	3.1 g cada 4-6 h IV	
CEFALOSPORINAS ANTIPSEUDOMÓNICAS		
Ceftazidima ^b	2 g cada 8-12 h IV	
Cefoperazona ^b	2 g cada 6 h IV	
Cefepima	2 g cada 8-12 h IV	Se usarán las dosis indicadas con mayor frecuencia contra infecciones en el SNC o las que afectan a sujetos neutropénicos o con inmunodeficiencia profunda. La actividad antipseudomoniásica de la cefepima equivale a la de ceftazidima, y tiene una menor capacidad de inducir la aparición de betalactamasa en bacterias entéricas gramnegativas.
CARBAPENÉMICOS^{b, c}		
Imipenem-cilstatina	0.5 g cada 6 h IV	
Meropenem	1 g cada 8 h IV	Los miembros de la clase tienen actividad contra cepas que producen betalactamasa. El imipenem puede originar convulsiones en personas con insuficiencia renal (situación que se evita si se disminuye la dosis) o con infecciones o lesiones del SNC. El meropenem es un poco más activo <i>in vitro</i> contra <i>P. aeruginosa</i> que el imipenem.

(continúa)

mana por *Legionella*; los más frecuentes son los serogrupos 1, 4 y 6. Otras 17 especies en total, incluida *L. micdadei*, han sido relacionadas con infecciones humanas.

Epidemiología *Legionella* se encuentra en agua dulce y en fuentes de agua artificiales. Los brotes se han relacionado con torres de refrigeración y con sis-

Cuadro 98-1 (Continuación)**Antimicrobianos activos contra *Pseudomonas aeruginosa* y que se distribuyen en Estados Unidos**

Agente	Dosis ^a , vía	Comentarios
MONOBACTÁMICOS		
Aztreonam	2 g cada 6-8 h IV	El fármaco suele administrarse a sujetos con hipersensibilidad a los betalactámicos.
AMINOGLUCOSIDOS^b		
Tobramicina	MD: dosis inicial, 2.0 mg/kg, para seguir con 1.7 mg/kg cada 8 h IV ODD: 5-7 mg/kg cada 24 h IV	La tobramicina tiene mayor actividad <i>in vitro</i> contra <i>P. aeruginosa</i> que la gentamicina, pero probablemente sus eficacias clínicas son equivalentes. Algunas cepas de <i>P. aeruginosa</i> resistentes a la tobramicina o la gentamicina pueden ser sensibles a la amikacina.
Gentamicina	MD: igual que la tobramicina ODD: igual que la tobramicina	
Amikacina	MD: dosis inicial, 7.5 mg/kg, para seguir con 7.5 mg/kg cada 12 h IV ODD: 15 mg/kg cada 24 h IV	Excepto en la infección de vías urinarias, dicha clase no debe utilizarse como fármaco único. Un esquema de una sola dosis al día puede aplacar los efectos adversos. Es necesario medir en forma seriada los niveles séricos del antibiótico.
FLUOROQUINOLONAS^{b, d}		
Ciprofloxacina	0.4 g cada 12 h IV o 0.5-0.75 g cada 12 h PO	La ciprofloxacina, entre las quinolonas disponibles, es la más activa contra <i>P. aeruginosa</i> .
Levofloxacina	0.75 g cada 24 h IV o PO	Los niveles séricos que se alcanzan después de la administración oral del fármaco son similares a los obtenidos por la vía IV; por tal razón, las presentaciones orales son útiles para administración prolongada en pacientes escogidos.

(continúa)

temas de distribución de agua potable. Estos microorganismos se transmiten a los individuos fundamentalmente por aspiración, pero también pueden propagarse por aerosolización e instilación directa en el pulmón durante manipulaciones de las vías respiratorias. *Legionella* es la cuarta causa de neumonía adquirida por la comunidad, y supone el 13-15 % de los casos. Causa el 10-50 % de los casos de neumonía nosocomial si el sistema de agua del hospital está colonizado por el germe. Los pacientes con enfermedad pulmonar crónica, fumadores y/o ancianos o inmunodeprimidos son especialmente vulnerables. El mecanismo fundamental de defensa del huésped es la inmunidad celular.

Cuadro 98-1 (Continuación)**Antimicrobianos activos contra *Pseudomonas aeruginosa* y que se distribuyen en Estados Unidos**

Agente	Dosis ^a , vía	Comentarios
OTROS AGENTES		
Polimixina B	0.75-1.25 mg/kg cada 12 h IV	Los dos fármacos de esta clase se reservan para usar contra infecciones por microorganismos resistentes a múltiples fármacos. Con ambos surgen efectos tóxicos en riñones y sistema nervioso. La aplicación de colistina por inhalación se hace con 75 mg del antibiótico en 3 mL de solución salina, con un nebulizador, y se aplica dos veces al día.
Colistina	1.5 mg/kg cada 8 h IV	

^a Las dosis señaladas se utilizan para tratar infecciones por *P. aeruginosa* en adultos. Las dosis deben ajustarse en casos de insuficiencia renal. A veces se necesitan dosis mayores en personas con fibrosis quística, y dosis menores pueden ser adecuadas para tratar infecciones no complicadas en vías urinarias.

^b Algunas cepas de *P. aeruginosa* pueden desarrollar rápidamente resistencias a dichos agentes durante su empleo terapéutico.

^c El ertapenem, otro fármaco de esta clase, tiene menor actividad *in vitro* y no debe utilizarse para tratar infecciones por *Pseudomonas*.

^d La trovafloxacina, otra fluoroquinolona con actividad antipseudomoniásica tiene escasa utilidad, por sus efectos hepatotóxicos. La gatifloxacina y la moxifloxacina tienen actividad *in vitro* contra *P. aeruginosa* (aunque menor que ciprofloxacina y levofloxacina), pero ningún estudio clínico ha generado datos en pro de su empleo en infecciones por *Pseudomonas* o nosocomiales.

Abreviaturas: MD, dosis múltiple (*multidose*); ODD, una sola dosis al día (*once-daily dosing*); SNC, sistema nervioso central; PO, vía oral; IV, vía intravenosa.

Manifestaciones clínicas

- Fiebre Pontiac: una enfermedad de tipo gripeal con un período de incubación de 24 a 48 horas. No se desarrolla neumonía, pero son frecuentes el malestar, astenia, mialgia y fiebre. La enfermedad se resuelve espontáneamente, y la recuperación se produce en pocos días.

- Enfermedad de los legionarios: más grave que las otras neumonías atípicas, es más probable que provoque el ingreso en cuidados intensivos.

1. Despues de un período de incubación de 2-10 días, se desarrollan síntomas inespecíficos (p. ej., malestar, fatiga, cefalea, fiebre) que van seguidos de tos, que suele ser leve y no productiva.
2. El dolor torácico (pleurítico o no) puede ser prominente, y es frecuente la disnea. La expectoración es en general escasa pero puede ser hemoptoica.
3. Las manifestaciones gastrointestinales (dolor, náuseas, vómitos, diarrea) pueden ser llamativas.
4. Diarrea, confusión, fiebre elevada, hiponatremia, alteración de las pruebas de función hepática, hematuria, hipofosfatemia y elevación de la CPK son más frecuentes que en otras neumonías.
5. El corazón es el lugar más frecuente de afectación extrapulmonar (miocarditis, pericarditis, y de forma ocasional endocarditis sobre prótesis).
6. La radiografía de tórax revela infiltrados pulmonares, afectación multilobular en muchos casos, y derrame pleural hasta en el 63 % de los casos. En huéspedes comprometidos, pueden observarse infiltrados nodulares, abscesos y cavidades.

Diagnóstico

- Las muestras de esputo o de lavado broncoalveolar se tiñen con inmuno-fluorescencia directa (DFA) y se cultivan. La prueba de DFA es rápida y específica pero menos sensible que el cultivo.
- Los cultivos en agar BCYE tardan 3-5 días en positivizarse.
- El diagnóstico mediante anticuerpos puede tardar 12 semanas.
- La determinación de antígeno en orina es rápida, barata, fácil de realizar, y su sensibilidad sólo es inferior a la del cultivo, con una elevada especificidad. Sólo es útil para el serogrupo 1 de *L. pneumophila*, que causa el 80 % de los casos. El antígeno es detectable en orina 3 días después del comienzo de la enfermedad, y los resultados positivos persisten durante semanas.

**TRATAMIENTO**

- Lo más eficaz son las fluoroquinolonas (p. ej., levofloxacin a dosis de 750 mg IV o 500 mg PO diarias o moxifloxacina, 400 mg PO diario s) o los nuevos macrólidos (p. ej., azitromicina a dosis de 500 mg/día o claritromicina, 500 mg 2 veces al día, IV o PO). En los casos graves se recomienda combinar rifampicina (300-600 mg 2 veces al día) con cualquiera de las dos clases de fármacos.
- Alternativas son las tetraciclinas (doxiciclina, 100 mg 2 veces al día, IV o PO) o el TMP-SMX (160/800 mg IV cada 8 h o PO 2 veces al día)
- Los huéspedes inmunocompetentes pueden recibir 10-14 días de tratamiento, pero los inmunodeprimidos han de ser tratados durante 3 semanas. Por su larga hemivida, resulta adecuado un ciclo de 5 a 10 días de azitromicina.

Pronóstico La mortalidad se aproxima al 80 % en inmunodeprimidos no tratados a tiempo. En los huéspedes inmunocompetentes, la mortalidad se puede acercar al 31 % sin tratamiento y oscila entre el 0 y el 11 % con tratamiento apropiado. En los supervivientes la fatiga, la debilidad y los síntomas teológicos pueden persistir más de un año.

Para más detalles, véase Kasper DL, Barlam TF: Infecciones causadas por bacterias del grupo HACEK y otras bacterias gramnegativas; cap. 131; Chang FY, Yu VL: Infección por *Legionella*, cap. 132; Russo TA: Enfermedades producidas por bacilos entéricos gramnegativos, cap. 134; y Ohl CA, Pollack M: Infecciones producidas por especies de *Pseudomonas* y microorganismos relacionados, cap. 136, en Harrison PMI 16.^a.

99

INFECCIONES CAUSADAS POR OTROS BACILOS GRAMNEGATIVOS ENTÉRICOS**BRUCELOSIS**

ETIOLOGÍA Las brucelas son parásitos intracelulares facultativos pertenecientes a un género que comprende cuatro especies importantes: *B. melitensis* (adquirida por los seres humanos fundamentalmente a partir de cabras, ove-

jas y camellos), *B. suis* (adquirida de los cerdos), *B. abortus* (del ganado bovino o los búfalos) y *B. canis* (de los perros). La brucelosis se transmite por la exposición a animales infectados o sus productos, bien en un entorno ocupacional (p. ej., carnicería, trabajo en mataderos) o doméstico (p. ej., consumo de alimentos contaminados, especialmente productos lácteos y carne cruda).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Un período de incubación de una semana a varios meses va seguido del desarrollo de fiebre ondulante; sudores nocturnos; apatía, cansancio y anorexia crecientes; así como síntomas inespecíficos como cefalea, migraña, lumbalgia, estreñimiento, dolor de garganta y tos seca. La brucelosis se puede presentar como una enfermedad febril semejante a la fiebre tifoidea pero menos grave. Sin embargo, los hallazgos más frecuentes son dolor musculoesquelético y la afectación del esqueleto periférico y axial —es decir, osteomielitis vertebral (fiebre y lumbalgia o dolor de cadera en un varón anciano) o artritis séptica (fiebre y monoartritis aguda, típicamente de la cadera o la rodilla)—. La infección por *Brucella* puede causar linfadenopatía, hepatosplenomegalia y absceso focal.

DIAGNÓSTICO Es necesario advertir al personal de laboratorio sobre el posible diagnóstico para asegurarse de que toman precauciones para impedir la exposición ocupacional. El microorganismo se cultiva con éxito en el 50-70 % de los casos, pero la identificación por cultivo suele tardar hasta 6 semanas. Los cultivos que emplean sistemas de BACTEC pueden ser considerados negativos a las tres semanas. Las determinaciones de IgM mediante pruebas de aglutinación estándar son positivas en fases tempranas de la infección. Títulos únicos de $\geq 1:160$ y $1:320-1:640$ son diagnósticos en zonas no endémicas y en zonas endémicas, respectivamente. Es necesario diferenciar la brucelosis de la tuberculosis; si esta diferenciación no es posible, la pauta de tratamiento debe ajustarse con el fin de evitar una monoterapia inadvertida de tuberculosis (véase más adelante). La brucelosis tiende a causar menos destrucción ósea y articular que la tuberculosis (cuadro 99-1).



TRATAMIENTO

- Estreptomicina a una dosis de 750 mg a 1 g diario (o gentamicina, 5-6 mg/kg diarios) durante 14-21 días más doxiciclina a dosis de 100 mg dos veces al día durante 6 semanas. La enfermedad compleja o localizada requiere al menos 3 meses de tratamiento.
- Alternativa: rifampicina (600-900 mg/día) más doxiciclina (100 mg dos veces al día) durante 6 semanas. En lugar de esta última se puede administrar trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) en los niños.
- Afectación neurológica: incluya en la pauta ceftriaxona; tratada durante 6-12 meses.
- Aparecen recidivas en alrededor del 30 % de los casos, en general al no cumplimiento terapéutico. Es necesario vigilar a los pacientes al menos durante 2 años.

TULAREMIA

EPIDEMIOLOGÍA Las infecciones humanas causadas por *Francisella tularensis* ocurren por la interacción con insectos picadores o chupadores de sangre (sobre todo garrapatas y moscas tabánidas), con animales salvajes o domésticos (p. ej., liebres, ardillas), o el ambiente. El microorganismo puede persistir durante meses en el cieno, el agua, o en cadáveres de animales en descomposición. Más de la mitad de los casos de Estados Unidos aparecen en Arkansas, Oklahoma y Missouri. El microorganismo penetra en la piel o las mucosas a través de mordeduras o abrasiones no evidentes (75-85 % de los casos de EE.UU.)

Cuadro 99-1**Diferenciación de la brucelosis y la tuberculosis en las radiografías de la columna**

	Brucelosis	Tuberculosis
Localización Vértebras	Zona lumbra y otras Múltiples o vecinas	Zona dorsolumbar Vecinas
Discitis	Tardía	Temprana
Cuerpo vertebral	Intacto hasta etapa tardía	Desde el comienzo se pierden los contornos morfológicos
Compresión del conducto raquídeo	Rara	Frecuente
Epifisis	Anterosuperior	General: regiones superior, o inferior del disco, central o subperióstica
Osteofitos	Anterolateral	Poco común
Deformidades	Pocas veces hay deformidad en cuña	Contornos cuneiformes anteriores, giba
Recuperación	Esclerosis, todo el cuerpo vertebral	Variable
Absceso paravertebral	Pequeños y localizados	Pérdida común y circunscrita, apófisis transversa
Absceso del psoas	Raro	Más probable

o se adquiere por inhalación o ingestión. *F. tularensis* es un agente potencial de bioterrorismo (véase cap. 31).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Despues de un período de incubación de 2 a 10 días, aparecen fiebre, escalofríos, cefalea y mălgias de comienzo agudo. Se desarrolla uno de los siguientes síndromes.

1. *Tularemia ulceroglandular/glandular* (75-85 % de los casos).
 - a. El sello característico es una úlcera indurada, eritematosa, que no cicatriza y dura 1-3 semanas (forma ulceroglandular), que comienza en forma de pápula pruriginosa, se ulcerá, posee bordes bien delimitados y un exudado amarillo, y desarrolla una base negra. En el 5-10% de los casos puede de no ser evidente una lesión cutánea primaria (forma glandular).
 - b. La linfadenopatía está relacionada con la localización de la picadura de garrafa; en los adultos los más afectados son los ganglios inguinales/feomorales debido a la frecuencia de picaduras en las piernas. Los ganglios linfáticos se pueden volver fluctuantes y drenar espontáneamente.
2. *Tularemia oculoglandular*: la infección de la conjuntiva, habitualmente por contacto con dedos contaminados, da lugar a una conjuntivitis purulenta con adenopatía regional y dolor que debilita. La linfadenopatía pre auricular dolorosa es peculiar de la tularemia.
3. *Tularemia bucofaríngea y gastrointestinal*: adquirida por ingestión, la infección se puede presentar con faringitis y adenopatías cervicales, úlceras intestinales, adenopatía mesentérica, diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal.
4. *Tularemia pulmónar*: la infección se adquiere por inhalación o diseminación hematogena. Los pacientes presentan tos no productiva, disnea, dolor torácico pleurítico, infiltrados bilaterales parcelares o lobulares, cavidades y en ocasiones derrames pleurales y empiema en la placa de tórax.
5. *Tularemia tifoidea*: consiste en fiebre y signos de sepsis sin hallazgos focales.

DIAGNÓSTICO

- Tinción policromática de muestras clínicas (la tinción de Grames de escasa ayuda).
- Serología mediante aglutinación en tubo estándar. Se considera positivo un título único $\geq 1:160$ o un incremento del título al cuádruplo al cabo de 2-3 semanas. Las pruebas de microaglutinación y ELISA son más sensibles. Parece prometedora la prueba de antígeno (p. ej., en orina).
- El cultivo resulta difícil y supone un importante riesgo para el personal de laboratorio.



TRATAMIENTO

- El medicamento de elección en los adultos es la estreptomicina (7.5-10 mg/kg cada 12 horas). La gentamicina es una alternativa aceptable, pero no la tobramicina. La defervescencia aparece en 1-2 días, pero la curación de las lesiones cutánea y de los ganglios linfáticos puede tardar 1-2 semanas. Es posible una supuración ganglionar tardía, con tejido necrótico estéril.
- La enfermedad leve o moderada que responde con rapidez puede tratar 5-7 días; en caso contrario, se administra tratamiento durante 7-10 días.
- Las alternativas incluyen las tetraciclinas o el cloranfenicol (tasas de recidiva de hasta 20 %).
- Las fluoroquinolonas se han revelado prometedoras y son candidatas a convertirse en el tratamiento primario o alternativo, a falta de ensayos clínicos.

PESTE

EPIDEMIOLOGÍA *Yersinia pestis* es la causa de la peste, una de las enfermedades bacterianas más virulentas y letales. Se da más a menudo en Asia, África y América del Norte y del Sur, y hay casos en Estados Unidos, sobre todo en Nuevo México, Arizona, Colorado y California. Los huéspedes habituales son roedores salvajes y ratas; en Estados Unidos los principales huéspedes epizoíticos son roedores norteamericanos, perros de las praderas y ardillas listadas. Las picaduras de pulga o el contacto directo con tejidos infectados o gotitas transportadas por el aire son capaces de causar infecciones humanas. *Y. pestis* es un posible agente de bioterrorismo (véase cap. 31).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Existen tres presentaciones principales.

1. *Peste bubónica*: la forma más común, causada por la picadura de una pulga infectada.
 - a. Después de un período de incubación de 2-6 días, el paciente desarrolla escalofríos, fiebre, mialgias y artralgias, cefalea, debilidad y signos de toxicemia.
 - b. En el transcurso de 24 horas, aparece adenopatía proximal al lugar de inoculación. Un ganglio que aumenta de tamaño o bubón se vuelve doloroso espontáneamente y con la palpación. Se desarrolla edema y eritema —pero no celulitis ni linfangitis— en el tejido de alrededor.
 - c. El lugar primario de inoculación puede tener una pápula, pústula, úlcera o escara.
 - d. La enfermedad progresiva a letargo, convulsiones, choque, fracaso orgánico y muerte.
2. *Peste septicémica*
 - a. Infección abrumadora (sin bubones) con progresión a fracaso multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hipotensión y muerte.
 - b. Síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal) frecuentes.

3. *Peste neumónica*: la forma más rápidamente progresiva de la enfermedad, a menudo mortal.

- Tras un período de incubación de 3-5 días, aparecen repentinamente escalofríos, fiebre, cefalea, mialgias, debilidad y mareo.
- Los signos pulmonares comprenden taquipnea, disnea, tos, expectoración, dolor torácico, hemoptisis y colapso circulatorio. Los hallazgos auscultatorios son mínimos. El esputo es acuoso, espumoso, teñido de sangre o francamente hemoptoico.
- La bronconeumonía progresa rápidamente para afectar a múltiples lóbulos y ambos pulmones, con necrosis colicuativa y cavitación de las zonas de consolidación.
- El paciente está en un estado tóxico con riesgo de muerte súbita.
- La peste neumónica secundaria es un proceso intersticial difuso y puede ser menos contagiosa debido a que el esputo es denso y escaso.

DIAGNÓSTICO Se debe considerar el diagnóstico de peste cuando aparecen linfadenitis regional aguda, sepsis o neumonía grave aguda en una persona por lo demás sana que ha viajado recientemente o residido en los estados rurales del oeste de Estados Unidos o en el extranjero.

Se deben de preparar frotis y cultivos de muestras de sangre, a spirados de ganglios linfáticos, aspirado pulmonar y otras localizaciones según sea apropiado. Los frotis deben ser examinados de inmediato con tinción de Wayson o Giemsa (*Y. pestis* tiene un aspecto bipolar semejante a un imperdible cerrado) y con tinción de Gram, y deben ser enviados para prueba de anticuerpo fluorescente directo, ELISA o PCR. Se deben extraer muestras de suero de la fase aguda —y, si es posible, de la fase de convalecencia— para la realización de pruebas serológicas. Se considera diagnóstico un título único >128 o la seroconversión (demonstrada por un aumento del título al cuádruple o más. Confirmar con la prueba de inhibición de la hemaglutinación del antígeno F1, que es positiva en la mayoría de los casos al cabo de 1-2 semanas.



TRATAMIENTO

- Más de la mitad de los pacientes con peste bubónica y prácticamente todos los casos de peste septicémica con neumónica mueren sin tratamiento.
- Al igual que en la tularemia, el medicamento de elección es la estreptomicina o gentamicina.
- Fármacos alternativos son la doxiciclina y el cloranfenicol.
- Los protocolos nacionales de respuesta al bioterrorismo recomiendan la administración de gentamicina, ciprofloxacina y doxiciclina en caso de un ataque con *Y. pestis*.
- Las personas expuestas a pacientes con peste neumática o que han viajado a zonas en las que está activo un brote de peste deben recibir profilaxis a corto plazo con doxiciclina (dosis de adulto, 100-200 mg cada 12-24 h), ciprofloxacina (1 g cada 12 h), o TMP-SMX (320 mg de TMP cada 12 h).
- Los pacientes ingresados en el hospital con peste neumática deben ser sometidos a precauciones de gotitas respiratorias hasta haber recibido tratamiento al menos durante 48 horas.

INFECCIONES POR *BARTONELLA*

Las especies de *Bartonella* pueden adherirse a células de mamíferos e invadir las, entre ellas las células endoteliales y los eritrocitos, causando anemia grave. En el cuadro 99-2 se resumen los síndromes clínicos, factores de riesgo y tratamiento.

Cuadro 99-2

Infecciones por *Bartonella*: síndromes clínicos, factores de riesgo y tratamiento

Especie de <i>Bartonella</i>	Síndrome clínico	Factores de riesgo	Tratamiento ^a
<i>Bartonella henselae</i>	Linforeticulocitosis benigna	Arañazo o mordedura de gato	Azitromicina durante cinco días (500 mg el día 1, 250 mg los días 2-5) o un lapso variable a base de rifampicina (300 mg al día o dos veces al día); doxiciclina (100 mg/día) o ciprofloxacina (500 mg/día)
	Angiomatosis o peliosis bacilar	Arañazo o mordedura de gato	Eritromicina (500 mg qid) o doxiciclina (100 mg/día) durante 3-6 semanas
Endocarditis	Exposición a gatos		Si en los cultivos se identifica <i>Bartonella</i> o el paciente es seropositivo se administrarán: azitromicina (250 mg/día) o doxiciclina (100 mg/día) durante cuatro a seis meses (a veces se necesita intervención quirúrgica)

(continúa)

Cuadro 99-2 (Continuación)**Infecciones por *Bartonella*: síndromes clínicos, factores de riesgo y tratamiento**

Especie de <i>Bartonella</i>	Síndrome clínico	Factores de riesgo	Tratamiento ^a
<i>Bartonella quintana</i>	Fiebre quintana	Indigentes; alcohólicos; piojos corporales	Doxiciclina (100 mg bid) o azitromicina (500 mg/día) durante cuatro a seis semanas
	Angiomatosis bacilar	Indigentes ± piojos corporales; infección por VIH	Igual que en la angiomatosis bacilar por <i>B. henselae</i>
	Endocarditis	Igual que en las otras infecciones por <i>B. quintana</i> Falta de inmunidad, pica dura de simúlidos	Igual que en la endocarditis causada por <i>B. henselae</i>
<i>Bartonella bacilliformis</i>	Fiebre de Oroya		Cloranfenicol durante 10 días (en América del Sur); ampicilina (1 g cada 6 h IV o PO) o cefalexina (500 mg qid PO) durante 10-14 días
	Verruga peruana	Exposición previa a <i>B. bacilliformis</i>	Rifampicina (300 mg bid) o ciprofloxacina (500 mg/día) durante 7-10 días

Abreviaturas: bid, dos veces al día; h, hora; IV, por vía intravenosa; PO, por vía oral; qid, cuatro veces al día; tid, tres veces al día.

^a La administración de azitromicina en la linforreticulosis benigna se basa en resultados de estudios en seres humanos; las demás recomendaciones se basan en informes con series de casos.

^b Si en el cultivo se confirma que la infección se debe a *Bartonella* se puede interrumpir el uso de ceftriaxona y emprender por un período extenso la administración de azitromicina o doxiciclina.

Fiebre Oroya y verruga peruana

Estas infecciones, causadas por *B. bacilliformis*, se transmiten por un flebótomos (*Phlebotomus*) encontrado en los valles fluviales de los Andes. Los pacientes se presentan con fiebre; después aparece una profunda anemia. Sin tratamiento la mortalidad es elevada. Durante la convalecencia pueden desarrollarse erupciones dérmicas nodulares o *verrugas*. El diagnóstico se basa en los hemocultivos positivos y la formación de vasos sanguíneos nuevos en los lugares de replicación bacteriana.

Linforreticulosis benigna (enfermedad por arañazo de gato)

Esta infección, causada por *B. henselae*, se asocia a exposición a gatos jóvenes parasitados por pulgas. Alrededor del 60 % de los casos afectan a los niños.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Aparición de una lesión localizada (pápula, pústula) seguida 1-2 semanas más tarde por linfadenopatía dolorosa con la palpación. Los ganglios pueden supurar; existe malestar y anorexia (y menos frecuentemente, fiebre). En los niños son más frecuentes la encefalitis, crisis epilépticas y coma, así como otros signos de diseminación. Los pacientes no tratados pueden tener adenopatías que persisten semanas o meses.

DIAGNÓSTICO

- Tinción de plata de Warthin-Starry de las muestras de biopsia.
- La serología es positiva en el 70-90 % de los pacientes.
- Los cultivos rara vez son positivos.
- Se está desarrollando la PCR.

Fiebre de las trincheras

En esta infección, debida a *B. quintana*, aparecen repentinamente cefalea, meningitis aséptica, fiebre persistente o recurrente, malestar y otros síntomas inespecíficos. La bacteriemia puede persistir durante semanas. El diagnóstico se realiza mediante hemocultivo; las bacterias crecen lentamente a lo largo de 1-4 semanas.

Angiomatosis bacilar

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Esta enfermedad, causada por *B. henselae* y *B. quintana*, se manifiesta por lesiones cutáneas (angiomatosis epidérmico) que son lugares de angiogénesis visibles en forma de nódulos, pápulas o tumores vasculares cuyo tamaño varía entre diminuto y grandes masas exofíticas pedunculadas. Las lesiones típicas son de un color rojo o violáceo y pueden ser semejantes a un sarcoma de Kaposi. Se encuentran en cualquier lugar de la piel, pueden afectar a las mucosas, ulcerarse, e invadir el hueso subyacente. Puede producirse diseminación en huéspedes comprometidos (p. ej., pacientes infectados por VIH), y afecta fundamentalmente al hígado y bazo, médula ósea, ganglios linfáticos y SNC. En la infección diseminada no suele haber lesiones cutáneas.

DIAGNÓSTICO

- Hallazgos histopatológicos y tinción de plata de Warthin-Starr y positiva.
- La CT o MRI pueden mostrar lesiones vasculares nodulares en los órganos.
- Hemocultivos empleando técnicas de lisis-centrifugación o PCR.

Endocarditis con cultivo negativo

Las especies de *Bartonella* causan una parte de las endocarditis con cultivo negativo. El diagnóstico se basa en unos hemocultivos positivos y/o pruebas sero-

lógicas. En algunas pruebas, los anticuerpos contra *Bartonella* pueden mostrar reacciones cruzadas con *Chlamydia pneumoniae*. Los anticuerpos contra *B. quintana* pueden tener reactividad cruzada con *Coxiella burnetii* (la causa de la fiebre Q).

Para más detalles, véase Corbel MJ, Beeching NJ: Brucelosis, cap. 141; Jacobs RF: Tularemia, cap. 142; Dennis DT, Cambell GL: Peste y otras infecciones por *Yersinia*, cap. 143; y Tompkins LS: Infecciones por *Bartonella*, incluida la linforreticulosis benigna, cap. 144, en Harrison PMI 16.^a.

100

INFECCIONES POR ANAEROBIOS

TÉTANOS

ETIOLOGÍA, EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA El tétanos es un trastorno neurológico que se caracteriza por aumento del tono muscular y espasmos causados por la tetanospasmina, una toxina producida por *Clostridium tetani*. *C. tetani* es un bacilo grampositivo anaerobio, en forma de palillo de tambor, esporulado, ubicuo en la tierra. En los Estados Unidos la enfermedad aparece en personas inadecuadamente inmunizadas —fundamentalmente personas de raza no blanca y en ancianos— después de una lesión aguda (p. ej., una herida punzante) que se contamina por esporas de *C. tetani*. Las esporas germinan en las heridas con bajo potencial de óxido-reducción (p. ej., las que tienen tejido desvitalizado o cuerpos extraños) y producen toxina. A continuación la toxina se fija a las neuronas motoras periféricas y se propaga por transporte intraneuronal retrógrado. La rigidez es consecuencia de un aumento de la frecuencia de descarga en reposo de las neuronas motoras debido al bloqueo de la liberación de los neurotransmisores inhibidores (glicina y ácido γ -aminobutírico) en las terminales presinápticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- **Tétanos generalizado:** al cabo de un promedio de 7 días después de la herida (límites, 3-14 días), los pacientes desarrollan trismo —aumento del tono de los músculos maseteros— así como contracción muscular facial sostenida (risa sardónica), disfagia, rigidez o dolor de cuello, contracción muscular de la espalda (opistóticos), y rigidez de la pared abdominal y los músculos proximales de las extremidades. La mente está despejada. Los pacientes a menudo están afebriles. Los espasmos generalizados paroxísticos, espontáneos o provocados por la más mínima estimulación, pueden provocar cianosis y compromiso de la ventilación. La disfunción vegetativa es capaz de causar hipertensión lábil, taquicardia, arritmias, y muerte súbita de origen cardíaco.

- **Tétanos localizado:** sólo están afectados los músculos alrededor de la herida.

- **Tétanos neonatal:** suele ser mortal sin tratamiento, se da en hijos de madres no inmunizadas, con frecuencia después de la contaminación del muñón del cordón umbilical.

DIAGNÓSTICO El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Puede haber elevación de enzimas musculares.



TRATAMIENTO

- Monitorización y tratamiento de soporte en una habitación tranquila de cuidados intensivos.
- Administrar metronidazol (500 mg cada 6 h), para eliminar células vegetativas y una fuente de más toxina. Alternativas son la penicilina, clindamicina y eritromicina.
- Administre una dosis de inmunoglobulina antitetánica humana (TIG), 3000 a 6000 unidades IM, para neutralizar la toxina no fijada; fraccione la dosis debido al gran volumen.
- Controle los espasmos musculares utilizando benzodiazepinas como el diazepam. Puede ser necesaria la parálisis terapéutica con bloqueantes neuromusculares. Sin embargo, puede aparecer una parálisis prolongada después de la suspensión de estas sustancias.
- Inmunice a los pacientes en recuperación. La enfermedad natural no induce inmunidad.

PREVENCIÓN

• Vacunación primaria: los adultos deben recibir dos dosis separadas 4-8 semanas y una tercera dosis 6-12 meses más tarde. Los pacientes de >7 años de edad deben recibir dosis de recuerdo de vacuna cada 10 años contoxoide tetánico absorbido y toxoide diftérico (Td).

• Tratamiento de las heridas: administre Td si se desconoce la situación de inmunidad, si la inmunización fue incompleta, o si han transcurrido más de 10 años desde la última dosis de recuerdo. En heridas contaminadas o graves, administre Td si han transcurrido >5 años desde la última vacunación. Considere el empleo de inmunoglobulina antitetánica (TIG, 250 unidades IM) en todas las heridas excepto las limpias o banales si se desconoce la situación inmunitaria del paciente o la inmunización fue incompleta. Es necesario administrar en lugares separados la TIG y el Td.

PRONÓSTICO La mortalidad es <10 % con tratamiento óptimo. La recuperación suele ser completa pero se prolonga a lo largo de 4-6 semanas; puede ser necesario el soporte prolongado con respirador. Es posible que el aumento del tono muscular y los espasmos menores duren meses.

BOTULISMO

ETIOLOGÍA, EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA El botulismo es una enfermedad paralítica causada por neurotoxinas elaboradas por *Clostridium botulinum*, una bacteria anaerobia esporulada. La neurotoxina penetra en el sistema vascular, se dirige a las terminales nerviosas colinérgicas periféricas, e inhibe la liberación del neurotransmisor acetilcolina. *C. botulinum* se encuentra en la tierra y en ambientes marinos en todo el mundo. En los Estados Unidos, *C. botulinum* de tipo A se encuentra en el occidente de las Montañas Rocosas, el tipo B es más común en el oriente, y el tipo E se encuentra en el norte del Pacífico, la región de los Grandes Lagos y Alaska. La mayoría de los casos transmitidos por alimentos de los EE.UU. han sido relacionados con conservas caseras, sobre todo verduras, frutas y condimentos. El tipo E está relacionado con productos de pescado. La enfermedad aparece cuando: 1) las esporas contaminan el alimento; 2) el alimento se conserva después de forma que mueren otras bacterias pero no las esporas y se producen unas condiciones de anaerobiosis a un pH y temperatura que permiten la germinación y la producción de toxina, y 3) el alimento es ingerido antes de haber sido calentado a una temperatura adecuada para

destruir la toxina. La toxina es termolábil (se inactiva cuando se calienta durante 10 minutos a 100 °C) y las esporas son termoestables (se inactivan a 116-121 °C, o con esterilizadores de vapor u ollas a presión).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- El *botulismo trasmítido por alimentos* aparece 18-36 h después de la ingestión de alimento contaminado con toxina, y su gravedad oscila entre leve y mortal (en 24 h). La presentación característica es una parálisis simétrica descendente con afectación precoz de los pares craneales (diplopía, disartria, disfonía, ptosis y/o disfagia) que puede progresar a parálisis, insuficiencia respiratoria y muerte. No existen manifestaciones sensitivas. Puede aparecer náuseas, dolor abdominal y vómitos. Es infrecuente la fiebre. Los pacientes suelen estar alertas y orientados pero pueden mostrarse soñolientos o agitados.
- El *botulismo de heridas* se presenta cuando las esporas contaminan una herida y germinan. Esta forma se da en heridas de consumidores de heroína «alquitran negro» (goma). El botulismo de las heridas tiene un período de incubación más prolongado (aproximadamente 10 días) que el trasmítido por alimentos y no provoca síntomas digestivos. Por lo demás, ambas enfermedades son similares.
- En el *botulismo intestinal*, las esporas germinan en el intestino y producen toxina, que se absorbe y provoca enfermedad. Esta forma ha sido relacionada con miel contaminada. El mayor riesgo lo corren los lactantes de <6 meses de edad.
- *Botulismo relacionado con bioterrorismo* es el resultado potencial de la dispersión intencionada (en forma de aerosol o como contaminante en material ingerido) que la toxina más potente conocida.

DIAGNÓSTICO Los síntomas clínicos deben sugerir el diagnóstico. La prueba definitiva es demostrar la toxina en el suero en un ensayo biológico en ratones, pero esta prueba puede ser negativa, en particular en el botulismo de heridas y en el botulismo intestinal de los lactantes. La demostración del microorganismo o de la toxina en muestras clínicas sugiere vivamente el diagnóstico.



TRATAMIENTO

- Tratamiento de soporte con intubación y ventilación mecánica según sea necesario.
- Administración sistemática de antitoxina equina bivalente contra los tipos A y B; empleo de una antitoxina monovalente de investigación si se sospecha exposición al tipo E de toxina (por ingestión de mariscos).
 - Los lactantes deben recibir inmunoglobulina botulínica humana.
 - Botulismo de heridas: exploración, desbridamiento, tratamiento con penicilina (para erradicar los microorganismos del lugar), y administración de antitoxina equina.
 - Para obtener la antitoxina y orientación sobre el tratamiento, contacte con las autoridades sanitarias estatales o los CDC en el número 404-639-2206 (número de emergencia: 404-639-2888).

PRONÓSTICO La mortalidad se ha reducido aproximadamente al 7.5%. La enfermedad de tipo A tiende a ser más grave. Puede ser necesario el soporte respiratorio durante meses. Es posible que la debilidad residual y la disfunción vegetativa persistan hasta durante un año.

OTRAS INFECCIONES POR CLOSTRIDIOS

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA Los clostridios son anaerobios obligados grampositivos esporulados. En los seres humanos, habitan en el tubo digestivo

y en el tracto genital femenino. La especie de clostridio más frecuentemente aislada de infecciones tisulares y bacteriemias es *Clostridium perfringens*; le siguen en frecuencia *C. novyi* y *C. septicum*. Para permitir el crecimiento rápido y la producción de toxina son necesarias la necrosis tisular y un potencial redox bajo, y resultan esenciales para que se desarrolle enfermedad grave. *C. perfringens* produce múltiples factores de virulencia y toxinas, incluida latoxina α , que provoca hemólisis, destruye plaquetas y polimorfonucleares, causa lesión capilar generalizada, y probablemente es importante para iniciar las infecciones musculares que pueden progresar a gangrena gaseosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- I. Trastornos intestinales: intoxicación alimentaria y colitis asociada a antibióticos (véase cap. 87).
- II. Bacteriemia: fiebre, bacteriemia a partir de un foco GI o de la vía biliar o el útero. La fiebre se resuelve en 1-2 días sin tratamiento.
- III. Infecciones supurativas de tejidos profundos: inflamación local severa sin síntomas sistémicos (p. ej., infección intraabdominal, empiema, absceso pélvico). Se aíslan clostridios a partir de dos tercios de los pacientes con infecciones abdominales como consecuencia de perforación intestinal. *C. perfringens* se aísla del 20 % de las vesículas patológicas en la cirugía y a menos del 50 % de los pacientes con colecistitis enfisematoso. Los clostridios se pueden identificar asociados a otras bacterias anaerobias o aerobias o como germen único. El aislamiento de *C. septicum* con frecuencia tiene lugar en el contexto de una leucemia u otros tumores sólidos, especialmente del tubo digestivo (y en particular del colon).
- IV. Sepsis por clostridios: una infección infrecuente pero habitualmente mortal, primariamente del útero, colon o la vía biliar. La mayoría de los casos aparecen 1-3 días después de un aborto séptico. Los pacientes están hiperalerta y tienen fiebre, escalofríos, malestar, cefalea, mialgias intensas, dolor abdominal, náuseas, vómitos, oliguria, hipotensión, hemólisis con ictericia y hemoglobinuria. Los pacientes con sepsis por *C. septicum* sólo tienen hemólisis el 20-30 % de las veces. La muerte se produce en 12 horas.
- V. Infecciones de piel y partes blandas.
 - A. La infección localizada sin signos sistémicos (denominada también *celulitis por anaerobios*) es causada por clostridios solos o acompañados de otros microorganismos. Una infección indolente que puede propagarse a zonas contiguas, causa poco dolor o edema y no afecta a los músculos. La producción de gas puede ser más llamativa que en infecciones más graves debido a la ausencia de edema. Si no se trata apropiadamente, puede progresar a un cuadro tóxico sistémico grave.
 - B. El comienzo de una celulitis progresiva y de la fascitis contoxicidad sistémica es brusco, con una propagación rápida a través de los planos aponeuróticos. A la exploración, es evidente la crepitación subcutánea con escaso dolor localizado. La infección puede causar rápidamente la muerte (en 48 horas) a pesar de un tratamiento agresivo. Se asocia a neoplasias malignas, sobre todo del sigma o del ciego. El tumor probablemente invade la fascia, y el contenido del colon invade la pared abdominal. Esta infección difiere de la fascitis necrotizante por su rápida mortalidad, la invasión rápida de los tejidos y la hemólisis masiva.
 - C. La gangrena gaseosa (mionecrosis por clostridios) se caracteriza por una necrosis rápida y extensa del músculo acompañada de formación de gas y toxicidad sistémica. Es típica su asociación con heridas traumáticas profundas, necróticas y sin comunicación con la superficie. Su causa es *C. perfringens* en el 80 % de los casos.
 1. Período de incubación: <3 días y a menudo <24 horas.
 2. Comienzo repentino del dolor que se localiza en la zona infectada y aumenta incesantemente. La infección progresiva con hinchazón; ede-

ma; una piel fría, tensa, blanca; y una secreción serosa profusa con un olor dulzón a ratones. La tinción de Gram revela pocos leucocitos y muchos bacilos grampositivos. Es frecuente que los pacientes estén en un estado de hiperalerta.

DIAGNÓSTICO El aislamiento de clostridios de lesiones clínicas no indica por sí solo enfermedad grave. Es necesario tener en cuenta las manifestaciones clínicas y la presentación.

Rx TRATAMIENTO

- La clave del tratamiento es la intervención quirúrgica y el desbridamiento.
- Antibióticos: en la enfermedad clostridiana grave está indicada la penicilina (3-4 millones de unidades cada 4 h) junto con clindamicina (600 mg cada 6 h). La contaminación de una herida por clostridios por sí sola no requiere antibióticos, y las infecciones cutáneas y de tejidos blandos localizadas sin signos sistémicos pueden tratarse exclusivamente con desbridamiento. Dado que las infecciones supurativas son a menudo mixtas, requieren un tratamiento con un espectro más amplio. Es controvertido el empleo de oxígeno hiperbárico en la gangrena gaseosa.

INFECCIONES MIXTAS POR ANAEROBIOS

DEFINICIONES

- *Bacterias anaerobias*: requieren para su crecimiento una tensión de oxígeno reducida; no crecen en la superficie de medios sólidos en CQ al 10 % en aire.
- *Bacterias microaerófilas*: crecen en una atmósfera de CO₂ al 10 % en aire o en condiciones anaerobias o aerobias pero crecen óptimamente si solo existe una pequeña cantidad de oxígeno atmosférico.
- *Bacterias facultativas*: crecen en presencia o ausencia de aire.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA Las bacterias anaerobias no esporuladas son componentes de la flora normal de las superficies mucosas de la boca, trato gastrointestinal inferior, piel y tracto genital femenino. Se produce infección cuando una perturbación del equilibrio entre el huésped y los microorganismos que lo colonizan causa una disminución de los potenciales redoxitiales —por ejemplo, por isquemia tisular, traumatismo, cirugía, víscera perforada, choque o aspiración—. Es frecuente que en las infecciones participen muchas especies de anaerobios combinados con bacterias microaerófilas y facultativas. La mayoría de los anaerobios asociados a infecciones humanas son relativamente aerotolerantes y pueden sobrevivir hasta 72 horas en presencia de oxígeno. Las bacterias anaerobias producen exoproteínas que potencian la virulencia; p. ej., *Bacteroides fragilis* posee una cápsula de polisacáridos que promueve la formación de absceso. Los principales géneros grampositivos anaerobios incluyen las especies *Peptostreptococcus*. Los bacilos grampositivos más relevantes anaerobios incluyen los clostridios esporulados y *Propionibacterium acnes* no formador de esporas (este último es una causa infrecuente de infecciones humanas); los bacilos gramnegativos anaerobios fundamentales comprenden el grupo de *B. fragilis* (flora intestinal normal), *Fusobacterium spp* (cavidad bucal y tubo digestivo), *Prevotella spp*. (cavidad bucal y tracto genital femenino) y *Porphyromonas spp*. (cavidad bucal).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS *Infecciones anaerobias de la boca, cabeza y cuello*

- Gingivitis y enfermedad periodontal: la placa supragingival adquiere bacterias patógenas, con la consiguiente inflamación, caries e infección. La enfer-

medad periodontal puede progresar hasta el hueso, los senos paranasales y las partes blandas adyacentes.

• Gingivitis ulcerativa necrotizante (boca de las trincheras, angina de Vincent): cuando la gingivitis se vuelve necrotizante, el paciente experimenta la aparición repentina de encías hipersensibles sanguíneas, aliento fétido, y ulceración con exudados grises. Después de una enfermedad debilitante, en niños malnutridos o en leucémicos, la infección es capaz de provocar destrucción generalizada de hueso y tejidos blandos (mucositis ulcerativa necrotizante aguda; cancrum oris, noma). Las lesiones cicatrizan pero provocan desfiguración.

• Infecciones necrotizantes agudas de la faringe: asociadas a gingivitis ulcerativa. Los pacientes tienen dolor de garganta, aliento fétido, fiebre, sensación de asfixia e hinchazón, enrojecimiento, y ulceración de los pilares amigdalinos, que aparecen revestidos de una membrana gris. Son frecuentes la linfadenopatía y leucocitosis. Las infecciones pueden provocar aspiración y abscesos pulmonares o infección de tejidos blandos. La *angina de Ludwig* es una infección que surge en el tercer molar y se asocia a infección de partes blandas submandibulares, hinchazón, dolor, trismo, y desplazamiento de la lengua. La hinchazón puede provocar obstrucción respiratoria.

• Sinusitis y otitis: son importantes los anaerobios, sobre todo en infecciones crónicas.

• Síndrome de Lemierre: infección orofaríngea aguda por *F. necrophorum* que causa tromboflebitis séptica de la vena yugular interna e infecciones metastásicas.

• Otras complicaciones de las infecciones bucales, cefálicas y del cuello por anaerobios: osteomielitis, absceso cerebral, empiema subdural, mediastinitis o infección pleuropulmonar, diseminación hematogena.

Infecciones del SNC Crecen bacterias anaerobias, en general cocos gram-positivos como peptostreptococos, hasta en el 85 % de los abscesos cerebrales.

Infecciones pleuropulmonares

• Neumonía por aspiración: el síndrome de Mendelson se caracteriza por aspiración de contenido gástrico, con la consiguiente destrucción del revestimiento alveolar y el trasudado rápido del líquido al espacio alveolar. Este proceso representa inicialmente una lesión química y no una infección, y no se deben administrar antibióticos hasta que exista evidencia de sobreinfección bacteriana.

• Neumonía bacteriana por aspiración: debida a depresión del reflejo nauseoso, trastornos de la deglución o alteración del estado mental. La enfermedad se desarrolla a lo largo de días con febrícula, malestar y expectoración. El esputo revela flora mixta y los cultivos suelen ser poco fiables por la contaminación por los componentes de la flora bucal.

• Neumonitis necrotizante: numerosos pequeños abscesos por todo el pulmón. La evolución clínica puede ser indolente o fulminante.

• Absceso pulmonar por anaerobios: suele tratarse de una infección subaguda, a menudo de origen dentario. Los pacientes tienen síntomas generales y un esputo de olor fétido.

• Empiema: suele aparecer después de una infección pulmonar de larga evolución por anaerobios. Los pacientes presentan síntomas semejantes a los de otras infecciones pulmonares por anaerobios pero pueden referir dolor torácico pleurítico y notable hipersensibilidad de la pared torácica con la palpación.

Infecciones intraabdominales Véase cap. 86.

Infecciones pélvicas La mayoría de las infecciones del tracto genital femenino y la pelvis son infecciones mixtas en las que participan anaerobios y coliformes. Las infecciones puras por anaerobios se dan con mayor frecuencia en las infecciones de la pelvis que en otras localizaciones intraabdominales. Los pacientes pueden presentar un drenaje de pus de olor fétido procedente del útero,

dolor generalizado a la palpación uterina o dolor pélvico localizado y fiebre. El cuadro se puede complicar por una tromboflebitis supurativa de las venas de la pelvis que provoca embolias pulmonares sépticas.

Infecciones de la piel y de partes blandas

- Los traumatismos, la isquemia o la cirugía pueden crear un ambiente adecuado para las infecciones cutáneas o de partes blandas causadas por bacterias anaerobias, en general formando parte de una etiología mixta. Existe una frecuencia más elevada de fiebre, drenaje de olor fétido, presencia de gas en los tejidos, y úlceras visibles en el pie en casos en los que participan bacterias anaerobias.

- La gangrena de Meleney (gangrena sinérgica) se caracteriza por un dolor intensísimo, enrojecimiento, hinchazón, e induración con eritema alrededor de una zona central de necrosis, en general en el lugar de una herida quirúrgica o una úlcera situada en una extremidad.

- La fascitis necrotizante es una enfermedad rápidamente destructiva que suele ser debida a *Streptococcus* del grupo A pero que puede ser una infección mixta por anaerobios y aerobios. La gangrena de Fournier afecta al escroto, el perineo y la pared abdominal anterior.

Infecciones de hueso y articulaciones Las infecciones óseas y articulares por anaerobios suelen ser contiguas a infecciones de partes blandas.

Bacteriemia *B. fragilis* es la causa más común de bacteriemia significativa por anaerobios. La evolución clínica es semejante a la del choque séptico, y los pacientes pueden ponerse muy enfermos.

DIAGNÓSTICO Cuando las infecciones se desarrollan en estrecha proximidad con superficies mucosas que en condiciones normales albergan flora anaerobia, se debe considerar la participación de ésta. Los tres pasos cruciales para tener éxito en el cultivo de las bacterias anaerobias en muestras clínicas son: 1) una toma adecuada de muestras, evitando la contaminación por flora normal; 2) el transporte rápido al laboratorio de microbiología en medio de transporte para anaerobios; y 3) manipulación adecuada de la muestra.



TRATAMIENTO

El tratamiento apropiado requiere administrar antibióticos (cuadro 100-1), resección o desbridamiento quirúrgico de los tejidos desvitalizados y drenaje.

Cuadro 100-1

Dosis y pautas de tratamiento de las infecciones graves frecuentes debidas a bacilos gramnegativos anaerobios

Terapia de primera línea	Dosis	Pauta ^a
Metronidazol ^b	500 mg	c 6 h
Ticarcilina/ácido clavulánico	3.1 g	c 5 h
Piperacilina/tazobactam	3375 g	c 6 h
Imipenem	0.5 g	c 6 h
Meropenem	1.0 g	c 8 h

^a Véanse los capítulos correspondientes a enfermedades específicas en Harrison PMI 16.^a para las recomendaciones respecto a la duración del tratamiento.

^b En general se debe usar junto con fármacos activos contra microorganismos aerobios o facultativos. *Nota:* todos los fármacos se administran por vía intravenosa.

1. Infecciones por encima del diafragma: el tratamiento con metronidazol obtiene resultados impredecibles en infecciones causadas por peptoestreptococos, y la resistencia a penicilina va en aumento como consecuencia de la producción de betalactamasa. Pueden ser opciones la clindamicina o una combinación de penicilina/metronidazol.
2. Las infecciones por debajo del diafragma deben ser tratadas con agentes activos contra *Bacteroides* spp, como metronidazol, combinaciones de betalactámico/inhibidor de betalactamasa o carbapenems: la flora gramnegativa aerobia debe tratarse también y, cuando está indicado, se ha de cubrir el enterococo.

Para más detalles, véase Abrutyn E: Tétanos, cap. 124; Abrutyn E: Botulismo, cap. 125; Kasper DL, Madoff LC: Gangrena gaseosa y otras infecciones por clostridios, cap. 126; y Kasper DL: Infecciones mixtas por microorganismos anaerobios, cap. 148, en Harrison PMI 16.^a

101

NOCARDIOSIS Y ACTINOMICOSIS

NOCARDIOSIS

Las nocardias son actinomicetos aerobios saprofitos frecuentes en la tierra. Varias especies están relacionadas con patología humana. *N. asteroides* es la especie más frecuentemente asociada con enfermedad invasora. *N. brasiliensis* suele causar lesiones cutáneas localizadas.

EPIDEMIOLOGÍA En Estados Unidos, ~1000 casos de infecciones por nocardia anuales, de los cuales el 85 % son pulmonares o sistémicas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA La enfermedad invasora se contrae después de inhalar micelios bacterianos. La nocardiosis causa abscesos con infiltrados de neutrófilos y necrosis. Los microorganismos sobreviven en el interior de los fagocitos. Para controlar la enfermedad es importante la inmunidad celular; las personas con deficiencia de ésta (p. ej., receptores de trasplantes y pacientes con linfoma, personas tratadas con glucocorticoides o infectadas por el VIH), tienen un riesgo de nocardiosis superior al habitual.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Enfermedad pulmonar: la neumonía suele ser subaguda, presentándose a lo largo de días o semanas. Se demuestra enfermedad extrapulmonar en más del 50 % de los casos, y existe cierto grado de participación pulmonar en el 80 % de los pacientes con enfermedad extrapulmonar. Puede desarrollarse una tos prominente que produce pequeñas cantidades de espuma espeso, fiebre, anorexia, adelgazamiento y malestar. Menos comunes son la disnea, hemoptisis y dolor torácico pleurítico. La radiografía de tórax muestra infiltrados nodulares únicos o múltiples de tamaño variable con tendencia a la cavitación. En un tercio de los casos se observa empiema. La infección puede propagarse a los tejidos contiguos, como el pericardio o el mediastino.

- Enfermedad extrapulmonar: las localizaciones más comunes son d cerebro, piel, riñones, hueso y músculos, y la presentación típica es un absceso subagudo. Algunos abscesos forman fistulas y exudan pequeñas cantidades de pus, pero esto no sucede en los abscesos pulmonares o cerebrales. Los abscesos cerebrales suelen ser supratentoriales, con frecuencia multiloculares, únicos o múltiples, y tienden a abrirse a los ventrículos o a extenderse al espacio subaracnoideo.

- Enfermedad tras inoculación transcutánea.

1. Celulitis: puede aparecer una celulitis subaguda 1-3 semanas después de una lesión de la piel (con frecuencia contaminada con tierra). Las lesiones firmes, dolorosas con la palpación, eritematosas, calientes y no fluctuantes pueden afectar a las estructuras subyacentes.
2. Síndrome linfocutáneo: en el lugar de la inoculación se desarrolla una lesión piodeírmica, con ulceración central y exudado purulento. Esta lesión con frecuencia es drenada por nódulos SC que siguen los linfáticos. Se trata de una forma semejante a la esporotricosis.
3. Actinomicetoma: se forma una tumefacción nodular en el lugar de un traumatismo local, en general en los pies o las manos. Aparecen fistulas que exudan una secreción serosa o purulenta que puede contener gránulos formados por masas de micelios. Las lesiones, que se propagan lentamente siguiendo los planos aponeuróticos para afectar a la piel, el tejido SC y el hueso contiguos, pueden causar una gran deformidad ad.

- Queratitis: suele aparecer después de traumatismo ocular.

DIAGNÓSTICO

- Se deben examinar el esputo o el pus buscando filamentos ramificados, en forma de cuentas, grampositivos. Las nocardias suelen mostrar incisión acidorresistente modificada positiva. Las extensiones del esputo suelen ser negativas, y para obtener muestras adecuadas puede ser necesaria la broncoscopia.

- El microorganismo tarda 2-4 semanas en crecer. Es necesario advertir al laboratorio respecto a la posibilidad de nocardiosis. En los inmunodeprimidos se debe asumir que los cultivos de esputo positivos para nocardia representan enfermedad, pero en los inmunocompetentes puede tratarse de una colonización. Si está indicado, deben cultivarse muestras de LCR y de orina.



TRATAMIENTO

El cuadro 101-1 enumera los fármacos, dosis y duraciones utilizados en el tratamiento de la nocardiosis.

- Los fármacos de elección son las sulfamidas. En caso de enfermedad grave, es necesario monitorizar los niveles séricos de sulfamida manteniéndolos a 100-150 µg/mL. Una vez controlada la enfermedad, se puede reducir la dosis de sulfamidas a 1 g 4 veces al día, o disminuir un 50% la dosis de trimetoprim-sulfametoxazol.

- Los estudios de sensibilidad pueden identificar otras opciones terapéuticas.

- El tratamiento de la nocardiosis se debe mantener mientras los pacientes permanezcan inmunodeprimidos.

- El tratamiento quirúrgico de los abscesos es semejante al de otras enfermedades bacterianas. Por ejemplo, es necesario aspirar los abscesos grandes porque no responden a los antibióticos.

- Se ha de realizar un seguimiento de los pacientes al menos durante 6 meses después de la terminación del tratamiento. En los casos de nocardiosis cerebral la mortalidad es elevada.

Cuadro 101-1**Tratamiento de la nocardiosis**

Enfermedad	Duración	Fármacos (dosis diaria) ^a
Pulmonar o general		Tratamiento sistémico
Defensas del hospedador intactas	6-12 meses	Oral 1. Sulfamidas (6-8 g) o combinación de trimetoprim (10-20 mg/kg) y sulfametoazol (50-100 mg/kg)
Defensas del hospedador deficientes	12 meses ^b	2. Minociclina (200-400 mg)
Enfermedad del SNC	12 meses ^c	Parenteral 1. Amikacina (10-15 mg/kg)
Celulitis, síndrome linfocutáneo	2 meses	2. Cefotaxima (6 g), ceftizoxima (6 g), ceftriaxona (2 g), imipenem (2 g)
Osteomielitis, artritis, laringitis, sinusitis	4 meses	
Actinomicetoma	6-12 meses tras la curación clínica	
Queratitis	Tópico: hasta la curación aparente	1. Gotas de sulfamida 2. Gotas de amikacina
	Sistémico: hasta 2-4 meses después de la curación aparente	Fármacos para tratamiento sistémico mencionados anteriormente

^a Para cada categoría, las elecciones aparecen en orden de preferencia.

^b En algunos enfermos de SIDA o enfermedad granulomatosa crónica el tratamiento de la enfermedad pulmonar o general debe mantenerse en forma indefinida.

^c Si se ha curado la enfermedad evidente del SNC puede reducirse la duración del tratamiento a seis meses.

ACTINOMICOSIS

La actinomicosis es la infección indolente, lentamente progresiva, causada por bacterias anaerobias o microaerófilas fundamentalmente del género *Actinomyces* (p. ej., *A. israelii*). Este diagnóstico se debe considerar cuando un proceso crónico y progresivo con características de masa rebasa los límites s tisulares, desarrolla un trayecto fistuloso, y/o el paciente muestra evidencia de una infección refractaria o recidivante después de ciclos cortos de antibiótico s. La mayoría de las infecciones son polimicrobianas, pero no está claro que el papel de otras especies en la patogenia.

EPIDEMIOLOGÍA La actinomicosis se asocia a una mala higiene dental, el empleo de dispositivos intrauterinos anticonceptivos, y a inmunosupresión. Su incidencia disminuye, probablemente debido a una mejor higiene dental y a la instauración más precoz de tratamiento antibiótico.

PATOGENIA Los agentes causantes de la actinomicosis son miembros de la flora bucal normal y es frecuente cultivarlos a partir del tubo digestivo y el aparato genital femenino. Sólo se produce enfermedad después de una quiebra de la barrera mucosa. De una forma lenta y progresiva, la infección local se propaga por contigüidad, ignorando los planos tisulares. El crecimiento *in vivo* produce cúmulos denominados *granos* o *gránulos de azufre*. La necrosis central de las lesiones con presencia de neutrófilos y granos de azufre es prácticamente diagnóstica de la enfermedad. A menudo se describe que las paredes fibrosas de la masa son «leñosas».

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Enfermedad oral-cervicofacial: la infección comienza como una hinchazón de partes blandas, absceso o masa, a menudo en el ángulo de la mandíbula, propagándose por contigüidad al cerebro, la columna cervical o el tórax. Son variables el dolor, la fiebre y la leucocitosis.
- Enfermedad torácica: suele estar afectado el parénquima pulmonar y/o el espacio pleural. Existe dolor torácico, fiebre y adelgazamiento. La radiografía de tórax muestra una masa o neumonía. Es posible la enfermedad cavitaria o la adenopatía hilar, más del 50 % de los pacientes tienen engrosamiento pleural, derrame o empiema. Las lesiones atraviesan las fisuras o la pleura y pueden afectar al mediastino, al hueso contiguo o a la pared torácica.
- Enfermedad abdominal: el diagnóstico supone un reto y se demora hasta varios meses después del suceso inicial (p. ej., diverticulitis, cirugía intestinal). La enfermedad suele presentarse como un absceso, masa o lesión fija al tejido subyacente; a menudo se confunde con un cáncer. Pueden desarrollarse tractos fistulosos a la pared abdominal, la región perianal, u otros órganos, imitando una enfermedad inflamatoria intestinal. La participación del tracto urogenital puede presentarse como una pielonefritis o absceso perinéfrico.
- Enfermedad pélvica: la actinomicosis pélvica se asocia a menudo a un dispositivo intrauterino. La presentación es indolora y puede ocurrir después de la retirada del dispositivo. Los pacientes tienen fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal o hemorragia vaginal anormal. La endometritis progresiva hasta formar masas pélvicas o absceso tuboovárico. Cuando no existen síntomas y se aislan microorganismos causantes actinomicosis, no está claro si es necesario retirar el dispositivo intrauterino, pero es necesario realizar un seguimiento cuidadoso de la paciente.
- Localizaciones diversas: la actinomicosis puede afectar al sistema musculoesquelético, partes blandas, SNC y otros lugares. Es rara la diseminación hematogena y suele afectar a los pulmones y el hígado.

DIAGNÓSTICO Para obtener material diagnóstico puede ser necesaria la aspiración repetida, biopsias o extirpación quirúrgica. El diagnóstico se realiza identificando al microscopio los gránulos de azufre en el pus o en los tejidos. Los gránulos de azufre pueden identificarse en ocasiones macroscópicamente en el exudado de las fistulas o el pus. El cultivo puede tardar 5-7 días, pero a veces se demora 2-4 semanas, inutilizándose con frecuencia si ha existido un tratamiento antibiótico previo.

Rx TRATAMIENTO

Lo mismo que la nocardiosis, la actinomicosis requiere tratamiento prolongado. En las infecciones graves, se sugiere un tratamiento intravenoso durante 2-6 semanas (en general con penicilina), seguido de tratamiento por vía oral de 6-12 meses (con penicilina o ampicilina). Si se prolonga el tratamiento más allá del momento de la resolución de la enfermedad mensurable (cuantificada mediante CT o MRI) se minimizan las recidivas.

Para más detalles, véase Filice GA: Nocardiosis, cap. 146; y Russo TA: Actinomicosis, cap. 147, en Harrison PMI 16.^a

102**TUBERCULOSIS Y OTRAS INFECCIONES POR MICOBACTERIAS****TUBERCULOSIS**

La tuberculosis (TB) es causada por microorganismos del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Este complejo comprende *M. tuberculosis* (MTB), el agente más frecuente e importante de la micobacteriosis humana, y *M. bovis*, que en el pasado era una causa relevante de enfermedad adquirida por ingestión de leche no pasteurizada. MTB es una bacteria aerobia delgada, neutra en la tinción de Gram pero que, una vez teñida, es acidorresistente, es decir, no puede ser decolorada por ácido y alcohol como consecuencia del elevado contenido de la pared celular en ácidos micólicos y otros lípidos.

EPIDEMIOLOGÍA

- Se calcula que se produjeron >8.5 millones de nuevos casos de TB en todo el mundo en el año 2001, en su mayoría en países en vías de desarrollo. En el año 2000 se estiman 1.8 millones de muertos por TB. La epidemia de VIH ha tenido importantes consecuencias sobre la TB, multiplicando por varias veces el número de casos en los países en vías de desarrollo. Los incrementos de las tasas de TB en los Estados Unidos a finales de la década de 1980 estaban relacionados con la inmigración, la enfermedad por VIH, problemas sociales (personas sin hogar), y la aparición de MTB resistente a múltiples fármacos (MDR). Desde entonces las cifras han disminuido gracias a programas potentes de control de la TB. En Estados Unidos la TB tiende a afectar a ancianos, adultos jóvenes infectados por VIH, inmigrantes y pobres.

- Se define como TB MDR la causada por cepas resistentes a isonizida y rifampicina, pero a menudo también son resistentes a otros fármacos. Los casos de TB multirresistente suelen ser escasos en Norteamérica y en Europa pero son más frecuentes en inmigrantes de ciertas zonas en vías de desarrollo (p. ej., la antigua Unión Soviética, el sudeste asiático).

- En un paciente con TB pulmonar infecciosa, la enfermedad se suele propagar por núcleos de gotitas aerosolizados por la tos, los estornudos o al hablar. Las gotitas pueden permanecer suspendidas en el aire durante varias horas. La transmisión está determinada por la intimidad y la duración del contacto con un paciente con TB, el grado de contagiosidad de este paciente, y el ambiente compartido. Los pacientes con enfermedad cavitaria son los más infectiosos, y albergan hasta 10^5 bacilos ácido-alcohol resistentes (AFB) por mL de esputo.

- Los factores de riesgo de desarrollar infección activa por MTB comprenden la adquisición recientes (en el transcurso del año precedente), comorbilidad (p. ej., enfermedad por VIH, diabetes, silicosis, inmunosupresión, gastrectomía), malnutrición y presencia de lesiones fibróticas.

PATOGENIA Los bacilos que alcanzan los alvéolos son ingeridos por macrófagos activados. Si no son contenidos, se multiplican, lisan los macrófagos, y se propagan a monocitos no activados. Los macrófagos pueden transportar bacilos a los ganglios linfáticos regionales, y desde ellos es posible la diseminación por todo el cuerpo. Alrededor de 2-4 semanas después de la infección, la hipersensibilidad de tipo retardado destruye los macrófagos no activados que contienen los bacilos en multiplicación, y una respuesta activadora de macrófagos activa células capaces de matar los bacilos. El fundamento de la prueba cutánea, PPD, es la hipersensibilidad retardada. En la localización primaria y en los lugares de diseminación se forman granulomas. Después las lesiones pueden curar por fibrosis o proseguir su evolución. A pesar de la «curación», en el inte-

rior de los macrófagos y el material necrótico pueden persistir bacilos viables dormientes durante años. La citocinas segregadas por los macrófagos alveolares contribuyen a las manifestaciones patológicas, la formación de granulomas y la muerte de las micobacterias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS TB pulmonar La TB se limita a los pulmones en más del 80 % de los casos en los pacientes VIH-negativos.

1. Enfermedad *primaria*: la infección inicial se localiza a menudo en los lóbulos medios e inferiores. La lesión primaria suele curar espontáneamente, y persiste un nódulo calcificado (lesión de Ghon). Son frecuentes la linfadenopatía hilar y paratraqueal. En immunodeprimidos y en los niños la enfermedad primaria puede progresar rápidamente a enfermedad clínica, con cavitación, derrames pleurales y diseminación hematogena.
2. Enfermedad *posprimaria* (tipo adulto, de reactivación o secundaria): suele estar localizada en los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores y los segmentos superiores de los lóbulos inferiores.
 - a. Los síntomas tempranos de fiebre, sudores nocturnos, adelgazamiento, anorexia, malestar y debilidad son inespecíficos e insidiosos.
 - b. Aparecen tos y expectoración purulenta, a menudo hemoptoica. De forma ocasional, se produce hemoptisis por erosión de un vaso localizado en la pared de una cavidad.
 - c. La enfermedad puede ser limitada, o se puede desarrollar cavitación extensa. La enfermedad extensa causa disnea y dificultad respiratoria.

TB extrapulmonar Puede estar afectado cualquier lugar del cuerpo. Hasta dos tercios de los pacientes con VIH infectados por TB tienen enfermedad extrapulmonar.

1. Se produce *linfadenitis* en >25 % de los casos de TB extrapulmonar, sobre todo en pacientes infectados por VIH. Es típica la hinchazón indolora de ganglios cervicales y supraclaviculares (*escrófula*). Inicialmente, los ganglios son independientes pero pueden estar inflamados, con una fístula. Para el diagnóstico se necesita aspiración con aguja fina o biopsia quirúrgica. Las extensiones para bacilos acidorresistentes son positivos en alrededor del 50 % de los casos y los cultivos en el 70-80 %.
2. La *afectación pleural* es frecuente en la TB primaria, y se debe a la penetración de los bacilos en el espacio pleural.
 - a. La respuesta de hipersensibilidad retardada a los bacilos puede provocar derrames. El líquido es de color pajizo y exudativo, con niveles de proteínas >50 % de los existentes en el suero, niveles de glucosa normales o bajos, un pH habitual <7.2, y pleocitosis (500-2500 células/ µL). Lo más frecuente son células mononucleares, aunque en fases tempranas puede haber neutrófilos, y las células mesoteliales son raras o faltan por completo. A menudo se necesita una biopsia pleural para el diagnóstico, y hasta el 70 % de los cultivos de biopsia son positivos.
 - b. El empiema es menos frecuente y suele ser consecuencia de la rotura de una cavidad muy bacilífera en el espacio pleural.
3. En la enfermedad *genitourinaria*, predominan los síntomas locales (p. ej., polaquiuria y disuria). Pueden verse calcificaciones y estenosis ureterales. En >90 % de los casos, el análisis de orina revela piuria y hematuria con cultivos bacterianos negativos; en el 90 % de los casos se obtiene el diagnóstico cultivando tres muestras de orina de la mañana. La TB genital es más común en las mujeres que en los hombres. La patología de las trompas de Falopio y del útero puede provocar esterilidad.
4. Enfermedad *esquelética*: los lugares de afectación más comunes son la columna vertebral, caderas y rodillas. La TB vertebral (mal de Pott) a menudo afecta a tres cuerpos vertebrales contiguos o más; en adultos suele estar lo-

calizada en las vértebras dorsales bajas/lumbares altas. La enfermedad se propaga a los cuerpos vertebrales contiguos, destruyendo el disco intervertebral y provocando, en la enfermedad avanzada, aplastamiento de los cuerpos vertebrales (cifosis, gibia). Pueden formarse abscesos fríos paravertebrales.

5. La *meningitis* es más frecuente en niños pequeños y en pacientes seropositivos para VIH. Típicamente se desarrolla en 1-2 semanas.
 - a. Es común la afectación de nervios craneales (especialmente d^o nervio óptico) y la hidrocefalia.
 - b. El LCR muestra un recuento linfocitario elevado, elevación de l nivel de proteínas y concentración de glucosa baja. Los cultivos son positivos en el 80 % de los casos.
 - c. Se pueden reducir las secuelas neurológicas administrando glucocorticoïdes adyuvantes junto con el tratamiento anti-TB.
6. La enfermedad *gastrointestinal* afecta al ileon terminal y al ciego, causando dolor abdominal y diarrea, y puede presentarse con un cuadro clínico semejante al de la enfermedad de Crohn. Puede haber una masa palpable y obstrucción intestinal. La peritonitis debuta con fiebre, dolor abdominal y ascitis exudativa con un alto contenido proteico y leucocitosis linfocitaria. Para el diagnóstico suele ser necesaria la biopsia peritoneal.
7. La *pericarditis* se caracteriza por la aparición aguda o subaguda de fiebre, dolor retroesternal sordo, y a veces un roce. Es frecuente el derrame. Una complicación potencialmente mortal, incluso en pacientes tratados, es la pericarditis crónica constrictiva. Los glucocorticoïdes adyuvantes pueden ayudar a manejar la enfermedad aguda, pero no parecen disminuir la constrictión.
8. La TB *miliar* surge por diseminación hematogena de MTB por todo el cuerpo. Las lesiones son pequeños granulomas (1-2 mm), y los síntomas inespecíficos. Puede haber hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía, y presencia de tubérculos coroideos en el ojo.

TB asociada a VIH Las manifestaciones de la TB varían según el estadio de la infección por VIH. Cuando sólo existe un compromiso parcial de la inmunidad celular, la TB tiene una presentación típica de cavidades en lóbulos superiores. En la infección tardía por VIH, puede ser evidente un patrón semejante a la TB primaria, con infiltrados intersticiales o miliares difusos, cavitación escasa o inexistente, y linfadenopatía intratorácica. Puede producirse un síndrome de reconstitución inmunitaria cuando se inicia el tratamiento anti-retrovírico. Los síntomas y signos de la TB se exacerbán como consecuencia de la mejoría de la función inmunitaria.

DIAGNÓSTICO

- Mantenga un alto índice de sospecha, realice estudios radiográficos apropiados, y obtenga muestras clínicas adecuadas.
- Examine las muestras diagnósticas en busca de bacilos acidorresistentes mediante la tinción de auramina-rodamina y la microscopia de fluorescencia.
- Aísle e identifique MTB en cultivo. Los nuevos medios líquidos y sondas de ácidos nucleicos para identificación de especie han disminuido el tiempo hasta la confirmación diagnóstica a 2-3 semanas.
- Para confirmar que la especie existente en los esputos positivos para bacilos acidorresistentes es MTB resulta útil la amplificación de ácidos nucleicos. Puede servir en otras situaciones, pero tiene el inconveniente de una sensibilidad más baja que el cultivo (aunque más elevada que el examen microscópico del frotis en busca de bacilos acidorresistentes).
- Cuando se utiliza medio líquido se obtienen resultados más rápidos de sensibilidad.
- La prueba cutánea con PPD tiene un valor limitado en la enfermedad activa por su baja sensibilidad y especificidad.

Rx TRATAMIENTO

Medicamentos

Fármacos de primera línea

- **Rifampicina:** el fármaco antituberculoso más importante y potente. La dosis estándar en adultos es de 600 mg/día. Se distribuye bien por todos los tejidos corporales, incluidas las meninges inflamadas. Confiere un color rojo-naranja a los líquidos corporales (p. ej., la orina, saliva, lágrimas) y se elimina por la bilis y la circulación enterohepática. Suele ser bien tolerada pero puede provocar irritación gastrointestinal. En pacientes con hepatopatía crónica de base (p. ej., alcohólicos, ancianos) es capaz de causar hepatitis. Efectos secundarios menos frecuentes son la erupción cutánea, anemia y trombocitopenia. Merece la pena señalar que la rifampicina es un potente inductor de enzimas microsómicas hepáticas y disminuye la actividad de muchos otros fármacos. Aunque se dispone de menos datos clínicos relevantes sobre la ifabutina —un fármaco estrechamente emparentado— puede ser igual de eficaz, con menos interacciones medicamentosas.

- **Isoniazida (INH):** es el mejor agente disponible después de la rifampicina. La dosis habitual en adultos es 300 mg/día por 900 mg 2 ó 3 veces por semana. La INH se distribuye bien por todo el cuerpo y los tejidos infectados, incluido el LCR y los granulomas caseosos. Las toxicidades más importantes son la hepatotoxicidad y la neuropatía periférica. La hepatitis asociada a la INH es idiosincrásica y aumenta con la edad, el consumo de alcohol, el embarazo o el período posparto, y con el empleo concomitante de rifampicina. Dado que se puede producir neuropatía periférica por interferencia con el metabolismo de la piridoxina, se debe administrar piridoxina (25- 50 mg/día).

- **Pirazinamida:** la dosis habitual es de 25 mg/kg día. El fármaco se distribuye bien por todo el cuerpo, incluido el LCR. A las dosis actuales, la hepatotoxicidad no es mayor que con INH o rifampicina. Puede ocurrir hiperuricemia y, en casos raros, gota.

- **Etambutol:** el menos potente de los agentes de primera línea, suele administrarse a una dosis de 15 mg/kg/día. Se distribuye por todo el cuerpo pero sólo alcanza niveles bajos en el LCR. A dosis elevadas, puede producir neuritis óptica retrobulbar, que causa escotoma central y perturbar la agudeza visual y la capacidad de ver el color verde.

Otros fármacos eficaces

- **Fluoroquinolonas:** levofloxacina, ciprofloxacina, moxifloxacina y gatifloxacina poseen buena actividad antimicobacteriana de amplio espectro.

- **Estreptomicina:** la dosis habitual del adulto es 0.5-1.0 g IM diario o 5 veces por semana. La estreptomicina es semejante a otros aminoglucósidos pero menos nefrotóxica. La ototoxicidad afecta tanto al oído como a la función vestibular.

- Los fármacos de segunda línea se usan poco pero pueden ser necesarios en los casos causados por cepas multirresistentes de MTB.

Pautas

Véase cuadro 102-1.

- El método preferido de vigilar la respuesta al tratamiento es la evaluación bacteriológica. Prácticamente todos los pacientes deberían tener cultivos de esputo negativos al cabo de 2-3 meses de tratamiento. Si el cultivo sigue siendo positivo, debe sospecharse fracaso terapéutico y resistencia a los fármacos.

- La resistencia a los fármacos puede ser primaria (infección causada por una cepa resistente antes del tratamiento) o adquirida (resiste a la que surge

Cuadro 102-1**Regímenes de tratamiento antituberculoso recomendados**

Indicación	Fase inicial		Fase de continuación	
	Duración, en meses	Fármacos	Duración, en meses	Fármacos
Casos con positividad reciente en el frotis o el cultivo	2	HRZE ^{a, b}	4	HR ^{a, c, d}
Casos con negatividad reciente en cultivos	2	HRZE ^a	2	HR ^a
Embarazo	2	HRE ^c	7	HR
Ineficacia y recidiva ^f	—	—	—	—
Resistencia (o intolerancia) a H	Todo el período (6)		RZE ^g	—
Resistencia a H + R	Todo el período (18-24)		ZEQ + S (u otro agente inyectable ^h) un agente inyectable ^h	+ tres de los cuatro mencionados:
Resistencia a todos los fármacos de primera línea	Todo el período (24)		PAS	etonamida, cicloserina, Q,
Repetición del tratamiento estandarizado (no se cuenta con métodos para valoración de la sensibilidad)	3	HRZES ⁱ	5	HRE
Intolerancia medicamentosa a R	Todo el período (12) ^j		HZE	—
Intolerancia medicamentosa a Z	2	HRE	7	HR

^a Todos los fármacos pueden administrarse en un esquema diario o intermitente (tres veces por semana en todo el ciclo o dos veces por semana después de dos a ocho semanas de uso diario durante la fase inicial).

^b Puede usarse estreptomicina en vez de etambutol, pero ATS-IDSA-CDC no lo consideran ya fármaco de primera línea.

^c La fase de continuación se ampliará a siete meses en el caso de personas con tuberculosis pulmonar cavitaria que siguen mostrando positividad en el cultivo de esputo después de la fase inicial del tratamiento.

^d Los sujetos VIH-negativos que tienen tuberculosis pulmonar no cavitaria y negatividad en los frotis de esputo en busca de bacilos acidorresistentes después de la fase inicial de tratamiento, pueden recibir rifapentina-isoniazida una vez por semana en la fase de continuación.

^e Es probable que el régimen semestral de la pirazinamida pueda usarse sin riesgo en el embarazo, y lo recomiendan la OMS y la International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Si el régimen inicial no incluyó pirazinamida, la duración mínima del tratamiento será de nueve meses.

^f El régimen se adapta a los resultados de las evaluaciones de sensibilidad a fármacos.

^g Una fluoroquinolona (Q) puede reforzar el régimen en individuos con enfermedad extensa.

^h Amikacina, kanamicina o capreomicina. El uso de los tres agentes debe interrumpirse después de dos a seis meses, según la tolerancia y la reacción a ellos.

ⁱ Será mejor interrumpir la estreptomicina después de dos meses. Este régimen es menos eficaz en quienes ha sido infructuoso el tratamiento, ya que es más probable que hayan sido infectados por micobacterias resistentes a rifampicina. En tales casos el nuevo régimen terapéutico debe incluir fármacos de segunda línea, seleccionados partiendo del posible perfil de resistencia a fármacos.

^j La adición de estreptomicina en los dos meses iniciales o una fluoroquinolona debe reforzar el régimen en el caso de pacientes con enfermedad extensa.

Abreviaturas: E, etambutol; H, isoniazida; PAS, ácido paraaminosalicílico; Q, antibiótico quinolónico; R, rifampicina; S, estreptomicina; Z, pirazinamida.

durante el tratamiento por un régimen inadecuado o incumplimiento por parte del paciente).

- La falta de adherencia al tratamiento es el obstáculo más importante a la curación. Se debe considerar el empleo del tratamiento bajo observación directa y los preparados con combinaciones fijas de medicamentos.

- En el curso del tratamiento se ha de mantener una vigilancia estrecha de la toxicidad farmacológica que debe incluir pruebas de función hepática iniciales e interrogar mensualmente al enfermo sobre posibles síntomas de hepatitis. En los pacientes de alto riesgo se debe realizar una vigilancia de las pruebas de función hepática durante el tratamiento si los valores iniciales son anormales.

PREVENCIÓN

- Vacunación: una cepa atenuada de *M. bovis*, el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) protege a los lactantes y niños pequeños de formas graves de TB. Se ignora su eficacia en otras situaciones.

- Tratamiento de la infección latente: empleando intradermorreacción con PPD se suelen identificar a los candidatos a quimioprofilaxis. La positividad de las pruebas cutáneas se determina según el tamaño de la reacción y el grupo de riesgo (cuadro 102-2) y, si la prueba es positiva, se considera el tratamiento farmacológico (cuadro 102-3). No se debe administrar INH a personas con hepatopatía activa.

LEPRA

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA La lepra es una enfermedad infecciosa no mortal causada por *M. leprae*. Se trata de una enfermedad de países en vías de desarrollo; resulta difícil determinar su prevalencia global y las estimaciones oscilan entre 0.6 y 8 millones. La mayor prevalencia se da en África, y Asia tiene la mayor parte de los casos, con cifras especialmente elevadas en India, China, Myanmar y Nepal. La lepra se asocia a la pobreza y a la residencia en el medio rural. La vía de transmisión no está clara, pero puede ser por gotitas nasales, contacto con tierra infectada o insectos vectores.

Cuadro 102-2

Diámetro de reacción a la tuberculina (tratamiento de infección tuberculosa latente)

Grupo de riesgo	Diámetro (en mm) de la reacción a la tuberculina
Infección por VIH o tratamiento con inmunosupresores	≥ 5
Contacto muy estrecho con tuberculosis	≥ 5 ^a
Lesiones fibróticas en las radiografías de tórax	≥ 5
Infección reciente (dos años o menos)	≥ 10
Trastornos médicos de alto riesgo ^b	≥ 10
Bajo riesgo de tuberculosis ^c	≥ 15

^a Los contactos tuberculinonegativos, en particular los niños, deben recibir fármacos en profilaxis dos a tres meses después de concluir la fase de contacto, tras lo cual se repite la prueba con PPD. Los niños cuyos resultados siguen siendo negativos, podrán interrumpir las medidas profilácticas. Los contactos infectados por VIH deben recibir un ciclo completo de tratamiento, sean cuales sean los resultados de la prueba con derivado proteínico purificado.

^b Incluye diabetes mellitus, algunas enfermedades de la sangre y el sistema reticuloendotelial, consumo de drogas inyectables (con seronegatividad para VIH), nefropatía terminal y situaciones clínicas que implican rápida reducción de peso.

^c La decisión de emprender tratamiento debe basarse en consideraciones individuales riesgo/beneficio.

Cuadro 102-3**Regímenes medicamentosos revisados para tratar la infección tuberculosa latente en adultos**

Fármaco	Intervalo y duración	Comentarios ^a	Cuantificación ^b (pruebas ^c)	
			VIH-negativo	Infectados por VIH
Isoniazida	Diariamente durante nueve meses ^{d, e}	En personas con infección por VIH puede administrarse isoniazida junto con inhibidores nucleosídicos de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídica (NNRTI)	A (II)	A (II)
	Dos veces por semana durante nueve meses ^{d, e}	Si se utiliza el esquema de dos dosis por semana, habrá que emprender tratamiento bajo observación directa (DOT)	B (II)	B (II)
	Diariamente durante seis meses ^e	Este régimen no está indicado en personas con infección por VIH, con lesiones fibróticas en la radiografía de tórax, ni en niños	B (I)	C (I)
	Dos veces por semana durante seis meses ^e	El DOT se utilizará en el esquema de dos dosis por semana	B (II)	C (I)

(continúa)

ESPECTRO CLÍNICO, HISTOLÓGICO E INMUNOLÓGICO El espectro clínico y las manifestaciones histológicas de la lepra son atribuibles a la variabilidad de la respuesta inmunitaria a *M. leprae*. El espectro de la lepra tuberculoide (TL) a la lepra lepromatosa (LL) se asocia a una evolución desde unas manifestaciones patológicas más localizadas a más generalizadas y a una carga bacteriana creciente. El pronóstico, las complicaciones y la intensidad del tratamiento antimicrobiano dependen de la posición que ocupa el paciente dentro del espectro. El período de incubación oscila entre 2 y 40 años, pero suele ser de 5-7 años.

Lepra tuberculoide

- La enfermedad se limita a la piel y nervios periféricos. Los bacilos acidoresistentes son escasos o ausentes.
- Existen una o varias máculas o placas hipopigmentadas de bordes bien delimitados con hipoestesia y pérdida de las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos

Cuadro 102-3 (Continuación)**Regímenes medicamentosos revisados para tratar la infección tuberculosa latente en adultos**

Fármaco	Intervalo y duración	Comentarios ^a	Cuantificación ^b (pruebas ^c)	
			VIH-negativo	Infectados por VIH
Rifampicina ^f	Diariamente durante cuatro meses	El régimen se utiliza en contactos de pacientes con tuberculosis resistente a isoniazida, pero sensible a rifampicina. En individuos infectados por VIH no deben administrarse junto con rifampicina muchos de los inhibidores de proteasa, ni la delavirdina. La rifabutina, con ajustes apropiados de dosis, se puede usar junto con inhibidores de proteasa (el saquinavir debe adicionarse con ritonavir) y NNRTI (excepto delavirdina). Se recomienda al clínico consultar sitios apropiados de Internet para actualizarse en las recomendaciones específicas	B (II)	B (III)

(continúa)

- Hay un aumento asimétrico del tamaño de uno o varios nervios periféricos —más frecuentemente los nervios cubitales, auriculares posteriores, peroneos y tibiales posteriores—, con hipoestesia y miopatía.

Lepra lepromatosa

- Nódulos cutáneos, placas elevadas, e infiltración difusa de la dermis de distribución simétrica capaces de causar facies leonina, pérdida de cejas y pestanas, lóbulos de la oreja péndulos y descamación seca.
- Abundan los bacilos en la piel, los nervios y todos los órganos excepto los pulmones y el SNC.

Cuadro 102-3 (Continuación)**Regímenes medicamentosos revisados para tratar la infección tuberculosa latente en adultos**

Fármaco	Intervalo y duración	Comentarios ^a	Cuantificación ^b (pruebas ^c)	
			VIH-negativo	Infectados por VIH
Rifampicina y pirazinamida (RZ)	Diariamente durante dos meses	En general será mejor evitar este régimen para tratar la LTBI, independientemente de que la persona tenga o no infección por VIH	D (II)	D (II)
	Dos veces por semana durante dos a tres meses		D (III)	D (III)

^a Las interacciones con fármacos utilizados contra el VIH son objeto de actualización frecuente, que puede consultarse en <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>.

^b Peso de la recomendación: A. Pruebas de peso de la eficacia y el beneficio clínico sustancial, que permiten recomendar su empleo. Siempre se plantearán las recomendaciones. B. Pruebas de eficacia moderadas o de gran peso, pero limitadas al beneficio clínico, que refuerzan la recomendación para empleo. En términos generales habrá que plantearlas. C. Las pruebas de eficacia no son suficientes para apoyar la recomendación en pro o en contra del uso, o las pruebas de eficacia no rebasan las consecuencias adversas (como serían efectos tóxicos o interacciones de fármacos) o el coste del tratamiento o estrategias distintas. Opcional. D. Pruebas moderadas de ineficacia con resultados de puntos de corte adversos, refuerzan la recomendación en contra de su empleo. En términos generales será mejor no plantearlas. E. Pruebas satisfactorias de ineficacia o de resultados adversos refuerzan la recomendación en contra de su uso. Nunca se plantearán.

^c La buena calidad de las pruebas refuerza la recomendación: I. Pruebas obtenidas de un mínimo de una investigación comparativa adecuadamente aleatorizada. II. Pruebas de un mínimo de un estudio clínico bien diseñado sin aleatorización, de estudios de cohortes o analíticos de casos y testigos (de preferencia de varios centros hospitalarios), de múltiples estudios de series cronológicas o de resultados impresionantes en experimentos sin testigos. III. Pruebas de opiniones de autoridades respetadas, basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

^d Régimen recomendado para personas menores de 18 años.

^e Régimen recomendado para embarazadas.

^f No se recomienda sustituir la rifampicina por rifapentine, porque la inocuidad y eficacia de esta última no se han definido en enfermos con LTBI.

Abreviaturas: DOT, tratamiento bajo observación directa (*directly observed therapy*); LTBI, infección tuberculosa latente (*latent tuberculosis infection*); NNRTI, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (*nonnucleosidase reverse transcriptase inhibitors*).

Fuente: Adaptado de CDC: MMWR 49(RR-6), 2000.

- El aumento de tamaño y la lesión de los nervios suelen ser simétricos; se observa aumento de tamaño simétrico de los troncos nerviosos y neuropatía periférica distal acra.

Complicaciones

- Estados de reacción: procesos inflamatorios en el lugar de las lesiones. El eritema nudoso leproso (ENL) se da en pacientes próximos al extremo LL de la enfermedad cuando evolucionan hacia la lepra tuberculoide después del tratamiento.
- Extremidades: la neuropatía causa pérdida de sensibilidad y afecta a los receptores de la sensibilidad epicrítica, del dolor y del calor. Pueden producirse ulceraciones, traumatismos, sobreinfecciones y (en ocasiones) un proceso osteolítico profundo.

- Nariz: congestión nasal crónica y epistaxis, destrucción del cartílago con deformidad en silla de montar o anosmia.
- Ojos: traumatismos, sobreinfección, úlceras corneales, opacidades, uveítis, cataratas, glaucoma, a veces ceguera.
- Testículos: orquitis, aspermia, impotencia, esterilidad.

DIAGNÓSTICO Biopsia del borde de progresión de una lesión cutánea en la TT. En la LL, la biopsia, incluso de la piel de aspecto normal, con frecuencia da resultados positivos.

Rx TRATAMIENTO

Fármacos

- Rifampicina (600 mg diarios o mensuales) es el único agente bactericida contra *M. leprae*.
 - Dapsone (50-100 mg/día). Efectos adversos comunes son la hemólisis y methemoglobinemia. Es necesario descartar antes del tratamiento un déficit de G6PD para evitar la anemia hemolítica. Pueden aparecer intolerancia digestiva, cefalea, prurito, neuropatías periféricas y erupción cutánea.
 - Clofacimina (50-100 mg/día, 100 mg 3 veces por semana, o 300 mg mensuales). Una fenazina colorante de iminoquinona, exhibe una débil actividad contra *M. leprae*. Los efectos adversos comprenden alteración del color de la piel e intolerancia digestiva.

Pautas

- Enfermedad paucibacilar en adultos (<6 lesiones cutáneas).
 1. Dapsone (100 mg/día) y rifampicina (600 mg mensuales) durante seis meses o dapsona (100 mg/día) durante 5 años.
 2. Con una lesión única: una dosis única de rifampicina (600 mg) ofloxacina (400 mg), y minociclina (100 mg).
- Enfermedad multibacilar en adultos (≥ 6 lesiones cutáneas)
 1. Dapsone (100 mg/día) más clofacimina (50 mg/día) sin supervisión así como rifampicina (600 mg mensuales) más clofacimina (300 mg mensuales) con supervisión durante un año, por la Organización Mundial de la Salud.
 2. Puede producirse recidiva años más tarde; es necesario un seguimiento prolongado.
 3. Algunos expertos prefieren la rifampicina (600 mg/día durante tres años) y dapsona (100 mg/día) de por vida.
- Estados de reacción
 1. Reacciones leves: glucocorticoides (40-60 mg/día durante al menos 3 meses).
 2. Si existe ENL y persiste a pesar de dos ciclos de esteroides, se debe administrar talidomida (100 a 300 mg por la noche).

INFECCIONES POR MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS (NTM)

Las micobacterias diferentes de MTB y de *M. leprae* están ampliamente distribuidas por el ambiente en el agua, biopelículas, y en la tierra así como en numerosas especies de animales. El aislamiento de las NTM de una muestra clínica requiere evaluar la importancia del microorganismo. *M. kansasii* suele ser patógena, pero *M. gordonae* rara vez lo es.

MICROBIOLOGÍA *M. abscessus*, *M. fortuitum* y *M. cheloneae* crecen rápidamente (en 7 días). Otras NTM, como *M. avium* y *M. intracellulare* (el complejo de *M. avium*, o MAC), *M. kansasi*, *M. ulcerans*, y *M. marinum* suelen requerir 2-3 semanas, aunque los nuevos sistemas de caldo de cultivo pueden aislar estos gérmenes con mayor rapidez.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS MAC Las infecciones por MAC probablemente se adquieren por vía oral.

1. Enfermedad pulmonar: en comparación con MTB, MAC es una causa más frecuente de patología pulmonar en pacientes nacidos en Estados Unidos.
 - a. Los pacientes se presentan con tos crónica, disnea y astenia, pero sin fiebre. Pueden producirse nódulos, neumonitis, bronquiectasia o formación de cavidades. La enfermedad aparece en no fumadores de aspecto sano que podrían tener un defecto sutil de la inmunidad celular. También se observa en pacientes con neumopatía subyacente, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística o antecedentes de TB.
 - b. Para documentar la extensión de la enfermedad y determinar la situación inicial previa al tratamiento se debe realizar una CT del tórax.
 - c. Se ha de tratar a la mayoría de los pacientes con enfermedad cavitaria o progresión. Cuando la enfermedad es indolente, los efectos adversos de tratamientos pueden debilitar más que la propia enfermedad y es posible diferir la terapia. Los fármacos comprenden etambutol (15 mg/kg/día), rifabutina (150-300 mg/día) y un macrólido, como claritromicina (500 mg 2 veces al día) o azitromicina (600 mg 3 veces por semana). En casos de enfermedad grave se puede añadir, en los dos primeros meses, es treptomicina (500-1000 mg 2 ó 3 veces por semana), y se puede considerar emplear una fluoroquinolona si no se tolera uno de los agentes de primera línea (en general, la rifabutina). Las pautas que contienen macrólido deben administrarse al menos durante 12 meses después de que los cultivos de esputo se hayan negativizado.
2. La enfermedad diseminada aparece fundamentalmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que no están recibiendo terapia antirretrovírica de gran actividad (HAART). También puede aparecer en otros pacientes inmunodeprimidos —p. ej., receptores de trasplantes y leucémicos, sobre todo con tricoleucemia.
 - a. Los pacientes se presentan con fiebre, debilidad, emaciación y adenopatías. Los estudios analíticos revelan anemia, hipoalbuminemia, aumento de los niveles de fosfatasa alcalina, y hemocultivos positivos para MAC.
 - b. Los pacientes en los que se inicia la HAART experimentan un síndrome de reconstitución inmunológica 1-12 semanas más tarde y desarrollan una linfadenitis localizada o generalizada con cultivo positivo.
 - c. Los hemocultivos con el sistema de medio líquido BACTEC obtienen resultados positivos en 7-14 días. La tinción para bacilos acidoresistentes de la médula ósea y/o del hígado puede proporcionar resultados más rápidos. En >50 % de los pacientes con alteraciones de las pruebas de función hepática las biopsias hepáticas son diagnósticas.
 - d. El tratamiento debe consistir en un macrólido —claritromicina (500 mg dos veces al día) o azitromicina (500 mg/día)— más etambutol (1-5 mg/kg/día) y HAART. También se puede incluir la rifabutina. El tratamiento se puede suspender al cabo de 12 meses si los recuentos de células T CD4+ se mantienen por encima de 100/ μ L durante al menos 6 meses.
 - e. Está indicada la quimioprofilaxis con azitromicina (1200 mg semanales) o claritromicina (500 mg dos veces al día) como prevención de la enfermedad por MAC en pacientes con recuentos de células T CD4+ <50/ μ L o cuando aparece otra enfermedad definitoria de SIDA.

M. kansasii *M. kansasii* es la segunda causa más frecuente de enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas en los Estados Unidos. El promedio de edad de comienzo es de 60 años, y la mayoría de los pacientes tienen enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer de pulmón, silicosis o antecedentes de TB. Un cultivo de esputo positivo para *M. kansasii* suele ser clínicamente significativo, sobre todo en pacientes VIH-positivos. Se debe administrar tratamiento con rifampicina (600 mg/día), isoniazida (300 mg/día) y etambutol (25 mg/kg/día durante dos meses, después 15 mg/kg/día) durante al menos 18-24 meses. En pacientes con SIDA avanzado puede aparecer enfermedad diseminada, y es semejante a la infección por MAC pero con hallazgos pulmonares más destacados. El tratamiento es igual que el de la enfermedad pulmonar, pero si los pacientes están recibiendo HAART, con el fin de evitar interacciones farmacológicas, se puede sustituir la rifampicina por rifabutina (150 mg) o claritromicina (500 mg) 2 veces al día.

M. abscessus, M. chelonae, M. fortuitum La enfermedad cutánea diseminada es la manifestación clínica más frecuente en la infección por las micobacterias no tuberculosas de crecimiento rápido. Las lesiones son celulíticas o nodulares, eritematosas, induradas y dolorosas con la palpación. Pueden ulcerarse y exudar un drenaje purulento o propagarse en dirección proximal por los linfáticos. Estos microorganismos pueden infectar heridas quirúrgicas o traumáticas, lugares de inyección contaminados, lugares de *piercing* en el cuerpo, o prótesis. Las infecciones pulmonares, en general debidas a *M. abscessus*, son la segunda manifestación en frecuencia y se dan en pacientes con enfermedad pulmonar de base, como la fibrosis quística. Se deben realizar pruebas de sensibilidad, aunque las tres especies pueden ser sensibles a claritromicina (500 mg 2 veces al día) y amikacina (5-7.5 mg/kg cada 12 h). En la mayoría de las infecciones por *M. abscessus* y *M. fortuitum* resulta eficaz la cefoxitina (3 g cada 6 h). En las infecciones bacterémicas o cutáneas diseminadas o en la enfermedad pulmonar se recomienda tratamiento durante 6-12 meses. Las lesiones cutáneas localizadas pueden responder a monoterapia, como claritromicina, administrada durante 2 semanas.

M. marinum *M. marinum* está ampliamente distribuido en el agua y causa infecciones cutáneas crónicas cuando las heridas abiertas resultan expuestas a una fuente de agua colonizada, en general acuarios, mariscos, o ambientes marinos. *M. marinum* crece mejor a 30 °C, una temperatura más baja que la de crecimiento de otras micobacterias. Al cabo de un período medio de incubación de 21 días, se desarrolla una lesión cutánea granulomatosa o ulcerada, con posterior diseminación proximal por los linfáticos; en pacientes en tratamiento inmunosupresor puede producirse extensión a estructuras más profundas, con aparición de tenosinovitis u osteomielitis. Se recomienda administrar claritromicina y etambutol durante 1-2 meses después de la resolución de la lesión (en general un ciclo de 4 meses).

M. ulcerans La úlcera de Buruli causada por *M. ulcerans* es un nódulo indoloro que progresó hasta formar una úlcera profunda con desbridamiento de la piel y del tejido subcutáneo. Pueden haber osteomielitis, y la necrosis extensa es capaz de dar lugar a cicatrices deformantes y contracturas. Esta infección se observa fundamentalmente en los trópicos. Todavía no se ha demostrado la utilidad del tratamiento antimicobacteriano.

Para más detalles, véase Wallace RJ Jr, Griffith DE: Fármacos antimicobacterianos, cap. 149; Raviglione MC, O'Brien RJ: Tuberculosis, cap. 150; Gelber RH: Lepra (enfermedad de Hansen), cap. 151; y von Reyn CF: Enfermedades por micobacterias no tuberculosas, cap. 152, en Harrison PMI 16.^a

103

ENFERMEDAD DE LYME Y OTRAS INFECCIONES POR ESPIROQUETAS NO SIFILÍTICAS

BORRELIOSIS DE LYME

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA La enfermedad de Lyme, causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, es la enfermedad más frecuente transmitida por vectores en los Estados Unidos. *B. burgdorferi sensu stricto* causa la enfermedad en Norteamérica: *B. garinii* y *B. afzelii* son más comunes en Europa. Las garrapatas *Ixodes* transmiten la enfermedad: *I. scapularis*, que también transmite la babesiosis y la anaplasmosis, se encuentra en los Estados Unidos del noreste y del medio oeste; *I. pacificus* habita en los Estados Unidos occidentales. El huésped preferido de las garrapatas en fase de larva y de ninfa es el rataón de patas blancas. Las garrapatas adultas prefieren como huésped el ciervo de cola blanca. Las garrapatas deben alimentarse durante 24 horas para transmitir la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS *Infección temprana, estadio 1: Infección localizada* Después de un período de incubación de 3-32 días, en el 80 % de los pacientes se desarrolla eritema migratorio (EM) en el lugar de la picadura de garrapata. La presentación clásica es una mácula roja que se expande lentamente para formar una lesión anular con un borde externo de color rojo brillante y aclaramiento central; también son posibles el eritema central, la induración, necrosis, o alteraciones vesiculares o numerosos anillos rojos contenidos en un anillo externo.

Infección temprana, estadio 2: Infección diseminada

- Se produce diseminación hematogena en días o semanas después de la infección. Pueden desarrollarse lesiones anulares secundarias, de aspecto semejante al EM.
 - Los pacientes desarrollan cefalea, ligera rigidez de nuca, fiebre, escalofríos, dolores musculoesqueléticos migratorios, artralgias, malestar, fatiga. Estos síntomas ceden en pocas semanas, incluso sin tratamiento.
 - Irritación meníngea: el LCR es al principio normal; no obstante, semanas o meses más tarde, en torno al 15% de los pacientes progresan alteraciones neurológicas francas (meningitis; encefalitis; neuritis craneal, incluida la parálisis facial bilateral; radiculoneuropatía motora o sensitiva; mononeuritis multiplex; ataxia; y mielitis).
- Se produce afectación cardíaca en ~8 % de los pacientes. Lo más frecuente es un bloqueo auriculoventricular (AV) de grado fluctuante, pero también es posible una miopericarditis aguda.

Infección tardía, estadio 3: Infección persistente

- La artritis de Lyme se desarrolla en ~60 % de los pacientes no tratados en los Estados Unidos. Suele consistir en ataques intermitentes de artritis oligoarticular de grandes articulaciones (sobre todo de rodillas) que duran semanas o meses. Los recuentos celulares del líquido articular oscilan entre 500 y 110 000/ μ L. Los ataques recurrentes disminuyen cada año, pero unos pocos pacientes sufren una artritis crónica con erosión ósea y cartilag inosa. La artritis puede persistir a pesar de la erradicación de las espiroquetas.
- Menos frecuente es la afectación neurológica crónica. La encefalopatía que afecta a la memoria, el estado de ánimo o el sueño, puede ir acompañada de una polineuropatía axonal que se manifiesta por parestesias distales o dolor radicular espinal. En Europa se observa una encefalitis severa en la infección por *B. garinii*.

- La acrodermatitis crónica atrófica, una manifestación cutáneatardía, se da en Europa y en Asia y se relaciona con la infección por *B. afzelii*.

DIAGNÓSTICO

- El cultivo del germen en el medio de Barbour-Stoerner-Kelly es en gran medida una herramienta de investigación. Los cultivos son positivos en fases tempranas de la enfermedad, y el microorganismo se aísla fundamentalmente de las lesiones cutáneas de EM.
- La PCR es más útil para el líquido articular, sirve hasta cierto punto con el LCR, y tiene escaso valor para realizar pruebas de plasma u orina.
- La serología puede ser problemática puesto que estas pruebas no diferencian con claridad entre la infección activa e inactiva. Se deben realizar pruebas serológicas cuando el paciente tiene como mínimo una probabilidad pretest intermedia de padecer una enfermedad de Lyme.
- Prueba en dos fases: cribado mediante ELISA con realización de pruebas de *Western-blot* en casos con resultados positivos o equívocos. Se deben realizar pruebas de IgM e IgG en las primeras cuatro semanas de enfermedad; transcurrido un mes, basta determinar sólo IgG.



TRATAMIENTO

Excepto en la afectación neurológica y cardíaca, la mayor parte del tratamiento puede administrarse por vía oral.

1. Doxiciclina (100 mg 2 veces al día) es el medicamento de elección en varones y mujeres no gestantes.
2. Amoxicilina (500 mg 3 veces al día), cefuroxima (500 mg 2 veces al día), eritromicina (250 mg 4 veces al día) y los nuevos macrólidos son alternativas, por ese orden.
3. Más del 90 % de los pacientes tienen buenos resultados con un ciclo de 14 días de tratamiento en casos de infección localizada o de 21 días en la infección diseminada.
4. Neuroborreliosis: se debe administrar tratamiento intravenoso con ceftriaxona (2 gramos/día durante 14-28 días). Una alternativa es la cefotaxima o penicilina.
5. Los pacientes con bloqueo AV de alto grado deben recibir un ciclo de 28 días que comienza con ceftriaxona IV (o los fármacos alternativos IV) hasta que se haya resuelto el bloqueo; después se pueden emplear agentes por vía oral para completar el tratamiento.
6. Artritis de Lyme: 30-60 días de antibiótico PO o 14-28 días de ceftriaxona IV.

PROFILAXIS Si se encuentra una ninfa de *I. scapularis* hinchada y fijada o si el seguimiento va a resultar difícil, una dosis única de 200 mg de doxiciclina, administrada en las primeras 72 horas desde la picadura de garrapata, resulta eficaz para prevenir la enfermedad. No se recomienda esta medida de forma sistemática.

PRONÓSTICO Con tratamiento precoz, tiene un pronóstico excelente. Aunque la convalecencia es más prolongada cuanto más tarde se administran los antibióticos, el pronóstico global sigue siendo excelente, con déficit residual mínimo o ausente. Puede producirse reinfección. No se dispone de vacuna en el comercio.

TREPONEMATOSIS ENDÉMICAS

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA Las treponematosis endémicas —frambesia, sífilis endémica y pinta— son enfermedades crónicas no venéreas

de la infancia provocadas por microorganismos estrechamente emparentados con el agente productor de la sífilis, *Treponema pallidum*. Un programa de erradicación auspiciado por la Organización Mundial de la Salud resultó muy eficaz, y solamente quedan bolsas de rebrote, fundamentalmente en África. Las lesiones cutáneas tempranas son infecciosas; la enfermedad se transmite por contacto directo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS La enfermedad se manifiesta por lesiones cutáneas primarias que se diseminan con el tiempo. Después de una fase de latencia, se presentan, como manifestaciones tardías, gomas destructivas de la piel, el hueso y las articulaciones. La pinta causa máculas discrómicas pero no lesiones destructivas.

DIAGNÓSTICO El diagnóstico se basa en la presentación clínica y en la microscopia de campo oscuro de raspados de las lesiones. También se emplean pruebas serológicas de sífilis para el diagnóstico de las treponematosis endémicas.



TRATAMIENTO

El tratamiento de elección es la penicilina benzatina (600000 unidades en niños <10 años de edad, 1.2 millones de unidades en pacientes de >10 años). Probablemente la doxiciclina es una alternativa eficaz.

LEPTOSPIROSIS

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA Las leptospiras son espiroquetas que causan una zoonosis importante con un espectro amplio de manifestaciones clínicas. El reservorio más importante de la enfermedad son los roedores, especialmente las ratas, pero al menos 160 especies de mamíferos pueden albergar estos gérmenes. La transmisión se puede producir por contacto con la orina, la sangre o el tejido de animales infectados o durante la exposición a ambientes contaminados. Estos microorganismos se encuentran en la orina y pueden sobrevivir en el agua durante muchos meses. La enfermedad es especialmente frecuente en países tropicales. En los Estados Unidos se declaran aproximadamente 40-120 casos anuales, pero es probable que esto sea una cifra subvaloración importante. Entre los factores de riesgo de los Estados Unidos se encuentran las actividades recreativas acuáticas, actividades ocupacionales que provocan exposición a animales o desechos de animales (p. ej., trabajos con aguas residuales), y residencia en ambientes urbanos con poblaciones de ratas en expansión.

PATOGENIA La penetración del microorganismo a través de abrasiones de la piel o las mucosas intactas va seguida de leptospiremia y de una diseminación amplia. Durante los primeros 4-10 días de enfermedad pueden aislarse los gérmenes de la sangre y el LCR. Las leptospiras dañan las paredes vasculares y causan vasculitis, aumento de la permeabilidad y extravasación, incluidas hemorragias. La vasculitis es responsable de la mayor parte de las manifestaciones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Período de incubación, 1-2 semanas (límites, 2-20 días).
- Leptospirosis anictérica, una enfermedad bifásica, se trata de la forma más leve y se encuentra en el 90 % de los casos sintomáticos.
 1. Enfermedad de tipo gripal: fiebre, cefalea intensa, náuseas, vómitos. Una manifestación dominante son las migrañas, sobre todo en las pantorrillas, espalda y abdomen.
 2. Las manifestaciones más destacadas a la exploración física son la sufracción conjuntival y la fiebre; en ocasiones se desarrolla una erupción.

Los síntomas ceden en el transcurso de una semana y reaparecen al cabo de 1-3 días simultáneamente al desarrollo de anticuerpos.

3. Los síntomas son generalmente más leves en la fase 2, pero en el 15 % de los pacientes se puede desarrollar una meningitis aseptica clínicamente manifiesta. Un porcentaje más alto de pacientes tiene pleocitosis asintomática en el LCR. Es posible una iritis, coriorretinitis y uveítis. Los síntomas suelen ceder en días pero pueden persistir semanas o meses.

- La leptospirosis icterica (síndrome de Weil) es una forma grave, con una mortalidad del 5-15 %.

1. Despues de 4-9 días de enfermedad leve, se desarrollan síntomas más graves; sin embargo, no se trata de una enfermedad verdaderamente bífásica.
2. Los pacientes tienen ictericia, hepatoesplenomegalia y dolor abdominal.
3. Es posible el fracaso renal con necrosis tubular aguda.
4. Puede haber tos, disnea, dolor torácico y hemoptisis.
5. Manifestaciones hemorrágicas frecuentes son epistaxis, petequias, púrpura y equimosis.
6. Se han descrito rabdomiolisis, hemólisis, miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca congestiva, choque, síndrome de dificultad respiratoria aguda, pancreatitis, y fracaso multiorgánico.

• Datos de laboratorio

1. Disfunción renal, alteraciones del sedimento urinario, proteinuria.
2. Elevación de la velocidad de sedimentación, leucocitosis intensa, trombocitopenia.
3. Niveles altos de bilirrubina y fosfatasa alcalina, ligeros aumentos de aminotransferasas.
4. Prolongación del tiempo de protrombina, elevación de la creatina fosfocinasa.
5. Patrón alveolar parcial debido a hemorragia en la radiografía de tórax.

DIAGNÓSTICO

- Serología: test de aglutinación microscópica (MAT) realizado en los CDC; se dispone de ELISA en laboratorios de referencia.
- El microorganismo se cultiva en la sangre o el LCR en los primeros 10 días de enfermedad o en la orina después de la primera semana. Los cultivos suelen positivizarse en 2-4 semanas (límites, 1 semana a 4 meses).
- Diagnóstico diferencial: dengue, malaria, hepatitis viral, enfermedad por hantavirus, rickettsiosis.



TRATAMIENTO

El tratamiento debe comenzar lo antes posible pero se debe administrar incluso tardíamente. Son eficaces la penicilina G IV (1.5 millones de unidades 4 veces al día), ampicilina (1 g 4 veces al día) y eritromicina (500 mg 4 veces al día). Los casos más leves pueden tratarse con doxiciclina oral (100 mg 2 veces al día) o amoxicilina (500 mg 4 veces al día).

FIEBRE RECURRENTE

ETIOLOGÍA *Borrelia recurrentis* causa la fiebre recurrente transmitida por piojos, una enfermedad que se transmite de una persona a otra por el piojo del cuerpo. La fiebre recurrente transmitida por garrapatas es una zoonosis que

suele transmitirse desde los roedores a los seres humanos por la picadura de diversas garrapatas *Ornithodoros*, y su causa son numerosas especies de *Borrelia*. Los reordenamientos de DNA en el seno de los genes *vmp* situados en plásmidos lineales de las borrelias dan lugar a variaciones en la expresión de antígenos superficiales, lo cual permite a los microorganismos eludir las respuestas inmunitarias del huésped.

EPIDEMIOLOGÍA Al mejorar las condiciones de vida ha disminuido notablemente la frecuencia de fiebre recurrente transmitida por piojos. La transmitida por garrapatas sigue presente en todo el mundo y con frecuencia pasa inadvertida o no se declara. En los Estados Unidos se declaran unos 35 casos anuales, en su mayoría de zonas montañosas boscosas de los estados del extremo oeste y en personas que duermen en cabañas rústicas de montaña y casas de vacaciones. Las garrapatas se alimentan sin dolor y con rapidez (20-45 minutos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Los síntomas son semejantes en los dos tipos de fiebre recurrente.

1. Período medio de incubación, 7 días; límites, 2-18 días.
2. Aparición repentina de fiebre alta, cefalea, escalofríos, sudor, mareo, náuseas, vómitos, migrañas, artralgias (a veces intensas); no existe artritis.
3. Puede haber taquicardia, taquipnea, deshidratación, ictericia escleral y petequias. A menudo existe inyección conjuntival, y es frecuente la fotofobia.
4. Es posible la epistaxis, esputo hemoptico, hemorragia digestiva o del SNC.
5. Los síntomas aumentan durante 2-7 días, después terminan en una crisis con dos fases.
 - a. *Fase de escalofríos*: escalofríos, temperatura en ascenso, hipermetabolismo.
 - b. *Fase de rubefacción*: caída de la temperatura, sudoración, disminución del volumen sanguíneo circulante efectivo.
6. La espiroquetemia y los síntomas reaparecen días o semanas después. La fiebre recurrente transmitida por piojos va seguida de 1 ó 2 recidivas, la transmitida por garrapatas, hasta 10. En cada episodio disminuye la gravedad, y se continúa con un período afebril más prolongado que el anterior.

DIAGNÓSTICO Se pueden demostrar las espiroquetas en la sangre, en aspirados de médula ósea, o en el LCR mediante microscopia en campo oscuro o en extensiones de gota fina o gruesa de sangre periférica o de la capa leucocitaria teñidas con Wright, Giemsa o naranja de acridina. Los microorganismos son más numerosos antes de la crisis y durante la fiebre elevada.



TRATAMIENTO

En la fiebre recurrente transmitida por piojos, basta una dosis de doxiciclina (100 mg), eritromicina (500 mg), o cloranfenicol (500 mg). En la transmitida por garrapatas recomiendan 7 días de tratamiento. Aparece una reacción semejante a la de Jarish-Herxheimer a las 1-4 horas de la primera dosis en >50 % de los casos de fiebre recurrente transmitida por garrapatas, pero es más grave en la transmitida por piojos o cuando el tratamiento comienza mientras circulan grandes cantidades de espiroquetas. La reacción puede prolongarse hasta 8 h, y se debe vigilar de cerca a los pacientes.

PRONÓSTICO La fiebre recurrente transmitida por piojos no tratada tiene una elevada mortalidad, pero con tratamiento la mortalidad es <5 %. La transmitida por garrapatas es en general más leve.

Para más detalles, véase Lukehart SA: Treponematosis endémicas, cap. 154; Speelman P: Leptospirosis, cap. 155; Dennis DT, Hayes EB: Fiebre recurrente, cap. 156; y Steere AC: Borreliosis de Lyme, cap. 157, en Harrison PMI 16.^a. Véase la sífilis en el cap. 88 de este manual.

104

ENFERMEDADES CAUSADAS POR RICKETTSIAS

Las rickettsias son microorganismos intracelulares obligados con aspecto de cobacilos y bacilos cortos gramnegativos. Sus reservorios son mamíferos y son transmitidas por insectos o garrapatas. Salvo en el caso del tifus transmitido por piojos (tifus exantemático), los seres humanos son huéspedes accidentales.

FIEBRES EXANTEMÁTICAS TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS Y ÁCAROS

Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas

Epidemiología Causada por *R. rickettsii*, se trata de la rickettsiosis más grave. En los Estados Unidos, su prevalencia es máxima en los Estados del centro sur y del sudeste. La mayoría de los casos aparecen entre mayo y septiembre. La garrapata del perro americana, *Dermacentor variabilis*, transmite la enfermedad en los dos tercios orientales del país y en California; *D. andersoni*, la garrapata de los bosques de las Montañas Rocosas, transmite la enfermedad en la región occidental. En 2001 la incidencia de la enfermedad fue de 0.20 personas infectadas por 100 000 habitantes.

Patogenia Las rickettsias son inoculadas por las garrapatas después de ≥ 6 h de succión, se propagan por vía linfohematógena, se localizan en el interior de las células, y después pasan de una célula a otra, creando numerosos focos de células endoteliales infectadas contiguas. *R. rickettsii* es más invasora que otras especies de *Rickettsia*, y se propaga a las células musculares lisas vasculares, aumentando de la permeabilidad vascular.

Manifestaciones clínicas El promedio de incubación es de 7 días (límites, 2-14 días). Los síntomas de los primeros 3 días de enfermedad son inespecíficos y comprenden fiebre, cefalea, malestar, mialgias, náuseas, vómitos y anorexia. Al tercer día es típica la aparición de máculas en las muñecas y tobillos, que posteriormente se propagan al resto de las extremidades y el tronco. Al principio las lesiones blanquean, pero, debido a la lesión vascular, más tarde se desarrolla hemorragia central y las lesiones se tornan petequiales. Estas petequias terminan por desarrollarse en el 41-59 % de los pacientes, apareciendo al 6.^o día de enfermedad o después en ~74 % de los casos en los que se produce exantema. Existe afectación de palmas y plantas después del 5.^o día en el 43 % de los pacientes, pero están totalmente respetadas en el 18-64 %. En la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas está dañada la microcirculación, tanto sistémica como pulmonar, lo que causa edema, disminución del volumen plasmático, hipoalbuminemia, disminución de la presión oncótica sérica, hiperozemia prerenal, hipotensión, edema pulmonar no cardiogénico, y afectación cardíaca con arritmias.

La patología pulmonar es importante en los casos mortales y se desarrolla en conjunto en el 17 % de los casos, de los cuales se considera que el 12 % sufren enfermedad respiratoria severa. El otro determinante importante del pronóstico es la afectación del SNC. La encefalitis puede progresar a estupor o delirio, ataxia, coma, convulsiones, parálisis de nervios craneales, sordera, intenso vértigo, nistagmo, disartria, afasia y otros signos del SNC. Puede desarrollarse meningoencefalitis, y en el LCR destaca la pleocitosis, el predominio de mononucleares, y el aumento de proteínas con glucosa normal. Es posible la afectación renal y hepática, y la hemorragia es un efecto potencialmente mortal de la lesión vascular grave. Entre otros hallazgos analíticos puede haber un recuento leucocitario normal con aumento de células mieloides inmaduras, aumento de los niveles plasmáticos de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, hiponatremia, y miositis con elevación de los niveles de creatina cinasa.

Pronóstico Sin tratamiento, el paciente suele morir en 8-15 días; existe una presentación fulminante rara capaz de causar la muerte en 5 días. La mortalidad es de ~5 % a pesar de disponer de antibióticos eficaces, en gran parte por el retraso diagnóstico.

Diagnóstico Durante los 3 primeros días, el diagnóstico es difícil, puesto que sólo el 3 % de los pacientes tiene la tríada clásica de fiebre, erupción, y un antecedente conocido de exposición a garrapatas. Cuando aparece la erupción, se debe considerar el diagnóstico. La única prueba diagnóstica que se puede emplear durante la fase aguda de la enfermedad es el examen inmunohistológico con inmunofluorescencia o tinción inmunoenzimática de una pieza de biopsia cutánea de una lesión de la erupción. La serología, más frecuentemente el análisis de inmunofluorescencia indirecta (IFA), suele ser positiva a 7-10 días después del comienzo de la enfermedad, y suele documentarse un título diagnóstico $\geq 1:64$.



TRATAMIENTO

El tratamiento de elección tanto en niños como en adultos es la doxiciclina (100 mg 2 veces al día PO o IV), pero no en embarazadas ni en alérgicos al fármaco, que deben recibir cloranfenicol (50-75 mg/kg diarios, fraccionados en 4 dosis por vía oral, durante 7 días). En estos últimos pacientes, es necesario vigilar el hemograma completo durante el tratamiento. Se administra tratamiento hasta que el paciente está afebril y ha experimentado una mejoría durante 2 ó 3 días.

Rickettsiosis por *R. akari* (rickettsiosis variceliforme o pustulosa)

Epidemiología Esta enfermedad es causada por *R. akari* y se mantiene por los ratones y sus ácaros. En la actualidad es una enfermedad rara que se reconoce principalmente en la ciudad de Nueva York, aunque también se han declarado casos en Carolina del Norte, Virginia, Maryland, Arizona, Utah y Ohio.

Manifestaciones clínicas En el lugar de la picadura del ácaro se forma una pápula que desarrolla una vesícula central y se convierte en una escara indolora con una costra negra rodeada de un halo eritematoso. Aparecen ganglios linfáticos que drenan la región de la escara. Transcurrido un período de incubación de 10-17 días, el comienzo de la enfermedad viene señalado por mal estar, escalofríos, fiebre, cefalea y mialgias. A los 2-6 días de enfermedad se manifiesta una erupción macular que evoluciona sucesivamente a pápulas, vesículas, y costras que curan sin cicatriz. Algunos pacientes experimentan náuseas, vómitos, dolor abdominal, tos, conjuntivitis o fotofobia. La enfermedad se resuelve en 6-10 días y no es mortal.

Rx TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas son la doxiciclina (100 mg 2 veces al día durante 1-5 días), ciprofloxacina (750 mg dos veces al día durante 1-5 días), o cloranfenicol (500 mg 4 veces al día durante 7-10 días).

RICKETTSIOSIS DEL GRUPO DEL TIFUS TRANSMITIDAS POR PULGAS Y PIOJOS

Tifus murino endémico (transmitido por pulgas)

Epidemiología Causado por *R. typhi*, el tifus murino endémico posee como reservorios en las ratas y se transmite por las pulgas. Los seres humanos se infectan cuando las heces de las pulgas cargadas de rickettsias se introducen por rascado en la lesión de la picadura pruriginosa; con menor frecuencia, es la propia pulga la que transmite el microorganismo. Cada año se declaran menos de 100 casos de tifus endémico en los Estados Unidos, y la mayoría de ellos se producen en el sur de Texas y el sur de California. No es frecuente que los pacientes recuerden la picadura de pulga, pero el 40 % describen exposición a animales como gatos, zarigüeyas, mapaches, mofetas y ratas.

Manifestaciones clínicas El promedio de incubación es de 11 días (límites, 8-16 días). Los pródromos, comprenden cefalea, mialgias, artralgia, náuseas y malestar, y preceden 1-3 días a la aparición repentina de escalofríos y fiebre. Las náuseas y los vómitos son comunes en las etapas precoces de la enfermedad. La duración media de la enfermedad sin tratamiento es de 12 días (límites, 9-18 días). En el momento de la presentación (en general ~4 días después del inicio de los síntomas) la erupción es evidente en el 13% de los pacientes; 2 días más tarde la mitad de los restantes pacientes desarrolla una erupción maculopapular que es más evidente en el tronco que en las extremidades, raras veces es petequial, y pocas veces afecta a la cara, palmas o plantas. Es frecuente la participación pulmonar, que causa tos seca. Casi la mitad de los pacientes en los que se realiza radiografía de tórax muestran densidades pulmonares debidas a neumonía intersticial, edema pulmonar y derrames pleurales. Menos frecuentes son el dolor abdominal, confusión, estupor, crisis epilépticas, ataxia, coma e ictericia. Las alteraciones analíticas comprenden anemia, leucocitosis, trombocitopenia, hiponatremia, hipoalbuminemia, aumento de los niveles de aminotransferasas hepáticas, e hiperazolemia prerenal. La enfermedad puede ser lo suficientemente grave como para motivar el ingreso en cuidados intensivos, y entre las complicaciones se encuentra el fracaso respiratorio que precisa intubación y ventilación mecánica, hematemesis, hemorragia cerebral y hemólisis. El cuadro es más grave en pacientes ancianos, con patología subyacente y en los tratados con una sulfamida.

Diagnóstico El diagnóstico se puede basar en un análisis de inmunofluorescencia que detecta un incremento del título de anticuerpos a 1 cuádruplo hasta $\geq 1:64$ o un título único $\geq 1:128$, inmunohistología, biopsia de piel, o amplificación de *R. typhi* de la sangre mediante PCR.

Rx TRATAMIENTO

Es eficaz la doxiciclina (100 mg 2 veces al día durante 7-15 días) o el cloranfenicol (500 mg 4 veces al día durante 7-15 días).

Tifus (exantemático) epidémico (transmitido por piojos)

Epidemiología La causa del tifus epidémico es *R. prowazekii*, y se transmite por el piojo del cuerpo humano. El piojo vive sobre la ropa y se encuentra

en situaciones de higiene deficiente, sobre todo en climas fríos y clásicamente en épocas de guerra o desastres naturales. En los Estados Unidos, la enfermedad se observa esporádicamente y se transmite por las pulgas de ardillas voladoras. Los piojos se alimentan en pacientes con tifus epidémico y después defecan el microorganismo en el lugar de la picadura de su siguiente toma. El paciente se inocula el germen cuando se rasca. Como los piojos abandonan los cadáveres y los pacientes con fiebre elevada, son eficaces en la propagación de la enfermedad. La *enfermedad de Brill-Zinsser* es un recrudescimiento leve de la enfermedad, cuya aparición años después de la enfermedad sugiere que *R. prowazekii* permanece en un estado latente en el huésped, reactivándose cuando disminuye la inmunidad.

Manifestaciones clínicas Después de un período de incubación de ~1 semana (límites, 7-14 días) aparecen repentinamente fiebre elevada, postración, intensa cefalea, tos y mialgias severas. Alrededor del quinto día de enfermedad se manifiesta una erupción en la parte superior del tronco y se propaga para afectar a toda la superficie corporal excepto la cara, palmas y plantas. También es frecuente la fotofobia con inyección conjuntival y dolor ocular. En casos graves aparece confusión y coma, necrosis de la piel y gangrena de los dedos. Sin tratamiento, esta enfermedad es mortal en el 7-40% de los casos. Los pacientes desarrollan fracaso renal, afectación multiorgánica, y manifestaciones neurológicas prominentes.

Diagnóstico El diagnóstico se puede basar en un análisis de inmunofluorescencia que detecta un título de anticuerpos $\geq 1:128$ en un contexto clínico apropiado.



TRATAMIENTO

La doxiciclina es el tratamiento de elección (una dosis de 200 mg una vez al día hasta que el paciente ha permanecido afebril durante 24 h).

Tifus de los matorrales

Un miembro de la familia rickettsias que se clasifica en un género independiente, *Orientia tsutsugamushi*, el agente del tifus de los matorrales, se transmite por las larvas de ácaros o niguas en ambientes de vegetación espesa de matorrales. La enfermedad ocurre durante la estación húmeda. Es endémica de Asia, el norte de Australia y las islas del Pacífico. Las manifestaciones clínicas oscilan entre una enfermedad leve y la muerte. Los pacientes tienen una escara en el lugar de la picadura de la nigua, linfadenopatía regional y una erupción maculopapular. Los casos graves sufren encefalitis y neumonía intersticial. El tifus de los matorrales se puede diagnosticar mediante serología o prueba de PCR. Resulta eficaz un ciclo de tratamiento de 7-14 días de doxiciclina (100mg 2 veces al día) o cloranfenicol (500 mg 4 veces al día).

EHRLICHIOSIS Y ANAPLASMOSIS

Las ehrlichias son pequeñas bacterias intracelulares con una red celular del tipo de los gramnegativos que crecen en vacuolas citoplásmicas para formar cúmulos denominados mórulas. Dos especies de *Ehrlichia* diferenciadas y una especie de *Anaplasma* causan patología humana (cuadro 104-1).

Ehrlichiosis monocitotrópica humana

Casi todos los casos se dan en los Estados del sudeste, el sur central y los Estados medios del Atlántico. La mayoría de los pacientes son varones, con una mediana de edad de 44 años. Transcurrido un promedio de incubación de 8 días, los pacientes desarrollan fiebre, cefalea, mialgia y malestar. Pueden observarse náu-

Cuadro 104-1**Comparación de tres ehrlichiosis humanas: monocitotrópica, anaplasmosis y por *Ehrlichia ewingii***

Variable	Ehrlichiosis monocitotrópica	Anaplasmosis	Ehrlichiosis por <i>E. ewingii</i>
Agente causal Garrapatas vectoras	<i>E. chaffeensis</i> <i>Amblyomma americanum,</i> <i>Dermacentor variabilis</i> (garrapata del perro)	<i>A. phagocytophila</i> <i>Ixodes scapularis</i> (garrapata del ciervo), <i>I. ricinus,</i> <i>I. pacificus</i>	<i>E. ewingii</i> <i>A. americanum</i>
Carácter estacional	Abril a septiembre	Todo el año (lapso de ataque máximo: mayo, junio y julio)	Abril a septiembre
Célula principal que afecta el microorganismo	Monocitos	Granulocitos	Neutrófilos
Mórulas identificadas	Rara vez	Frecuentemente	Rara vez
Antígeno usado en la prueba IFA	<i>E. chaffeensis</i>	<i>A. phagocytophila</i>	<i>E. chaffeensis</i> como sustituto
Título con carácter diagnóstico	Aumento cuádruple o un solo título de 1:128 o más; límite para el título negativo, 1:64	Incremento cuádruple; límite para el título negativo, 1:80	No hay criterios establecidos
Tratamiento más indicado	Doxiciclina	Doxiciclina	Doxiciclina
Mortalidad	2-3 %	<1 %	No han habido notificaciones

Nota: IFA, método de inmunofluorescencia indirecta.

seas, vómitos, diarrea, tos, exantema y confusión. La enfermedad puede ser grave: hasta el 62 % de los pacientes son hospitalizados. Las complicaciones comprenden un síndrome semejante al choque tóxico, dificultad respiratoria, meningoencefalitis, infección fulminante y hemorragia. Son frecuentes la leucopenia, trombocitopenia y elevación de aminotransferasas séricas. El diagnóstico suele basarse en la presentación clínica, pero es posible realizar prueba de PCR antes de iniciar el tratamiento antibiótico o una IFA retrospectiva para detectar el incremento de los títulos de anticuerpos. El estudio de la médula ósea revela una médula hipercelular, y pueden ser evidentes los granulomas no caseificantes. Es raro ver mórulas en sangre periférica. El tratamiento con tetraciclina (250-500 mg cada 6 h) o doxiciclina (100 mg 2 veces al día) resulta eficaz y debe mantenerse 3-5 días después de la defervescencia.

Ehrlichiosis ewingii

Es semejante a la monocitotrópica humana pero menos severa. La mayoría de los casos se diagnostica en inmunodeprimidos. El tratamiento es el mismo que el de la ehrlichiosis monocitotrópica.

Anaplasmosis humana

La mayoría de los casos de anaplasmosis humana se dan en Estados del noreste y del medio oeste superior. Después de un período de incubación de 4-8 días, los pacientes desarrollan fiebre, mialgia, cefalea y malestar — es decir, un cuadro de tipo gripal—. Una minoría de pacientes sufre náuseas, vómitos, diarrea, tos o confusión. Complicaciones que crean problemas son la insuficiencia respiratoria, un síndrome semejante al choque tóxico y las infecciones oportunistas. Aunque la mortalidad es baja, casi el 7 % de los pacientes requieren cuidados intensivos. En el estudio de laboratorio se encuentran leucopenia, trombocitopenia, y elevación de los niveles de aminotransferasas séricas. La médula ósea es normocelular o hipercelular sin granulomas. Se debe considerarla anaplasmosis en pacientes con presentaciones atípicas graves de enfermedad de Lyme. En todos los casos se tendrá en cuenta una posible coinfección por *Borrelia burgdorferi* (el agente de la enfermedad de Lyme) o *Babesia microti*, puesto que los tres comparten el vector *Ixodes scapularis* y tienen la misma distribución geográfica. Las extensiones de sangre periférica revelan mórlulas en los neutrófilos en el 20-75 % de las infecciones. La prueba de la PCR antes de tratamiento antibiótico o el estudio retrospectivo con IFA buscando elevación de los anticuerpos pueden confirmar el diagnóstico. El tratamiento con doxiciclina (100 mg 2 veces al día) resulta eficaz, y en la mayor parte de los pacientes la defervescencia se produce en 24-48 horas. Las embarazadas han de tratarse con rifampicina.

Prevención

Estas enfermedades se previenen evitando las garrapatas en zonas endémicas, empleando ropas protectoras y repelentes de garrapatas, realizando búsquedas cuidadosas después de las exposiciones, y retirando rápidamente las garrapatas adheridas.

FIEBRE Q

Etiología La causa de la fiebre Q es *Coxiella burnetii*, un pequeño microorganismo gramnegativo. Puede existir en una forma muy infecciosa o fase I en el interior de los seres humanos y animales, o como una formavirulenta de fase II. Es capaz de formar esporas que permiten su supervivencia en condiciones ambientales desfavorables durante períodos prolongados.

Epidemiología La fiebre Q es una zoonosis de distribución mundial. Las fuentes principales de infección humana son el ganado bovino, ovejas y cabras infectados, pero también pueden transmitir la enfermedad los gatos, conejos, palomas y perros. *C. burnetii* se localiza en el útero y las glándulas mamarias de las hembras de mamíferos infectadas. Se reactiva en el embarazo y se encuentra en grandes concentraciones en la placenta. En el parto se dispersa en forma de aerosol, y la infección suele producirse por inhalación. Tienen riesgo los trabajadores de mataderos, veterinarios y otras personas en contacto con animales infectados. La exposición a animales recién nacidos o a productos de la concepción infectados supone el mayor riesgo. *C. burnetii* se elimina por la leche durante semanas o meses después del parto; es rara la transmisión de la madre infectada al lactante. Se cree que la ingestión de leche contaminada es una vía importante de transmisión en algunas zonas, aunque la evidencia es contradictoria.

Manifestaciones clínicas

- Fiebre Q aguda: el período de incubación oscila entre 3 y 30 días. Las presentaciones clínicas comprenden síndromes de tipo gripal, fiebre prolongada, neumonía, hepatitis, pericarditis, miocarditis, meningoencefalitis e infección durante el embarazo. Los síntomas son a menudo inespecíficos (p. ej., fiebre, cansancio, cefalea, escalofríos, sudores, náuseas, vómitos, diarrea, tos y de forma ocasional erupción). En la radiografía de tórax son frecuentes las opacidades re-

dondeadas múltiples, que resultan muy sugerentes de neumonía por fiebre Q. El recuento leucocitario suele ser normal, pero puede haber trombo citopenia. Durante la recuperación, es posible que se desarrolle una tromboцитosis reactiva que cause trombosis venosa profunda.

- Fiebre Q crónica: esta entidad infrecuente casi siempre implica endocarditis, y aparece en pacientes con valvulopatía previa, inmunosupresión, o insuficiencia renal crónica. No suele hacer fiebre o ésta es baja; antes del diagnóstico puede haber síntomas inespecíficos durante un año. Solamente se observan vegetaciones en el 12 % de los casos, y se manifiestan en forma de nódulos sobre la válvula. El diagnóstico viene sugerido por hepatomegalia y/o esplenomegalia combinadas con un factor reumatoide positivo, elevación de la velocidad de sedimentación, niveles elevados de proteína C-reactiva y/o aumento de la concentración de gammaglobulina. Aunque es posible el aislamiento de *C. burnetii* mediante una técnica de cultivo en tubo especial (*shell-vial*), a la mayoría de los laboratorios no se les permite intentar el aislamiento por su naturaleza sumamente contagiosa. Se puede utilizar la prueba de la PCR en tejido en piezas de biopsia, pero la herramienta diagnóstica más frecuente es la serología; la técnica de elección es la IFA; pero también se utilizan la fijación de complemento y el ELISA. En la fiebre Q crónica, los títulos de anticuerpo contra antígenos de la fase I son mucho más elevados que los de la fase II; en la infección aguda sucede lo inverso. Se puede diagnosticar infección aguda por un incremento al cuádruplo del título de anticuerpos. La infección crónica se asocia a un título de IgG $\geq 1:800$.



TRATAMIENTO

La fiebre Q aguda se trata con doxiciclina (100 mg 2 veces al día durante 14 días). También resultan eficaces las quinolonas. Si se diagnostica fiebre Q durante el embarazo, se debe administrar trimetoprim-sulfametoazol hasta término. El tratamiento de la fiebre Q crónica desde comprender al menos dos fármacos activos contra *C. burnetii*. Se ha utilizado con éxito la combinación de rifampicina (300 mg una vez al día) más doxiciclina (100 mg 2 veces al día) o ciprofloxacina (750 mg 2 veces al día), pero no está clara la duración de tratamiento necesaria. El tratamiento se debe administrar al menos durante 3 años y solamente se suspenderá si los títulos de anticuerpo IgA e IgG de fase I son $\leq 1:50$ y $\leq 1:200$, respectivamente. Se está estudiando la administración de doxiciclina (100 mg dos veces al día) con hidroxicloroquina (600 mg una vez al día) durante 18 meses. *In vitro*, la hidroxicloroquina vuelve a la doxiciclina bactericida contra *C. burnetii*. La hidroxicloroquina se administra a una dosis que mantiene concentraciones plasmática de 0.8- 1.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Para más detalles, véase Walker DH y cols.: Rickettsiosis, cap. 158, en Harrison PMI 16.^a.

105**INFECCIONES POR MYCOPLASMA**

Los micoplasmas son los microorganismos de vida libre más pequeños. Carecen de pared celular y solamente están limitados por una membrana plasmática; colonizan las superficies mucosas de las vías respiratorias y urogenital.

M. pneumoniae

Epidemiología *M. pneumoniae* causa enfermedad de vías respiratorias superiores e inferiores, y las tasas de ataque más elevadas se dan en personas de 5-20 años de edad. La infección se adquiere a través de la inhalación de aerosoles. Los niños <5 años de edad suelen tener sólo enfermedad de vías respiratorias superiores; los niños >5 años y los adultos padecen en general bronquitis y neumonía. La infección puede ser grave en pacientes con anemia drepanocítica, debido a la asplenia funcional.

Manifestaciones clínicas El período de incubación es más prolongado que el de otras infecciones respiratorias, y suele durar 2-3 semanas. A menudo los pacientes tienen antecedentes de síntomas de vías respiratorias altas y después desarrollan fiebre, dolor de garganta y cefalea y tos prominentes. Puede haber mialgias, artralgias y síntomas gastrointestinales. La expectoración es mínima o ausente; si la hay, el espuma suele ser blanco, pero puede estar teñido de sangre. Es común la inyección faríngea. Una manifestación infrecuente pero única es la miringitis bullosa (ampollas en la membrana timpánica). Los hallazgos exploratorios son mínimos, y se demuestra derrame pleural en <20 % de los pacientes. Las manifestaciones extrapulmonares sugieren infección por *M. pneumoniae* puesto que, aunque son infrecuentes en esta enfermedad, todavía lo son más en otros cuadros respiratorios. Estas manifestaciones comprenden el eritema multiforme, la necrosis de los dedos (como consecuencia de los elevados títulos de aglutininas frías) en pacientes con drepanocitosis, miocarditis, pericarditis, encefalitis, ataxia cerebelosa, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, neuropatía periférica, anemia hemolítica, coagulopatías y artritis (en pacientes con hipogammaglobulinemia).

Diagnóstico La radiografía de tórax puede revelar infiltrados reticulonodulares o intersticiales, fundamentalmente en lóbulos inferiores. La mayoría de las infecciones no se diagnostican de forma definitiva. La tinción de Gram es negativa porque los micoplasmas carecen de pared celular; el cultivo es posible pero muy difícil; y la serología tarda demasiado en ser positiva como para ayudar a orientar las decisiones clínicas (aunque puede resultar útil de forma retrospectiva cuando se dispone de sueros de la fase aguda y de la convalecencia). Las aglutininas frías son inespecíficas pero se desarrollan en los primeros 7-10 días en más del 50 % de los pacientes con neumonía por *M. pneumoniae*. Un título $\geq 1:32$ sugiere el diagnóstico. Se han desarrollado pruebas de detección de antígenos que todavía no están generalizadas.

**TRATAMIENTO**

La infección de vías respiratorias altas por *M. pneumoniae* no requiere tratamiento antibiótico. La neumonía suele ser autolimitada, pero los antibióticos eficaces acortan la duración de la enfermedad y disminuyen las tasas, por lo cual pueden reducir también la transmisión. Si se conoce el diagnóstico, resultan eficaces la doxiciclina (100 mg 2 veces al día), los macrólidos (p. ej., claritromicina, 500 mg 2 veces al día, o azitromicina, 500 mg/diarios), o fluoroqui-

nolonas (p. ej., levofloxacina, 500 mg/día) que se deben administrar durante 14-21 días. En el tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad, se recomienda una fluoroquinolona sola o un macrólido más ceftriaxona (1 g/día) para cubrir mejoras *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

Micoplasmas genitales

Véase cap. 88.

Para más detalles, véase McCormack, WM: Infecciones por *Mycoplasma*, cap. 159, en Harrison PMI 16.^a

106

INFECCIONES POR CLAMIDIAS

El género *Chlamydia* contiene tres especies que infectan a los seres humanos: *C. trachomatis*, *C. psittaci* y *C. pneumoniae* (anteriormente denominada agente TWAR). Las clamidias son bacterias intracelulares obligadas, poseen tanto DNA como RNA, y una pared celular y ribosomas semejantes a los de las bacterias gramnegativas. Tienen un ciclo reproductivo complejo y se presentan en dos formas. El *cuerpo elemental* está adaptado a la supervivencia extracelular y es la forma infectiva. Se une a las células diana —en general células epiteliales cilíndricas o transicionales— y penetra al interior de la célula alojado en un fagosoma. En 8 h, los cuerpos elementales se reorganizan en *cuerpos reticulares*, que están adaptados a la supervivencia y multiplicación intracelulares. Después de la replicación, los cuerpos reticulares se condensan en cuerpos elementales que son liberados para infectar a otras células o personas. *C. trachomatis*, *C. psittaci* y *C. pneumoniae* comparten antígenos de grupo específicos de género, la prueba de micro-IF puede diferenciar entre las tres especies.

INFECCIONES POR *C. TRACHOMATIS*

Infecciones genitales, incluido el linfogranuloma venéreo

Véase cap. 88.

Tracoma y conjuntivitis de inclusión del adulto

Definiciones y etiología El tracoma es una conjuntivitis crónica causada por las serovariantes A, B, Ba, y C de *C. trachomatis*. La conjuntivitis de inclusión del adulto es una infección ocular aguda de adultos expuestos a secreciones genitales infectadas y de sus recién nacidos; esta infección es causada por cepas de *C. trachomatis* de transmisión sexual, en general las serovariantes D a K.

Epidemiología El tracoma causa ~20 millones de casos de ceguera en el mundo, fundamentalmente en el África del norte y subsahariana, Oriente Medio y partes de Asia. La transmisión se produce de un ojo a otro por las manos, moscas, toallas y otros fómites, sobre todo en niños pequeños y en comunidades rurales con suministro de agua limitado.

Manifestaciones clínicas. Las dos enfermedades se presentan inicialmente como una conjuntivitis, con pequeños folículos linfoides en las conjuntivas. El tracoma suele comenzar de forma insidiosa antes de los 2 años de edad. Es frecuente la reinfección y la infección persistente. Con la progresión, aparece un infiltrado inflamatorio leucocitario y vascularización superficial (formación de *pannus*) en la córnea. La cicatrización termina por distorsionar los párpados, causando inversión de las pestanas y abrasión del globo ocular. Finalmente, el epitelio corneal se ulcerá, con la consiguiente cicatrización y ceguera. La destrucción de las células caliciformes, de los conductos lagrimales y de las glándulas termina por causar un síndrome de ojo seco, con la consiguiente opacidad corneal y úlceras corneales bacterianas secundarias. La conjuntivitis de inclusión del adulto es una conjuntivitis folicular unilateral aguda con linfadenopatía preauricular. La inflamación corneal se manifiesta por opacidades discretas, erosiones epiteliales punteadas y vascularización corneal superficial.

Diagnóstico El diagnóstico clínico se basa en la presencia de dos de los signos siguientes: folículos linfoides en la conjuntiva tarsal superior, cicatrización conjuntival típica, *pannus* vascular o folículos en el limbo. Se encuentran inclusiones intracitoplásMICAS de clamidias en el 10-60 % de los frotis conjuntivales teñidos con Giemsa. La PCR o la reacción en cadena de la ligasa para clamidias es más sensible y con frecuencia proporciona resultados positivos cuando los frotis o los cultivos son negativos.



TRATAMIENTO

Los programas de salud pública consisten en la aplicación masiva de pomada de tetraciclina o de eritromicina en los ojos de todos los niños de las comunidades afectadas durante 21-60 días, o con una pauta intermitente, unida a la corrección quirúrgica del entropion. La conjuntivitis de inclusión del adulto responde a un ciclo de tres semanas de tetraciclina o eritromicina por vía oral y al tratamiento de las parejas sexuales con el fin de prevenir la reinfección. Sin tratamiento, persiste durante 6 semanas a 2 años.

INFECCIONES POR C. PSITTACI

Epidemiología y patogenia La psitacosis es fundamentalmente una infección de aves y mamíferos. La mayoría de las especies de aves pueden albergar *C. psittaci*, pero las aves psitacidas (p. ej., loros, periquitos) se infetan con mayor frecuencia. La psitacosis es una enfermedad ocupacional en propietarios de tiendas de mascotas, trabajadores de granjas de aves de corral, y otras personas en contacto regular con las aves. *C. psittaci*, presente en las secreciones nasales, excretas, tejidos y plumas de las aves infectadas, se transmite a los seres humanos fundamentalmente por vía respiratoria, accede a las vías respiratorias altas, se propaga por vía hematogena y se localiza en los alvéolos pulmonares y las células reticuloendoteliales del bazo y el hígado. El hallazgo histológico patognomónico es la presencia de macrófagos con cuerpos de inclusión citoplásMICOS típicos en los alvéolos llenos de líquido, hematíes y linfocitos.

Manifestaciones clínicas Transcurrido un período de incubación de 7-14 días o más, el comienzo de la enfermedad puede ser gradual o brusco con escalofríos y fiebre que llega a 40.6 °C. Destaca la cefalea, y muchos pacientes tienen una tos seca, reiterada y no productiva. Cuando la enfermedad progresa se producen a veces pequeñas cantidades de espuma mucoide y sanguinolento. Si la afectación pulmonar es extensa puede aumentar la frecuencia respiratoria y aparecer disnea con cianosis. Los pacientes describen también mialgias, espasmos y rigidez de los músculos de la espalda y el cuello, letargo, somnolencia, depresión, agitación, insomnio y desorientación. En ocasiones los pacientes están comato-

sos en el momento de la presentación. Puede haber síntomas gastrointestinales. Los hallazgos exploratorios son menos llamativos de lo que sugieren los síntomas y los hallazgos radiológicos. Hay esplenomegalia evidente en el 10-70 % de los pacientes.

Diagnóstico El diagnóstico, que debe considerarse en un paciente con neumonía y esplenomegalia, se confirma por los estudios serológicos. El aumento del título de anticuerpo fijador de complemento entre las muestras de suero de la fase aguda y de la convalecencia sugiere el diagnóstico.

Rx TRATAMIENTO

La tetraciclina (2-4 gramos/día fraccionados en 4 dosis) resulta sistemáticamente eficaz, con defervescencia y alivio de los síntomas en 24-48 horas. El tratamiento se mantiene durante 7-14 días para evitar la recidiva. Una alternativa es la eritromicina.

INFECCIONES POR *C. PNEUMONIAE*

Epidemiología Estas infecciones son más frecuentes en adultos jóvenes pero pueden ocurrir toda la vida, y es frecuente la reinfección. La seroprevalencia supera el 40 % en las numerosas poblaciones de adultos y estudiadas en todo el mundo. Surgen epidemias en lugares donde viven juntas muchas personas, como cuarteles. Existe una asociación epidemiológica entre la evidencia serológica de infección por *C. pneumoniae* y la enfermedad aterosclerótica. Se ha identificado *C. pneumoniae* en placas de aterosclerosis mediante microscopía electrónica, hibridación del DNA, inmunocitoquímica y cultivo. Se ha formulado la hipótesis de que la presencia del germen acelera la aterosclerosis, sobre todo en un contexto de niveles elevados de colesterol.

Manifestaciones clínicas Las manifestaciones de la infección por *C. pneumoniae* incluyen faringitis, sinusitis, bronquitis y neumonitis. La infección primaria es más grave que la reinfección. La neumonía por *C. pneumoniae* se parece a la provocada por *Mycoplasma pneumoniae*: los pacientes tienen antecedentes de síntomas de vías respiratorias altas, fiebre, tos seca, hallazgos mínimos a la auscultación, pequeños infiltrados segmentarios en la radiografía de tórax, sin leucocitosis. El cuadro puede ser grave en los ancianos.

Diagnóstico El diagnóstico es difícil. La serología no diferencia de manera fiable *C. pneumoniae* de *C. trachomatis* o *C. psittaci*.

Rx TRATAMIENTO

Se recomienda eritromicina o tetraciclina (2 g/día durante 10-14 días). Alternativas son otros macrólidos (p. ej., azitromicina) o quinolonas (p. ej., levofloxacin).

Para más detalles, véase Stamm WE: Infecciones por *Chlamydia*, cap. 160, en Harrison PMI 16.^a

INFECCIONES POR HERPESVIRUS

VIRUS DEL HERPES SIMPLE

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA Los virus del herpes simple HSV-1 y HSV-2 son virus lineales, de DNA bicatenario. Existe una homología de secuencia ~50 % entre HSV-1 y HSV-2. Hay algunas regiones peculiares específicas de tipo y constituyen la base de los análisis serológicos que diferencian entre los dos subtipos virales. La exposición a HSV en las superficies mucosas o en lugares de abrasión de la piel permite la penetración y replicación del virus en las células de la epidermis y la dermis. HSV penetra en las neuronas sensitivas o vegetativas y es transportado a los cuerpos celulares situados en los ganglios, donde puede causar la latencia. El virus se mantiene en un estado de represión compatible con la supervivencia y la actividad normal de las células. La reactivación se produce cuando se reinicia la expresión normal de genes virales, con reaparición del virus en las superficies mucosas. Tanto la inmunidad mediada por anticuerpos como la inmunidad celular (incluida la inmunidad específica de tipo) tienen importancia clínica.

EPIDEMIOLOGÍA El HSV-1 se adquiere con más frecuencia y a una edad más temprana que el HSV-2. Más del 90 % de los adultos tienen anticuerpos contra HSV-1 en el quinto decenio de vida. En general no se detectan anticuerpos contra HSV-2 hasta la adolescencia y guardan correlación con la actividad sexual. En los Estados Unidos, ~20 % de la población posee anticuerpos contra HSV-2. La infección por HSV-2 constituye un factor de riesgo independiente de la adquisición y transmisión de la infección por VIH-1. El VIH-1 se puede eliminar a partir de lesiones herpéticas genitales. Durante los primeros años después de la infección primaria por HSV-1 o HSV-2, puede haber eliminación viral de las mucosas en los adultos inmunocompetentes el 30-50 % de los días, cifra que asciende hasta el 70 % en inmunodeprimidos. Los pacientes con infección prolongada pueden eliminar virus hasta el 20-30 % de los días. HSV se transmite más eficazmente por contacto con lesiones activas, pero también puede ser diseminado por personas asintomáticas que eliminan el virus. El gran reservorio de portadores no identificados y la reactivación asintomática frecuente de HSV-2 han promovido su propagación continua en todo el mundo.

ESPECTRO CLÍNICO El período de incubación de la infección primaria es de 1-26 días (mediana, 6-8 días). La reactivación depende de la localización anatómica y el tipo de virus así como de la edad y la situación inmunitaria del paciente. Globalmente, la probabilidad de reactivación de HSV-2 genital es doble que la de HSV-1 genital y recidiva 8-10 veces más a menudo. Por el contrario, el HSV-1 orolabial recidiva más frecuentemente que el HSV-2 orolabial.

Infecciones orofaciales

- Infección primaria: la gingivoestomatitis y faringitis, que se observan en niños y adultos jóvenes, son manifestaciones comunes de la infección primaria por HSV-1. Los pacientes tienen hasta 2 semanas de fiebre, malestar, mialgia, imposibilidad para comer y adenopatía cervical, con presencia de lesiones en el paladar, la encía, la lengua, el labio, la cara, la parte posterior de la faringe y/o los pilares amigdalinos. Puede haber una faringitis exudativa.

- Reactivación: con la reactivación del virus latente en el ganglio del trigémino puede producirse excreción viral por la saliva, ulceración de la mucosa intraoral o úlceras en el borde rojo del labio o la piel de la cara. Los pacientes sometidos a descompresión de la raíz del nervio trigémino o a extracción dentaria pueden desarrollar herpes orolabial un promedio tres días después del procedimiento.

- Infección del huésped comprometido: los huéspedes comprometidos (por ejemplo, pacientes con SIDA, pacientes sometidos a quimioterapia de inducción o en las fases tempranas del trasplante) pueden sufrir una infección grave que se extiende a la mucosa y la piel, y causa fragilidad, necrosis, hemorragia, dolor e imposibilidad para comer o beber.

- Ecema herpético: esta infección orofacial grave por HSV, con lesiones extensas de la piel y diseminación visceral ocasional, puede desarrollarse en pacientes con ecema atópico.

- Eritema multiforme: la infección por HSV es el factor desencadenante en ~75 % de los casos.

- Parálisis de Bell: una parálisis flácida de la porción mandibular del nervio facial, la parálisis de Bell ha sido relacionada con HSV y con el virus varicela-zoster (VZV). Pueden ser útiles el tratamiento antivírico y un ciclo corto de glucocorticoides.

Infecciones genitales

- Infección primaria: la infección genital primaria por HSV se caracteriza por fiebre, cefalea, malestar, mialgias, lesiones bilaterales de los genitales externos muy separadas entre sí (vesículas, pústulas o úlceras eritematosas dolorosas), dolor, prurito, disuria, flujo vaginal y secreción uretral, así como linfadenopatía inguinal dolorosa con la palpación. Los pacientes con antecedentes de infección por HSV-1 sufren cuadros más leves. Alrededor del 15% de los casos se asocian a otros síndromes clínicos, como meningitis aséptica cervicitis y uretritis.

- Reactivación: las reactivaciones son a menudo subclínicas o pueden causar lesiones genitales o uretritis con disuria. Incluso sin antecedentes de coito anal, puede haber lesiones perianales como consecuencia del establecimiento de una latencia en el dermatoma sacro por una infección genital previa. La proctitis puede causar dolor anorrectal, exudado, tenesmo y estreñimiento. Pueden verse lesiones ulcerativas en los 10 centímetros distales de la mucosa rectal.

Panadizo En la infección del dedo por HSV, los pacientes experimentan la aparición brusca de edema, eritema, dolor y vesículas o pústulas de las puntas de los dedos, que a menudo se confunden con las lesiones de las infecciones bacterianas piógenas. Es frecuente la fiebre y la linfadenitis.

Herpes gladiatorium La infección por HSV causada por traumatismo de la piel durante la lucha puede aparecer en cualquier lugar del cuerpo, pero es frecuente que afecte al tórax, las orejas, la cara y las manos.

Infecciones oculares HSV es la causa más frecuente de ceguera corneal en los Estados Unidos.

- Queratitis: aparición brusca del dolor, visión borrosa, quemosis, conjuntivitis y lesiones dendríticas de la córnea. Los glucocorticoides tópicos pueden exacerbar la enfermedad. Son frecuentes las recidivas.

- Coriorretinitis: Suelo verse en la infección diseminada por HSV.

- Retinitis necrotizante aguda: una manifestación rara y grave de la infección por HSV o VZV.

Infecciones del sistema nervioso central y periférico

- Encefalitis: En los Estados Unidos, HSV es la causa del 10-20% de todos los casos de encefalitis viral esporádica, y el 95 % de esos casos se debe a HSV-1. La incidencia estimada es de 2.3 casos por millón de personas y año. La encefalitis puede aparecer durante la infección primaria o en pacientes ya seropositivos para HSV-1. El cuadro se presenta con fiebre y síntomas y signos focales de comienzo agudo, especialmente en el lóbulo temporal. Las secuelas neurológicas son frecuentes, en particular en pacientes de más de 50 años de edad.

Se debe iniciar tratamiento antivírico empírico hasta confirmar el diagnóstico o establecer un diagnóstico alternativo. Se recomienda tratamiento IV hasta que los niveles de DNA viral en el LCR se reducen o son indetectables.

- Meningitis aséptica: Se encuentra DNA de HSV en el LCR del 3-5 % de los pacientes con meningitis aséptica, en general asociada a infección genital primaria por HSV. Esta enfermedad aguda y autolimitada, desprovista de secuelas, se manifiesta por cefalea, fiebre y fotofobia. Los pacientes tienen síntomas durante 2-7 días. Se demuestra pleocitosis linfocítica en el LCR. HSV es la causa más frecuente de meningitis linfocítica benigna recurrente (meningitis de Mollaret).

- La disfunción vegetativa causada por HSV o VZV suele afectar a la región sacra. Puede haber entumecimiento, parestesias en las nalgas y la región del perineo, retención urinaria, estreñimiento e impotencia. Los síntomas tardan días o semanas en resolverse. Es posible que aparezca hipoestesia y/o debilidad de extremidades inferiores que persiste durante meses. Rara vez aparece mielitis transversa o síndrome de Guillain-Barré después de una infección por HSV.

Infecciones viscerales

- Puede ser evidente la afectación multiorgánica causada por la viremia.

- Esofagitis: La esofagitis por HSV se caracteriza por odinofagia, disfagia, dolor retroesternal y adelgazamiento. Las úlceras son más frecuentes en el esófago distal. Para diferenciar esta entidad de la esofagitis por otras causas (p. ej., esofagitis por *Candida*) está indicado el estudio citológico y el cultivo de las secreciones obtenidas por endoscopia.

- Neumonitis: en casos raros se produce una neumonitis necrotizante focal que se debe a extensión de una traqueobronquitis herpética al parénquima pulmonar en pacientes gravemente inmunodeprimidos. La diseminación hematógena desde otras localizaciones puede causar una neumonitis intersticial bilateral. En inmunodeprimidos, los índices de mortalidad superan el 80 %.

Infecciones neonatales La frecuencia de infección neonatal visceral y/o del SNC es máxima en pacientes de <6 semanas de edad. La mortalidad sin tratamiento es del 65 %, pero cae al 25 % con aciclovir IV. Menos del 10 % de los recién nacidos con enfermedad del SNC tienen un desarrollo normal. La infección suele adquirirse en el período 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 es 10 veces más elevado en nacidos de una madre que ha adquirido recientemente el HSV.

DIAGNÓSTICO

- Preparación de Tzanck: este método implica teñir los raspados de la base de las lesiones mediante Wright, Giemsa o Papanicolaou para detectar células gigantes o inclusiones intranucleares, que son típicas de HSV y de VZV. Pocos clínicos son expertos en esta técnica.

- Cultivos: se encuentran resultados positivos a las 48-96 horas de la inoculación. El cultivo con amplificación por centrifugación con tinción de antígeno de HSV puede proporcionar un diagnóstico en <24 h.

- Detección de DNA de HSV por PCR: este método es más sensible que el cultivo para detectar HSV en el LCR y en mucosas. Su sensibilidad es mayor con las lesiones vesiculares que con las ulcerativas, en la enfermedad primaria más que en las recidivas, y en huéspedes inmunodeprimidos que en inmuno-competentes. El estudio del LCR mediante PCR buscando DNA viral es el método incruento más sensible para diagnosticar precozmente la encefalitis por HSV. También es muy sensible el estudio del tejido obtenido por biopsia cerebral para detectar antígeno de HSV, DNA o replicación viral, y su tasa de complicaciones es baja.

- Los estudios serológicos pueden identificar los portadores de HSV-1 y HSV-2.

Rx TRATAMIENTO

En el cuadro 107-1 se detalla la quimioterapia antivírica de la infección por HSV. El aciclovir y otros fármacos en esta clase sirven como sustratos de la enzima timidina cinasa de HSV. Estos fármacos son fosforilados a la forma monofosfato en las células infectadas por herpesvirus. Las enzimas celulares convierten después el monofosfato en difosfato, que se incorpora a la cadena de DNA viral e inhibe la polimerasa de DNA del virus. Se han identificado cepas de HSV resistentes a aciclovir. Casi toda la resistencia (más frecuente en HSV-2 que HSV-1) se ha encontrado en cepas de pacientes inmunodeprimidos. Estas cepas son infrecuentes, pero la persistencia de HSV a pesar de dosis y niveles sanguíneos adecuados de aciclovir debe suscitar la sospecha clínica de resistencia.

- Aciclovir: se dispone de este fármaco para su administración IV, oral y tópica. El aciclovir IV se relaciona con insuficiencia renal tardatoria como consecuencia de la cristalización del compuesto en el parénquima renal. Este medicamento se debe administrar lentamente a lo largo de una hora con el paciente bien hidratado. Los niveles en el LCR son el 30-50 % de los plasmáticos, de modo que para tratar la infección del SNC se duplica la dosis con respecto a la utilizada en la enfermedad mucocutánea. En las infecciones neonatales son necesarias dosis aún más elevadas.
- Valaciclovir: el éster L-valil del aciclovir se convierte en aciclovir por hidrólisis intestinal y hepática después de su administración oral, con mayor biodisponibilidad, niveles sanguíneos más elevados, y necesidad de dosis menores y más infrecuentes que con el aciclovir. Se ha descrito púrpura trombótica trombocitopénica en pacientes inmunodeprimidos que han recibido dosis elevadas (8 g/día).
- Famciclovir: este fármaco proporciona una excelente biodisponibilidad y una pauta de dosificación de dos dosis diarias.

PREVENCIÓN La probabilidad de transmisión del HSV, sobre todo durante la excreción viral asintomática, disminuye mediante el empleo de contraceptivos de barrera, en especial preservativos.

VIRUS VARICELA-ZOSTER

El VZV causa dos entidades diferenciadas: la infección primaria (varicela) y la reactivación de la infección (herpes zoster o culebrina). La infección primaria se transmite por vía respiratoria. El virus se replica y causa viremia, que se refleja en las lesiones cutáneas difusas y dispersas de la varicela; después establece una fase de latencia en los ganglios de la raíz dorsal.

VARICELA

• El VZV causa enfermedad exclusivamente en seres humanos. La varicela es muy contagiosa, con una tasa de ataque del 90% en las personas susceptibles. Las tasas de ataque en los domicilios entre los hermanos susceptibles son del 70-90 %. Antes de disponer de la vacuna, la mitad de los casos se daban en niños de 5-9 años de edad, pero en la actualidad se está modificando la epidemiología de la varicela.

• El período de incubación oscila entre 10 y 21 días, pero la mayoría de los pacientes muestran signos de la enfermedad en 14-17 días. Los pacientes son contagiosos desde 48 horas antes del comienzo de la erupción y siguen siendo contagiosos hasta que todas las vesículas tienen costra.

• Los pacientes se presentan con fiebre, exantema y malestar. En huéspedes inmunocompetentes, la enfermedad es benigna y dura 3-5 días. Las lesiones cutáneas comprenden maculopápulas, vesículas y cicatrices en distintos estadios

de evolución. La mayoría de las lesiones son pequeñas y tienen una base eritematosa de 5-10 mm. Aparecen oleadas sucesivas a lo largo de 2-4 días. Puede haber lesiones en la mucosa de la faringe o la vagina. La gravedad varía según las personas, pero los pacientes de más edad tienden a tener enfermedad más grave.

- Los huéspedes comprometidos (p. ej., leucémicos) tienen lesiones numerosas (a menudo con una base hemorrágica) que tardan más en cicatrizar. Es más probable que estos pacientes sufran complicaciones viscerales que los inmuno-competentes y, si no se tratan, muere el 15 % de los casos.

Complicaciones

- La sobreinfección bacteriana suele ser causada por *Streptococcus pyogenes* o *Staphylococcus aureus*. La fascitis necrotizante ha sido relacionada con la varicela.

- El SNC es la localización extracutánea más frecuente de la enfermedad por VZV en los niños. Alrededor de 21 días después del comienzo de la erupción aparecen ataxia cerebelosa aguda e irritación meníngea, y tienen una evolución benigna. El LCR contiene linfocitos y elevación de los niveles de proteína. Es posible la meningitis aséptica, encefalitis, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré o síndrome de Reye (que obliga a evitar la administración de aspirina en los niños). No existe tratamiento específico aparte de las medidas de soporte.

- La complicación más grave de la varicela, la neumonía, es más frecuente en los adultos (hasta en el 20 % de los casos) que en los niños. Comienza cuando han transcurrido 3-5 días de enfermedad, con taquipnea, tos, disnea y fiebre. Es frecuente la cianosis, dolor torácico pleurítico y hemoptisis. La radiografía de tórax muestra infiltrados nodulares y neumonitis intersticial.

- La varicela perinatal tiene una elevada mortalidad cuando la enfermedad materna aparece en los 5 días previos al parto o en los dos posteriores. Es rara la varicela congénita como causa de malformaciones congénitas.

HERPES ZOSTER (CULEBRINA) El herpes zoster representa una reactivación de VZV a partir de los ganglios de la raíz dorsal.

- La incidencia es máxima en pacientes de ≥ 60 años de edad.

- Suele haber una erupción vesicular unilateral en un dermatoma, a menudo acompañada de intenso dolor. Los dermatomas más frecuentemente afectados son de D3 a L3. El dolor en el dermatoma precede a las lesiones 48-72 h. La duración habitual de la enfermedad es de 7-10 días, pero la piel puede tardar 2-4 semanas en recuperar la normalidad.

Complicaciones

- Zoster oftálmico: el zoster de la división oftálmica del nervio trigémino es un proceso debilitante capaz de causar ceguera si no se trata.

- El síndrome de Ramsay Hunt se caracteriza por dolor y vesículas en el conducto auditivo externo, pérdida del sentido del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua y parálisis facial ipsilateral.

- La neuralgia postherpética es una complicación debilitante del zoster. El dolor persiste durante meses después de la resolución de la enfermedad cutánea. Al menos el 50 % de los pacientes de más de 50 años de edad describen cierto grado de esta complicación.

- No es infrecuente el LCR anormal en ausencia de síntomas. También puede ocurrir una meningoencefalitis sintomática.

- Los pacientes comprometidos —en especial con enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin— tienen el máximo riesgo de zoster grave y enfermedad progresiva. Hasta en el 40 % de estos pacientes aparece diseminación cutánea; entre los que sufren diseminación, el riesgo de complicaciones viscerales y otras complicaciones aumenta un 5-10 %. También los receptores de trasplante de médula ósea tienen un elevado riesgo de infección por VZV, y el 45 % de estos pacientes sufren diseminación cutánea o visceral (neumonitis, meningoencefalitis, hepati-

Quimioterapia antivírica contra la infección por HSV

- I. Infecciones mucocutáneas por HSV
 - A. Infecciones en pacientes inmunodeprimidos:
 1. Primer acceso sintomático agudo o recurrente: administración IV de aciclovir (5 mg/kg/8 h) o las presentaciones orales de aciclovir (400 mg qid), famciclovir (500 mg tid) o valaciclovir (500 mg bid). El tratamiento puede durar de 7 a 14 días.
 2. Supresión de enfermedad reactivada: la administración IV de aciclovir (5 mg/kg/8 h) o la administración oral de valaciclovir (500 mg bid) o aciclovir (400-800 mg 3-5 veces al día), evita recidivas en un lapso de 3-0 días inmediatamente después del trasplante. La supresión de H SV por mayor tiempo suele utilizarse en personas sometidas a inmunodepresión interrumpida. En el caso de personas que han recibido médula ósea y riñones en trasplante, la ingestión de 2 g de valaciclovir/día también es eficaz para evitar la infección por citomegalovirus. El valaciclovir en dosis oral de 4 g/día ha originalmente purpura trombocitopenica trombotica después de empleo extenso en sujetos VIH-positivos, y en ellos el famciclovir oral (500 mg bid) resulta eficaz para disminuir las reactivaciones clínicas y subclínicas de HSV-1 y HSV-2.
 - B. Herpes genital:
 1. Primeros accesos: son eficaces las formas orales de aciclovir (200 mg 5 veces al día o 400 mg tid), valaciclovir (1 g bid) o famciclovir (250 mg bid) durante 10 a 14 días. En caso de enfermedad grave o complicaciones neurológicas como meningitis aséptica, se administra por vía IV aciclovir (5 mg/kg/8 h durante 5 días).
 2. Herpes sintomático y recurrente en genitales: son eficaces para acortar la duración de las lesiones las formas orales de aciclovir (200 mg 5 veces al día durante 5 días, 800 mg tid durante 2 días); valaciclovir (500 mg bid durante 3-5 días) o famciclovir (125 mg bid durante 5 días).
 3. Supresión de herpes recurrente de genitales: la administración oral de aciclovir (cápsulas de 200 mg tid o qid, 400 mg bid u 800 mg/día), famciclovir (250 mg bid) o valaciclovir (500 mg o 1 g/día o 500 mg bid) evita la reactivación sintomática. Las personas con reactivación frecuente pero que presentan menos de nueve accesos al año pueden recibir valaciclovir (500 mg PO diariamente); quienes tienen más de esa cifra por año debeningerir 1 g diariamente o 500 mg dos veces al día.
 - C. Infecciones por HSV de cavidad bucal/labios
 1. Primer acceso: se administran 200 mg de aciclovir oral 4-5 veces al día. Se han usado en seres humanos famciclovir (250 mg b id) o valaciclovir (1 g bid) orales.
 2. Accesos recurrentes: el valaciclovir oral (1 g bid durante un día o 500 mg bid, 3 días) resulta eficaz para aplacar el dolor y apremiar la curación. La autoaplicación de penciclovir en crema seis veces al día es eficaz para apremiar la curación de HSV de boca o labio. También se ha demostrado que la crema tópica de aciclovir adelanta la curación.
 3. Supresión de la reactivación de HSV de boca o labios: la administración de 400 mg de aciclovir bid, si se comienza antes de la exposición y continúa durante todo el tiempo que dure (5-10 días), evitará la reactivación de la infección recurrente por HSV de boca o labios, que surge con la exposición intensa a los rayos solares.

- D. Panadizo herpético: se administran 200 mg de aciclovir oral 5 veces al día, 7-10 días.
- E. Proctitis por HSV: son útiles 400 mg de aciclovir oral cincov veces al día, para acortar la evolución de la infección. En sujetos immunodeprimidos o en individuos con infección grave pueden resultar útiles 5 mg de aciclovir por vía IV/kg/8 h.
- F. Infecciones herpéticas de los ojos; en la queratitis aguda se obtienen beneficios con la aplicación de trifluorotimidina, vi darabina, idoxiuridina, aciclovir, penciclovir e interferón. A veces se necesita el desbridamiento; los corticoesteroides tópicos pueden empeorar el trastorno.
- II. Infecciones del SNC por HSV
- Encefalitis por HSV: administrar por vía IV aciclovir (10 mg/kg/8 h; 30 mg/kg/día) durante 10 días, como mínimo.
 - Meningitis aséptica por HSV: no se han publicado estudios de la quimioterapia sistémica con antivíricos. Si se emplende dicha terapéutica habrá que utilizar por vía IV aciclovir (15 a 30 mg/kg/día).
 - Radiculopatía del sistema autónomo: no se han publicado estudios. Muchas autoridades recomiendan un lapso de prueba con aciclovir IV.
- III. Infecciones neonatales por HSV
- Se ingieren 60 mg de aciclovir/kg/día, en tres dosis fraccionadas. La duración recomendada del tratamiento es de 21 días. Hay que vigilar con frecuencia al enfermo en busca de recidivas, y algunas autoridades recomiendan la supresión ininterrumpida con una suspensión oral de aciclovir, durante 3-4 meses.
- IV. Infecciones viscerales por HSV
- Esofagitis por HSV: aciclovir IV (15 mg/kg/día). En algunas personas con formas menos graves de inmunodepresión, resulta eficaz el tratamiento oral con valaciclovir o famaciclovir.
 - Neumonitis por HSV: no se han publicado estudios comparativos. Cabe pensar en la administración IV de aciclovir (15 mg/kg/día).
- V. Infecciones por HSV diseminadas
- No se han publicado estudios comparativos. Sin embargo, habrá que probar el aciclovir intravenoso. Ninguna prueba definitiva indica que dicha terapéutica disminuya el riesgo de muerte.
- VI. HSV que surge en casos de eritema multiforme
- Observaciones ocasionales sugieren que con la ingestión de 400 mg de aciclovir bid o tid o de valaciclovir (500 mg bid) su suprimirá el eritema multiforme.
- VII. Profilaxis quirúrgica
- Algunas técnicas operatorias (como la dermoablación con láser, la descompresión de raíces del trigémino y operaciones de discos lumbares), se han acompañado de reactivación de HSV. Es eficaz la administración intravenosa oral de aciclovir (800 mg bid) o de las formas orales de valaciclovir (500 mg bid) o de famaciclovir (250 mg bid) para disminuir la reactivación. La administración intravenosa oral de aciclovir (40 mg/kg/8 h) hasta que cicatricen las lesiones. No se ha precisado la duración óptima del tratamiento y la utilidad de continuarlo hasta suprimir las lesiones. Algunos pacientes se benefician de la aplicación cutánea de trifluorotimidina o gel de cidofovir al 5 %.

Abreviaturas: bid, dos veces al día; qid, cuatro veces al día; tid, tres veces al día.

tis). La mortalidad es del 10%. La neuralgia postherpética, laceración y la sobreinfección bacteriana son comunes en la infección por VZV que se desarrolla en los primeros nueve meses tras el trasplante. La enfermedad de injerto contra huésped concomitante aumenta las probabilidades de diseminación y/o muerte.

DIAGNÓSTICO

- Aislamiento de VZV en líneas celulares de cultivo de tejidos, detección de DNA de VZV por PCR, o tinción directa de inmunofluorescencia de células obtenidas de la base de la lesión.
- Seroconversión o aumento del título de anticuerpos al cuádruple o más en el suero de la convalecencia respecto al de la fase aguda. Las técnicas más empleadas son el método de fluorescencia anti-membrana (FAMA), test de hemaglutinación de adherencia inmunitaria y análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA).



TRATAMIENTO

- Varicela

1. Adolescentes y adultos: aciclovir, 800 mg 5 veces al día durante 5-7 días en la varicela de ≤ 24 h de duración.
2. Niños: aciclovir, 20 mg/kg cada 6 horas (puede ser beneficioso si se inicia precozmente en la enfermedad).
3. Para aliviar los síntomas y prevenir la sobreinfección bacteriana de las lesiones cutáneas son importantes una buena higiene, el cuidado meticuloso de la piel, y los medicamentos contra el prurito.

• Zoster: las lesiones curan más rápidamente con tratamiento antivírico: aciclovir, 800 mg 5 veces al día durante 7-10 días; famaciclovir, 500 mg 3 veces al día durante 7 días (un estudio demostró también una resolución dos veces más rápida de la neuralgia postherpética con esta sustancia); o valaciclovir, 1 g 3 veces al día durante 5-7 días.

• Huéspedes comprometidos: se debe administrar aciclovir IV (10- 12.5 mg/kg cada 8 h durante 7 días) para la varicela y el herpes zoster, con el fin de disminuir las complicaciones, aunque esta pauta no acelera la curación ni alivia el dolor de las lesiones cutáneas.

• Neumonía: esta complicación puede requerir soporte ventilatorio o además del tratamiento antivírico.

• Zoster oftálmico: además del tratamiento antivírico, es necesario consultar al oftalmólogo.

• Neuralgia postherpética: La gabapentina, la amitriptilina, los parches de lidocaína y la flufenazina pueden aliviar el dolor y su administración es posible junto con los analgésicos habituales. La prednisona (a dosis de 60 mg/día durante la primera semana de herpes zoster, con reducción gradual a lo largo de 21 días, y administrada junto con tratamiento antivírico), puede acelerar la mejora de la calidad de vida, incluido el regreso a la actividad habitual; este tratamiento sólo está indicado en ancianos sanos con dolor moderado o intenso en el momento de la presentación.

PREVENCIÓN

- Vacuna: se recomienda una dosis de vacuna viva atenuada en todos los niños de 1- 12 años de edad. Los adultos seronegativos para VZV deben recibir dos dosis de vacuna.
- Inmunoglobulina contra VZ: véase cuadro 107-2.
- Tratamiento antivírico: se puede administrar profilaxis en pacientes de alto riesgo que no son candidatos a vacuna o si ha transcurrido el período de ventana-

Cuadro 107-2**Recomendaciones para la administración de inmunoglobulina anti-varicela-zoster (VZIg)****Criterios de exposición**

1. Exposición a una persona con varicela o zoster.
 - a. Círculo familiar: convivencia en el mismo hogar.
 - b. Compañero de juegos: juego con contacto directo, bajo techo.
 - c. Hospital.

Varicela: misma sala de dos a cuatro camas o camas vecinas en un gran pabellón; contacto directo con miembros infectados del personal o un paciente; vista por parte de una persona que parecía estar contagiada.

Zoster: contacto íntimo (como el tacto o abrazos) con una persona al parecer contagiada

d. Neonato: varicela que comenzó en su madre cinco días (o antes) antes del parto o 48 h (o menos) después del mismo; no conviene usar VZIg si la madre tiene zoster.
2. El paciente debe recibir VZIg tan pronto sea posible, pero no tras 96 h de ocurrida la exposición.

Elegibles (a condición de que haya habido exposición notable)

1. Niños susceptibles inmunodeficientes sin antecedentes de vacunación contra varicela o de haber presentado la enfermedad.
2. Embarazadas susceptibles.
3. Neonatos cuya madre mostró inicio de varicela en los cinco días previos al parto o en las 48 h siguientes a éste.
4. Prematuro hospitalizado (28 semanas de gestación o más) cuya madre no da antecedentes fiables de haber tenido varicela ni tiene signos serológicos de protección contra ella.
5. Prematuro hospitalizado (con menos de 28 semanas de gestación) con 1000 g o menos de peso natal), independientemente del antecedente materno de varicela o el estado serológico respecto al virus de varicela-zoster.

Fuente: Adaptado con autorización de American Academy of Pediatrics, *Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases*, G Peter (ed), Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2003, págs. 678-679.

na de 96 horas después de un contacto directo. El tratamiento se instaura 7 días después de una exposición intensa; aunque disminuye la gravedad de la enfermedad, puede no evitarla.

VIRUS HERPÉTICOS HUMANOS (HHV) TIPOS 6, 7 Y 8

• HHV-6 causa el exantema súbito (*roseola infantum*), una enfermedad febril frecuente de la infancia con erupción cutánea, y que es una causa importante de convulsiones febriles sin exantema en la lactancia. Los pacientes mayores pueden tener un síndrome de mononucleosis infecciosa o encefalitis. Los huéspedes comprometidos pueden sufrir enfermedad diseminada y neumonitis. Más del 80 % de los adultos son seropositivos para HHV-6. Este virus ha sido implicado en la disfunción del injerto en receptores de trasplantes y puede contribuir a la patogenia de la esclerosis múltiple.

• HHV-7 se encuentra en la saliva de adultos sanos y no se ha demostrado su relación con patología humana.

• HHV-8 se asocia a sarcoma de Kaposi, linfoma de cavidades en pacientes con SIDA, y enfermedad de Castleman multicéntrica. El virus parece propagarse por vía sexual y también puede ser transmitido en la saliva, por trasplante de órganos y a través del consumo IV de drogas. La patología neoplásica sólo se desarrolla después del compromiso inmunitario.

Para más detalles, véase Baden LR, Dolin R: Quimioterapia antivírica, excluidos los fármacos antirretrovíricos, cap. 162; Corey L: Virus del herpes simple, cap. 163; Whitley RJ: Infecciones por el virus de varicela-zoster, cap. 164; y Hirsch MS: Citomegalovirus y herpesvirus humanos tipos 6, 7 y 8, cap. 166, en *Harrison PMI* 16.^a

108

INFECCIONES POR CITOMEGLOVIRUS Y VIRUS DE EPSTEIN-BARR

CITOMEGLOVIRUS (CMV)

ETIOLOGÍA El CMV es un herpesvirus que recibe este nombre porque vuelve a las células 2-4 veces mayores que las células que las rodean. Estas células citomegálicas contienen una inclusión intranuclear en situación excéntrica rodeada de un halo claro, con un aspecto de «ojo de búho».

EPIDEMIOLOGÍA La enfermedad por CMV se encuentra en todo el mundo. En los Estados Unidos está infectado ~1 % de los recién nacidos. El virus se puede propagar por la leche materna, saliva, heces y orina. La transmisión requiere un contacto repetido o prolongado. En adolescentes y adultos es frecuente la transmisión sexual, y se ha identificado CMV en el semen y en las secreciones del cuello uterino. La infección latente por CMV persiste toda la vida a menos que se desencadene una reactivación por una depresión de la inmunidad celular (p. ej., en receptores de trasplantes o personas infectadas por VIH).

PATOGENIA La infección primaria por CMV se acompaña de una enérgica respuesta de linfocitos T; los linfocitos atípicos son predominantemente células T CD8+ activadas. La infección latente aparece en múltiples tipos celulares y en diversos órganos. La estimulación antigenica crónica e in presencia de inmunosupresión, como en el contexto del trasplante, o determinados inmunosupresores, como la globulina antitimocito, promueve la reactivación de CMV. La enfermedad por CMV aumenta el riesgo de infección por patógenos oportunistas deprimiendo la capacidad de respuesta de los linfocitos T.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS *Infección congénita por CMV* La enfermedad de inclusión citomegálica ocurre en alrededor del 5 % de los fetos infectados en el contexto de la infección materna primaria por CMV en el embarazo. Los pacientes tienen petequias, hepatosplenomegalia e ictericia. Otros hallazgos son microcefalia con o sin calcificaciones cerebrales, retraso del crecimiento intrauterino, premadurez y coriorretinitis. Los hallazgos analíticos incluyen anomalías de las pruebas de función hepática, trombocitopenia, hemólisis y aumento de proteínas en el LCR. El pronóstico es malo en lactantes con afectación grave; la mortalidad es del 20-30 % y los supervivientes sufren dificultades intelectuales o de oído.

Infección perinatal por CMV La infección perinatal por CMV se adquiere por la lactancia materna o por el contacto con secreciones maternas infectadas. La mayoría de los pacientes están asintomáticos, pero puede haber neumonitis intersticial y otras infecciones oportunistas, especialmente en prematuros.

Mononucleosis por CMV Esta enfermedad con anticuerpos heterófilos negativos es el síndrome más frecuente por CMV en huéspedes normales. El período de incubación oscila entre 20 y 60 días. Los síntomas duran 2-6 semanas e incluyen fiebre, astenia y malestar intensos, mialgias, cefalea y esplenomegalia; son raras la faringitis y la linfadenopatía cervical. Los hallazgos analíticos comprenden una linfocitosis relativa con >10 % de linfocitos atípicos. Pueden ser evidentes niveles séricos aumentados de aminotransferasa y de fosfatasa alcalina así como anomalías inmunológicas (p. ej., la presencia de IgM o IgG globulinas o aglutininas frías). La recuperación es completa, pero puede persistir una anemia posviral durante meses. La excreción de CMV en orina, secreciones genitales y/o saliva puede prolongarse durante meses o años.

Infección por CMV en el inmunodeprimido Los pacientes desarrollan fiebre, malestar, anorexia, fatiga, sudores nocturnos, artralgias y mialgias. La afectación respiratoria va precedida de taquipnea, hipoxia y tos no productiva. La afectación gastrointestinal puede ser localizada o extensa, con úlceras en cualquier parte del tubo digestivo que pueden sangrar o perforarse. Es frecuente la hepatitis. A veces se desarrolla enfermedad del SNC, que afecta a más a menudo a pacientes con infección por VIH y que puede asumir una de las dos formas siguientes: encefalitis con demencia o ventriculoencefalitis con déficit de nervios craneales, desorientación y aletargamiento. También se ha descrito una polirradiculopatía progresiva subaguda. La retinitis por CMV puede causar ceguera. Las lesiones comienzan como pequeñas zonas blancas de necrosis retiniana granular, con posterior desarrollo de hemorragias, envainamiento de los vasos y edema retiniano. La infección mortal se asocia a viremia persistente y afectación multiorgánica. Es frecuente encontrar necrosis suprarrenal extensa en la necropsia.

1. *Receptores de trasplantes:* CMV es el virus patógeno más frecuente e importante como complicación del trasplante de órganos. Este virus es un factor de riesgo de pérdida del injerto y de muerte. El riesgo de infección es máximo 1-4 meses después del trasplante, pero la retinitis puede ser más tardía. Es más probable que la infección primaria por CMV cause enfermedad grave con elevadas cargas virales. Los receptores seropositivos pueden desarrollar reinfeción por una nueva cepa de CMV derivada del donante. La infección de reactivación es frecuente pero menos importante desde el punto de vista clínico. El órgano transplantado corre un riesgo especial; por ejemplo, tiende a tener neumonitis por CMV después del trasplante de pulmón. Alrededor del 15-20 % de los receptores de trasplantes de médula ósea desarrollan neumonía por CMV 5-13 semanas después del trasplante; la mortalidad de esta enfermedad es del 84-88 %.

2. *Pacientes con infección por VIH:* CMV es un patógeno importante cuando los recuentos de células CD4+ caen por debajo de 50-100/ μ L, y causa retinitis, colitis y enfermedad diseminada.

DIAGNÓSTICO

• Cultivo de virus empleando monocapas de fibroblastos: un análisis de *shell vial* en el que se realiza centrifugación y un método de detección inmunocitoquímica utilizando anticuerpos monoclonales contra antígenos de CMV inmediatos-precoz proporciona resultados más rápidos a partir del cultivo de tejidos.

• Detección de antígenos de CMV (pp65) en leucocitos de sangre periférica o de DNA de CMV en sangre, LCR o tejidos (por ejemplo, con análisis de PCR): pueden obtenerse resultados positivos días antes que con los métodos de cultivo, lo cual permite intervenciones más tempranas.

• Serología: es posible que los anticuerpos no sean detectables durante hasta 4 semanas en la infección primaria y pueden mantenerse elevados durante años. La IgM puede resultar útil para diagnosticar infección aguda.

Rx TRATAMIENTO

Cuando sea posible, se deben emplear donantes seronegativos para receptores de trasplante seronegativos. Las opciones antiviricas comprenden las siguientes.

- En los pacientes con infección por VIH y retinitis o colitis por CMV el ganciclovir (o valganciclovir, el producto del ganciclovir paraadministración oral) obtiene tasas de respuesta del 70-90 %. El tratamiento de inducción con ganciclovir (5 mg/kg 2 veces al día IV) o valganciclovir (900 mg diarios PO) se administra durante 14-21 días. En receptores de trasplante de médula ósea se debe tratar la neumonía por CMV asociando ganciclovir y globulina inmune de CMV; las tasas de respuesta clínica son del 50-70 % con el tratamiento combinado. La neutropenia es una reacción adversa al tratamiento con ganciclovir que puede requerir la administración de factores estimuladores de colonias. Es necesario un tratamiento de mantenimiento (ganciclovir, 5 mg/kg diarios IV, o valganciclovir, 900 mg diarios PO) durante períodos prolongados excepto en pacientes con SIDA en tratamiento antirretrovíricos que experimentan un incremento sostenido (>6 meses) en los recuentos de células CD4+ hasta niveles >100-150/ μ L. Se puede administrar ganciclovir profiláctico o supresor a receptores de trasplante de alto riesgo (los que son seropositivos antes del trasplante o con cultivo positivo después).
- El foscarnet es activo contra la infección CMV pero, debido a sus toxicidades del foscarnet, que comprenden disfunción renal, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia y parestesia, se reserva para casos de fracaso o intolerancia al ganciclovir. El foscarnet se ha de administrar en bomba de infusión, y es necesario monitorizar estrechamente su administración. El régimen de inducción 60 mg/kg cada 8 h o 90 mg/kg cada 12 h durante dos semanas va seguido de pautas de mantenimiento de 90-120 mg/kg/día.
- El ganciclovir puede administrar mediante el implante de un dispositivo intraocular de liberación sostenida suturado en el ojo, pero esta intervención no proporciona tratamiento del ojo contralateral ni de la enfermedad sistémica.
- El cidofovir posee una semivida intracelular prolongada. Las pautas de inducción de 5 mg/kg por semana durante 2 semanas van seguidas de pautas de mantenimiento de 3-5 mg/kg cada 2 semanas. El cidofovir es causa de nefotoxicidad grave por lesión de las células tubulares proximales. El empleo de hidratación con salino y de probenecid disminuye este efecto adverso.

VIRUS DE EPSTEIN-BARR (EBV)

EPIDEMIOLOGÍA El EBV es un herpesvirus que, para la edad adulta, ha infectado a >90 % de las personas. La mononucleosis infecciosa es una enfermedad de adultos jóvenes y más frecuente en zonas con estándares altos de higiene; en zonas más pobres la infección aparece a una edad más temprana. El EBV se propaga por contacto directo con secreciones orales (p. ej., por transferencia de saliva durante el beso) y más del 90 % de los individuos seropositivos asintomáticos lo eliminan en las secreciones orofaríngeas.

PATOGENIA EBV infecta el epitelio de la bucofaringe y las glándulas salivales, así como a las células B de las criptas amigdalinas. El virus se propaga por la circulación. Las células T reactivas proliferan, y existe activación polyclonal de células B. Durante la mononucleosis infecciosa existe una expansión clonal de células T CD8+. Las células B de memoria son el reservorio de EBV. Para controlar esta infección es más importante la inmunidad celular que la humoral. Si la inmunidad de células T está comprometida, las células B infectadas por EBV pueden proliferar como paso previo a su transformación neoplásica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- I. Lactantes y niños pequeños: asintomáticos o faringitis leve.
- II. Adolescentes y adultos: mononucleosis infecciosa, con un período de incubación de aproximadamente 4-6 semanas.
 - A. Unos pródromos de fatiga, malestar y mialgia pueden prolongar se durante 1-2 semanas antes de la aparición de la fiebre.
 - B. La enfermedad dura 2-4 semanas y se caracteriza por fiebre, dolor de garganta y linfadenopatía, especialmente de los ganglios cervicales posteriores. Otros síntomas son cefalea, dolor abdominal, náuseas o vómitos. Los signos comprenden faringitis o amigdalitis exudativa, que puede asemejar una infección estreptocócica, esplenomegalia (en general en la segunda o tercera semana), hepatomegalia, erupción, edema periorbitario, enantema del paladar e ictericia. El tratamiento con ampicilina puede causar una erupción que no representa una verdadera alergia a penicilina. Pueden aparecer eritema nudoso o eritema multiforme.
 - C. El malestar y las dificultades de concentración pueden persistir durante meses.
 - D. Datos de laboratorio: aparece linfocitosis en la segunda o tercera semana, con >10 % de linfocitos atípicos (células aumentadas de tamaño con citoplasma abundante y vacuolas). La mayoría de los linfocitos atípicos son células T CD8+. Son frecuentes la neutropenia, trombocitopenia y alteraciones de las pruebas de función hepática.
 - E. Complicaciones.
 1. SNC: en las dos primeras semanas de mononucleosis infecciosa, la meningitis o encefalitis se pueden presentar en forma de cefalea, meningismo, ataxia cerebelosa, hemiplejía aguda o psicosis. El SNC contiene linfocitos. La mayoría de los casos se resuelve sin secuelas.
 2. La anemia hemolítica autoinmunitaria (con test de Coombs positivo, con aglutininas frías dirigidas contra el antígeno i de los hemáticos) puede prolongarse durante 1-2 meses. Es posible un cuadro grave (aplasia eritrocitaria, granulocitopenia o pancitopenia grave, o síndrome hemofagocítico).
 3. La rotura esplénica es más frecuente en los varones que en las mujeres y se puede manifestar en forma del dolor abdominal, dolor referido de hombro o compromiso hemodinámico.
 4. Es posible la obstrucción de vías aéreas superiores por hipertrofia del tejido linfóide.
 5. Complicaciones raras son la hepatitis, miocarditis, pericarditis, neumonía, nefritis intersticial y vasculitis
- III. La enfermedad linfoproliferativa asociada a EBV aparece en pacientes inmunodeficientes (p. ej., pacientes infectados por VIH, receptores de trasplantes, pacientes en tratamiento inmunosupresor). Las células B en proliferación infectadas por EBV infiltran los ganglios linfáticos y múltiples órganos; existe hiperplasia de células B o linfoma. Los pacientes tienen fiebre y linfadenopatía o síntomas gastrointestinales.
- IV. La leucoplaquia vellosa oral consiste en lesiones rugosas blancas en la lengua de pacientes con infección por VIH.
- V. Las neoplasias malignas asociadas a EBV comprenden el linfoma de Burkitt, el carcinoma nasofaríngeo anaplásico, la enfermedad de Hodgkin (en especial el tipo de celularidad mixta) y el linfoma del SNC (sobre todo relacionado con VIH).

DIAGNÓSTICO En el cuadro 108-1 se resumen las características serológicas de la infección por EBV.

- Test de anticuerpos heterófilos: se absorbe suero humano en riñón de cobaya, y el título heterófilo se define como la máxima dilución del suero capaz de

Cuadro 108-1**Características serológicas de las enfermedades vinculadas a EBV**

Proceso	Heterófilo	Resultado de la prueba ^a				
		Anti-VCA		Anti-EA		Anti-EBNA
		IgM	IgG	EA-D	EA-R	
Mononucleosis infecciosa aguda	+	+	++	+	-	-
Convalecencia	±	-	+	-	±	+
Infeción antigua	-	-	+	-	-	+
Reactivación con inmunodeficiencia	-	-	++	+	+	±
Linfoma de Burkitt	-	-	+++	±	++	+
Cáncer nasofaríngeo	-	-	+++	++	±	+

^a **Abreviaturas:** EA, antígeno temprano; anticuerpo EA-D, anticuerpo frente al antígeno precoz, patrón difuso en el núcleo y el citoplasma de las células infectadas; anticuerpo EA-R, anticuerpo frente al antígeno precoz, restringido al citoplasma; EBNA, antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr; VCA, antígeno de la cápside vírica.

Fuente: Adaptado de Okano y cols.: *Clin Microbiol Rev* 1:300, 1988.

aglutinar eritrocitos de oveja, caballo o vaca. Un título ≥ 40 veces es diagnóstico de infección aguda por EBV. Los títulos heterófilos son positivos en el 40 % de los pacientes durante la primera semana y en el 80-90 % de los pacientes hacia la tercera semana. La prueba persiste positiva durante 3 meses —o hasta un año— desde el comienzo de la infección aguda. El test de monospot para detectar anticuerpos heterófilos tiene una sensibilidad ~ 75 % y una especificidad de ~ 90 % en comparación con las serológicas específicas de EBV.

- Pruebas de anticuerpos específicos de EBV: las pruebas de anticuerpos específicos pueden resultar útiles en pacientes heterófilo-negativos (un grupo que incluye muchos niños pequeños), y en casos de enfermedad atípica. Aparecen anticuerpos contra antígeno de la cápside viral en más del 90% de los casos. Los títulos de IgM sólo están elevados durante los 2-3 primeros meses de enfermedad y su máxima utilidad es el diagnóstico de infección aguda. También resulta útil documentar la seroconversión anti-EBNA. Los anticuerpos anti-EBNA no se detectan hasta transcurridas 3-6 semanas del comienzo de los síntomas, y después persisten toda la vida. Pueden estar elevados otros anticuerpos, pero su utilidad diagnóstica es menor.

- Otros estudios: La detección de DNA de EBV por PCR resulta útil para demostrar la asociación con diversas neoplasias malignas (p. ej., DNA de EBV positivo en el LCR en el linfoma del SNC asociado a VIH). También se utiliza la PCR para monitorizar los niveles sanguíneos de DNA de EBV en pacientes con enfermedad linfoproliferativa.

Rx TRATAMIENTO

La mononucleosis infecciosa se trata con medidas de soporte. Es necesario evitar la actividad física excesiva durante el primer mes de enfermedad para disminuir la posibilidad de rotura esplénica. Si ésta ocurre, es necesaria la esplenectomía. La administración de glucocorticoides puede estar indicada en algunas complicaciones de la mononucleosis infecciosa —p. ej., se pueden administrar estas sustancias para prevenir la obstrucción de las vías aéreas o en la anemia hemolítica autoinmunitaria—. El tratamiento antivírico (p. ej., con aciclovir) no suele resultar eficaz. El tratamiento del síndrome linfoprolifera-

tivo por EBV después del trasplante suele orientarse a disminuir la inmunosupresión, aunque se han utilizado con éxito variable otros tratamientos —por ejemplo, con interferón α o anticuerpo contra CD20 (rituximab)— o infusiones de linfocitos de donante.

Para más detalles, véase Baden LR, Dolin R: Quimioterapia antivírica, excluidos los fármacos antirretrovíricos, cap. 162; Cohen JI: Infecciones causadas por el virus Epstein-Barr, incluida la mononucleosis infecciosa, cap. 165; y Hirsch MS: Citomegalovirus y herpesvirus humanos tipos 6, 7 y 8, cap. 166, en Harrison PMI 16.^a

109

INFLUENZA O GRIPE Y OTRAS ENFERMEDADES VIRALES RESPIRATORIAS

INFLUENZA O GRIPE

Etiología Los virus de la gripe son virus RNA miembros de la familia Orthomyxoviridae. Los virus influenza A, B y C constituyen géneros separados que se distinguen por las características antigenicas de la nucleoproteína (NP) y de las proteínas de la matriz (M). Los virus influenza A se subdividen aún más por los antígenos hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N) de la superficie. Las cepas se denominan según el lugar de origen, el número de aislamiento y de subtipo. Los virus influenza A y B son los patógenos más importantes para el ser humano y son similares desde el punto de vista morfológico. El virus se une a receptores celulares a través de la hemaglutinina. La neuraminidasa degrada el receptor y desempeña un papel en la liberación del virus a partir de las células infectadas después de la replicación. Los anticuerpos contra el antígeno H son los determinantes más importantes de la inmunidad, mientras que los anticuerpos contra el antígeno N limitan la diseminación viral y contribuyen a reducir la infección.

Epidemiología Todos los años se producen brotes de gripe pero su extensión y gravedad son variables. Hasta hace 25 años se producían epidemias o pandemias de influenza A cada 10-15 años debido en parte a la propensión de los antígenos H y N a experimentar variación antigenica periódica. Las modificaciones importantes reciben el nombre de *cambios antigenicos* o *variaciones mayores* y se asocian a pandemias. Las modificaciones menores se denominan *desviaciones antigenicas* o *variaciones menores*. El genoma segmentado del virus influenza permite la mezcla. Se cree que las cepas causantes de pandemias pueden ser consecuencia de mezcla entre cepas humanas y animales de virus influenza. Se ha documentado la infección por cepas aviares (p. ej., infecciones recientes debidas al virus influenza A/H5N1), pero la propagación de la enfermedad ha sido limitada. Las epidemias comienzan bruscamente, alcanzan un máximo a lo largo de 2-3 semanas, duran 2-3 meses, y después ceden rápidamente. Tienen lugar de forma casi exclusiva durante los meses de invierno en los climas templados pero ocurren a lo largo de todo el año en los trópicos. La morbilidad y mortalidad asociadas a los brotes de influenza siguen siendo sustanciales, sobre

todo en personas con comorbilidad. La cardiopatía o enfermedad pulmonar crónica y la edad avanzada son factores de riesgo destacados de enfermedad grave. Los virus influenza B tienen un espectro de huéspedes más restringido y no experimentan variaciones mayores, aunque sí sufren desviaciones antigenicas. Los brotes son menos extensos y menos graves que los de influenza A, y se dan frecuentemente en colegios y campamentos militares. El virus de la influenza C causa infección subclínica.

Patogenia La gripe se adquiere a partir de secreciones respiratorias de individuos con enfermedad aguda a través de aerosoles generados por la tos y los estornudos y posiblemente por contacto de una mano con otra u otros contactos personales o con fómites. Inicialmente se infectan las células epiteliales ciliadas del epitelio cilíndrico; el virus se replica en 4-6 horas y se propaga rápidamente para infectar otras células respiratorias. Las células experimentan cambios degenerativos, se necrosan y se descaman. Son raras las localizaciones extrapulmonares de la infección, pero la producción de citocinas es capaz de causar síntomas generales. La respuesta del huésped implica producir anticuerpo humorales (detectable en la segunda semana de infección), anticuerpo IgA local, inmunidad celular e interferón. Las defensas del huésped son responsables de que cese la diseminación viral 2-5 días después del comienzo de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas

- Síntomas generales: comienzo repentino de cefalea, fiebre, escalofríos, mialgia, malestar.
- Síntomas respiratorios: tos y dolor de garganta que pueden hacerse más prominentes a medida que ceden los síntomas generales.
- Los hallazgos exploratorios son mínimos en la enfermedad no complicada.
- Los pacientes con gripe no complicada mejoran a lo largo de 2-5 días y en gran medida se han recuperado al cabo de una semana, aunque latos puede persistir 1-2 semanas. La astenia posgripal puede persistir semanas.

Complicaciones Son más frecuentes en pacientes de >64 años de edad, embarazadas y enfermos crónicos (p. ej., con enfermedad cardíaca o pulmonar, diabetes, enfermedades renales, hemoglobinopatías o inmunosupresión).

- Neumonía: la complicación más grave de la gripe. Los pacientes pueden tener taquipnea, cianosis, estertores difusos y signos de consolidación.
 1. Vírica primaria: la menos frecuente pero la más grave. La influenza aguda progresó de manera imparable, con fiebre persistente, disnea, cianosis y hemoptisis; en la radiografía de tórax aparecen infiltrados difusos. Puede producirse síndrome de dificultad respiratoria del adulto. Los cultivos de las secreciones respiratorias producen títulos elevados de virus. La neumonía primaria es especialmente frecuente en pacientes con cardiopatía, en particular con estenosis mitral.
 2. Bacteriana secundaria: suele ser debida a *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, o *Haemophilus influenzae*. Los pacientes mejoran a lo largo de 2-3 días de enfermedad y después tienen una reciaída de la fiebre con signos clínicos de neumonía bacteriana (p. ej., tos, expectoración y consolidación en la radiografía).
 3. Algunos pacientes pueden tener datos de neumonía primaria y secundaria.

• Complicaciones extrapulmonares.

1. Síndrome de Reye: se asocia más a influenza B que a influenza A; también está relacionado con la infección por virus varicela-zoster y con el empleo de aspirina. No se debe administrar aspirina a niños con infecciones respiratorias virales agudas.

2. Miscelánea: la miositis, rabdomiolisis y mioglobinuria son raras a pesar de la prevalencia de la mialgia intensa. Se han descrito casos de miocarditis y pericarditis, encefalitis, mielitis transversa y síndrome de Guillain-Barré.

Datos de laboratorio Durante la gripe aguda, el cultivo de virus en tejido a partir de frotis exudado faríngeo, lavados nasofaríngeos o esputo suele ser positivo en 48-72 horas. Las pruebas rápidas de nucleoproteína o neuraminidasa virales son muy sensibles, con una especificidad del 60-90 %. La serología requiere disponer de sueros de la fase aguda y de la convalecencia, y solamente es útil retrospectivamente.



TRATAMIENTO

- Tratamiento sintomático (p. ej., paracetamol, reposo, hidratación).
 - Antivíricos.
1. Amantadina y rimantadina (200 mg/día durante 3-7 días) se utilizan para tratar la influenza A; cuando su administración comienza en las primeras 48 horas, la duración de los síntomas generales y respiratorios disminuye alrededor del 50 %. La amantadina causa efectos secundarios leves del SNC (p. ej., temblor, ansiedad, insomnio, dificultad para conciliar el sueño) en ~5-10 % de los pacientes. La rimantadina tiene menos efectos secundarios sobre el SNC con la misma eficacia.
 2. Los inhibidores de la neuraminidasa zanamivir (10 mg en inhalación 2 veces al día durante 5 días) y oseltamivir (75 mg PO 2 veces al día con alimento durante 5 días) se utilizan para tratar la influenza A y B. Estos fármacos disminuyen la duración de los signos y síntomas 1-1.5 días si el tratamiento comienza en los primeros 2 días desde el comienzo de la enfermedad. El zanamivir puede exacerbar el broncoespasmo en asmáticos, mientras que el oseltamivir se ha asociado a náuseas y vómitos (reacciones cuya incidencia disminuye cuando se administra el fármaco con alimento).
 3. La resistencia a los antivíricos es común con la amantadina y rimantadina pero infrecuente con los inhibidores de neuraminidasa.
 4. El tratamiento antivírico ha sido estudiado en adultos sanos con influenza no complicada pero no en pacientes con enfermedad grave.

Profilaxis

• Vacunación: la vacuna contra la gripe se obtiene de virus de influenza A y B que han circulado durante la temporada de gripe precedente. Si el virus circulante actual es semejante a la cepa de la vacuna, se espera un índice de protección del 50-80 %. Se recomienda la vacuna antigripal en cualquier individuo de >6 meses de edad con aumento de riesgo de complicaciones (cuadro 109-1). Las vacunas disponibles en el comercio son inactivadas y se pueden administrar a pacientes inmunodeprimidos. Recientemente se ha aprobado una vacuna antigripal viva atenuada de administración en nebulización intranasal que se puede emplear en niños y adultos sanos de hasta 49 años de edad.

• Quimioprofilaxis: los índices de eficacia en la prevención de la enfermedad son del 70-100 % con amantadina o rimantadina (100-200 mg/día) y del 84-89 % con oseltamivir (75 mg/día PO) o zanamivir (10 mg/día en inhalación). La profilaxis resulta útil en individuos de alto riesgo que no han sido vacunados y están expuestos a la gripe; se puede administrar la forma sunitaria con la vacuna inactivada.

OTRAS INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES COMUNES

(véase también cap. 60)

Cuadro 109-1**Recomendaciones para la vacunación contra la gripe^a****Personas con riesgo elevado de sufrir complicaciones**

Personas ≥ 65 años de edad

Residentes de casas de asistencia y asilos y otros centros de cuidados crónicos que albergan a personas de cualquier edad que experimentan trastornos médicos crónicos

Adultos y niños (de seis o más meses de edad) que sufren trastornos crónicos de los sistemas respiratorio o cardiovascular, entre ellos asma

Adultos y niños (seis o más meses de edad) que han requerido vigilancia médica con regularidad u hospitalización durante el año precedente a causa de enfermedades metabólicas crónicas (entre ellas diabetes mellitus), disfunción renal, hemoglobinopatías o inmunodepresión (incluso la causada por medicaciones y por el VIH)

Niños y adolescentes (de seis meses a 18 años de edad) que están recibiendo tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico y que, por este motivo, se encuentran en riesgo de desarrollar síndrome de Reye después de haber contraído gripe

Mujeres que se encontrarán en el segundo y el tercer trimestres del embarazo durante la temporada de gripe

Personas de 50 a 64 años de edad

Se incluyen por su prevalencia elevada de trastornos de alto riesgo

Personas que pueden transmitir la gripe a otras de alto riesgo

Médicos, enfermeras y otros miembros del personal de asistencia a la salud tanto en el hospital como en las unidades de pacientes externos, lo que incluye a los trabajadores de los departamentos de urgencias (p.ej., paramédicos y técnicos médicos de urgencias)

Empleados de casas de asistencia y asilos y de unidades de cuidados crónicos que tienen contacto con pacientes o residentes

Empleados de los centros de vivienda y otras residencias para personas de grupos de alto riesgo

Personas que ofrecen cuidados a domicilio a individuos de grupos de alto riesgo

Personas que viven en la misma casa (incluso niños) que quienes pertenecen a grupos de alto riesgo

^a Se recomienda la vacunación de niños sanos de 6 a 23 meses de edad

Fuente: Centers for Disease Control and Prevention. MMWR S1(RR-3):1, 2002.

Rinovirus

Los rinovirus son virus RNA de la familia Picornaviridae.

- Causa más importante del «resfriado común» (15-40 % de los casos adultos).
- Se propagan por contacto directo con secreciones infectadas, en general gotitas respiratorias.
- Período de incubación corto (1-2 días). Los pacientes desarrollan rinorrea, estornudos, congestión nasal y dolor de garganta. Son raros la fiebre y los síntomas generales.
- La enfermedad grave es rara pero se ha descrito receptores de trasplante de médula ósea.
- No se suele intentar el diagnóstico. Se dispone de métodos de PCR y de cultivo de tejidos.

Coronavirus

INFORMACIÓN GENERAL Los coronavirus son virus RNA responsables del 10-35 % de los resfriados comunes y causan presentaciones típicas.

Recientemente se ha identificado que la causa del síndrome resp iratorio agudo severo (SARS) es un grupo novedoso de coronavirus.

EL BROTE DE SARS *Epidemiología* El SARS comenzó en China en 2002. Aunque la Organización Mundial de la Salud terminó por identificar 8422 casos en 28 países de Asia, Europa y Norteamérica, ~90 % de los casos ocurrieron en China y Hong Kong. La mortalidad global fue ~11 %. La transmisión parecía producirse a través de aerosoles grandes y pequeños y quizás también por vía fecal-oral.

Patogenia El virus del SARS probablemente penetra e infecta a células de las vías respiratorias pero también causa viremia y se encuentra en la orina y las heces. Los títulos de virus en las vías respiratorias alcanzan un máximo alrededor de 10 días después del comienzo de la enfermedad. La anatomía patológica pulmonar consiste en formación de membrana hialina, descamación de neumocitos en los espacios alveolares, y un infiltrado intersticial de linfocitos y células mononucleares.

Manifestaciones clínicas El período de incubación dura 2-7 días. Una enfermedad sistémica con fiebre, malestar, cefalea y mialgias va seguida 1-2 días más tarde de tos no productiva, disnea, diarrea y una radiografía de tórax anormal. La función respiratoria se deteriora en la 2.^a semana de enfermedad y puede progresar a síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS) y disfunción multiorgánica. El pronóstico es peor con una edad >50 años y comorbilidad como patología cardiovascular, diabetes y hepatitis. Las embarazadas sufren un cuadro especialmente grave.

Diagnóstico Se han descrito linopenia que afecta predominantemente a las células T CD4+, trombocitopenia y aumento de los niveles de aminotransferasas, creatina cinasa y LDH. El diagnóstico se basa en los datos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio. El virus se puede aislar a partir de las secreciones respiratorias. Es posible un diagnóstico rápido con PCR con transcriptasa inversa a partir de muestras de vías respiratorias y de plasma en las etapas iniciales de la enfermedad, y más tarde en muestras de orina y heces. Los anticuerpos séricos son detectables por ELISA o inmunofluorescencia y se desarrollan en los primeros 28 días desde el comienzo de la enfermedad.



TRATAMIENTO

Durante el brote se utilizaron ribavirina y glucocorticoides, pero no están claros sus beneficios. Lo más importante son las medidas de soporte energéticas.

Prevención El brote desencadenó una respuesta de salud pública global. Se establecieron definiciones de caso, se emitieron recomendaciones sobre viajes, en determinados lugares se impuso la cuarentena. La transmisional personal sanitario fue frecuente; resultaron fundamentales las medidas restrictivas de control de la infección.

Virus sincitial respiratorio (RSV)

Este virus recibe su nombre porque su replicación *in vitro* causa la fusión de células contiguas en sincitios multinucleados grandes. Se trata de un virus RNA que forma parte de la familia Paramyxoviridae. Se trata de un patógeno respiratorio importante en niños pequeños y la primera causa de enfermedad de vías respiratorias inferiores en lactantes. Las tasas de enfermedad alcanzan un máximo a los 2-3 meses de edad, cuando las tasas de ataque en los individuos susceptibles se aproximan al 100 %. Este virus explica el 20-25 % los ingresos hospitalarios.

talarios de lactantes y niños pequeños con neumonía y hasta el 75 % de los casos de bronquiolitis en este grupo de edad. Se transmite eficazmente por contacto con dedos contaminados o fómites y por la propagación de aerosoles grandes. El período de incubación es de 4-6 días. La eliminación del virus puede prolongarse >2 semanas en niños y huéspedes comprometidos. Se trata de un patógeno nosocomial importante.

Manifestaciones clínicas

- Lactantes y niños pequeños: alrededor del 20-25% de las infecciones causan enfermedad de vías respiratorias inferiores, incluidas neumonía, bronquiolitis y traqueobronquitis. La enfermedad leve comienza con rinorrea, febrícula, tos y sibilancias, y se produce la recuperación en 1-2 semanas. La enfermedad grave se caracteriza por taquipnea y disnea; después pueden aparecer hipoxia, cianosis y apnea. La exploración revela sibilancias, roncos y estertores. En la radiografía de tórax puede aparecer hiperinsuflación, engrosamiento peribronquial e infiltrados variables. La mortalidad puede ser elevada, sobre todo en lactantes prematuros, con displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita, síndrome nefrótico o inmunosupresión.

- En niños mayores y adultos la reinfección causa cuadros más leves.
- El resfriado común es la presentación más frecuente en los adultos, pero el RSV es capaz de causar neumonía grave en inmunodeprimidos o ancianos.

Diagnóstico Es posible identificar los aislamientos de RSV por inmunofluorescencia, ELISA u otras técnicas en cultivo de tejidos. Se dispone de diagnóstico virológico rápido con inmunofluorescencia o ELISA de lavados nasofaringeos, aspirados o frotis. También se dispone de pruebas serológicas.

Rx TRATAMIENTO

Es sintomático en la afectación de vías respiratorias superiores. En la enfermedad grave de vías respiratorias inferiores, la ribavirina en aerosol resulta beneficiosa en los lactantes, pero no se ha establecido su eficacia en niños mayores y adultos (incluidos los inmunodeprimidos). El personal sanitario expuesto al fármaco ha experimentado toxicidad leve, incluida la irritación ocular y de vías respiratorias. La ribavirina es mutágena, teratógena y embriotóxica; su utilización está contraindicada en el embarazo, y su administración en aerosol supone un riesgo para las trabajadoras de la salud de embarazadas. Se dispone de inmunoglobulina intravenosa, inmunoglobulina con elevados títulos de anticuerpos contra RSV (RSV Ig) y anticuerpo monoclonal IgG contra RSV (palivizumab), pero no se ha demostrado su eficacia.

Prevención Se ha aprobado la RSV Ig mensual o el palivizumab para la profilaxis en niños de menos de dos años de edad con displasibroncopulmonar o que fueron prematuros.

Metaneumovirus

El metaneumovirus es un virus RNA de la familia Paramyxoviridae. Este patógeno respiratorio recientemente descrito causa enfermedad en grupos de edad muy diversos, con manifestaciones clínicas semejantes a las causadas por el virus sincitial respiratorio.

Virus parainfluenza

Este virus RNA de la familia Paramyxoviridae sigue en frecuencia al virus sincitial respiratorio como causa de patología de vías respiratorias bajas en niños pequeños y es la primera causa del crup (laringotraqueobronquitis). Las infecciones son más leves en niños mayores y adultos, pero se han descrito cuadros gra-

ves, prolongados y mortales en pacientes con inmunosupresión se vera, incluidos receptores de trasplantes. El virus se puede detectar mediante cultivo de tejido, pruebas rápidas, o PCR de secreciones de vías respiratorias o lavados nasofaríngeos. En casos graves son beneficiosos los glucocorticoides. De forma ocasional se ha empleado la ribavirina, y existen publicaciones anecdóticas de su eficacia.

Adenovirus

Los adenovirus son virus DNA que causan ~10 % de las infecciones respiratorias agudas en los niños pero <2 % de los cuadros respiratorios en adultos civiles. Algunos serotipos han sido relacionados con brotes en reclutas. Se pueden transmitir por inhalación del virus en aerosol, a través de inoculación de los sacos conjuntivales, y probablemente por vía fecal-oral.

- En los niños, los adenovirus causan infecciones de vías respiratorias altas (las más frecuentes) y bajas. El virus provoca brotes de fiebre faringoconjuntival, que a menudo ocurre en campamentos de verano; esta enfermedad se caracteriza por conjuntivitis bilateral, conjuntivas granulares, rinitis, dolor de garganta y adenopatía cervical.
- En adultos, los adenovirus causan dolor de garganta, fiebre, tos, coriza y adenopatía regional.
- Otras manifestaciones son cuadros diarreicos, cistitis hemorrágica y queratoconjuntivitis epidémica.
- Los inmunodeprimidos, en especial receptores de trasplantes, pueden presentar enfermedad diseminada, neumonía, hepatitis, nefritis, cditis, encefalitis y cistitis hemorrágica. El adenovirus puede afectar al órgano transplantado.
- El diagnóstico definitivo se puede realizar por aislamiento en cultivo de tejido; mediante pruebas rápidas (con inmunofluorescencia o ELISA) de aspirados nasofaríngeos, secreciones conjuntivales o respiratorias, orina o heces; o mediante pruebas de PCR.
- El tratamiento es de soporte. La ribavirina y el cidofovir muestran actividad *in vitro* contra adenovirus.

Para más detalles, véase Baden LR, Dolin R: Quimioterapia antivírica, excluidos los fármacos antirretrovíricos, cap. 162; Dolin R: Infecciones respiratorias virales comunes y síndrome respiratorio agudo grave (SARS), cap. 170; y Dolin R: Influenza o gripe, cap. 171, en Harrison PMI 16.⁹

110

SARAMPIÓN, RUBEOLA, PAROTIDITIS E INFECCIONES POR PARVOVIRUS

SARAMPIÓN

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA El sarampión es una enfermedad respiratoria aguda exantemática sumamente contagiosa con un cuadro clínico característico y un enantema patognomónico (manchas de Koplik). La causa del sarampión es un virus RNA del género *Morbillivirus* y de la familia Paramyxoviridae.

EPIDEMIOLOGÍA Los seres humanos son el único huésped natural del sarampión. La administración sistemática de la vacuna del sarampión ha disminuido notablemente el número de casos en Estados Unidos. La mayoría de los 116 casos declarados en Estados Unidos en 2001 fueron atribuibles a la importación internacional del virus. La enfermedad se propaga por las secreciones respiratorias a través de la exposición a aerosoles y por contacto directo con gotitas grandes. Los pacientes son contagiosos desde 1-2 días antes del inicio de los síntomas hasta 4 días después de la aparición de la erupción; la infectividad alcanza su máximo en la fase de pródromos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- I. Los síntomas y la erupción aparecen por término medio 10 y 14 días después de la infección, respectivamente.
- II. Pródromos: 2-4 días de malestar, tos, coriza, conjuntivitis, rinorrea y fiebre. La fiebre comienza a resolverse a los 4 o 5 días de la aparición de la erupción.
- III. Manchas de Koplik: manchas de color azul-blanco de 1 a 2 mm sobre un fondo rojo brillante; es típico que aparezcan en la mucosa de la mejilla, junto a los segundos molares, 1-2 días antes de la erupción.
- IV. La erupción eritematosa, no pruriginosa, maculopapular, comienza en la línea del pelo y por detrás de las orejas, se propaga hacia abajo por el tronco y las extremidades para afectar a palmas y plantas, puede hacerse confluyente, y empieza a desvanecerse al cuarto día. La erupción es a menudo más severa en los adultos.
- V. Son frecuentes la linfadenopatía, diarrea y vómitos, y esplenomegalia.
- VI. Los pacientes con trastornos de la inmunidad celular tienen riesgo de un cuadro grave, prolongado y mortal que puede evolucionar sin erupción.
- VII: Complicaciones
 - A. Vías respiratorias: otitis media en los niños, crup en los lactantes. Los adultos y niños comprometidos pueden desarrollar una neumonía viral primaria de células gigantes.
 - B. Enfermedad del sistema nervioso central.
 1. Encefalitis aguda: cefalea, somnolencia, convulsiones; mortalidad del 10 %; retraso mental, epilepsia y otras secuelas en los supervivientes.
 2. Riesgo de encefalitis mortal progresiva 1-6 meses después de la enfermedad en inmunodeprimidos.
 3. Panencefalitis esclerosante subaguda: forma prolongada, crónica y rara de encefalitis con demencia progresiva a lo largo de varios meses; más frecuente en niños que contraen el sarampión con <2 años de edad; es rara en Estados Unidos debido a la vacunación generalizada.
 - C. Aparato digestivo: hepatitis, colitis, adenitis, apendicitis.
 - D. Miocarditis, glomerulonefritis, púrpura trombocitopenica.
- VIII. El sarampión atípico aparece en pacientes que contraen el sarampión después de recibir la vacuna inactivada (que se utilizaba antes de 1967). La erupción se inicia en la periferia, se desplaza en dirección centripeta, y puede ser urticaria, maculopapular, hemorrágica y/o vesicular. Los pacientes tienen fiebres altas, edema de las extremidades, infiltrados pulmonares intersticiales, hepatitis y en ocasiones derrames pleurales. Es típica la recuperación total, pero la convalecencia puede ser prolongada.

DIAGNÓSTICO Son frecuentes la linfadenopatía y neutropenia. La tinción de inmunofluorescencia de las secreciones respiratorias buscando antígeno de sarampión o el examen de las secreciones para detectar gigantes multinucleadas pueden contribuir a establecer el diagnóstico. Es posible aislar el virus a partir de las secreciones respiratorias o la orina. También se dispone de PCR. Aparece anticuerpo IgM 1-2 días antes de la erupción.



TRATAMIENTO

- Medidas de soporte; antibióticos para las sobreinfecciones bacterianas (p. ej., otitis o neumonía).
- Vitamina A en niños pequeños hospitalizados con sarampión y en el sarampión pediátrico con inmunodeficiencia, déficit de vitamina A, trastornos de la absorción intestinal, malnutrición o inmigración procedente de zonas de elevada mortalidad por el sarampión.
- Se puede considerar el empleo de la ribavirina en pacientes inmunodeprimidos.

PREVENCIÓN Se administra sistemáticamente a los 12-15 meses la vacuna viva atenuada que contiene antígenos de sarampión, parotiditis y rubeola (MMR; triple vírica); se administra una segunda dosis en niños en edad escolar a la edad de 4-12 años. Los individuos de mayor edad sin enfermedad ni vacunación documentada deben ser inmunizados. Los niños asintomáticos con infección por VIH deben recibir la vacuna MMR, pero los pacientes con inmunosupresión grave, otros con defectos de la inmunidad celular, las embarazadas, y las personas con anafilaxia a proteína de huevo o neomicina no deben recibir la vacuna.

Se ha de considerar la profilaxis postexposición con inmunoglobulina en niños o adultos susceptibles expuestos al sarampión; administrando 0.25 mL/kg a pacientes sanos y 0.5 mL/kg en huéspedes comprometidos, con una dosis máxima de 15 mL.

RUBEOLA (SARAMPIÓN ALEMÁN)

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA La rubeola es una enfermedad infecciosa contagiosa causada por un togavirus RNA del género *Rubivirus*. El virus se elimina por las secreciones respiratorias durante los períodos, y esta eliminación persiste durante una semana después del inicio de los síntomas. La transmisión se produce por gotitas o por contacto directo con secreciones nasofaríngeas. Los lactantes con enfermedad congénita pueden eliminar el virus de las vías respiratorias y la orina durante dos años. La vacuna de la rubeola, introducida en 1969, ha eliminado la mayor parte de la enfermedad. En el año 2001 solamente se declararon a los CDC 23 casos de rubeola de adquisición posnatal y 3 casos confirmados de síndrome de rubeola congénita. Tienen mayor riesgo los inmigrantes jóvenes de Latinoamérica y el Caribe, donde no es sistemática la vacunación infantil contra esta enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Período de incubación: promedio, 18 días; límites, 12-23 días.
- Enfermedad habitualmente leve o subclínica; puede ser más grave en adultos.
 - Unos períodos de malestar, fiebre y anorexia van seguidos de la aparición de linfadenopatía retroauricular, cervical y suboccipital; fiebre; coriza leve; y conjuntivitis.
 - Despues aparece la erupción, que comienza en la cara, se propaga hacia abajo por el cuerpo y dura 3-5 días.
 - Las mujeres son más propensas a la artritis de los dedos, muñecas y/o rodillas; este proceso puede tardar semanas en resolverse.
 - La rubeola congénita es la manifestación más grave de la infección por rubeola y puede incluir cataratas, cardiopatía, sordera y otros déficits. La infección materna causa infección del feto en ~50 % de los casos en el primer trimestre y en un tercio de los casos en el segundo trimestre. La enfermedad fetal es más grave cuanto más precoz es la infección.

DIAGNÓSTICO

- Prueba de ELISA para anticuerpos IgG e IgM.
- La rubeola congénita se puede diagnosticar por aislamiento del virus, detección de anticuerpos IgM, o persistencia de anticuerpos más allá de 1 año de edad.
- Se pueden analizar muestras de tejido de biopsia, de sangre o de LCR para detectar antígeno de rubeola con anticuerpos monoclonales o en busca de RNA de rubeola por hibridación *in situ* o PCR.

PREVENCIÓN Véanse las recomendaciones de la vacuna triple vírica (MMR) en el apartado «Sarampión», más arriba. Debe evitarse el embarazo al menos en los tres meses siguientes a la vacunación. Sin embargo, no se ha demostrado la aparición de una rubeola congénita relacionada con la vacuna en mujeres vacunadas de forma inadvertida durante el embarazo.

PAROTIDITIS

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA La parotiditis es una enfermedad viral transmisible sistémica aguda cuya característica más distintiva es la hinchazón de una o ambas glándulas parótidas. Su causa es el virus de la parotiditis, un paramixovirus RNA que sólo posee un tipo antigenógeno.

EPIDEMIOLOGÍA La introducción de la vacuna contra parotiditis en 1967 ocasionó un acusado declive de los casos nuevos de parotiditis en los Estados Unidos. En el año 2001, se declararon 266 casos. Los pacientes pueden eliminar el virus antes del inicio de la clínica o durante la infección subclínica (que ocurre en un tercio de los pacientes). El virus se transmite por gotitas, saliva y fómites. La transmisión aparece 1-2 días antes del inicio de la parotiditis y puede prolongarse 5 días después del mismo. La replicación del virus en las vías respiratorias superiores provoca viremia, que va seguida de infección de los tejidos glandulares y/o el SNC.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- El período de incubación dura generalmente 14-18 días (límites 7-23 días).
- Unos pródromos de fiebre, malestar, mialgias y anorexia van seguidos 1-7 días más tarde de una parotiditis dolorosa con la palpación que en dos tercios de los pacientes es bilateral. Los pacientes tienen dificultades para comer, deglutar o hablar. Lentamente, en una semana, se resuelve la hinchazón. Menos a menudo se afectan las glándulas submaxilares y sublinguales.
- Despues de la parotiditis, la orquitis es la manifestación más frecuente en varones pospúberes, y aparece en alrededor de la quinta parte de los casos. Los testículos son dolorosos, hipersensibles con la palpación, aumentan de tamaño, y puede desarrollarse atrofia en la mitad de los varones afectados. La orquitis es bilateral en <15 %, siendo rara y la esterilidad. Puede haber otorrhea, pero no provoca esterilidad.
- Meningitis aséptica: en la mitad de los casos de parotiditis puede haber pleocitosis en el LCR, pero sólo existe meningitis clínicamente manifiesta en el 5-25 %. Los niveles de glucosa en el LCR pueden ser muy bajos, y es posible el predominio de polimorfonucleares en las primeras 24 horas, haciendo que se baraje el diagnóstico de meningitis bacteriana. La enfermedad es autolimitada; de forma ocasional las parálisis de nervios craneales causan secuelas permanentes, en particular sordera.
- Puede haber manifestaciones raras como pancreatitis, miocarditis y otras. Los niveles séricos altos de amilasa como consecuencia de la parotiditis hacen difícil el diagnóstico de la pancreatitis. La infección materna en el primer trimestre puede provocar abortos espontáneos pero no malformaciones congénitas.

DIAGNÓSTICO El virus de la parotiditis es fácil de aislar y se identifica rápidamente cuando se cultiva en medios adecuados (*shell vial*) y se tinte con

anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína. Es posible recuperar el virus de la saliva, la garganta, la orina (por la cual se elimina durante hasta 2 semanas) y el LCR. También se dispone de PCR. La ELISA resulta útil para el diagnóstico serológico.

PREVENCIÓN Véanse recomendaciones sobre vacuna triple vírica (MMR) en el apartado «Sarampión».

INFECCIÓN POR PARVOVIRUS

ETIOLOGÍA El parvovirus B19, un virus DNA, es un patógeno humano con propensión a infectar y causar citólisis de células eritroides precursoras en la médula ósea.

PATOGENIA Aparece viremia ~6 días después de la infección por B19 y dura ~1 semana; su eliminación se asocia al desarrollo de anticuerpos. Alrededor de los días 17 a 18 de la infección aparece una segunda fase de la enfermedad, con erupción y/o artritis, en el huésped sano, a la vez que ascienden los títulos de anticuerpos, lo cual es compatible con un trastorno por inmunocomplejos.

EPIDEMIOLOGÍA La prevalencia de anticuerpos se eleva entre los 5 y los 18 años de edad y sigue aumentando con la edad. La enfermedad es más frecuente en invierno que en primavera.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- El eritema infeccioso (quinta enfermedad) afecta fundamentalmente a niños. Se trata de una enfermedad vírica leve con una erupción facial en «mejillas abofeteadas» y febrícula. En los brazos y las piernas se desarrolla una erupción eritematosa reticular en encaje; suele resolverse en una semana pero puede reaparecer.

- Artropatía: los adultos tienen más frecuentemente artralgias y artritis, en ocasiones con erupción. La artritis suele ser simétrica, periférica (muñecas, manos, rodillas) y no destructiva. La mayoría de los casos se resuelven en 3 semanas, pero algunos persisten durante meses.

- Crisis aplásicas transitorias: Con la infección por B19 los pacientes con procesos hemolíticos crónicos (p. ej., anemia drepanocítica) pueden desarrollar crisis aplásica capaz de amenazar la vida. Se presentan débiles, aletargados, y pálidos, a la vez que sufren una anemia grave. Estos pacientes están virémicos y pueden transmitir a otros el B19.

- Anemia crónica en pacientes inmunodeficientes: estos pacientes son incapaces de eliminar la infección por B19 y tienen infección persistente de las células precursoras eritroides y anemia crónica dependiente de transfusiones. Tienen riesgo los pacientes con infección por VIH, receptores de trasplantes y con otras inmunodeficiencias.

- Infección fetal y congénita: en general no existen consecuencias adversas de la infección materna por B19; <10 % de las infecciones en las 20 primeras semanas de gestación causan muerte fetal (en general hidropsia fetal no inmunitaria, en la cual el feto sucumbe víctima de la anemia grave y la insuficiencia cardíaca congestiva). Algunas publicaciones han descrito muertes fetales debidas a B19 no relacionadas con hidrops al final del segundo trimestre y en el tercer trimestre.

DIAGNÓSTICO El diagnóstico se basa en medir anticuerpos IgM e IgG específicos de B19. El virus, sus antígenos o su DNA se pueden detectar en el suero y en los tejidos infectados de algunos pacientes, en particular los que tienen crisis aplásicas transitorias y títulos altos del virus. El estudio de médula ósea demuestra pronormoblastos gigantes característicos e hipoplásia.

Rx TRATAMIENTO

Las crisis aplásicas deben tratarse con transfusiones según la necesidad. Se ha de administrar inmunoglobulina IV comercial a los pacientes anémicos con inmunodeficiencia con el fin de controlar, y posiblemente curar, la infección por B19.

PROFILAXIS Los pacientes con hemólisis crónica o inmunodeficiencia y algunas embarazadas pueden ser candidatos a profilaxis con inmunoglobulina. Los pacientes ingresados en el hospital con infección crónica por B19 o crisis aplásica transitoria suponen un riesgo de transmisión nosocomial y deben ser sometidos a aislamiento de contacto y respiratorio.

Para más detalles, véase Blacklow NR: Parvovirus, cap. 168; Gershon A: Sarampión, cap. 176; Rubeola, cap. 177; y Parotiditis, cap. 178, en Harrison PMI 16.^a.

111

INFECCIONES POR ENTEROVIRUS

Etiología

Los enterovirus reciben este nombre por su capacidad de multiplicarse en el tubo digestivo, pero no es típico que causen gastroenteritis. Este grupo de virus incluye tres serotipos de poliovirus, 23 serotipos de virus Coxsackie A, seis serotipos de virus Coxsackie B, 28 serotipos de ecovirus, y los enterovirus 68-71. En los Estados Unidos, la mayoría de las infecciones por enterovirus se deben a eco-virus.

Patogenia e inmunidad

De los enterovirus, el mejor caracterizado es el poliovirus. Después de su ingestión, el poliovirus infecta las células epiteliales de la mucosa del tubo digestivo, se propaga a los ganglios linfáticos regionales, causa viremia, y se replica en el sistema reticuloendotelial; en algunos casos, se produce un segundo período de viremia. El virus logra el acceso al SNC bien por la circulación o por propagación directa a través de vías neurales. Está presente en la sangre durante 3-5 días. La eliminación del virus de la bucofaringe se prolonga hasta 3 semanas y por el tubo digestivo hasta 12 semanas después de la infección. Los pacientes inmuno-deprimidos pueden eliminar virus durante >1 año. La infección se controla por la inmunidad humoral y secretoria en el tubo digestivo.

Epidemiología

Los enterovirus causan enfermedad en todo el mundo, sobre todo en zonas de hacinamiento e higiene deficiente. Los lactantes y niños pequeños son los que más frecuentemente se infectan y los eliminadores de virus más comunes. La transmisión se produce fundamentalmente por vía fecal-oral, pero también se han descrito la transmisión por el aire y transplacentaria. La máxima contagio-

sidad es antes del comienzo de los síntomas. El período de incubación dura 3-6 días.

Manifestaciones clínicas

Poliovirus

- La mayoría de las infecciones son asintomáticas. La enfermedad leve se resuelve en tres días y se manifiesta por fiebre, malestar, dolor de garganta, mialgias y cefalea.

- Aparece meningitis aséptica (no paralítica) en ~1 % de los pacientes. El LCR muestra concentraciones normales de glucosa y proteínas y pleocitosis linfocítica (en ocasiones existe un predominio inicial de polimorfonucleares).

- La enfermedad paralítica es menos común. Los factores de riesgo son edad avanzada, embarazo y traumatismo o ejercicio extenuante al comienzo de los síntomas del SNC. La meningitis aséptica va seguida ≥ 1 día después de intenso dolor de cuello y mialgia, así como por el desarrollo gradual de debilidad motora. Esta debilidad suele ser asimétrica y proximal y más común en las piernas; otros lugares de afectación frecuente son los brazos y los músculos abdominales, torácicos y bulbares. Sólo ocurre parálisis durante la fase febril. La exploración física revela debilidad, fasciculaciones, disminución del tono muscular, y disminución o abolición de los reflejos en las zonas afectadas; la pérdida de reflejos puede ir precedida de hiperreflexia. La parálisis bulbar se asocia a disfagia, dificultad para expulsar las secreciones o disfonía. Puede desarrollarse insuficiencia respiratoria por aspiración o afectación neurológica. La infección bulbar es capaz de desencadenar colapso circulatorio. La mayoría de los pacientes recuperan cierto grado de función, pero en torno a dos tercios tienen secuelas neurológicas residuales.

- Enfermedad asociada a vacuna con poliovirus vivos: se calcula que el riesgo es de un caso por cada 2.5 millones de dosis y es ~2000 veces más elevado en personas con inmunodeficiencia.

- Síndrome pospolio: debilidad de nueva aparición 20-40 años después de una poliomielitis. El comienzo es insidioso, la progresión lenta, y los períodos de meseta pueden durar 1-10 años. Este síndrome no se considera secundario a infección persistente o reactivada.

Virus Coxsackie, ecovirus y otros enterovirus En los Estados Unidos, se producen cada año 5 -10 millones de casos de enfermedad sintomática por enterovirus diferentes de la poliomielitis.

- La enfermedad febril inespecífica (gripe de verano) aparece durante el verano y a principio del otoño. Los pacientes experimentan el comienzo brusco de fiebre, malestar y cefalea; síntomas de vías respiratorias altas; náuseas y vómitos. El cuadro se resuelve en una semana.

- La enfermedad generalizada del recién nacido aparece desde la primera semana de vida hasta los 3 meses de edad. Se parece a una sepsis bacteriana y su mortalidad es alta. Sus complicaciones son miocarditis, hipotensión, hepatitis, coagulación intravascular diseminada, meningitis y neumonía.

- Meningitis aséptica y encefalitis: los enterovirus son la causa del 90 % de los casos de meningitis aséptica en niños y adultos jóvenes. De forma aguda aparecen fiebre, escalofríos, cefalea, fotofobia, náuseas, vómitos, así como meningismo en la exploración física. Puede haber diarrea, erupciones cutáneas, mialgias, pleurodynia, miocarditis y herpangina. El estudio del LCR muestra a veces un predominio inicial de polimorfonucleares que pasa a un predominio linfocitario en 24 horas. Los recuentos totales de células no suelen superar 1000/ μ L. Es típico que los niveles de glucosa y proteínas sean normales en el LCR. Los síntomas se resuelven en una semana, pero las alteraciones del LCR persisten durante más tiempo. Mucho menos frecuente es la encefalitis, y suele ser leve,

con un excelente pronóstico en huéspedes sanos. No obstante, los pacientes con defectos de gammaglobulina pueden desarrollar meningitis crónica o encefalitis. Los pacientes que reciben tratamiento sustitutivo con gammaglobulina pueden desarrollar enfermedad neurológica debida a ecovirus.

- Pleurodinia (enfermedad de Bornholm): Los pacientes experimentan la aparición aguda de fiebre asociada a espasmos de dolor torácico-pleurítico (más frecuente en los adultos) o dolor abdominal alto (más común en los niños). La fiebre cede cuando se resuelve el dolor. Puede haber roce pleural. La causa más frecuente es el virus Coxsackie B. La enfermedad puede durar varios días. Es posible ayudar con la administración de antiinflamatorios esteroides y aplicando calor a los músculos afectados.

- Miocarditis y pericarditis: los enterovirus (p. ej., el virus Coxsackie B) son la causa de hasta un tercio de los casos de miocarditis aguda. La enfermedad es más frecuente en los varones y se ve más a menudo en recién nacidos (sufren la enfermedad más grave), adolescentes y adultos jóvenes. Despuésde síntomas de vías respiratorias altas, surgen fiebre, dolor torácico, disnea, arritmias y, en ocasiones, insuficiencia cardíaca congestiva. Puede haber un roce pericárdico, anomalías del segmento ST y de la onda T en el ECG, y elevación de enzimas miocárdicas. Hasta el 10 % de los pacientes desarrolla una miocardiopatía dilatada crónica. Es posible la pericarditis constrictiva.

- Exantemas: la infección por enterovirus es la primera causa de exantemas infantiles en verano y otoño. Los ecovirus 9 y 16 son causas frecuentes.

- Enfermedad mano-pie-boca: los pacientes se presentan con fiebre, anorexia y malestar, seguidos de dolor de garganta y aparición de vesículas en la mucosa de la mejilla, la lengua, y el dorso y las palmas de las manos, así como de forma ocasional en el paladar, la úvula, los pilares amigdalinos y los pies. Las lesiones pueden volverse ampollosas y ulcerarse. Se trata de una enfermedad muy contagiosa, y las tasas de ataque se aproximan al 100% en niños pequeños. Los síntomas se resuelven en una semana. Los agentes etiológicos más comunes son el virus Coxsackie A16 y enterovirus 71. Una epidemia de enterovirus 71 en Tai-wán se acompañó de afectación del SNC, miocarditis y hemorragia pulmonar. Los casos de muerte se produjeron fundamentalmente en niños de ≤ 5 años de edad.

- Herpangina: Se asocia a infección por virus Coxsackie A. Los pacientes tienen fiebre, dolor de garganta y disfagia, y desarrollan lesiones papulovesiculares grisáceas-blancas que se ulceran y se concentran en la parte posterior de la boca. Las lesiones pueden persistir semanas. A diferencia de la estomatitis por herpes simple, la herpangina por enterovirus no va acompañada de gingivitis.

- Conjuntivitis hemorrágica aguda: Se asocia a enterovirus 70 y virus Coxsackie A24. Los pacientes tienen dolor ocular intenso de comienzo agudo, visión borrosa, fotofobia, secreción ocular acuosa, fiebre y cefalea. Son evidentes en el edema, la quemosis y la hemorragia subconjuntival. Los síntomas se resuelven en 10 días o menos.

Diagnóstico

Los enterovirus se pueden aislar de muestras de garganta o del recto obtenidas con torunda o a partir de las heces y de líquidos corporales normalmente estériles. Los cultivos de heces y de garganta pueden reflejar colonización, pero es más probable que los cultivos faríngeos se asocien a enfermedad, puesto que el virus se elimina durante menos tiempo de la faringe. Los resultados positivos de líquidos corporales normalmente estériles, como el LCR o el suero, reflejan enfermedad. En la clínica no resulta útil la serotipificación. Con la PCR se detectan >92 % de los serotipos que afectan a los seres humanos. La PCR del LCR es sensible y específica, y más rápida que el cultivo. También resulta útil la PCR del suero. Es más probable que las pruebas sean positivas en las fases tempranas de la enfermedad.



TRATAMIENTO

La mayoría de la patología por enterovirus se resuelve espontáneamente, pero en pacientes con defectos de gammaglobulina e infección crónica y en recién nacidos con enfermedad grave puede resultar útil la inmunoglobulina. El pleconarilo disminuyó los síntomas en un ensayo clínico de meningitis por enterovirus controlado con placebo, y se dispone de él para uso compasivo en enfermedad grave por enterovirus. Los glucocorticoides están contraindicados.

Prevención

La trasmisión nosocomial de los enterovirus durante las epidemias se previene con la higiene de las manos, empleo de batas y guantes, y aislamiento entérico (durante 7 días desde el comienzo de la enfermedad). La disponibilidad de vacunas de poliovirus y la puesta en marcha de programas de erradicación de la polio han eliminado la enfermedad por poliovirus de tipo salvaje en todo el mundo excepto en 11 países (todos ellos situados en Asia y África). De forma ocasional surgen brotes y enfermedad esporádica debida a poliovirus derivado de la vacuna. Tanto la vacuna oral contra la polio (OPV) como la vacuna de poliovirus inactivados (IPV) inducen anticuerpos IgG e IgA que persisten al menos durante 5 años. La vacuna oral causa menos eliminación del virus, disminuye el riesgo de transmisión comunitaria del virus salvaje, es menos costosa, y resulta más fácil administrar que la IPV. La mayoría de los países en vías de desarrollo, en especial aquellos en los que persiste la poliomielitis de tipo salvaje, emplean OPV. Los países desarrollados sin enfermedad de tipo salvaje pero con casos de polio asociada a la vacuna han adoptado programas de vacunación infantil exclusivamente con IPV. Las dosis se administran a los 2, 4 y 6-18 meses y a los 4-6 años de edad. Los adultos no vacunados de los Estados Unidos no necesitan vacunación sistemática contra la polio pero deben recibir tres dosis de IPV (la segunda 1-2 meses después de la primera y la última dosis 6-12 meses más tarde) si viajan a zonas endémicas de polio o podrían resultar expuestos a poliovirus de tipo salvaje en sus comunidades o puestos de trabajo. Los adultos con aumento de su exposición que han recibido su serie primaria de vacunación deben recibir una dosis única de IPV.

Para más detalles, véase Cohen JI. Enterovirus y reovirus, cap. 175, en Harrison PMI 16.^a.

112

INFECCIONES VIRALES TRANSMITIDAS POR INSECTOS Y ANIMALES

RABIA

Los virus de la rabia son virus de RNA monocatenario en forma de bala, provistos de cubierta, pertenecientes a la familia Rhabdoviridae del género *Lyssavirus*. Los aislamientos varían en sus propiedades antigenicas y biológicas dependiendo de la especie animal y de la localización.

EPIDEMIOLOGÍA La rabia causa >30 000 muertes anuales, en su mayor parte en el sudeste asiático, Filipinas, África, India y regiones tropicales de Sudamérica.

- Rabia urbana: propagada fundamentalmente por perros domésticos no vacunados.
- Rabia selvática: propagada por mofetas, zorros, mapaches, coyotes, lobos y murciélagos.
- En los Estados Unidos, la rabia de los perros domésticos ha sido eliminada en gran parte por la vacunación, y en la actualidad los gatos son una causa mucho más frecuente de la enfermedad. Debido a la disminución del riesgo, las mordeduras de perro se tratan adecuadamente observando al animal durante diez días. Los principales huéspedes de la rabia en los Estados Unidos son los murciélagos (que han sido la causa del 90 % de los 30 casos humanos descritos en este país desde 1980), mapaches, mofetas, zorros y coyotes.

PATOGENIA El virus de la rabia se inocula a través de la piel, en general por una mordedura que inyecta la saliva cargada de virus. El virus se replica en las células del músculo estriado del lugar de inoculación y se propaga a los nervios periféricos y después al SNC. El virus sigue replicándose en la sustancia gris y pasa a través de los nervios vegetativos a otros tejidos y de ahí a la saliva, desde donde puede transmitirse a otro huésped. En el SNC, el virus de la rabia provoca destrucción de células nerviosas e infiltración de microglía. Los *cuerpos de Negri* —inclusiones citoplasmáticas eosinófilas características en el interior de las neuronas— están constituidos por una matriz finamente fibrilar y partículas de virus de la rabia. El período de incubación oscila entre 7 días y más de un año (promedio, 1-2 meses). Las mordeduras en la cara tienen el máximo índice de infectividad y de mortalidad, y las de las piernas el más bajo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS La rabia clínica se puede dividir en cuatro estadios.

• *Período prodromico* (1-4 días): los pacientes tienen fiebre, cefalea, malestar, mialgias, anorexia, náuseas, vómitos, dolor de garganta y tos no productiva. En el 50-80 % de los casos aparecen parestesias y/o fasciculaciones en el lugar de inoculación del virus o en sus proximidades y son sugerentes de rabia.

• *Fase encefálica*: los pacientes desarrollan períodos de actividad motora excesiva, excitación y agitación. Entre los cuadros de confusión, agresividad, espasmos musculares, convulsiones, parálisis focal y fiebre hay intervalos períodos de lucidez cuya duración va disminuyendo. Es frecuente la hipoestesia. La hidrofobia y aerofobia se observan aproximadamente en dos tercios de los pacientes y contribuyen a realizar el diagnóstico. Puede haber hipertermia, disfunción vegetativa, parálisis de neuronas motoras superiores y parálisis de cuerdas vocales.

• *Disfunción del tronco encefálico*: esta fase se caracteriza por la afectación de nervios craneales (p. ej., diplopía, parálisis faciales, neuritis óptica y problemas con la deglución); los problemas de deglución combinados con la sialorrea excesiva producen una espuma característica en la boca. Puede haber hidrofobia —contracciones involuntarias violentas y dolorosas del diafragma y de los músculos accesorios de la respiración, faríngeos y laringeos, iniciadas al tragarse líquidos— al igual que priapismo. La rabia se diferencia de otras encefalitis por virus por la disfunción del tronco encefálico destacada y precoz.

• *Coma y muerte*: la mediana de supervivencia desde el comienzo de los síntomas es de 4 días; el máximo es de 20 días. Incluso con medidas de soporte energéticas, la recuperación es rara.

DIAGNÓSTICO

- El estudio del LCR puede mostrar una pleocitosis leve y un ligero aumento de los niveles de proteínas.
- Virus de la rabia —los anticuerpos específicos en el suero y en el LCR aparecen tardíamente en la evolución y, si el paciente muere durante la fase aguda, pueden permanecer indetectables.

- La PCR con transcripción inversa (RT-PCR) puede revelar eliminación del virus en la saliva reciente, que precede directamente a la aparición de signos clínicos y se mantiene durante toda la evolución.

- Debido a que el virus se propaga en dirección centrífuga a partir del SNC, una biopsia de una muestra de piel obtenida de la nuca puede ser positiva en las pruebas de DFA y con RT-PCR.

- Diagnóstico diferencial: se deben considerar otras encefalitis por virus [p. ej., la causada por virus del herpes simple (HSV) tipo 1, virus varicela-zoster y enterovirus, así como arbovirus].



TRATAMIENTO

Es paliativo y de soporte. La muerte es prácticamente inevitable.

PREVENCIÓN

- Es necesario frotar la herida meticulosamente con jabón y enjuagarla con agua.

- Cuando sea apropiado, se deben administrar profilaxis postexposición con una vacuna moderna de cultivo celular (cuadro 112-1).

- En ocasiones se administra profilaxis preexposición en personas de alto riesgo. Después de recibir una serie de dosis de 1 mL de una vacuna moderna de cultivo celular por vía IM los días 0, 7, 21 y 28, en los pacientes con riesgo leve y moderado se deben vigilar los títulos de anticuerpos neutralizantes contra el virus de la rabia cada seis meses y cada dos años, respectivamente.

INFECCIONES CAUSADAS POR VIRUS TRANSMITIDOS POR ARTRÓPODOS Y ROEDORES

Más de 500 virus RNA diferentes se mantienen en artrópodos o enroedores crónicamente infectados. Los virus transmitidos por artrópodos infectan a sus vectores después de la succión de sangre de un vertebrado con viremia; el virus penetra en el intestino y se propaga por todo el vector; cuando se encuentra en las glándulas salivales, puede ser transmitido a otro vertebrado en otra toma de sangre. Los virus transmitidos por roedores causan infecciones crónicas que se transmiten entre roedores. Los seres humanos se infectan por inhalación de aerosoles que mantienen los virus y por el contacto estrecho con roedores y sus excretas. Estas infecciones son más frecuentes en los trópicos, pero también se dan en climas templados y fríos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS La infección suele causar uno de los cuatro síndromes clínicos principales siguientes: fiebre y mialgia, encefalitis, artritis y erupción, y fiebre hemorrágica.

Fiebre y mialgia Se trata del síndrome más común asociado a estos virus. Los pacientes suelen tener fiebre de comienzo agudo, mialgia severa y cefalea. Lo habitual es la recuperación completa. Ejemplos importantes son los siguientes.

- *Coriomeningitis linfocitaria:* esta infección se transmite del ratón doméstico común y de los hámsters mascota a través de aerosoles de las excretas y secreciones. A diferencia de otras infecciones virales que causan fiebre y mialgia, la coriomeningitis linfocitaria es de comienzo gradual. Otras manifestaciones comprenden alopecia, artritis, tos, erupción maculopapular y oquitis. Aproximadamente la cuarta parte de los pacientes infectados tienen una enfermedad bifásica. Después de una fase febril de 3-6 días, existe una remisión, seguida de la reaparición de fiebre, cefalea, náuseas, vómitos y signos meníngeos que duran ~1 semana. Las embarazadas pueden tener la infección leve y sin embargo trans-

Cuadro 112-1**Guía de profilaxis de la rabia después de la exposición: Estados Unidos**

Tipo de animal	Valoración y eliminación del animal	Recomendaciones para la profilaxis después de la exposición
Perros, gatos y hurones	Sano y disponible para observación durante 10 días	No se necesita tratamiento a menos que el animal desarrolle signos clínicos de rabia ^a Inicie la PEP
	Rabioso o sospechoso de estarlo Se ignora (p. ej., huyó)	Consulte a los oficiales de salud pública Considere la vacunación inmediata
Zorrillos o mofetas, mapaches, zorros y la mayor parte de los demás carnívoros; murciélagos	Considerado rabioso a menos que los resultados de los estudios de laboratorio comprueben que el animal es negativo ^b	
Ganado, pequeños roedores, lagomorfos (conejos y liebres), grandes roedores (marmotas de Norteamérica y castores) y otros mamíferos	Considerar de manera individual	Consulte a los oficiales de salud pública. Las comunes, cricetos o hámsters, cobayos (conejillos de Indias), gerbos, ardillas terrestres (<i>Tamias stratus</i>), ratas, ratones, otros roedores pequeños, conejos y liebres casi nunca requieren profilaxis antirrábica después de la exposición

^a Durante el período de observación de 10 días, inicie la profilaxis subsiguiente a la exposición al primer signo de rabia en un perro, un gato o un hurón que han mordido a la persona. Si el animal manifiesta signos clínicos de rabia, debe sacrificarse y estudiarse de inmediato.

^b El animal debe sacrificarse y estudiarse tan pronto como se pueda. No se recomienda retenerlo para su observación. Interrumpa la administración de la vacuna si los resultados del estudio de inmunofluorescencia del animal son negativos.

Fuente: Human rabies prevention—United States, 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 48(RR-1):1-21, 1999; fe de erratas en MMWR 48(1):16, 1999; MMWR 49(32):737, 2000.

mitir el virus al feto, que puede desarrollar hidrocefalia y cataratas. El diagnóstico debe considerarse en adultos con meningitis aséptica en los meses del otoño y que tienen unos pródromos febriles. El estudio del LCR revela recuentos de mononucleares que pueden superar 1000/ μ L y glucosa baja. Son frecuentes la leucopenia y trombocitopenia notables. Es más probable recuperar el virus de coriomeningitis linfocitaria de la sangre o del LCR en la fase inicial de la enfermedad. El diagnóstico se puede realizar por ELISA de captura de IgM en suero o LCR o mediante RT-PCR en líquido cefalorraquídeo (cuando se dispone esta prueba).

- **Dengue:** el vector de los cuatro virus del dengue diferentes (serotipos 1-4) es *Aedes aegypti*, que también transmite la fiebre amarilla. Una segunda infección por un serotipo diferente del dengue puede causar fiebre hemorrágica del

dengue (véase «Fiebre hemorrágica», más adelante). Se produce transmisión durante todo el año entre las latitudes 25°N y 25°S. Después de un período de incubación de 2-7 días, los pacientes experimentan aparición repentina de fiebre, cefalea, dolor retroorbitario, dolor de espalda, mialgia severa (fiebre quebrantahuesos), adenopatía, vesículas en el paladar e inyección escleral. La enfermedad suele durar 1 semana y, cerca de la defervescencia, a menudo aparece una erupción maculopapular. Puede haber epistaxis, petequias y hemorragia digestiva. Es posible que se documenten leucopenia, trombocitopenia y elevación de los niveles de aminotransferasas. El diagnóstico se puede realizar mediante ELISA de IgM, ELISA de detección de antígeno, o RT-PCR durante la fase aguda. El virus resulta fácil de aislar en la sangre durante la fase aguda.

Encefalitis Dependiendo del virus causante, existe una notable variabilidad en la proporción entre enfermedad clínica y subclínica, la mortalidad y las secuelas (cuadro 112-2). El paciente suele presentar unos primeros síntomas inespecíficos seguidos rápidamente de cefalea, signos meníngeos, fotofobia y vómitos. Entre las complicaciones se encuentran un atargantamiento creciente y finalmente coma, temblores, parálisis de nervios craneales, signos neurológicos focales y convulsiones. La encefalitis aguda puede durar entre pocos días y 2-3 semanas, pero la recuperación puede ser lenta. Es necesario descartar rápidamente las causas tratables de encefalitis (p. ej., HSV). Muchos virus causan encefalitis por arbovirus. A continuación presentamos algunos ejemplos importantes.

- **Encefalitis del Japón:** esta infección se presenta en toda Asia y ocasionalmente en las islas occidentales del Pacífico. Se dispone de una vacuna eficaz (que se administra los días 0, 7 y 30) y está indicada en viajeros estivales a zonas rurales de Asia, donde el riesgo puede llegar a 2.1 casos por 10 000 por semana. Los expatriados tienen un riesgo especialmente elevado enfermedad grave y a menudo mortal. Existe una probabilidad de reacción a la vacuna de 0.1-1 % (que puede ser grave, pero rara vez mortal) que comienza 1-9 días después de la vacunación. Además de la encefalitis se puede ver enfermedad medular y de motoneurona.

- **Encefalitis del Nilo occidental:** en general leve o asintomática, la infección por virus del Nilo occidental puede causar meningitis aséptica o encefalitis y también va asociada a patología medular y de motoneurona. Diagnosticada por primera vez en la ciudad de Nueva York, esta enfermedad ha sido más grave en ancianos y se acompaña de debilidad muscular e incluso parálisis flácida. En la actualidad se ha diseminado a todos los Estados Unidos.

- **Encefalitis equina oriental:** esta enfermedad se encuentra fundamentalmente en focos endémicos pantanosos a lo largo de la costa este de Estados Unidos con focos en el interior que llegan hasta Michigan. Es más frecuente en verano y a principios del otoño. Las dianas fundamentales del virus son los caballos. El contacto con caballos no inmunizados es un factor de riesgo de enfermedad humana. Una de las enfermedades más graves por arbovirus, la encefalitis equina oriental tiene un comienzo rápido, progresa a gran velocidad causa una mortalidad elevada y deja frecuentes secuelas. En la autopsia se encuentran en el cerebro lesiones necróticas e infiltrados de PMN. Hay pleocitosis con predominio de PMN en el LCR en los tres primeros días de enfermedad, al igual que una leucocitosis con desviación izquierda en sangre periférica.

Artritis y exantema Los arbovirus son causa frecuente de artritis verdadera acompañada de un cuadro febril y de un exantema maculopapular. Ejemplos son el virus *Sindbis*, que se encuentra en el norte de Europa y los estados independientes de la antigua Unión Soviética; el virus *chikungunya*, de origen africano; y del virus del río Ross, una causa de poliartritis epidémica en Australia desde principios del siglo.

Cuadro 112-2**Características destacadas de las encefalitis por arbovirus**

Virus	Ciclo natural	Período de incubación, días	Número de casos anuales
La Crosse	<i>Aedes triseriatus</i> : ardilla listada (importante también el componente ovárico en el mosquito)	~3-7	70 (EE.UU.)
San Luis	<i>Culex tarsalis</i> , <i>Culex pipiens</i> , <i>Culex quinquefasciatus</i> : aves	4-121	85 (en EE.UU. cientos a miles en años de epidemia)
Japonés	<i>Culex tritaeniorhyncus</i> : aves	5-15	>25 000
Niló occidental	Mosquitos <i>Culex</i> : aves	3-6	?
Centroeuropeo	<i>Ixodes ricinus</i> : roedores, insectívoros	7-14	Miles
Ruso vernal-estival	<i>Ixodes persulcatus</i> : roedores, insectívoros	7-14	Cientos
Powassan	<i>Ixodes cookei</i> : mamíferos salvajes	~10	~1 (EE.UU.)
Equino oriental	<i>Culiseta melanura</i> : aves	~5-10	~5 (EE.UU.)
Equino occidental	<i>Culex tarsalis</i> : aves	~5-10	~20 (EE.UU.)
Equino venezolano (epidémico)	Desconocido (muchas especies de mosquitos y caballos en las epidemias)	1-5	?

Cociente casos/ infecciones	Años de los casos	Mortalidad (%)	Secuelas
<1:1000	<15 años	<0.5	Convulsiones recidivantes en ~10 %; déficit graves en casos raros; sospecha de menor rendimiento escolar y cambios del comportamiento en algunos casos
<1:200	Casos más leves en jóvenes; formas más graves en adultos >40 años, sobre todo en ancianos	7	Frecuente en ancianos
1:200-300	Todas las edades; niños en zonas muy endémicas	20-50	Frecuentes (en 50 % de casos aproximadamente); pueden ser graves
Muy baja	En ancianos y niños, principalmente	—	Infrecuentes
1:12	Todas las edades; más leve en los niños	1-5	20 %
—	Todas las edades; más leve en los niños	20	En el 50 % de los casos aproximadamente; a menudo son graves; parálisis de cinturas
—	Todas las edades; predomina algo en niños	~10	Frecuentes (en la mitad de los casos aproximadamente)
1:40 adultos	Todas las edades;	50-75	Frecuentes
1:17 niños	predilección por niños		
1:1000 adultos	Todas las edades; predominio	3-7	Frecuentes sólo
1:50 niños	en niños <2 años (mayor mortalidad en ancianos)		en los lactantes <1 años
1:1 lactantes			
1:250 adultos	Todas las edades; predominio	~10	—
1:25 niños (aproximadamente)	en niños		

Fiebre hemorrágica (HF) El síndrome de fiebre hemorrágica viral es una constelación de hallazgos basados en la inestabilidad vascular y en la disminución de la integridad vascular. Los pacientes desarrollan hemorragia focal, hipotensión y, en casos graves, choque. Todos los síndromes de HF comienzan de forma repentina con fiebre y mialgia y pueden progresar a intensa postración, cefalea, mareo, fotofobia, dolor abdominal y/o torácico, anorexia, alteraciones gastrointestinales. En la exploración física inicial, existe su fusión conjuntival, hipersensibilidad muscular o abdominal con la palpación, hipotensión, petequias y edema periorbitario. El laboratorio suele revelar elevación de los niveles de aminotransferasas séricas, proteinuria y hemoconcentración. El choque, la hemorragia multifocal y la afectación del SNC (encefalopatía, coma, convulsiones) son signos de mal pronóstico. Es importante la detección precoz; esto permite instaurar medidas de soporte apropiadas y, en algunos casos, tratamiento específico del virus.

- I. *Fiebre de Lassa:* el virus de la fiebre de Lassa, endémico y epidémico en África occidental, se propaga a los seres humanos por aerosoles procedentes de roedores con infección crónica. Puede producirse la transmisión por contacto estrecho de persona a persona. Después de un comienzo gradual aparecen síntomas generales y postración más intensos. En el 15-30 % de los casos es evidente la hemorragia. La disfunción del SNC se caracteriza por confusión, temblores de las extremidades superiores y la lengua, y signos cerebelosos; son frecuentes los derrames, incluida la pericarditis en los varones. Las embarazadas sufren una alta mortalidad, y en el último trimestre el porcentaje de muerte fetal es del 92 %. Las embarazadas deben considerar interrumpir el embarazo. Los pacientes con niveles altos de viremia o un nivel de aspartato aminotransferasa sérica mayor 150 UI/mL tienen más riesgo de muerte, y debe considerarse la administración de ribavirina, que parece disminuir la mortalidad. La ribavirina se administra en infusión IV lenta; la dosis inicial de 32 mg/kg va seguida de 16 mg/kg cada 6 h durante 4 días y después 8 mg/kg cada 8 h durante 6 días.
- II. *Síndromes de fiebre hemorrágica sudamericanos* (Argentina, Bolivia, Venezuela, Brasil): estos síndromes son semejantes a la fiebre de Lassa; sin embargo, son frecuentes la trombocitopenia y la hemorragia, mientras que no lo es la disfunción del SNC. El tratamiento pasivo con anticuerpos es eficaz en la HF Argentina, y se dispone de una vacuna efectiva. Es probable que la ribavirina resulte eficaz en todos los síndromes de HF sudamericanos.
- III. *Fiebre del valle del Rift:* el tratamiento con anticuerpos o ribavirina probablemente resulte eficaz.
- IV. *Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo:* esta enfermedad es semejante a otros síndromes de HF pero causa extensa lesión hepática e ictericia. Se debe administrar ribavirina en casos graves.
- V. *Fiebre hemorrágica con síndrome renal*
 - A. La causa más frecuente de esta entidad en Europa es el virus Puumala (reservorio en roedores: ratón de las riberas) y en Asia el han-tavirus (reservorio en roedores, el ratón de campo listado). En las zonas endémicas de Asia se producen más de 100 000 casos de enfermedad grave cada año. La enfermedad de Hantaan clásica severa tiene cuatro fases.
 1. Período febril: aparición repentina de fiebre, cefalea, mialgia y sed.
 2. Fase de hipotensión: presión arterial en descenso; bradicardia relativa; datos analíticos que comprenden leucocitosis con desviación izquierda, linfocitosis atípica, proteinuria, aumento de la permeabilidad vascular que causa hemoconcentración, necrosis tubular renal.
 3. Fase oliguríca: hemorragia persistente; la oliguria persiste 3-10 días antes del retorno de la función renal.

4. Fase poliúrica: a medida que retorna la función renal, existe el peligro de deshidratación y de anomalías electrolíticas.
- B. El diagnóstico se puede realizar por ELISA de captura de IgM que deberia ofrecer resultados positivos en las primeras 48 horas después del ingreso. La RT-PCR en un coágulo sanguíneo es positiva en fases tempranas de la enfermedad.
- C. Tratamiento: es fundamental el tratamiento inmediato del choque y de la insuficiencia renal. La ribavirina puede disminuir la mortalidad y morbilidad en casos graves cuando el tratamiento comienza en los primeros 4 días de enfermedad.
- VI. *Síndrome pulmonar por hantavirus (HPS)*: esta enfermedad está relacionada con la exposición a roedores y afecta a residentes de medios rurales que habitan lugares permeables a la penetración de roedores. El virus Sin Nombre infecta al ratón del ciervo y es el virus más importante que causa síndrome pulmonar por hantavirus en los Estados Unidos.
- A. Los hallazgos clínicos comprenden los siguientes:
 1. Pródromos (3-4 días; límites, 1-11 días): fiebre, mialgias, malestar, vértigo, náuseas, vómitos, dolor abdominal.
 2. Fase cardiopulmonar: taquicardia, hipotensión, taquipnea, signos incipientes de edema pulmonar.
 3. Fase final: descompensación rápida con hipoxemia, insuficiencia respiratoria, bajo gasto cardíaco, depresión miocárdica, aumento de la permeabilidad vascular pulmonar/choque.
 - B. Los hallazgos de laboratorio incluyen trombocitopenia (un indicio temprano importante), linfocitos atípicos, y desviación izquierda, con frecuencia con leucocitosis; hemoconcentración; hipalbuminemia; y proteinuria. Las pruebas de IgM en suero de la fase aguda pueden dar resultados positivos, incluso durante los pródromos. La RT-PCR de los coágulos sanguíneos o el tejido suele dar un resultado positivo en los primeros 7-9 días de enfermedad.
 - C. Tratamiento. En las primeras horas después de la presentación son fundamentales el tratamiento respiratorio intensivo y otras medidas de soporte. El choque debe manejarse vasopresores y cantidades discutibles de líquidos.
 - D. Pronóstico: la mayoría de los pacientes que sobreviven 48 horas se recuperan sin secuelas. Las cifras de mortalidad son del 30-40% a pesar del tratamiento óptimo.
- VII. *Fiebre amarilla*: la fiebre amarilla era una causa de epidemias importantes en el pasado. Siguen ocurriendo centenares de casos en América del Sur y miles de casos en África. La fiebre amarilla causa un síndrome típico de fiebre hemorrágica en el que destaca la necrosis hepática. Los pacientes muestran viremia durante 3-4 días y pueden tener ictericia, hemorragia, vómito negro, anuria y delirium terminal. La vacunación de los visitantes a las zonas de endemia y el control del mosquito vector *A. aegyptii* previenen la enfermedad.
- VIII. *Fiebre hemorrágica del dengue (DHF) y síndrome del choque del dengue (DSS)*: la infección anterior con un serotipo de virus del dengue heterólogo puede desencadenar anticuerpos no protectores y facilitar la enfermedad en caso de nueva infección. El riesgo disminuye considerablemente después de los 12 años de edad; la asociación DHF/DSS es más frecuente en mujeres que en varones, más común en caucásicos que en personas de raza negra, menos frecuente en malnutridos que en personas bien nutridas. La DHF se caracteriza por las tendencias hemorrágicas. El DSS es más grave y puesto que la permeabilidad vascular causa choque. En casos leves, aparecen letargo, trombocitopenia y hemoconcentración 2-5 días después de una fiebre del dengue típica, en general en el momento de la defecación. En casos graves, aparece choque manifiesto con cianosis, hepatomegalia, as-

citis y derrames pleurales, y hemorragia digestiva. El choque dura 1-2 días y suele responder a medidas de soporte. Con una atención adecuada, la mortalidad global puede ser tan baja como el 1%. La clave del control de la enfermedad es el control de *A. aegypti*, el mosquito vector.

INFECCIONES POR VIRUS DE ÉBOLA Y MARBURGO

ETIOLOGÍA Los virus de Ébola y Marburgo son dos virus diferencia-
dos RNA monocatenarios de la familia Filoviridae. Casi todos los Filoviridae
son virus africanos que causan enfermedad grave con índices elevados de mor-
talidad. Tanto el virus de Marburgo como el virus Ébola son patógenos de nivel
4 de bioseguridad por la alta mortalidad de la infección que provocan y la infec-
tividad de los aerosoles de estos agentes.

EPIDEMIOLOGÍA Los primeros casos de infección por virus de Mar-
burgo aparecieron en trabajadores de laboratorios expuestos a monos verdes afri-
canos infectados procedentes de Uganda. El virus Ébola ha sido relacionado con
epidemias de fiebre hemorrágica grave. Las dos primeras epidemias fueron de-
bidas a subtipos diferentes: en Zaire, con una mortalidad del 90 %, y en Sudán,
con el 50 % de mortalidad. Se ha observado diseminación entre seres humanos.
Sin embargo, los estudios epidemiológicos realizados en humanos no han pro-
porcionado pruebas de que las partículas transportadas por el aire sean impor-
tantes en la enfermedad humana por virus Ébola, a diferencia de lo que sucede
en los monos. Se desconoce el reservorio, pero se cree que no es un primate.

PATOGENIA Ambos virus se replican bien en prácticamente cualquier
tipo celular, y la replicación viral se acompaña de necrosis celular. La infección
aguda se asocia a niveles altos de virus circulante y de antígeno viral hasta que
se desarrollan los anticuerpos, de cuya existencia no suele haber datos en los ca-
sos mortales. Los viriones abundan en los fibroblastos, el intestino y los tejidos
subcutáneos y pueden escapar a través de soluciones de continuidad de la piel o
de las glándulas sudoríparas —un posible escenario que podría estar relaciona-
do con el riesgo de transmisión por contacto estrecho con los pacientes o al to-
car pacientes muertos—. Los niveles elevados de citocinas proinflamatorias cir-
culantes contribuyen a la gravedad de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Transcurrido un período de incubación de 7 a 10 días, los pacientes experimentan la aparición brusca de fiebre, ce-
falea, mialgia intensa, náuseas, vómitos, diarrea, postración y disminución del
nivel de conciencia. Puede aparecer una erupción maculopapular el día 5-7 y va
seguida de descamación. Puede producirse hemorragia o cualquier mucosa y al
interior de la piel. Transcurridos 10-12 días, la fiebre cede y el paciente se recu-
pera, pero pueden producirse reclutamientos e infecciones bacterianas secun-
darias.

DATOS DE LABORATORIO Al comienzo es frecuente la leucopenia,
que va seguida de neutrofilia. Pueden aparecer trombocitopenia, coagulación intra-
vascular diseminada y elevaciones de aminotransferasas y amilasa. La proteinuria
y fracaso renal son proporcionales al choque.

DIAGNÓSTICO Se pueden demostrar concentraciones elevadas de vi-
rus en la sangre mediante ELISA de detección de antígeno, aislamiento del
virus o RT-PCR. En los pacientes que se recuperan se pueden detectar anticuerpos.



TRATAMIENTO

Las medidas de soporte pueden no resultar tan útiles como se esperaba, pero
los estudios realizados en monos rhesus sugieren que un inhibidor del factor
VIIa/factor tisular puede mejorar los índices de supervivencia.

Para más detalles, véase Hanlon CA, Corey L: Virus de la rabia y otros rabdovirus, cap. 179; Peters CJ: Infecciones causadas por virus transmitidos por artrópodos y roedores, capítulo 180; y Peters CJ: Virus de Marburgo y Ébola, cap. 181, en Harrison PMI 16.^a

113

INFECCIONES POR HONGOS

CONSIDERACIONES GENERALES

Las levaduras (p. ej., *Candida*, *Cryptococcus*) tienen un aspecto microscópico de forma redonda, con yemas; los mohos (p. ej., *Aspergillus*, *Rhizopus*) se muestran al microscopio en forma de hifas; y los hongos dimorfos (p. ej., *Histoplasma*) son esféricos en los tejidos pero tienen aspecto de mohos en los cultivos. Los hongos patógenos para los seres humanos son saprofitos en la naturaleza e infectan a los huéspedes preferentemente por una vía —p. ej., inhalación o inyección en la piel o la córnea—. Es rara la transmisión de las infecciones por hongos de una persona otra (con excepción de la tiña)

TRATAMIENTOS ANTIMICÓTICOS

Agentes tópicos

1. Imidazoles y triazoles (p. ej. clotrimazol, ketoconazol, micnafazol) inhiben la síntesis de ergosterol en la pared celular del hongo.
2. Los macrólidos polienos (p. ej., nistatina, suspensión de amfotericina B): se unen al esterol en la membrana citoplasmática del hongo, aumentando la permeabilidad de la membrana.
3. Otros agentes tópicos (p. ej., terbinafina, olamina de ciclopírox).

Agentes sistémicos

GRISEOFULVINA Trata algunos dermatofitos; tiene interacciones con la warfarina y el fenobarbital.

TERBINAFINA Una dosis de 250 mg/día es tan eficaz como el itraconazol y superior a la griseofulvina contra la onicomicosis y la tiña. El tratamiento con terbinafina disminuye los niveles de ciclosporina. La cimetidina aumenta sus niveles y la rifampicina hace descender los niveles de terbinafina.

IMIDAZOLES Y TRIAZOLE El ketoconazol es el imidazol más extensamente utilizado. Los triazoles son fluconazol, itraconazol, voriconazol y sustancias de investigación como el posaconazol y ravuconazol. Los triazoles tienen menos impacto sobre la hormonosíntesis humana y resultan menos hepatotóxicos que los imidazoles.

Las interacciones medicamentosas son más frecuentes con ketoconazol y con itraconazol. Todos los azoles son potencialmente embriotóxicos y teratógenos.

Itraconazol Es útil en la blastomicosis, histoplasmosis, candidosis cutánea, coccidioidomicosis, esporotricosis, seudoalesqueriosis, onicomicosis, tiña, pitiriasis versicolor y aspergilosis indolente.

- Se metaboliza en el hígado; el metabolito hidroxilo es responsable de la mitad de la actividad antifúngica en el suero.
- Antes de prescribirlo hay que comprobar las múltiples interacciones medicamentosas y sustancias contraindicadas.
- Las cápsulas son menos caras y causan menos molestias digestivas que la solución oral, pero su absorción es problemática.
- La ciclodextrina, empleada en la solución oral y en la formulación IV, se excreta por vía renal pero no se absorbe por el aparato digestivo.
- El alimento triplica la absorción de las cápsulas pero disminuye la absorción de la suspensión oral.
- Mínima penetración en el LCR.
- Se pueden emplear niveles sanguíneos para documentar la absorción del fármaco por vía oral.

Fluconazol Es útil en las infecciones por *Candida* y criptococo; menos eficaz que el itraconazol en la blastomicosis, histoplasmosis, esporotricosis; no es activo contra la aspergilosis ni la mucormicosis.

- Se puede administrar una vez al día por su semivida de 31 horas.
- A diferencia del itraconazol, su absorción es independiente del alimento o del ácido gástrico; tiene menos efectos sobre el metabolismo hepático de otras sustancias.
- De la dosis administrada, el 80% se excreta por la orina sin modificar. Reduzca las dosis en pacientes con disminuciones importantes de aclaramiento de creatinina.
- Penetra bien en el LCR y otros líquidos corporales.

Voriconazol Es activo contra los hongos que se tratan con fluconazol e itraconazol.

- Múltiples interacciones medicamentosas semejantes a las del itraconazol. Antes de su prescripción deben comprobarse con qué fármacos tiene interacciones o están contraindicados.
- Buena absorción, se metaboliza por completo en el hígado; deben ajustarse las dosis en pacientes con disfunción hepática.
- Debido a la excreción renal de la ciclodextrina en la formulación IV, en pacientes con aclaramiento de creatinina < 50mL/minuto está indicado el tratamiento por vía oral.
- Buena penetración en el LCR.

EQUINOCANDINAS

- La caspofungina, la única equinocandina comercializada, es exclusivamente para administración IV. Inhibe la síntesis de (1,3) β -D-glucano de la pared celular y resulta útil contra todas las especies de *Candida* excepto *C. parapsilosis* (actividad variable).
- Interacciones medicamentosas menores: la ciclosporina aumenta los niveles de caspofungina.
- Baja penetración en el LCR.

ANFOTERICINA B

- Máxima actividad contra histoplasmosis, blastomicosis, paracoccidioidomicosis, candidosis, criptococosis; actividad media contra aspergilosis, coccidioidomicosis, esporotricosis extraarticular, aspergilosis, mucormicosis.
- Su administración se asocia a reacciones febriles. La premedicación con aspirina, paracetamol o hidrocortisona disminuye los escalofríos y la fiebre. El fármaco se debe administrar en infusión intravenosa en dextrosa al 5 % a lo largo de 2-4 h.

- Es habitual la hiperazolemia; prehidrate a los pacientes con solución salina.
- Efectos secundarios: anemia, hipopotasemia, acidosis tubular renal.
- Las formulaciones lipídicas disminuyen la nefrotoxicidad pero no las reacciones relacionadas con la infusión. No existe evidencia de que estas formulaciones sean más eficaces contra ninguna micosis que la anfotericina B convencional.

CANDIDOSIS

ETIOLOGÍA Las especies de *Candida* (excepto *C. glabrata*) se ven en los tejidos en forma de levaduras con pseudohifas (estructuras ramificadas alargadas con constricciones a nivel de los tabiques). Las más comunes son *C. albicans* y *C. dubliniensis*, estrechamente emparentada con ella; causan enfermedad de mucosas y la mitad de los casos de enfermedad invasora y forman tubos de gérmenes en el suero que pueden emplearse para las pruebas de diagnóstico rápido. *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* y otras especies causan los restantes casos de enfermedad invasora, en general asociada a catéteres intravasculares.

PATOGENIA

- Comensales comunes de la boca, la vagina, las heces. El tratamiento con antibióticos de amplio espectro incrementa la colonización.
- Las infecciones invasoras a menudo van precedidas de aumento de la colonización. Los microorganismos colonizadores pasan a los tejidos profundos cuando resulta violada la integridad mucosa o cutánea.
- Los recién nacidos de bajo peso, los pacientes neutropénicos, los tratados con dosis altas de glucocorticoïdes, y con otros trastornos de las defensas del huésped son especialmente susceptibles a la siembra hematógena, que afecta comúnmente a la retina, riñones, bazo e hígado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

1. *Muguet oral*: placas blancas adherentes de elementos independientes o confluentes en la mucosa bucal/faríngea; se ve en el período neonatal, en la diabetes, en la infección por VIH y después de tratamientos antibióticos.
2. *Candidosis vulvovaginal*: prurito, flujo, dispareunia; se asocia a enfermedad por VIH y al tercer trimestre del embarazo, así como a tratamientos antibióticos.
3. *Candidosis cutánea*: zonas de intertrigo rojas maceradas, paroniquia, balanitis, prurito anal.
4. *Candidosis esofágica*: Dolor retroesternal o sensación de obstrucción con la deglución.
5. *Candidosis de la vía urinaria*: es frecuente la colonización por *Candida* secundaria a sondas; si existe obstrucción de la vía urinaria *Candida* causa cistitis y enfermedad de vías altas.
6. *Candidemia*: a menudo se origina en un catéter intravascular
 - a. Pacientes no neutropénicos: la candidemia puede eliminarse con la retirada del catéter. Se puede sembrar la retina, lo que causan lesiones de tamaño creciente capaces de provocar desprendimiento de retina, abscesos vitreos o extensión a la cámara anterior. Los pacientes notan visión borrosa, dolor o escotoma. En estos pacientes el riesgo de patología retiniana es la principal razón del tratamiento por vía general.
 - b. Pacientes neutropénicos: la candidosis hepatoesplénica suele darse en pacientes con leucemia aguda que se están recuperando de una neutropenia profunda, y surge por la siembra de la circulación portal y venosa a partir del intestino. Son compatibles con el diagnóstico la fiebre, elevación de la fosfatasa alcalina, y múltiples abscesos pequeños en las pruebas de imagen. Las lesiones cutáneas consisten en pápulas eritematosas que pueden desarrollar un centro necrótico.

7. *Otras*: neumonía, endocarditis, artritis indolente después de inyección es de glucocorticoides, peritonitis asociada a catéter de diálisis peritoneal.

DIAGNÓSTICO

- Demostración de pseudohifas en extensiones en fresco y confirmación por cultivo.
- Las levaduras de *Candida* y pseudohifas son los únicos hongos con tinción grampositiva.
- *Candida* crece bien en medios simples de cultivo. Excluya la colonización (en contraposición a la verdadera infección).
- Los cultivos positivos de múltiples localizaciones se asocian a candidosis invasora en pacientes de riesgo.



TRATAMIENTO

- *Cutánea*: azoles tópicos o nistatina.
- *Vulvovaginal*: óvulos de azol vaginal o fluconazol (150 mg PO una sola vez).
- *Orofaríngea*: clotrimazol en pastillas para chupar (5 veces al día) o fluconazol (100 mg al día).
- *Esofágica*: fluconazol (100-200 mg/día). Se puede emplear itraconazol o anfotericina B si fracasa el tratamiento con fluconazol.
- *Candidosis profundas invasoras*
 1. Pacientes no neutropénicos: retirada del catéter y fluconazol (400 mg/día durante 2 semanas después de que el paciente queda afebril). Alternativas: anfotericina B (0.5 mg/kg diarios) o caspofungina (70 mg una vez al día, después 50 mg/día IV).
 2. Pacientes neutropénicos: anfotericina B (0.5-0.7 mg/kg diario s). El tratamiento debe mantenerse hasta que el paciente ha estado afebril y sin neutropenia durante dos semanas. Es frecuente la recidiva en el siguiente período de neutropenia.
 3. Cuerpos extraños (p. ej., catéteres) deben retirarse y se ha de desbridar, si es posible, el tejido infectado.
- *C. krusei* y *C. inconspicua* son resistentes al fluconazol *in vitro*; *C. glabrata* tiene una sensibilidad intermedia.

PREVENCIÓN

- Los receptores de trasplante alogénico de médula ósea muestran una menor incidencia de infecciones invasoras por *Candida* si se administra profilaxis con fluconazol (400 mg/día) durante 70 días o hasta que prenda el injerto.
- La profilaxis es objeto de controversia en leucemia aguda y en otros pacientes neutropénicos. Puede resultar útil en el postoperatorio de pacientes de alto riesgo.
- Los pacientes con infección por VIH no deben recibir en general profilaxis crónica contra la enfermedad mucocutánea recurrente por el potencial de aparición de resistencia al fluconazol.

ASPERGILLOSIS

ETIOLOGÍA *Aspergillus* es un moho con hifas septadas ramificadas de ~2-4 µm de diámetro. La causa más frecuente de aspergillosis es *A. fumigatus*.

PATOGENIA

- Todas las especies patógenas de *Aspergillus* son ubicuas en el ambiente.
- La inhalación es frecuente; la enfermedad, rara.

• Más del 90 % de los pacientes con aspergilosis tienen dos de los tres factores de riesgo siguientes: 1) neutropenia ($< 500/\mu\text{L}$), 2) tratamiento con dosis suprafisiológicas de glucocorticoides, 3) antecedente de tratamiento con otros inmunosupresores.

• La enfermedad invasora se caracteriza por la invasión de los vasos sanguíneos por las hifas, trombosis, necrosis e infarto hemorrágico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

1. Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)

- Se ve en asmáticos corticodependientes y en pacientes con fibrosis quística.
- Sibilancias intermitentes, infiltrados debidos a tapones bronquiales, eosinofilia, expectoración.

2. Aspergiloma: pelota de hifas en un quiste o cavidad pulmonar preexistente, en general en el lóbulo superior, sin invasión tisular.

3. Aspergilosis pulmonar saprofita endobronquial: tos crónica con hemoptisis debida a colonización endobronquial por *Aspergillus* en pacientes con enfermedad pulmonar crónica.

4. Aspergilosis invasora

- Infiltardo pulmonar rápidamente progresivo que se extiende a través de los planos tisulares y se propaga por vía hematogena al pulmón, el cerebro y otros órganos; nódulos con un núcleo central de tejido infartado rodeado de edema o hemorragia (*signo del halo*); cavitación del núcleo cuando retorna la función de la médula ósea (*signo del creciente*).
- Lesiones nasales con extensión rápida a los senos paranasales, la órbita o la cara.

5. Sinusitis por *Aspergillus* en pacientes inmunocompetentes: tres presentaciones:

- Micotoma sin invasión en un seno patológico, crónicamente infectado.
- Inflamación granulomatosa crónica que invade la órbita y el cerebro.
- Sinusitis alérgica por hongos.

6. Aspergilosis y VIH: en general enfermedad pulmonar con fiebre, tos, disnea.

DIAGNÓSTICO

• El aislamiento repetido de *Aspergillus* a partir del esputo o el líquido de lavado broncoalveolar sugiere colonización o infección. En pacientes comprometidos con neumonía (véanse los factores de riesgo anteriores), incluso una única muestra positiva debe considerarse indicativa de enfermedad invasora.

• Biopsia de los lugares afectados que demuestra el microorganismo en el estudio histológico y el cultivo.

• En la ABPA se ve anticuerpo IgE contra antígenos de *Aspergillus*.

• El antígeno de galactomanano en el suero tiene una baja sensibilidad en fases tempranas de la enfermedad; existen falsos positivos.



TRATAMIENTO

• Los pacientes con aspergilosis endobronquial o endocavitaria (aspergiloma) no se benefician del tratamiento con antimicóticos. Considerar la lobectomía en casos de hemoptisis grave.

• ABPA: emplear un ciclo corto de glucocorticoides según sea necesario. En pacientes seleccionados puede aportar cierto beneficio el itaconazol profiláctico.

• Aspergilosis invasora: el voriconazol IV (6 mg/kg 2 veces al día el primer día, después 4 mg/kg 2 veces al día) es más eficaz que el tratamiento con anfotericina B. Después de la mejoría clínica, puede considerarse el empleo de voriconazol oral (200 mg 2 veces al día). La anfotericina en liposomas

(5 mg/kg por día) es de una eficacia equivalente a la de la amphotericina B convencional pero menos tóxica. El itraconazol (200 mg dos veces al día) se puede emplear en pacientes menos gravemente inmunosuprimidos con enfermedad indolente o lentamente progresiva. Se puede considerar el empleo de la caspofungina (70 mg una vez, después 50 mg/día) solamente si fallan otros tratamientos.

- Los micetomas de los senos paranasales o la sinusitis alérgica por hongos pueden tratarse quirúrgicamente. El tratamiento por vía general no resulta útil, pero en la sinusitis alérgica se ha empleado la supresión crónica después de la intervención.

CRPTOCOCOSIS

ETIOLOGÍA *Cryptococcus neoformans* se reproduce por gemación para formar las células redondas semejantes a levaduras. En el huésped y en algunos medios de cultivo, cada célula está rodeada de una gran cápsula polisacárida.

EPIDEMIOLOGÍA Se encuentra en las deyecciones de palomas (serotipos A y D) y en la basura alrededor de árboles de eucalipto (*C. neoformans* variedad *gattii*, serotipo B); estrechamente asociado a la infección por VIH, al tratamiento con glucocorticoides o inmunosupresores, y a otras formas de inmunosupresión celular.

PATOGENIA La mayoría de los casos se adquieren por inhalación, con la consiguiente infección pulmonar. Puede producirse una diseminación hematogena silente al cerebro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

1. *Manifestaciones pulmonares*
 - a. Lesiones con reacciones granulomatosas.
 - b. Generalmente asintomática, pero hay dolor torácico en el 40% y tos en el 20 %.
 - c. Uno o más infiltrados densos, bien circunscritos, en la radiografía de tórax.
 - d. Criptococomas: habitualmente en pacientes inmunocompetentes; se asocian a las infecciones por *C. neoformans* variedad *gattii*.
2. *Meningoencefalitis*: la presentación más frecuente. Los pacientes con VIH a menudo tienen pocos signos clínicos (aparte de la cefalea y la fiebre).
 - a. Inicial: cefalea, náuseas, demencia, irritabilidad, confusión, visión borrosa, marcha inestable.
 - b. Edema de papila en un tercio de los pacientes en el momento del diagnóstico; parálisis de nervios craneales en la cuarta parte de los casos.
 - c. Coma progresivo, compresión del tronco encefálico con la progresión de la enfermedad.
3. *Lesiones cutáneas*
 - a. Se ven en el 10 % de los pacientes.
 - b. Asociadas a la criptococosis diseminada.
 - c. Lesiones papulares que aumentan de tamaño, con reblandecimiento y ulceración central.
4. *Otros hallazgos*: lesiones osteolíticas, prostatitis, endoftalmitis, hepatitis, pericarditis, endocarditis, absceso renal.

DIAGNÓSTICO

- La extensión del sedimento centrifugado del LCR con tinción detinta china demuestra las levaduras encapsuladas en >50 % de los casos. Los pacientes sin enfermedad por VIH tienen niveles bajos de glucosa y elevados de proteínas en el LCR, con pleocitosis de predominio linfocítico.

- Obtenga muestras de tejido para tinción con plata metenamina o PAS y para cultivo. Cultive el LCR, la sangre, la orina y el esputo según esté indicado.
- Prueba del antígeno capsular criptocócico mediante aglutinación de látex, el LCR y suero.



TRATAMIENTO

1. Pacientes infectados por VIH: anfotericina B (0.7-1.0 mg/kg darios) durante al menos 2 semanas. Cuando están estables clínicamente, los pacientes pueden cambiar a fluconazol (400 mg/día). Debe demostrarse la negatividad de los cultivos de LCR. Después de un ciclo total de 10 semanas de tratamiento como mínimo, se debe administrar fluconazol (200 mg/día) de forma indefinida.
2. Pacientes seronegativos para VIH
 - a. Meningitis: anfotericina B (0.6-0.7 mg/día) hasta que los cultivos sean negativos (mínimo 10 semanas). Generalmente se recomienda flucnazonazol (400 mg/día) para completar un ciclo de 6-12 meses. Antes de interrumpir el tratamiento los objetivos mínimos que deben alcanzarse son la conversión del cultivo, la normalización de los niveles de glucosa en el LCR, y la caída de los títulos de antígeno en el LCR.
 - b. Criptococosis pulmonar: fluconazol 6-12 meses.

MUCORMICOSIS

ETIOLOGÍA La causa fundamental de la mucormicosis son *Rhizopus*, *Rhizomucor* y *Cunninghamella*, hongos de hifas anchas, rara vez tabicadas, de diámetro desigual en el tejido.

EPIDEMIOLOGÍA Las especies de *Rhizopus* y *Rhizomucor* son ubicuas en el ambiente. Son pacientes de riesgo los diabéticos, receptores de trasplantes de órganos, pacientes con hemopatías malignas y los que reciben tratamiento a largo plazo con deferoxamina (que lanza el hierro a una forma susceptible de utilización por el hongo).

ANATOMÍA PATOLÓGICA Las hifas del hongo invaden los vasos y causan necrosis isquémica o hemorrágica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

1. *Enfermedad nasal y de los senos paranasales*
 - a. Febrícula, dolor sordo en los senos, congestión nasal, rinorrea sanguinolenta poco espesa.
 - b. Progresión a diplopía, fiebre, embotamiento mental, ceguera.
 - c. Reducción unilateral de la motilidad ocular, quemosis, proptosis, cornetes nasales de color pardo o necrótico en el lado afectado.
 - d. Zona de necrosis bien delimitada que respeta la línea media en el paladar duro.
2. *Mucormicosis pulmonar*
 - a. Neumonía grave progresiva con fiebre elevada y toxicidad.
 - b. Grandes infiltrados que pueden tener necrosis central y cavitación.
 - c. Puede producirse una hemoptisis mortal por cavidades en la vecindad del hilio.
 - d. Diseminación hematogena dentro del pulmón, al cerebro y otros órganos.
 - e. Es habitual la muerte en el transcurso de dos semanas.
3. *Se han descrito manifestaciones gastrointestinales y cutáneas.*

DIAGNÓSTICO Biopsia de los lugares de infección para estudio histológico y cultivo (aunque a menudo los cultivos son negativos). En la sinusitis,

emplee pruebas de imagen para evaluar la extensión de la enfermedad antes de la intervención quirúrgica.



TRATAMIENTO

- Control de la diabetes y disminución de los inmunosupresores, si es posible.
- Realizar un desbridamiento quirúrgico extenso.
- Emplee las dosis máximas toleradas de desoxicromo de anfotericina B IV (1.0-1.5 mg/kg diarios), o anfotericina B en liposomas (5 mg/kg diarios) hasta detener la progresión (ciclo de tratamiento, 10-12 semanas).
- La supervivencia es rara en pacientes con enfermedad pulmonar, gastrointestinal o diseminada. Las infecciones craneofaciales se curan en la mitad de los casos con tratamiento adecuado.

HISTOPLASMOSIS

ETIOLOGÍA *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* es un hongo dimorfo no encapsulado con hifas portadoras de esporas grandes y pequeñas.

EPIDEMIOLOGÍA La histoplasmosis es endémica en los estados del suroeste, medios del Atlántico y centrales de los Estados Unidos y en Latinoamérica. El hongo se encuentra en la tierra mojada, sobre todo si está enriquecida por las deyecciones de determinadas aves y murciélagos.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA Los microconidios o esporas pequeñas son inhalados, alcanzan los alvéolos, y se transforman en formas en gemación. Se produce una reacción granulomatosa que puede imitar una tuberculosis; progresa o se disemina en una pequeña minoría de pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

1. *Histoplasmosis pulmonar aguda*
 - a. Enfermedad respiratoria asintomática o leve con tos, fiebre, adenopatía hilar, neumonitis.
 - b. En ocasiones se asocia a eritema nudoso o eritema multiforme, pericarditis subaguda.
2. *Fibrosis mediastínica asociada a histoplasmosis* (rara). Los ganglios hilares se caseifican y fibrosan, y las estructuras mediastínicas quedan encerradas por la fibrosis progresiva.
3. *Histoplasmosis pulmonar crónica*
 - a. Afecta fundamentalmente a varones de >40 años de edad con antecedentes de tabaquismo o enfisema.
 - b. Tos creciente, adelgazamiento, sudores nocturnos, infiltrados apicales fibronodulares, cavitación, enfisema, formación de bullas.
 - c. Un tercio de los pacientes experimenta estabilización espontánea o mejoría. Otros mueren de cor pulmonale, neumonía bacteriana, o histoplasmosis en meses o años.
4. *Histoplasmosis diseminada*
 - a. Fiebre, emaciación, linfadenopatía, hepatosplenomegalia, pancitopenia.
 - b. Otros hallazgos: lesiones cutáneas (en particular en la infección por VIH), úlceras mucosas induradas, afectación ocular.

DIAGNÓSTICO El aislamiento de *Histoplasma* en la sangre es difícil. Para el cultivo, emplee la técnica de lisis-centrifugación manteniendo las placas a 30 °C al menos durante 2 semanas. Tome cultivos del pulmón o de otras localizaciones en la enfermedad diseminada.

- Extensiones de sangre o líquido de lavado broncoalveolar teñidas con Giemsa o tinción de metenamina argéntica del tejido infectado.

- El análisis de antígenos de *Histoplasma* en sangre u orina resulta útil para el diagnóstico y para el control de la respuesta al tratamiento.



TRATAMIENTO

- Enfermedad aguda: no es necesario tratamiento.
- Fibrosis mediastínica: colocación de endoprótesis vascular, mala pronóstico.
- Enfermedad diseminada o pulmonar crónica en pacientes inmunosuprimidos, gravemente enfermos o con afectación del SNC: amfotericina B IV (0.5 mg/kg diarios), con paso a itraconazol (200 mg otras al día) después de la mejoría clínica. Los pacientes con VIH deben recibir tratamiento de por vida.
- Pacientes inmunocompetentes: itraconazol durante 6-12 meses o amfotericina B durante 10 semanas.

COCCIDIOIDOMICOSIS

ETIOLOGÍA *Coccidioides immitis* se ve en forma de moho en medios de cultivo y como una esfera sin yemas (esférula) en el tejido. Las endosporas, que se forman en el seno de las esférulas maduras, evolucionan a esférulas maduras tras la ruptura. Las artrosporas son esporas de pared gruesa, en forma de barril, presentes en las hifas de la forma de moho.

EPIDEMIOLOGÍA Saprofita del suelo en regiones áridas de Estados Unidos (California, Arizona, Texas) México, América Central y del Sur.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA La infección, consecuencia de la inhalación de artrosporas procedentes del suelo transportadas por el viento, desencadena un piograma crónico en el tejido del huésped, a menudo con necrosis caseosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

1. *Infección pulmonar primaria*: se desarrolla 10-14 días después de la inhalación; es sintomática en el 40 % de los casos.
 - a. Fiebre, tos, dolor torácico, malestar; también eritema nudosos eritema multiforme, otras reacciones de hipersensibilidad.
 - b. Radiografía de tórax: infiltrado, adenopatía hilar, derrame pleural.
 - c. Ligera eosinofilia en sangre periférica.
 - d. Mejoría en días o 2 semanas.
2. *Enfermedad pulmonar fibrocavitaria crónica*: cavidad crónica de pared fina; asintomática en el 50 % de los casos. Los pacientes sintomáticos tienen tos, hemoptisis, expectoración y adelgazamiento.
3. *Infección diseminada*
 - a. Es más probable en pacientes con supresión de la inmunidad celular (p. ej., enfermedad de Hodgkin, infección por VIH), embarazadas, y determinados grupos raciales y étnicos.
 - b. Fiebre, malestar, linfadenopatía hilar o paratraqueal, elevación de la velocidad de sedimentación.
 - c. Lesiones óseas, cutáneas (maculopapulares), subcutáneas, articulares.
 - d. Meningitis crónica: comienzo indoloriente; la extensión y el cultivo del LCR son negativos, pero hay anticuerpo detectable por fijación de complemento en LCR.

DIAGNÓSTICO

- Examine el tejido mediante extensión en fresco y cultivo. Alete al laboratorio del posible diagnóstico para evitar exposición. Una forma segura y precisa de identificar el hongo es la hibridación de ácido nucleico.

- Serología: 1) aglutinación de látex y difusión en gel de agar para la detección en sueros; 2) fijación de complemento para confirmar y cuantificar el anticuerpo y para estudiar el LCR; 3) las pruebas positivas son más comunes en la enfermedad diseminada, menos frecuentes en cavidades pulmonares solitarias o en la infección pulmonar primaria.

Rx TRATAMIENTO

- *Cavidad solitaria*: extirpación si hay problemas de hemoptisis o infecciones recurrentes.
- *Neumonía primaria*: observación o anfotericina B (0.5-0.7 mg/kg diarios IV) seguida de itraconazol (200 mg PO 2 veces al día) o fluconazol (400 mg/día PO).
- *Neumonía diseminada y/o rápidamente progresiva*: inicialmente anfotericina B, después (transcurridos 2-3 meses con mejoría) itraconazol o fluconazol (véanse dosis más arriba).
- *Infección diseminada indolente*: se puede empezar el tratamiento con fármacos por vía oral.
- *Meningitis*: fluconazol (400-800 mg/día) +/- anfotericina B intratecal.

PRONÓSTICO El pronóstico respecto a la curación final es reservado en la mayor parte de los pacientes con enfermedad diseminada.

BLASTOMICOSIS

Blastomyces dermatitidis es un hongo dimorfo que se encuentra en los Estados Unidos del sureste, el centro y los Estados medios del Atlántico, y en Ontario y Manitoba en Canadá. Este hongo es una causa infrecuente de enfermedad. Su inhalación procedente de la tierra, la vegetación en descomposición o la madera pudriendose causa una infección pulmonar primaria que se propaga por vía hematogena, incluso cuando la neumonía se resuelve de forma espontánea. La enfermedad diseminada indolente se acompaña de fiebre, tos, adelgazamiento, dolor torácico, lesiones cutáneas y lesiones osteolíticas. La Blastomicosis se puede presentar con un síndrome de dificultad respiratoria aguda.

DIAGNÓSTICO Extensiones en fresco de muestras clínicas o cultivo de esputo, pus u orina. Se dispone de una prueba de hibridación de ácido nucleico.

Rx TRATAMIENTO

Todos los pacientes deberían ser tratados por el elevado riesgo de diseminación. Administre anfotericina B para las infecciones rápidamente progresivas o los casos de enfermedad grave; cuando la situación se estabiliza (10-12 semanas), cambie a itraconazol (400 mg/día 6-12 meses). Trate la afectación del SNC inicialmente con anfotericina B; después de 10-12 semanas y una dosis total de 2.5 g, cambie a fluconazol (800 mg/día durante 6-12 meses). Las infecciones más indolentes se pueden tratar con itraconazol (400mg/día durante 6-12 meses). En la mayoría de los casos la mortalidad global es <15 %, en la presentación con síndrome de dificultad respiratoria aguda, supera el 50 %.

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

La paracoccidioidomicosis (blastomicosis sudamericana) es causada por *Paracoccidioides brasiliensis*, un hongo dimorfo adquirido por inhalación a partir de fuentes ambientales en América del Sur y Central y en México. Los pacientes tienen úlceras induradas en la boca, bucofaringe, laringe y nariz; ganglios linfáticos aumentados de tamaño y con drenaje; lesiones cutáneas y genitales; tos; adelgazamiento; disnea y una neumonía parcial en la radiografía de tórax.

DIAGNÓSTICO Histología y cultivo del tejido infectado.

Rx TRATAMIENTO

En la mayoría de los casos administre itraconazol (200-400 mg/día) al menos durante un año. En casos graves, comience el tratamiento con anfotericina B, y realice un seguimiento serológico de la respuesta al tratamiento.

PENICILIOSIS MARNEFFEI

Penicillium marneffei, una causa importante de infección oportunista en pacientes con enfermedad avanzada por VIH en el sudeste asiático, se adquiere por inhalación de sus esporas. Este hongo dimorfo es semejante a *Histoplasma* pero no produce yemas. Cuando crece en agar, el microorganismo forma un pigmento rojo bajo la colonia. En el momento de la presentación de la mayoría de los casos la enfermedad se ha propagado a la médula ósea, hígado, bazo, piel o hueso.

Rx TRATAMIENTO

Anfotericina B hasta observar la mejoría clínica; después itracónazol (400 mg/día durante 8 semanas, a continuación tratamiento de mantenimiento con 200 mg/día).

FUSARIOSIS

Las especies de *Fusarium* causan celulitis o lesiones necróticas en lugares de traumatismo en pacientes inmunocompetentes; dan lugar a enfermedad diseminada en pacientes inmunodeprimidos, en especial los que sufren neutropenia severa. En la mayoría de los casos no es evidente la puerta de entrada. Se desarrollan lesiones cutáneas en dos tercios de los pacientes; estas pápulas eritematosas pueden tener necrosis central. En el 59 % de los casos los hemocultivos son positivos; por el contrario, los hemocultivos rara vez son positivos en la aspergilosis o la mucormicosis.

Rx TRATAMIENTO

Voriconazol o anfotericina B.

INFECCIÓN POR MALASSEZIA

Malassezia furfur, que forma parte de la flora normal de la piel, puede causar la tiña (pitiriasis versicolor). Se ve sepsis por catéter debido a *Malassezia* en pacientes que reciben lípidos IV (especialmente en recién nacidos), y se cura retirando el catéter.

SEUDOALESQUERIOSIS

Pseudallescheria (Petriellidium) boydii causa unas manifestaciones clínicas e histológicas que resultan difíciles de diferenciar de las originadas por *Aspergillus*. Ambos microorganismos muestran hifas intravasculares en el tejido.

DIAGNÓSTICO Histológico y confirmación en cultivo.

Rx TRATAMIENTO

La respuesta al tratamiento es mala en huéspedes comprometidos. La anfotericina B muestra escasa actividad. La mejor elección son voriconazol e itracónazol. Puede resultar útil el drenaje o desbridamiento quirúrgico.

ESPOROTRICOSIS

Sporothrix schenckii es un hongo dimorfo que vive como saprofita sobre las plantas. Esta infección, que es consecuencia de la inoculación al tejido subcutáneo por traumatismos menores, se da en floristas, jardineros y trabajadores de guarderías.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- *Enfermedad linfangítica*: la presentación más común; pápula roja indolora en el lugar de inoculación, que progresó a nódulos similares a lo largo de los vasos linfáticos en dirección proximal.
- *Esporotricosis en placa*: granuloma maculopapular confinado al lugar de inoculación.
- *Localizaciones extracutáneas*: se piensa que la puerta de entrada es el pulmón.

DIAGNÓSTICO Cultivo o biopsia de piel.

Rx TRATAMIENTO

Para la esporotricosis cutánea, administre itraconazol (100-200 mg/día) o solución de yoduro potásico. En la enfermedad extracutánea, se puede administrar itraconazol (200 mg 2 veces al día), pero la amfotericina B es más eficaz.

DERMATOFITOSIS

Veáse «enfermedades cutáneas comunes», cap. 62.

Para más detalles véase Bennett JE: Diagnóstico y tratamiento de las infecciones por hongos, cap. 182; Histoplasmosis, cap. 183; Coccidioidomicosis, cap. 184; Blastomicosis, cap. 165; Criptococosis, cap. 186; Candidosis, cap. 187; Aspergilosis, cap. 188; Mucormicosis, cap. 189; y Micosis diversas e infecciones por algas, cap. 190, en Harrison PMI 16.^a

114

INFECCIÓN POR PNEUMOCYSTIS

Pneumocystis, un hongo patógeno pulmonar oportunista, es una causa importante de neumonía en el inmunodeprimido. A diferencia de la mayoría de los hongos, *Pneumocystis* carece de ergosterol y no es sensible a los antimicóticos que inhiben la síntesis ergosterol. Sus fases de desarrollo comprenden la forma trófica pequeña; el quiste, que contiene hasta ocho cuerpos intraquísticos; y el estadio intermedio de prequiste.

Epidemiología

Pneumocystis se encuentra en todo el mundo. La mayoría de los niños sanos ha sido expuestos a este microorganismo a los 3-4 años de edad. Se ha demostrado tanto transmisión por el aire como de persona a persona.

Patogenia

Los defectos en la inmunidad celular y humoral predisponen a la neumonía por *Pneumocystis*. Las personas infectadas por VIH tienen un riesgo especial, y este

riesgo aumenta de forma espectacular cuando el recuento de células T CD4+ cae por debajo de 200/ μL . Otras personas de riesgo son los receptores de tratamiento inmunosupresor (en especial glucocorticoides) por cánceres, trasplante de órganos u otros trastornos; lactantes prematuros malnutridos; y niños con trastornos de inmunodeficiencia primaria. Los gérmenes son inhalados y se adhieren fuertemente a las células de tipo I de los alvéolos, aunque permanecen fuera de las células. Con la inmunosupresión, estos microorganismos se propagan y llenan los alvéolos, provocando un aumento de la permeabilidad alveolar y lesionando las células alveolares de tipo I. En el estudio histológico, se observan los alvéolos llenos de exudados espumosos, vacuolados. La enfermedad grave puede causar edema intersticial, fibrosis y formación de membrana hialina.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio

Los pacientes desarrollan disnea, fiebre y tos no productiva. Los pacientes sin infección por VIH a menudo se vuelven sintomáticos después de que se haya reducido su dosis de glucocorticoides, y los síntomas duran 1-2 semanas. Los pacientes infectados por VIH suelen estar enfermos durante varias semanas o más tiempo, con manifestaciones más sutiles. En la exploración física, se encuentra taquipnea, taquicardia y cianosis, pero los hallazgos de la exploración respiratoria a menudo no llaman la atención. Es evidente la reducción de la presión de oxígeno arterial, el aumento del gradiente alveoloarterial de oxígeno y la alcalosis respiratoria. La gammagrafía con galio puede ser positiva, con una captación inespecífica en los pulmones. Es posible que los niveles séricos de LDH estén elevados, pero se trata de un hallazgo inespecífico. Clásicamente, la radiografía de tórax revela infiltrados bilaterales difusos que comienzan en las regiones perihiliares. Se han descrito otros hallazgos (p. ej., densidades nodulares, lesiones cavitadas). Puede haber neumotórax. Se han descrito casos raros de infección diseminada, sobre todo en pacientes con VIH que toman pentamidina en aerosol. Lo más frecuente es la afectación de ganglios linfáticos, bazo, hígado y médula ósea.

Diagnóstico

La tinción histopatológica establece el diagnóstico definitivo. La plata metenamina, el azul de toluidina y el violeta de cresilo tiñen selectivamente la pared de los quistes de *Pneumocystis*. Los núcleos de todas las fases de desarrollo toman la tinción de Wright-Giemsa. La sensibilidad diagnóstica aumenta empleando la inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales, pero lo más sensible es la amplificación del DNA mediante PCR. Es fundamental que las muestras sean adecuadas. Los pacientes infectados por VIH tienen más carga de microorganismo, y a menudo es posible diagnosticar sus infecciones por *Pneumocystis* con esputo inducido. Sin embargo, la clave del diagnóstico sigue siendo la fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL). Sólo se utilizan la biopsia tras bronquial y la biopsia pulmonar abierta cuando el BAL es negativo.

Evolución y pronóstico

El tratamiento es más eficaz y se inicia precozmente, antes de que el daño alveolar sea extenso. La mortalidad es del 15-20% al mes y del 50-55% al año en pacientes con infección por VIH. El riesgo de muerte prematura sigue siendo alto en personas que necesitan ventilación mecánica (60%) y en pacientes sin VIH (40%). El grado de hipoxemia predice el desenlace.



TRATAMIENTO

Los pacientes se clasifican como enfermedad leve ($\text{Pa}_{\text{O}_2} > 70 \text{ mmHg}$ o un gradiente $\text{PA}_{\text{O}_2} - \text{Pa}_{\text{O}_2} < 35 \text{ mmHg}$ respirando aire ambiente) o moderada a severa ($\text{Pa}_{\text{O}_2} \leq 70 \text{ mmHg}$ o gradiente $\text{PA}_{\text{O}_2} - \text{Pa}_{\text{O}_2} \geq 35 \text{ mmHg}$). El medicamento de

elección en todos los pacientes es trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Consultense en el cuadro 114-1 las dosis y los efectos adversos del TMP-SMX y de las pautas alternativas. En casos leves a moderados, las alternativas comprenden TMP más dapsona o clindamicina más primaquina. La atovacuona es menos eficaz que el TMP-SMX pero se tolera mejor. En las infecciones moderadas o severas se administra pentamidina parenteral, pero es muy tóxica tanto en pacientes VIH positivos como sin infección por VIH. Otras opciones son clindamicina IV + primaquina o trimetrexato. La administración coadyuvante de dosis descendentes de glucocorticoides en pacientes con infección por VIH y enfermedad moderada o severa disminuye el riesgo de deterioro de la función respiratoria poco después del inicio del tratamiento. Está por evaluar el empleo de glucocorticoides en otros pacientes.

Prevención

En pacientes con infección por VIH con recuentos de células CD4+ <200/ μL o antecedentes de candidosis orofaríngea está indicada la profilaxis primaria. Las directrices respecto a otros pacientes inmunodeprimidos son menos claras. La

Cuadro 114-1

Tratamiento de la neumocistosis

Fármaco(s), dosis y vía	Efectos adversos
DE PRIMERA ELECCIÓN^a	
TMP-SMX (5 mg/kg de TMP, 25 mg/kg de SMX ^b) c/6-8 h PO o IV	Fiebre, erupción, citopenias, hepatitis, hipercaliemia, trastornos del tubo digestivo
OTROS AGENTES^c	
TMP, 5 mg/kg/6-8 h, más dapsona, 100 mg/día PO	Hemólisis (deficiencia de G6PD), metahemoglobinemia, fiebre, erupción, trastornos del tubo digestivo
Atovacuona, 750 mg dos veces al día PO	Erupción, fiebre, trastornos del tubo digestivo y hepáticos
Clindamicina, 300-450 mg/6 h PO, o bien 600 mg/6-8 h IV, más primaquina, 15-30 mg/día PO	Hemólisis (deficiencia de G6PD), metahemoglobinemia, erupción, colitis, neutropenia
Pentamidina, 3-4 mg/kg/día IV	Hipotensión, hiperazolemia, arritmias cardíacas, pancreatitis, disglucemias, hipocalcemia, neutropenia, hepatitis
Trimetrexato, 45 mg/m ² /día IV, más leucovorín ^c , 20 mg/kg/6 h PO o IV	Citopenias, neuropatía periférica, trastornos hepáticos
AGENTE ADJUNTO	
Prednisona, 40 mg dos veces al día por 5 días, 40 mg/día por 5 días, y 20 mg/día por 11 días, PO o IV	Inmunodepresión, úlcera péptica, hiperglucemias, cambios del humor, hipertensión

^a El tratamiento se administra durante 14 días a los pacientes no infectados por el VIH y durante 21 días a los que sí lo están.

^b Equivalentes a dos comprimidos de doble potencia (*double-strength*, DS). (Un comprimido DS contiene 160 mg de TMP y 800 mg de SMX.)

^c El leucovorín previene la toxicidad de la médula ósea causada por el trimetrexato.

Nota: TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; IV, vía intravenosa; PO, vía oral.

Cuadro 114-2**Profilaxis de la neumocistosis^a**

Fármaco(s), dosis y vía	Comentarios
PRIMERA ELECCIÓN^a	
TMP-SMX, 1 comp. DS o 1 comp. SS/día PO ^b	Se puede repetir la administración de TMP-SMX con buen margen de seguridad en algunos pacientes que han experimentado efectos adversos leves a moderados
OTROS AGENTES	
Dapsona, 50 mg dos veces al día o 100 mg/día PO	—
Dapsona, 50 mg/día PO más pirimetamina, 50 mg/semana PO, más leucovorina 25 mg/semana	La leucovorina previene la toxicidad de la pirimetamina para la médula ósea
Dapsona, 200 mg/semana PO más pirimetamina, 75 mg/semana PO, más leucovorina 25 mg/semana PO	La leucovorina previene la toxicidad de la pirimetamina para la médula ósea
Pentamidina, 300 mg/mes por nebulizador Respigard II	Entre los efectos adversos están tos y broncoespasmo
Atovacuona, 1500 mg/día PO	—
TMP-SMX, 1 comp. DS tres veces a la semana PO	Se puede repetir la administración de TMP-SMX con buenos límites de seguridad en algunos pacientes que han experimentado efectos adversos leves a moderados

^a En el cuadro 114-1 se enumeran los efectos adversos.

^b Un comprimido de doble potencia (DS) contiene 160 mg de trimetoprim (TMP) y 800 mg de sulfame-toxazol (SMX).

profilaxis secundaria está indicada en todos los pacientes que se han recuperado de una neumocistosis. En la infección por VIH, una vez que los recuentos de CD4+ se han elevado $>200/\mu\text{L}$ y se han mantenido por encima de este nivel durante ≥ 3 meses como consecuencia de la instauración del tratamiento antirretrovírico, puede detenerse la profilaxis primaria o secundaria. En cuanto a las pautas de profilaxis, véase cuadro 114-2. El TMP-SMX es el fármaco de elección tanto en profilaxis primaria como secundaria, y también protege contra la toxoplasmosis y algunas infecciones bacterianas.

Para más detalles, véase Walzer PD: Infección por *Pneumocystis*, cap. 191, en Harrison PMI 16.^a

INFECCIONES POR PROTOZOOS

PALUDISMO

EPIDEMIOLOGÍA El paludismo (malaria) es la enfermedad parasitaria más importante del ser humano, y afecta a más de mil millones de personas en todo el mundo causando entre 1 y 3 millones de muertes anuales.

ETIOLOGÍA Cuatro especies importantes de *Plasmodium* causan casi toda la patología humana: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. *P. falciparum*, la causa de la mayor parte de los casos de enfermedad grave y de la mayoría de las muertes, predomina en África, Nueva Guinea y Hatí. *P. vivax* es más común en América Central y en el subcontinente Indio. *P. falciparum* y *P. vivax* tienen la misma prevalencia en América del Sur, el este de Asia y Oceania. *P. malariae* es menos frecuente pero se encuentra en la mayoría de las zonas (especialmente por todo el África subsahariana).

PATOGENIA

- Al chupar sangre, las hembras de los mosquitos anofelinos inoculan *esporozoítos* a los seres humanos. Los esporozoítos son transportados al hígado, se reproducen asexualmente, y producen *merozoítos* que penetran en la circulación, invaden los hematíes, y se convierten en *trofozoítos*. Después de consumir y degradar de forma progresiva las proteínas intracelulares (principalmente la hemoglobina), los trofozoítos se convierten en *esquizontes*. Cuando los hematíes estallan, se repite el ciclo con la invasión de nuevos hematíes.
- En la infección por *P. vivax* o *P. ovale*, permanecen en el hígado formas durmientes denominadas *hipnozoítos* que pueden causar enfermedades de 3 semanas a >1 año más tarde.
- Después de una serie de ciclos asexuales (*P. falciparum*) o inmediatamente después de su liberación desde el hígado (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*) algunos parásitos evolucionan a formas sexuales de vida prolongada denominadas *gametocitos*. Tras su ingestión por las hembras de los mosquitos anofelinos durante una picadura, los gametocitos masculinos y femeninos maduran en el intestino medio del mosquito para comenzar un nuevo ciclo de transmisión.

• Los hematíes infectados por *P. falciparum* pueden exhibir *citoadherencia* (unión al endotelio de vérulas y capilares) *formación de rosetas* (adherencia a eritrocitos no infectados) y *aglutinación* (adherencia a otros hematíes infectados). El resultado es el secuestro de *P. falciparum* en órganos vitales, con la consiguiente infravaloración del número de parásitos existente en el cuerpo (a través de las determinaciones de la parasitemia). El secuestro es un hecho central en la patogenia del paludismo por *falciparum* pero no es evidente en las otras tres formas «benignas».

• En personas no inmunes, la infección desencadena mecanismos in específicos de defensa del huésped como el filtrado esplénico. Con la exposición repetida al paludismo, se desarrolla una respuesta inmunitaria específica que limita el grado de parasitemia. A medida que pasa el tiempo, los pacientes vuelven inmunes a la enfermedad pero siguen siendo susceptibles a la infección. Algunos trastornos genéticos más frecuentes en las zonas endémicas protegen contra la muerte por paludismo (p. ej., anemia drepanocítica, talasemia y déficit de G6PD).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Al comienzo de la enfermedad aparecen fiebre y síntomas inespecíficos (cefalea, cansancio, dolores musculares). También son frecuentes las náuseas, los vómitos y el ortostatismo.

- Puede desarrollarse esplenomegalia junto con una anemia leve, hepatomegalia e ictericia.
 - Con *P. vivax* o *P. ovale* son posibles los paroxismos febriles a intervalos regulares.
 - El paludismo grave por *falciparum* causa disfunción multiorgánica.
1. Paludismo cerebral: coma, embotamiento mental, delirium, encefalopatía sin signos neurológicos focales. En los niños son frecuentes las convulsiones.
 2. Fiebre de aguas negras: hemólisis masiva con hemoglobinemia, fracaso renal.
 3. Signos de mal pronóstico: hipoglucemias, especialmente en niños o embarazadas (se puede exacerbar con el tratamiento con quinina o quinidina), acidosis láctica, edema pulmonar no cardiogénico, fracaso renal, anemia grave con alteraciones de la coagulación, ictericia grave y disfunción hepática.
- Esplenomegalia tropical: respuesta anormal a infecciones repetidas. Los pacientes tienen esplenomegalia masiva y, en menor medida, hepatomegalia. Es evidente una masa abdominal, y los afectados tienen una sensación de pesadez en el abdomen.
 - Paludismo en el embarazo: las embarazadas tienen una enfermedad inusitadamente grave. Son frecuentes el parto prematuro, los fetos muertos, los niños de bajo peso al nacer y el sufrimiento fetal.
 - Paludismo en los niños: la mayoría de las personas que mueren de paludismo son niños. Son frecuentes las convulsiones, el coma, la hipoglucemias, acidosis y la anemia grave.
 - Paludismo transfusional: su período de incubación es más corto que el de la enfermedad natural.

DIAGNÓSTICO

- Para el diagnóstico se requiere la demostración de las formas sexuales del parásito en extensiones de sangre periférica. La tinción preferida es la de Giemsa, pero se pueden emplear otras tinciones (p. ej., la de Wright). Se deben estudiar extensiones de gotas fina y gruesa. Las gotas gruesas concentran el parásito de 20 a 40 veces en comparación con las gotas finas y aumentan la sensibilidad diagnóstica. Cuando el nivel de sospecha clínica es elevado y los frotis son negativos inicialmente, deben repetirse cada 12-24 h durante 2 días.
- Se dispone de pruebas diagnósticas rápidas para *P. falciparum* basadas en anticuerpos de tira o de tarjeta.
- El grado de parasitemia debe calcularse a partir de un frotis de gota fina y se expresa como número de hematíes parasitados por 1000 hematíes o por 200 leucocitos.
- Otras pruebas analíticas: anemia, elevación de la velocidad de sedimentación, disminución del recuento plaquetario ($10^5/\mu\text{L}$).



TRATAMIENTO

Consultense las opciones terapéuticas en el cuadro 115-1.

- *P. falciparum* debe ser tratado con quinina o quinidina. Los pacientes que reciben quinidina deben ser sometidos a monitorización cardíaca: la prolongación del intervalo QT (>0.6 s) y el ensanchamiento del QRS $> 25\%$ son indicaciones de disminuir la velocidad infusión. En algunas zonas se utilizan en su lugar derivados de la artemisinina, pero no están disponibles en Estados Unidos.

Cuadro 115-1**Dosis terapéuticas recomendadas de antipalúdicos**

Fármaco	Paludismo no complicado (vía oral)	Paludismo grave ^a (vía parenteral)
Cloroquina ^b	10 mg del producto base/kg de peso, seguidos de 10 mg/kg a las 24 h, y 5 mg/kg a las 48 h o 5 mg/kg a las 12, 24 y 36 h (dosis total, 25 mg/kg); en el caso de <i>P. vivax</i> o <i>P. ovale</i> , se añade primaquina (0.25 mg de producto base/kg al día durante 14 días ^d) para cura radical	10 mg de producto base/kg de peso en goteo con velocidad constante en un plazo de 8 h seguido de 15 mg/kg en un lapso de 24 h o 3.5 mg de producto base/kg por vía IM o SC cada 6 h (dosis total, 25 mg/kg) ^c
Amodiaquina ^b	15 mg del producto base/kg de peso, seguido de 10 mg/kg/día a las 24 y 48 h (dosis total, 35 mg/kg)	—
Sulfadoxina con pirimetamina ^b	Dosis oral única de 25/1.25 mg/kg de peso (tres comprimidos para adultos)	—
Mefloquina ^b	15 mg/kg de peso seguido 8-12 h más tarde, por una segunda dosis de 10 mg/kg	—
Quinina	10 mg de la sal/kg cada 8 h durante siete días combinado con tetraciclina ^e (4 mg/kg qid) o doxiciclina (3 mg/kg una vez al día) o clindamicina (10 mg/kg bid) durante siete días	20 mg de la sal/kg por goteo IV en un lapso de 4 h ^f , seguidos de 10 mg/kg en goteo durante 2 a 8 h cada 8 h
Gluconato de quinidina	—	10 mg de producto base/kg en goteo a velocidad constante, en un lapso de 1 a 2 h, seguido de 0.02 mg/kg/min, con vigilancia ECG ^g
Artesunato	En combinación con 25 mg de mefloquina/kg de peso, 12 mg/kg en dosis fraccionadas en un lapso de tres a cinco días (p. ej., 4 mg/kg durante tres días o 4 mg/kg seguidos de 2 mg/kg/día durante cuatro días); si se usa solo o en combinación con clindamicina o doxicilina, administrar durante siete días (por lo común 4 mg/kg inicialmente, seguidos de 2 mg/kg/día)	2.4 mg/kg por vía IV o IM inmediatamente, seguidos de 1.2 mg/kg a las 12 y 24 h, para seguir con administración diaria o 2.4 mg/kg una vez al día

(continúa)

Cuadro 115-1 (Continuación)**Dosis terapéuticas recomendadas de antipalúdicos**

Fármaco	Paludismo no complicado (vía oral)	Paludismo grave ^a (vía parenteral)
Artemeter	Régimen igual al que se sigue con el artesunato	3.2 mg/kg por vía IM, inmediatamente, seguido de 1.6 mg/kg/día
Atovacuona con proguanil (Malarone)	En adultos que pesan más de 40 kg, cada dosis comprende cuatro comprimidos (cada comprimido contiene 250 mg de atovacuona y 100 mg de proguanil) ingeridos una vez al día durante tres días con los alimentos	—
Artemeter con lumefantrina	En adultos que pesan 35 kg o más; cada dosis comprende cuatro comprimidos (cada comprimido contiene 20 mg de artemeter y 120 mg de lumefantrina) a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 h, ingeridos después de los alimentos	—

^a Tan pronto el paciente puede ingerir comprimidos se sustituye la terapia parenteral por el tratamiento oral.

^b Los fármacos mencionados deben combinarse con artesunato o artemetero cuando se utilizan para tratar el paludismo por *P. falciparum*. En casos en que haya susceptibilidad absoluta a los dos fármacos se pueden combinar cloroquina o amodiaquina con sulfadoxina y pirimetamina.

^c En la actualidad está muy difundido el *P. falciparum* resistente a cloroquina, razón por la cual no debe utilizarse dicho régimen, salvo que se confirme que en el área existe sensibilidad absoluta a ella.

^d En Oceanía y el sudeste asiático la dosis debe ser de 0.33 a 0. 5 mg del producto base/kg de peso. Dicho régimen no debe usarse en pacientes con variantes graves de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

^e No se administrarán tetraciclina ni doxiciclina a las embarazadas ni a niños menores de ocho años.

^f Como otra posibilidad, después de administrar en goteo intravenoso 7 mg de sal/kg de peso en un lapso de 30 min, se administrarán 10 mg de la sal/kg en un plazo de 4 horas.

^g Algunas autoridades recomiendan usar una dosis menor de quinidina intravenosa: 6.2 mg de producto base/kg en un lapso de 1 a 2 h, seguidos de 0.0125 mg/kg/minuto.

Nota: En el paludismo grave se utilizarán quinina o quinidina si hay alguna duda en cuanto a la sensibilidad de la cepa infectante a la cloroquina.

Abreviaturas: bid, dos veces al día; tid, tres veces al día; qid, cuatro veces al día; IM, intramuscular; SC, subcutánea; IV, intravenosa; ECG, electrocardiograma.

- Los pacientes con paludismo grave por *falciparum* deben ser objeto de atención y monitorización de enfermería intensivas. No se han de emplear medicamentos auxiliares, incluidos los glucocorticoides o la heparina. Se puede considerar la exanguinotransfusión en pacientes gravemente enfermos; todavía no existe consenso respecto a sus indicaciones, aunque la mayoría de los expertos están de acuerdo en que los pacientes con niveles de parasitemia >15 % deben recibir este tratamiento. En los pacientes inconscientes se harán determinaciones de glucemia cada 4-6 h. Los pacientes con niveles de glucosa <2.2 mmol/L (< 40 mg/dL) deben recibir dextrosa IV.
- Se deben medir los recuentos de parásitos y los hematócritos cada 6-12 horas.
- Es necesario vigilar la existencia de vómitos 1 h después del tratamiento del paludismo, y si se produce vómito se repetirá la dosis.

- La primaquina erradica las formas hepáticas persistentes y evita la recidiva en la infección por *P. vivax* o *P. ovale*. Antes del tratamiento es necesario descartar un déficit de G6PD.

PREVENCIÓN Medidas de protección personal Las medidas que pueden proteger contra la infección comprenden evitar la exposición a los mosquitos en las horas de máxima actividad de picadura (al atardecer y al amanecer) y emplear repelentes de insectos que contengan DEET, ropa adecuada y mosquiteras impregnadas en insecticidas.

Quimioprofilaxis Véase cuadro 115-2.

- Las embarazadas tienen unas opciones limitadas de quimioprofilaxis.
- La profilaxis debe empezar 1 semana antes de iniciar el viaje y mantenerse 4 semanas después de abandonar la zona endémica. Cuando se emplea la profilaxis de atovacuona-proguanil o con primaquina, se puede suspender una semana después de abandonar la zona endémica.
- La mefloquina es la sustancia de elección en buena parte de los trópicos pero se asocia a reacciones neuropsiquiátricas reversibles agudas.
- Los CDC ofrecen información sobre viajes y paludismo las 24 horas en el 888-232-3228.

BABESIOSIS

ETIOLOGÍA

- Estados Unidos: *Babesia microti*.
- Europa: *B. divergens*.

EPIDEMIOLOGÍA En Estados Unidos, las infecciones son más frecuentes a lo largo de la costa nordeste. Las garrapatas de cuerpo duro (*Ixodes scapularis* o *I. ricinus*) transmiten el parásito.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- El período de incubación suele ser de 1-4 semanas. Los huésped es inmunoendeprimidos (p. ej., infectados por VIH, esplenectomizados o ancianos) sufren la forma más grave de la enfermedad.
- Aparecen gradualmente fiebres, escalofríos, mialgias, fatiga, hepatosplenomegalia leve y anemia. El nivel de parasitemia puede oscilar entre 1 y 50 %.
- *B. divergens* causa una enfermedad severa —a menudo mortal— en esplenectomizados. La enfermedad se caracteriza por fiebres elevadas anemia hemolítica, ictericia y fracaso renal.

DIAGNÓSTICO Los frotis de sangre con gota fina y gruesa teñidos con Giemsa identifican los parásitos intraeritrocitarios. Los parásitos de *B. microti* tienen un aspecto de pequeños anillos semejantes a *P. falciparum* pero sin pigmento; no se forman esquizontes ni gametocitos. Se pueden ver «tradas» —4 parásitos hijos unidos por filamentos de citoplasma—. Es posible diagnosticar la infección por *B. microti* utilizando un test de anticuerpo inmunofluorescente indirecta. El título de anticuerpo se eleva 2-4 semanas después del comienzo de la enfermedad.



TRATAMIENTO

- Atovacuona (750 mg dos veces al día PO) más azitromicina (600mg/día PO) o quinina (650 mg 3 veces al día PO) más clindamicina (1200 mg IV 2 veces al día o 600 mg PO 3 veces al día) durante 7-10 días.

- Las infecciones graves, sobre todo las causadas por *B. divergens*, se deben tratar con una pauta que incluya quinina, clindamicina y afoxacuona a las dosis mencionadas anteriormente.
- En pacientes con enfermedad grave pueden resultar beneficiosas las exanguinotransfusiones.

LEISHMANIOSIS

ETIOLOGÍA *Leishmania* spp. son protozoos intracelulares obligados endémicos de los trópicos, regiones subtropicales y el sur de Europa. Los microorganismos del complejo *L. donovani* suelen causar leishmaniosis visceral; *L. tropica*, *L. major* y *L. aethiopica* causan la leishmaniosis cutánea del Viejo Mundo; y el complejo de *L. mexicana* causa la leishmaniosis cutánea del Nuevo Mundo o americana. Los roedores y cánidos son reservorios comunes, mientras que los seres humanos son huéspedes incidentales. La leishmaniosis es típicamente una zoonosis transmitida por vector causada por la picadura del flebótomo hembra. El promastigote flagelado del parásito se introduce en el huésped mamífero y se transforma en el amastigote no flagelado en el interior de los macrófagos. La defensa del huésped depende de una respuesta de células T, de la producción de interferón- γ y de la activación de los macrófagos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Leishmaniosis visceral

- Alrededor del 90 % de los casos ocurren en Bangladesh, India, Nepal, Sudán y Brasil.
- El período de incubación puede oscilar entre semanas y meses o incluso años. El espectro de la enfermedad abarca desde una evolución subclínica (la más común) hasta un cuadro agudo, subagudo o crónico. La malnutrición aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad clínicamente manifiesta.
- Kala-azar: el cuadro clásico del paciente caquéctico, febril, con esplenomegalia masiva, hepatomegalia, linfadenopatía y una enfermedad que pone en peligro la vida.
- Los hallazgos analíticos anormales comprenden pancitopenia (con anemia que puede ser debida a infiltración de la médula ósea, hiperesplenismo, hemólisis autoinmune y hemorragia), hipergammaglobulinemia e hipoalbuminemia.
- La coinfección con VIH provoca con frecuencia infecciones graves, diseminadas.

• *Diagnóstico:* identificación de los amastigotes en portaobjetos teñidos (p. ej., con Giemsa) o por cultivo de aspirados tisulares del bazo, hígado, médula ósea o ganglio linfático. La aspiración del bazo supone un riesgo de hemorragia.

• *Tratamiento:* los agentes de primera línea fuera de la India son los compuestos de antimonio pentavalente (Sb^V) estibogluconato sódico y antimonato de meglumina (20 mg/kg por día IV o IM durante 28 días); en la India se recomienda anfotericina B (desoxicolato o formulación lipídica) (dosis total, 15-20 mg/kg). El agente por vía oral miltefosina (50 o 100 mg diarios durante 28 días) resultó muy eficaz en ensayos clínicos de fase 3 realizados en la India, pero no está disponible en Estados Unidos. El tratamiento con Sb^V se asocia a toxicidad importante pero reversible (mialgia, artralgia, astenia, elevación de las pruebas de función hepática, pancreatitis química) cuya incidencia aumenta a medida que prosigue el tratamiento. La anfotericina B y la pentamidina son alternativas con mayor probabilidad de causar toxicidad grave o irreversible.

Leishmaniosis cutánea

- Más del 90 % de los casos aparecen en Afganistán, Oriente Medio, Brasil y Perú.
- Despues de un período de incubación de semanas o meses, se desarrolla una pápula en el lugar de la picadura del flebótomo que progresó primero a una

Cuadro 115-2**Profilaxis y autoterapia del paludismo**

Fármaco	Empleo	Dosis del adulto	Dosis para niños
Profilaxis Mefloquina	Se utiliza en áreas en que ha habido notificaciones de casos de paludismo resistente a cloroquina	228 mg del producto base (250 mg de la sal) por vía oral, una vez/semana ^a	<15 kg: 4.6 mg del producto base/kg (5 mg de la sal/kg) 15-19 kg: 1/4 de comprimidos/semana 20-30 kg: 1/2 comprimido/semana 31-45 kg: 3/4 de comprimido/semana >45 kg: 1 tableta/semana
Doxiciclina ^b Atovacuona-proguanil (Malarone) ^c	Se utiliza como alternativa en vez de mefloquina o atovacuona-proguanil Se utiliza como alternativa en vez de mefloquina o doxiciclina	100 mg por vía oral, una vez/día 250/100 mg por vía oral una vez/día	Mayores de 8 años: 2 mg/kg al día por vía oral; dosis máxima, 100 mg/día 11-20 kg: 62.5 mg/25 mg 21-30 kg: 125 mg/50 mg 31-40 kg: 187.5 mg/75 mg >40 kg: 250 mg/100 mg
Cloroquina	Se usa en áreas en que <i>no</i> se han notificado casos de paludismo resistente a cloroquina	300 mg del producto base (500 mg de la sal) por vía oral, una vez/semana	5 mg del producto base/kg (8.3 mg de la sal/kg) por vía oral, una vez/semana; dosis máxima, 300 mg del producto base
Proguanil (no se distribuye en EE.UU.)	Se usa simultáneamente con cloroquina como alternativa de mefloquina o doxiciclina	200 mg por vía oral, una vez/día en combinación con cloroquina semanalmente	<2 años: 50 mg/día 2-6 años: 100 mg/día 7-10 años: 150 mg/día >10 años: 200 mg/día

Primaquina ^c	Se utiliza en viajeros solamente después de que se practican pruebas para corroborar que no tienen deficiencia de G6PD; prevención después de exposición en casos de paludismo recidivante o profilaxis	Después de exposición: 15 mg de producto base (26.3 mg de la sal) por vía oral, una vez/día durante 14 días Profilaxis: 30 mg de la base, diariamente	0.3 mg del producto base/kg (0.5 mg de la sal/kg) por vía oral, una vez/día durante 14 días
Autoterapia Atovacuona-proguanil (Malarone) ^d	En áreas de paludismo resistente a cloroquina, si la persona está tomando metfloquina o doxiciclina y viaja a zonas muy remotas, será necesario que lleve Malarone	4 comprimidos (1000 mg de atovacuona y 400 mg de proguanil) por vía oral, en una sola dosis diaria, 3 días consecutivos	11-20 kg: 1 comprimido para adultos 21-30 kg: 2 comprimidos para adultos 31-40 kg: 3 comprimidos para adultos >40 kg: 4 comprimidos para adultos
Sulfadoxina/ pirimetamina ^e	Se utiliza como alternativa en vez de atovacuona-proguanil para autoterapia	3 comprimidos (75 mg de pirimetamina y 1500 mg de sulfadoxina) por vía oral, en una sola dosis	5-10 kg: 1/2 comprimido 11-20 kg: 1 comprimido 21-30 kg: 1 1/2 comprimidos 31-45 kg: 2 comprimidos >45 kg: 3 comprimidos

^a Los comprimidos fabricados fuera de Estados Unidos contienen 250 mg del producto base.

^b No se usa en embarazadas ni en niños menores de ocho años.

^c La primaquina y la atovacuona-proguanil han sido fármacos seguros y efectivos en la quimioprofilaxis antipalúdica en áreas con paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina, pero se necesitan más datos al respecto, particularmente en niños. Los fármacos comentados no deben utilizarse en embarazadas.

^d No se usa en pacientes que reciben profilaxis a base de atovacuona-proguanil.

^e El régimen se utiliza solamente para tratamiento (*no* para profilaxis) en áreas en que existe sensibilidad sabida del plasmodio.

lesión nodular y después ulcerativa, con una depresión central y un borde indurado elevado. Las lesiones persisten en forma de nódulos o plaques y causan morbilidad importante. *L. aethiopica* o *L. mexicana* causa lesiones cutáneas crónicas, diseminadas, no ulceradas. La leishmaniosis recidivante, debida a *L. tropica*, se manifiesta como una lesión solitaria en la mejilla que se expande lentamente con curación central.

- Puede haber adenopatía regional, lesiones primarias múltiples y lesiones satélites, dolor, prurito y sobreinfección bacteriana.

• *Diagnóstico:* se realiza por identificación microscópica de amastigotes en cortes histológicos, con una extensión fina de raspados cutáneo s teñidos con Giemsa, o mediante improntas de piezas de biopsia. Pueden resultar útiles los cultivos o la PCR de aspirados de lesiones cutáneas y piezas de biopsia.

• *Tratamiento:* la decisión de tratar una leishmaniosis cutánea debe basarse en la especie implicada, la posibilidad de diseminación en mucosas, la probabilidad de curación espontánea, y la localización, número, tamaño, evolución y cronicidad de las lesiones. El tratamiento más eficaz es administrar Sb^V (20 mg/kg diarios durante 20 días). Los resultados de los tratamientos por vía oral han sido variados, dependiendo de la especie de parásitos.

Leishmaniosis de mucosas Esta forma rara de la enfermedad suele hacerse evidente años después de la curación de la lesión cutánea original. Los síntomas nasales persistentes, como epistaxis con eritema y edema de la mucosa, van seguidos de una destrucción ulcerativa progresiva.

PREVENCIÓN Resulta útil evitar las actividades al aire libre desde el atardecer al amanecer, cuando los flebotomos son más activos, utilizar mosquiteras de ventana y de cama, ropa protectora y repelentes de insectos. Los perros son reservorios importantes, y pueden servir los collares con insecticida.

TRIPANOSOMOSIS

Enfermedad de Chagas

ETIOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA *Trypanosoma cruzi* es la causa de la enfermedad de Chagas (conocida también como tripanosomosis americana) y se transmite entre los huéspedes mamíferos por las chinches redúvidas hematófagias. Una semana después de la invasión por el parásito, aparece una lesión inflamatoria indurada en la puerta de entrada, y los gérmenes se diseminan a través de los linfáticos y la circulación, a menudo parasitando de forma especialmente intensa los músculos.

EPIDEMIOLOGÍA La enfermedad de Chagas es la enfermedad parasitaria más importante de América Latina. *T. cruzi* se encuentra fundamentalmente en los pobres de las zonas rurales de México y América Central y el Sur. Se calcula que hay 16-18 millones de personas infectadas, con 45 000 muertes anuales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

• *Enfermedad aguda:* puede aparecer una zona indurada de eritema e hinchorón (el chagoma) con linfadenopatía local. El signo de Romaña (un edema unilateral indoloro de los párpados y los tejidos perioculares) aparece cuando la puerta de entrada es la conjuntiva.

1. Se desarrollan malestar, fiebre, anorexia, erupción, linfadenopatía y hepatosplenomegalia.
2. Después de la resolución espontánea de los síntomas, los pacientes entran en una fase asintomática.

• *Enfermedad crónica:* se hace evidente años o decenios después de la infección inicial.

1. Corazón: trastornos del ritmo, miocardiopatía dilatada, tromboembolia. Puede haber bloqueo de rama derecha y otras alteraciones de la conducción.
2. Megaesófago: disfagia, odinofagia, dolor torácico y aspiración. El adelgazamiento con caquexia o la infección pulmonar pueden causar la muerte.
3. Megacolon: dolor abdominal, estreñimiento crónico. El megacolon avanzado es capaz de causar obstrucción, vólvulo, septicemia y la muerte.

DIAGNÓSTICO El examen microscópico de la sangre reciente anticoagulada o de la capa leucocitaria puede revelar microorganismos móviles. También se pueden emplear frotis de gota fina y gruesa teñidos con Giemsa. Cuando fracasan los intentos de visualizar el microorganismo, es posible realizar PCR o hemocultivo. La enfermedad de Chagas crónica se diagnostica mediante la detección de anticuerpos específicos. Los análisis varían en cuanto a su especificidad y sensibilidad; los falsos positivos suponen un problema especial. Un resultado positivo con un análisis debe confirmarse con otros dos.



TRATAMIENTO

La enfermedad de Chagas aguda se trata con nifurtimox, que disminuye la duración de los síntomas, el nivel de parasitemia y la mortalidad, pero sólo cura ~70 % de los pacientes. En la enfermedad aguda el tratamiento se debe iniciar lo antes posible. Los adultos deben recibir 8-10 mg/kg diarios repartidos en cuatro dosis durante 90-120 días. En niños y adolescentes se administran dosis más altas. Los efectos adversos comprenden dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso, y reacciones neurológicas como inquietud, desorientación, insomnio, parestesia y convulsiones. En América Latina, el fármaco de elección es el benznidazol (5 mg/kg por día durante 60 días). El benznidazol se asocia a neuropatía periférica, erupción y granulocitopenia. La enfermedad de Chagas crónica se suele tratar puesto que el tratamiento puede mitigar la patología cardíaca.

Enfermedad del sueño

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA La enfermedad del sueño (trípanosomosis africana humana) es causada por parásitos del complejo *T. brucei* y se transmite a través de las moscas tsetse. *T. b. rhodesiense* causa la forma africana oriental, y *T. b. gambiense* la africana occidental. Durante el estadio I de la infección, los parásitos se diseminan por los linfáticos y la circulación sanguínea. La invasión del SNC ocurre durante la fase II. La infección africana occidental se da fundamentalmente en poblaciones rurales y rara vez se desarrolla en turistas. La enfermedad africana oriental tiene reservorios en antílopes y ganado bovino; los turistas pueden infectarse cuando visitan zonas en las que están presentes animales de caza infectados y vectores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS En ocasiones aparece un chancre doloroso en el lugar de inoculación. El estadio I se caracteriza por ataques de fiebre elevada que alternan con períodos afebriles y por linfadenopatía con ganglios independientes, elásticos, indoloros a la palpación. Es clásico el *signo de Winterbottom* —aumento del tamaño de los ganglios del triángulo cervical posterior—. Son frecuentes el prurito y las erupciones maculopapulares. Pueden desarrollarse malestar,cefalea, artralgias hepatoesplenomegalia y otras manifestaciones inespecíficas. En el estadio II los pacientes desarrollan una indiferencia progresiva y somnolencia diurna, un estado que a veces alterna con inquietud e insomnio. Los signos extrapiramidales pueden comprender movimientos coreiformes, temblores y fasciculaciones; es frecuente la ataxia. La afectación neurológica progresiva puede terminar en el coma y la muerte. La enfermedad africa-

na oriental es un cuadro más agudo que, si no se trata, generalmente causa la muerte en semanas o meses.

DIAGNÓSTICO Se puede detectar el parásito estudiando el líquido del chancre, extensiones de sangre de gota fina o gruesa, aspirados de los ganglios linfáticos, muestras de biopsia de médula ósea o muestras de LCR. Siempre que se considera esta posibilidad diagnóstica se debe estudiar el LCR. Son frecuentes el aumento de la presión de apertura, los niveles elevados de proteínas, y el aumento del recuento de células mononucleares. Es posible visualizar los parásitos en el sedimento del LCR centrifugado.



TRATAMIENTO

El tratamiento es tóxico y debe vigilarse de cerca.

I. Enfermedad en estadio I

- A. Africana oriental y occidental: suramina (1 g los días 1, 3, 7, 14 y 21). Existe una elevada incidencia de efectos adversos graves. Puede haber fiebre, fotofobia, prurito, artralgias, erupciones cutáneas y lesión renal. Las reacciones graves pueden ser mortales.
- B. Alternativas.
 1. Africana oriental: pentamidina (4 mg/kg durante 10 días).
 2. Africana occidental: eflornitina (400 mg/kg por día fraccionados en 4 dosis durante 2 semanas).

II. Enfermedad en estadio II

- A. Africana oriental: melarsoprol (2-3.6 mg/kg diarios fraccionados en 3 dosis durante tres días; una semana más tarde, 3.6 mg/kg por día fraccionados en 3 dosis durante 3 días; repetir el último ciclo 10- 21 días más tarde). Aparece encefalopatía reactiva hasta en el 18% de los pacientes.
- B. Africana occidental: eflornitina (400 mg/kg por día fraccionados en 4 dosis durante 2 semanas).

TOXOPLASMOSIS

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA La causa de la toxoplasmosis es el parásito intracelular *Toxoplasma gondii*. En los Estados Unidos y en la mayor parte de los países europeos, el índice de seroconversión aumenta con la edad y la exposición. Los huéspedes definitivos son los gatos y sus presas. La transmisión tiene lugar cuando los seres humanos ingieren ovoquistes del suelo contaminado o quistes tisulares en la carne insuficientemente cocinada. Aproximadamente un tercio de las mujeres que sufren infección aguda por *T. gondii* durante el embarazo transmiten el parásito al feto. Puede ocurrir infección congénita si la madre se infecta <6 meses antes de la concepción y se hace cada vez más probable a largo de todo el embarazo, con una probabilidad del 65% si la madre resulta infectada en el tercer trimestre.

PATOGENIA Tanto la inmunidad humoral como celular son importantes, pero habitualmente la infección persiste. Esta infección de por vida suele permanecer en estado subclínico. Los huéspedes comprometidos no controlan la infección; se producen destrucción focal progresiva y fallo de órganos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- En los huéspedes inmunocompetentes la enfermedad suele ser asintomática y autolimitada y no requiere tratamiento; el 80-90 % de los casos pasa inadvertido. El hallazgo más frecuente es la linfadenopatía cervical; los ganglios no son dolorosos a la palpación y no confluyen. Puede haber linfadenopatía generalizada. En el 20-40 % de los pacientes con linfadenopatía se documentan fiebre, cefalea, malestar y astenia.

• Los inmunodeprimidos, incluidos los pacientes con SIDA y los que reciben tratamiento inmunosupresor por trastornos linfoproliferativos, corren el máximo riesgo. La mayoría de los casos de enfermedad clínicamente manifiesta se deben a infección latente reactivada.

1. SNC: principal lugar de afectación. Los hallazgos comprenden encefalopatía, meningoencefalitis y lesiones ocupantes de espacio. Los pacientes pueden mostrar alteraciones del estado mental, fiebre, crisis epilépticas, cefaleas y afasia. Los lugares más frecuentemente afectados son el tronco encefálico, los ganglios basales, la hipófisis y la unión corticomedular.
2. Neumonía: la disnea, fiebre y la tos no productiva pueden progresar a insuficiencia respiratoria. La neumonía por *Toxoplasma* es confundida con frecuencia con la neumonía por *Pneumocystis*.
3. Otras localizaciones: tracto gastrointestinal, páncreas, ojos, corazón, hígado.

• Cada año se producen 400-4000 casos de infección congénita en los Estados Unidos. La enfermedad grave, que se manifiesta por hidrocefalia, microcefalia, retraso mental y coriorretinitis, es más frecuente cuanto más precoz es el contagio de la infección.

• Infección ocular: se calcula que *T. gondii* causa ~35 % de todos los casos de coriorretinitis de Estados Unidos y Europa. La mayoría de los casos se asocian a infección congénita. Las manifestaciones de la infección son visión borrosa, escotoma, fotofobia y dolor ocular; puede producirse afectación macular con pérdida de visión central. A la exploración, se observan manchas amarillas-blancas semejantes al algodón con bordes borrosos de hiperemia. Las lesiones más antiguas tienen aspecto de placas blancas de bordes bien delimitados con manchas negras.

DIAGNÓSTICO

• La toxoplasmosis aguda se puede diagnosticar demostrando los tiquizoides en el tejido o documentando la presencia simultánea de anticuerpos IgM e IgG séricos contra *T. gondii*.

• En los pacientes con SIDA se realiza un diagnóstico de presunción de la infección basándose en la presentación clínica y en una prueba positiva de anticuerpos IgG contra *T. gondii*. En estos pacientes la CT o la MRI cerebral revelan lesiones que con frecuencia son múltiples y captan contraste. Una lesión única puede terminar por ser un linfoma del SNC en lugar de una toxoplasmosis.

• La toxoplasmosis congénita se diagnostica por PCR del líquido amniótico (para detectar el gen B1 del parásito) y mediante la detección de anticuerpos IgG o un título positivo de IgM después de la primera semana de vida; la determinación de anticuerpo IgG se debe repetir cada 2 meses.

• La toxoplasmosis ocular se diagnostica por el hallazgo de lesiones típicas en la exploración oftalmológica y con la demostración de un título positivo de IgG.



TRATAMIENTO

• Infección congénita: pirimetamina diaria (0.5-1 mg/kg) y sulfadiazina (100 mg/kg) durante un año. Si la infección se diagnostica y trata precozmente, hasta el 70 % de los niños tendrán hallazgos normales en las evaluaciones de seguimiento.

• Enfermedad ocular: pirimetamina y sulfadiazina o clindamicina durante un mes.

• Pacientes inmunodeprimidos: pirimetamina (dosis de carga de 200 mg PO seguida de 50-75 mg/día) más sulfadiazina (4-6 g/día PO fraccionados en

cuatro dosis) más leucovorín (10-15 mg/día). Una alternativa es la pirimetamina (75 mg/día) más clindamicina (450 mg 3 veces al día). Con frecuencia se emplean glucocorticoides para tratar el edema intracerebral. Transcurridas 4-6 semanas (o después de la mejoría radiográfica), se puede pasar al paciente a un tratamiento supresor crónico (profilaxis secundaria) con pirimetamina (25-50 mg/día) más sulfadiazina (2-4 g/día), pirimetamina (75 mg/día) más clindamicina (450 mg 3 veces al día), o pirimetamina sola (50-75 mg/día).

PREVENCIÓN Medidas de protección personal La infección por *Toxoplasma* se puede prevenir evitando carnes insuficientemente cocinadas y los materiales contaminados por ovoquistes (p. ej., cajas de desperdicios de gatos).

Quimioprofilaxis El riesgo de enfermedad es muy elevado en pacientes con SIDA seropositivos para *T. gondii* con un recuento de linfocitos CD4+ <100/ μ L. Estos pacientes deben recibir trimetoprim-sulfametoazol (uncomprimido forte diario) como profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis* y la toxoplasmosis. La profilaxis primaria o secundaria se puede suspender si, una vez instaurado tratamiento antirretrovírico, el recuento de linfocitos T CD4+ aumenta a > 200/ μ L y permanece por encima de ese valor durante 3 meses.

Para más detalles, véase Davis CE: Diagnóstico de laboratorio de las parasitosis, cap. 192; Moore TA: Agentes para tratar parasitosis e infecciones por *Pneumocystis*, cap. 193; White NJ, Breman JG: Paludismo y babesiosis: enfermedades producidas por parásitos eritrocitarios, cap. 195; Herwaldt BL: Leishmaniosis, cap. 196; Kirchhoff LV: Tripanosomosis, cap. 197; y Kasper LH, Infección por *Toxoplasma*, cap. 198, en Harrison PMI 16.^a

116

INFECCIONES POR HELMINTOS

NEMATODOS

Los nematodos, o gusanos redondos, de importancia médica, se pueden clasificar de modo amplio como parásitos tisulares o intestinales.

Infecciones por nematodos tisulares

TRIQUINOSIS Etiología *T. spiralis* y otras seis especies de *Trichinella* causan infecciones en seres humanos.

Ciclo vital y epidemiología La infección se produce cuando los seres humanos ingieren carne (en general de cerdo), que contiene quistes con larvas de *Trichinella*. Durante la primera semana de infección, las larvas invaden la mucosa del intestino delgado; en el transcurso de la segunda y tercera semanas, maduran a gusanos adultos, los cuales liberan nuevas larvas que migran al músculo estriado a través de la circulación y se enquistan.

Manifestaciones clínicas Las infecciones leves (<10 larvas por gramo de músculo) son asintomáticas. Una carga de >50 larvas por gramo puede causar enfermedad mortal.

- Primera semana: diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas y/o vómitos.
- Segunda semana: reacciones de hipersensibilidad con fiebre e h ipereosinofilia; edema periorbitario y facial; hemorragias en las conjuntivas, retina y lechos ungueales; erupción maculopapular; cefalea; tos; disnea; disfagia. Los casos de muerte suelen ser debidos a miocarditis con arritmias o insuficiencia cardíaca congestiva, y menos a menudo son causados por neumonitis o encefalitis.
- Semanas 2-3: miositis, mialgias, edema muscular, debilidad (sobre todo en los músculos oculares extrínsecos, bíceps, cuello, lumbares y diafragma). Los síntomas alcanzan un máximo a las tres semanas; la convalecencia es prolongada.

Diagnóstico

- Eosinofilia en >90 % de los pacientes, alcanzando un máximo >50 % a las 2-4 semanas.
- Niveles elevados de IgE y enzimas musculares; aumento de los títulos de anticuerpo específico a la tercera semana.
- El diagnóstico definitivo se realiza mediante la detección de larvas en la biopsia de al menos 1 g de tejido muscular. Los mayores rendimientos se obtienen cerca de las inserciones tendinosas.



TRATAMIENTO

Los fármacos son ineficaces contra las larvas musculares, pero el mebendazol y el albendazol pueden ser activos contra los parásitos en fase intestinal. Los glucocorticoides (1 mg/kg diarios durante 5 días) pueden disminuir la miositis y miocarditis graves.

Prevención Cociendo la carne de cerdo hasta que deja de estar rosa o congelándola a -15 °C durante tres semanas las larvas mueren y se previene la infección.

LARVA MIGRATORIA VISCERAL Y OCULAR *Etiología* La mayoría de los casos de larva migratoria son causados por *Toxocara canis*.

Ciclo vital y epidemiología Se produce la infección cuando los seres humanos —más frecuentemente niños en edad preescolar— ingieren tierra contaminada por heces de cachorros que contienen huevos infecciosos de *T. canis*. Las larvas penetran en la mucosa intestinal y se diseminan por vía hematogena a una amplia variedad de órganos (hígado, pulmones, SNC), provocando intensas respuestas granulomatosas eosinófilas.

Manifestaciones clínicas Las parasitaciones intensas pueden causar fiebre, malestar, anorexia, adelgazamiento, tos, sibilancias, erupciones y hepatosplenomegalia. En niños mayores y adultos jóvenes se suele desarrollar enfermedad ocular capaz de causar una masa eosinófila semejante a un retinoblastoma, endoftalmitis, uveítis o coriorretinitis.

Diagnóstico

- No se encuentran huevos en las heces puesto que las larvas no se desarrollan a gusanos adultos.
- Pueden ser evidentes la eosinofilia sanguínea de hasta el 90 %, leucocitosis e hipergammaglobulinemia.
- La detección de anticuerpos contra *Toxocara* mediante ELISA puede confirmar el diagnóstico.

Rx TRATAMIENTO

Los glucocorticoides pueden disminuir las complicaciones inflamatorias. Sólo requiere tratamiento la infección ocular: albendazol (800 mg 2 veces al día en adultos y 400 mg 2 veces al día en los niños) durante 5-20 días junto con glucocorticoides.

LARVA MIGRATORIA CUTÁNEA Esta enfermedad es causada por larvas de anquilostomas de animales, en general el anquilostoma del perro y el gato: *Ancylostoma braziliense*. Las larvas presentes en el suelo contaminado atraviesan la piel humana; se forman lesiones eritematosas siguiendo los trayectos de su migración y avanzan varios centímetros diarios. El prurito es intenso. Pueden formarse vesículas o ampollas. Los síntomas de esta parasitosis autolimitada se pueden aliviar con ivermectina (una dosis única de 200 µg/kg) o albendazol (200 mg 2 veces al día durante 3 días).

Infecciones por nematodos intestinales

Los nematodos intestinales infectan a más de mil millones de personas en todo el mundo en regiones con saneamiento deficiente, sobre todo en países en vías de desarrollo en los trópicos o regiones subtropicales. Estos parásitos contribuyen a la malnutrición y a la disminución de la capacidad de trabajo.

ASCARIOSIS Etiología La causa de la ascariosis es *Ascaris lumbricoides*, el nematodo intestinal de mayor tamaño, que llega a alcanzar 40 cm. Este parásito se transmite por el suelo contaminado por heces.

Ciclo vital Los huevos deglutiados hacen eclosión en el intestino, invaden la mucosa, migran a los pulmones, se abren camino al interior de los alvéolos, ascienden por el árbol bronquial, son deglutiados, llegan al intestino delgado, maduran, y producen hasta 240 000 huevos por día que son eliminados por las heces.

Manifestaciones clínicas La mayoría de las infecciones tienen una baja carga de gusanos y son asintomáticas. Durante la migración pulmonar del parásito, los pacientes pueden desarrollar tos y una molestia retroesternal, en ocasiones con disnea o esputo hemoptoico, fiebre y eosinofilia. Puedeser evidente una neumonitis eosinófila (síndrome de Loeffler). Las parasitaciones intensas causan ocasionalmente dolor, obstrucción de intestino delgado, perforación, volvulo, obstrucción y cólico biliar o pancreatitis.

Datos de laboratorio Se pueden encontrar huevos de *Ascaris* (65 por 45 µm) en muestras de heces. Los gusanos adultos pueden ser eliminados por las heces o por la boca o la nariz. Durante la fase de migración transpulmonar es posible encontrar larvas en el esputo o en los aspirados de jugo gástrico.

Rx TRATAMIENTO

Una dosis única de albendazol (400 mg) o mebendazol (500 mg) resulta eficaz. En el embarazo es seguro el fármaco de pirantel (dosis única de 11 mg/kg, hasta un máximo de 1 g).

ANQUILOSTOMA Etiología La cuarta parte de la población mundial está infectada por una de las dos especies de anquilostomas: *Ancylostoma duodenale* o *Necator americanus*.

Ciclo vital Las larvas infecciosas atraviesan la piel, alcanzan los pulmones a través de la circulación, invaden los alvéolos, ascienden por las vías aéreas,

son deglutidas, llegan al intestino delgado, maduran a gusanos adultos, se anclan a la mucosa, y chupan sangre y líquido intersticial.

Manifestaciones clínicas La mayoría de las infecciones son asintomáticas. La infección crónica causa feropenia y, en personas en situación nutricional límite, anemia progresiva e hipoproteinemia, debilidad, disnea y despigmentación de la piel.

Datos de laboratorio Se pueden encontrar en las heces los huevos de anquilostoma (40 por 60 μm). Para el diagnóstico de infecciones leves puede ser necesario concentrar las heces.



TRATAMIENTO

Resultan eficaces el albendazol (400 mg una sola vez), mebendazol (500 mg una sola vez) o el pamoato de pirantel (11 mg/kg diarios durante 3 días). En función de la necesidad se administra soporte de nutrición, reposición de hierro y desparasitación.

ESTRONGILOSIDOSIS Etiología y epidemiología A diferencia de otros helmintos, *Strongyloides stercoralis* es capaz de reproducirse en el huésped humano, permitiendo ciclos repetidos de autoinfección a partir de larvas de producción endógena. La autoinfección es más frecuente en inmunodeprimidos, incluidas las personas tratadas con glucocorticoides. En estos pacientes puede producirse hiperinfección y diseminación generalizada de las larvas. No obstante, la enfermedad grave por *Strongyloides* es infrecuente en pacientes infectados por VIH.

Ciclo vital Se produce la infección cuando las larvas filariformes presentes en el suelo contaminado con heces atraviesan la piel o las mucosas. Las larvas viajan por la circulación a los pulmones, se abren paso a los espacios alveolares, ascienden por el árbol bronquial, son deglutidas y llegan al intestino delgado, madurando a gusanos adultos y atravesando la mucosa en el intestino delgado proximal; los huevos hacen eclosión en la mucosa intestinal. Las larvas rabditiformes son capaces de pasar al suelo con las heces o pueden evolucionar a larvas filariformes que pueden atravesar la pared del colon por la piel perianal y entrar en la circulación para establecer una autoinfección activa.

Manifestaciones clínicas La enfermedad no complicada se acompaña de manifestaciones cutáneas y/o abdominales leves como urticaria, larva currens (una erupción serpiginosa, pruriginosa, eritematosa patognomónica a lo largo del trayecto de migración de la larva que puede avanzar hasta 0 cm/h), dolor abdominal, náuseas, diarrea, hemorragia y adelgazamiento. Pueden desarrollarse colitis, enteritis o malabsorción. La enfermedad diseminada afecta a los tejidos extraintestinales, incluido el SNC, peritoneo, hígado y riñones. Cuando los componentes de la flora intestinal penetran en la circulación a través de las barreras mucosas rotas es posible la bacteriemia. La enfermedad se puede complicar con sepsis por gramnegativos, neumonía o meningitis.

Diagnóstico Es frecuente la eosinofilia, y sus niveles fluctúan con el paso del tiempo. Rara vez se encuentran huevos en las heces, puesto que hacen eclosión en el colon. Un único examen de las heces detecta las larvas rabditiformes (200-250 μm de longitud) aproximadamente en un tercio de las infecciones no complicadas. Cuando los exámenes de las heces son negativos, se pueden tomar muestras del contenido duodenoyeyunal. Es posible detectar anticuerpos con ELISA: en la infección diseminada, se pueden hallar larvas filariformes (550 μm de longitud) en las heces o en lugares de migración de las larvas.

Rx TRATAMIENTO

La ivermectina (200 µg/kg diarios durante 1 ó 2 días) resulta más eficaz que el albendazol (400 mg diarios durante 3 días, repitiendo a las 2 semanas) y se tolera mejor que el tiabendazol (25 mg/kg 2 veces al día durante 2 días). La enfermedad diseminada deberá tratarse durante 5-7 días.

ENTEROBIOSIS Etiología La enterobiosis (oxiuros) es causada por *Enterobius vermicularis*.

Ciclo vital Los gusanos adultos habitan en la luz intestinal y migran por la noche a la región perianal, liberando huevos inmaduros que se vuelven infecciosos en unas horas. Se produce autoinfección por el rascado perianal y el transporte a la boca de los huevos infecciosos. Existe transmisión de persona a persona. Los oxiuros son frecuentes en niños en edad escolar y en sus contactos domésticos así como en poblaciones ingresadas en centros.

Manifestaciones clínicas El síntoma cardinal es el prurito perianal que a menudo empeora por la noche.

Diagnóstico Los huevos se detectan en la región perianal aplicando cinta adhesiva de acetato de celulosa por la mañana; miden 55 por 25 µm y son aplastados en un lado.

Rx TRATAMIENTO

Se administra una dosis de mebendazol (100 mg), albendazol (400mg), o pa-moato de pirantel (11 mg/kg, máximo 1g), repitiendo el mismo tratamiento al cabo de 10-14 días. También debe tratarse a los contactos domésticos.

Infecciones por filarias y nematodos emparentados

Las filarias son gusanos nematodos que habitan en el tejido subcutáneo y los linfáticos. En todo el mundo hay más de 170 millones de personas infectadas. La infección sólo se establece con exposición repetida y prolongada a larvas infecciosas. El cuadro tiende a ser más intenso y agudo en personas expuestas por primera vez que en nativos de zonas endémicas.

Ciclo vital Los insectos transmiten las larvas infecciosas a los seres humanos. Los gusanos adultos residen en los linfáticos o los tejidos subcutáneos; su descendencia son microfilarias (200-250 µm de longitud, 5-7 µm de anchura) que circulan por la sangre o emigran por la piel. Las formas *subperiódicas* son las que están presentes en sangre periférica en todo momento y alcanzan un máximo por la tarde. Las formas *periódicas nocturnas* son escasas en sangre periférica durante el día y aumentan por la noche. Los gusanos adultos viven años; las microfilarias 3-36 meses. Se ha encontrado un endosimbionte de *Wolbachia*, semejante a una rickettsia, en todas las fases de las cuatro especies principales de filarias patógenas para el ser humano, y puede que en el futuro se revele como una diana de la quimioterapia contra las filarias.

FILARIOISIS LINFÁTICA *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* o *B. timori* pueden residir en los vasos o ganglios linfáticos. *W. bancrofti* es la más frecuente y normalmente es de periodicidad nocturna.

Anatomía patológica Los gusanos adultos causan lesión inflamatoria de los linfáticos.

Manifestaciones clínicas Las principales presentaciones son microfilaremia asintomática, hidrocele, adenolinfangitis (ADL) aguda y enfermedad linfática crónica. La ADL se asocia a fiebre elevada, inflamación linfática y edema local transitorio. *W. bancrofti* afecta especialmente a los linfáticos genitales. La ADL puede progresar a obstrucción linfática y elefantiasis conedema sin fóvea, aumento del espesor de los tejidos subcutáneos e hiperqueratosis. Un problema es la sobreinfección.

Diagnóstico Es difícil detectar el parásito, pero se pueden encontrar microfilarias en sangre periférica, en el líquido de hidrocele, y ocasionalmente en otros líquidos corporales. Es fundamental el momento de la tomada sangre. Para detectar antígenos circulantes de *W. bancrofti* se dispone de dos análisis, y se ha desarrollado una PCR para detectar en sangre DNA tanto de *W. bancrofti* como de *B. malayi*. La ecografía de alta frecuencia del escroto o la mama femenina puede detectar gusanos adultos móviles. Los pacientes tienen eosinofilia y elevación de los niveles de IgE. La presencia de anticuerpos contra filarias apoya el diagnóstico, pero la interpretación es difícil por la reactividad cruzada con otras infecciones por helmintos.



TRATAMIENTO

La pauta estándar es dietilcarbamazina (DEC) administrada a una dosis de 6 mg/kg diarios durante 12 días, pero una dosis puede ser igual y efectiva. Una alternativa es el albendazol (400 mg 2 veces al día durante 21 días).

Prevención

- Se pueden minimizar las picaduras mediante el control de los mosquitos o el equipo de protección personal.
- La distribución masiva anual de albendazol con DEC o ivermectina para lograr el control en el ámbito comunitario disminuye la microfilaremia e interrumpe la transmisión.

ONCOCERCOSIS Etiología La oncocercosis («ceguera de los ríos») es causada por *Onchocerca volvulus*, y es la segunda causa de ceguera de origen infeccioso en todo el mundo, siendo transmitida por la picadura de un jején infectado. El jején vector se cría en ríos y corrientes que fluyen libremente y limita su vuelo a una zona de varios kilómetros alrededor estos lugares de cría.

Ciclo vital Las larvas evolucionan a gusanos adultos que se encuentran en nódulos subcutáneos (*oncocercomas*). Al cabo de meses o años, las microfilarias migran fuera de los nódulos y se concentran en la dermis. La oncocercosis afecta fundamentalmente a la piel, los ojos y los ganglios linfáticos. Las microfilarias causan inflamación y fibrosis. La neovascularización y lacicatrización corneal provocan opacidades corneales y ceguera.

Manifestaciones clínicas

- Piel: las manifestaciones más frecuentes son el prurito y la erupción.
- Oncocercomas: palpables y/o visibles, firmes e indoloros a la palpación.
- Tejido ocular: un hallazgo temprano es la conjuntivitis con fotofobia. Las complicaciones son la queratitis esclerosante, uveítis anterior, iridociclitis y glaucoma secundario.
- Linfadenopatía: especialmente en las regiones inguinal y femoral.

Diagnóstico El diagnóstico definitivo se basa en el hallazgo de un gusano adulto en un nódulo extirpado o de microfilarias en una biopsia de piel por afeitado. Son frecuentes la eosinofilia y los niveles séricos elevados de IgE. En algunos laboratorios se dispone de anticuerpos específicos y PCR para detectar DNA de oncocercos en biopsias de piel por afeitado.

Rx TRATAMIENTO

Para evitar la infección ocular se deben extirpar los nódulos de la cabeza. La clave del tratamiento es la ivermectina en una dosis única de 50 µg/kg administrada anual o semestralmente. El tratamiento con doxiciclina durante 6 semanas puede volver estériles durante largos períodos a las hembras de gusano y también puede tener como diana a *Wolbachia* endosimbionte.

TREMATODOS

Los trematodos, o gusanos planos, se pueden clasificar por los tejidos invadidos por los gusanos adultos. En el ciclo vital participan un huésped mamífero definitivo, en el cual los gusanos adultos producen los huevos, y un huésped intermedio (p. ej., caracoles), en el que se multiplican las formas larvarias. Los gusanos no se multiplican en el huésped definitivo. La infección humana tiene lugar por penetración directa a través de la piel intacta o por ingestión.

Esquistosomosis

Etiología Los esquistosomas son trematodos sanguíneos que infectan a 200-300 millones de personas en todo el mundo. Cinco especies son patógenas para el ser humano: las especies intestinales *Schistosoma mansoni* (que se encuentra en América del Sur, África y Oriente Medio) *S. japonicum* (en China, las Filipinas e Indonesia), *S. mekongi* (en el sudeste asiático) y *S. intercalatum* (encontrada en África occidental y central); y la especie urinaria *S. haematobium* (en África y Oriente Medio). La infección se inicia cuando las cercarias infecciosas —la forma del parásito liberada por los caracoles en masas de agua dulce— atraviesan la piel intacta. Cuando maduran a esquistosomas, los parásitos alcanzan la vena porta, se aparean, y después migran a las vénulas de la vejiga y los uréteres (*S. haematobium*) o el mesenterio (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. intercalatum*), donde depositan sus huevos. Algunos huevos maduros son extrusionados a la luz intestinal o urinaria, desde donde son expulsados y finalmente pueden alcanzar el agua y perpetuar el ciclo vital. La persistencia de otros huevos en los tejidos da lugar a una respuesta granulomatosa de huésped y fibrosis. Los factores que gobiernan las manifestaciones patológicas comprenden la intensidad y duración de la infección, el lugar de depósito de los huevos y las características genéticas del huésped.

Patogenia En el hígado, los granulomas causan bloqueo portal presinusoidal, alteraciones hemodinámicas (incluida la hipertensión portal) y fibrosis periportal. En la vejiga tienen lugar procesos similares.

Manifestaciones clínicas Varían según la especie, la intensidad de la infección, y factores del huésped.

- Invasión por cercarias («prurito del nadador»): 2-3 días después de la invasión por el parásito, se desarrolla una erupción maculopapular pruriginosa. Este proceso suele ser causado más frecuentemente por *S. mansoni* o *S. japonicum*, pero es más grave cuando se debe a esquistosomas aviares, que invaden la piel humana pero después mueren en el tejido subcutáneo.

- Esquistosomosis aguda (fiebre Katayama): un cuadro semejante a la enfermedad del sueño con fiebre, linfadenopatía generalizada, hepatosplenomegalia y eosinofilia en sangre periférica que puede desarrollarse durante la maduración del gusano y al comienzo del desove. Pueden detectarse anticuerpos específicos del parásito antes de encontrar huevos en las excretas.

- La esquistosomosis crónica causa manifestaciones que dependen fundamentalmente de la especie de esquistosoma.

1. Las especies intestinales provocan dolor abdominal cólico, diarrea sanguinolenta, malabsorción, hepatoesplenomegalia e hipertensión portal. Complicaciones tardías son las varices esofágicas con hemorragia, ascitis, hipoalbuminemia y trastornos de coagulación.
2. Las especies urinarias causan disuria, polaquiuria, hematuria, obstrucción con hidrouréter e hidronefrosis, fibrosis de granulomas vesiculares, y desarrollo tardío de carcinoma epidermoide de vejiga.
3. Puede haber granulomas y fibrosis de otras localizaciones (p.ej., de los pulmones y el SNC).

Diagnóstico El diagnóstico se basa en la presentación clínica, la eosinofilia sanguínea, y la determinación serológica positiva de anticuerpos contra esquistosoma. El estudio de las heces o la orina puede dar resultado positivo. También se puede diagnosticar la infección analizando muestras de tejido (biopsias rectales).



TRATAMIENTO

La esquistosomosis aguda requiere hospitalización y medidas de soporte, y también se debe considerar el tratamiento con glucocorticoides. Después de la resolución de la fase crítica aguda, el praziquantel causó la curación parasitológica en ~85 % de los casos. Las dosis recomendadas son 20 mg/kg 2 veces al día durante un día para *S. mansoni*, *S. intercalatum* y *S. haematobium*, y 20 mg/kg 3 veces al día durante un día en las infecciones por *S. japonicum* y *S. mekongi*. Las manifestaciones establecidas tardías, como la fibrosis, no mejoran con el tratamiento.

Prevención Los viajeros deben evitar el contacto con todas las masas de agua dulce.

Trematodos hepáticos (biliares)

El estudio de huevos y parásitos en heces diagnostica la infección por trematodos hepáticos.

- La clonorquiasis y opistorquiasis aparecen en el sudeste asiático. La infección se adquiere por ingestión de pescado de agua dulce crudo contaminado. La infección crónica causa colangitis, colangiohepatitis, y obstrucción biliar y se asocia al colangiocarcinoma. El tratamiento de la infección aguda se basa en la administración de praziquantel (25 mg/kg tres veces al día durante un día).

- La fascioliasis es endémica en países donde se crían ovejas; se adquiere por la ingestión de plantas acuáticas contaminadas (berros). La enfermedad aguda causa fiebre, dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia y eosinofilia. La infección crónica se asocia a obstrucción de vías biliares y cirrosis biliar. Para el tratamiento, se administra triclabendazol en una dosis única de 10 mg/kg.

Trematodos pulmonares

La infección por especies de *Paragonimus* se adquiere por ingestión de langostas y cangrejos de río contaminados. La infección aguda causa hemorragia pulmonar, necrosis con formación de quistes e infiltrados parenquimatosos eosinófilos. La presentación habitual en pacientes con infección intensa es una tos productiva, con espuma marrón o sanguinolento, asociada a eosinofilia en sangre periférica. En casos crónicos, puede predominar la bronquitis con la bronquiectasia. También puede aparecer enfermedad del SNC capaz de provocar crisis epilépticas. El diagnóstico se realiza por el examen de huevos y parásitos en el esputo o las heces. El fármaco de elección es el praziquantel (25 mg/kg 3 veces al día durante un día).

CESTODOS

Los cestodos, o tenias, se pueden clasificar en dos grupos, dependiendo de si los seres humanos son sus huéspedes definitivos o intermedios. La tenia se ancla en la mucosa intestinal a través de ventosas o ganchos localizados en el escólex. Se forman proglótides (segmentos) a partir del escólex, que constituyen la mayor parte de la tenia. Los huevos de las diferentes especies de *Taenia* son idénticos; por lo tanto, el diagnóstico a nivel de especie se basa en diferencias de morfología del escólex o las proglótides.

Teniasis saginata

Etiología y patogenia Los seres humanos son el huésped definitivo de *Taenia saginata*, la tenia del ganado vacuno, que habita en la parte superior del yeyuno. Los huevos son excretados por las heces e ingeridos por el ganado bovino u otros herbívoros; las larvas forman quistes (cisticercos) en el músculo estriado de esos animales. Cuando los seres humanos ingieren carne de vacuno cruda o insuficientemente cocida, los cisticercos maduran a gusanos adultos.

Manifestaciones clínicas Los pacientes experimentan molestias perianales, dolor abdominal ligero, náuseas, variación del apetito, debilidad y pérdida de peso.

Diagnóstico El diagnóstico se realiza por la detección de huevos o proglótides en las heces. Se pueden encontrar huevos en la región perianal. Puede desarrollarse eosinofilia y elevación de niveles de IgE.

Rx TRATAMIENTO

Se administra praziquantel en una dosis única de 10 mg/kg.

Teniosis solium y cisticercosis

Etiología y patogenia Los seres humanos son el huésped definitivo y los cerdos el huésped intermedio de *T. solium*, la tenia del cerdo. La enfermedad, que se debe a la ingestión de carne de cerdo infectada por cisticercos, es semejante a la teniasis saginata. Si los seres humanos ingieren huevos de *T. solium* (p. ej., como resultado de un contacto próximo con un portador de tenia a través de autoinfección) desarrollan cisticercosis. Las larvas atraviesan la pared intestinal y son transportadas a muchos tejidos, en los que se desarrollan los cisticercos.

Manifestaciones clínicas

- Infecciones intestinales: puede haber molestias epigástricas, náuseas, sensación de hambre, adelgazamiento y diarrea, pero la mayoría de las infecciones son asintomáticas.
- Cisticercosis: se pueden encontrar cisticercos en cualquier lugar del cuerpo, pero se detectan más frecuentemente en el cerebro, el músculo esquelético, el tejido subcutáneo o el ojo. Lo más frecuente son las manifestaciones neurológicas que comprenden crisis epilépticas debidas a la inflamación que rodea a los cisticercos en el cerebro, hidrocefalia (por obstrucción del flujo del LCR por los cisticercos y la inflamación acompañante o aracnoiditis), cefalea, náuseas, vómitos, alteraciones de la visión, mareo, ataxia y confusión.

Diagnóstico La infección intestinal se diagnostica mediante la detección de huevos o proglótides en las heces. El diagnóstico de cisticercosis se confirma en pacientes que cumplen un criterio absoluto o una combinación de dos criterios mayores, un criterio menor y un criterio epidemiológico (cuadro 116-1). Los hallazgos en las pruebas de neuroimagen incluyen lesiones quísticas con o sin captación de contraste, una o más calcificaciones nodulares, o lesiones focales con captación.

Cuadro 116-1**Criterios diagnósticos propuestos para la cisticercosis de humanos, 2001**

1. Criterios absolutos
 - a. Demostración de los cisticercos por estudio histológico o microscópico del material de biopsia
 - b. Visualización del parásito en el fondo de ojo
 - c. Demostración neurorradiológica de las lesiones quísticas que contienen un escólice característico
2. Criterios mayores
 - a. Lesiones neurorradiológicas que sugieren neurocisticercosis
 - b. Demostración de anticuerpos contra cisticercos en el suero por el método de enzimoinmunotransferencia
 - c. Resolución de las lesiones quísticas intracraneales espontáneamente o después de terapia con albendazol o praziquantel solos
3. Criterios menores
 - a. Lesiones compatibles con neurocisticercosis detectada por estudios neuromagenológicos
 - b. Manifestaciones clínicas sugerentes de neurocisticercosis
 - c. Demostración de anticuerpos contra cisticercos o antígeno de los parásitos por medio de ELISA en líquido cefalorraquídeo
 - d. Signos de cisticercosis fuera del SNC (como las calcificaciones en forma de habano en partes blandas)
4. Criterios epidemiológicos
 - a. Residir en un área en la cual la cisticercosis es endémica
 - b. Viajes frecuentes a zonas en las cuales es endémica la cisticercosis
 - c. Contacto en el núcleo familiar con un individuo infectado de *Taenia solium*

Nota: ELISA, prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*).
Fuente: Modificado de OH Del Brutto y cols.: Neurology 57:177, 2001.



TRATAMIENTO

Las infecciones intestinales responden a una dosis única de praziquantel (10 mg/kg). La neurocisticercosis se puede tratar con albendazol (15 mg/kg por día durante 8-28 días) o praziquantel (50-60 mg/kg diarios fraccionados en tres dosis durante 15 días o 100 mg/kg en 3 dosis administradas en un día). Es necesario vigilar cuidadosamente a los pacientes, por el potencial de respuesta inflamatoria al tratamiento. Durante el tratamiento se pueden administrar glucocorticoides a dosis altas, en especial si los síntomas empeoran durante la terapia; dado que los glucocorticoides inducen el metabolismo del praziquantel, se debería administrar cimetidina junto con el praziquantel para inhibir este efecto. Entre las medidas de soporte se encuentran los antiepilépticos y el tratamiento de la hidrocefalia si está indicado.

Equinococosis

Etiología y patogenia La equinococosis es la infección de los seres humanos causada por larvas de *Echinococcus*. El gusano adulto de *E. granulosus* vive en el yeyuno de los perros y libera huevos que pueden ingerirlos los humanos. La enfermedad es prevalente en zonas en las que se cría ganado con perros. Después de la ingestión, los embriones escapan de los huevos, atravesan la mucosa intestinal, penetran en la circulación portal, y son transportados a muchos órganos, pero en especial al hígado y los pulmones. Las larvas evolucionan a quistes hidatídicos uniloculares llenos de líquido en los cuales se desarrollan vesículas hijas, al igual que estructuras quísticas germinativas. Los quistes se ex-

panden con el paso de los años. *E. multilocularis*, que se encuentra en las regiones árticas y subárticas, es semejante, pero el huésped intermedio son los roedores. El parásito es multilocular, y las vesículas invaden de forma progresiva el tejido de huésped por extensión periférica de apéndices a partir de la capa germinativa.

Manifestaciones clínicas Los quistes en expansión ejercen los efectos de lesiones ocupantes de espacio, causando síntomas en los órganos afectados. La presentación más frecuente de los pacientes con enfermedad hepática es dolor abdominal o una masa palpable en hipocondrio derecho. La compresión de una vía biliar puede causar obstrucción biliar que remeda una colelitiasis. La ruptura o fuga de un quiste hidatídico es capaz de provocar fiebre, prurito, eosinofilia o anafilaxia. Es posible que los quistes pulmonares se abran al árbol bronquial o la cavidad peritoneal y provoquen tos, dolor torácico y hemoptisis. Si los quistes se rompen se puede producir una diseminación multifocal. A veces la enfermedad por *E. multilocularis* se presenta como un tumor hepático, con destrucción del hígado y extensión a estructuras vitales.

Diagnóstico Las imágenes radiográficas son importantes para evaluar los quistes hidatídicos. Son patognomónicas las vesículas hijas en el interior de un quiste de mayor tamaño. Una calcificación en cáscara de huevo en la CT es indicativa de infección por *E. granulosus*. Puede resultar útil la serología, pero hasta la mitad de los pacientes con quistes pulmonares la tienen negativa; suele ser positiva en los pacientes con afectación hepática. En general no se intenta aspirar los quistes porque el escape de líquido puede provocar diseminación o reacciones anafilácticas.



TRATAMIENTO

Se recomienda una estadificación ecográfica de las infecciones por *E. granulosus*. El tratamiento se basa en consideraciones respecto al tamaño, localización y manifestaciones de los quistes y la salud global del paciente. En algunas lesiones no complicadas, se recomienda la aspiración percutánea, infusión de agentes escolecidas, y repetición de la aspiración. Antes del procedimiento se administra albendazol (15 mg/kg diarios fraccionados en 2 dosis durante 4 días antes del procedimiento y por lo menos durante 4 semanas después del mismo) como profilaxis de la equinococosis peritoneal secundaria al derrame inadvertido de líquido en el transcurso de este tratamiento. La cirugía es el tratamiento de elección de los quistes complicados de *E. granulosus*. También se debe administrar albendazol profiláctico, como se ha descrito. El praziquantel (50 mg/kg diarios durante 2 semanas) puede acelerar la muerte de los protoescólices. El tratamiento médico exclusivamente con albendazol durante 12 semanas a 6 meses causó la curación de ~30 % de los casos y mejoría clínica en otro 50 %. La infección por *E. multilocularis* se trata quirúrgicamente, y se administra albendazol al menos durante dos años después de una cirugía supuestamente curativa. Si la cirugía no es curativa, el albendazol se debe mantener de forma indefinida.

Diphilobotriasis

Diphyllobothrium latum, la tenia más larga (hasta 25 m), se ancla a la mucosa ileal y ocasionalmente yeyunal. Los seres humanos se infectan comiendo pescado crudo. Los síntomas son raros y generalmente leves, pero la infección puede causar carencia de vitamina B₁₂, debido a que el parásito absorbe grandes cantidades de esta vitamina e interfiere con su absorción en el intestino. Hasta el 2 % de los pacientes infectados, sobre todo los ancianos, tienen una anemia megaloblástica semejante a la anemia perniciosa y pueden sufrir secuelas neu-

rológicas debidas al déficit de B_{12} . El diagnóstico se realiza por la detección de huevos en las heces. Es muy eficaz el praziquantel (5-15 mg/kg una sola vez).

ECTOPARÁSITOS

Los ectoparásitos son helmintos que parasitan la piel de otros animales, de los cuales obtienen su sustento. Estos organismos pueden causar incidentalmente lesión directa, desencadenar hipersensibilidad o inocular toxinas o patógenos.

Sarna

Etiología La sarna es causada por el ácaro humano *Sarcoptes scabiei*.

Ciclo vital y epidemiología La hembra grávida del ácaro excava un surco por debajo del estrato córneo, deposita huevos que maduran en 2 semanas, y emergen como adultos y vuelven invadir al mismo huésped o a otro. La transmisión de la sarna se facilita por el contacto íntimo con la persona parasitada y por las condiciones de hacinamiento, falta de limpieza o la promiscuidad sexual. El prurito y la erupción cutánea son consecuencia de una reacción de sensibilización contra las excretas del ácaro. Al rascarse se destruye el ácaro, y la mayor parte de las parasitaciones se limitan a <15 ácaros por persona. La sarna noruega o costrosa (una hiperparasitación por miles de ácaros) se asocia al empleo de glucocorticoides y situaciones de inmunodeficiencia, incluida la enfermedad por VIH.

Manifestaciones clínicas El prurito empeora por la noche y después de la ducha caliente. Los surcos se presentan como líneas oscuras cónicas que terminan en una vesícula perlada que contiene la hembra del ácaro. La mayoría de las lesiones se localizan entre los dedos o sobre la parte palmar de las muñecas, codos y pene. Puede haber sobreinfección bacteriana.

Diagnóstico Los raspados de los surcos a los que se levanta el techo revelan el ácaro, sus huevos, o bolitas de heces.



TRATAMIENTO

Se debe administrar crema de permeterina (al 5%) formando una capa fina por detrás de las orejas y desde el cuello hacia abajo después del baño, retirándola 8 h más tarde con agua y jabón. Alternativas son la crema de ivermectina tópica, el bencil benzoato y pomadas de azufre. También es eficaz una dosis de ivermectina (200 µg/kg) pero todavía no ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la sarna. En la sarna costrosa se administra primero un queratolítico (por ejemplo, ácido salicílico al 6%) y después escabicidas en el cuero cabelludo, la cara, y las orejas, además del resto del cuerpo. En pacientes con sarna costrosa pueden ser necesarias varias dosis de ivermectina. En la sarna, el prurito e hipersensibilidad pueden persistir durante semanas o meses y se deben tratar de forma sintomática. Es necesario lavar la ropa de cama y de vestir en agua muy caliente secando en una secadora, y los contactos próximos deben recibir tratamiento para prevenir nuevas parasitaciones.

Pediculosis

Etiología y epidemiología Las ninfas y formas adultas del piojo humano —*Pediculus capitis* (piojo de la cabeza), *P. humanus* (piojo del cuerpo) y *Pthirus pubis* (piojo del pubis o ladilla)— se alimentan una vez al día e ingieren de forma exclusiva sangre humana. La saliva de estos piojos produce una erupción irritante en personas sensibilizadas. Los huevos son cementados de forma firme al pelo o la ropa, y los huevos vacíos (liendres) se mantienen fijados durante meses después de la eclosión. En general los piojos se transmiten de una persona a

otra. Los piojos de la cabeza se transmiten entre alumnos de colegio; el piojo del cuerpo se transmite entre personas que no se cambian a menudo de ropa; y la ladailla suele ser de transmisión sexual. La tendencia del piojo del cuerpo a abandonar las personas con fiebre o los cadáveres puede facilitar la transmisión de enfermedades como el tifus exantemático transmitido por piojo, la fiebre recurrente y la fiebre de las trincheras.

Diagnóstico Se puede sospechar si se detectan las liendres, pero las medidas de confirmación deben incluir la demostración de un piojo vivo.

Rx TRATAMIENTO

Si se han encontrado piojos vivos, suele ser adecuado el tratamiento con permeterina al 1 % (2 aplicaciones de 10 minutos con un intervalo de 10 días). Si este tratamiento fracasa, puede estar indicado el tratamiento con malatión al 0,5 % durante 8-12 horas. En casos resistentes a permeterina y malatión puede resultar útil la ivermectina. Las parasitaciones de los párpados deben tratarse con vaselina aplicada durante 3-4 días o con pomada de óxido amarillo de mercurio al 1 % aplicada 4 veces al día durante 2 semanas. Es necesario peinar el cabello con un peine estrecho para eliminar las liendres. Para eliminar los piojos del cuerpo se deben aplicar pediculicidas desde la cabeza a los pies. Es necesario despiojar la ropa de vestir y de cama colocándola en una secadora caliente durante 30 minutos o mediante fumigación.

Miasis

En esta parasitación, las cresas —larvas de mosca— invaden el tejido vivo o necrótico o las cavidades corporales y producen síndromes clínicos que varían según la especie de mosca. En la miasis de las heridas y las cavidades corporales, las moscas son atraídas por la sangre y el pus, y las larvas reíen eclosionadas penetran en las heridas o la piel enferma. El tratamiento consiste en la retirada de las larvas y el desbridamiento del tejido.

Parasitaciones por sanguijuelas

Las sanguijuelas medicinales pueden disminuir la congestión venosa en colgajos quirúrgicos o partes del cuerpo reimplantadas. *Aeromonas hidrophila* coloniza las gargantas de las sanguijuelas disponibles en el comercio. Están indicados antibióticos profilácticos para prevenir la infección humana.

Para más detalles, véase Davis CE: Diagnóstico de laboratorio de las parasitosis, cap. 192; Moore TA: Agentes para tratar parasitosis e infecciones por *Pneumocystis*, cap. 193; Weller PF: *Trichinella* y otros nematodos hísticos, cap. 200; Weller PF, Nutman TB: Nematodos intestinales, cap. 201; Nutman TB; Weller PF: Filariosis e infecciones relacionadas, cap. 202; Mahmoud AAF: Esquistosomosis y otras infecciones causadas por trematodos, cap. 203; White AC Jr, Weller PF: Cestodos, cap. 204; y Maguire JH y cols.: Infestaciones por ectoparásitos y mordeduras y picaduras de artrópodos, cap. 379, en Harrison PMI 16.^a

117

EXPLORACIÓN FÍSICA DEL CORAZÓN

La exploración de un paciente con presunta cardiopatía debe incluir la toma de las constantes vitales (frecuencia respiratoria, pulso, tensión arterial), el color de la piel, la existencia o no de acropaquias, de edemas, los signos de disminución del riego sanguíneo periférico (piel fría y sudorosa) y las manifestaciones de la hipertensión arterial en el fondo de ojo. En la exploración cardiovascular tienen importancia los hallazgos siguientes:

PULSO CAROTÍDEO (fig. 117-1)

- **Pulso pequeño o pinzado (pulsus parvus):** ascenso débil de la onda pulsátil por disminución del volumen sistólico (hipovolemia, insuficiencia ventricular izquierda, estenosis aórtica o mitral).
- **Pulso lento (pulsus tardus):** ascenso retrasado de la onda pulsátil (estenosis aórtica).
- **Pulso saltón:** circulación hiperkinética, insuficiencia (regurgitación) aórtica, conducto arterioso persistente, vasodilatación intensa.
- **Pulso en mitra (bisferiens):** doble pulsación sistólica en la insuficiencia aórtica, miocardiopatía hipertrófica.
- **Pulso alternante:** alteración regular en la amplitud de la presión del pulso (insuficiencia ventricular izquierda grave).
- **Pulso paradójico:** intenso descenso inspiratorio (>10 mmHg) de la presión sistólica (taponamiento pericárdico, neumopatía obstructiva).

PULSO VENOSO YUGULAR La distensión venosa yugular aparece en la insuficiencia cardíaca derecha, pericarditis constrictiva, taponamiento cardíaco y en la obstrucción de la vena cava superior. El pulso venoso yugular *desciende* normalmente en la inspiración, pero puede elevarse (signo de Kussmaul) en la pericarditis constrictiva. Las alteraciones observables son:

- **Onda «a» grande:** estenosis tricuspidal (TS), estenosis pulmonar, disociación AV (la aurícula derecha se contrae estando cerrada la válvula tricúspide).
- **Onda «v» grande:** insuficiencia (regurgitación) tricuspidal, comunicación inter-auricular.
- **Onda «y» de descenso brusco:** pericarditis constrictiva.

A. Pulso hipocinético B. Pulso parvo y tarde C. Pulso hiperkinético



D. Pulso bisferiens



FIGURA 117-1 Trazados del pulso carotídeo.

- Onda «y» de descenso suave: estenosis tricuspídea.

PALPACIÓN PRECORDIAL El choque de la punta se percibe normalmente en el quinto espacio intercostal, a nivel de la línea med ioclavicular (fig. 117-2). Sus alteraciones son:

- *Impulso apical enérgico*: hipertrofia ventricular izquierda.
- *Choque de la punta desplazado hacia fuera y hacia abajo*: dilatación ventricular izquierda.
- *Impulso presistólico reforzado*: hipertensión, estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica.
- *Impulso apical sistólico doble*: miocardiopatía hipertrófica.
- *Ascenso sostenido en el borde esternal izquierdo*: hipertrofia ventricular derecha.
- *Impulso discinético (desviado hacia afuera)*: aneurisma ventricular, gran zona discinética tras infarto de miocardio, miocardiopatía.

AUSCULTACIÓN

TONOS CARDÍACOS (fig. 117-2) *S₁* *Intenso*: estenosis mitral, intervalo PR corto, corazón hipercinético, pared torácica delgada. *Débil*: intervalo PR largo, insuficiencia cardíaca, insuficiencia (regurgitación) mitral, pared torácica gruesa, enfisema pulmonar.

S₂ Normalmente A₂ precede a P₂ y su separación aumenta en la inspiración; sus alteraciones son:

- *Desdoblamiento amplio*: bloqueo de rama derecha, estenosis pulmonar, insuficiencia (regurgitación) mitral.
- *Desdoblamiento fijo* (la separación no se modifica con la respiración): comunicación interauricular.
- *Desdoblamiento disminuido*: hipertensión pulmonar.
- *Desdoblamiento paradójico* (la separación *disminuye* en la inspiración): estenosis aórtica, bloqueo de rama izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva.
- *A₂ intenso*: hipertensión arterial.

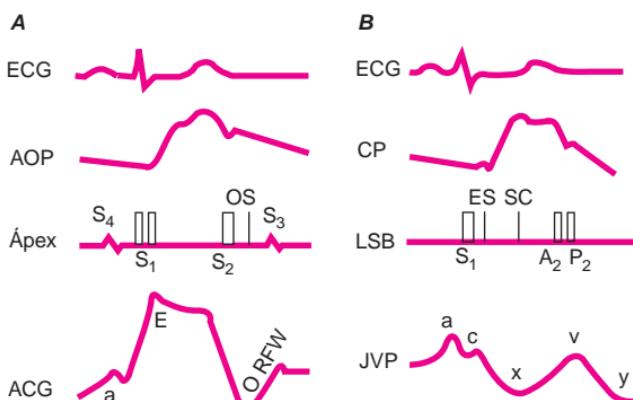


FIGURA 117-2 A. Representación esquemática de electrocardiograma, presión del pulso aórtico (PPA), ecocardiograma registrado en la punta (ápex) y apex cardiograma (ACG). En el ecocardiograma, S₁, S₂, S₃ y S₄ representan los tonos cardíacos, desde el primero al cuarto; Ch A es el chasquido de apertura de la válvula mitral, que coincide con el punto O del apexcardiograma. S₃ coincide con la terminación de la onda de llenado rápido (RFW) del ACG, en tanto que S₁ coincide con la onda a del ACG. B. Registro simultáneo del electrocardiograma, pulso carotídeo indirecto (CP), ecocardiograma en el borde esternal izquierdo (BE I) y pulso venoso yugular indirecto (JVP). ES, ruido de eyecisión; SC, chasquido sistólico.

- A_2 débil: estenosis aórtica (AS).
- P_2 intenso: hipertensión arterial pulmonar.
- P_2 débil: estenosis pulmonar (PS).

S_3 De tonalidad baja, se oye mejor con la campana del estetoscopio en la punta, después de S_2 ; es normal en los niños; pasados los 30-35 años indica insuficiencia ventricular izquierda o sobrecarga de volumen.

S_4 De tonalidad baja, se oye mejor con la campana colocada en la punta, precediendo a S_1 ; se debe a la contracción auricular sobre un ventrículo rígido, poco distensible; aparece en la AS, hipertensión arterial, miocardiopatía hipertrófica y en la cardiopatía isquémica.

Chasquido de apertura (OS) De tonalidad alta; se oye después (0.06-0.12 s) de S_2 , en la parte baja del borde esternal izquierdo y en la punta en la estenosis mitral (MS); cuanto más intensa es la MS, más breve es el intervalo S_2 -OS.

Clics de eyección Son ruidos de tonalidad alta que siguen a S_1 ; se observan en la dilatación de la raíz de aorta o de la arteria pulmonar, en la AS congénita (máxima intensidad en la punta) o en la PS (porción alta del borde esternal izquierdo); en este último caso disminuye con la inspiración.

Clics mesosistólicos En la parte inferior del borde esternal izquierdo y en la punta, suelen ir seguidos de un soplo sistólico tardío en el prolapsio de la válvula mitral.

SOPLOS CARDÍACOS (cuadro 117-1, fig. 117-3) *Soplos sistólicos* Pueden ser de eyección en «crescendo-decrecimiento», pansistólicos o telesistólicos; soplos del lado derecho del corazón (p. ej., insuficiencia tricuspídea) que característicamente aumentan en la inspiración.

Cuadro 117-1

Soplos cardíacos

SOPLOS SISTÓLICOS

Tipo eyectivo	Del tracto de salida aórtico Estenosis valvular aórtica Miocardiopatía hipertrófica obstrutiva Soplo de flujo aórtico
Holosistólicos	Del tracto de salida pulmonar Estenosis valvular pulmonar Soplo de flujo pulmonar
Telesistólicos	Insuficiencia (regurgitación) mitral Insuficiencia (regurgitación) tricuspídea Comunicación interventricular Prolapsio valvular mitral o tricuspídeo

SOPLOS DIASTÓLICOS

Protodiastólicos	Insuficiencia valvular aórtica Insuficiencia valvular pulmonar
Meso o telediastólicos	Estenosis mitral o tricuspídea Flujo a través de la válvula mitral o tricuspídea
Continuos	Conducto arterioso permeable Fístula AV coronaria Rotura de aneurisma del seno de Valsalva

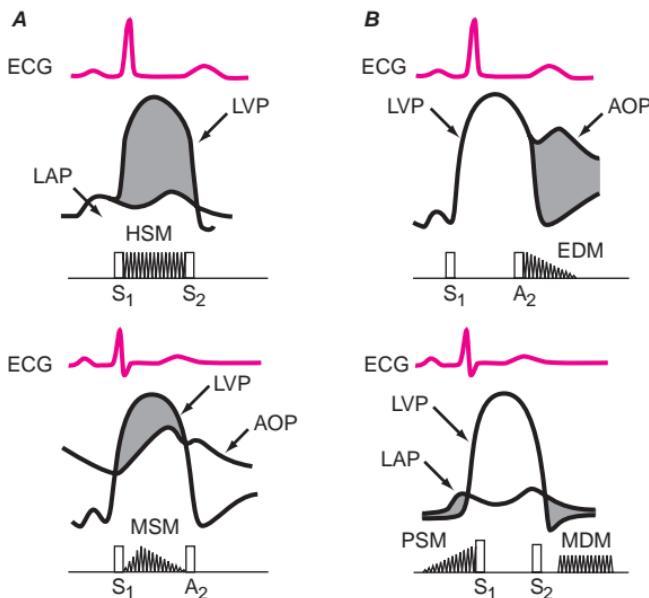


FIGURA 117-3. A. Representación esquemática del ECG, presión aórtica (AOP), presión en el ventrículo izquierdo (LVP) y presión en la aurícula izquierda (LAP). Las áreas sombreadas indican la diferencia de presión transvalvular durante la sístole. HSM, soplo holosistólico; MSM, soplo mesostílico. B. Representación gráfica del ECG, presión aórtica (AOP), presión en el ventrículo izquierdo (LVP) y presión en la aurícula izquierda (LAP); las áreas sombreadas indican la diferencia transvalvular de la presión diastólica. EDM, soplo protodiastólico; MDM, soplo mesodiastólico; PSM, soplo presistólico.

Soplos diastólicos

- **Soplos protodiastólicos o diastólicos precoces:** comienzan inmediatamente después de S₂, son de tonalidad alta y suelen deberse a insuficiencia (regurgitación) aórtica o pulmonar.
- **Soplos mesodiastólicos-telediastólicos:** de tonalidad baja, se oyen mejor con la campana del estetoscopio; aparecen en la MS o la TS; menos veces se deben a un mixoma auricular.
- **Soplos continuos:** se oyen en sístole y en diástole (cubriendo a S₂); se encuentran en los pacientes con conducto arterioso permeable y, a veces, en la coartación de aorta; otras causas menos frecuentes son las fistulas AV corona-rias o de la circulación general, la comunicación aortopulmonar y la rotura de un aneurisma del seno de Valsalva.

Para más detalles, véase O'Rourke RA, Braunwald E: Exploración física del aparato cardiovascular, cap. 209, en Harrison PMI 16.^a

118

ELECTROCARDIOGRAFÍA Y ECOCARDIOGRAFÍA

ESTUDIO SISTEMÁTICO DEL ECG

Normalmente, el ECG está estandarizado a 1.0 mV por 10 mm, y la velocidad del papel es de 25 mm/s (cada cuadrado pequeño horizontal = 0.04 s).

FRECUENCIA CARDÍACA Latidos/min = 300 divididos por el número de cuadros *grandes* (5 mm de intervalo cada uno) entre dos QRS consecutivos. Para frecuencias cardíacas más rápidas, dividir 1500 por el número de cuadros *pequeños* (1 mm de intervalo) que separan los QRS.

RITMO Existe *ritmo sinusal* cuando cada onda P va seguida de un QRS, el intervalo PR es ≥ 0.12 s, todos los QRS van precedidos de onda P, y la onda P es positiva en las derivaciones I, II y III. Las arritmias se estudian en el capítulo 125.

EJE MEDIO Si el QRS es principalmente positivo en las derivaciones de los miembros I y II, entonces el eje es *normal*. De no ser así, se buscará la derivación de los miembros más isoelectrífica ($R = S$). El eje medio es perpendicular a esa derivación (fig. 118-1). Si el complejo QRS es *positivo* en esa derivación

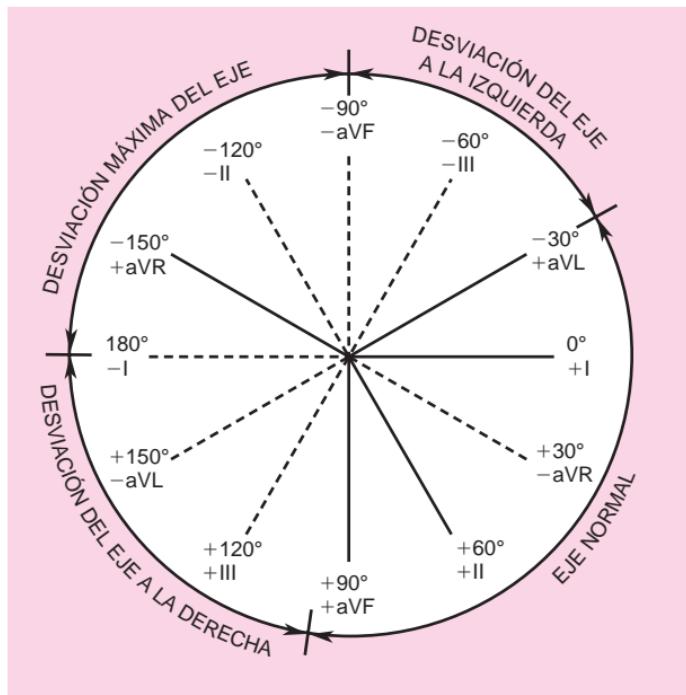


FIGURA 118-1 Conjunto de las derivaciones electrocardiográficas: sistema de referencia hexaxial en el plano frontal utilizado para calcular la posición del eje eléctrico. Determiníense las derivaciones en que las deflexiones del QRS son máximas y mínimas. Por ejemplo, un QRS de máxima positividad en I que es isoelectrónico en aVF está orientado hacia los 0°. El eje normal varía desde -30° a +90°. Un eje $> +90^\circ$ es un eje desviado a la derecha y $< 30^\circ$ es un eje desviado hacia la izquierda.

perpendicular, entonces el eje medio se encuentra en la dirección de esa derivación; si es *negativo*, el eje medio apunta exactamente en dirección opuesta a esa derivación.

La *desviación del eje a la izquierda* (-30°) aparece en las enfermedades difusas del ventrículo izquierdo, en el infarto de miocardio de cara inferior; también en el hemibloqueo anterior de rama izquierda (R pequeña, S profunda en las derivaciones II, III, aVF).

La *desviación del eje a la derecha* ($>90^\circ$) se observa en la hipertrofia ventricular derecha (R > S en V₁) y en el hemibloqueo posterior de rama izquierda (Q pequeña y R grande en las derivaciones II, III y aVF). Una ligera desviación del eje a la derecha aparece en individuos sanos y delgados (hasta 110°).

INTERVALOS (Valores normales entre paréntesis) **PR** (0.12-0.20 s).

- *Corto*: 1) síndrome de preexcitación (buscar ascenso de QRS empastado debido a la onda «delta»); 2) ritmo nodal (P invertida en aVF).

• *Largo*: bloqueo AV de primer grado (cap. 125).

QRS (0.06-0.10 s).

- *Ensanchado*: 1) extrasístoles ventriculares; 2) bloqueos de rama: *derecha* (RsR' en V₁, S profunda en V₆) e *izquierda* (RR' en V₆) (fig. 118-2); 3) concentraciones tóxicas de algunos fármacos (p. ej., quinidina); 4) hipo potasemia intensa.

QT (≤ 0.43 s; $<50\%$ del intervalo RR)

- *Prolongado*: congénito, hipopotasemia, hipocalcemia, fármacos (quinidina, procainamida, tricíclicos).

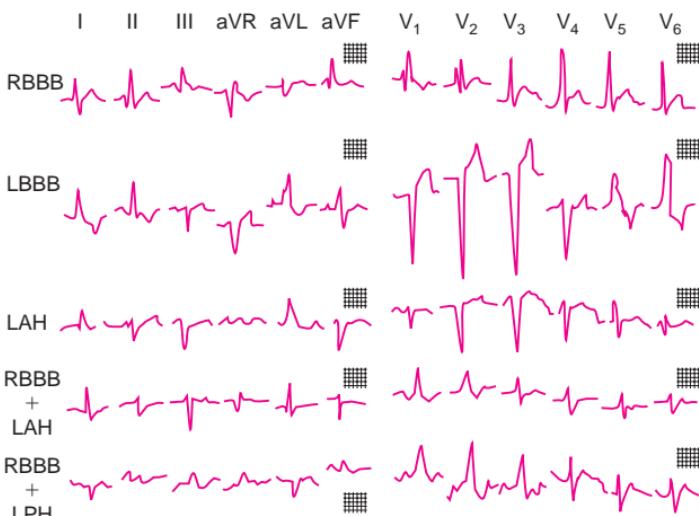


FIGURA 118-2 Alteraciones intraventriculares de la conducción. Se ilustran los trazados del bloqueo de rama derecha (RBBB); bloqueo de rama izquierda (LBBB); hemibloqueo anterior izquierdo (LAH); bloqueo de rama derecha con hemibloqueo anteriorizquierdo (RBBB + LAH), y bloqueo de rama derecha con hemibloqueo posteriorizquierdo (RBBB + LPH). (Reproducido de Myerburg RJ: Harrison PMI 12.^a.)

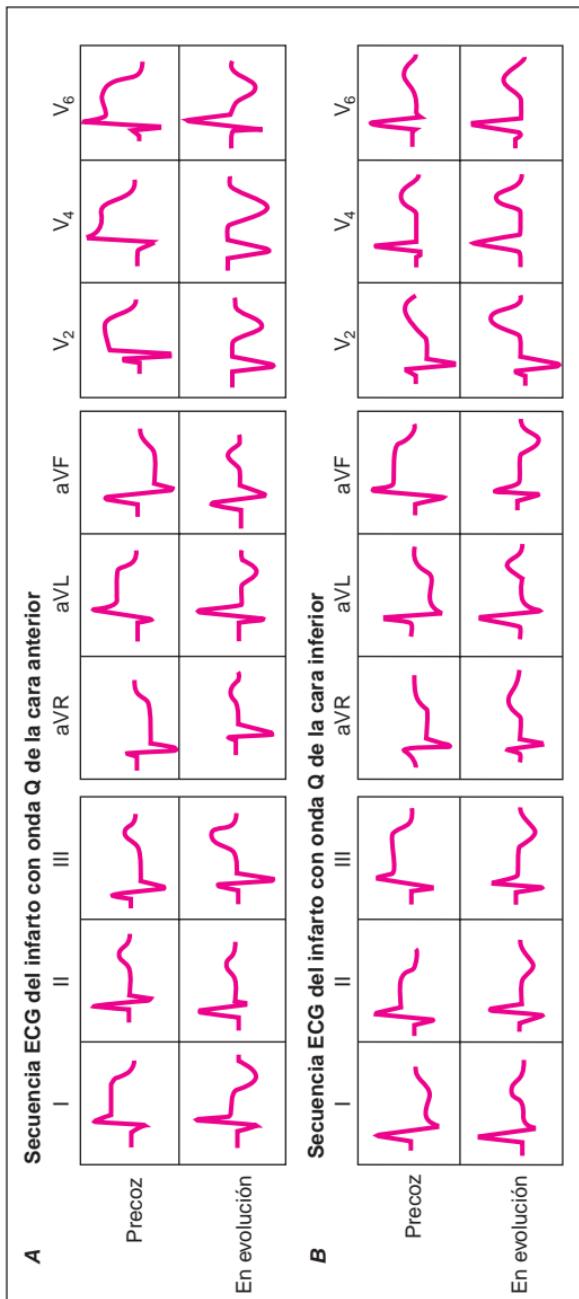


FIGURA 118-3 Secuencia de los cambios de despolarización en (A) infarto agudo con onda Q de la cara anterior y (B) de la cara inferior. En los infartos anteriores, la elevación de ST en las derivaciones I, aVL y precordiales puede acompañarse de una depresión recíproca en las derivaciones II, III y aVF. Por el contrario, el infarto agudo de la cara inferior (o posterior) puede asociarse a una depresión recíproca del ST en las derivaciones V₁ a V₃. (De Goldberger E, Goldberger AL: *Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach*, 6th ed. St. Louis, Mosby Year Book, 1999.)

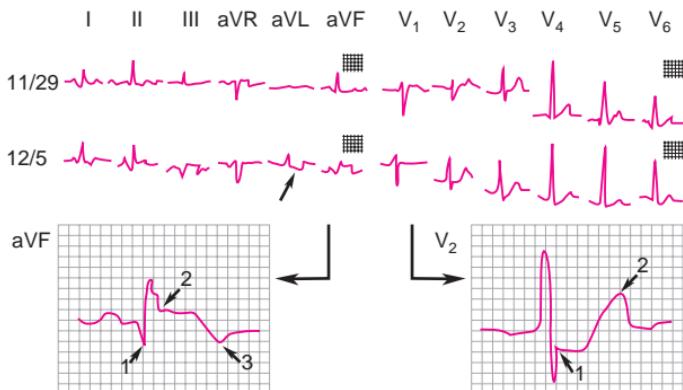


FIGURA 118-4 Infarto agudo de miocardio de cara inferior. El ECG de 11/29 muestra cambios inespecíficos, poco importantes, del segmento ST y la onda T. En 12/5 se ha producido un infarto agudo de miocardio. Hay: (1) ondas Q patológicas; (2) elevación del segmento ST, y (3) inversión final de la onda T, en las derivaciones II, III y aVF, indicando que el infarto está situado en la cara inferior. En aVL hay cambios recíprocos (flecha pequeña). El aumento de voltaje de la onda R junto a la depresión de ST y el aumento de voltaje de la onda T en V₂ es característico de una extensión segura del infarto inferior a la pared posterior. (Tomado de Myerburg RJ: Harrison PMI 12.^a)

HIPERTROFIA

- **Aurícula derecha:** onda P ≥ 2.5 mm en la derivación II.
- **Aurícula izquierda:** P bifásica (positiva primero y luego negativa) en V₁, con predominio final de la negatividad mayor de 0.04 s.
 - **Ventrículo derecho:** R > S en V₁, y R en V₁ > 5 mm; S profunda en V₆; desviación del eje a la derecha.
 - **Ventrículo izquierdo:** S en V₁, más R en V₅ o V₆, ≥ 35 mm o R en aVL > 11 mm.

INFARTO DE MIOCARDIO (MI) (figs. 118-3 y 118-4) *MI con onda Q*: ondas Q patológicas (≥ 0.04 s y $\geq 25\%$ de la altura total del QRS) en las derivaciones que se ven en el cuadro 118-1; *el MI agudo sin onda Q* presenta alteraciones de ST-T en esas derivaciones, pero sin ondas Q. Ciertos números de trastornos (diferentes del MI agudo) pueden causar ondas Q (cuadro 118-2).

ONDAS ST-T

- **Elevación de ST:** MI agudo, espasmo coronario, pericarditis (concavidad hacia arriba), aneurisma del ventrículo izquierdo.
- **Descenso de ST:** efecto digitalico, sobrecarga (debida a hipertrofia ventricular), isquemia o infarto de miocardio no transmural.

Cuadro 118-1

Derivaciones con ondas Q anormales en el infarto de miocardio

Derivaciones con ondas Q anormales	Localización del infarto
V ₁ – V ₂	Anteroseptal
V ₃ – V ₄	Apical
I, aVL, V ₅ – V ₆	Anterolateral
II, III, aVF	Inferior
V ₁ – V ₂ (R alta, no Q profunda)	Exactamente posterior

Cuadro 118-2**Diagnóstico diferencial de las ondas Q (con algunos ejemplos)**

Factores fisiológicos o posturales

1. Ondas Q «septales» como variación normal
2. Ondas Q en V₁ a V₂, aVL, III y aVF como variación normal
3. Neumotórax izquierdo o dextrocardia

Lesión o infiltración del miocardio

1. Procesos agudos: isquemia o infarto de miocardio, miocarditis, hiperpotasemia
2. Procesos crónicos: infarto de miocardio, miocardiopatía idiopática, miocarditis, amiloidosis, tumores, sarcoidosis, esclerodermia

Hipertrofia/dilatación ventricular

1. Ventrículo izquierdo (escasa progresión de la onda R)^a
2. Ventrículo derecho (progresión inversa de la onda R)
3. Miocardiopatía hipertrófica

Anomalías de la conducción

1. Bloqueo de rama izquierda
2. Patrón de Wolff-Parkinson-White

^a Onda R pequeña o ausente en derivaciones precordiales derechas o intermedias.

Fuente: Goldberger AL: *Myocardial Infarction: Electrocardiographic Differential Diagnosis*, 4.^a ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1991.

- *T altas y picudas*: hiperpotasemia, MI agudo («T sobreaguda»).

• *T invertida*: MI sin onda Q, trazado de «sobrecarga» ventricular, efecto farmacológico (p. ej., digital), hipopotasemia, hipocalcemia, aumento de la presión intracraneal (p. ej., hemorragia subaracnoidea).

INDICACIONES DE LA ECOCARDIOGRAFÍA

(cuadro 118-3, fig. 118-5)

ESTENOSIS VALVULAR Permite estudiar las estenosis tanto de las válvulas originales como de las artificiales, y se puede medir su intensidad con el Doppler [gradiente máximo = $4 \times (\text{velocidad máxima})^2$].

INSUFICIENCIA (REGURGITACIÓN) VALVULAR Se pueden identificar las lesiones estructurales (p. ej., valvas con movilidad anormal, vegetaciones). El eco puede demostrar si la función ventricular es normal; el Doppler (fig. 118-6) puede identificar y medir la intensidad de la regurgitación a través de cada válvula.

FUNCTION VENTRICULAR Se pueden estudiar las alteraciones de los movimientos globales y regionales de las paredes de ambos ventrículos; se puede ver directamente la hipertrofia/infiltración ventricular, y pueden descubrirse signos de hipertensión pulmonar.

ORIGEN CARDÍACO DE LAS EMBOLIAS Pueden verse los trombos auriculares o ventriculares, los tumores intracardíacos y las vegetaciones de las válvulas. Las posibilidades de identificar el origen cardíaco de las embolias son escasas si no existen antecedentes ni signos físicos de cardiopatía. En esta indicación es más sensible la ecocardiografía transesofágica que la exploración transtorácica habitual.

Cuadro 118-3**Aplicaciones clínicas de la ecocardiografía****Ecocardiografía bidimensional**

Cavidades cardíacas:
tamaño, hipertrofia, alteraciones
de la movilidad parietal
Válvulas: morfología y movilidad
Pericardio: derrame, taponamiento
Aorta: aneurisma, disección
Evaluación de masas intracardíacas

Ecocardiografía Doppler

Estenosis e insuficiencia valvulares
Cortacircuitos intracardíacos
Llenado/disfunción diastólica
Aproximación de las presiones
intracardíacas

Ecocardiografía transesofágica

Superior a la ecocardiografía
bidimensional para la
identificación de:
Endocarditis infecciosa
Origen cardíaco de
una embolia
Disfunción de prótesis
valvular
Disección aórtica

Ecocardiografía de esfuerzo

Evaluación de la isquemia
y viabilidad miocárdicas

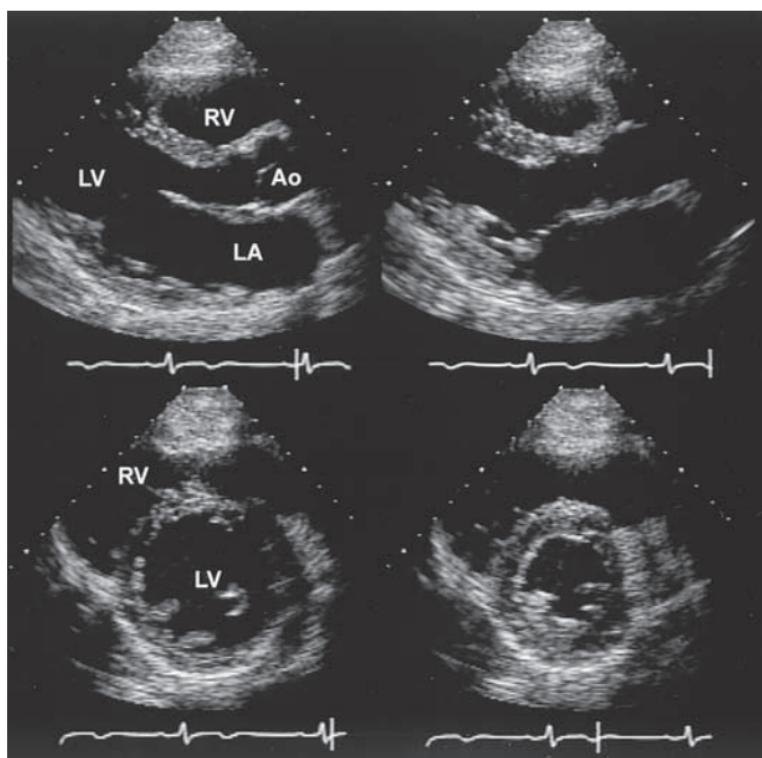


FIGURA 118-5 Imágenes de ecocardiografía bidimensional correspondientes a una persona sana con corazón normal. *Parte superior:* proyección paraesternal de eje largo durante la sístole y la diástole (*izquierda*) y durante la sístole (*derecha*). Durante la sístole se observa un engrosamiento del miocardio con reducción del tamaño del ventrículo izquierdo (LV). Las valvas son finas y se abren ampliamente. *Parte inferior:* proyección paraesternal de eje corto durante la diástole (*izquierda*) y la sístole (*derecha*) con demostración de una disminución del tamaño de la cavidad ventricular izquierda durante la sístole, con incremento del grosor parietal. Ao, aorta; LA, aurícula izquierda; RV, ventrículo derecho. (Reproducido de RJ Myerburg, en Harrison PMI 12.^a.)

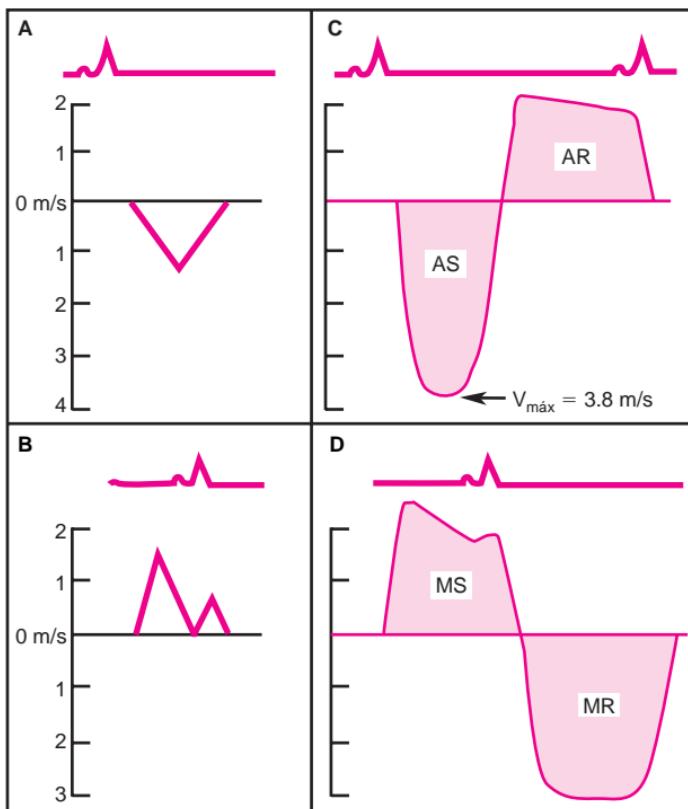


FIGURA 118-6 Representación esquemática, con el Doppler, del paso normal de la sangre a través de las válvulas aórtica (A) y mitral (B). En C se muestran las imágenes del Doppler de ondas continuas anormales. Estenosis aórtica (AS) [gradiente transaórtico máximo = $4 \times 4 = V_{\text{máx}}^2(3.8)^2 = 58 \text{ mmHg}$] e insuficiencia aórtica (AR). D, Estenosis mitral (MS) e insuficiencia mitral (MR).

ENDOCARDITIS Las vegetaciones se ven en más de la mitad de los pacientes (la sensibilidad del eco transesofágico es muy superior), pero el tratamiento suele basarse en los datos clínicos, no en la ecocardiografía. Se pueden estudiar las complicaciones de la endocarditis (p. ej., la insuficiencia valvular).

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS El eco, el Doppler y el eco con contraste (inyección rápida de solución salina por vía IV) son técnicas incruentes de elección que permiten identificar las lesiones congénitas.

RAÍZ DE LA AORTA Pueden estudiarse el aneurisma y la disección aórtica, así como sus complicaciones (insuficiencia aórtica, taponamiento) (cap. 127).

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA, PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL, DERRAME PERICÁRDICO El eco es la técnica de elección para identificar estos procesos.

Para más detalles, véase Goldberger AL: Electrocardiografía, cap. 210; y Nishimura RA, Gibbons RJ, Glockner JF, Tajik AJ: Técnicas incruentes de imagen cardíaca: ecocardiografía, cardiología nuclear, tomografía y resonancia magnética, cap. 211, en Harrison PMI 16.^a

119**CARDIOPATÍAS VALVULARES****ESTENOSIS MITRAL (MS)**

ETIOLOGÍA La mayoría de las veces es reumática, aunque en la actualidad es poco frecuente el antecedente de fiebre reumática aguda; la MS congénita es una causa rara, observada principalmente en los lactantes.

HISTORIA Los síntomas suelen comenzar en el cuarto decenio de la vida, pero la MS puede provocar incapacidad grave a los 20 años de edad en zonas económicamente deprimidas. Los síntomas principales son la disnea y el edema pulmonar, desencadenados por los esfuerzos, la excitación, fiebre, anemia, taquicardia paroxística, embarazo, coito, etc.

EXPLORACIÓN FÍSICA Latido del ventrículo derecho; S₁ palpable; chasquido de apertura (OS) después de A₂ a los 0.06-0.12 s; intervalo OS-A₂, inversamente proporcional a la magnitud de la estenosis. Soplo diástolico sordo con acentuación presistólica si hay ritmo sinusal. La duración del soplo guarda relación con la intensidad de la obstrucción.

COMPLICACIONES Hemoptisis, embolia pulmonar, infección pulmonar, embolias en la circulación general; la endocarditis es *poco frecuente* en la MS pura.

DATOS COMPLEMENTARIOS ECG Es frecuente la fibrilación auricular (AF) o el aumento de tamaño de la aurícula izquierda (LA) cuando el ritmo es sinusal. Desviación del eje eléctrico a la derecha con hipertrofia del ventrículo derecho (RV) cuando existe hipertensión pulmonar.

RX DE TÓRAX Muestra aumento de tamaño de LA y RV, y líneas B de Kerley.

ECOCARDIOGRAMA Es la exploración no invasora más útil; muestra separación insuficiente de las hojas valvulares, con engrosamiento o calcificación de las mismas y aumento de tamaño de la LA. La ecocardiografía conDoppler permite calcular el gradiente de presión transvalvular y el área valvular mitral (cap. 118).

**TRATAMIENTO** (véase fig. 119-1)

Debe hacerse profilaxis de la fiebre reumática (penicilina) y de la endocarditis infecciosa (cap. 85). Si existe disnea, aplicar el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: digital, betabloqueantes o verapamilo para disminuir la frecuencia ventricular en la AF; diuréticos y restricción de sodio Warfarina (INR objetivo 2.0-3.0) para los pacientes con FA, o con antecedentes de embolias pulmonares o periféricas. Valvulotomía mitral abierta cuando hay síntomas y un orificio mitral $\leq 1.7 \text{ cm}^2$ aproximadamente. En la MS no complicada, la valvuloplastia percutánea con balón es el procedimiento de elección; si no es posible, comisurotomía quirúrgica a cielo abierto.

INSUFICIENCIA (REGURGITACIÓN) MITRAL (MR)

ETIOLOGÍA Cardiopatía reumática en el 33% aproximadamente. Otras causas: prolapsos de la válvula mitral, cardiopatía isquémica con disfunción de los músculos papilares, dilatación del ventrículo izquierdo (LV) de cualquier origen, calcificación del anillo mitral, miocardiopatía hipertrófica, endocarditis infecciosa, congénita.

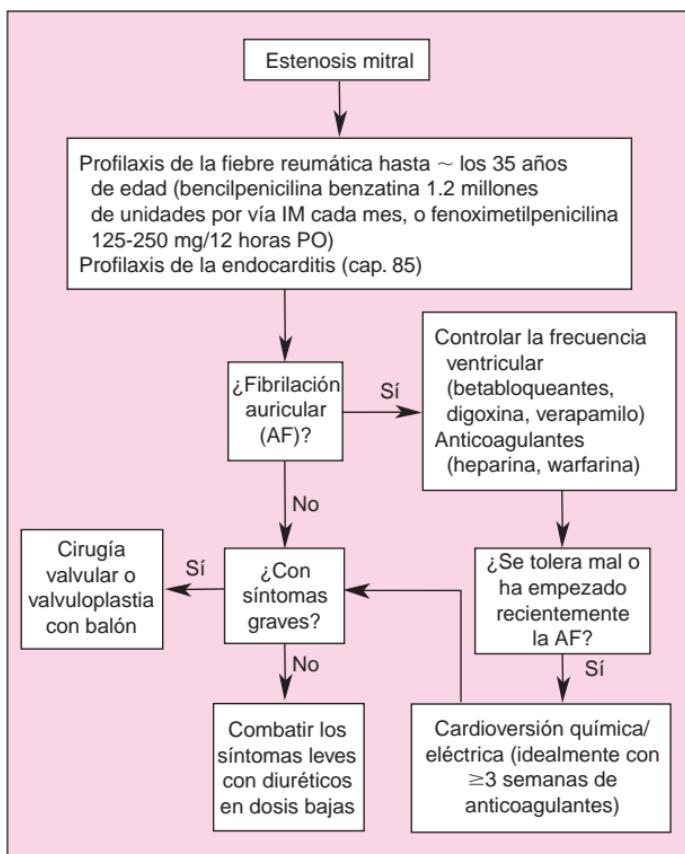


FIGURA 119-1 Tratamiento de la estenosis mitral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Cansancio, debilidad y disnea de esfuerzo. Exploración física: ascenso brusco del pulso arterial, choque impulsivo de LV, S₁ disminuido; amplio desdoblamiento de S₂; S₃; soplo holosistólico intenso y, a menudo, un breve soplo proto-mesodiastólico.

ECOCARDIOGRAMA LA grande, LV hiperdinámico; el ecocardiograma con Doppler es útil para el diagnóstico y para enjuiciar la intensidad de la MR.



TRATAMIENTO (véase fig. 119-2)

En la MR grave/descompensada, como el de la insuficiencia cardíaca (cap. 126), incluidos los diuréticos y la digoxina. La disminución de la poscarga (inhibidores de la ACE, hidralazina o nitrprusiato IV) reduciría la magnitud de la regurgitación, aumenta el gasto cardíaco anterógrado y mejora la sintomatología. Está indicada la profilaxis de la endocarditis, lo mismo que los anticoagulantes si hay fibrilación auricular. Está indicado el tratamiento quirúrgico, sea la reparación de la válvula o su sustitución, cuando hay síntomas o cuando existen datos de deterioro progresivo de la función del LV. (Fracción de eyeccción del LV <60 % o diámetro telesistólico del LV en el eco >45 mm/m².) La intervención debe realizarse *antes* de que se desarrolle una insuficiencia cardíaca crónica grave.

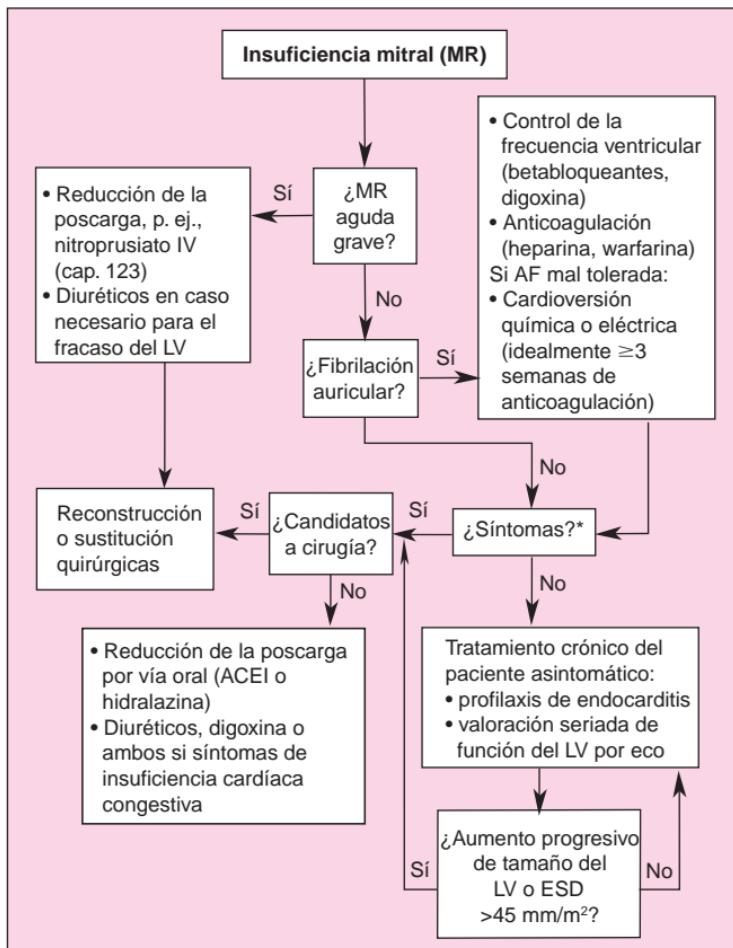


FIGURA 119-2 Tratamiento de la insuficiencia mitral avanzada. *Incluyendo los de grado II; ACEI, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ESD, diámetro telesistólico.

PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL

ETIOLOGÍA Habitualmente es idiopático; ¿familiar?; puede acompañar a la fiebre reumática, la cardiopatía isquémica, la comunicación interauricular y al síndrome de Marfan.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Tejido valvular superfluo en la válvula mitral con degeneración mixomatosa y alargamiento de las cuerdas tendinosas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Más frecuente en mujeres. La mayoría de los pacientes están, y permanecen, asintomáticos. Los síntomas más frecuentes son dolor torácico atípico y una serie de arritmias ventriculares y supra-ventriculares. La complicación más importante es la MR grave, que acaba en insuficiencia del LV. Rara vez, embolias periféricas derivadas de los depósitos de fibrina y plaquetas en la válvula. La muerte súbita es una complicación *muy rara*.

EXPLORACIÓN FÍSICA Clic(s) mesosistólico(s) o telesistólico(s) seguidos de un soplo sistólico tardío; se exagera con la maniobra de Valsalva, y disminuye en cucillitas y con el ejercicio isométrico (cap. 117).

ECOCARDIOGRAMA Muestra desplazamiento hacia atrás de una o ambas valvas mitrales posterior al final de la sístole.

Rx TRATAMIENTO

Se debe tranquilizar a los pacientes sin síntomas, pero si existe soplo sistólico, o hallazgos ecocardiográficos típicos con MR importante, está indicada la profilaxis de la endocarditis infecciosa. La reparación o sustitución de la válvula está indicada en los pacientes con insuficiencia mitral grave; anticoagulantes en quienes tienen antecedentes de TIA o embolia.

ESTENOSIS AÓRTICA (AS)

ETIOLOGÍA Con frecuencia es congénita; la AS reumática suele asociarse a valvulopatía mitral reumática también. La AS idiopática calcificada es un proceso degenerativo frecuente en los ancianos y suele ser leve.

SÍNTOMAS Disnea, angina y síncope son los síntomas cardinales; aparecen tardíamente, después de años de obstrucción.

EXPLORACIÓN FÍSICA Pulso arterial débil y tardío con frémito carotídeo. Doble impulso apical; A₂ suave o ausente; S₄ frecuente. Soplo sistólico en rombo \geq grado 3/6, a menudo acompañado de frémito sistólico.

DATOS COMPLEMENTARIOS ECG y Rx de tórax Suele verse hipertrrofia del LV, pero no sirve para predecir el gradiente.

ECOCARDIOGRAMA Muestra engrosamiento de la pared del LV, calcificación y engrosamiento de las valvas de la válvula aórtica. La dilatación y la contracción débil del LV indican mal pronóstico. El Doppler sirve para calcular el gradiente de presión transaórtico y calcular el área valvular.

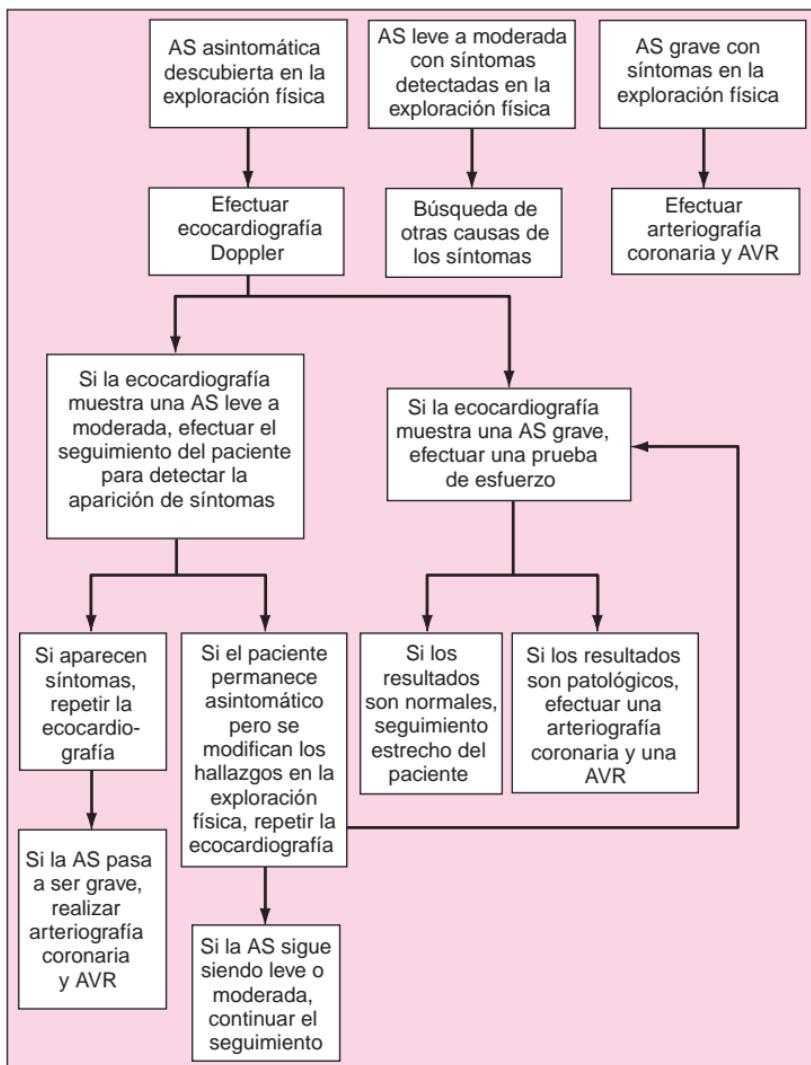
Rx TRATAMIENTO (Véase fig. 119-3)

Evitar los esfuerzos energéticos en la estenosis aórtica grave, incluso en la fase asintomática. Tratar la insuficiencia cardíaca con las normas habituales (véase cap. 126), pero *evitando la disminución de la poscarga*. Las estatinas pueden retrasar la calcificación de las valvas. Está indicada la sustitución valvular en los adultos con síntomas debido a AS y datos hemodinámicos de obstrucción importante. La intervención debe realizarse *antes* de que se llegue a una insuficiencia franca.

INSUFICIENCIA (REGURGITACIÓN) AÓRTICA (AR)

ETIOLOGÍA La etiología reumática es frecuente, sobre todo si hay afectación reumática de la mitral; también puede deberse a endocarditis infecciosa, sifilis, aneurisma disecante de aorta, o dilatación de la aorta debida a necrosis quística de la media; tres cuartas partes de los pacientes son varones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Disnea de esfuerzo y percepción del latido cardíaco, angina de pecho y signos de insuficiencia del LV. Aumento de la presión diferencial, pulso en martillo de agua, pulsaciones capilares (signo de



Quincke), A₂ suave o ausente, S₃ frecuente. Soplo diastólico susurrante en decrescendo a lo largo del borde esternal izquierdo (a lo largo del borde esternal derecho en la dilatación aórtica). Puede acompañarse de un soplo sistólico por aumento del paso de la sangre.

DATOS COMPLEMENTARIOS ECG y Rx de tórax Aumento de tamaño del LV.

ECOCARDIOGRAMA Aumento del desplazamiento de la pared posterior del LV, aumento de tamaño de la LA y del LV, aleteo diastólico de alta frecuencia de la válvula mitral. La exploración con Doppler permite descubrir y cuantificar la AR.

Rx TRATAMIENTO

El tratamiento habitual de la insuficiencia del LV (cap. 126). Los vasodilatadores (nifedipina de acción prolongada o ACEI) pueden retardarla necesidad de la intervención. La sustitución valvular debe efectuarse en los pacientes con AR grave tan pronto como aparezcan síntomas o en los pacientes asintomáticos con disfunción del LV demostrada mediante ecocardiografía (fracción de eyección del LV <55 %, volumen telesistólico >55 mL/m², o diámetro telesistólico >55 mm).

ESTENOSIS TRICUSPÍDEA (TS)

ETIOLOGÍA Suele ser reumática; es más frecuente en mujeres; se asocia casi constantemente a MS.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Hepatomegalia, ascitis, edemas, ictericia, distensión de venas yugulares con onda y de descenso suave (cap. 117). Retumbo diastólico a lo largo del reborde esternal izquierdo que aumenta en la inspiración con un componente presistólico más intenso. Radiografía de tórax: aumento de tamaño de aurícula derecha y vena cava superior.

Rx TRATAMIENTO

En la TS grave está indicado aliviarla con la intervención quirúrgica y es frecuente que requiera la sustitución de la válvula.

INSUFICIENCIA (REGURGITACIÓN) TRICUSPÍDEA (TR)

ETIOLOGÍA Suele ser funcional y secundaria a una acusada dilatación del RV de cualquier origen y a menudo va asociada a hipertensión pulmonar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Insuficiencia del RV grave, con edemas, hepatomegalia, y ondas v muy acentuadas en el pulso venoso yugular, junto con un descenso y rápido (cap. 117). Soplo sistólico a lo largo de la parte inferior del borde esternal que aumenta con la inspiración.

Rx TRATAMIENTO

Tratamiento diurético intensivo si hay signos de insuficiencia del corazón de recho. En casos graves (si no hay hipertensión pulmonar grave) tratamiento quirúrgico, que consiste en la anuloplastia tricuspidal o la sustitución valvular.

Para más detalles, véase Braunwald E: *Cardiopatías valvulares*, cap. 219, en *Harrison PMI* 16.^a.

120**MIOCARDIOPATÍAS Y MIOCARDITIS**

El cuadro 120-1 resume las características distintivas de las miocardiopatías.

MIOCARDIOPATÍA DILATADA

Ventrículo izquierdo (LV) dilatado simétricamente, con mala función contráctil en la sístole; el ventrículo derecho (RV) está afectado con frecuencia.

ETIOLOGÍA La más frecuente es una miocarditis previa o bien la forma «idiopática»; también agentes tóxicos (etanol, doxorubicina), enfermedades del tejido conjuntivo, distrofias musculares, miocardiopatía del «períparto». La cardiopatía isquémica/infarto grave o la insuficiencia aórtica/mitral crónica pueden comportarse de forma parecida.

SÍNTOMAS Insuficiencia cardíaca congestiva (cap. 126); pueden aparecer taquiarritmias y embolias periféricas procedentes de trombos murales del VI.

EXPLORACIÓN FÍSICA Distensión venosa yugular (JVD), estertores, choque de la punta LV difuso y discinético, S₃, hepatomegalia, edema periférico; frecuentes soplos de insuficiencia mitral y tricuspídea.

DATOS COMPLEMENTARIOS ECG Son frecuentes el bloqueo de rama izquierda y las alteraciones de ST-onda T.

Rx de tórax Cardiomegalia, redistribución de la vascularización pulmonar, frecuentes derrames pleurales.

Ecocardiograma Aumento de tamaño de LV y RV con deterioro global de la contracción. Las alteraciones *regionales* de la movilidad de la pared sugieren cardiopatía isquémica más que miocardiopatía primaria.

Péptido natriurético cerebral Elevado en insuficiencia cardíaca/miocardiopatía, pero no en pacientes con disnea por enfermedad pulmonar.

**TRATAMIENTO**

Tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca (cap. 126); se ha comprobado que el tratamiento vasodilatador con un inhibidor de la ACE (preferible) o una combinación de hidralazina y nitratos aumenta la supervivencia. Añadir betabloqueante en la mayor parte de los pacientes (cap. 126). Se recomienda la anticoagulación crónica con warfarina si la fracción de eyección es muy baja (<25 %) y no existen contraindicaciones. Fármacos antiarrítmicos (cap. 125) (p. ej., amiodarona) para las arritmias sintomáticas o sostenidas, aunque pueden causar efectos secundarios proarrítmicos; los desfibriladores automáticos implantables son a menudo una alternativa mejor. Considerar la estimulación biventricular en los pacientes persistentemente sintomáticos con ensanchamiento del complejo QRS (≥ 130 ms). Posibilidad de ensayar fármacos inmunosupresores si hay miocarditis activa en la biopsia del RV (es un tema de debate, puesto que no se ha demostrado su eficacia a largo plazo). En pacientes escogidos, plantear el trasplante cardíaco.

MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA

Aumento de la «rigidez» miocárdica que dificulta la relajación diastólica; elevación de las presiones ventriculares diastólicas. Sus causas son: procesos in-

Cuadro 120-1
Evaluación de las miocardiopatías en el laboratorio

	Dilatadas	Restrictivas	Hipertróficas
Radiografía de tórax	Aumento moderado o intenso de la silueta cardíaca Hipertensión venosa pulmonar	Aumento moderado de la silueta cardíaca	Aumento leve a moderado de la silueta cardíaca
Electrocardiograma	Alteraciones en el segmento ST y en la onda T	Voltaje bajo, defectos de la conducción	Alteraciones en el segmento ST y en la onda T
Ecocardiograma	Dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo	Aumento del grosor parietal ventricular izquierdo	Hipertrofia ventricular izquierda Alteraciones en las ondas Q Hipertrofia septal asimétrica Movilidad anterior sistólica de la válvula mitral
Gammagrafía con radioisótopos	Dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo (RVG)	Función sistólica normal o ligeramente disminuida	Función sistólica vigorosa (RVG) Defecto de perfusión (^{201}Tl)
Cateterismo cardíaco	Dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo	Función sistólica normal o ligeramente disminuida	Función sistólica vigorosa Obstrucción dinámica del infundíbulo
	Elevación de las presiones de llenado en el corazón izquierdo y, a menudo, en el derecho	Elevación de las presiones de llenado izquierdas y derechas	Obstrucción dinámica del infundíbulo Elevación de las presiones de llenado izquierdas y derechas
		Disminución del gasto cardíaco	

Nota: RVG, ventriculografía con radioisótopos; ^{201}Tl , talio 201.

Fuente: J. Wynne, E. Braunwald, cuadro 221-3 en Harrison PMI 16.^a

filtrantes (amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, trastornos que producen eosinofilia), fibrosis miocárdica, enfermedad de Fabry y fibroelastosis.

SÍNTOMAS Los de la insuficiencia cardíaca congestiva; es frecuente que predomine la insuficiencia ventricular derecha junto con edemas periféricos y ascitis.

EXPLORACIÓN FÍSICA Signos de insuficiencia cardíaca derecha; JVD, hepatomegalia, edemas periféricos, soplo de insuficiencia tricuspidal. Puede haber también signos de fallo izquierdo.

DATOS COMPLEMENTARIOS ECG Voltaje bajo en derivaciones de miembros, taquicardia sinusal, alteraciones de ST-T.

Rx de tórax Ligero aumento de tamaño del LV.

Ecocardiograma Aumento de tamaño de ambas aurículas; aumento de espesor de paredes ventriculares («patrón moteado») en los procesos infiltrantes, especialmente en la amiloidosis. La función sistólica suele ser normal, pero puede estar algo disminuida.

Cateterismo cardíaco Aumento de las presiones diastólicas en LV y RV con trazado en «raíz cuadrada» (descenso inicial y meseta); la biopsia de RV es útil para descubrir una enfermedad infiltrante (para el diagnóstico de amiloidosis es útil la biopsia rectal o de la grasa subcutánea).

Nota: La miocardiopatía restrictiva debe distinguirse de la pericarditis constrictiva, que es corregible quirúrgicamente. El engrosamiento del pericardio en la pericarditis es aparente en la CT o la MRI.

Rx TRATAMIENTO

Restricción de la sal y administración de diuréticos para combatir la congestión pulmonar y de la circulación general; la digital no está indicada salvo que la función sistólica esté deteriorada o haya arritmias auriculares. *Nota:* en la amiloidosis hay aumento de la sensibilidad a la digital. Es frecuente que estén indicados los anticoagulantes, especialmente en los pacientes de endomiocarditis eosinófila. Para el tratamiento específico de la hemocromatosis véase el capítulo 336, y para el de la sarcoidosis véase capítulo 309, en Harrison PMI 16.^a.

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA OBSTRUCTIVA

Gran hipertrofia del LV; a menudo asimétrica y sin causa subyacente. La función sistólica es normal; la excesiva rigidez del LV produce aumento de las presiones de llenado diastólico.

SÍNTOMAS Son secundarios a la elevación de la presión diastólica, a la obstrucción dinámica del flujo de salida del LV y a las arritmias; disnea de esfuerzo, angina y presíncope; puede haber muerte súbita.

EXPLORACIÓN FÍSICA Ascenso rápido del latido carotídeo, con pulso en mitra (bisferiens); S₄, soplo sistólico rudo a lo largo del borde esternal izquierdo, soplo suave de insuficiencia mitral en la punta; cambios de los soplos con distintas maniobras, como la de Valsalva (cap. 117).

DATOS COMPLEMENTARIOS ECG Hipertrofia del LV con ondas Q «septales» profundas en las derivaciones I, aVL, V_{5,6}. Intervalos de fibrilación auricular o de taquicardia ventricular que a menudo se descubren por monitorización con Holter.

Ecocardiograma Hipertrofia del LV, hipertrofia septal asimétrica con un espesor ≥1.3 veces el de la pared posterior del LV; muy buena función contráctil.

til del LV con volumen telesistólico pequeño. Si hay obstrucción en el tracto de salida del LV, aparecen un movimiento hacia adelante en la sístole de la válvula mitral y un cierre parcial mesosistólico de la válvula aórtica. El Doppler muestra el paso acelerado de la sangre a través del tracto de salida del LV al comienzo de la sístole.



TRATAMIENTO

Deben evitarse los esfuerzos intensos. Para disminuir los síntomas se emplean, individualizando, los betabloqueantes, el verapamilo o la disopiramida. Están *contraindicados* generalmente la digoxina y otros agentes inotrópicos, los diuréticos y los vasodilatadores. Cuando hay obstrucción en el tracto de salida o insuficiencia mitral es necesaria la profilaxis de la endocarditis con antibióticos (cap. 85). Los fármacos antiarrítmicos, especialmente la amiodarona, pueden suprimir las arritmias auriculares y ventriculares. En casos seleccionados se puede controlar el gradiente de salida del LV con un marcapasos bicameral permanente o con un infarto septal controlado mediante inyección de etanol en el interior de la arteria septal. Valorar la implantación de un desfibrilador automático implantable en pacientes con perfil de alto riesgo (antecedentes de síncope o episodios de muerte súbita por causas cardíacas, taquicardia ventricular, hipertrofia de LV marcada [>3 cm], antecedentes familiares de muerte súbita). En los pacientes refractarios al tratamiento médico, puede resultar útil la miectomía quirúrgica.

MIOCARDITIS

Es la inflamación del miocardio debida la mayoría de las veces a una infección viral aguda; puede evolucionar y agravarse hasta causar una miocardiopatía dilatada crónica. La miocarditis puede aparecer en los pacientes con infección por VIH o en la enfermedad de Lyme.

HISTORIA Fiebre, cansancio, palpitaciones; si hay disfunción del LV, aparecen síntomas de insuficiencia cardíaca. La miocarditis viral puede ir precedida de una infección de vías respiratorias superiores.

EXPLORACIÓN FÍSICA Se observan fiebre, taquicardia, S₁ suave; es frecuente un S₃.

DATOS DE LABORATORIO Puede haber elevación de la isoenzima CK-MB en ausencia de MI. Los títulos de anticuerpos antivirales pueden estar elevados en la convalecencia.

ECG Alteraciones transitorias de ST-T.

Rx de tórax Cardiomegalia.

Ecocardiograma Disminución de la función del LV; derrame pericárdico en caso de pericarditis acompañante.



TRATAMIENTO

Reposo; tratar igual que la insuficiencia cardíaca congestiva (cap. 126); si la biopsia del RV muestra inflamación en actividad, puede estar indicado el tratamiento inmunosupresor (esteroides y azatioprina), pero no se ha demostrado su eficacia a largo plazo.

Para más detalles, véase Wynne J, Braunwald E: Miocardiopatías y miocarditis, cap. 221, en Harrison PMI 16.^a

121**ENFERMEDADES DEL PERICARDIO****PERICARDITIS AGUDA**

CAUSAS Véase cuadro 121-1.

HISTORIA Dolor torácico que puede ser intenso, parecido al del infarto de miocardio (MI) agudo, pero de carácter agudo-punzante, como el pleurítico, y que se modifica con la postura (se alivia al inclinarse hacia delante); a menudo hay fiebre y palpitaciones.

EXPLORACIÓN FÍSICA El pulso es rápido o irregular, hay un ruido áspero de roce pericárdico cuya intensidad puede variar y que es más acusado con el paciente sentado y echado hacia delante.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ECG (Véase cuadro 121-2 y fig. 121-1) Elevación difusa del ST (de concavidad hacia arriba) que suele verse en todas las derivaciones salvo en aVR y V₁; puede haber depresión del segmento PR; unos días después (a diferencia del MI agudo), el ST vuelve a la línea basal y aparece inversión de la onda T. También pueden aparecer extraístoles auriculares y fibrilación auricular. Diferenciar el trazado de la variante de repolarización precoz (el cociente ST-T es <0.25 en la repolarización precoz y >0.25 en la pericarditis).

Rx de tórax Silueta cardíaca agrandada si hay derrame pericárdico abundante (>250 mL), en forma de «cantimplora».

Ecocardiograma Es el método más sensible para descubrir el derrame pericárdico que suele acompañar a la pericarditis aguda.

**TRATAMIENTO**

Aspirina, en dosis de 650-975 mg cuatro veces al día o antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., indometacina, 25-75 mg cuatro veces al día); en caso de dolor intenso y refractario, se dan 40-80 mg/d de prednisona, que se reducen paulatinamente a lo largo de unas semanas o meses. Cuando el dolor es refractario al tratamiento, muy duradero o sus episodios se repiten con frecuencia, puede ser necesaria la pericardectomía. Los anticoagulantes están relativamente contraindicados por el riesgo de hemorragia intrapericárdica.

Cuadro 121-1**Causas más frecuentes de pericarditis**

- Idiopática
- Infecções (especialmente virales)
- Infarto agudo de miocardio
- Neoplasias metastásicas
- Radioterapia antitumoral (de hasta 20 años atrás)
- Insuficiencia renal crónica
- Enfermedades del tejido conjuntivo (artritis reumatoide, SLE)
- Reacciones farmacológicas (p. ej., procainamida, hidralazina)
- Origen «autoinmunitario», después de la cirugía cardíaca o de un infarto de miocardio (unas semanas/meses después)

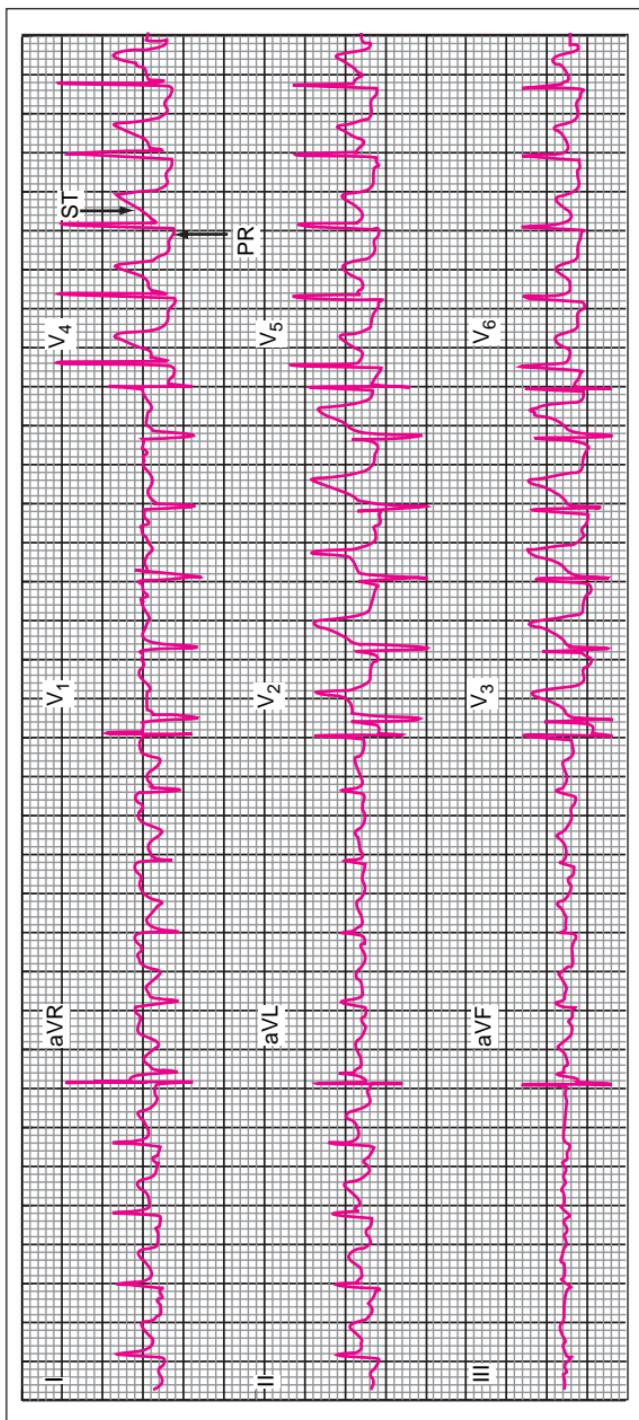


FIGURA 121-1 Electrocardiograma en la pericarditis aguda. Obsérvese la elevación difusa del segmento ST y la depresión del segmento PR.

Cuadro 121-2**ECG de la pericarditis aguda comparado con el del MI agudo (onda Q)**

Elevación del segmento ST	Derivaciones del ECG afectadas	Evolución de ST y las ondas T	Depresión del segmento PR
---------------------------	--------------------------------	-------------------------------	---------------------------

PERICARDITIS

Cóncavo hacia arriba	Todas las derivaciones salvo aVR y V ₁	El ST continúa elevado varios días; luego el ST vuelve a la línea basal, ondas T invertidas	Sí, en la mayoría
----------------------	---	---	-------------------

MI AGUDO

Convexo hacia arriba	ST elevado sólo sobre la región del infarto; depresión recíproca de ST en las derivaciones opuestas	Ondas T invertidas en horas, mientras ST sigue elevado; seguido de aparición de la onda Q	No
----------------------	---	---	----

TAPONAMIENTO CARDÍACO

Es una urgencia que amenaza la vida debido a la acumulación de líquido pericárdico a presión; dificulta el llenado de las cámaras y disminuye el gasto cardíaco.

ETIOLOGÍA Pericarditis previa (con mayor frecuencia por tumor metastásico, hiperazolemia, MI agudo, pericarditis viral o idiopática), traumatismos sobre el corazón, o perforación del miocardio al colocar un catéter o un marcaapasos.

HISTORIA Bruscamente, puede aparecer hipotensión; los síntomas subagudos son disnea, debilidad, confusión.

EXPLORACIÓN FÍSICA Taquicardia, hipotensión, pulso paradójico (descenso con la inspiración de la presión arterial sistólica >10 mmHg), distensión venosa yugular con descenso x conservado, pero con desaparición del descenso y; tonos cardíacos lejanos. En el taponamiento subagudo son frecuentes el edema periférico, la hepatomegalia y la ascitis.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ECG Bajo voltaje en derivaciones de los miembros; los grandes derrames pueden producir alternancia eléctrica (altura cambiante del complejo QRS debida al balanceo del corazón dentro del líquido).

Rx de tórax Aumento de tamaño de la silueta cardíaca si hay derrame abundante (>250 mL).

Ecocardiograma Movimiento de balanceo del corazón dentro de un gran derrame; cambio de tamaño muy acusado del ventrículo derecho con la respiración acompañado de colapso de aurícula y ventrículo derechos en la diástole.

Cateterismo cardíaco Confirma el diagnóstico; demuestra la igualación de las presiones diastólicas en las cuatro cámaras cardíacas; presión pericárdica = presión en aurícula derecha.



TRATAMIENTO

Pericardiocentesis inmediata y expansores de volumen por vía IV.

PERICARDITIS CONSTRICTIVA

Un pericardio rígido dificulta el llenado cardíaco y produce aumento de presión en las venas pulmonares y en las venas de la circulación general, con disminución del gasto cardíaco. Se produce al curar la pericarditis previa de algunos pacientes y formarse cicatrices. Las causas más frecuentes son: pericarditis viral y tuberculosa, cirugía cardíaca anterior, hiperazolemia y pericarditis neoplásica.

HISTORIA Disnea, cansancio, edemas en pies e hinchazón abdominal, de aparición paulatina; las manifestaciones de insuficiencia ventricular izquierda son poco frecuentes.

EXPLORACIÓN FÍSICA Taquicardia, distensión venosa yugular (onda descendente y profunda) que aumenta más en la inspiración (signo de Kussmaul) a menudo existe hepatomegalia, ascitis y edema periférico; tono diastólico agudo, a veces se oye un «golpe pericárdico» después de S₂.

DATOS COMPLEMENTARIOS ECG Bajo voltaje en las derivaciones de miembros; frecuentes arritmias auriculares.

Rx de tórax Ribete de calcificación del pericardio en 50% de pacientes.

Ecocardiograma Pericardio engrosado, contracción ventricular normal; detención brusca del llenado ventricular al principio de la diástole.

CT o MRI Son más precisos que el ecocardiograma para demostrar el engrosamiento pericárdico.

Cateterismo cardíaco Igualación de las presiones diastólicas en todas las cámaras; el trazado de las presiones ventriculares tiene aspecto «en raíz cuadrada». En los pacientes con pericarditis constrictiva debe investigarse la etiología tuberculosa (cap. 102).



TRATAMIENTO

Extirpación quirúrgica del pericardio, que va seguida de mejoría progresiva a lo largo de varios meses.

Estudio del paciente

Con derrame pericárdico asintomático de causa desconocida

Si una historia y exploración física concienzudas no sugieren la etiología, los pasos siguientes pueden proporcionar el diagnóstico:

- Prueba cutánea y cultivos para el bacilo de Koch (cap. 102)
- Determinación de seroalbúmina y de proteínas urinarias (síndrome nefrótico)
- Creatinina sérica y BUN (insuficiencia renal)
- Pruebas de función tiroidea (mixedema)
- ANA (SLE y otras enfermedades del colágeno vascular)
- Investigar un tumor primario (especialmente de pulmón y mama)

Para más detalles, véase Braunwald E: Enfermedades del pericardio, cap. 222, en Harrison PMI 16.^a

122**HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

DEFINICIÓN Elevación crónica de la presión arterial (BP) >140/90; de etiología desconocida en el 90-95 % de los pacientes («hipertensión esencial»). Tener siempre en cuenta las formas secundarias corregibles de hipertensión, especialmente en los pacientes menores de 30 años o en quienes se vuelven hipertensos pasados los 55 años. La hipertensión sistólica aislada (sistólica >160, diastólica <90) es más frecuente en los pacientes ancianos, debido a la menor distensibilidad vascular.

HIPERTENSIÓN SECUNDARIA

ESTENOSIS DE LAS ARTERIAS RENALES Debida a aterosclerosis (varones de edad) o a displasia fibromuscular (mujeres jóvenes). Se manifiesta por una hipertensión de comienzo brusco y refractaria al tratamiento con hipotensores. Hay con frecuencia un soplo abdominal audible; puede haber ligera hipopotasemia debida a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

NEFROPATÍAS PARENQUIMATOSAS Se manifiestan por elevación de la creatinina sérica, análisis de orina anormal (con proteínas, células o cilindros) o por ambas alteraciones.

COARTACIÓN DE AORTA Aparece en niños o adultos jóvenes; el estrechamiento de la aorta suele estar en el origen de la arteria subclavia izquierda. La exploración demuestra pulsos femorales disminuidos y retardados; hay un soplo telesistólico de máxima intensidad en mitad de la espalda Rx de tórax con indentación de la aorta a nivel de la coartación, y muescas o escotaduras costales (debidas al desarrollo de circulación colateral arterial).

FEOCROMOCITOMA Tumor secretor de catecolaminas, generalmente de la médula suprarrenal, que produce hipertensión paroxística o sostenida en pacientes jóvenes o de mediana edad. Son frecuentes los episodios bruscos de cefalea, palpitaciones y sudoración profusa. Otros signos asociados son: pérdida duradera de peso, hipotensión ortostática e intolerancia a la glucosa. Los feocromocitomas pueden localizarse en la pared de la vejiga urinaria, manifestándose entonces por la aparición de los síntomas del exceso de catecolaminas durante la micción. El diagnóstico se sospecha por la elevación de la concentración plasmática de metanefrina o de los metabolitos de las catecolaminas en una muestra de orina 24 h (véase más adelante); seguidamente, el tumor puede localizarse por CT o con una angiografía.

HIPERALDOSTERONISMO Debido a un adenoma secretor de aldosterona o a hiperplasia suprarrenal bilateral. Debe sospecharse cuando hay hipopotasemia en un paciente hipertenso que no toma diuréticos (véase cap. 174).

OTRAS CAUSAS Consumo de anticonceptivos, los síndromes adrenogenital y de Cushing (cap. 174), enfermedades del tiroides (cap. 173), el hiperparatiroidismo (cap. 179) y la acromegalía (cap. 171).

*Estudio del paciente***Historia**

La mayoría de los pacientes no tiene síntomas. Si la hipertensión es intensa, puede haber cefalea, epistaxis o visión borrosa.

Indicios de las distintas formas de hipertensión secundaria Son: la toma de anticonceptivos o de glucocorticoides; los paroxismos de cefalea, sudor o taquicardia (feocromocitoma); y los antecedentes de nefropatía o de traumatismos abdominales (hipertensión renal).

Exploración física

Medir la BP con un manguito de tamaño adecuado (grande para los brazos gruesos). Registrar la cifra de presión arterial en ambos brazos y también en una pierna (en busca de coartación). Son signos de hipertensión: los cambios en las arteriolas retinianas (vasos estrechados, con muescas); latido ventricular potente, A₂ intenso, S₄. Son indicios de hipertensión secundaria: aspecto cushingoid, bocio, soplo abdominal (estenosis de arteria renal), pulsos femorales retrasados (coartación de aorta).

Pruebas complementarias

Pruebas de detección sistemática de la hipertensión secundaria Deben realizarse en todos los pacientes hipertensos: 1) creatinina sérica, BUN y análisis de orina (nefropatías parenquimatosas); 2) potasemia determinada sin tomar diuréticos (la hipopotasemia induce a estudiar un posible hiperaldosteronismo o estenosis de la arteria renal); 3) Rx de tórax (muescas costales o indentación de la porción distal del cayado aórtico en la coartación de aorta); 4) ECG (la hipertrofia ventricular izquierda sugiere hipertensión crónica); 5) también son útiles: hemogramas completos, glucemia, colesterol, triglicéridos, caldo y ácido úrico.

Otros estudios Indicados para buscar determinados procesos si las pruebas de detección sistemática son anormales o la BP es refractaria al tratamiento con hipotensores: 1) estenosis de la arteria renal: angiografía por resonancia magnética, renograma inducido con captopril, ecografía dúplex del riñón, angiografía por sustracción digital, arteriografía renal y determinación de renina en las venas renales; 2) síndrome de Cushing: prueba de supresión con dexametasona (cap. 174); 3) feocromocitoma: determinación de catecolaminas, metanefrinas y ácido vanililmandélico en orina de 24 horas, o bien determinación de la metanefrina en el plasma; 4) hiperaldosteronismo primario: descenso de la actividad de renina en plasma e hipersecreción de aldosterona, ninguna de las cuales varían al aumentar la volemia, y 5) nefropatías parenquimatosas (caps. 139, 149).



TRATAMIENTO

Tratamiento farmacológico de la hipertensión esencial

(véanse figs. 122-1 y 122-2)

Se pretende dominar la hipertensión y producir unos efectos secundarios mínimos usando en lo posible un sólo fármaco. Los agentes de primera línea son: diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la ACE, antagonistas del receptor de la angiotensina y calcioantagonistas.

Diuréticos (véase cuadro 47-1) La clave de la mayor parte de los regímenes antihipertensivos. Se prefieren las tiazidas, por su acción más duradera que los diuréticos del asa; pero estos últimos son más potentes cuando la GFR <25 mL/min. Los principales efectos secundarios son: hipopotasemia, hiperglucemia e hiperuricemia, los cuales pueden minimizarse usando dosis bajas (p. ej., hidroclorotiazida, 12.5-50 mg/día). Los diuréticos resultan particularmente eficaces en los ancianos y en personas de raza negra. Es especialmente importante evitar la hipopotasemia en los pacientes que toman glucósidos digitálicos.

Betabloqueantes Especialmente eficaces en pacientes jóvenes con circulación «hipercinética». Comenzar con dosis bajas (p. ej., atendol 25 mg/día). Contraindicaciones relativas: broncoespasmo, insuficiencia cardíaca, bloqueo AV, bradicardia y diabetes insulinodependiente «inestable».

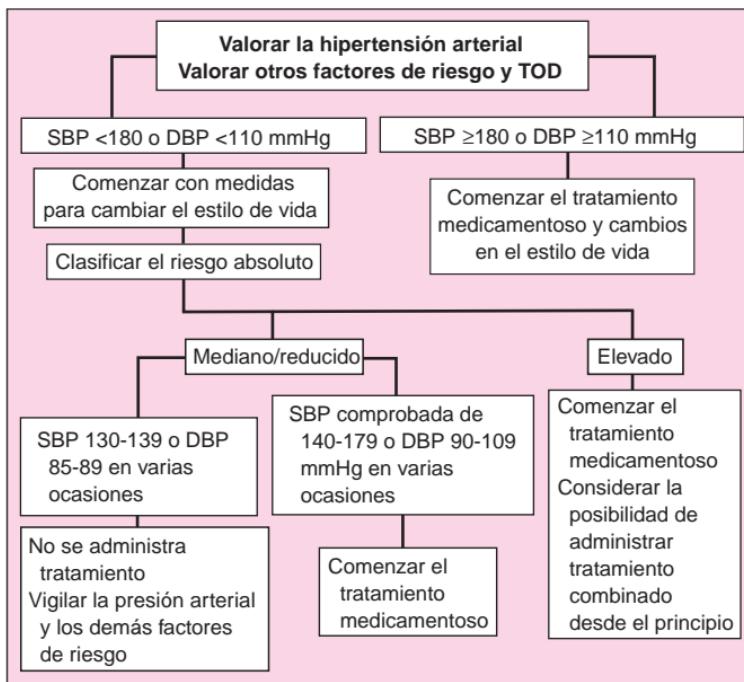


FIGURA 122-1 Tratamiento inicial en pacientes con hipertensión. Véase el cuadro 122-1 para examinar la lista de medicamentos que se pueden utilizar al principio. Durante la valoración inicial se clasifica el riesgo cardiovascular de cada paciente con base en: la cifra de la presión arterial; presencia de factores de riesgo (tabaquismo, obesidad, sexo masculino, etc.) que varían de 0 factores (riesgo reducido) a 3 o más factores (riesgo elevado, equivalente a padecer diabetes mellitus), lesiones orgánicas ([*target organ damage*, TOD], esto es, daño cardiovascular o renal) o diabetes (ambos con riesgo elevado no obstante la presencia de otros factores de riesgo). DBP, presión diastólica (*diastolic blood pressure*); SBP, presión sistólica (*systolic blood pressure*). (Tomado de NDL Fisher, GH Williams, figura 230-1 en Harrison PMI 16.º.)

Inhibidores de la ACE Bien tolerados y con efectos secundarios poco frecuentes. Pueden emplearse en monoterapia o combinados con los betabloqueantes, calcioantagonistas o diuréticos. Efectos secundarios infrecuentes, como: erupciones, angioedema, proteinuria o leucopenia, sobre todo en pacientes con creatinina sérica alta. Durante el tratamiento, puede aparecer tos no productiva que obliga a cambiar de pauta terapéutica. Obsérvese que la función renal puede deteriorarse a causa de los inhibidores de la ACE en los pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales.

Los suplementos de potasio y los diuréticos ahorradores de potasio deben emplearse con precaución en los pacientes que toman inhibidores de la ACE, para evitar la hipertotasemia. Si el paciente tiene un volumen intravascular disminuido, suspender los diuréticos durante 2-3 días antes de empezar a dar el inhibidor de la ACE que, en este caso, debe darse en dosis muy bajas (p. ej., captopril 6.25 mg dos veces al día).

En pacientes que no toleran los inhibidores de la ACE por tos o angioedema, valorar sustituirlos por antagonistas del receptor de angiotensina.

Calcioantagonistas Son vasodilatadores arteriolares directos; todos tienen efectos inotrópicos negativos (sobre todo el verapamilo) y se deben emplear con prudencia si existe disfunción de LV. El verapamilo y, en menor grado, el diltiazem pueden producir bradicardia y bloqueo AV, por lo que generalmente se procura no combinarlos con betabloqueantes. Debemos emplearse preparados de liberación lenta, pues los calcioantagonistas dihidro-

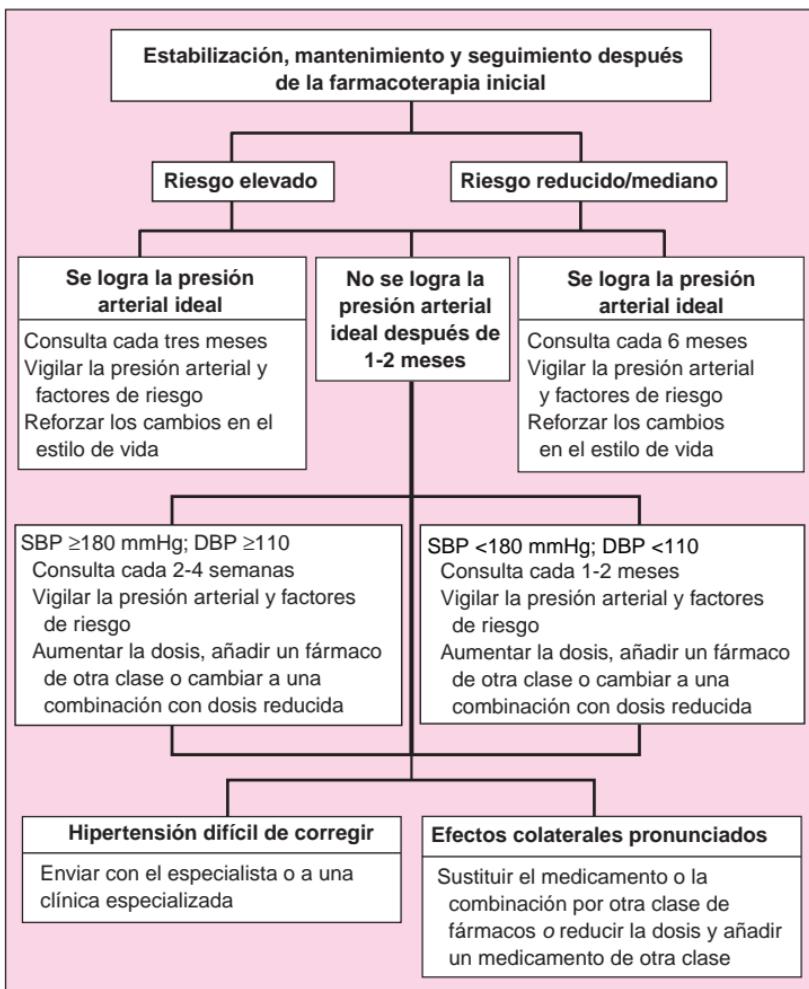


FIGURA 122-2 Algoritmo para el tratamiento del paciente hipertenso después de iniciar el tratamiento farmacológico antihipertensivo. Véanse los pasos iniciales en la figura 122-1 y la definición de riesgo y el cuadro 122-1 para la elección inicial de fármacos. (Tomado de NDL Fisher, GH Williams, figura 230-2 en Harrison PMI 16.^a.)

piridínicos de acción corta pueden aumentar la incidencia de sucesos coronarios.

Si la BP es refractaria al tratamiento farmacológico se deben estudiar las formas secundarias de hipertensión, especialmente la estenosis de la arteria renal y el feocromocitoma.

El cuadro 122-1 recoge las directrices del tratamiento farmacológico inicial. (Véase Harrison PMI 16.^a, cuadro 230-8, para una lista de tallada de los antihipertensivos.)

Circunstancias especiales

Embarazo Los hipotensores más inocuos son: metildopa (250-1000 mg PO, 2-3 veces/día), hidralazina (10-150 mg PO, 2-3 veces/día). También los calcioantagonistas parecen inocuos en el embarazo. Es necesario emplear con precaución los betabloqueantes, porque se han descrito hipoglucemia fetal y bajo peso al nacer. Los inhibidores de la ACE y los antagonistas del receptor de angiotensina están contraindicados en el embarazo.

Cuadro 122-1**Directrices para la selección del tratamiento farmacológico inicial de la hipertensión**

Clase de fármacos	Indicaciones obligatorias	Indicaciones posibles	Contraindicaciones obligatorias	Contraindicaciones posibles
Diuréticos	Insuficiencia cardíaca Pacientes de edad avanzada Hipertensión sistólica Angina Tras infarto miocárdico Taquiarritmias	Diabetes	Gota	Dislipemia Varones sexualmente activos
Betabloqueantes		Insuficiencia cardíaca Embarazo Diabetes	Asma y COPD Bloqueo cardíaco ^a	Dislipemia Deportistas y pacientes físicamente activos Vasculopatía periférica
Inhibidores de la ACE		Insuficiencia cardíaca Disfunción ventricular izquierda Tras infarto miocárdico Nefropatía diabética Tos por inhibidor de la ACE	Embarazo Hiperpotasemia Estenosis bilateral de la arteria renal	Embarazo Hiperpotasemia Estenosis bilateral de la arteria renal
Bloqueantes del receptor de la angiotensina			Insuficiencia cardíaca Bloqueo cardíaco ^b	Hiperpotasemia Bloqueo cardíaco ^b
Calcioantagonistas	Angina Pacientes de edad avanzada Hipertensión sistólica		Vasculopatía periférica	Insuficiencia cardíaca congénitiva ^c

^a Bloqueo auriculoventricular grados 2 ó 3.^b Bloqueo auriculoventricular grados 2 ó 3 con verapamilo o diltiazem.^c Verapamilo o diltiazem.*Nota:* ACE, enzima convertidora de la angiotensina; COPD, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.*Fuente:* adaptado con permiso de OMS, 1999.

Insuficiencia renal Las tiazidas habituales pueden ser ineficaces. Utilizar metolazona, furosemida o bumetanida, solos o combinados.

Diabetes. BP objetivo < 130/85. Considerar los inhibidores de la ACE y los bloqueantes del receptor de la angiotensina para controlar la BP y retrasar el deterioro renal.

Hipertensión maligna La BP diastólica >120 mmHg es una urgencia médica. Es obligado el tratamiento inmediato si hay signos de descompensación cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva, angina), encefalopatía (cefalea, convulsiones, trastornos visuales) o deterioro de la función renal. Los fármacos para las crisis hipertensivas son labetalol IV, 10 a 80 mg en embolada y nitroglicerina, 5-100 µg/min. Sustituir por antihipertensivos PO cuando desaparecen los síntomas y mejora la BP diastólica.

Para más detalles, véase Fisher NDL, Williams GH: Vasculopatía hipertensiva, cap. 230, en Harrison PMI 16.^a

123

INFARTO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST (STEMI)

El reconocimiento precoz y tratamiento inmediato del infarto de miocardio (MI) agudo son fundamentales; el diagnóstico se basa en una anamnesis característica, el ECG y los marcadores cardíacos séricos.

SÍNTOMAS Dolor torácico semejante a la angina (cap. 32) pero más intenso y persistente; no se alivia por completo con el reposo o con nitroglicerina; a menudo acompañado de náuseas, sudor, aprensión. Sin embargo, ~25% de los MI son clínicamente silentes.

EXPLORACIÓN FÍSICA Palidez, diaforesis, taquicardia. Puede haber latido cardíaco discrónico. Si existe insuficiencia cardíaca congestiva, se auscultan estertores y S₃. En el infarto del ventrículo derecho es frecuente la distensión venosa jugular.

ECG Elevación del ST, seguida de inversión de la onda T, posteriormente desarrollo de onda Q en el transcurso de varias horas (véanse figuras 118-3 y 118-4).

Infarto de miocardio sin onda Q (también denominado *infarto del miocardio sin elevación de ST*, o NSTEMI) Depresión de ST seguida de alteraciones persistentes de ST-onda T sin desarrollo de onda Q. Es útil la comparación con ECG antiguos (véase cap. 124).

MARCADORES BIOLÓGICOS CARDÍACOS La evolución temporal es útil para el diagnóstico; el nivel de creatina fosfocinasa (CK) asciende en 4-8 horas, alcanza un máximo las 24 horas, y se normaliza a las 48-72 horas. La isoenzima CK-MB es más específica del infarto pero también puede estar elevada en la miocarditis o después de la cardioversión eléctrica. La CK total (pero no la CK-MB) se eleva (2-3 veces) después de una inyección IM, tras ejercicio vigoroso, o con otros traumatismos del músculo esquelético. Un paciente de masa

de CK-MB: actividad de CK \geq 2.5 sugiere MI agudo. La CK-MB alcanza un máximo más precoz (aproximadamente 8 h) después del tratamiento a gudo de reperfusión (véase más adelante). La troponina T específica del corazón y la troponina I son muy específicas de lesión miocárdica y son los marcadores bioquímicos preferidos para el diagnóstico del MI agudo. Se mantienen elevadas durante 7-10 días. Los marcadores séricos cardíacos se deben de terminar en el momento de la presentación, 6-9 horas más tarde, y después a las 12-24 horas.

TÉCNICAS DE IMAGEN NO INVASIVAS Resultan útiles cuando el diagnóstico de MI no está claro. La *ecocardiografía* detecta alteraciones de la motilidad regional de la pared asociadas al infarto (pero no puede distinguir un infarto agudo de una cicatriz miocárdica preexistente). La ecografa también resulta útil para detectar el infarto del ventrículo derecho, el aneurisma del ventrículo izquierdo y el trombo ventricular izquierdo. La *imagen de perfusión miocárdica* (talió 201 o 99m Tc-sestamibi) es sensible para detectar regiones de perfusión disminuida pero no es específica de infarto agudo.



TRATAMIENTO

Tratamiento inicial

Los objetivos iniciales son: 1) identificar rápidamente si el paciente es candidato a terapia de reperfusión, 2) aliviar el dolor, 3) prevenir/tratar las arritmias y las complicaciones mecánicas.

- Se debe administrar aspirina inmediatamente (162-325 mg masticados en el momento de la presentación, después 162-325 mg PO diarios), salvo que el paciente tenga intolerancia a la aspirina.
- Realizar una anamnesis dirigida, exploración, y ECG para identificar STE-MI (>1 mm de elevación de ST en dos derivaciones contiguas o apariación de un bloqueo de rama izquierda) y si está indicada la terapia de reperfusión [intervención coronaria percutánea (PCI) o trombólisis por vía intravenosa], que disminuye el tamaño del infarto, la disfunción ventricular izquierda y la mortalidad.

- La PCI primaria es en general más eficaz que la trombólisis y se prefiere en centros con experiencia capaces de realizar rápidamente el procedimiento (fig. 123-1), especialmente cuando existen dudas diagnósticas, choque cardiogénico, aumento del riesgo hemorrágico o si los síntomas han estado presentes durante >3 horas.

Proceda a la trombólisis IV si no se dispone de PCI o si la lagística demoraría la PCI >1 h respecto al momento de comienzo de la trombólisis (fig. 123-1). Para obtener el máximo beneficio, el tiempo desde la puerta a la inyección debería ser <30 minutos. Asegúrese de que no existen contraindicaciones (fig. 123-2) antes de administrar el fibrinolítico. Los tratados en las primeras 1-3 h obtienen los máximos beneficios; puede seguir siendo útil hasta 12 horas si existe dolor torácico persistente o el ST persiste elevado en derivaciones que no han desarrollado ondas Q nuevas. Entre las complicaciones se encuentran la hemorragia, arritmias de reperfusión y, en el caso de la estreptocinasa, reacciones alérgicas. Se deben iniciar heparina [60 U/kg (máximo 4000 U), después 12 (U/kg)/h (máximo 1000 U/h)] cuando se emplean fibrinolíticos diferentes de la estreptocinasa (fig. 123-2). Mantener el tiempo de tromboplastina parcial activada a 1.5-2.5 × control (~ 50 -70 segundos).

- Si persiste el dolor torácico o la elevación del ST >90 minutos después de la fibrinólisis, considere la derivación para PCI de rescate. La angiografía coronaria posterior a la fibrinólisis se reserva en general para los pacientes con angina recurrente o prueba de esfuerzo positiva.

El tratamiento inicial del NSTEMI (infarto de miocardio sin onda Q) es diferente (véase cap. 124). En concreto, no se debe administrar tratamiento trombolítico.

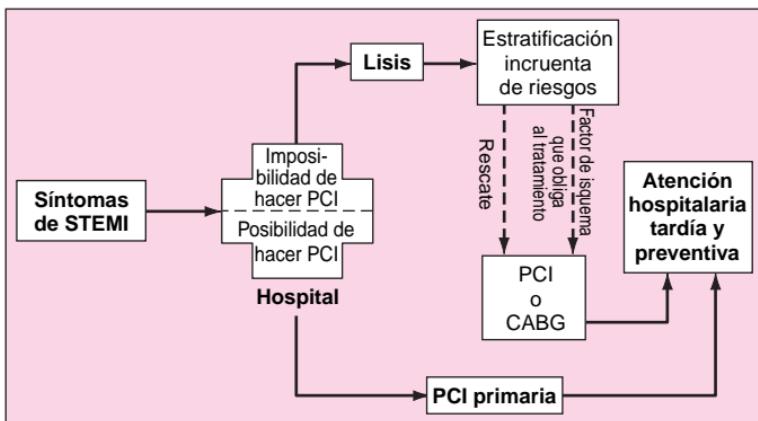


FIGURA 123-1 Estrategias de reperfusión en el STEMI. Después de comenzar los síntomas de dicha variante del infarto, el individuo es transportado al hospital, donde se evalúan las opciones de reperfusión. Si en el hospital no es posible practicar una intervención coronaria percutánea (PCI), se emprende el tratamiento con fibrinolíticos; si el hospital tiene los medios para practicar la intervención comentada, se emprende la reperfusión en la forma de PCI primaria. Los sujetos que reciben fibrinolíticos deben ser sometidos a estratificación de riesgos incruenta (Noninvasive Risk Strat.). En pacientes cuyo dolor retroesternal no cesa, o en los que en un lapso de 90 min no hay resolución de la elevación del segmento ST, se efectuará PCI de «rescate»; si se detecta isquemia recurrente espontánea o isquemia «provocada» por métodos incruentes en una etapa posterior en el hospital, se enviará a los pacientes para práctica de PCI o para colocación de injerto de derivación en arteria coronaria (*coronary artery bypass graft, CABG*). Todos los enfermos deben ser sometidos a tratamiento para prevención secundaria de STEMI. (Con autorización de PW Armstrong, D Collen, EM Antman: *Circulation* 107:2533, 2003.)

Tratamiento adicional estándar

(Con independencia de que se emprenda o no terapia de reperfusión).

- *Hospitalice al paciente en unidad coronaria* con monitorización continua del ECG.

- *Vía IV* para tratamiento urgente de las arritmias.

- *Control del dolor:* 1) sulfato de morfina 2-4 mg IV cada 5-10 minutos hasta el alivio del dolor o la aparición de efectos secundarios [náuseas, vómitos, depresión respiratoria (trátela con naloxona 0.4-1.2 mg IV)], hipotensión (si hay bradicardia, trátela con atropina 0.5 mg IV; en caso contrario realice una expansión de volumen cuidadosa); 2) nitroglicerina, 0.3 mg sublingual si la BP sistólica >100 mmHg; para el dolor refractario: nitroglicerina IV (comience con 10 µg/minuto, ajuste la dosis al alza hasta un máximo de 200 µg/minuto, vigilando estrechamente la BP); no administre nitrato si el paciente ha recibido sildenafilo en las 24 horas anteriores o tadalafilo en las 48 horas (se emplean para disfunción eréctil); 3) antagonistas β-adrenérgicos (véase más adelante).

- *Oxígeno* 2-4 litros/minuto en cánula nasal (mantenga la saturación de O₂ > 90 %).

- *Sedación ligera* (diazepam 5 mg PO cuatro veces al día).

- *Dieta blanda* y reblandecedores de heces (docusato sódico 100-200 mg/día)

- Los *β-bloqueantes* (cap. 122) disminuyen el consumo de O₂ miocárdico, limitan el tamaño del infarto y disminuyen la mortalidad. Resultan especialmente útiles en pacientes con hipertensión, taquicardia o dolor isquémico persistente; las contraindicaciones comprenden insuficiencia cardíaca congestiva activa, BP sistólica <95 mmHg, frecuencia cardíaca <50 latidos/minuto,

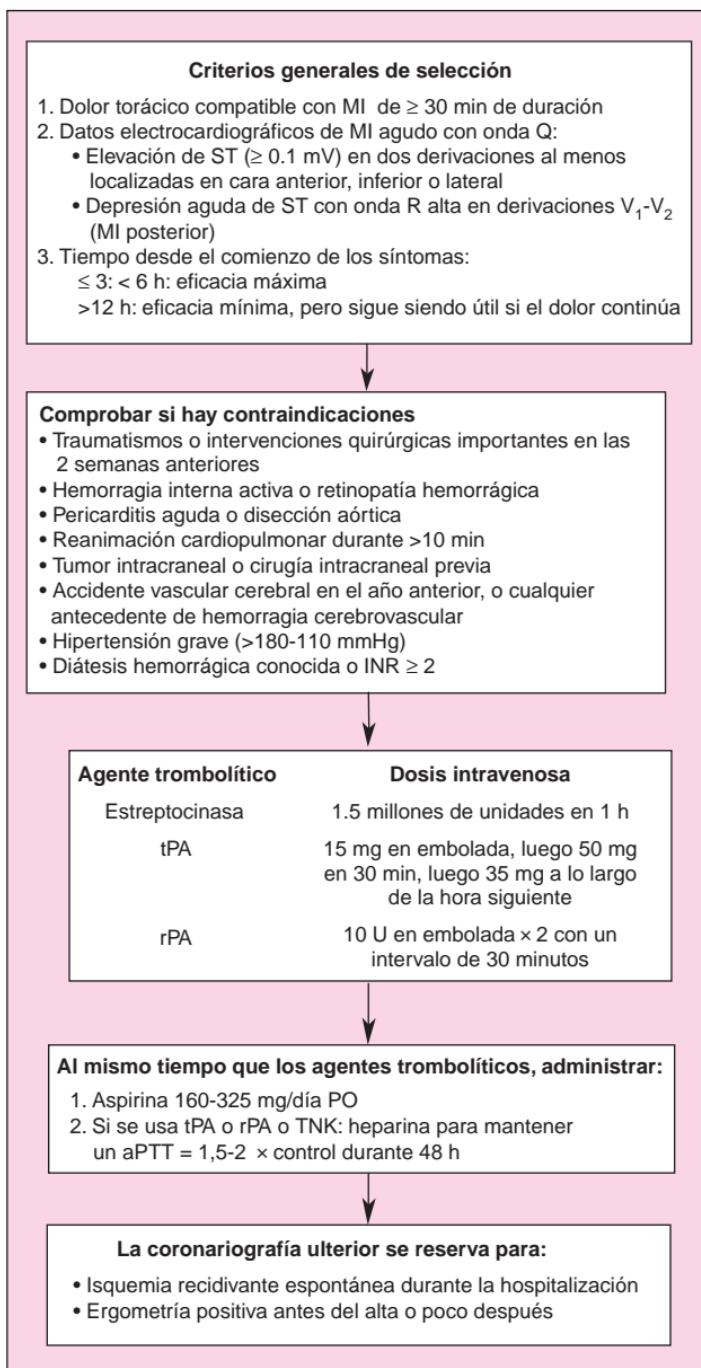


FIGURA 123-2 Empleo de la terapéutica trombolítica en los pacientes con infarto agudo de miocardio. aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activada.

bloqueo AV, o antecedentes de broncoespasmo. Adminístrelos por vía IV (metoprolol, 5 mg cada 5-10 minutos hasta una dosis total de 15 mg) seguido de una pauta PO (metoprolol 25-100 mg dos veces al día).

- **Anticoagulación/fármacos antiplaquetarios:** en los pacientes que reciben tratamiento fibrinolítico se inicia tratamiento con heparina y aspirina como se ha señalado anteriormente. En ausencia de tratamiento fibrinolítico, administre aspirina, 160-325 mg diarios, y heparina a dosis bajas 5000 U SC cada 12 horas para prevención de la trombosis venosa profunda). En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa, o un trombo ventricular en el ecocardiograma, o si existen grandes regiones discinéticas tras un infarto de cara anterior, se recomienda heparina IV a dosis plena (PTT 2× control) o heparina de bajo peso molecular (enoxaparina 1 mg/kg SC cada 12 h), seguida de anticoagulantes orales. Los anticoagulantes orales se mantienen durante 3-6 meses, sustituyéndolos posteriormente por aspirina.

- Los *inhibidores de la ACE* (enzima convertidora de angiotensina) disminuyen la mortalidad después del infarto agudo del miocardio y se deben prescribir en las primeras 24 horas del ingreso hospitalario pacientes con STEMI (captopril, dosis de prueba de 6.25 mg PO), aumentando a 50 mg PO tres veces al día. Los inhibidores de la ACE deben mantenerse de forma indefinida después del alta en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con disfunción asintomática de ventrículo izquierdo [fracción de expulsión (EF) ≤40%]; en los casos con intolerancia a inhibidores de la ACE, emplee un bloqueador del receptor de angiotensina (valsartán o candesartán).

- Se deben medir los niveles séricos de magnesio y reponerlo en caso necesario para disminuir el riesgo de arritmias.

COMPLICACIONES (Consúltense también las arritmias en el cap. 125)

ARRITMIAS VENTRICULARES Las extrasístoles ventriculares aisladas son frecuentes. Se deben corregir los factores desencadenantes [hipoxemia, acidosis, hipopotasemia (mantenga el K⁺ sérico ~4.5 mmol/L), hipercalcemia, hipomagnesemia, insuficiencia cardíaca congestiva, fármacos aritmógenos]. La administración sistemática de betabloqueantes (véase anteriormente) disminuye la ectopia ventricular. Otros tratamientos antiarrítmicos intrahospitalarios se deben reservar para pacientes con arritmias ventriculares sostenidas.

TAQUICARDIA VENTRICULAR Si el paciente está hemodinámicamente inestable, realice una cardioversión eléctrica inmediata (descarga no sincronizada de 200-300 J). Si se tolera hemodinámicamente, emplee lidocaína IV [embolada 1.0-1.5 mg/kg, infusión de 20-50 (μ g/kg)/minuto; mantenga velocidades de infusión más bajas (~1 mg/minuto) en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia cardíaca congestiva o hepatopatía], procainamida IV (embolada de 15 mg/kg a pasar en 20-30 minutos; infusión de 1-4 mg/minuto), o amiodarona IV (emboladas de 75-150 mg a pasar en 10-15 minutos; infusión de 1.0 mg/minuto durante 6 h, después 0.5 mg/minuto).

FIBRILACIÓN VENTRICULAR Requiere desfibrilación inmediata (200-400 J). Si no tiene éxito, inicie reanimación cardiopulmonar y las medidas de reanimación estándar (cap. 13). Las arritmias ventriculares que aparecen varios días o semanas después de un infarto de miocardio a menudo reflejan el fallo de bomba y pueden justificar un estudio electrofisiológico invasor e implantación de un cardioversor desfibrilador.

RITMO IDIOVENTRICULAR ACCELERADO Complejo QRS ancho, ritmo regular, frecuencia 60-100 latidos/minuto, es frecuente y suele ser benigno; si causa hipotensión, trátelo con atropina, 0.6 mg IV.

ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES La taquicardia sinusal puede reflejar insuficiencia cardíaca congestiva, hipoxemia, dolor fiebre, pericarditis, hipoxemia, efecto de fármacos. Si no se identifica una causa se puede tratar con un betabloqueante. En caso de taquicardia sinusal persistente (> 120), utilice un catéter de Swan-Ganz para diferenciar la insuficiencia cardíaca congestiva de la disminución del volumen intravascular. Otras arritmias supraventriculares (taquicardia paroxística supraventricular, aleteo auricular, fibrilación auricular) a menudo son secundarias a insuficiencia cardíaca congestiva, en cuyo caso el tratamiento de elección es la digoxina (cap. 126). En ausencia de insuficiencia cardíaca, se puede emplear también verapamilo o un betabloqueante (cap. 125). Si el paciente está hemodinámicamente inestable, proceda a una cardioversión eléctrica.

BRADIARRITMIAS Y BLOQUEO AV (véase cap. 125) En el infarto del miocardio de cara *inferior*, suelen representar un aumento del tono vagal o isquemia aislada del nodo AV. Si el paciente tiene compromiso hemodinámico (insuficiencia cardíaca, hipotensión, aparición de arritmias ventriculares), trátelas con atropina, 0,5 mg IV cada 5 minutos (hasta 2 mg). Si no hay respuesta, emplee un marcapasos externo o transvenoso transitorio. Se debe evitar el isoproterenol. En el infarto del miocardio de cara *anterior*, los defectos de la conducción AV suelen ser reflejo de necrosis tisular extensa. Considere la implantación de un marcapasos transitorio externo o transvenoso en caso de: 1) bloqueo cardíaco completo, 2) bloqueo de tipo Mobitz II (cap. 125), 3) bloqueo bifascicular de nueva aparición (bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha + hemibloqueo anterior, bloqueo de rama derecha + hemibloqueo posterior), 4) cualquier bradiarritmia asociada a hipotensión o insuficiencia cardíaca congestiva.

INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA Puede ser debida a disfunción sistólica «de bomba», aumento de la «rigidez» diastólica de ventrículo izquierdo, y/o complicaciones mecánicas agudas.

Síntomas Disnea, ortopnea, taquicardia.

Exploración Distensión venosa yugular, galope por S₃ y S₄, estertores pulmonares; soplo sistólico en caso de que se haya desarrollado insuficiencia mitral aguda o comunicación interventricular.



TRATAMIENTO (Véanse capítulos 16 y 126)

El tratamiento inicial comprende diuréticos (empezando con furosemida 10-20 mg IV), O₂ inhalado y vasodilatadores, en particular nitratos [PO, tópicos o IV (cap. 126) a menos que el paciente esté hipotensor (BP sistólica <100 mmHg)]; la digital suele ser de poca ayuda en el MI agudo si no existen arritmias supraventriculares. La mejor forma de orientar el tratamiento diurético, vasodilatador e inotrópico (cuadro 123-1) es con la monitorización hemodinámica invasora (catéter arterial pulmonar de Swan-Ganz, vía aterial), en especial en pacientes con hipotensión (cuadro 123-2; fig. 123-3). En el MI agudo, la presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCW) óptima es $\approx 15-20$ mmHg; en ausencia de hipotensión, la PCW >20 se trata con diuréticos más tratamiento vasodilatador [nitroglicerina IV (empieza por 10 µg/min) o nitroprusiato (empieza por 0,5 µg/kg por minuto)] y ajuste la dosis para optimizar la tensión arterial, PCW y la resistencia vascular sistémica (SVR).

$$\text{SVR} = \frac{(\text{presión arterial media} - \text{presión media en aurícula derecha}) \times 80}{\text{gasto cardíaco}}$$

Cuadro 123-1**Vasodilatadores intravenosos e inotropos que se emplean en el MI agudo**

Fármaco	Límites de las dosis habituales	Observaciones
Nitroglicerina	5-100 $\mu\text{g}/\text{min}$	Puede aumentar el riego sanguíneo coronario al miocardio isquémico
Nitroprusiato	0.5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Vasodilatador más potente, pero aumenta el riego coronario menos que la nitroglicerina Con tratamiento >24 h o en la insuficiencia renal, vigilar la toxicidad por tiocianato (visión borrosa, tinnitus, delirio)
Dobutamina	2-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Produce ↑ del gasto cardíaco, PCW ↓; pero no eleva la tensión arterial
Dopamina	2-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (a veces más)	Mejor que la dobutamina si hay hipotensión Los efectos hemodinámicos dependen de la dosis: $(\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min})$ <5: ↑ riego sanguíneo renal 2.5-10: efecto inotrópico positivo >10: vasoconstricción
Amrinona	0.75 mg/kg en embolada, luego 5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Inotrópico positivo y vasodilatador Puede combinarse con dopamina o dobutamina Puede producir trombocitopenia
Milrinona	50 mg/kg en embolada, después 0.375-0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Puede provocar arritmias ventriculares

SVR normal = $900 - 1350 \text{ dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$. Si la PCW > 20 mmHg y el paciente está hipotensor (cuadro 123-2 y fig. 123-3), evalúe la posibilidad de comunicación interventricular o insuficiencia mitral aguda, añada dobutamina [comience por 1-2 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)], ajustando al alza hasta un máximo de 10 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$); tenga cuidado de la taquicardia o la ectopia ventricular inducidas por fármacos.

Si la insuficiencia cardíaca congestiva mejora con tratamiento vasodilatador parenteral, se continúa con tratamiento oral con un inhibidor de ACE (p. ej., captopril, enalapril o lisinopril), un bloqueador del receptor de angiotensina, o la combinación de nitratos con hidralazina (cap. 126).

CHOQUE CARDIOGÉNICO (Véase capítulo 14) Fracaso ventricular izquierdo grave con hipotensión (<80 mmHg) y elevación de la PCW (>20 mmHg), acompañado de oliguria (<20 mL/h), vasoconstricción peri férica, embotamiento mental y acidosis metabólica.

**TRATAMIENTO**

Son fundamentales el catéter de Swan-Ganz y la monitorización intraarterial de la presión arterial; el objetivo es una PCW media de 18-20 mmHg ajustando el volumen (diuréticos o sueros) según sea necesario. Puede ser necesario

Cuadro 123-2**Complicaciones hemodinámicas del infarto de miocardio (MI) agudo**

Proceso	Índice cardíaco (L/min/m ²)	PCW (mmHg)	BP sistólica (mmHg)	Tratamiento
No complicado			>100	
Hipovolemia	>2.5 <2.5	≤18 <15	<100	Emboladas sucesivas de solución salina En caso de MI inferior, pensar en infarto de RV (especialmente, si presión auricular derecha >10)
Sobrecarga de volumen	>2.5	>20	>100	Diuréticos (p. ej., furosemida 10-20 mg IV)
Insuficiencia del LV	<2.5	>20	>100	Nitroglicerina IV (pomada tópica) (cuadro 123-1) Diuréticos (p. ej., furosemida 10-20 mg IV)
Insuficiencia grave del LV	<2.5	>20	<100	Nitroglicerina IV (o, si hay hipertensión, usar nitroprusiato IV) Si BP ≥ 90: dobutamina IV ± nitroglicerina IV o nitroprusiato sódico Si BP <90: dopamina IV
Choque cardiogénico	<1.8	>20	<90 con oliguria y confusión	Si se asocia edema pulmonar, forzar diuresis con furosemida IV; puede haber limitaciones por la hipotensión Si hay nuevo soplo sistólico, pensar en VSD aguda o regurgitación mitral Dopamina IV Balón intraórtico de contrapulsación La angioplastia coronaria puede salvar la vida

Nota: LV, ventrículo izquierdo; PCW, presión capilar pulmonar de enclavamiento; RV, ventrículo derecho; VSD, comunicación interventricular.

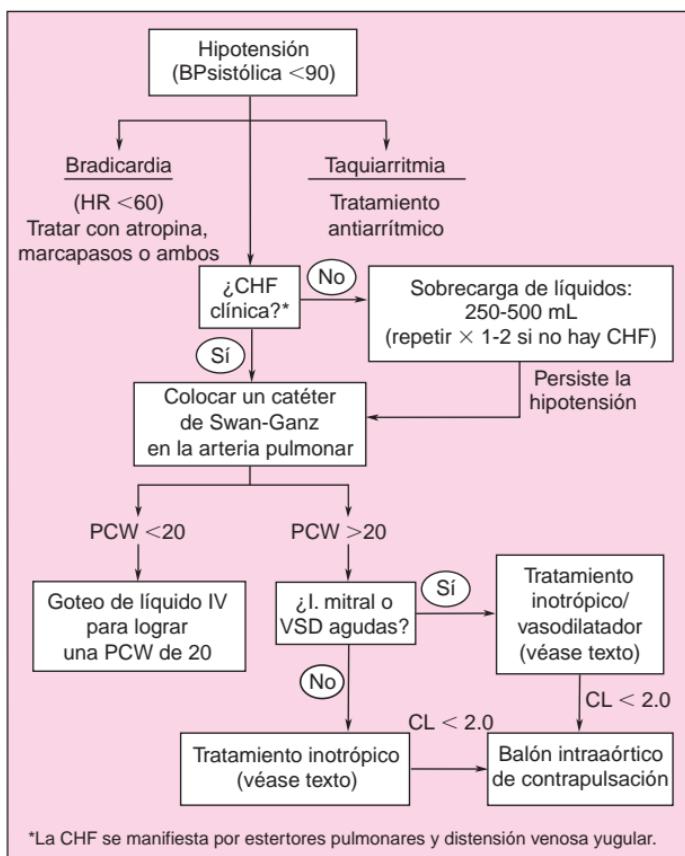


FIGURA 123-3 Estudio de la hipotensión arterial en los pacientes con infarto agudo de miocardio. BP, presión arterial; CHF, insuficiencia cardíaca congestiva; HR, frecuencia cardíaca; PCW, presión capilar pulmonar de enclavamiento; VSD, comunicación interventricular.

el balón de contrapulsación intraaórtico para mantener la tensión arterial y disminuir la PCW. Administre concentraciones elevadas de O_2 en mascarilla; si coexiste edema pulmonar, considere la posibilidad de intubación y ventilación mecánica. Es necesario buscar y tratar rápidamente las complicaciones mecánicas agudas (véase más adelante).

Si se desarrolla choque cardiogénico en las primeras 4 horas desde los síntomas iniciales del infarto, la reperfusión aguda con PCI puede mejorar notablemente la función del ventrículo izquierdo.

HIPOTENSIÓN También puede ser consecuencia de *infarto de ventrículo derecho*, que se debe sospechar en los infartos inferiores o posteriores, si predomina la distensión venosa yugular y la elevación de las presiones en cavidades derechas (es típico que no haya estertores y la PCW puede ser normal); las derivaciones derechas del ECG suelen mostrar elevación del ST, y la ecocardiografía puede confirmar el diagnóstico. El tratamiento consiste en infusión de volumen, calibrada por la PCW y la presión arterial. Es necesario considerar las causas de hipotensión no cardíacas: hipovolemia, arritmia aguda o sepsis.

COMPLICACIONES MECÁNICAS AGUDAS La rotura del tabique interventricular y la insuficiencia mitral aguda por isquemia/infarto de músculo papilar se desarrollan durante la primera semana después del infarto y se carac-

terizan por la aparición repentina de insuficiencia cardíaca congestiva y de un soplo sistólico nuevo. El ecocardiograma con Doppler puede confirmar la presencia de estas complicaciones. Los trazados de la PCW muestran grandes ondas v en cualquiera de los dos procesos, pero la presencia de una «subida» del oxígeno a medida que el catéter avanza desde la aurícula derecha al ventrículo derecho sugiere una rotura del tabique.

El tratamiento médico agudo de estos procesos comprende el tratamiento vasodilatador (nitroprusiato IV: comience por $10\mu\text{g}/\text{minuto}$ y ajuste al alza para mantener una tensión arterial sistólica aproximadamente de 100 mmHg); para mantener el gasto cardíaco puede ser necesario el balón de contrapulsación intraaórtico. Cuando el paciente está estable la corrección quirúrgica se pospone 4-6 semanas después de un infarto agudo de miocardio; si el paciente está inestable no se debe demorar la cirugía. La rotura aguda de la pared libre del ventrículo se presenta como una pérdida repentina de la tensión arterial, el pulso y de la conciencia, mientras el ECG muestra un ritmo intacto; es fundamental la corrección quirúrgica de emergencia, y la mortalidad es elevada.

PERICARDITIS Se caracteriza por un dolor *pleurítico postural* y roce pericárdico (cap. 121); son frecuentes las arritmias auriculares; debe diferenciarse de la angina recurrente. A menudo responde a aspirina, 650 mg PO cuatro veces al día. No se debe administrar anticoagulación cuando se sospecha pericarditis para evitar el desarrollo de un taponamiento.

ANEURISMA VENTRICULAR «Abultamiento» localizado de la cavidad del VI debido al miocardio infartado. Losaneurismas verdaderos consisten en tejido cicatricial y no se rompen. Sin embargo, las complicaciones comprenden insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias ventriculares y formación de trombo. Es típico que el ECG muestre elevación persistente del segmento ST >2 semanas después del infarto inicial; el aneurisma se confirma mediante ecografía y ventriculografía izquierda. La presencia de trombo en el interior del aneurisma, o un gran segmento aneurismático debido a infarto de cara anterior, justifican la anticoagulación oral con warfarina durante 3-6 meses.

El *seudoaneurisma* es una forma de rotura cardíaca contenida por una zona local de pericardio y trombo organizado; existe una comunicación directa con la cavidad del ventrículo izquierdo; suele ser necesaria la reparación quirúrgica para evitar la rotura.

ANGINA RECURRENTE En general se acompaña de alteraciones transitorias del ST-onda T; indica una elevada incidencia de reinfarto; cuando aparece en el postinfarto temprano (<2 semanas), proceda directamente a la arteriografía coronaria, para identificar los casos que se beneficiarán de intervención coronaria percutánea o cirugía de *bypass* coronario.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

En los pacientes que no han sido sometidos a angiografía冠状动脉和PCI, se debe realizar una prueba de esfuerzo submáxima antes del alta o poco después. En determinados subgrupos (angina a una carga baja, una gran región de isquemia inducible, o isquemia inducible con una fracción de eyección disminuida) una prueba positiva sugiere la necesidad de cateterismo cardíaco para evaluar el miocardio con riesgo de infarto recurrente. Se deberían prescribir sistemáticamente betabloqueantes (timolol 10 mg dos veces al día; metoprolol, $25-100 \text{ mg}$ dos veces al día) durante al menos dos años después de un infarto agudo del miocardio (cuadro 122-1) a menos que existan contraindicaciones (asma, insuficiencia cardíaca congestiva, bradicardia, diabetes «inestable»). Se administra aspirina ($80-325 \text{ mg/día}$) para disminuir la incidencia de infarto ulterior, si no está contraindicada (p. ej., úlcera péptica activa, alergia). En pacientes que no toleran aspirina, utilice en su lugar clopidogrel (300 mg/día). Si la frac-

ción de expulsión de ventrículo izquierdo $\leq 40\%$, se debe emplear de forma indefinida un inhibidor de la ACE (captopril, 6.25 mg PO tres veces al día, aumentando hasta una dosis objetivo de 50 mg PO tres veces al día).

Es necesario fomentar la modificación de factores de riesgo cardíaco: abandonar el tabaco; control de la hipertensión, diabetes y lípidoséricos [objetivo de LDL ≤ 2.6 mmol/L (≤ 100 mg/dL)] (cap. 181); y realizar ejercicio gradual.

Para más detalles, véase Antman EM, Braunwald E: Infarto del miocardio con elevación del segmento ST, capítulo 228, en Harrison PMI 16.^a.

124

ANGINA DE PECHO ESTABLE CRÓNICA, ANGINA DE PECHO INESTABLE E INFARTO DEL MIOCARDIO SIN ELEVACIÓN DE ST

ANGINA ESTABLE CRÓNICA

La angina de pecho, la manifestación más frecuente de la arteriopatía coronaria (CAD), se debe a un desequilibrio entre el aporte y la demanda de O_2 al miocardio, obedeciendo la mayoría de las veces a la obstrucción atero sclerótica de las arterias coronarias. Otros procesos importantes que perturban este equilibrio y producen angina son las enfermedades de la válvula aórtica (cap. 119), la miocardiopatía hipertrófica (cap. 120) y el espasmo de las arterias coronarias (véase más adelante).

SÍNTOMAS Habitualmente, la angina se asocia al ejercicio o a las alteraciones emocionales; se alivia rápidamente con el reposo y la nitroglicerina (cap. 32). Los principales factores de riesgo son: tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia (\uparrow fracción LDL; \downarrow HDL), diabetes y antecedentes familiares de CAD antes de los 55 años.

EXPLORACIÓN FÍSICA Con frecuencia es normal; los soplos arteriales o las alteraciones de los vasos retinianos sugieren una aterosclerosis generalizada; es frecuente un S_4 . Durante el episodio anginoso agudo pueden aparecer otros signos: S_3 o S_4 intensos, sudor, estertores y un soplito pasajero de insuficiencia mitral por isquemia del músculo papilar.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ECG Puede ser normal en los intervalos de los episodios anginosos o mostrar el trazado de un infarto antiguo (cap. 118). Durante la crisis de angina, es típica la aparición de alteraciones del ST y de la onda T (el descenso del segmento ST indica isquemia subendocárdica; su elevación puede reflejar un infarto de miocardio o un espasmo transitorio de las arterias coronarias). La isquemia aguda se acompaña con frecuencia de arritmias ventriculares.

Prueba de esfuerzo Refuerza el diagnóstico de CAD (véase fig. 124-1). El ejercicio se realiza sobre un tapiz rodante o una bicicleta ergométrica hasta que se alcanza una determinada frecuencia cardíaca o hasta que aparecen síntomas (dolor torácico, mareo, hipotensión, disnea intensa, taquicardia y entricular) o apare-

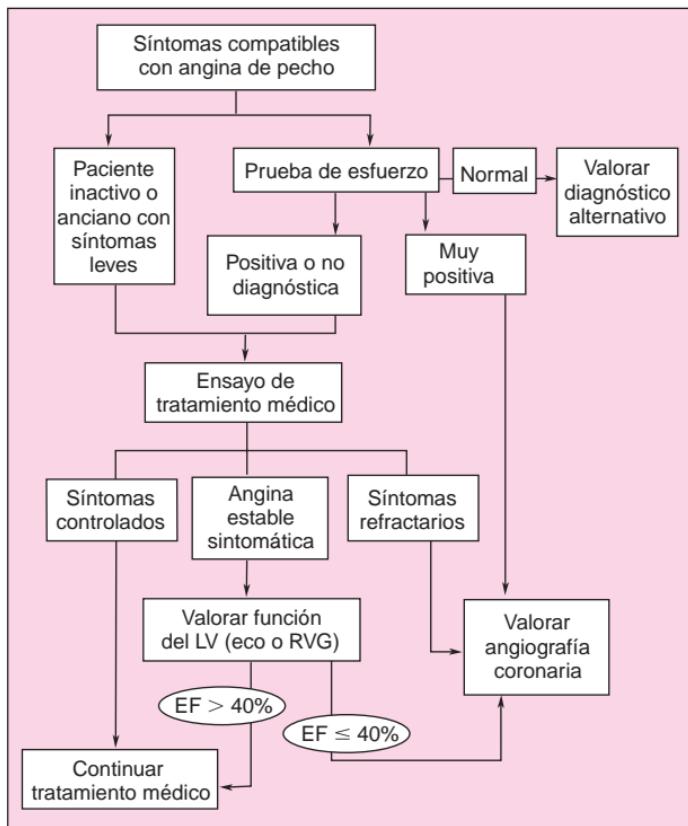


FIGURA 124-1 Papel de la prueba de esfuerzo en el tratamiento de la cardiopatía isquémica. EF, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; RVG, ventriculografía isotópica. [Modificado de Lilly LS, en J Noble (ed). *Textbook of Primary Care Medicine*, St. Louis, Mosby, 1996, pág. 224.]

cen cambios del segmento ST de valor diagnóstico. Los datos útiles son: la duración del ejercicio alcanzado; la frecuencia cardíaca y BP máximas; la profundidad, morfología y persistencia del descenso del segmento ST, y si aparecen, y en qué grado de ejercicio, dolor, hipotensión o arritmias ventriculares. Obteniendo imágenes con *talio 201* (o con tecnecio 99^{m}Tc -sestamibi) aumenta la sensibilidad y especificidad de la prueba y es especialmente útil si hay alteraciones del ECG basal que impiden la interpretación de la misma (p. ej., bloqueo de rama izquierda). *Nota:* las pruebas de esfuerzo no deben realizarse en los pacientes con MI agudo, angina inestable o estenosis aórtica grave. Si el paciente no puede efectuar ejercicio, se puede realizar la prueba del dipiridamol (o la adenosina) intravenoso junto a la imagen con talio o sestamibi, o una ecografía de estrés con dobutamina (cuadro 124-1).

Algunos pacientes no experimentan dolor torácico durante los episodios de isquemia que acompañan al ejercicio («*isquemia silente*»), pero se les diagnostica por las alteraciones transitorias del ST-onda T durante la prueba de esfuerzo o por monitorización con Holter (véase más adelante).

Arteriografía coronaria Es la prueba concluyente que permite juzgar la gravedad de una CAD; está indicada principalmente en: 1) angina refractaria al tratamiento médico; 2) prueba de esfuerzo intensamente positiva (≥ 2 mm de depresión del segmento ST o hipotensión acompañando al ejercicio), que sugiere afectación del tronco de la coronaria izquierda o de tres vasos; 3) angina recidi-

Cuadro 124-1**Recomendaciones de pruebas de esfuerzo**

Subgrupo	Estudio recomendado
Paciente capaz de realizar esfuerzo Si ST-T en condiciones basales son isoeléctricos en el ECG Si ST-T en condiciones basales impiden la interpretación (p. ej., bloqueo de rama izquierda, hipertrofia de LV con sobrecarga, digoxina)	Prueba de esfuerzo estándar (tapiz rodante, bicicleta, ergometría de brazos) Prueba de esfuerzo estándar (como antes) combinada con <i>una de las dos siguientes</i> : gammagrafía de perfusión (talio-201 o ^{99m}Tc -sestamibi) o bien Ecocardiograma
Paciente <i>incapaz</i> de hacer ejercicio (independientemente de la existencia o no de alteraciones del ST-T iniciales)	Prueba de esfuerzo farmacológica (dobutamina IV, dipyridamol o adenosina) combinada con <i>una de las dos siguientes</i> Gammagrafía de perfusión (talio-201 o ^{99m}Tc -sestamibi) o bien Ecocardiograma
Alternativa (si el ST-T basal es normal)	Monitorización ambulatoria del ECG

vante o prueba de ejercicio positiva después de un MI; 4) para estudiar el espasmo coronario, y 5) para evaluar a los pacientes con dolor torácico desconcertante y en quienes las pruebas no invasoras no tienen valor diagnóstico.



TRATAMIENTO

Medidas generales

- Identificar y tratar los factores de riesgo: imprescindible dejar de fumar; tratar la diabetes, la hipertensión y las alteraciones de los lípidos (cap. 181).
- Corregir los factores que exacerbaban la angina: obesidad intensa, insuficiencia cardíaca congestiva, anemia, hipertiroidismo.
- Tranquilizar e instruir al paciente.

Tratamiento farmacológico

Nitroglicerina (TNG) sublingual (0.3-0.6 mg); puede repetirse a intervalos de 5 min; advertir a los pacientes sobre la posibilidad de que produzca cefalea o mareo; enseñar el empleo profiláctico de la TNG antes de realizar una actividad que desencadena habitualmente la angina. Si el dolor torácico persiste durante más de 10 min a pesar de 2-3 dosis de TNG, el paciente debe informar rápidamente al centro sanitario más próximo a fin de estudiar la posibilidad de una angina inestable o un MI agudo.

Supresión de la angina a largo plazo

Hay tres clases de fármacos que se emplean, a menudo combinados:

Nitratos de acción prolongada Pueden administrarse por muchas vías (cuadro 124-2); comenzar por la menor dosis y frecuencia para limitar la tolerancia y los efectos secundarios, como cefalea, mareo, taquicardia.

Betabloqueantes (Véase cuadro 122-1) Todos tienen propiedades antianginas; es menos probable que los agentes β_1 -selectivos empeoren una afección de las vías respiratorias o una enfermedad vascular periférica. Se debe ajustar la dosis para que la frecuencia cardíaca en reposo sea de 50-60 lati-

Cuadro 124-2**Algunos nitratos de uso frecuente**

	Dosis habitual	Frecuencia aconsejable de las tomas
AGENTES DE ACCIÓN BREVE		
TNG sublingual	0.3-0.6 mg	Según se necesite
TNG en aerosol	0.4 mg (1 inhalación)	Según se necesite
ISDN sublingual	2-5-1.0 mg	Según se necesite
AGENTES DE ACCIÓN PROLONGADA		
ISDN		
Oral	5-30 mg	Tres veces/d
De acción sostenida	40 mg	Dos veces/d (por la mañana, luego 7 h después)
Pomada de TNG (2 %)	0.5-2	Cuatro veces/d (con un intervalo sin nitratos de 7-10 h)
Parches cutáneos	0.1-0.6 mg/h	Aplicar por la mañana, retirar al acostarse
ISMO		
Oral	20-40 mg	Dos veces/d (una vez por la mañana, luego 7 h después)
De acción sostenida	30-240 mg	Diario

Nota: ISDN = dinitrato de isosorbida; ISMO = mononitrato de isosorbida; TNG = nitroglicerina.

dos/min. Las *contraindicaciones* para dar estos fármacos son: insuficiencia cardíaca congestiva, bloqueo AV, broncoespasmo, diabetes «inestable». Los efectos secundarios son: cansancio, broncoespasmo, deterioro funcional del LV, impotencia, depresión y enmascaramiento de la hipoglucemia en los diabéticos.

Calcioantagonistas (Véase cuadro 122-4) Son eficaces en la angina estable o inestable y en el vasoespasmo coronario. Es ventajoso combinarlos con otros agentes, pero el verapamilo debe administrarse con mucho cuidado o no darse en absoluto a los pacientes tratados con betabloqueantes o disopiramida (efectos aditivos sobre la disfunción del LV). Se deben emplear calcioantagonistas de liberación prolongada, no de acción corta; estos últimos aumentan la mortalidad de causa coronaria.

Aspirina En dosis de 80-325 mg/d disminuye la incidencia del MI en la angina estable crónica, después de un MI previo y en los varones asintomáticos. Se aconseja a los pacientes con CAD si no hay contraindicaciones (hemorragia GI o alergia). Valorar el empleo de clopidogrel (75 mg/día) en pacientes que no toleran aspirina.

Revascularización mecánica

Intervención coronaria percutánea (PCI) Comprende la angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), la implantación de endoprótesis (*stent*), o ambas. Se realiza sobre estenosis susceptibles de la misma, tanto de arterias coronarias nativas como de injertos bypass; es más eficaz que el tratamiento médico para aliviar la angina. No se ha demostrado que disminuya el riesgo de infarto de miocardio o de muerte; no se debe hacer en individuos asintomáticos o sólo levemente sintomáticos. Con la PCI se produce alivio inicial de la angina en el 95 % de los enfermos; sin embargo, con la PTCA la estenosis recidiva en el 30-45 % en el plazo de 6 meses (más a menudo en pacientes que debutaron con

Cuadro 124-3**Comparación de los procedimientos de revascularización en la enfermedad de múltiples vasos coronarios**

Procedimiento	Ventajas	Inconvenientes
Revascularización coronaria percutánea (angioplastia y/o colocación de endoprótesis)	Menos invasora Estancia hospitalaria más corta Coste inicial más bajo Fácil de repetir Alivio eficaz de los síntomas	Reestenosis Alta incidencia de revascularización incompleta Resultados desconocidos en casos de disfunción grave del ventrículo izquierdo Limitada a lesiones anatómicas concretas Mala evolución en diabéticos con enfermedad de 2 ó 3 vasos
Cirugía de derivación arterial coronaria (<i>bypass</i>)	Alivio eficaz de los síntomas Mejoría de la supervivencia de algunos grupos, entre ellos, los diabéticos Posibilidad de alcanzar la revascularización completa	Coste Riesgo mayor de reintervención por oclusión tardía del injerto Morbilidad y mortalidad de cirugía mayor

Fuente: Modificado de DP Faxon, en GA Beller (ed), *Chronic Ischemic Heart Disease*, en E Braunwald (series ed), *Atlas of Heart Disease*, Philadelphia, Current Medicine, 1994.

angina inestable, con dilatación incompleta, diabetes o estenosis que contienen trombos). Si se produce reestenosis, se puede repetir la PTCA con tasas de éxito y riesgo similares a las de la intervención original. Las complicaciones potenciales comprenden: disección o trombosis del vaso e isquemia o CHF no controladas. Es más probable que se produzcan complicaciones en pacientes con CHF, estenosis largas y excéntricas, placas calcificadas, en mujeres y al dilatar una arteria que irriga una zona extensa de miocardio con colaterales insuficientes. La colocación de una endoprótesis intracoronaria en pacientes candidatos a ello disminuye la tasa de reestenosis a entre el 10 y el 30 % a los 6 meses. También ha tenido éxito la ICP en pacientes con oclusión coronaria *total* reciente (<3 meses).

Cirugía de bypass coronario (CABG) Para la angina refractaria al tratamiento médico o si no se tolera este último (y las lesiones son susceptibles de PCI) o existe CAD grave (de tronco de la coronaria izquierda enfermedad de tres vasos con disfunción de LV). Se prefiere este procedimiento a la PTCA en diabéticos con enfermedad de 2 vasos o más por su mejor supervivencia.

Las ventajas relativas de la PCI y la CABG se resumen en el cuadro 124-3.

ANGINA INESTABLE E INFARTO DEL MIOCARDIO SIN ELEVACIÓN DE ST

La angina inestable (UA) y el MI sin elevación de ST (NSTEMI) son síndromes coronarios agudos con mecanismos, manifestaciones clínicas y estrategias terapéuticas similares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS La UA incluye: 1) el inicio reciente de una angina grave, 2) la angina en reposo o con actividad mínima, y 3) el incremento reciente en la frecuencia y la intensidad de la angina crónica. Se diag-

Vía crítica para la evaluación en el ED de cuadros de dolor torácico que obligan a «descartar un MI»

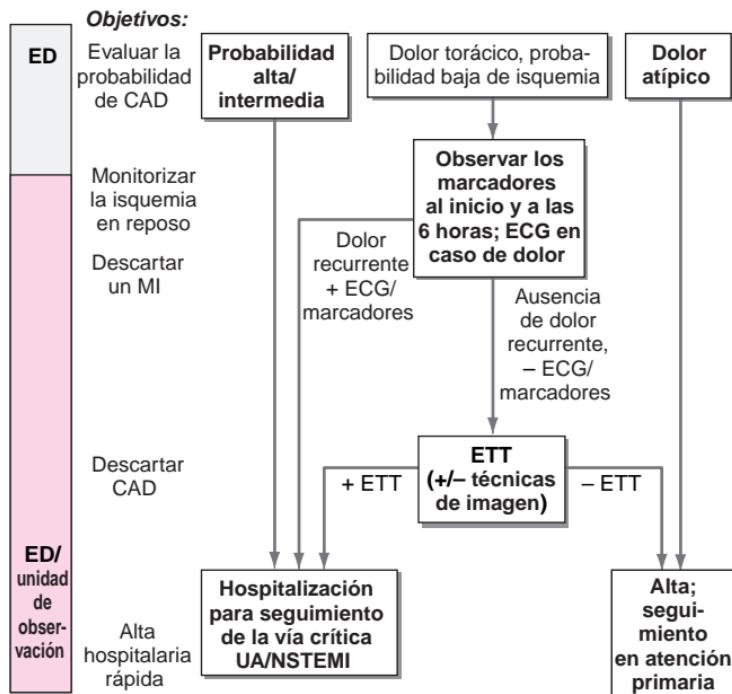


FIGURA 124-2 Evaluación diagnóstica de los pacientes que presentan sospecha de UA/NSTEMI. El primer paso es el de determinar la probabilidad de coronariopatía. Los pacientes con una probabilidad elevada o intermedia deben ser hospitalizados. Los que muestran claramente un dolor torácico atípico deben ser enviados a casa. Los pacientes con una probabilidad *baja* de isquemia son abordados mediante esta vía crítica y observados en una cama de monitorización del departamento de urgencias (ED) o en una unidad de observación durante un período de 6 horas, con realización de un electrocardiograma de 12 derivaciones si el paciente muestra molestias torácicas recurrentes. En el momento inicial y 6 horas después se realiza una batería de marcadores cardíacos (p. ej., troponina y CK-MB). Si el paciente presenta dolor recurrente, muestra alteraciones en el segmento ST o en la onda T, o presenta positividad en los marcadores cardíacos, debe ser hospitalizado y tratado como si padeciera UA/NSTEMI. Si el paciente muestra negatividad en los marcadores cardíacos y no presenta dolor recurrente, debe ser evaluado mediante una prueba de esfuerzo, reservando las técnicas de imagen para los pacientes con alteraciones en el electrocardiograma inicial (por ejemplo, bloqueo de rama izquierda o hipertrofia del ventrículo izquierdo). En caso de positividad, el paciente es hospitalizado; en caso de negatividad recibe el alta, con seguimiento por parte de su médico de familia. (CAD, arteriopatía coronaria; ECG, electrocardiograma; ED, departamento de urgencia; ETT, prueba de esfuerzo; M, infarto miocárdico.) [Adaptado de CP Cannon, E Braunwald, en E Braunwald y cols. (eds.): *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6^a ed., Philadelphia, Saunders, 2001.]

nostica NSTEMI cuando los síntomas de UA se acompañan de evidencia de necrosis miocárdica (p. ej., elevación de los biomarcadores cardíacos). Algunos pacientes con NSTEMI muestran síntomas idénticos a los del STEM I; ambos cuadros se diferencian por las alteraciones ECG (véase cap. 123).

EXPLORACIÓN FÍSICA Puede ser normal o puede incluir sudación profusa, piel fría y húmeda, taquicardia, S₄, estertores basales; si hay una región isquémica grande se pueden observar un S₃ o hipotensión.

ELECTROCARDIOGRAMA Lo más frecuente es la observación de depresión de ST, de inversión de la onda T o de ambas; no aparece una onda Q.

Cuadro 124-4**Características de alto riesgo en caso de UA/NSTEMI**

Angina/isquemia recurrente en reposo o con ejercicio mínimo, a pesar del tratamiento antiisquémico

Elevación en los niveles de TnI o TnT cardíacas

Depresión o alteración reciente del segmento ST

Isquemia recurrente con insuficiencia cardíaca congestiva, o empeoramiento de insuficiencia mitral

Positividad en la prueba de esfuerzo

LVEF <0.40

Inestabilidad hemodinámica o angina en reposo con hipotensión

Taquicardia ventricular sostenida

PCI durante los 6 meses anteriores, o antecedentes de CABG

Nota: CABG, injerto de derivación arterial coronaria; LVEF, fracción de eyeccción ventricular izquierda; PCI, intervención coronaria percutánea; TnI, troponina I; TnT, troponina T.

BIOMARCADORES CARDÍACOS En el NSTEMI están elevadas la CK-MB, y/o las troponinas cardíacas específicas. Se pueden observar elevaciones ligeras de las troponinas también en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, miocarditis o embolia pulmonar.



TRATAMIENTO

El primer paso es la clasificación adecuada del paciente según su probabilidad de coronariopatía y de síndrome coronario agudo (fig. 124-2) con identificación de los pacientes que presentan riesgo alto (cuadro 124-4). El tratamiento de UA/NSTEMI se dirige hacia: 1) la eliminación del trombo intracoronario responsable del cuadro, y 2) el restablecimiento del equilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno por parte del miocardio.

Tratamiento antitrombótico

- Aspirina (162-325 mg; después, 75-325 mg/día)
- Clopidogrel (300 mg PO en una sola vez; después, 75 mg/día), ameno que haya un riesgo excesivo de hemorragia o de necesidad inmediata e injerto de derivación coronaria (CABG)
 - Heparina no fraccionada [60 U/kg; después, 12 (U/kg)/hora (máximo, 1000 U/hora)] hasta alcanzar un aPTT que sea 1.5-2.5 veces superior al valor control; o bien, heparina de peso molecular bajo (p. ej., enoxaparina 1 mg/kg SC dos veces al día)
 - Añadir un antagonista GP IIb/IIIa por vía intravenosa en los pacientes de riesgo alto en los que se considere la realización de un tratamiento invasivo [p. ej., tirofibán, 0.4 (μ g/kg)/minuto \times 30 minutos; después, 0.1 (μ g/kg)/minuto durante 48-96 horas, o bien eptifibatida, embolada de 180 μ g/kg; después, 2.0 (μ g/kg)/minuto durante 72-96 horas].
 - No administrar tratamiento fibrinolítico a pacientes con UA/NSTEMI.

Tratamiento antiisquémico

• Nitroglicerina, 0.3-0.6 mg por vía sublingual o en pulverización oral. Si persisten las molestias torácicas tras tres dosis administradas con un intervalo de 5 minutos, considerar la nitroglicerina IV (5-10 μ g/minuto; después, aumentar en 10 μ g/minuto cada 3-5 minutos hasta que desaparecen los síntomas o la BP sistólica <100 mmHg). No utilizar nitratos en pacientes con antecedentes recientes de uso de inhibidores de la fosfodiesterasa por cuadros de disfunción eréctil (es decir, no antes de que hayan transcurrido 24 horas desde la administración de sildenafil o bien 48 horas desde la de tadalafilo).

- Betabloqueantes (p. ej., metoprolol 5 mg IV cada 5-10 minutos hasta una dosis total de 15 mg; después, 25-50 mg PO cuatro veces al día) para conseguir una frecuencia cardíaca de 50-60 latidos/minuto. En los pacientes con contraindicaciones a los betabloqueantes (p. ej., broncoespasmo), considerar la administración a largo plazo de verapamilo o diltiazem (cuadro 122-4).

Recomendaciones adicionales

- Hospitalización en una unidad con monitorización ECG continua, inicialmente con reposo en cama
- Considerar la administración de sulfato de morfina, 2-5 mg IV cada 5-30 minutos en los cuadros de molestias torácicas refractarias (véase cap. 123).
- Para la prevención secundaria a largo plazo añadir un inhibidor de la ACE y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (véase cap. 123).

Estrategia invasiva frente a estrategia conservadora

En los pacientes de riesgo alto (cuadro 124-4) la estrategia invasiva inicial (arteriografía coronaria durante las primeras 48 horas, seguida de intervención percutánea o CABG) mejora la evolución. En los pacientes de riesgo bajo, se puede retrasar la angiografía que, en todo caso, se debe realizar si la isquemia miocárdica recidiva espontáneamente (angina o desviación de ST en reposo o con actividad física mínima), o bien si es provocada por la prueba de esfuerzo.

ANGINA VARIANTE DE PRINZMETAL (VASOESPASMO CORONARIO) Es el espasmo focal e intermitente de una arteria coronaria; suele asociarse a una lesión aterosclerótica próxima al sitio del espasmo. La molestia o dolor torácico se parece al de la angina, pero es más intenso y parece habitualmente en reposo, junto a una elevación transitoria del segmento ST. Durante la isquemia provocada por el espasmo, puede aparecer un infarto agudo o arritmias malignas. El estudio consiste en observar el ECG (o monitorizar ambulatoriamente con Holter) en busca de una elevación transitoria del ST; el diagnóstico se confirma por arteriografía coronaria usando la prueba de provocación (p. ej., con acetilcolina IV). El tratamiento se hace con nitratos de acción prolongada y calcioantagonistas. El pronóstico es más favorable en los pacientes con arterias coronarias anatómicamente normales que en quienes tienen estenosis coronaria fija.

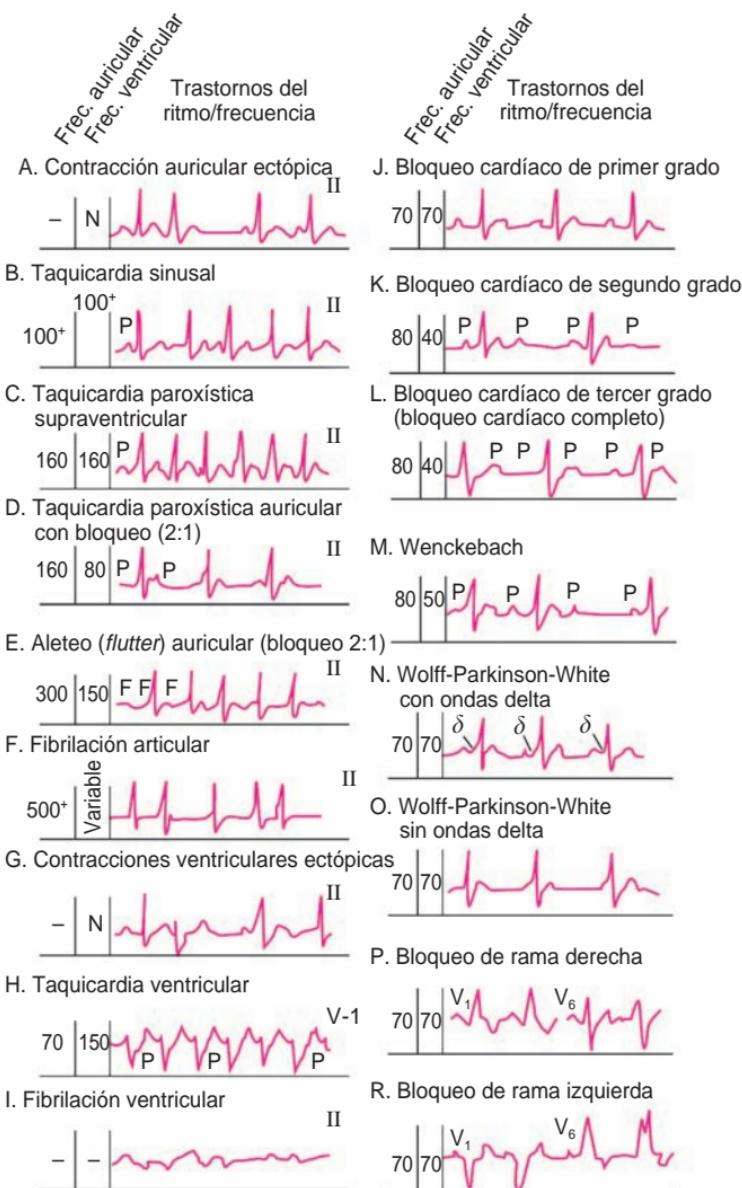
Para más detalles, véase Selwyn AP, Braunwald E: Cardiopatía isquémica, cap. 226; y Cannon CP, Braunwald E: Angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin elevación de ST, cap. 227, en Harrison PMI 16.^a

125

ARRITMIAS

Las arritmias pueden aparecer haya o no una cardiopatía estructural; son más graves en el primer caso. Los procesos que provocan arritmias son: 1) isquemia miocárdica; 2) insuficiencia cardíaca; 3) hipoxemia; 4) hipercapnia; 5) hipotensión arterial; 6) trastornos de los electrolitos (especialmente los que afectan al K, Ca y Mg); 7) efectos tóxicos de los medicamentos (digoxina, fármacos antiarrítmicos que prolongan el intervalo QT); 8) cafeína, y 9) etanol.

DIAGNÓSTICO Estudiar el ECG por si existen signos de isquemia (cap. 118), un intervalo QT prolongado y datos típicos del síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW, véase más adelante). Véase la figura 125-1 para el diagnóstico



de las taquiarritmias; ver siempre si hay actividad eléctrica auricular y la relación entre las ondas P y los complejos QRS. Para ayudar al diagnóstico conviene:

- Obtener una tira larga de ritmo en las derivaciones II, aVF o V₁. Doblar el voltaje del ECG y aumentar la velocidad del papel a 50 mm/s para identificar mejor las ondas P.
- Conectar las derivaciones accesorias del ECG (lado derecho del tórax, esofágica, auricular derecha) para detectar mejor las ondas P. Obtener un trazo del ECG mientras se practica un masaje del seno carotídeo (cuadro 25-1) durante 5 s. Nota: no realizar el masaje sobre ambas carótidas simultáneamente.

Cuadro 125-1
Características clínicas y electrocardiográficas de las arritmias frecuentes

Ritmo	Ejemplo (fig. 125-1)	Frecuencia auricular	Datos canotídeo	Masaje del seno canotídeo	Factores desencadenantes	Tratamiento inicial
COMPLEJO QRS ESTRECHO						
Extrasistoles auriculares	A	—	Onda P anormal; anchura de QRS normal	—	Ninguno o ansiedad, CHF, hipoxia, cafeína, cambios electrolíticos (K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+})	Eliminar la causa desencadenante; si hay síntomas, dar un betabloqueante
Taquicardia sinusal	B	100-160	Onda P normal	Disminución lenta de la frecuencia	Fiebre, deshidratación, dolor, CHF, hipertiroidismo, COPD	Eliminar la causa desencadenante; si hay síntomas, dar un betabloqueante
Taquicardia supraventricular paroxística (por reentrada)	C	140-250	Onda P ausente o retrógrada	Bruscamente se pasa a ritmo sinusal (o no hay ningún efecto)	Personas sanas; síndromes de preexcitación (véase el texto)	Maniobras vagales; si son ineficaces: adenosina, verapamilo, betabloqueante o cardioversión (150 J)
Taquicardia auricular paroxística con bloqueo	D	130-250	P positiva, «picuda»; bloqueo 2:1, 3:1, 4:1	Efecto nulo sobre frecuencia auricular; el bloqueo puede ↓	Intoxicación digitalica [K^+]	Suspender la digoxina, corregir [K^+]

Aleteo (<i>flutter</i>)	<i>E</i>	250-350	Ondas de aleteo «en dientes de sierra»; bloqueo 2:1, 4:1	↑ Del bloqueo; ↓ frecuencia ventricular	Valvulopatía mitral, hipertensión arterial, embolia pulmonar, pericarditis, poscirugía cardíaca, hipertiroidismo, COPD, etanol, idiopática	1. Disminuir la frecuencia ventricular: betabloqueantes, verapamilo o digoxina 2. Pasar a ritmo sinusal (después de anticoagular si la AF es crónica) con ibutilida IV o con fármacos del grupo IC, III o IA ^a por vía oral; puede requerir cardioversión eléctrica (aleteo, 50 J; fibrilación, 100-200 J). El aleteo auricular puede responder a estimulación eléctrica auricular rápida, y ablación por radiofrecuencia muy eficaz en los tipos frecuentes
Auricular	<i>F</i>	>350	Ausencia de P	Frecuencia ventricular ↓	Más de 3 formas distintas de la onda P con intervalos PR irregulares	Tratar la enfermedad pulmonar de base; puede usarse verapamilo para reducir la frecuencia ventricular
Fibrilación auricular					Insuficiencia respiratoria grave	
Taquicardia auricular multifocal		100-220		Ningún efecto		

(continúa)

Cuadro 125-1**Características clínicas y electrocardiográficas de las arritmias frecuentes**

COMPLEJO QRS ANCHO					
Ritmo	Ejemplo (fig. 125-1)	Frecuencia	Datos	Factores desencadenantes	Tratamiento inicial
Extrasistoles ventriculares	<i>G</i>		Pausa compensadora completa entre latidos normales	Ningún efecto	Cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, CHF, hipoxia, hipopotasemia, intoxicación digitalica, intervalo QT prolongado (congénito o fármacos: quinidina y otros antiarrítmicos, tricíclicos, fenotiazinas)
Taquicardia ventricular	<i>H</i>		Frecuencia de QRS: 100-250; ligeramente irregular	Ningún efecto	Si paciente inestable: cardioversión eléctrica (100 J); en los demás casos: para supresión rápida (vía IV): procainamida, amiodarona, lidocaina; para profilaxis prolongada (vía oral): fármacos de los grupos IA, IB, IC, III ^a o ICD
Fibrilación ventricular				Únicamente actividad eléctrica errática	Los pacientes sin cardiopatía estructural pueden responder a betabloqueantes o verapamilo
				Ningún efecto	Desfibrilación inmediata (200-400 J)

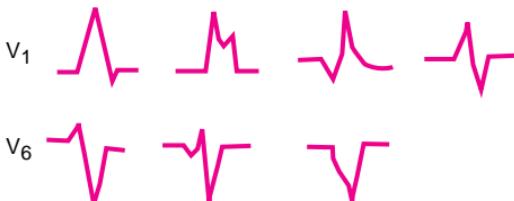
<i>Torsades de pointes</i>	Taquicardia ventricular con oscilaciones sinusoidales de la altura del QRS	Ningún efecto	Intervalo QT prolongado (congénito o por fármacos; quinidina y otros antiarrítmicos, tricíclicos, fenotiazinas)	Magnesio IV (1-2 g en embolada); marcapasos de sobreestimulación; lidocaína; isoprenalina (excepto si hay cardiopatía isquémica); lidocaína. Contraindicados los fármacos que prolongan el intervalo QT, como quinidina
	Taquicardias supraventriculares con conducción ventricular aberrante	Ondas P típicas de ritmo supraventricular; complejos QRS anchos debido a conducción de los estímulos a través de vías en estado refractario parcial	Las causas anteriormente citadas de los correspondientes ritmos supraventriculares; la fibrilación auricular con QRS rápidos y anchos puede deberse a preexcitación (WPW)	El mismo tratamiento del ritmo supraventricular correspondiente; si la frecuencia ventricular es rápida (>200), tratar como el WPW (véase el texto)

^a Fármacos antiarrítmicos citados en el cuadro 125-3.

^b Véanse en el capítulo 123 las indicaciones para tratar las extrasístoles ventriculares. AF, fibrilación auricular; CHF, insuficiencia cardíaca congestiva; COPD, neumopatía obstructiva crónica; ICD, implantación de cardioversor desfibrilador; WPW, Wolff-Parkinson-White.

Cuadro 125-2**Taquicardia con complejo ancho****CRITERIOS ECG QUE SUGIEREN UNA 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 a la izquierda con morfología de RBBB
 desviación extrema del eje (noroeste) con morfología de 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 hasta nadir de onda S en V_1 o $V_2 \geq 0.07$ s
onda S mellada en V_1 o V_2
onda Q en V_6



Nota: AV, auriculoventricular; LBBB, bloqueo de rama izquierda; RBBB, bloqueo de rama derecha.

Taquiarritmias con complejos QRS anchos: pueden corresponder a una taquicardia ventricular o a una taquicardia supraventricular con conducción aberrante. Los factores que apoyan el que se trate de una *taquicardia ventricular* son: 1) disociación AV; 2) QRS >0.14 s; 3) desviación del eje eléctrico a la izquierda; 4) falta de respuesta al masaje del seno carotídeo, y 5) morfología del QRS análoga a la de las extrasístoles ventriculares previas (cuadro 125-2).

TRATAMIENTO

Taquiarritmias (cuadros 125-1 y 125-3) Las causas desencadenantes (citadas antes) deben ser corregidas. Si el paciente está descompensado hemodinámicamente (angina, hipotensión, CHF), proceder de inmediato a la cardioversión.

No aplicar cardioversión a la taquicardia sinusal; actuar con precaución si se sospecha intoxicación digitalítica. Comenzar a usar los fármacos como se indica en los cuadros; vigilar los niveles sanguíneos de los fármacos y los intervalos del ECG (especialmente del QRS y el QT). Disminuir las dosis en los pacientes con insuficiencia hepática o renal, como se señala en el cuadro 125-3.

La eficacia de los medicamentos se comprueba vigilando el ECG (o monitoreando con Holter), realizando pruebas de esfuerzo y, en casos especiales, con un estudio electrofisiológico invasor.

Todos los antiarrítmicos tienen potencialmente efectos secundarios tóxicos, incluida la *provocación* de arritmias ventriculares, sobre todo en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda o antecedentes de arritmias ventriculares sostenidas. La prolongación de QT inducida por fármacos y la taquicardia ventricular asociada a *torsades de pointes* (cuadro 125-1) la provocan con más frecuencia los agentes de los grupos IA y III; el fármaco debe suspenderse si el intervalo QTc (QT dividido por la raíz cuadrada del intervalo RR) aumenta más de un 25 %. Los fármacos antiarrítmicos deben evitarse en los pacientes con arritmias ventriculares asintomáticas después de un infarto de miocardio, porque aumentan el riesgo de muerte.

Fibrilación auricular crónica. Valorar la posible existencia de una causa subyacente (p. ej., tirotoxicosis, estenosis mitral, consumo excesivo de alcohol, embolia pulmonar). Los pacientes con factores de riesgo de accidente vascular cerebral (p. ej., valvulopatía, hipertensión, cardiopatía isquémica, CHF, edad >75 años) se deben anticoagular con warfarina (INR 2.0-3.0; teniendo la precaución de mantener un INR <3.0 en pacientes de >75 años de edad). En los que no presentan estos factores de riesgo, o cuando existen contraindicaciones de la warfarina, administrar aspirina, en dosis de 325 mg/día.

Controlar la frecuencia ventricular (60-80 lpm en reposo, <100 lpm con el ejercicio ligero) empleando un betabloqueante, digoxina o un antagonista del calcio (verapamilo, diltiazem).

Valorar la posibilidad de cardioversión (después de ≥ 3 semanas de tratamiento anticoagulante en dosis terapéuticas o si no existe trombo en aurícula izquierda en un ecocardiograma transesofágico), especialmente si el paciente está sintomático a pesar de tener controlada la frecuencia: emplear fármacos de los grupos IA, IC o III (habitualmente comenzando con el paciente ingresado y monitorizado), seguidos, a los pocos días, de cardioversión eléctrica (en general, 100-200 J). Se prefieren los de tipo IC (cuadro 125-3) en pacientes sin cardiopatía estructural y los de tipo III en presencia de disfunción ventricular izquierda o cardiopatía isquémica (fig. 125-2). Después de lograr la cardioversión, se debe mantener la anticoagulación durante 3 semanas más.

Síndrome de preexcitación (WPW)

La conducción se produce siguiendo una vía accesoria situada entre las aurículas y los ventrículos. Es típico que el ECG basal muestre un intervalo PR corto y un ascenso empastado del QRS (onda «delta») (fig. 125-1 N). Las arritmias asociadas son de dos clases:

- *Taquicardia con complejos QRS estrechos* (conducción anterógrada a través del nódulo AV): en general, una taquicardia paroxística supraventricular. Tratarla dando con prudencia verapamilo, digoxina o propranolol por vía IV (cuadro 125-3).

- *Taquicardia con complejos QRS anchos* (conducción anterógrada a través de la vía accesoria): suele asociarse a fibrilación auricular con una frecuencia ventricular muy rápida (>250/min) (que puede acabar en fibrilación ventricular). Si existe compromiso hemodinámico, está indicada la cardioversión inmediata; en otro caso, tratar con procainamida IV; no con digoxina, betabloqueantes ni verapamilo.

Bloqueo AV

DE PRIMER GRADO (Véase fig. 125-1J) Intervalo PR prolongado constante (> 0.20 s). Puede ser normal o secundario a aumento del tono vagal o a la digital; no precisa tratamiento.

Cuadro 125-3
Fármacos antiarrítmicos

Fármaco	Dosis de saturación	Dosis de mantenimiento	Efectos secundarios	Excreción
Grupo IA:				
Sulfato de quinidina		PO: 200-400 mg/6 h PO: 324-628 mg/8 h IV: 2-5 mg/min	Diarrea, tinnitus, prolongación de QT, hipotensión, anemia, trombocitopenia	Hepática
Gluconato de quinidina	IV: 500-1000 mg		Náuseas, síndrome similar al lupus, agranulocitosis, prolongación de QT	Hepática Renal y hepática
Procainamida		PO: 500-1000 mg/4 h PO: 1000-2500 mg/12 h PO: 100-300 mg/6-8 h	Depresión miocárdica, bloqueo AV, prolongación de QT, efectos anticolinérgicos	Renal y hepática
De liberación sostenida:				
Disopiramida		PO: 200-400 mg/12 h		
De liberación sostenida:				
Grupo IB		IV: 1 mg/kg en embolada seguido de 0,5 mg/kg en embolada cada 8-10 min hasta un total de 3 mg/kg	Confusión mental, convulsiones, parada respiratoria	Hepática
Lidocaina	IV: 1-4 mg/min			
Mexiletina	PO: 100-300 mg/6-8 h		Náuseas, temblor, trastornos de la marcha	Hepática
Grupo IC				
Flecainida	PO: 50-200 mg/12 h		Náuseas, empeoramiento de la arritmia ventricular, prolongación de los intervalos PR y QRS	Hepática y renal
Propafenona	PO: 150-300 mg/8 h			Hepática

Grupo II Metoprolol	IV: 5-10 mg cada 5 min × 3 PO: 25-100 mg/2 veces al día	CHF, bradicardia, bloqueo AV, broncoespasmo	Hepática
Grupo III Amiodarona	PO: 800-1600 mg/d × 1-2 semanas, después 400-600 mg/día × 3 semanas IV: 150 mg en 10 min IV (≥ 60 kg): 1 mg a pasar en 10 min, puede repetirse a los 10 minutos	Alteraciones tiroideas, fibrosis pulmonar, hepatitis, microdepósitos corneales, piel azulada, prolongación de QT	—
Ibutilida	IV: 5-10 mg/kg	Torsades de pointes, hipotensión, náuseas	Hepática
Dofetilida	PO: 125-500 μ g/kg 2 veces al día IV: 0.5-2.0 mg/min	Torsades de pointes, hipotensión, náuseas	Renal
Bretilio	PO: 80-320 mg/12 h	Hipertensión, hipotensión ortostática, náuseas, dolor paroxídeo	Renal
Sotalol	PO: 120-480 mg/día	Cansancio, bradicardia, agravación de la arritmia ventricular	Renal
Grupo IV Verapamilo	IV: 2.5-10 mg	Bloqueo AV, CHF, hipotensión, estreñimiento	Hepática
Diltiazem	IV: 0.25 mg/kg en 2 minutos; puede repetirse con 0.35 mg/kg 15 minutos más tarde	IV: 5-15 mg/h	—
Otros	IV, PO: 0.75-1.5 mg durante 24 h IV: 6 mg en embolada: si —	IV, PO: 0.125-0.25 mg/d Náuseas, bloqueo AV, arritmias ventriculares y supraventriculares	Renal
Digoxina	—	Hipotensión transitoria o parada auricular	—
Adenosina	no hay efecto, otra embolada de 12 mg	—	—

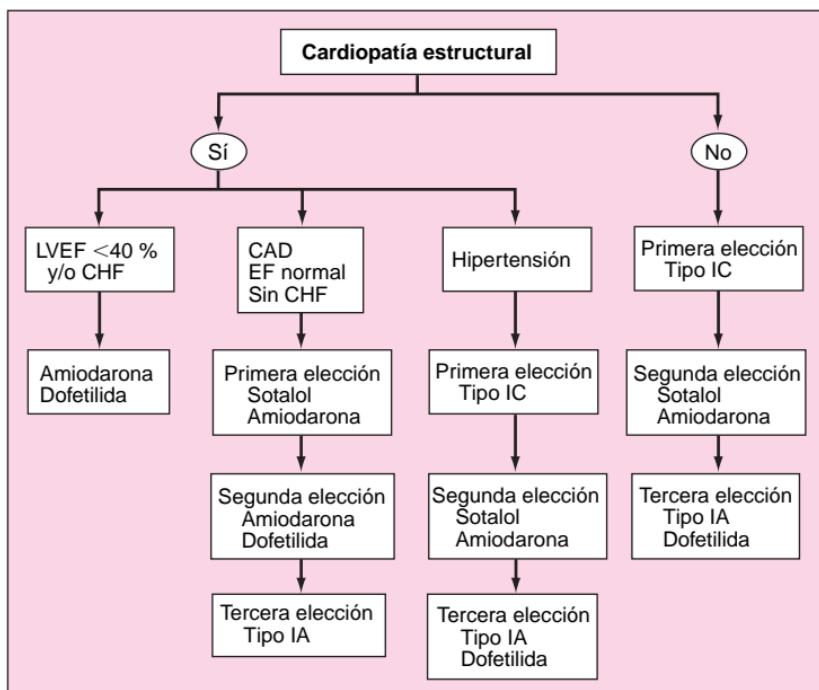


FIGURA 125-2 Recomendaciones de selección de antiarrítmicos para evitar la recidiva de fibrilación auricular. Véase en el cuadro 115-3 la definición de fármacos de tipo IA y IC. Se debe añadir un fármaco bloqueador del nódulo AV (betabloqueante, calcioantagonista o digoxina) a todos los fármacos de tipo IC y IA, así como a la dofetilida. CAD, cardiopatía isquémica; CHF, insuficiencia cardíaca congestiva; EF, fracción de eyección; LVEF, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

DE SEGUNDO GRADO Mobitz I (Wenckebach) (Véase fig. 125-1M) QRS estrechos y aumento progresivo del espacio PR hasta que falta un latido ventricular; esto se repite una y otra vez. Se ha observado en la intoxicación farmacológica (digital, betabloqueantes), en aumento del tono vagal y en MI inferior. Habitualmente es transitorio, no requiere tratamiento; si hay síntomas, dar atropina (0.6 mg IV, repetidos 3-4 veces) o colocar un marcapasos temporal.

Mobitz II (Véase fig. 125-1K) Intervalo PR fijo con ausencia ocasional del latido en proporción 2:1, 3:1 ó 4:1; los complejos QRS suelen ser anchos. Observado en el MI o en procesos degenerativos del sistema de conducción; es un ritmo peligroso: puede progresar bruscamente a un bloqueo AV completo; está indicado un marcapasos.

DE TERCER GRADO (BLOQUEO AV COMPLETO) (Véase fig. 125-1L) La actividad auricular no se transmite a los ventrículos; las aurículas y los ventrículos se contraen independientemente. Observado en IM, intoxicación digitalítica o enfermedades degenerativas del sistema de conducción. Está indicado un marcapasos permanente, salvo cuando se asocia transitoriamente a un MI de cara inferior o en el bloqueo cardíaco congénito asintomático.

Para más detalles, véase Josephson ME, Zimetbaum P: Bradiarritmias: disfunción del nódulo sinusal y alteraciones de la conducción auriculoventricular, cap. 213, y Taquiarritmias, cap. 214, en Harrison PMI 16.^a

126

INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA (CHF) Y COR PULMONALE

INSUFICIENCIA CARDÍACA

DEFINICIÓN El corazón es incapaz de bombear sangre suficiente para atender al metabolismo de los tejidos o puede hacerlo sólo soportando unas presiones de llenado anormalmente elevadas. Es importante identificar la naturaleza de la enfermedad cardíaca *subyacente* y los factores que desencadenan la CHF aguda.

CARDIOPATÍAS SUBYACENTES Comprende los estados que deprimen la función ventricular (cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, miocardiopatía dilatada, valvulopatías, cardiopatías congénitas) y los procesos que reducen el llenado ventricular (estenosis mitral, miocardiopatía restrictiva, enfermedades del pericardio).

FACTORES DESENCADENANTES AGUDOS Son: 1) aumento del ingreso de Na; 2) falta de cumplimiento del tratamiento de la CHF; 3) MI agudo (puede ser silente); 4) empeoramiento de la hipertensión; 5) arritmias agudas; 6) infecciones, fiebre; 7) embolia pulmonar; 8) anemia; 9) tirotoxicosis; 10) embarazo, y 11) miocarditis aguda o endocarditis infecciosa.

SÍNTOMAS Se deben al riego insuficiente de los tejidos periféricos (cansancio, disnea) y a la elevación de las presiones de llenado intracardíacas (ortopnea, disnea paroxística nocturna, edema periférico).

EXPLORACIÓN FÍSICA Distensión venosa yugular, S₃ (tercer tono), congestión pulmonar (estertores, matidez si hay derrame pleural, edema periférico, hepatomegalia y ascitis).

DATOS COMPLEMENTARIOS La Rx de tórax puede mostrar cardiomegaly, redistribución de los vasos pulmonares, líneas B de Kerley y derrames pleurales. Se pueden estudiar la contracción ventricular izquierda y la disfunción diastólica por *ecocardiografía*. Además, la ecografía puede descubrir lesiones valvulares, patología pericárdica o cardiopatías congénitas subyacentes, así como los cambios regionales de la movilidad de las paredes ventriculares, propios de la cardiopatía isquémica. La determinación del péptido natriurético cerebral (BNP) diferencia la disnea de origen cardíaco de la de origen pulmonar (> 100 pg/mL en la insuficiencia cardíaca).

PROCESOS QUE REMEDAN LA CHF *Enfermedades pulmonares* Son la bronquitis crónica, el enfisema y el asma (caps. 131 y 133); deben buscarse expectoración y alteraciones en la Rx de tórax y en las pruebas funcionales respiratorias.

Otras causas de edema periférico Son las hepatopatías, las venas varicosas y el edema cíclico, ninguna de las cuales produce distensión de las venas yugulares. El edema debido a insuficiencia renal suele acompañarse de elevación de la creatinina sérica y de alteraciones en el análisis de orina (cap. 47).



TRATAMIENTO

Su finalidad es el alivio de los síntomas, la eliminación de los factores desencadenantes y la mejoría de la cardiopatía subyacente. El cuadro 126-1 muestra una panorámica del tratamiento; debe señalarse que los inhibidores de la

Cuadro 126-1**Tratamiento de la insuficiencia cardíaca**

1. Medidas generales
 - a. Limitar la ingestión de sal
 - b. Evitar los antiarrítmicos en arritmias asintomáticas
 - c. Evitar los antiinflamatorios no esteroideos
 - d. Vacunar contra la gripe y la neumonía neumocócica
2. Diuréticos
 - a. Emplearlos en pacientes con sobrecarga de volumen para conseguir una JVP normal y aliviar el edema
 - b. Pesar a diario para ajustar la dosis
 - c. En caso de resistencia a los diuréticos, administrar por vía IV o emplear 2 diuréticos combinados (p. ej., furosemida más metolazona)
 - d. Dopamina en dosis bajas para aumentar el flujo sanguíneo renal
3. Inhibidores de la ACE
 - a. En todos los pacientes con insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica de VI o con disfunción de VI asintomática
 - b. Contraindicaciones: K^+ sérico > 5.5 , insuficiencia renal avanzada (p. ej., creatinina > 3 mg/dL), estenosis bilateral de la arteria renal, embarazo
4. Betabloqueantes
 - a. En todos los pacientes con insuficiencia cardíaca de grado II -III, combinados con inhibidores de la ACE y diuréticos
 - b. Contraindicaciones: broncoespasmo, bradicardia sintomática obvio, car-díaco avanzado, insuficiencia cardíaca inestable o síntomas de grado IV
5. Digital
 - a. Para pacientes con síntomas persistentes con insuficiencia cardíaca sistólica (especialmente si existe fibrilación auricular) añadiéndola a inhibidor de la ACE, diuréticos y betabloqueantes
6. Otras medidas
 - a. Valorar administrar bloqueador del receptor de angiotensina o una combinación de hidralazina más dinitrato de isosorbida si no tolera el inhibidor de la ACE
 - b. Valorar administrar espironolactona en la insuficiencia cardíaca de grado III o IV
 - c. Considerar la resincronización ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III o IV y $QRS > 120$ ms
 - d. Considerar el desfibrilador-cardiovensor implantable en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III y fracción de eyección $< 30\%$

Fuente: Modificado de E Braunwald: Harrison PMI 15.^a, pág. 1318.

ACE deben instaurarse de forma precoz, incluso en pacientes con disfunción asintomática del LV. Una vez que se desarrollan los síntomas:

- *Disminuir la sobrecarga de trabajo al corazón:* restringir la actividad física, con períodos de reposo en cama. Evitar las trombosis venosas profundas con heparina, 5000 U dos veces al día, vía SC, o con enoxaparina a 40 mg SC al día.

- *Controlar la retención excesiva de líquidos:* 1) reducción del sodio en la dieta (eliminar los alimentos salados, p. ej., patatas fritas, sopas comerciales preelaboradas, bacon, adición de sal en la mesa); más estrictamente aún (< 2 g de NaCl al día) en la CHF avanzada. Si aparece hiponatremia de dilución, reducir el ingreso de líquidos (< 1000 mL/d). 2) *Diuréticos* (véase cap. 47): los *diuréticos del asa* (p. ej., furosemida 20-120 mg/d PO o IV) son los más potentes y, a diferencia de las tiazidas, siguen siendo eficaces cuando la GFR < 25 mL/min. Combinar los diuréticos del asa con una tiazida o con me-

tolazona para aumentar la eficacia. Es útil el auxilio de los diuréticos ahorra-dores de potasio para disminuir las pérdidas de este catión. Pero se deben emplear con precaución si se combinan con inhibidores de la ACE, para no provocar hipertotasemias.

Pesar diariamente a los enfermos que toman diuréticos para conseguir una pérdida de peso de 1-1.5 kg/d.

- *Inhibidores de la ACE:* recomendados como tratamiento inicial estándar de la CHF, los inhibidores de la ACE tienen efectos dilatadores mixtos (arteriales y venosos), y gozan de eficacia especial y buena tolerancia. Se ha visto que los inhibidores de la ACE y, en menor grado, la combinación de hidralazina más nitratos prolongan la vida en los pacientes con CHF sintomática. También se ha visto que los inhibidores de la ACE retrasan el comienzo de la CHF en los pacientes con disfunción asintomática del LV y disminuyen la mortalidad cuando se instauran de forma precoz tras un MI agudo. Los inhibidores de la ACE pueden producir hipotensión significativa en los pacientes con hipovolemia, por lo que deben tomarse al principio en dosis mínimas (p. ej., captopril 6.25 mg 3 veces al día PO); los pacientes deben permanecer acostados durante 2 a 4 h después de tomar la primera dosis. En los pacientes que no toleran los inhibidores de la ACE (p. ej., por tos, angioedema), éstos pueden reemplazarse por bloqueadores del receptor de angiotensina (p. ej., losartán, 50 o 100 mg/día).

- Los betabloqueantes en dosis paulatinamente crecientes mejoran los síntomas y prolongan la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (clase funcional II-III de la NYHA). Después de que el paciente ha sido estabilizado con un inhibidor de la ACE y con un diurético, se debe comenzar con dosis bajas aumentándolas progresivamente [p. ej., dosis inicial de carvedilol de 3.125 mg dos veces al día, duplicándolas cada 2 semanas según la tolerancia hasta un máximo de 25 mg dos veces al día (en pacientes de menos de 85 kg) o 50 mg dos veces al día (peso >85 kg)].

- La digoxina es útil en la insuficiencia cardíaca debida a: 1) disfunción sistólica intensa (dilatación del LV, baja fracción de eyección, S_e) y 2) insuficiencia cardíaca acompañada de fibrilación auricular con frecuencia ventricular rápida. A diferencia de los ACE y los betabloqueantes, la digoxina no aumenta la supervivencia en los pacientes con insuficiencia cardíaca pero reduce sus hospitalizaciones. No está indicada en la CHF debida a enfermedad pericárdica, miocardiopatía restrictiva o estenosis mitral (salvo si hay fibrilación auricular). La digoxina está contraindicada en la miocardiopatía hipertrófica y en los pacientes con bloques de la conducción AV.

La dosis de saturación de la digoxina se administra durante 24 h (0.5 mg PO/IV, seguidos de 0.25 mg cada 6 h hasta llegar a un total de 1.0-1.5 mg). Las dosis ulteriores (0.125-0.25 mg diarios) dependen de la edad, el peso y la función renal y se dan guiándose por la determinación de los niveles de digoxinemia.

La intoxicación digitalítica puede ser desencadenada por hipopotasemia, hipoxemia, hipercalcemia, hipomagnesemia, hipotiroidismo o isquemia miocárdica. Los signos precoces de la intoxicación son: anorexia, náuseas y letargo. Los efectos tóxicos sobre el corazón son: extrasistoles ventriculares y taquicardia y fibrilación ventricular; taquicardia auricular con bloqueo; parada sinusal y bloqueo sinoauricular; y todos los grados de bloqueo AV. La intoxicación digitalítica crónica puede producir caquexia, ginecomastia, visión «amarilla» o confusión mental. A la primera señal de intoxicación digitalítica se suspenderá este fármaco, y se mantendrá una potasemia entre 4.0 y 5.0 mmol/L. Las bradiarritmias y el bloqueo AV pueden responder a la atropina (0.6 mg IV); en caso contrario, puede ser necesario un marcapasos temporal. Las arritmias ventriculares inducidas por la digital se tratan con lidocaína (cap. 125). Existen anticuerpos antidigoxina que están indicados en las sobredosis masivas.

Cuadro 126-2**Vasodilatadores para el tratamiento de la CHF**

Fármaco y lugar de acción ^a	Dosis	Efectos desfavorables
FÁRMACOS IV		
Nitroprusiato, V = A	0.5-10 µg/kg/min	Efectos tóxicos del tiocianato (visión borrosa, acúfenos, delirio) pudiendo aparecer durante un tratamiento prolongado o en la insuficiencia renal
Nitroglicerina, V > A	10 µg/min 10 µg/kg/min	Puede producir hipotensión si la presión de llenado del LV es baja
Nesiritida, A > V	2 µg/kg en embolada, seguidos de 0.01 (µg/kg)/min	Hipotensión, disfunción renal

FÁRMACOS POR VÍA ORAL

Inhibidores de la ACE, V=A		Angioedema, tos, hiperpotasemia, leucopenia.
Captopril	6.25-50 mg/8 h	Disminuir las dosis de diuréticos para evitar la hiperazoxemia
Enalapril	2.5-10 mg/12 h	
Lisinopril	5-40 mg/8 h	
Hidralazina ^b , A	50-200 mg/8 h	Puede producir lupus inducido por fármacos o angina debida a taquicardia refleja
Nitratos ^b , V (p. ej., dinitrato de isosorbida)	10-40 mg/8 h	Puede aparecer tolerancia farmacológica al administrarlos con más frecuencia

^a V, venoso; A, arterial.^b La hidralazina y los nitratos suelen usarse juntos para obtener efectos aditivos, arteriales y venosos.

• Se ha demostrado que la *espironolactona*, un antagonista de la aldosterona, en dosis de 25 mg/día, añadido al tratamiento estándar en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, disminuye la mortalidad. También pueden ser beneficiosas sus propiedades diuréticas, y se debe considerar en pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca de grado III-IV.

• En pacientes hospitalizados y más graves, el tratamiento con vasodilatadores IV (cuadro 126-2) se vigila colocando un catéter en la arteria pulmonar y con un catéter de presión arterial. El nitroprusiato es un potente vasodilatador mixto en los pacientes cuya resistencia vascular periférica está muy elevada. Este producto se metaboliza formando tiocianato, y se excreta por vía renal. Para evitar los efectos tóxicos del tiocianato (convulsiones, trastornos del nivel de conciencia, náuseas) deben vigilarse sus concentraciones en los pacientes con insuficiencia renal o si se toma el producto más de 2 días. La combinación de los vasodilatadores orales hidralazina y dinitrato de isosorbida puede ser útil en administración crónica en pacientes que no toleran los inhibidores de la ACE ni los bloqueantes del receptor de la angiotensina.

La *nesiritida* IV (cuadro 126-2), un preparado de BNP purificado, es un vasodilatador útil para reducir la presión capilar pulmonar de enclavamiento y la disnea en los pacientes con CHF descompensada.

• Las *aminas simpaticomiméticas IV* (cuadro 14-3) se administran a los pacientes hospitalizados que tienen síntomas refractarios o un empeoramiento agudo de la CHF. Están contraindicadas en la miocardiopatía hipertrófica. La *dobutamina* [2.5-10 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)/min] es el agente de elección, pues eleva el gasto cardíaco sin producir vasoconstricción periférica ni taquicardia. La *dopamina* en dosis bajas [1-5 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)/min] favorece la diuresis; en dosis mayores [5-10 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)/min] predominan los efectos inotrópicos positivos; la vasoconstricción periférica es máxima en dosis de más de 10 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)/min. La *amrinona* [5-10 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)/min después de una embolada de 0.75 mg/kg] y la *milrinona* [0.375 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)/min después de una embolada de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$] son vasodilatadores e inotrópicos positivos, sin efectos simpáticos. Los vasodilatadores y los agentes inotrópicos pueden usarse juntos para obtener una suma de sus efectos.

Los pacientes con CHF refractaria y QRS > 12 ms pueden ser candidatos a la resincronización ventricular. Los pacientes con afectación grave y una supervivencia esperada < 6 meses (que cumplen criterios estrictos) pueden ser candidatos al abordaje mediante dispositivo de soporte ventricular o mediante trasplante cardíaco.

• Los pacientes que presentan predominantemente insuficiencia cardíaca diastólica deben ser tratados con restricción de sal y diuréticos. Pueden ser útiles los betabloqueantes y los antagonistas del calcio distintos de 1a dihidropiridina.

COR PULMONALE

Aumento de tamaño del ventrículo derecho debido a una enfermedad pulmonar primaria; produce hipertrofia del RV y, finalmente, insuficiencia del RV. Sus causas son las siguientes:

- *Enfermedades de las vías respiratorias o el parénquima pulmonar*: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedades intersticiales del pulmón, bronquiectasias, fibrosis quística (caps. 133 y 136).
- *Enfermedades de los vasos pulmonares*: embolias pulmonares repetidas, hipertensión pulmonar primaria (PPH) (cap. 129), vasculitis, dr epanocitosis.
- *Mecánica ventilatoria insuficiente*: cifoescoliosis, procesos neuromusculares, obesidad intensa, apnea del sueño.

SÍNTOMAS Dependen de la enfermedad subyacente, pero consisten en disnea, tos, cansancio y expectoración (en las enfermedades parenquimatosas).

EXPLORACIÓN FÍSICA Son frecuentes la taquipnea, la cianosis y la acropaquia. Latido del RV a lo largo del borde esternal izquierdo, P₂ intenso, S₄ del lado derecho. Si aparece fallo del RV, se observan aumentos de la presión venosa yugular, hepatomegalia con ascitis y edemas en los pies.

DATOS COMPLEMENTARIOS ECG Hipertrofia del RV y aumento de tamaño de la RA (cap. 118); las taquiarritmias son frecuentes.

Rx de tórax Aumento de tamaño del RV y la arteria pulmonar; si hay hipertensión pulmonar primaria, afilamiento cónico de las ramas de la arteria pulmonar. Las pruebas funcionales respiratorias y la gasometría arterial caracterizan la enfermedad respiratoria intrínseca.

Ecocardiograma Hipertrofia del RV; función del LV habitualmente normal. La presión sistólica del RV puede calcularse a partir de la medición del flujo de insuficiencia tricuspídea con Doppler. Si es difícil obtener la imagen por aire en pulmones distendidos, pueden estudiarse el espesor de la pared y el volumen del RV mediante MRI. Si se sospecha embolia pulmonar, realizar CT torácica de alta resolución o gammagráfia pulmonar.

Rx TRATAMIENTO

Se dirige a la enfermedad respiratoria subyacente y puede consistir en: broncodilatadores, antibióticos y administración de oxígeno. Si existe insuficiencia del RV, tratar igual que en la CHF, instaurando una dieta baja en sodio y administrando diuréticos; la digoxina debe emplearse con precaución (sus efectos tóxicos aumentan con la hipoxemia, la hipercapnia y la acidosis). También es necesario ser prudente con los diuréticos del asa, para evitar una alcalosis metabólica importante que inhiba el estímulo respiratorio. Son frecuentes las taquiarritmias supraventriculares, que se tratarán con digoxina o verapamilo (*no* con betabloqueantes). Está indicado el tratamiento anticoagulante prolongado con warfarina cuando la hipertensión pulmonar se acompaña de insuficiencia del RV. En casos seleccionados se está estudiando la inhalación de óxido nítrico y la infusión de prostaciclina para disminuir la hipertensión pulmonar (véase cap. 129).

Para más detalles, véase Braunwald E: **Insuficiencia cardíaca y cor pulmonale, cap. 216, en Harrison PMI 16.^a**.

127

ENFERMEDADES DE LA AORTA

ANEURISMA AÓRTICO

Enanchamiento anormal de la aorta abdominal o torácica; los aneurismas de la aorta ascendente se deben con mayor frecuencia a necrosis quística de la media o a aterosclerosis; los de la aorta descendente y la aorta abdominal son fundamentalmente ateroscleróticos.

HISTORIA Los aneurismas pueden ser silenciosos clínicamente, pero los de la aorta torácica suelen producir dolor torácico difuso, profundo, disfagia, ronquera, hemoptisis, tos seca; los aneurismas abdominales producen dolor abdominal o tromboembolias en las extremidades inferiores.

EXPLORACIÓN FÍSICA Los aneurismas abdominales suelen ser palpables, sobre todo en la región periumbilical. Los pacientes con aneurismas de la aorta torácica ascendente pueden mostrar las manifestaciones del síndrome de Marfan (véase Harrison PMI 16.^a, cap. 342).

DATOS COMPLEMENTARIOS Rx de tórax: silueta aórtica aumentada de tamaño (aneurisma torácico); el aneurisma abdominal se confirma con una *placa simple de abdomen* (borde calcificado), *por ecografía, CT o MRI*. A menudo se efectúa una aortografía con contraste antes de la intervención. Si se sospecha por la clínica, deben realizarse pruebas serológicas de la sífilis, especialmente si un aneurisma de la aorta ascendente muestra un borde fino calcificado.

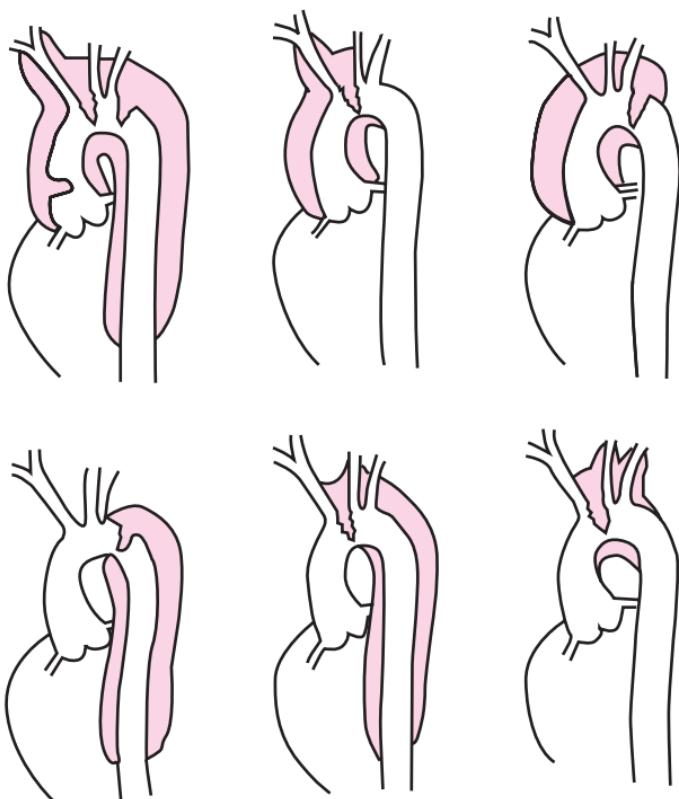


FIGURA 127-1 Clasificación de las disecciones aórticas. Clasificación de Stanford: en la parte superior del panel están representadas las disecciones de tipo A que afectan a la aorta ascendente independientemente del sitio del desgarro y de su extensión en dirección distal; las disecciones de tipo B (figuras inferiores) afectan a la aorta transversa, a la descendente o a ambas, y no hay participación de la aorta ascendente. Clasificación de DeBakey: la disección de tipo I afecta desde la aorta ascendente hasta la descendente (arriba, a la izquierda); la disección de tipo II se circunscribe a la porción ascendente o transversa, sin participación de la aorta descendente (arriba en el centro + arriba a la derecha); la disección de tipo III afecta sólo a la aorta descendente (abajo a la izquierda) (*De DC Miller, en RM Doroghazi, EE Slater, eds., Aortic Dissection, Nueva York, McGraw-Hill, 1983, con autorización.*)



TRATAMIENTO

Es esencial controlar la hipertensión arterial (cap. 122). Los aneurismas de aorta torácica se resecan si miden >6 cm de diámetro (los de aorta abdominal >5.5 cm), si existe dolor continuo a pesar de haberse normalizado la BP, o si existen signos de expansión rápida. En pacientes con síndrome de Marfan está justificada la reparación quirúrgica de aneurismas de aorta torácica de >5 cm de diámetro.

DISECCIÓN AÓRTICA (fig. 127-1)

Proceso con potencial de amenazar la vida en el que la rotura de la íntima aórtica permite que la sangre la separe del resto de la pared del vaso; puede afectar a la aorta ascendente (tipo II), a la aorta descendente (tipo III) o a ambas (tipo I). Según otra clasificación, el tipo A es la disección que afecta a la aorta ascendente, y el tipo B se circunscribe a la aorta descendente. La afectación de la aorta ascendente es la variedad de mayor mortalidad.

ETIOLOGÍA La disección de la aorta ascendente se asocia a hipertensión, necrosis quística de la media y al síndrome de Marfan; la disección de la porción descendente suele asociarse a aterosclerosis o hipertensión. Su incidencia es mayor en los pacientes con coartación de aorta, válvula aórtica bicúspide y, raras veces, en el tercer trimestre de la gestación en mujeres por lo demás normales.

SÍNTOMAS Comienza bruscamente con dolor intenso, como de desgarro, localizado en la parte anterior o posterior del tórax; la región de máximo dolor puede desplazarse si la disección se extiende. Hay otros síntomas relacionados con la obstrucción de las ramas de la aorta (ictus apopléjico, infarto de miocardio), disnea (insuficiencia aórtica aguda) o manifestaciones de gasto cardíaco bajo debido a taponamiento cardíaco (disección en el saco pericárdico).

EXPLORACIÓN FÍSICA Es frecuente la taquicardia sinusal; si se produce taponamiento cardíaco, aparecen hipotensión, pulso paradójico y roce pericárdico. Otros datos frecuentes son: asimetría de los pulsos carotídeos o humerales, insuficiencia aórtica y trastornos neurológicos debidos a interrupción del riego carotídeo.

DATOS COMPLEMENTARIOS Rx de tórax: ensanchamiento del mediastino; la disección puede confirmarse mediante CT, MRI o ecografía (especialmente por ecocardiografía transesofágica). Cuando los resultados de estas técnicas de diagnóstico por imagen no son concluyentes, se recomienda la aortografía.



TRATAMIENTO

Debe disminuirse la contractilidad cardíaca y tratar la hipertensión para mantener la BP sistólica entre 100 y 120 mmHg usando fármacos IV (cuadro 127-1), por ejemplo, nitroprusiato sódico asociado a un betabloqueante (para tratar de dejar la frecuencia cardíaca en 60 latidos por minuto), seguido de tratamiento por PO. Si está contraindicado el betabloqueante, valorar el empleo de verapamilo IV o diltiazem (cuadro 125-3). Los vasodilatadores directos (hidralazina, diazóxido) están contraindicados porque pueden acentuar la fuerza de cizalla. La disección de la aorta ascendente (tipo A) exige la reparación quirúrgica urgente o, si el paciente permanece estable con los fármacos, la indicación es preferente. Las disecciones de la aorta descendente se estabilizan con el tratamiento médico (manteniendo la BP sistólica entre 100 y 120 mmHg) usando antihipertensivos orales (especialmente betabloqueantes); no es necesaria la reparación quirúrgica inmediata salvo que haya dolor persistente, o se observe extensión de la disección (con exploraciones seriadas de MRI o CT).

Cuadro 127-1

Tratamiento de la disección aórtica

Pauta preferible	Dosis
Nitroprusiato sódico más un betabloqueante:	20-400 µg/min IV
Propranolol o bien	0.5 mg IV; luego 1 mg cada 5 min hasta un total de 0.15 mg/kg
Esmolol o bien	500 µg/kg IV durante 1 min; luego 50-200 µg/kg/min
Labetolol	20 mg IV a pasar en 2 minutos, después 40-80 mg cada 10-15 minutos hasta un máximo de 300 mg

OTRAS ALTERACIONES DE LA AORTA

ATEROSCLEROSIS OCCLUSIVA DE LA AORTA ABDOMINAL Es especialmente frecuente en pacientes diabéticos y en fumadores. Los síntomas consisten en claudicación intermitente de las nalgas y muslos e impotencia (síndrome de Leriche); no se percibe el pulso en las femorales y otras arterias distales. El diagnóstico se logra midiendo la presión en las piernas por medios incurrantes y estudiando la velocidad de la corriente sanguínea con el Doppler, y se confirma por MRI, CT o aortografía. Para combatir los síntomas es preciso practicar una derivación aortofemoral.

ENFERMEDAD («SIN PULSO») DE TAKAYASU Es una arteritis de la aorta y sus ramas principales en mujeres jóvenes. Existe anorexia, pérdida de peso, fiebre y sudores nocturnos. Hay síntomas locales relacionados con la oclusión de las ramas de la aorta (isquemia cerebral, claudicación y ausencia de pulsos en los brazos). La velocidad de sedimentación está elevada; el diagnóstico se confirma por aortografía. Los glucocorticoides e inmunosupresores pueden ser útiles, pero la mortalidad es alta.

Para más detalles, véase Dzau VJ, Creager MA: Enfermedades de la aorta, cap. 231, en Harrison PMI 16.^a.

128

ENFERMEDADES VASCULARES PERIFÉRICAS

Son enfermedades oclusivas o inflamatorias que afectan a las arterias periféricas, las venas o los linfáticos.

ARTERIOSCLEROSIS DE LAS ARTERIAS PERIFÉRICAS

Historia La claudicación intermitente consiste en la aparición de calambres musculares durante el ejercicio, que se alivian rápidamente con el reposo. El dolor en las nalgas y muslos sugiere un proceso aortoilíaco; el dolor muscular en las pantorrillas implica una afectación de las arterias femoral o poplítea. La obstrucción arterioesclerótica más avanzada produce dolor en reposo; pueden aparecer úlceras dolorosas de los pies (indoloras en los diabéticos).

Exploración física Pulso periférico atenuado; palidez al elevar el miembro afectado, rubefacción (enrojecimiento) con el miembro en de clive. Pueden aparecer úlceras isquémicas o gangrena de los dedos de los pies.

Datos complementarios La ecografía con Doppler de los pulsos periféricos realizada antes y durante el ejercicio permite localizar la estenosis; la angiografía con resonancia magnética y la arteriografía con contraste se efectúa solamente si se contempla la posibilidad de una reparación quirúrgica o una angioplastia.



TRATAMIENTO

La mayor parte de los pacientes pueden ser tratados médica mente con programas de ejercicio a diario, cuidado meticoloso de los pies (especialmente en diabéticos), tratamiento de la hipercolesterolemia y desbridamiento local de las

úlceras. Es imprescindible dejar de fumar. Algunos pacientes, pero no todos, notan alivio sintomático con tratamiento farmacológico (pentoxifilina o cilostazol). Los pacientes con claudicación intensa, dolor en reposo o gangrena son candidatos a una intervención de reconstrucción arterial; en pacientes seleccionados puede efectuarse una angioplastia transluminal percutánea.

Otros procesos que disminuyen el riego sanguíneo arterial periférico

EMBOLIA ARTERIAL Se produce a partir de un trombo o una vegetación situados en el corazón o la aorta, o es una embolia paradójica por un trombo venoso que atraviesa una comunicación intracardíaca de derecha a izquierda.

Historia Dolor o entumecimiento de aparición brusca en una extremidad en ausencia de historia anterior de claudicación.

Exploración física Ausencia de pulso, palidez y descenso de la temperatura en el miembro distalmente a la obstrucción. La lesión se identifica por angiografía.

Rx TRATAMIENTO

Heparina intravenosa para evitar la propagación del coágulo. En la isquemia aguda grave, está indicada la embolectomía inmediata. El tratamiento trombolítico (p. ej., tPA estreptocinasa, urokinasa) puede resultar eficaz en los trombos en el seno de un vaso aterosclerótico o en un injerto de derivación arterial.

TRASTORNOS VASOESPÁSTICOS Se manifiestan por el fenómeno de Raynaud, consistente en que la exposición al frío produce una respuesta trifásica de la coloración de la piel: palidez de los dedos de las manos, seguida de cianosis, y finalmente de enrojecimiento. Suele ser un trastorno benigno. Pero se sospechará una enfermedad subyacente (p. ej., esclerodermia) si hay necrosis tisular, si el proceso es unilateral o si aparece pasados los 50 años.

Rx TRATAMIENTO

Mantener abrigados los miembros; los calcioantagonistas (nifedipina XL, 30-90 mg diarios, PO) o los antagonistas alfaadrenérgicos (p. ej., prazosina, 1-5 mg tres veces al día) pueden ser eficaces.

TROMBOANGEÍTIS OBLITERANTE (ENFERMEDAD DE BUEGELER) Aparece en varones jóvenes muy fumadores, y afecta a los miembros superiores e inferiores; se observa una reacción inflamatoria no ateromatosa de las venas y las arterias pequeñas que produce tromboflebitis superficial y obstrucción arterial acompañada de úlceras o gangrena de los dedos. El abandono del tabaco es esencial.

PATOLOGÍA VENOSA

TROMBOFLEBITIS SUPERFICIAL Proceso benigno caracterizado por eritema, dolor con la palpación y edema a lo largo de la vena afectada. El tratamiento conservador consiste en calor local, elevación del miembro y fármacos anti-inflamatorios como la aspirina. Hay procesos más graves, como la celulitis o linfangitis, que pueden parecerse a éste, pero en tales casos hay fiebre, escalofríos, adenopatías y estrías superficiales eritematosas a lo largo de los vasos linfáticos inflamados.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (DVT) Este proceso es más grave y puede producir embolias pulmonares (cap. 135). Es especialmente frecuente en los pacientes que guardan reposo prolongado en cama, que tienen enfermedades debilitantes crónicas o que padecen un proceso maligno (cuadro 128-1).

Cuadro 128-1**Procesos asociados a un aumento del riesgo de aparición de trombosis venosa**

Intervenciones quirúrgicas

Técnicas de cirugía ortopédica, torácica, abdominal y genitourinaria

Neoplasias

De páncreas, pulmón, ovario, testículos, tracto urinario, mama, estómago

Traumatismos

Fracturas de columna, pelvis, fémur, tibia

Inmovilización

Infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, ictus apopléítico, convalecencia del postoperatorio

Embarazo

Consumo de estrógenos (como sustitutos o como anticonceptivos)

Estados de hipercoagulabilidad

Resistencia a la proteína C activada; déficit de antitrombina III, proteína C o proteína S; anticoagulante circulante del lupus; enfermedades mieloproliferativas; disfibrinogenemia; coagulación intravascular diseminada

Vasculitis

Tromboangeítis obliterante, enfermedad de Behçet, homocistinuria

Trombosis venosa profunda anterior

Historia Dolor espontáneo o provocado en la pantorrilla o el muslo, generalmente unilateral; puede ser asintomática y manifestarse inicialmente por una embolia pulmonar.

Exploración física Suele ser normal; puede haber hinchazón local o dolor provocado con la palpación profunda de la vena afectada.

Datos complementarios La detección de dímeros D es sensible pero carece de especificidad. La prueba incruenta más útil es la ecografía de las venas profundas. También sirven los estudios de Doppler o la plethysmografía de impedancia. Estas exploraciones no invasoras son más sensibles en la DVT proximal (parte alta de las extremidades inferiores) y menos sensibles en la DVT de las pantorrillas. Cuando el diagnóstico no está claro se utiliza la venografía cruenta. La MRI resulta útil para el diagnóstico de DVT de las venas pélvicas o de la vena cava superior o inferior.

**TRATAMIENTO**

Está indicado el tratamiento anticoagulante por vía general, primero con heparina (7500 a 10 000 U en bolada, seguida por un goteo continuo para mantener el PTT doble al normal) o heparina de bajo peso molecular (p. ej., enoxaparina, 1 mg/kg SC 2 veces al día), seguido de warfarina (superpuesta a la heparina durante 3-4 d y continuándola durante 3 meses al menos si están afectadas las venas profundas proximales). Corregir la dosis de warfarina para mantener el tiempo de protrombina en un INR 2.0-3.0.

La DVT puede evitarse con deambulación precoz después de una intervención quirúrgica, o con dosis bajas de heparina cuando hay que hacer reposo prolongado en cama (5000 U dos o tres veces al día, por vía SC), complementada con botas de compresión neumática. Después de intervenciones sobre la rodilla o la cadera, una pauta eficaz es la warfarina (INR 2.0-3.0). En la prevención de la DVT después de la cirugía general u ortopédica resultan también útiles las heparinas de bajo peso molecular.

LINFEDEMA

Es un edema crónico, indoloro, de las extremidades inferiores con mayor frecuencia; puede ser primario (hereditario) o secundario a lesiones u obstrucción linfática (p. ej., linfangitis recidivante, tumores, filariasis).

Exploración física En las primeras fases, edema intenso que deja fóvea; los miembros acaban sufriendo una induración edematosas crónica *sin* fóvea. Debe distinguirse de la insuficiencia venosa crónica, que presenta hiperpigmentación, dermatitis de estasis y varicosidades venosas superficiales.

Datos complementarios La ecografía y la CT o la MRI abdominal y pélvica pueden identificar las lesiones obstructivas. La linfografía o la linfogammagrafía (raras veces se practica) confirman el diagnóstico. Si el edema es *unilateral*, debe distinguirse de la DVT mediante exploraciones no invasoras (citadas antes).

Rx TRATAMIENTO

1) Higiene meticulosa de los pies para evitar infecciones, 2) elevación del miembro, 3) medias elásticas, botas de compresión neumática. Deben evitarse los diuréticos para evitar una disminución del volumen intravascular.

Para más detalles, véase Creager MA, Dzau VJ: **Enfermedades vasculares de las extremidades**, cap. 232, en Harrison PMI 16.^a.

129

HIPERTENSIÓN PULMONAR

DEFINICIÓN Elevación de la presión arterial pulmonar debida a enfermedad vascular o parenquimatosa pulmonar, aumento de la presión de llenado de las cavidades cardíacas izquierdas, o una combinación de ellas. El cuadro 129-1 enumera las causas más frecuentes. La hipertensión pulmonar es la causa más común de cor pulmonale (cap. 126).

SÍNTOMAS Disnea de esfuerzo, fatiga, angina (debida a isquemia de ventrículo derecho), síncope, edema periférico.

EXPLORACIÓN FÍSICA Distensión venosa yugular, latido de ventrículo derecho, aumento de P_2 , S_4 en el lado derecho. En fases avanzadas aparece insuficiencia tricúspide.

LABORATORIO La radiografía de tórax revela agrandamiento de arterias pulmonares centrales. El ECG puede demostrar hipertrofia ventricular derecha y aumento de tamaño de aurícula derecha. El ecocardiograma muestra aumento de cavidades derechas; la presión sistólica de ventrículoderecho se puede estimar por el registro de la insuficiencia tricúspide con Doppler (cap. 118). Las pruebas de función respiratoria identifican una enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva de base; es frecuente el trastorno de la difusión de CO. La gammagrafía de V/Q o la CT torácica de alta resolución pueden identificar la enfer-

Cuadro 129-1**Causas de hipertensión pulmonar****Hipertensión arterial pulmonar**

- Hipertensión pulmonar primaria
- Colagenosis (p. ej., CREST, esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide)
- Cortocircuitos congénitos de la circulación sistémica a la pulmonar (p.ej., comunicación interventricular, conducto arterioso permeable, comu nicación interauricular)
- Hipertensión portal
- Infección por VIH
- Empleo de anorexígenos (p. ej., fenfluraminas).

Hipertensión venosa pulmonar

- Disfunción diastólica de ventrículo izquierdo (p. ej., hipertrfia ventricular izquierda, cardiopatía isquémica)
- Estenosis o insuficiencia mitral

Enfermedad pulmonar e hipoxemia.

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Enfermedad pulmonar intersticial
- Apnea del sueño
- Hipoventilación crónica

Enfermedad tromboembólica pulmonar

- Embolia pulmonar aguda (cap. 135)
- Embolia pulmonar crónica.

Nota: CREST: calcinosis, fenómeno de Raynaud, afectación esofágica, esclerodactilia y telangiectasia (síndrome).

medad vascular pulmonar tromboembólica. En las colagenosis están elevados los *títulos de ANA*. Se debe realizar una prueba de *VIH* en personas de riesgo. El *catesterismo cardíaco* mide con precisión las presiones arteriales pulmonares, el gasto cardíaco e identifica la existencia de cortocircuitos vasculares congénitos subyacentes; durante el procedimiento es posible evaluar la respuesta a vasodilatadores de acción corta.

La figura 129-1 resume el estudio de laboratorio de los pacientes con hipertensión pulmonar no explicada.

HIPERTENSIÓN PULMONAR PRIMARIA

Una forma infrecuente (2 casos/millón) y muy grave de hipertensión pulmonar. La mayoría de los pacientes se presentan en el 4.^º y 5.^º decenios de la vida, con predominio de mujeres >> varones; hasta el 20% de los casos son familiares. El síntoma más importante es la disnea, a menudo de comienzo insidioso. Sin tratamiento, la supervivencia media es <3 años.

EXPLORACIÓN FÍSICA Onda *a* prominente en el pulso venoso yugular, latido de ventrículo derecho, desdoblamiento estrecho de *S* con acentuación de *P₂*. La evolución terminal se caracteriza por los signos de insuficiencia cardíaca derecha. Radiografía de tórax: prominencia de ventrículoderecho y de arterias pulmonares centrales. El calibre de las arterias pulmonares disminuye bruscamente. Pruebas de función respiratoria: suelen ser normales o con restricción leve. ECG: aumento de tamaño de ventrículo derecho, desviación del eje hacia la derecha, hipertrofia de ventrículo derecho. Ecocardiograma:aumento de tamaño de cavidades derechas e insuficiencia tricúspide.

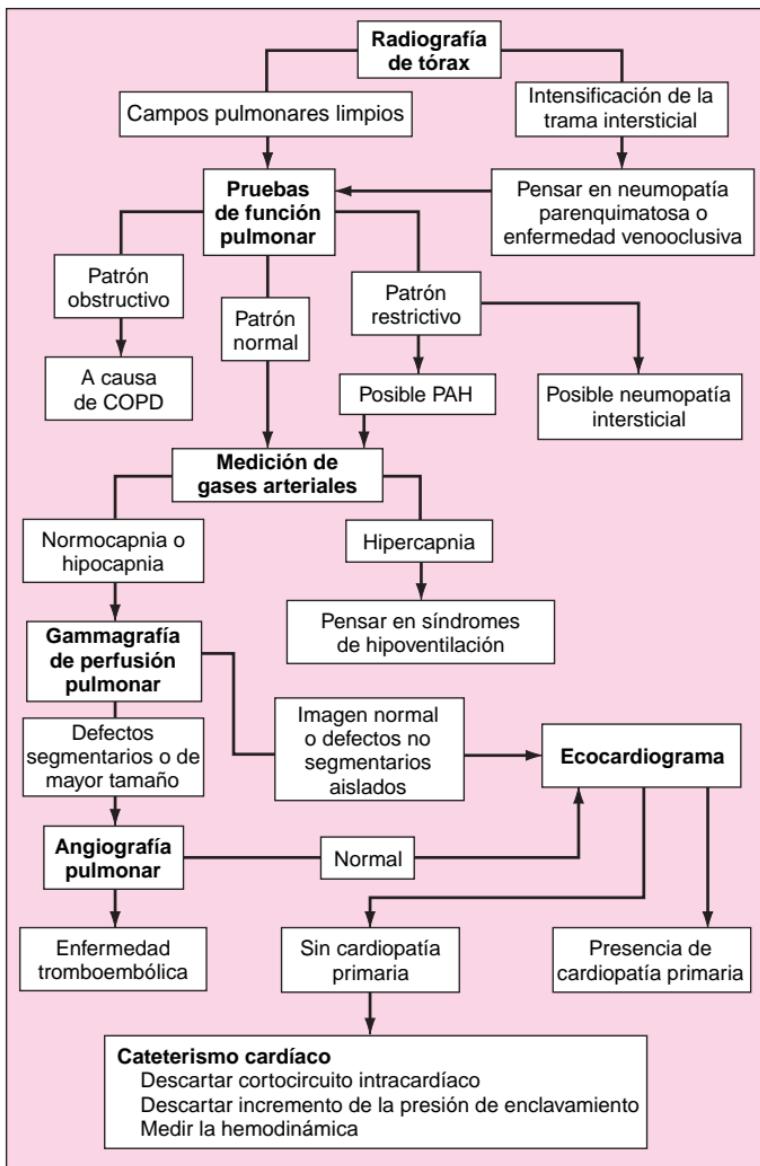


FIGURA 129-1 Algoritmo para el estudio de un paciente con hipertensión pulmonar no explicada. COPD, neumopatía obstructiva crónica; PAH, hipertensión arterial pulmonar. (*Adaptado de Rich S: Harrison PIM 16.^a, con permiso.*)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Es necesario excluir otros trastornos del corazón, los pulmones y los vasos pulmonares. Las pruebas de función respiratoria identifican la enfermedad pulmonar crónica como causa de hipertensión pulmonar y de cor pulmonale. Se deben excluir las enfermedades intersticiales (pruebas de función respiratoria, CT) y la hipertensión pulmonar hipoxica (gasometría arterial, Sa_{O_2}). Se debe realizar gammagrafía pulmonar de perfusión para excluir embolia pulmonar crónica. Para diferenciar una hipertensión pulmonar primaria de la enfermedad tromboembólica crónica puede ser necesaria

la CT helicoidal, arteriografía pulmonar, e incluso una biopsia pulmonar abierta. En raras ocasiones la hipertensión pulmonar se debe a una enfermedad parasitaria (esquistosomosis, filarioisis). Entre las cardiopatías que se deben descartar se encuentran las estenosis de arterias pulmonares y de válvula pulmonar. Se deben buscar los cortocircuitos de arteria pulmonar y las comunicaciones interventriculares e interauriculares con hipertensión pulmonar (reacción de Eisenmenger). El ecocardiograma excluirá una estenosis mitral silente.



TRATAMIENTO

Limitar la actividad física, emplear diuréticos para el edema periférico, suplemento de O₂ si la PO₂ es baja, y anticoagulación crónica con warfarina (objetivo de INR = 2.0-3.0).

Cuando los vasodilatadores de acción corta resultan beneficiosos en el laboratorio de hemodinámica en una prueba aguda, el paciente se puede beneficiar de *bloqueadores de los canales del calcio* a dosis elevadas (por ejemplo, nifedipino, hasta 240 mg/día), pero es necesario vigilar la aparición de hipertensión o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca derecha.

Entre las opciones para mejorar los síntomas y la clase funcional de los pacientes con síntomas refractarios avanzados se encuentran las prostaglandinas [*epoprostenol* (con el que se ha demostrado un aumento de la supervivencia) a través de un acceso IV central continuo, *otreprostinal* en bomba de infusión subcutánea continua] y el *bosentán*, un antagonista del receptor de endotelina activo por vía oral.

En pacientes seleccionados con insuficiencia cardíaca derecha persistente se puede considerar el trasplante pulmonar.

Para más detalles, véase Rich S: Hipertensión pulmonar, cap. 220 en **Harrison PMI 16.^a**.

130

FUNCIÓN RESPIRATORIA Y DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES

FUNCIÓN RESPIRATORIA

El aparato respiratorio comprende no sólo los pulmones, sino también el sistema nervioso central, la pared del tórax (diafragma, abdomen, músculos intercostales) y la circulación pulmonar. La función primordial del aparato respiratorio es el intercambio de gases entre el aire inspirado y la sangre venosa.

TRASTORNOS DE LA VENTILACIÓN PULMONAR (figs. 130-1 y 130-2) La ventilación es el proceso mediante el cual se renueva el aire de los alvéolos. Para medir la función ventilatoria se determina el aire alojado en los pulmones [capacidad pulmonar total (TLC), volumen residual (RV)] y la velocidad con que se puede expulsar el aire alojado en los pulmones [(capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁) = *forced expiratory volume*)] durante una espiración forzada partiendo de la TLC. La velocidad del flujo espiratorio se puede representar en una gráfica en función de los volúmenes pulmonares, y así se obtiene una curva de flujo-volumen (Harrison PMI 16.^a, fig. 234-4).

Los trastornos de la función ventilatoria son de dos formas o patrones principales: el restrictivo y el obstructivo (cuadros 130-1 y 130-2).

En los procesos obstructivos:

- La característica principal es la disminución del flujo espiratorio, es decir, el FEV₁.
 - El cociente FEV₁/FVC está disminuido.
 - La TLC es normal o está aumentada.
 - El RV está aumentado debido al atrapamiento del aire durante la espiración.

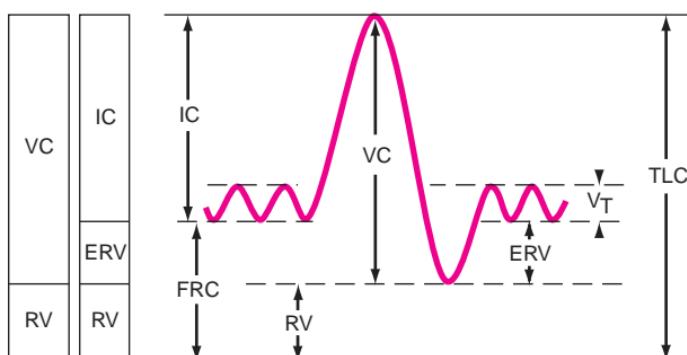


FIGURA 130-1 Volúmenes pulmonares mostrados en bloques (izquierda) y mediante gráficas espirométricas (derecha). ERV = volumen de reserva espiratorio; FRC = capacidad funcional residual; IC = capacidad inspiratoria; RV = volumen residual; TLC = capacidad pulmonar total; VC = capacidad vital; VT = volumen de ventilación pulmonar (tidal volume). (Tomado de Weinberger SE, Drazen JM: Harrison PMI 16.^a.)

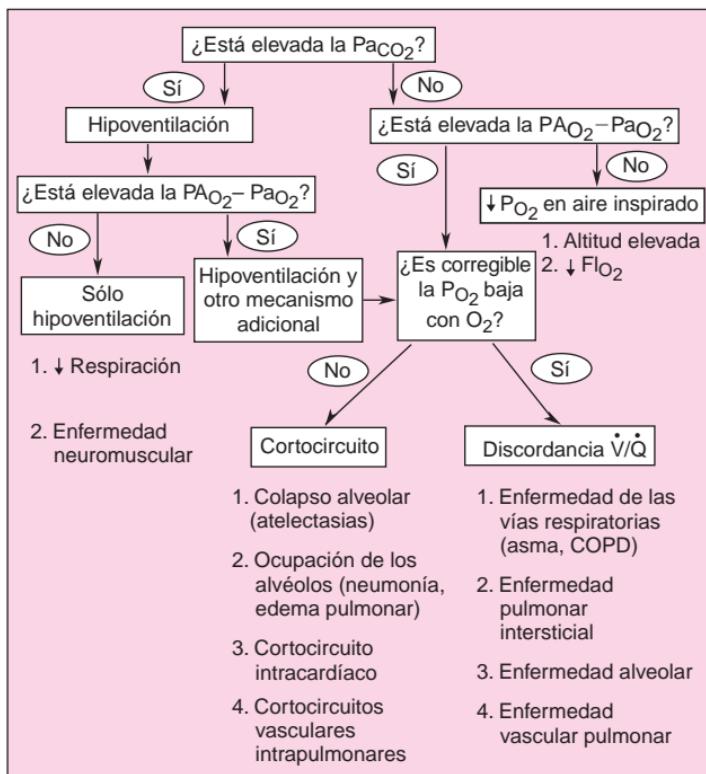


FIGURA 130-2 Esquema de la estrategia diagnóstica ante un paciente con hipoxemia ($\text{Pa}_{\text{O}_2} < 80 \text{ mmHg}$). En los individuos de 30 años de edad o menos, $\text{PA}_{\text{O}_2} - \text{Pa}_{\text{O}_2}$ suele ser $< 15 \text{ mmHg}$ y aumenta aproximadamente 3 mmHg cada decenio después de esta edad.

Cuadro 130-1

Enfermedades respiratorias frecuentes por categorías diagnósticas

OBSTRUCTIVAS

Asma	Bronquiectasia
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (bronquitis crónica, enfisema)	Fibrosis quística Bronquiolitis

PARENQUIMATOSAS RESTRICTIVAS

Sarcoidosis	Neumoconiosis
Fibrosis pulmonar idiopática	Neumopatías intersticiales inducidas por fármacos o por radiaciones

EXTRAPARENQUIMATOSAS RESTRICTIVAS

Neuromusculares	De la pared torácica
Debilidad/parálisis del diafragma	Cifoescoliosis
Miastenia grave ^a	Obesidad
Síndrome de Guillain-Barré ^a	Espondilitis anquilosante ^a
Distrofias musculares ^a	
Lesiones de la columna cervical ^a	

^a Puede haber limitaciones a la inspiración y a la espiración (véase el texto).

Cuadro 130-2**Alteraciones de la función ventilatoria**

	TLC	RV	VC	FEV ₁ /FVC
Obstructiva N	a ↑	↑	↓	↓
Restrictiva				
Parenquimatosa pulmonar	↓	↓	↓	N a ↑
Extraparenquimatosa inspiratoria	↓	N a ↓	↓	N
Extraparenquimatosa inspiratoria + espumatoria	↓	↑	↓	Variable

Nota: N = normal.

Fuente: Adaptado de Weinberger SE, Drazen JM: Harrison PMI 16.^a

En las enfermedades restrictivas:

- Lo característico es la disminución de la TLC.
- Puede deberse a una enfermedad pulmonar parenquimatosa o extraparenquimatosa
 - La neumopatía parenquimatosa suele cursar con un RV disminuido, pero los procesos extraparenquimatosos (con alteración espiratoria) cursan con RV aumentado. La coexistencia de afectación restrictiva y obstructiva puede imitar una afectación extraparenquimatosa con ↓ TLC y mantenimiento o ↑ RV relativo.

TRASTORNOS DE LA CIRCULACIÓN PULMONAR Por la circulación pulmonar pasa la totalidad del gasto cardíaco: unos 5 L/min a baja presión. El riego sanguíneo del pulmón es máximo en las partes declives. Su evaluación exige medir las presiones en los vasos pulmonares y el gasto cardíaco para obtener la resistencia vascular pulmonar. Las resistencias vasculares pulmonares se elevan en la hipoxia, cuando hay trombos intraluminales, procesos cicatriciales o disminución del lecho vascular alveolar.

Todas las enfermedades del aparato respiratorio que producen hipoxia son capaces de originar hipertensión pulmonar. Sin embargo, los pacientes con hipoxemia debida a enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumopatías intersticiales, procesos de la pared torácica, hipovenitilación de la obesidad/apnea del sueño tienen mayores probabilidades de hipertensión pulmonar.

ALTERACIONES DEL INTERCAMBIO DE GASES Las funciones principales del aparato respiratorio son eliminar CO₂ y proporcionar O₂. El volumen de aire corriente es normalmente de unos 500 mL, y la frecuencia normal son 15 respiraciones por minuto, para una ventilación total de 7.5 L/min. Debido al espacio muerto, la ventilación alveolar es de 5 L/min.

La presión parcial de CO₂ en la sangre arterial (Pa_{CO₂}) es directamente proporcional a la cantidad de CO₂ que se produce por minuto (V̇_{CO₂}) e inversamente proporcional a la ventilación alveolar (V̇A):

$$Pa_{CO_2} = 0.863 \times \dot{V}_{CO_2} / \dot{V}_A$$

El intercambio de gases depende fundamentalmente del correcto acomplimiento entre la ventilación y la perfusión.

Para calcular el intercambio de los gases se ha de determinar la gasometría en sangre arterial. El contenido real de O₂ en la sangre se determina tanto por la P_{O₂}, como por la hemoglobina.

La P_{O₂} arterial puede utilizarse para medir la diferencia alveolo-arterial de O₂ (gradiente A – a). Un gradiente A – a elevado (normal <15 mmHg, elevándose en 3 mmHg por cada decenio pasados los 30 años) es un signo de deterioro del intercambio de gases.

Para calcular el gradiente A – a debe calcularse la P_{O_2} , del aire alveolar (PA_{O_2}):

$$PA_{O_2} = FI_{O_2} \times (PB - P_{H_2O}) - Pa_{CO_2}/R$$

donde FI_{O_2} = concentración fraccionada O_2 en el aire inspirado (0.21 respirando el aire ambiental), PB = presión barométrica (760 mmHg a nivel del mar), P_{H_2O} = presión del vapor del agua (47 mmHg cuando el aire está saturado o a 37 °C), y R = cociente respiratorio (cociente entre la producción de CO_2 y el consumo de O_2 , que habitualmente se considera = 0.8).

La eliminación suficiente de CO_2 se refleja en la presión parcial del CO_2 en la sangre arterial.

Como para determinar la gasometría se necesita una punción arterial, hay técnicas no invasoras que pueden ser útiles, especialmente para determinar la tendencia que a lo largo del tiempo se produce en el intercambio de gases. La pulsioximetría mide la saturación del oxígeno (Sa_{O_2}) y no la Pa_{O_2} . Aunque se utiliza mucho, los médicos deben saber que: 1) la relación entre la Sa_{O_2} , y la Pa_{O_2} , es una curva que se aplana cuando la Pa_{O_2} sobrepasa los 60 mmHg; 2) que un riesgo periférico escaso puede dificultar el funcionamiento del oxímetro, y 3) que el oxímetro no da información acerca de la Pa_{CO_2} .

La capacidad de los gases para atravesar la membrana alveolocapilar se estudia mediante la capacidad de difusión del pulmón (DL CO). Para ello hay que respirar monóxido de carbono en bajas concentraciones durante un período único de 10 segundos en que se contiene la respiración o durante 1 minuto de respiración uniforme. Los valores obtenidos dependen de la superficie alveolocapilar, del volumen de la sangre capilar pulmonar, del grado de discordancia (\dot{V}/\dot{Q}) y del espesor de la membrana alveolocapilar.

MECANISMOS DE LOS TRASTORNOS FUNCIONALES Los cuatro mecanismos esenciales de la hipoxemia son: 1) ↓ P_{O_2} inspirado; 2) hipoventilación, 3) cortocircuito de la sangre, y 4) discordancia \dot{V}/\dot{Q} . El bloqueo de la difusión favorece la hipoxemia sólo en determinadas circunstancias. En la figura 130-2 se expone el estudio del paciente hipoxémico.

El mecanismo esencial que subyace a todos los casos de hipercapnia es la ventilación alveolar insuficiente. Otros factores que pueden favorecerla son: 1) aumento de la producción de CO_2 ; 2) disminución de los impulsos ventilatorios; 3) fallo funcional de la bomba respiratoria o aumento de la resistencia en las vías respiratorias, y 4) ineficacia del intercambio de gases (aumento del espacio muerto o desequilibrio \dot{V}/\dot{Q}) obligando a un incremento compensador de la ventilación total por minuto.

TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO

TÉCNICAS INCRUENTAS Radiografía Ningún patrón de Rx de tórax es suficientemente específico para confirmar un diagnóstico; en cambio, la Rx de tórax sirve para descubrir enfermedades, enjuiciar su importancia o magnitud, y orientar las restantes exploraciones diagnósticas. La CT torácica se hace sistemáticamente en la actualidad para estudiar a los pacientes con nódulos y masas pulmonares. La CT es especialmente valiosa para estudiar las lesiones pleurales. Además, el realce con contraste sirve para distinguir las masas tisulares de las estructuras vasculares. La CT de alta resolución ha sustituido en gran parte a la broncografía para estudiar la bronquiectasia operable. Cadavez se emplea más la CT helicoidal para el diagnóstico en los pacientes en los que se sospecha el diagnóstico de tromboembolia pulmonar. La MRI es en general menos útil que la CT, pero es preferible en el estudio de anomalías de los vértices pulmonares, en la vecindad de la columna vertebral, y en la unión toracoabdominal.

Pruebas cutáneas Se dispone de antígenos específicos que permiten efectuar pruebas cutáneas dirigidas al diagnóstico de tuberculosis, histoplasmosis,

coccidioidomicosis, blastomicosis, triquinosis, toxoplasmosis y aspergilosis. Una reacción de hipersensibilidad retardada (tipo IV) en la prueba de la tuberculina indica solamente una infección anterior, no un proceso en actividad. La hipersensibilidad cutánea inmediata (tipo I) y tardía (tipo III) al antígeno de *Aspergillus* apoya el diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica en pacientes con procesos pulmonares compatibles.

Examen del esputo El esputo se distingue de la saliva porque contiene células del epitelio bronquial y macrófagos alveolares. El examen del esputo comprende una inspección visual para anotar su color, olor y posiblemente la existencia de sangre, y la ejecución de un estudio microscópico usando preparaciones cuidadosamente teñidas. El cultivo de los espertos expectorados puede dar lugar a confusiones cuando está contaminado con la microflora bucofaríngea. Las muestras de esputo inducido mediante la inhalación de un aerosol de solución salina hipertónica templada pueden teñirse con técnicas de inmunofluorescencia para averiguar si contienen *Pneumocystis carinii*.

Pruebas de función respiratoria Permiten averiguar si existen trastornos funcionales de las vías respiratorias, alteraciones de los volúmenes pulmonares y anomalías del intercambio gaseoso. Determinados patrones de la función pulmonar pueden ayudar al diagnóstico diferencial. Las pruebas de función pulmonar también pueden proporcionar medidas objetivas de la respuesta a un tratamiento, por ejemplo, con broncodilatadores.

Gammagrafía pulmonar La gammagrafía de ventilación/perfusión pulmonar ayuda al diagnóstico de embolia pulmonar. Esta misma gammagrafía cuantificada se puede usar también para estudiar las posibilidades de resección del cáncer de pulmón en los pacientes con disminución de la función respiratoria. Actualmente, la PET (tomografía con emisión de positrones) es la técnica usada en el diagnóstico y la estadificación del carcinoma broncogénico.

TÉCNICAS INVASORAS Broncoscopia Permite ver directamente las vías respiratorias, identificar las lesiones endobronquiales y recoger muestras mediante lavado, cepillado o biopsia, con fines diagnósticos. La fibrobroncoscopia permite examinar las vías respiratorias más periféricas y de menor calibre que el broncoscopio rígido, pero con este último se manipula mejor en las vías respiratorias y se realizan aspiraciones más eficaces. Estos hechos determinan que el broncoscopio rígido sea especialmente valioso en los pacientes con tumores centrales obstructivos, cuerpos extraños o hemoptisis masiva. La fibrobroncoscopia aumenta las posibilidades diagnósticas de la broncoscopia, permite realizar biopsias de nódulos periféricos y de las enfermedades infiltrantes difusas, y practicar la aspiración y lavado de las vías respiratorias y los espacios aéreos. La biopsia a través del fibrobroncoscopio resulta de especial utilidad en el diagnóstico de los procesos infecciosos difusos, la linfangitis carcinomatosa y las enfermedades granulomatosas.

Cirugía torácica asistida por vídeo Es frecuente su empleo en la actualidad en el diagnóstico de lesiones pleurales, así como en infiltrados parenquimatosos y nódulos periféricos. En buena medida ha reemplazado a la biopsia «a cielo abierto»; puede emplearse con fines terapéuticos.

Aspiración percutánea con aguja Suele realizarse bajo control con CT para obtener muestras de citología o microbiología de lesiones pulmonares localizadas.

Lavado broncoalveolar (BAL) Es un método auxiliar de la broncoscopia de fibra óptica que permite la recogida de células y líquidos procedentes de los espacios aéreos distales. Sirve para el diagnóstico de la neumonía por *P. carinii*, de otras infecciones y de algunas enfermedades intersticiales.

Toracocentesis y biopsia pleural La toracocentesis debe efectuarse precozmente en el estudio de cualquier derrame pleural de etiología dudosa. El análisis del líquido pleural ayuda a diferenciar el trasudado del exudado (cap. 133). (Exudado: LDH en líquido pleural >200 UI, proteínas en líquido pleural/suero >0.5, LDH en líquido pleural/LDH en suero >0.6.) Un pH < 7.2 en el líquido pleural indica que el exudado asociado a una infección es un empiema y que casi con seguridad habrá que evacuarlo. En todas las muestras deben determinarse: recuento de leucocitos y fórmula leucocitaria; glucosa, pH, amilasa, tinción de Gram, cultivo y estudio citológico. También puede ser útil determinar el factor reumatoide y el complemento. Asimismo, cuando hay derrame se puede hacer una biopsia pleural cerrada, pero ha sido sustituida en gran medida por la toracoscopy asistida por video.

Angiografía pulmonar Es una prueba concluyente de embolia pulmonar; también puede descubrir malformaciones arteriovenosas.

Mediastinoscopia Es la técnica diagnóstica de elección en los pacientes con procesos que afectan a los ganglios linfáticos del mediastino. Sin embargo, los ganglios linfáticos del mediastino superior izquierdo deben abordarse por mediastinotomía.

Para más detalles, véase Weinberger SE, Drazen JM: Alteraciones de la función respiratoria, cap. 234, y Procedimientos diagnósticos en las enfermedades respiratorias, cap. 235, en Harrison PMI 16.^a

131

ASMA Y NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

ASMA

DEFINICIÓN Reactividad aumentada de las vías respiratorias inferiores a numerosos estímulos; proceso episódico acompañado de obstrucción reversible; su gravedad puede variar desde un proceso leve que no limita las actividades del paciente hasta cuadros graves que ponen en peligro la vida. La obstrucción sostenida durante días o semanas se conoce como *estado asmático*.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA Se calcula que sufren episodios de asma un 4-5 % de los adultos y hasta un 10 % de los niños. La alteración básica es la hiperreactividad de las vías respiratorias a estímulos tanto específicos como inespecíficos. Todos los pacientes presentan aumento de la broncoconstricción como respuesta a la inhalación de metacolina o histamina (broncoconstrictores inespecíficos).

A algunos pacientes se les clasifica dentro de la denominada *asma alérgica*, cuando sus síntomas empeoran al exponerse al polen u otros alégenos. Es característico en ellos el antecedente personal o familiar de otras enfermedades alérgicas, como rinitis, urticaria y eccema. Las pruebas cutáneas a los alégenos son positivas; la IgE sérica puede estar ↑. En las pruebas de provocación se pueden demostrar respuestas positivas a la inhalación de alégenos específicos.

Existe un número considerable de pacientes asmáticos que no tienen antecedentes de alergia y que no reaccionan a las pruebas cutáneas ni la provocación de broncoconstricción con alégenos específicos. Muchos de ellos presentan

broncoespasmo después de una infección de las vías respiratorias superiores. Se dice entonces que estos pacientes tienen *asma intrínseca* o *idiosincrásica*.

En algunos pacientes, los síntomas empeoran con el ejercicio o con la exposición al aire frío o a estímulos relacionados con la profesión del enfermo. Muchos de ellos advierten aumento de las sibilancias después de una infección viral de vías respiratorias altas o en respuesta al estrés emocional.

PATOGENIA El común denominador subyacente en la diátesis asmática es la hiperirritabilidad inespecífica del árbol traqueobronquial. Se ignora la etiología de la hiperreactividad en el asma, pero se atribuye un papel fundamental a la inflamación de las vías respiratorias. La reactividad de las vías respiratorias puede fluctuar, y esas fluctuaciones guardan correlación con las manifestaciones clínicas. Esta reactividad puede aumentar por diversos factores: alergénicos, farmacológicos, ambientales, laborales, infecciosos y relacionados con el ejercicio y con las emociones. Entre los más frecuentes están los alérgenos propagados por el aire, la aspirina, los betabloqueantes (p. ej., propranolol, timolol), los sulfitos de los alimentos, la contaminación del aire (ozono, dióxido de nitrógeno) y las infecciones respiratorias.

Estudio del paciente

Historia Síntomas: sibilancias, disnea, tos, fiebre, expectoración, otros procesos alérgicos. Posibles factores desencadenantes (alérgenos, infecciones, etc.); las crisis asmáticas pueden surgir durante la noche. Pregúntese sobre la respuesta a los medicamentos y la evolución de las crisis anteriores (p. ej., necesidad de hospitalización, tratamiento con esteroides).

Exploración física General: taquipnea, taquicardia, empleo de los músculos accesorios de la respiración, cianosis, pulso paradójico (el uso de los músculos accesorios y el pulso paradójico guardan correlación con la intensidad de la obstrucción). Pulmones: suficiencia de la ventilación, simetría de los sonidos respiratorios, sibilancias, prolongación del tiempo de espiración, hiperinsuflación. Corazón: signos de insuficiencia. Otorrinolaringología/piel: indicios de alergia nasal, afección de los senos paranasales o cutánea.

Datos complementarios Los resultados de las pruebas de función respiratoria no son diagnósticos, pero son muy útiles para enjuiciar la intensidad de la obstrucción de las vías respiratorias y para vigilar la respuesta al tratamiento, sea en situaciones agudas o crónicas. La FVC, el FEV₁, la velocidad máxima del flujo mesoespiratorio (MMEFR = *maximum midexpiratory flow rate*), el flujo espiratorio máximo (PEFR = *peak expiratory flow rate*) y el FEV₁/FVC están disminuidos. El volumen residual y la TLC aumentan durante los episodios de obstrucción; la DL_{CO} suele ser normal o ligeramente alta. La disminución del FEV₁ a <25% previsto o a <0.75 L después de administrar un broncodilatador indica una enfermedad grave.

En los hemogramas completos puede verse eosinofilia. La IgE puede estar ligeramente elevada; su elevación intensa puede ser reflejo de una aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Examen del espumo: eosinofilia, espirales de Curschmann (cilindros de las vías respiratorias pequeñas), cristales de Charcot-Leyden; unos neutrófilos abundantes indican infección bronquial.

Gasometría en sangre arterial: constantemente revela hipoxemia durante las crisis; en general se detectan hipocapnia y alcalosis respiratoria; una P_{CO₂} normal o elevada es preocupante, pues indica fatiga intensa de la musculatura respiratoria y obstrucción grave de las vías respiratorias. La Rx de tórax no siempre es necesaria: puede mostrar hiperinsuflación e infiltrados dispersos producidos por atelectasias consecutivas a taponamiento de las vías respiratorias; es importante cuando se piensa en una complicación infecciosa.

Diagnóstico diferencial «No todas las sibilancias son asma.» También aparecen en caso de insuficiencia cardíaca congestiva; bronquitis crónica/enfisema; obstrucción de vías respiratorias superiores por un cuerpo extraño, un tumor o ede-

ma laríngeo; tumores carcinoides (asociados habitualmente a estidor, no a sibilancias); embolias pulmonares recidivantes; neumonía eosinófila; trastornos funcionales de las cuerdas vocales; y vasculitis sistémica con afectación pulmonar.

TRATAMIENTO

La eliminación, si es posible, del factor desencadenante es el tratamiento de más éxito. La desensibilización o inmunoterapia, aunque es popular, tiene un apoyo científico limitado y su eficacia clínica es mínima.

Los fármacos empleados en el tratamiento del asma se encuadran en dos grandes grupos: 1) fármacos que inhiben la contracción del músculo liso, «medicamentos de alivio rápido» (agonistas β -adrenérgicos, metilxantinas y anticolinérgicos); y 2) preparados que impiden o resuelven la inflamación, «medicamentos de control a largo plazo» (glucocorticoides, inhibidores de leucotrienos y antagonistas de receptores, y estabilizadores de las células cerebrales). Los pacientes que requieren medicación de alivio rápido más de dos o tres veces semanales deben comenzar un agente antiinflamatorio.

1. *Agonistas β -adrenérgicos:* por vía inhalatoria tienen sus efectos más rápidos e índices terapéuticos mejores; los resorcinales (metaproterenol, terbutalina, fenoterol), las saligeninas (albuterol) y las catecolaminas (isoproterenol, isoetamina) pueden administrarse en nebulización o con un inhalador-dosificador. De adrenalina se administran 0.3 mL de la solución 1:1000 por vía SC (en situaciones agudas si no hay antecedente de cardiopatía). El efecto de las catecolaminas se inicia muy rápidamente, pero es breve (30-90 minutos). No se recomienda el empleo de salmeterol, un fármaco en parentado con el salbutenol, de acción muy prolongada (9-12 horas), como tratamiento de las crisis agudas, pero puede ser útil en el asma nocturno o inducido por el ejercicio. No se considera justificado el empleo por vía IV de fármacos β -adrenérgicos en el asma grave, dado el riesgo de sus efectos tóxicos.

2. *Metilxantinas:* teofilina y varias sales; ajustar la dosis para mantener en sangre una concentración de 5 a 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$; pueden darse PO o por vía IV (como la aminofilina). La depuración de la teofilina varía mucho y disminuye con la edad, la insuficiencia hepática, la descompensación cardíaca, el cor pulmonale y las enfermedades febriles. Otros muchos fármacos modifican también la depuración de la teofilina (la semivida disminuye con los cigarrillos, el fenobarbital y la fenitoína; y aumenta con la eritromicina, el allopurinol, la cimetidina y el propanolol).

Para el tratamiento agudo se usa la vía IV. En los niños y adultos jóvenes que fuman, se da una dosis de choque de 6 mg/kg seguida de un goteo de 1.0 (mg/kg)/h durante 12 horas, pasadas las cuales se reduce el goteo a 0.8 (mg/kg)/h. En los demás pacientes que no toman teofilina, la dosis de choque sigue siendo la misma, pero el goteo se disminuye a 0.1-0.5 (mg/kg)/h. En los pacientes que ya estaban tomando teofilina, la dosis de choque no se da o se reduce. La popularidad de los compuestos de teofilina para el tratamiento del asma ha disminuido, por su estrecho margen terapéutico y porque casi nada al tratamiento cuando se están usando β -adrenérgicos a dosis óptimas.

3. *Anticolinérgicos:* la atropina y compuestos afines, como el ipratropio, un amonio cuaternario no absorbible, se aplican en aerosol. Pueden potenciar la broncodilatación conseguida con los simpaticomiméticos, pero sus efectos son de comienzo lento (60 a 90 minutos para una broncodilatación máxima). El ipratropio puede darse con un inhalador-dosificador, 2 aplicaciones cada 6 horas. Los expectorantes y mucolíticos no aumentan apenas la eficacia del tratamiento del asma aguda o crónica.

4. *Glucocorticoides:* la administración sistémica u oral es más eficaz en el asma grave o resistente. En pacientes hospitalizados, es habitual emplear

metilprednisolona, 120-180 mg cada 6 horas IV. La prednisona, 60 mg cada hora por vía oral, es equivalente. También pueden ser eficaces dosis menores (30-40 mg/día de prednisolona), con menos efectos secundarios. En el asma aguda los esteroides necesitan 6 horas o más para hacer efecto.

En las exacerbaciones del asma en pacientes ambulatorios se emplea prednisona, 40-60 mg diarios PO, seguidos de disminución del 50 % de la dosis cada 3-5 días, con interrupción a los 10-12 días tras la transición a esteroides inhalados.

Los preparados de glucocorticoides para inhalación son auxiliares importantes del tratamiento prolongado, pero carecen de utilidad en las crisis agudas. Los efectos de los esteroides inhalados dependen de la dosis. Los esteroides por vía inhalatoria son un pilar del tratamiento ambulatorio, y se debe comenzar a emplearlos en cualquier paciente que no se controla fácilmente con dosis ocasionales de agonistas adrenérgicos.

Entre los fármacos disponibles se encuentran la beclometasona, la budesonida, la flunisolida, el propionato de flucatisona y el acetónido de triamcinolona. La dosificación debe adaptarse a la actividad de la enfermedad, realizando frecuentes intentos de disminuir gradualmente la posología a una dosis baja de mantenimiento (1-2 inhalaciones, 1-2 veces al día). Además de los síntomas locales (disfonía, muguet) pueden producirse efectos secundarios generales (p. ej., supresión de las suprarrenales, cataratas, osteoporosis).

La combinación de un esteroide inhalado (fluticasona) y antagonista β_2 (salmeterol) se usa cada vez más (cuadro 131-1).

5. Cromoglicato sódico y nedocromilo sódico: no son broncodilatadores; son útiles para el tratamiento a largo plazo o para la prevención, pero no para las crisis agudas; se administran con un inhalador-dosificador en polvo para nebulizar, 2 aplicaciones al día. Suele ser preciso un tratamiento de 4-6 semanas para determinar su eficacia en el asma crónica. Como estos fármacos pueden evitar la broncoconstricción aguda cuando se administran 15 a 20 minutos antes de la exposición a antígenos, productos químicos o el ejercicio, se pueden emplear en pacientes concretos que sufren accesos predecibles de asma extrínseca.

6. Modificadores de leucotrienos: al arsenal terapéutico antiinflamatorio contra el asma se han añadido recientemente el inhibidor de la 5-lipoxygenasa (zileuton), y los antagonistas del receptor de LTD₄, zafirlukast y monteleukast. Los antagonistas del receptor de LTD₄ son de acción prolongada, lo que permite su administración una o dos veces al día.

Resultan eficaces aproximadamente en la mitad de los pacientes. Se deben interrumpir si no inducen mejora al cabo de 1 mes. Son broncodilatadores discretos con acción contra el asma inducida por ejercicio. Pueden disminuir los síntomas nocturnos.

Contexto del tratamiento

Urgencias Los episodios agudos se tratan principalmente con agonistas β_2 en aerosol. Inicialmente se dan 3 dosis, una cada 20 minutos; luego cada 2 horas hasta que remite la crisis. La aminofilina puede acelerar la resolución después de 1 hora en el 5 al 10% de los pacientes. El pulso paradójico, el empleo de los músculos accesorios y una intensa hiperinsuflación indican un cuadro grave, y obligan a hacer una gasometría en sangre arterial y a monitorizar el flujo espiratorio máximo (PEFR) o el FEV₁. Un PEFR inicial $\leq 20\%$ del previsto que no asciende al doble después de 60 minutos de tratamiento indica la necesidad de añadir esteroides. El hecho de que con el tratamiento de urgencia el PEFR no mejore a $\geq 70\%$ respecto al inicial indica la necesidad de ingreso hospitalario, tomando finalmente la decisión en función de factores individuales (síntomas, antecedentes, etc.). Si el PEFR $\leq 40\%$ después del tratamiento de urgencia, es obligatoria la hospitalización del paciente.

Cuadro 131-1
Dosis habituales de los fármacos utilizados en el control crónico del asma

Medicamentos	Forma de administración de la dosis	Dosis del adulto
Glucocorticoides en inhalación <i>(Véase el cuadro 236-2 en Harrison PMI 16.^a)</i> <i>(Se aplica a las tres formulaciones)</i>		
Metylprednisolona	Comp. de 2, 4, 8, 16 y 32 mg	7.5-60 mg al día en una dosis única por la mañana o en días alternos, según lo necesario para el control Ciclo corto para conseguir el control: 40-60 mg/día en una o dos dosis divididas, durante 3-10 días
Prednisolona	Comp. de 5 mg, 5 mg/5 mL, 15 mg/5 mL	
Prednisona	Comp. de 1, 2.5, 5, 10, 20, 50 mg; 5 mg/mL, 5 mg/5 mL	
Agonistas β_2 de acción prolongada en inhalación <i>(No se deben utilizar para el alivio sintomático ni en las exacerbaciones. Usar con glucocorticoïdes en inhalación.)</i>		
Salmeterol	MDI, 21 μg /nebulización; DPI 50 μg /ampolla	Dos nebulizaciones cada 12 horas 1 ampolla cada 12 horas 1 cápsula cada 12 horas
Formoterol	DPI 12 μg /cápsula de uso único	
Combinación medicamentosa		
Fluticasona/salmeterol	DPI 100, 250 o 500 μg /50 μg	1 inhalación dos veces al día; la dosis depende de la gravedad del asma
Cromoglicato y nedocromilo		
Cromoglicato	MDI 1 mg/nebulización; nebulizador 20 mg/ampolla	2-4 nebulizaciones, tres o cuatro veces al día 1 ampolla, tres o cuatro veces al día 2-4 nebulizaciones dos a cuatro veces al día
Nedocromilo	MDI 1.75 mg/nebulización	
Modificadores de leucotrienos		
Montelukast	Comp. masticable de 4 o 5 mg, comp. de 10 mg	10 mg al acostarse 40 mg al día (un comprimido de 20 mg dos veces al día)
Zafirlukast	Comp. de 10 o 20 mg	2400 mg al día (en comprimidos, cuatro veces al día)
Zileutón	Comp. de 300 o 600 mg	
Metilxantinas (<i>Es importante el control sérico para alcanzar una concentración sérica de 5-15 $\mu\text{g}/mL$ en el estado de equilibrio</i>)	Líquido, comprimidos de liberación sostenida y cápsulas	Dosis de inicio, 10 mg/kg al día, hasta un máximo de 300 mg; máximo habitual, 800 mg/día
Theofilina		

Nota: DPI, consumo diario permisible; MDI, inhalador con dosis fija.

Tratamiento prolongado Los fármacos de primera línea del asma intermitente son los agonistas β_2 . Si persisten los síntomas, se debe añadir antiinflamatorio (glucocorticoides o un estabilizador de los mastocitos). El ajuste de los medicamentos y sus dosis debe basarse en mediciones objetivas de la función respiratoria (PEFR, FEV₁), y los pacientes deben vigilar regularmente su PEFR.

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

DEFINICIÓN La neumonitis por hipersensibilidad, o alveolitis alérgica extrínseca, es una inflamación del parénquima pulmonar de mecanismo inmunitario que afecta a las paredes alveolares y a las vías respiratorias más distales como consecuencia de la inhalación repetida de diversos polvosorgánicos por un huésped sensible a ellos.

ETIOLOGÍA Se ha atribuido a muchas sustancias inhaladas (véase cuadro 237-1, Harrison PMI 16.^a). Estas *sustancias* suelen ser antígenos orgánicos, especialmente actinomicetos termófilos, pero pueden consistir en compuestos inorgánicos, como los isocianatos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Los síntomas pueden aparecer de forma aguda, subaguda o crónica según la intensidad y frecuencia de la exposición al agente causal; en la forma aguda, la tos, la fiebre, los escalofríos y la disnea aparecen 6-8 horas después de la exposición al antígeno; en las formas subagudas puede desaparecer la relación temporal entre la exposición al antígeno y la aparición de síntomas; una disnea que se incrementa paulatinamente puede ser el síntoma más destacado.

DIAGNÓSTICO Historia La historia profesional o laboral y el antecedente de posibles exposiciones y su relación con los síntomas son datos muy importantes.

Exploración física Es inespecífica; puede descubrir estertores en campos pulmonares y cianosis en casos avanzados.

Datos complementarios Puede haber precipitinas séricas frente al antígeno nocivo, pero son inespecíficas. Después de la exposición aguda al antígeno, son frecuentes la neutrofilia y la linfopenia, así como un aumento de los marcadores inespecíficos de inflamación (proteína C reactiva, factorreumatoide, inmunoglobulinas séricas).

Rx de tórax: alteraciones inespecíficas de las estructuras intersticiales; son raras las lesiones pleurales o las adenopatías hilarias. La CT de alta resolución puede mostrar un conjunto de hallazgos característico: 1) afectación global de los pulmones con aumento de la densidad pulmonar, 2) prominencia de las paredes de los bronquios de mediano tamaño, 3) consolidación parcial de espacios aéreos, y 4) ausencia de linfadenopatía. **Pruebas de función pulmonar y gasometría arterial:** patrón restrictivo posiblemente asociado a obstrucción de las vías respiratorias; disminución de la capacidad de difusión; hipoxemia en reposo o con el esfuerzo. El lavado broncoalveolar puede mostrar aumento de linfocitos de fenotipo supresor-citotóxico. Puede ser necesaria la biopsia pulmonar en algunos pacientes que no reúnen otros criterios suficientes; puede bastar la biopsia transbronquial, pero es frecuente que se necesite una biopsia pulmonar mediante toracoscopia ayudada por vídeo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Con otras neumopatías intersticiales como sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, neumopatías asociadas a trastornos del colágeno vascular, neumopatías inducidas por fármacos; la neumonía eosinófila; la aspergilosis broncopulmonar alérgica; la enfermedad de los trabajadores que llenan silos; la «micotoxicosis pulmonar» o el pulmón del granjero «atípico»; y las infecciones.

Rx TRATAMIENTO

Es fundamental evitar el antígeno desencadenante. La forma crónica puede ser parcialmente irreversible en el momento del diagnóstico. Se administra 1 (mg/kg)/día durante 7-14 días, seguida de una pauta de reducción gradual a lo largo de 2-4 semanas hasta la menor dosis posible. La forma subaguda puede tener un deterioro fisiológico grave y progresar durante varios días en el hospital. Se emplea prednisona en la misma dosis inicial, reduciendo gradualmente la dosis, transcurridos 7 a 14 días, a lo largo de 5 a 6 semanas, a una velocidad en función de los síntomas. Los pacientes con la forma aguda suelen recuperarse sin glucocorticoides, tras la retirada del agente causal.

Para más detalles, véase McFadden ER Jr: Asma, cap. 236, y Kline JN, Hunninghake GW: Neumonitis por hipersensibilidad e infiltrados pulmonares con eosinofilia, cap. 237, en Harrison PMI 16.^a

132

ENFERMEDADES PULMONARES AMBIENTALES

Estudio del paciente

Debe interrogarse al paciente sobre su puesto de trabajo y registrar detalladamente su historia laboral: ¿Contactos con sustancias contaminantes? ¿Disponibilidad y uso de mascarillas u otros medios de protección? ¿Ventilación? ¿Se quejan los compañeros de trabajo de molestias parecidas? Hay que preguntar sobre todas las tareas; hay exposiciones breves que pueden ser importantes. La Rx de tórax es muy valiosa, pero puede sobrevalorar o subestimar la repercusión de las neumonioses en la función respiratoria. Las pruebas de función pulmonar pueden cuantificar el deterioro por un lado e indicar el carácter de la exposición por otro.

El efecto de una determinada dosis de un agente ambiental depende de su intensidad y también de factores fisiológicos de la persona expuesta (frecuencia y profundidad de la ventilación pulmonar).

EXPOSICIÓN PROFESIONAL Y ENFERMEDAD PULMONAR

POLVOS INORGÁNICOS Asbestosis Puede haber exposición en la minería, el aserrado y la fabricación de productos que contiene amianto, en el sector de la construcción (instalación de cañerías, calderería) y en la fabricación de prendas contra incendios, materiales plásticos de relleno y materiales expuestos a la fricción (forros de los frenos y embragues). Los principales efectos del amianto (amianto) sobre la salud son la fibrosis pulmonar (asbestosis) y los cánceres del aparato respiratorio, la pleura y el peritoneo.

La asbestosis es un proceso de fibrosis intersticial difusa del pulmón que está relacionado directamente con la intensidad y la duración de la exposición; se necesitan en general ≥10 años de exposición moderada o intensa. Las pruebas de función pulmonar muestran un patrón restrictivo. En la Rx de tórax se observan opacidades lineales o irregulares más intensas en los campos pulmonares inferiores. La TC de alta resolución puede mostrar alteraciones peculiares en forma de líneas curvas subpleurales de 5-10 cm de longitud. Las *placas pleurales* indican una exposición antigua. La frecuencia excesiva del *cáncer de pulmón* se hace no-

tar 15 a 20 años después de la primera exposición al asbestos. El tabaco aumenta considerablemente el riesgo de cáncer de pulmón después de exponerse al asbestos, pero no modifica el riesgo de *mesoteliomas*, que alcanza su máxima incidencia 30 a 35 años después de una primera exposición (a menudo breve).

Silicosis La exposición a la sílice libre (cuarzo cristalino) se produce en mineros, picapedreros y obreros de industrias abrasivas, demoliciones, canteras. La exposición intensa y a corto plazo (incluso en 10 meses) puede producir silicosis aguda (fibrosis pulmonar rápidamente mortal con signos radiográficos de consolidación o infiltración miliar difusa). Las exposiciones más prolongadas y menos intensas se asocian a fibrosis de los lóbulos superiores y adenopatías ≥ 15 años después de la exposición. La fibrosis es nodular y puede causar restricción pulmonar y obstrucción del flujo aéreo. Los pacientes con silicosis están más expuestos que los sujetos normales a la tuberculosis; y en los enfermos con silicosis crónica y un PPD positivo está justificado un tratamiento antituberculoso.

Neumoconiosis de los mineros del carbón (CWP) Los síntomas de la CWP simple o no complicada se añaden a los del tabaquismo, como bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los signos radiográficos de la CWP simple son opacidades pequeñas e irregulares (patrón reticular) que pueden evolucionar hasta formar pequeñas opacidades redondeadas (patrón nodular). La CWP complicada se caracteriza por la aparición en la radiografía de nódulos >1 cm de diámetro en los campos pulmonares superiores; la DL_{CO} está disminuida.

Beriliosis La exposición al berilio puede producir una neumonitis aguda o una neumonitis intersticial crónica. La histología es indistinguible de la sarcoidosis.

POLVOS ORGÁNICOS Polvo de algodón (bisinosis) La exposición ocurre durante la elaboración y el hilado de fibras de algodón, hilo y cuerdas. (El lino, el cáñamo y el yute producen un síndrome análogo.) Latirantez u operación del tórax aparece característicamente el primer día de trabajo de la semana. En el 10-25 % de los trabajadores, la enfermedad puede ser progresiva, con persistencia de la tirantez del tórax durante toda la semana de trabajo. Pasados 10 años, los síntomas recidivantes se acompañan de obstrucción irreversible del flujo aéreo. El tratamiento consiste en broncodilatadores, antihistamínicos y suspensión de la exposición.

Polvo de cereales Los sujetos expuestos son los granjeros y los operarios de los almacenes de cereales. Los síntomas son los del fumador: tos, expectoración mucosa, sibilancias y obstrucción de las vías respiratorias.

Pulmón del granjero Las personas expuestas al heno mohoso, parasitado por actinomicetos termófilos, pueden presentar una neumonitis por hipersensibilidad. La forma aguda del pulmón del granjero produce fiebre, escalofríos, malestar, tos y disnea 4-8 horas después de la exposición. Una exposición poco intensa pero prolongada causa fibrosis intersticial.

PRODUCTOS QUÍMICOS TÓXICOS Hay muchas sustancias químicas tóxicas que pueden afectar al pulmón, sea en forma de vapor es o de gases.

Inhalación de humos Produce más víctimas mortales en los incendios que las propias quemaduras. Los casos graves pueden presentar edema pulmonar. La intoxicación por CO, al provocar desaturación de O₂, puede ser mortal. La endoscopia precoz puede diferenciar la lesión térmica de las vías respiratorias superiores de la lesión difusa de las vías inferiores debida a los componentes tóxicos del humo inhalado.

Los agentes que se utilizan en la fabricación de materias sintéticas pueden producir sensibilización a los tiocianatos, aminas aromáticas y aldehídos. La ex-

posición repetida provoca que algunos trabajadores presenten tos productiva, asma o fiebre ligera y malestar.

Los fluorocarbonos contaminan primero las manos del operario y luego sus cigarrillos, y pueden volatilizarse. La inhalación de este producto produce fiebre, escalofríos, malestar y, a veces, sibilancias. Por aparecer en los trabajadores de plásticos, el síndrome se denomina *fiebre por humo de polímeros*.

Rx TRATAMIENTO

El tratamiento de las enfermedades pulmonares de origen ambiental casi siempre implica evitar la sustancia tóxica. La inhalación de polvo inorgánico produce fibrosis sin inflamación que no responde al tratamiento farmacológico. La exposición aguda a polvo orgánico puede responder a los glucocorticoides.

EXPOSICIONES AMBIENTALES GENERALES

Contaminación del aire Es difícil relacionar los efectos nocivos específicos con un determinado contaminante. Los procesos no oncogénicos asociados al humo del cigarrillo (infecciones respiratorias, irritación de vías respiratorias) son también síntomas y enfermedades debidas a la contaminación atmosférica.

Fumadores pasivos En los hijos de padres fumadores se ha observado un aumento de las enfermedades respiratorias y un deterioro de la función pulmonar. Los metaanálisis indican un aumento de aproximadamente el 25 % en el riesgo de cáncer de pulmón y de afetación cardíaca y respiratoria en las personas expuestas pasivamente al humo del cigarrillo.

Radón Es un factor de riesgo para el cáncer de pulmón, que se exacerba en los fumadores.

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS

Como ocurre con muchos agentes ambientales, la enfermedad pulmonar aparece años después de la exposición. Si ésta continúa, el agente irritante debe ser eliminado, generalmente retirando al paciente de su puesto de trabajo. La fibrosis pulmonar (p. ej., asbestosis, CWP) no mejora con glucocorticoides. Para tratar el asma profesional se siguen las normas habituales (cap. 131). No se ha demostrado que la detección sistemática del cáncer de pulmón sea eficaz, ni siquiera en las profesiones de alto riesgo.

Para más detalles, véase Speizer FE: Enfermedades pulmonares de origen ambiental, cap. 238, en Harrison PMI 16.^a

133

BRONQUITIS CRÓNICA, ENFISEMA E INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

Evolución natural

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) es un proceso progresivo incluso cuando se han eliminado los factores que contribuyen a ella y se instaura un tratamiento enérgico. La progresión resulta inevitable, porque la pérdida de

tejido elástico forma parte del proceso normal del envejecimiento. En los individuos normales, el volumen espirado forzado en 1 segundo (FEV_1) alcanza su máximo en la vida en torno a los 25 años, y desciende un promedio de 35 mililitros anuales a partir de ese momento. La pérdida anual en los individuos vulnerables con COPD es de 50 a 100 mL/año. Las velocidades mayores de deterioro se asocian a hipersecreción de moco (en los varones) y a hiperreactividad de las vías respiratorias.

Sólo la COPD moderada o grave produce síntomas. Es típica la apariación de disnea cuando el FEV_1 desciende a menos del 40% del teórico predicho aproximadamente. La hipercapnia es más frecuente cuando el FEV_1 desciende a menos del 25% del teórico. Algunos pacientes cuyos síntomas son desproporcionados con la disminución del FEV_1 experimentan acusados descensos de la capacidad de difusión de monóxido de carbono.

Manifestaciones clínicas

HISTORIA Los pacientes con COPD tienen habitualmente una exposición al tabaco ≥ 20 paquetes-año. Es típico el comienzo en el quinto decenio de la vida o más tarde. La edad temprana de inicio debe hacer sospechar una deficiencia de α_1 -antitripsina y otras enfermedades obstructivas hereditarias, como la fibrosis quística, sobre todo si el antecedente de fumar es mínimo. Los síntomas precoces habituales son la disnea de esfuerzo y la tos productiva. La correlación entre la limitación funcional y la disminución del FEV_1 puede ser escasa. La producción de esputo suele ser exigua; más de 60 mL de expectoración al día deben propiciar la búsqueda de bronquiectasias. En los casos avanzados es frecuente la pérdida de peso. Las consecuencias de la hipoxemia y la hipercapnia pueden ser retención de líquidos, cefaleas matutinas, distorsión del sueño, eritrocitosis y cianosis.

A medida que la enfermedad progresiona se hacen más frecuentes las exacerbaciones, cuyo desencadenante suelen ser infecciones respiratorias, a menudo con un componente bacteriano. También pueden precipitar la descompensación la insuficiencia ventricular izquierda, la arritmia cardíaca, el neumotórax, la neumonía y la tromboembolia pulmonar.

HALLAZGOS EXPLORATORIOS Guardan poca relación con la gravedad de la enfermedad. La exploración puede ser normal al principio. Con la progresión se hacen más llamativos los signos de hiperinsuflación. Los estertores mesoinspiratorios pueden reflejar la afección de las vías respiratorias de tamaño intermedio. Las sibilancias no son constantes y no predicen el grado de obstrucción ni la respuesta al tratamiento.

HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS La Rx simple de tórax puede mostrar hiperinsuflación, enfisema e hipertensión pulmonar. La presencia de zonas radiotransparentes localizadas (>1 cm) sugiere la presencia de bullas. La CT tiene más sensibilidad para el enfisema, pero no es necesaria para el diagnóstico.

PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA Para el diagnóstico de COPD es fundamental documentar de forma objetiva la obstrucción de las vías respiratorias. Es típica la disminución de la capacidad vital forzada (FVC), pero aún es mayor el descenso del FEV_1 , con lo que el cociente FEV_1/FVC está disminuido. La espiración forzada puede ser incompleta incluso tras espirar 10 segundos. La American Thoracic Society clasifica la COPD según el FEV_1 en estadio I, enfermedad leve, $FEV_1 \geq 50\%$ del teórico predicho; estadio II, enfermedad moderada, $FEV_1 35\text{--}49\%$ del teórico; y estadio III, enfermedad grave, $FEV_1 <35\%$ del teórico. La reversibilidad de la obstrucción se determina con una prueba con broncodilatadores inhalados.

Rx TRATAMIENTO

Abandono del tabaco Se ha demostrado de manera convincente que la supresión del tabaco prolonga la supervivencia de los pacientes con COPD. Aunque no se recupera la función pulmonar perdida, la velocidad de declive del FEV₁ se equipara rápidamente a la de los no fumadores. El empleo de los tratamientos de sustitución de la nicotina (parches, chicles) puede aumentar las tasas de abandono en pacientes motivados. La anfebutanona por vía oral (150 mg 2 veces al día) produce un beneficio adicional significativo. El tratamiento farmacológico se debe combinar con las medidas de apoyo tradicionales.

Broncodilatadores (cuadro 133-1) No influyen en la longevidad de los pacientes con COPD, pero pueden disminuir significativamente los síntomas. Cabe emplear agonistas β -adrenérgicos de acción corta o prolongada, anticolinérgicos y derivados de la teofilina. Aunque los medicamentos por vía oral tienen tasas superiores de cumplimiento terapéutico, los preparados en inhalador poseen en general menos efectos secundarios.

Los pacientes con enfermedad leve se suelen poder tratar con un agonista β de acción corta como el salbutamol. Cabe añadir tratamiento anticolinérgico, por ejemplo, con ipratropio inhalado, en pacientes más sintomáticos con enfermedad moderada. Se deben añadir β -agonistas de acción prolongada, por ejemplo, el salmeterol inhalado o salbutamol de liberación lenta por vía oral, en pacientes con enfermedad grave. El estrecho margen terapéutico de los compuestos de teofilina limita su empleo.

Glucocorticoides No se recomienda la administración parenteral de esteroides a largo plazo en los pacientes con COPD, debido a su coste ociente riesgo-beneficio poco favorable. Los esteroides en inhalación no reducen la velocidad de deterioro de la función pulmonar en los pacientes con COPD, aunque hay algunos datos que indican que pueden reducir la frecuencia de exacerbaciones en un 25-30 %. Se debe administrar un ciclo de prueba de esteroides en los pacientes con dos o más exacerbaciones anuales.

Oxígeno Se ha demostrado que la oxigenoterapia domiciliaria a largo plazo disminuye los síntomas y mejora la supervivencia en pacientes con hipoxemia crónica, si han dejado de fumar. Para demostrar la necesidad de O₂ es necesario medir la Pa_{O₂} o la saturación de oxígeno (Sa_{O₂}) después de un período de estabilidad. Los pacientes con una Pa_{O₂} ≤ 55 mmHg o una Sa_{O₂} ≤ 88 % deben recibir O₂ para elevar la saturación a ≥ 90 %. El O₂ está indicado también en pacientes con Pa_{O₂} de 56-59 mmHg o Sa_{O₂} ≤ 89 % si se asocia a signos y síntomas de hipertensión pulmonar o cor pulmonale. También se puede prescribir O₂ a pacientes concretos con descensos de la saturación con el ejercicio o durante el sueño.

Cuadro 133-1

Tratamiento broncodilatador recomendado en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Estadio	FEV ₁ , porcentaje del teórico	Tratamiento
I >50		Agonista β_2 , a demanda
II 35-49		Combinación de β_2 -agonista y anticolinérgico
III <35		Lo anterior más β_2 -agonista de acción prolongada o teofilina de liberación lenta Valorar tratamiento con glucocorticoïdes por vía oral

Fuente: B Celli y cols: Am J Respir Crit Care Med 152:S77, 1995; M Pearson y cols., Thorax 52 (Suppl5):S1, 1997.

Trasplante Se debe considerar el trasplante pulmonar en pacientes con COPD grave cuyo FEV₁ sea inferior al 25 % del teórico a pesar de un tratamiento máximo, en especial si se acompaña de hipoxemia y cor pulmonale.

Cirugía de reducción del volumen pulmonar La cirugía para reducción del volumen pulmonar es útil tanto sobre la sintomatología como sobre la mortalidad en pacientes muy seleccionados con enfisema que afecta predominantemente al lóbulo superior y con una capacidad baja de esfuerzo tras la rehabilitación, en los que se pueden obtener buenos resultados.

Exacerbaciones leves

Se pueden tratar con broncodilatadores, antibióticos y ciclos breves de glucocorticoides por vía general. Se pueden emplear agonistas β -adrenérgicos de acción corta como el salbutamol hasta cada 1-2 horas con un inhalador-dosificador. Sin embargo, no se deben emplear anticolinérgicos como el ipratropio en inhalador-dosificador con una frecuencia superior a cada 4-6 horas. Si aumenta la cantidad o varían las características de la expectoración, está indicado el tratamiento antibiótico. La trimetoprim-sulfametoxazol, la doxiciclina y la amoxicilina son elecciones aceptables. No se dispone de pruebas de que los glucocorticoides sean eficaces en el tratamiento ambulatorio, pero es habitual administrar 20-40 mg de prednisona al día durante 7 a 10 días.

Insuficiencia respiratoria aguda

El diagnóstico se realiza basándose en un descenso de la Pa_{O₂} de 10-15 mmHg respecto a la inicial o un aumento de la Pa_{CO₂} acompañado de un pH ≤ 7.30.



TRATAMIENTO

Se deben buscar los factores desencadenantes, sobre todo si existe insuficiencia ventricular izquierda. A menudo resulta difícil identificarlos signos de insuficiencia cardíaca congestiva, de forma que si existe edema periférico está indicado un tratamiento diurético empírico (10-60 mg IV de furosemida).

Broncodilatadores Administrar agonistas β -adrenérgicos de acción corta por vía inhalatoria (p. ej., salbutamol cada 1-2 horas); inicialmente se pueden dar hasta cada 20 minutos). Como la absorción es imprevisible en pacientes con dificultad respiratoria, son los efectos secundarios los que orientan la dosificación. Es probable que resulte beneficioso añadir anticolinérgicos (ipratropio cada 4-6 h).

Glucocorticoides Existen pruebas convincentes de que los esteroides por vía general pueden acelerar la resolución de los síntomas. No se ha estudiado bien la dosificación, pero la norma es 30 mg a 60 mg de prednisona diarios (o su equivalente IV) con un ciclo de 14 días de duración en total.

Oxígeno Se debe administrar oxígeno suplementario para mantener una Sa_{O₂} ≥ 90 %. Los procedimientos para suministrarlo son las gafas nasales a 1-2 L/min o la mascarilla de Venturi al 24 %.

Apoyo ventilatorio Numerosos estudios indican que la ventilación no invasora con mascarilla puede mejorar los resultados en las exacerbaciones agudas (Pa_{CO₂} > 45 mmHg). En los pacientes con disnea acusada (frecuencia respiratoria >30 resp/min) se debe intentar la ventilación con mascarilla. El éxito viene señalado por una disminución de la frecuencia respiratoria a menos de 25 respiraciones/min al cabo de 30 a 60 minutos. La hipercapnia progresiva, la hipoxemia resistente o la alteración el estado mental dificultan el cumplimiento del tratamiento y pueden hacer necesaria la intubación endotraqueal.

Para más detalles, véase Reilly JJ Jr., Silverman EK, Shapiro SD: Neumopatía obstructiva crónica, cap. 242, y Lilly C, Ingenito EP, Shapiro S: Insuficiencia respiratoria, cap. 250, en Harrison PMI 16.^a

134**NEUMONÍA Y ABSCESO PULMONAR****DEFINICIONES**

La neumonía es una infección de los alvéolos, las vías aéreas distales y el intersticio de los pulmones.

- **Neumonía lobar:** afectación de un lóbulo pulmonar completo.

• **Bronconeumonía:** consolidación parcial en uno o varios lóbulos, en general en partes declives inferiores o posteriores, centrada alrededor de bronquios y bronquiolos.

• **Neumonía intersticial:** inflamación del intersticio, incluyendo las paredes alveolares y el tejido conjuntivo que rodea al árbol broncovascular.

• **Neumonía miliar:** numerosas lesiones de elementos independientes debidas a diseminación hematogena.

VÍAS DE INFECCIÓN

• La vía más común es la *microaspiración* de secreciones bucofaríngeas colonizadas por microorganismos patógenos (p. ej., *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*).

• La *aspiración macroscópica* ocurre en pacientes con trastornos del SNC que afectan a la deglución (p. ej., ictus, crisis epilépticas), en casos de alteración de la conciencia (p. ej., alcohólicos o consumidores de drogas IV), o durante la anestesia o la intubación. Los patógenos comprenden microorganismos anaerobios y bacilos gramnegativos.

- *Aerosolización* (p. ej., de *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella*).

• *Vía hematogena* (p. ej., siembra de los pulmones por *Staphylococcus aureus* durante una endocarditis).

- *Diseminación contigua* a partir de otra localización.

NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

EPIDEMIOLOGÍA Y ETILOGÍA La neumonía adquirida en el medio extrahospitalario afecta ~4 millones de adultos cada año en los Estados Unidos. Es más frecuente en pacientes con enfermedades de base graves, como trastornos de la fagocitosis o la función ciliar, y con defectos anatómicos como bronquiectasias. Son muchos los factores que influyen sobre los tipos de patógenos que deberían considerarse cuando se identifica el agente etológico de la neumonía: alcoholismo, asma, asplenia, inmunosupresión, edad >70 años, antecedentes de viajes, exposición a mascotas, exposición a contactos enfermos, ocupación, edad, presencia o ausencia de dientes, época del año, localización geográfica, situación respecto al tabaco, situación de VIH. La mayoría de los casos de neumonía son causados por unos pocos patógenos respiratorios comunes, incluidos *S. pneumoniae* (que causa aproximadamente el 50 % de los casos que requieren ingreso hospitalario), *H. influenzae*, *S. aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella spp.*, bacterias gramnegativas aerobias, virus influenza, adenovirus y virus sincitial respiratorio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

• Síntomas más típicos: fiebre, tos (no productiva o productiva de espuma purulenta), dolor torácico pleurítico, sensación distémica o escalofríos, y disnea.

- Síntomas frecuentes: cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, confusión.

• Exploración física: taquipnea, matidez a la percusión, aumento del frémito táctil y vocal, egofonía, pectoriloquia áfona, estertores y roce pleural. Una frecuencia respiratoria > 30/minuto es el signo más útil de neumonía grave en una persona sin patología pulmonar de base.

La mortalidad es máxima en la neumonía por *Pseudomonas aeruginosa* (>50%); le siguen las tasas de mortalidad con *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* serotipo 3 y *Streptococcus* del grupo A.

COMPLICACIONES

- En el 40 % de los pacientes con neumonía se desarrollan derrames pleurales. Si el tamaño es >1 cm en la radiografía de tórax en decúbito lateral, se debe tomar una muestra de líquido. Cuando el líquido tiene un pH < 7, un nivel de glucosa < 2.2 mmol/L, y un contenido de lactato deshidrogenasa > 1000 U y es positivo en la tinción de Gram o el cultivo, se debe colocar un tubo de tórax y se han de inyectar agentes líticos intrapleurales. Puede ser necesaria la toracotomía y decorticación.

- Se define como *absceso pulmonar* una destrucción parenquimatosa localizada que se manifiesta en la radiografía de tórax en forma de una cavidad con un nivel hidroaéreo. La mayoría de los abscesos se asocian a aspiración y se deben a bacterias aerobias y anaerobias. La presentación suele ser indolente, con adelgazamiento, malestar, sudores nocturnos, fiebre y tos productiva. Los abscesos pulmonares por anaerobios se asocian a esputo de olor y sabor fétido. El drenaje espontáneo del absceso a los bronquios se acompaña de abundante expectoración. El tratamiento es prolongado, y suele durar 6-8 semanas. En el 90 % de los pacientes se logra el éxito con tratamiento médico exclusivamente.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

- Neumonía comunitaria en centros de cuidados prolongados: *S. aureus*, bacilos gramnegativos aerobios, *S. pneumoniae* y *M. tuberculosis* son causas comunes.

- Neumonía comunitaria grave:* Se define como la que necesita ingreso en cuidados intensivos. Los agentes etiológicos más frecuentes, en orden de frecuencia, incluyen *S. pneumoniae*, *S. aureus*, virus, bacilos gramnegativos, *Legionella* spp., *M. pneumoniae*, *Pneumocystis* y *H. influenzae*.

- La aspiración se produce en los segmentos posteriores de los lóbulos superiores y los segmentos superiores de los lóbulos inferiores. La aspiración del contenido gástrico causa una neumonitis química que puede ser severa. La aspiración de la flora bucofaríngea causa neumonía bacteriana. En los ancianos, causas comunes de neumonía por aspiración son Enterobacteriaceae, *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.

DIAGNÓSTICO

- Estudios radiográficos: la radiografía de tórax suele ser adecuada para el diagnóstico, pero en algunos pacientes puede ser necesaria una CT del tórax. Algunos patrones apuntan a una etiología (p. ej., la cavitación sugiere tuberculosis, los neumatoceles sugieren *S. aureus*)

- Se deben tomar hemocultivos antes del tratamiento antibiótico, y son positivos en el 6-20 % de los casos; los aislamientos más frecuentes son *S. pneumoniae* (aproximadamente el 60 %), *S. aureus* o *E. coli*.

- Tinciones de esputo y cultivos: la presencia de >25 leucocitos y <10 células epiteliales por campo de alta resolución sugieren que la muestra es adecuada para el cultivo; un microorganismo único o predominante en la tinción de Gram sugiere la causa. Si está indicado se deben emplear otras tinciones (p. ej., tinciones ácido-resistentes para *M. tuberculosis*, tinciones especiales para hongos, o tinción con anticuerpo monoclonal para *Pneumocystis*).

- Pueden ser útiles las pruebas de antígenos en orina para *S. pneumoniae* y *Legionella pneumophila* tipo 1.

- Serología: la presencia de IgM o una elevación al cuádruple de 1 título de anticuerpo puede contribuir al diagnóstico de neumonía por algunos patógenos (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella* spp., *Coxiella burnetii*, adenovirus, virus parainfluenza, virus influenza A).

Cuadro 134-1**Antibioticoterapia empírica inicial en casos de neumonía de origen comunitario**

Sitio de tratamiento y estado del enfermo	Régimen ^a
Tratamiento ambulatorio; la persona no tiene enfermedad cardiopulmonar ni factores de riesgo de infección por DRSP ^b	Macrólidos (como claritromicina, 500 mg bid PO × 10 días; o azitromicina, 500 mg PO una vez al día, para seguir con 250 mg/día × 4 días) o Doxiciclina, 100 mg bid PO × 10 días Quinolonas con mayor actividad contra <i>Streptococcus pneumoniae</i> : levofloxacino, 500 mg/día PO (o con $C_{cr} < 50 \text{ mL/min}$, 250 mg/día), moxifloxacina, 400 mg/día PO, o gatifloxacina, 400 mg/día PO o
Tratamiento ambulatorio; el paciente tiene enfermedad cardiopulmonar, 1) factores de riesgo de infección por DRSP o ambos factores, 2) existe una alta prevalencia de DRSP en la comunidad	Betalactámicos (cefpodoxina, 200 mg bid, cefuroxima acetilo, 750 mg tid, o amoxicilina, 1000 mg tid, PO; amoxicilina-ácido clavulánico, 875/175 mg tid) y además un macrólido o doxiciclina o
Pabellón hospitalario	Telitromicina, 800 mg q24h × 10 días Cefuroxima, 750 mg q8h IV o ceftriaxona, 1 g/día IV o cefotaxima, 2 g q6h IV o ampicilina/sulbactam 1.5-3 g q6h y además Azitromicina, 1 g/día IV, seguida de 500 mg/día IV o Una quinolona con mayor actividad contra <i>S. pneumoniae</i> (véanse párrafos anteriores) ^c
Unidad de cuidados intensivos; no existen factores de riesgo de infección por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Azitromicina, 1 g IV; comenzar con 500 mg IV 24 h después, y además Ceftriaxona, 1 g q12h IV o Cefotaxima, 2 g q6h IV o Quinolona IV Imipenem (o meropenem) 500 mg q6h IV o Piperacilina-tazobactam 3.375 g q6h IV, y además Ciprofloxacina, 750 mg q8h IV Amoxicilina-ácido clavulánico, 875/126 mg tid PO; y además Un macrólido PO (véanse párrafos anteriores) o Una quinolona PO con mayor actividad contra <i>S. pneumoniae</i> (véanse párrafos anteriores) o
Unidad de cuidados intensivos; factores de riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i> ^b	Ceftriaxona, 500-1000 mg/día IM o cefotaxima, 500 mg IM q12h, y además Un macrólido (véanse párrafos anteriores)
Asilos de ancianos ^d	(continúa)

(continúa)

Cuadro 134-1 (Continuación)**Antibioticoterapia empírica inicial en casos de neumonía de origen comunitario**

Sitio de tratamiento y estado del enfermo	Régimen ^a
Neumonitis por broncoaspiración (supuestamente proviene de los efectos del ácido gástrico o de otros irritantes)	Esperar 24 h; si persisten los síntomas, administrar antibióticos que señalamos más adelante contra la neumonía por broncoaspiración
Neumonitis por broncoaspiración; falta de higiene dental o esputo pútrido, alcoholismo (sospecha de infección por anaerobios)	Metronidazol, 500 mg q12h PO ^e o Piperacilina-tazobactam 3.375 g q6h IV o Imipenem, 500 mg q6h IV, y además Uno de los siguientes: levofloxacina, 500 mg/día IV o PO, moxifloxacina, 400 mg/día PO, gatifloxacina 400 mg/día IV o PO, ceftriaxona o cefotaxima
Neumonía por broncoaspiración; de origen comunitario	Levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina, ceftriaxona o cefotaxima (véanse párrafos anteriores)
Meningitis concomitante (sospecha de neumococos)	Vancomicina, 1 g q12h IV, y además Ceftriaxona, 2 g q12h IV

^a Se desconoce la duración óptima del tratamiento de la neumonía de origen comunitario. Con excepción de la azitromicina (que tiene una vida media larga), por lo común se recomienda un ciclo de 7 a 10 días. La neumonía por especies de *Legionella*, *P. aeruginosa* o Enterobacteriaceae necesita normalmente un tratamiento más largo (incluso 21 días).

^b Factores de riesgo: 1) En el caso de *S. pneumoniae* resistente a penicilina: uso previo (en un lapso de 90 días anteriores) de antibióticos betalactámicos, alcoholismo, tener menos de 5 años de edad o más de 65 años y (en algunas zonas) vivir en un asilo de ancianos. 2) En el caso de *S. pneumoniae* resistente a macrólidos: tener menos de 5 años o haber contraído la infección en un hospital. 3) En el caso de *S. pneumoniae* resistente a quinolonas: ancianidad, vivir en un asilo de ancianos, neumopatía obstructiva crónica, exposición previa a quinolonas (en particular, ci proflloxacina en sujetos con neumopatía obstructiva crónica) en los 90 últimos días anteriores, hospitalizaciones múltiples y uso de betalactámicos. 4) En el caso de *P. aeruginosa*: bronquiectasias, malnutrición, administración de más de 10 mg/día de prednisona, infección por VIH no diagnosticada y antibioticoterapia con productos de amplio espectro en los 30 días anteriores, durante más de 7 días.

^c Algunas autoridades sugieren agregar un betalactámico si se selecciona una quinolona en forma empírica, hasta que se dilucide que no participan neumococos resistentes a quinolonas.

^d En el caso de los ancianos que viven en asilos y que son transferidos a un hospital para ser tratados, seguir las recomendaciones adecuadas de los hospitales o unidades de cuidados intensivos.

^e Es posible utilizar clindamicina, pero ante la mayor frecuencia de diarrea vinculada con *Clostridium difficile* al consumir dicho antibiótico, se prefiere el metronidazol.

Nota: DRSP, *S. pneumoniae* farmacorresistente (*drug-resistant S. pneumoniae*).



TRATAMIENTO

Lugar de la atención. En general, los adultos ancianos (sobre todo si viven en residencias de ancianos) deben ser ingresados en el hospital para el tratamiento de la neumonía. Los adultos que cumplen cualquiera de las siguientes condiciones deben ingresar también con esta finalidad: frecuencia respiratoria >28 respiraciones/minuto, presión arterial sistólica <90 mmHg o 30 mmHg por debajo de la inicial, alteración del estado mental, hipoxemia, comorbilidad inestable, neumonía multilobular, derrame pleural de >1cm en la proyección en decúbito lateral y que tenga las características de un derrame paraneumónico complicado en el análisis del líquido pleural. Si el paciente no ingresa, el médico debe llamar en el transcurso de las 48 horas siguientes para comprobar la situación clínica y la respuesta al tratamiento.

Tratamiento antibiótico. Véase cuadro 134-1. Una revisión retrospectiva de pacientes >65 años de edad de sugiere que el tratamiento con un ma-

Cuadro 134-2

Antibiototerapia empírica en casos de neumonía de origen nosocomial

Sitio de tratamiento y estado del enfermo	Factores de riesgo: patógenos habituales	Régimen
Pabellón del hospital; neumonía leve o moderada, sin factores de riesgo de participación de patógenos específicos	—	Cefalosporina de segunda generación (cefuroxima, 750 mg q8h IV) <i>o</i> Cefalosporina de tercera generación no pseudomónica (ceftiraxona, 1 g/día IV) <i>o</i> Combinación de un betalactámico-inhibidor de la betalactamasa (piperacilina-tazobactam, 3.375 g q6h IV)
Pabellón del hospital; neumonía leve o moderada con factores específicos de riesgo	—	Alergia a penicilina: quinolona con acción en las vías respiratorias (levofloxacino, 500 mg/día IV, moxifloxacino, 400 mg/día IV, o gatifloxacino, 400 mg/día IV) <i>o</i> Clindamicina más aztreonam Tratar patógenos usuales (bacilos entéricos gram-negativos, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>) con cefuroxima, ceftiraxona o piperacilina-tazobactam (véanse párrafos anteriores) y además Tratar otros patógenos vinculados con factores de riesgo (véase más adelante)
Aspiración corroborada por testigos, intervenciones abdominales recientes: anaerobios	—	Tratamiento estándar (véanse párrafos anteriores) y además Clindamicina, 450-900 mg q8h IV <i>o</i> Combinación de betalactámico inhibidor de betalactamasas (piperacilina-tazobactam, 3.375 g q6h IV)
Coma, traumatismo craneoencefálico, diabetes mellitus, insuficiencia renal: <i>S. aureus</i> , riesgo de MRSA	—	Tratamiento estándar (véanse párrafos anteriores) y además Vancomicina, 1 g q12h IV

Glucocorticoides en dosis altas: *Legionella*

Tratamiento estándar (véase párrafos anteriores)

y además

Macrólido (azitromicina, 500 mg/día IV) —

Una quinolona con acción en las vías respiratorias (véanse párrafos anteriores)

Cefalosporina de segunda generación; cefalosporinas de tercera generación no pseudomónicas, o combinación de betalactámico-inhibidor de betalactamasas (véanse párrafos anteriores)

Alergia a la penicilina: quinolona con acción en las vías respiratorias (véanse párrafos anteriores)

Tratar los patógenos usuales (bacilos entéricos gramnegativos, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*) con cefuroxima, ceftriaxona o pipercacilina-tazobactam (véanse párrafos anteriores) y además

Tratar otros patógenos vinculados con factores de riesgo (véase más adelante)

Tratamiento estándar (véanse párrafos anteriores)

y además

Un aminoglucósido o ciprofloxacina, 500 mg q12h IV, y agregar uno de los fármacos siguientes: penicilina antipseudomonas (piperacilina 4 g q6h IV o piperacilina-tazobactam, 4.5 g q6h IV) o céfepima 1-2 g q12h IV o imipenem (o meropenem) 500 mg q8h IV

Tratamiento estándar (véanse párrafos anteriores)

y además

Vancomicina, 1 g q12h IV

Unidad de cuidados intensivos; neumonía grave de comienzo temprano sin factores específicos de riesgo

Unidad de cuidados intensivos; neumonía grave de comienzo tardío o presencia de factores específicos

Malnutrición, neumopatía estructural, corticoterapia: *Pseudomonas aeruginosa*; neurocirugía, traumatismo craneoencefálico, ARDS, broncoaspiración: especies de *Acinetobacter*

Antibioticotерапia previa (en particular con quinolonas o macrólidos); hospitalización anterior, alimentación enteral: MRSA

crólido más una cefalosporinas de segunda generación o una de tercera generación no anti-pseudomonas disminuye la mortalidad, al igual que el empleo de una fluoroquinolona en monoterapia. La adición de aminoglucósido se acompaña de un aumento de la mortalidad. Otros factores que disminuyen la mortalidad son la administración de antibiótico en las primeras 8 h desde la llegada a urgencias y el uso de dos o más agentes en la neumonía neumocócica bacteriémica. Los antibióticos IV se pueden cambiar a la vía oral cuando el recuento leucocitario se está normalizando, cuando la temperatura en dos tomas separadas por 16 horas es normal, y el paciente está mejorando clínicamente.

NEUMONÍA HOSPITALARIA (NOSOCOMIAL)

Se define como una neumonía que se desarrolla al menos 48 horas después del ingreso hospitalario. En los Estados Unidos aparecen aproximadamente 300 000 casos de neumonía nosocomial cada año. Es más frecuente en pacientes de cuidados intensivos en ventilación mecánica. De todas las infecciones nosocomiales, es la de mayor mortalidad, añade 7-9 días a la estancia hospitalaria, y supone un aumento de costes de dos mil millones de dólares anuales. El índice bruto de mortalidad oscila entre el 30 y el 70% y es máximo en la neumonía bacteriémica, en la causada por patógenos de alto riesgo (p. ej., *P. aeruginosa*) y en pacientes de cuidados intensivos. La neumonía nosocomial se define como un infiltrado nuevo o progresivo en la radiografía de tórax más al menos dos de las siguientes: fiebre >37.8 °C, leucocitosis >10 000/ μ L, y expectoración purulenta. Puede haber disnea, hipoxemia y dolor torácico pleurítico. Para determinar la causa a menudo se necesitan muestras broncoscópicas. Véanse en el cuadro 134-2 las pautas de tratamiento antibiótico recomendadas. Consultense más detalles en el cap. 92.

Para más detalles, véase Marrie TJ y cols.: Neumonía, cap. 239, en Harrison PMI 16.^a

135

TROMBOEMBOLIA PULMONAR

EMBOLIA PULMONAR (PE) (Véase fig. 135-1)

EVOLUCIÓN NATURAL La consecuencia inmediata es la obstrucción del riego sanguíneo pulmonar hasta las zonas distales del pulmón. Las consecuencias en la respiración son: 1) ineficacia de la ventilación (el pulmón está ventilado pero carece de riego sanguíneo); 2) atelectasia que aparece 2-24 horas después de la PE, y 3) aumento del gradiente alveoloarterial de la P_{O_2} , generalmente acompañado de hipoxemia arterial. Las consecuencias hemodinámicas pueden consistir en: 1) hipertensión pulmonar; 2) insuficiencia aguda del RV, y 3) disminución del gasto cardíaco. Todo esto aparece solamente cuando se obstruye una parte considerable de los vasos pulmonares. El infarto del tejido pulmonar es raro, pues ocurre sólo cuando hay una cardiopatía o una enfermedad pulmonar subyacentes.

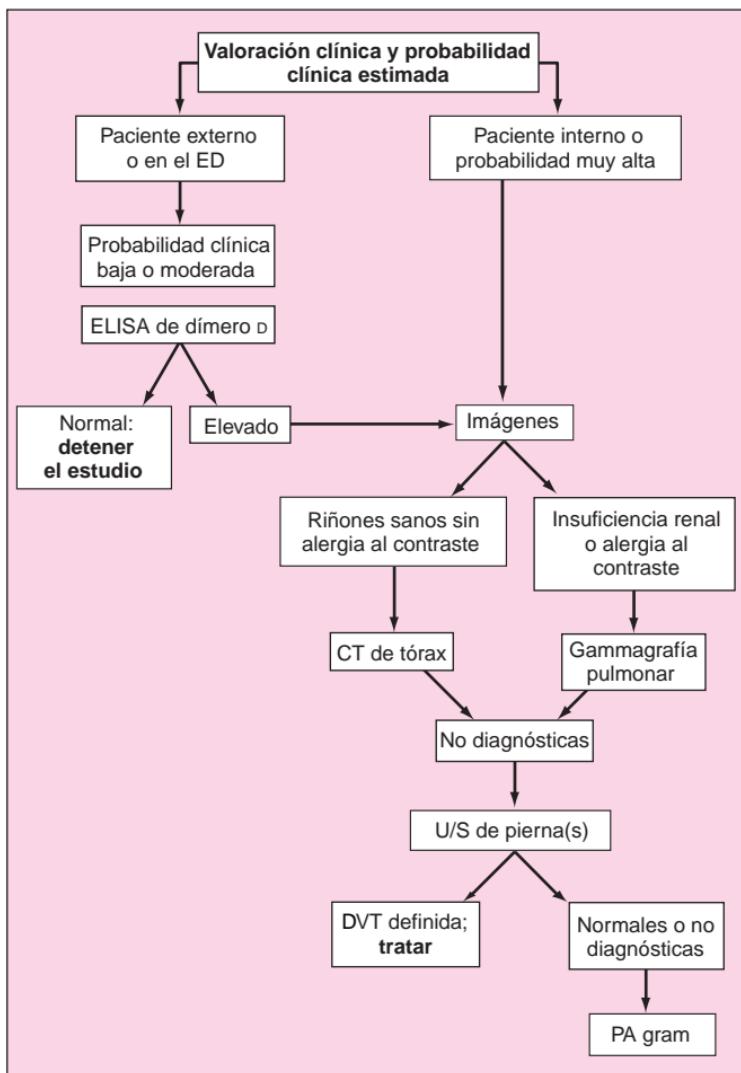


FIGURA 135-1 Estrategia diagnóstica en la tromboembolia pulmonar: criterio diagnóstico integrado. CT, tomografía computarizada; DVT, trombosis venosa profunda; ED, departamento de urgencias; ELISA, prueba de inmunoabsorción ligada a enzimas; PA gram, arteriografía pulmonar; U/S, ultrasonido. (Tomado de Goldhaber SZ: Harrison PMI 16.^a).

SÍNTOMAS El más frecuente es la disnea de comienzo brusco; el infarto se asocia a dolor torácico y hemoptisis; el síncope puede indicar una embolia masiva.

EXPLORACIÓN FÍSICA Frecuentemente, taquicardia y taquipnea; galope del RV; un P₂ intenso y las ondas *a* yugulares pronunciadas indican insuficiencia del RV; es raro un aumento de temperatura > 39 °C. La hipotensión sugiere PE masiva.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Los estudios habituales son de poca utilidad diagnóstica; un nivel normal de dímero D (<500 µg/mL por ELISA) prácticamente excluye PE, sobre todo en pacientes jóvenes que camulan, pero

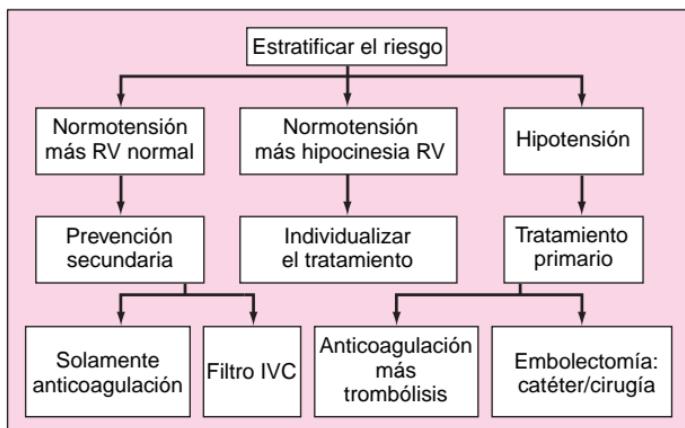


FIGURA 135-2 Tratamiento agudo de la PE. IVC, vena cava inferior (*inferior vena cava*); RV, ventrículo derecho (*right ventricle*). (Tomado de Goldhaber SZ: Harrison PMI 16.^a.)

una Rx de tórax normal no excluye la PE. La plethysmografía de impedancia y la ecografía femoral son pruebas sensibles de detección de trombos venosa profunda si el paciente tiene síntomas locales. La probabilidad de PE en la gammagrafía de ventilación-perfusión depende de la sospecha clínica. La TC helicoidal es mejor que la gammagrafía pulmonar los pacientes sin insuficiencia renal. Los escáneres TC modernos tienen una sensibilidad >90 %, en comparación con la angiografía pulmonar, y es una tecnología fácilmente disponible. La angiografía se suele reservar para los pacientes con sospecha clínica elevada de PE y con técnicas de imagen inespecíficas (véase la fig. 135-1).



TRATAMIENTO (Véase fig. 135-2)

En la mayoría de los pacientes, el tratamiento de elección es la heparina IV [18 (U/kg)/h] después de una embolada inicial de 80 U/kg. Es fundamental demostrar la eficacia (aPTT en 1.5-2.0 × control) porque un retraso en alcanzar los niveles terapéuticos aumenta el riesgo de recidiva. La heparina se mantiene 7 a 10 días en caso de trombosis venosa profunda (DVT) y 10 días en las tromboembolias. La heparina de bajo peso molecular (enoxaparina, 1 mg/kg cada 12 h) puede ser una alternativa en la DVT y en pacientes con PE mínimamente sintomática. Después de una PE, a la mayoría de los pacientes se les administra warfarina oral durante 3 meses.

El tratamiento trombolítico acelera la desaparición de los trombos venosos y probablemente está indicado en los pacientes con embolias masivas e hipotensión arterial.

- Rara vez se emplea el tratamiento quirúrgico en la DVT o la PE aguda.
- La interrupción de la vena cava inferior (con un «clip» o un filtro) se efectúa en los pacientes con PE recidivantes a pesar de los anticoagulantes y en quienes no toleran los anticoagulantes. La extracción quirúrgica de las embolias antiguas puede ser útil en los pacientes con hipertensión pulmonar crónica debida a PE repetidas que no se resuelve espontáneamente.

136

ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

Enfermedades crónicas, no infecciosas ni malignas, de las vías respiratorias inferiores caracterizadas por inflamación y deterioro de las paredes alveolares; >200 enfermedades distintas de causa conocida y desconocida. Se clasifican en dos grupos principales: 1) enfermedades asociadas predominantemente a inflamación y fibrosis, y 2) enfermedades caracterizadas por reacción granulomatosa en las áreas intersticiales o vasculares (cuadro 136-1).

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA *Historia* La mayoría de los pacientes solicitan atención médica por disnea o tos persistentes. La presentación aguda (días o semanas) indica alergia (fármacos, hongos, helmintos), neumonía intersticial idiopática, neumonía eosinófila o hipersensibilidad. Los pacientes con histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, neumonitis intersticial descamativa, síndrome de Goodpasture y bronquiolitis respiratoria son casi siempre fumadores actuales o exfumadores. Es fundamental una historia laboral y de ocupaciones cuidadosa. Se ha encontrado asociación familiar en la esclerosis tuberosa y la neurofibromatosis, y existen agrupaciones de casos en la sarcoidosis y en la fibrosis pulmonar familiar. La mayor parte de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática es > 50 años.

Exploración física Suele desvelar taquipnea y estertores teleinspiratorios.

Pruebas de diagnóstico por imagen del tórax Lo más frecuente es que la Rx muestre un patrón reticular en ambas bases. La afectación intensa en la radiografía de tórax, desproporcionada respecto a los síntomas, sugiere sarcoidosis, silicosis, histiocitosis de células de Langerhans pulmonar, neumonitis por hipersensibilidad o linfangitis carcinomatosa. El pulmón en panal es de mal pronóstico. La CT de alta resolución puede ser lo suficientemente específica como para obviar la necesidad de un estudio histológico (sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, linfangitis carcinomatosa, asbestosis, histiocitosis de células de Langerhans).

Examen tisular y celular En raras ocasiones es posible relacionar el síndrome clínico con el agente causal, pero por lo general es necesario el examen histológico. Con la excepción de la sarcoidosis, que a menudo puede diagnosticarse mediante biopsia transbronquial, casi todas las enfermedades infiltrantes precisan una biopsia pulmonar abierta para el diagnóstico, a menos que esté contraindicado por la panalización o por demostración de otros signos de neumopatía terminal.

FORMAS INDIVIDUALES DE NEUMOPATÍA INTERSTICIAL

FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA *Historia* Se presenta a los 50 años de edad como promedio; en ocasiones es familiar. Sus primeras manifestaciones consisten en disnea, intolerancia a los esfuerzos y tos seca. La disnea y la tos a menudo se acompañan de síntomas generales (fatiga, anorexia, pérdida de peso). Un tercio de los pacientes fechan el comienzo de los síntomas a partir de una infección respiratoria viral. Es frecuente el antecedente de tabaquismo.

Exploración física Crepitantes teleinspiratorios en la región posterior de las bases pulmonares. En fases tardías de la evolución aparecen signos de hipertensión pulmonar y acropatía.

Datos de laboratorio La velocidad de sedimentación puede estar elevada. Es frecuente la hipoxemia, pero la policitemia es rara. Pueden estar elevados los títulos de inmunocomplejos circulantes y las concentraciones de inmunoglobulinas séricas.

Cuadro 136-1**Principales grupos de enfermedad pulmonar inflamatoria alveolar e intersticial**

Respuesta pulmonar: alveolitis, inflamación intersticial y fibrosis

CAUSA CONOCIDA

Amianto	Radiaciones
Humos, gases	Neumonía por aspiración
Fármacos (antibióticos, amiodarona, oro) y quimioterápicos	Secuela del síndrome de dificultad respiratoria del adulto

CAUSA DESCONOCIDA

Neumonías intersticiales idiopáticas	Proteinosis alveolar pulmonar
Fibrosis pulmonar idiopática (neumonía intersticial habitual)	Trastornos infiltrantes linfocíticos (neumonitis intersticial linfocítica asociada a enfermedades colagénovasculares)
Neumonía intersticial descamativa	Neumonías eosinófilas
Enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria	Linfagioleiomomatosis
Neumonía intersticial aguda (lesión alveolar difusa)	Amiloidosis
Neumonía organizada criptogenética (bronquiolitis obliterante con neumonía de organización)	Enfermedades hereditarias
Neumonía intersticial inespecífica	Esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, síndrome de Hermansky-Pudlack
Enfermedades del tejido conjuntivo	Enfermedades digestivas o hepáticas (enfermedad de Crohn, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa, colitis ulcerosa)
Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, polimiositis-dermatomiositis	Enfermedad injerto contra huésped (trasplante de médula ósea, trasplante de algún órgano)
Síndromes de hemorragia pulmonar	
Síndrome de Goodpasture, hemosiderosis pulmonar idiopática, capilaritis pulmonar aislada	

Respuesta pulmonar: granulomatosa

CAUSA CONOCIDA

Neumonitis por hipersensibilidad (polvos orgánicos)	Polvos inorgánicos: berilio, sílice
---	-------------------------------------

CAUSA DESCONOCIDA

Sarcoidosis	Granulomatosis broncocéntrica
Granulomatosis de células de Langerhans (granuloma eosinófilo)	Granulomatosis linfomatoide
Vasculitis granulomatosas	
Granulomatosis de Wegener, granulomatosis alérgica de Churg-Strauss	

Pruebas de diagnóstico por imagen La Rx de tórax muestra por lo general imágenes reticulonodulares difusas, más llamativas en los campos pulmonares inferiores. Alrededor del 14 % de los casos demostrados medi ante biopsia presentan Rx de tórax normales.

Pruebas de función pulmonar Patrón restrictivo típico (véase cap. 130), con reducción de la capacidad pulmonar total. DL_{CO} a menudo reducida; hipoxemia leve, que empeora con el esfuerzo.

Datos histológicos Suele ser necesaria la biopsia quirúrgica. Es necesario tener datos de neumonía intersticial habitual. Son característicos un aspecto heterogéneo de pulmón normal, inflamación intersticial, fibrosis y alteraciones en panal.

Pronóstico La supervivencia a los 5 años a partir del diagnóstico es del 30-50 %. No existen datos concluyentes de que ninguna forma de tratamiento altere el pronóstico, aunque los glucocorticoides [prednisona (0.5-1.0 mg/kg/día)] pueden ofrecer alivio sintomático. Si se observa respuesta al cabo de 4-12-semanas, se reduce la dosis. Si el paciente sufre deterioro mientras recibe prednisona, se suele añadir un segundo agente (ciclofosfamida, azatioprina).

NEUMONÍA INTERSTICIAL DESCAMATIVA Es rara. Se observa exclusivamente en fumadores, en el cuarto y quinto decenios de la vida. Pronóstico mejor que la fibrosis pulmonar idiopática (supervivencia de alrededor del 70% a los 10 años). Tratamiento con glucocorticoides e interrupción del consumo de cigarrillos.

NEUMOPATÍA INTERSTICIAL ASOCIADA CON TRASTORNOS DEL COLÁGENO VASCULAR Por lo general sigue al desarrollo de un trastorno del colágeno vascular; normalmente leve, aunque en ocasiones es mortal.

Artritis reumatoide (RA) El 50 % de los pacientes con RA muestran una función pulmonar anormal; el 25 % tiene una Rx de tórax anormal. Casi nunca ocasiona síntomas. Es más frecuente la afectación en los varones.

Esclerosis sistémica progresiva Fibrosis con escasa inflamación; mal pronóstico. Debe distinguirse de las enfermedades vasculares pulmonares.

Lupus eritematoso sistémico Complicación rara. Cuando ocurre, es casi siempre un proceso inflamatorio agudo de distribución irregular.

HISTIOCITOSIS PULMONAR DE CÉLULAS DE LANGERHANS (GRANULOMA EOSINÓFILO O HISTIOCITOSIS X) Trastorno del sistema de células dendríticas, relacionado con las enfermedades de Letterer-Siwe y Hand-Schüller-Christian. Aparece entre los 20 y los 40 años de edad; el 90 % de los casos son personas que fuman o antiguos fumadores. A menudo se complica con neumotórax. No existe tratamiento.

NEUMONÍA EOSINÓFILA CRÓNICA Afecta más a las mujeres. A menudo existe antecedente de asma crónica. Los síntomas consisten en pérdida de peso, fiebre, escalofríos, fatiga y disnea. La Rx de tórax muestra un patrón de «en negativo fotográfico de edema pulmonar» con preservación central. Responde muy bien a los glucocorticoides.

HEMOSIDEROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA Caracterizada por hemorragia pulmonar recurrente; puede amenazar la vida. No se acompaña de enfermedad renal.

SÍNDROME DE GOODPASTURE Hemorragia pulmonar recurrente, anemia e insuficiencia renal. Afectación más frecuente en varones adultos y ex-fumadores. Anticuerpos circulantes anti-membrana basal. La plasmaféresis parece ser eficaz.

TRASTORNOS HEREDITARIOS La neumopatía intersticial puede asociarse a esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, enfermedad de Gaucher, síndrome de Hermansky-Pudlak y enfermedad de Niemann-Pick.

Rx TRATAMIENTO

Lo más importante es la eliminación del agente causal.

Con la excepción de las neumoconiosis, que en general no se tratan salvo por la supresión de la exposición, y de algunos otros trastornos específicos, el tratamiento va dirigido a la supresión del proceso inflamatorio por lo general con glucocorticoides.

Después del diagnóstico, el paciente es tratado con prednisona oral, 1 (mg/kg)/día, durante 8-12 semanas. La respuesta se valora por los síntomas y las pruebas de función pulmonar.

En la fibrosis pulmonar idiopática y algunos otros trastornos se considera el tratamiento immunodepresor con ciclofosfamida, 1.0 (mg/kg)/d, añadido a la prednisona, 0.25 (mg/kg)/día.

La supresión del tabaco, el oxígeno suplementario (cuando la Pa_{O₂} < 55 mmHg), y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca derecha y del broncoespasmo pueden mejorar los síntomas.

Para más detalles, véase King TE Jr: Enfermedades pulmonares intersticiales, cap. 243, en Harrison PMI 16.^a.

137

TRASTORNOS DE LA PLEURA, EL MEDIASTINO Y EL DIAFRAGMA

TRASTORNOS PLEURALES

PLEURITIS Puede producirse inflamación de la pleura en caso de neumonía, tuberculosis, infarto pulmonar y neoplasia. Un dolor pleurítico sin hallazgos físicos ni radiológicos es sugerente de pleurodynia epidiémica (inflamación viral de los músculos intercostales); la presencia de hemoptisis y afectación parenquimatososa en la Rx de tórax indica infección o infarto. Underrame pleural sin enfermedad parenquimatososa denota tuberculosis posprimaria, absceso subfrénico, mesotelioma, enfermedad del tejido conjuntivo o infección bacteriana primaria del espacio pleural.

DERRAME PLEURAL Puede acompañarse o no de pleuritis. En general, los derrames debidos a enfermedad pleural se asemejan al plasma (exudados); los derrames con pleura normal son ultrafiltrados de plasma (trasudados). Los exudados cumplen al menos uno de los siguientes criterios: elevada proporción de proteínas totales en líquido respecto a proteínas totales en suero (>0.5), LDH en líquido pleural superior a los dos tercios del límite superior de la normalidad, o proporción entre actividad de LDH pleural y sérica >0.6 .

Las principales causas de trasudados pleurales en Estados Unidos son: insuficiencia ventricular izquierda, embolia pulmonar y cirrosis. Las causas principales de exudado pleural son neumonía bacteriana, enfermedad maligna, infección viral y embolia pulmonar. En caso de empiema: pH <7.2 , recuento leucocitario \uparrow ($>1000/mL$) y glucosa \downarrow . Si se sospecha una neoplasia o una tu-

Cuadro 137-1**Diagnóstico diferencial de los derrames pleurales****DERRAMES PLEURALES TRASUDATIVOS**

- | | |
|--------------------------------------|---|
| 1. Insuficiencia cardíaca congestiva | 5. Diálisis peritoneal |
| 2. Cirrosis | 6. Obstrucción de la vena cava superior |
| 3. Embolias pulmonares | 7. Mixedema |
| 4. Síndrome nefrótico | 8. Urinotórax |

DERRAMES PLEURALES EXUDATIVOS

- | | |
|--|--|
| 1. Enfermedades neoplásicas | 6. Síndrome postderivación coronaria |
| a. Enfermedad metastásica | 7. Exposición al amianto |
| b. Mesotelioma | 8. Sarcoidosis |
| 2. Enfermedades infecciosas | 9. Uremia |
| a. Infecciones bacterianas | 10. Síndrome de Meigs |
| b. Tuberculosis | 11. Síndrome de uñas amarillas |
| c. Infecciones fúngicas | 12. Enfermedad pleural inducida por fármacos |
| d. Infecciones virales | a. Nitrofurantoína |
| e. Infecciones parásitarias | b. Dantroleno |
| 3. Embolización pulmonar | c. Metisergida |
| 4. Enfermedades del aparato digestivo | d. Bromocriptina |
| a. Perforación esofágica | e. Procarbazina |
| b. Enfermedad pancreática | f. Amiodarona |
| c. Abscesos intraabdominales | 13. Pulmón atrapado |
| d. Hernia diafragmática | 14. Radioterapia |
| e. Despues de cirugía abdominal | 15. Despues de lesión cardíaca |
| f. Escleroterapia endoscópica de varices | 16. Hemotórax |
| g. Trasplante hepático | 17. Lesión iatrogénica |
| 5. Enfermedades collagenovasculares | 18. Síndrome de hiperestimulación ovárica |
| a. Enfermedades reumáticas | 19. Enfermedad pericárdica |
| b. Lupus eritematoso sistémico | 20. Quilotórax |
| c. Lupus farmacológico | |
| d. Linfadenopatía inmunoblástica | |
| e. Síndrome de Sjögren | |
| f. Granulomatosis de Wegener | |
| g. Síndrome de Churg-Strauss | |

berculosis, debe realizarse una biopsia pleural cerrada o con toracoscopia (véase cuadro 137-1 y fig. 137-1). A pesar de una evaluación completa, en el 25 % de los pacientes no se encuentra la causa del derrame.

DERRAMES PLEURALES EN LA TUBERCULOSIS POSPRIMARIA El líquido es un exudado con predominio de linfocitos; casi nunca se observan bacilos en el frotis y el cultivo del líquido es positivo en menos del 20 %; en fases tempranas de la enfermedad la prueba de la tuberculina puede ser negativa; para el diagnóstico se precisa una biopsia cerrada.

DERRAMES NEOPLÁSICOS Casi siempre por cáncer de pulmón, cáncer de mama o linfoma. El líquido es un exudado; el estudio citológico del líquido y la biopsia cerrada confirmarán el diagnóstico en el 60 % de los casos; para el tratamiento puede precisarse la pleurodesis con bleomicina o mitomicina (véase cuadro 137-2).

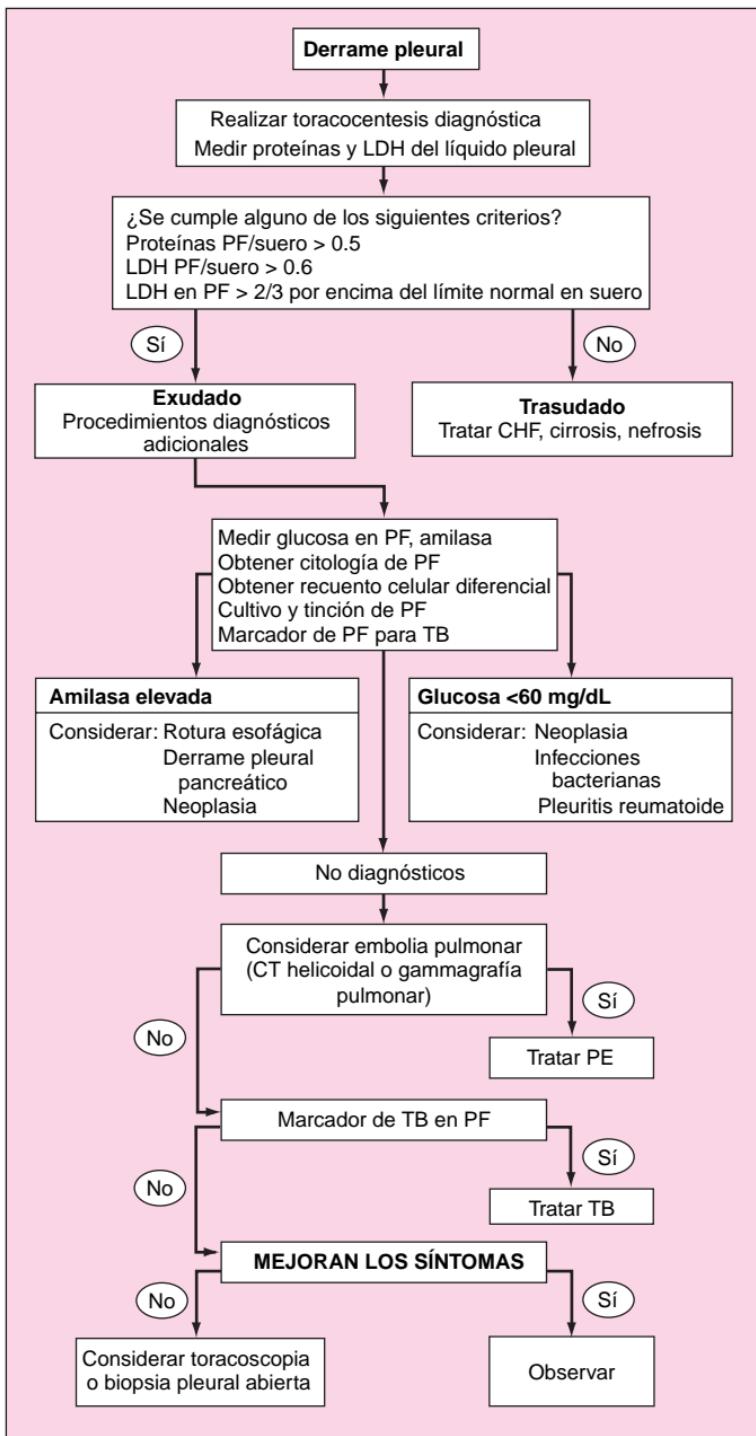


FIGURA 137-1 Enfoque diagnóstico para los derrames pleurales; CHF, insuficiencia cardíaca congestiva; CT, tomografía computarizada; PE, embolia pulmonar; PF, líquido pleural; TB, tuberculosis. (De Light RW: Harrison PMI-16.^a.)

Cuadro 137-2**Pruebas especiales para derrames pleurales**

	Trasudado	Exudado
Eritrocitos	<10 000/mL	>10 000/mL indican neoplasia, infarto, traumatismo; >10 000 a <100 000/mL es indeterminado
Leucocitos	<100/mL	Generalmente >1000/mL
Fórmula leucocitaria	Generalmente 50% linfocitos o células mononucleares	>50% linfocitos (tuberculosis, neoplasia) >50% polimorfonucleares (inflamación aguda)
pH	>7.3	<7.3 (inflamatorio)
Glucosa	Igual que en sangre (\pm)	Baja (infección)
Amilasa		Extremadamente baja (artritis reumatoide, a veces neoplasia)
Proteínas específicas		>500 unidades/mL (pancreatitis; a veces neoplasia, infección)
		Componentes C3, C4 del complemento bajos (SLE, artritis reumatoide)
		Factor reumatoide
		Factor antinuclear

Fuente: De Ingram, RH, Jr: Harrison PMI 11.^a

ARTRITIS REUMATOIDE Los síntomas articulares pueden ir precedidos de derrames exudativos; glucosa y pH muy bajos; por lo general, varones.

PANCREATITIS Típico en el lado izquierdo; hasta un 15 % de los pacientes con pancreatitis; una amilasa elevada en el líquido pleural es sugerente, aunque también puede aparecer en derrames debidos a neoplasias, infecciones y rupturas esofágicas.

DERRAME EOSINÓFILO Definido como más de un 10 % de eosinófilos; hallazgo inespecífico que puede aparecer en derrames virales, bacterianos, traumáticos y pancreáticos, y ser secundario a una toracocentesis previa.

HEMOTÓRAX Casi siempre secundario a un traumatismo cerrado o penetrante. Los pacientes con trastornos hemorrágicos pueden presentar hemotórax después de un traumatismo o de técnicas invasoras de la pleura. Es obligatorio un drenaje adecuado para evitar el fibrotórax y el pulmón «atrapado».

DERRAME PARANEUMÓNICO/EMPIEMA Derrame asociado a una infección contigua. El diagnóstico *derrame paraneumónico complicado* se aplica a aquellos casos que precisan una toracostomía con tubo para su resolución. El empiema es pus en el espacio pleural con tinción de Gram positiva.

Está indicada la toracostomía con tubo de los derrames paraneumónicos en cualquiera de los siguientes casos (por orden de importancia descendente): 1) presencia de pus macroscópicamente visible; 2) microorganismos visibles con la tinción de Gram del líquido pleural; 3) glucosa en el líquido pleural <60 mg/dL (<3.3 mmol/L), 4) pH del líquido pleural inferior a 7.20 y 0.15 unidades inferior al pH arterial, o 5) si el derrame está tabicado.

Si el drenaje cerrado no logra vaciar todo el líquido, se puede instilar a través del tubo 250 000 unidades de estreptomicina. Si persiste el líquido está indicado un drenaje abierto, que se suele realizar a través de un videoendoscopio.

Cuadro 137-3**Naturaleza de las masas en diversas zonas mediastínicas**

Superior	Anterior y media	Posterior
Linfoma	Linfoma	Tumores neurogénicos
Timoma		Linfoma
Cáncer	metastásico	Hernia (Bochdalek)
Tiroideo retroesternal	Teratodermoide	Aneurisma aórtico
Cáncer metastásico	Quiste broncogénico	
Tumores paratiroides	Aneurisma aórtico	
Divertículo de Zenker	Quiste pericárdico	
Aneurisma aórtico		

NEUMOTÓRAX El neumotórax espontáneo se produce más frecuentemente entre los 20 y los 40 años de edad; ocasiona un dolor torácico brusco y agudo con disnea. El tratamiento depende del tamaño: si es pequeño, basta con observación; si es grande, resulta necesario el drenaje cerrado con un tubo torácico. Un 50 % sufre recidivas, y puede ser necesaria la abrasión pleural por toracotomía o toracostomía a fin de que se adhieran las superficies (pleurodesis).

Las complicaciones consisten en hemotórax, afectación cardiovascular secundaria a un neumotórax a tensión, y fistula broncopleural. Numerosas enfermedades pulmonares intersticiales y obstructivas pueden predisponer a un neumotórax.

TRASTORNOS DEL MEDIASTINO

MEDIASTINITIS Generalmente infecciosa. Las vías de infección son la perforación esofágica o la rotura traqueal (traumatismos, manipulación instrumental, carcinoma erosivo). Los datos radiográficos consisten en ensanchamiento mediastínico, aire en el mediastino, neumotórax o hidroneumotórax. El tratamiento consiste, por lo general, en drenaje quirúrgico y antibióticos.

TUMORES Y QUISTES Las masas mediastínicas más frecuentes en el adulto son los carcinomas metastásicos y los linfomas. La sarcoidosis, la mononucleosis infecciosa y el SIDA pueden producir linfadenopatía mediastínica. Los tumores neurológicos, los teratodermoides, los timomas y quistes broncogénicos son causantes de los dos tercios de las masas mediastínicas restantes. Localizaciones específicas para causas específicas (véase cuadro 137-3). La evaluación comprende Rx de tórax, CT y, cuando el diagnóstico permanece dudoso, mediastinoscopia y biopsia.

Tumores neurogénicos Casi siempre neoplasias mediastínicas primarias; la mayoría son benignas; dolor torácico vago y tos.

Teratodermoides Mediastino anterior; un 10-20 % sufre transformación maligna.

Timomas Un 10 % son neoplasias mediastínicas primarias; una cuarta parte son malignos; se produce miastenia grave en la mitad de los casos.

SÍNDROME DE LA VENA CAVA SUPERIOR Dilatación de las venas de la porción superior del tórax y del cuello, pléthora, edema facial y conjuntival, cefalea, alteraciones visuales y disminución del nivel de consciencia; casi siempre debido a enfermedad maligna: un 75 % a carcinoma broncogénico y la mayor parte de los restantes a linfoma.

TRASTORNOS DEL DIAFRAGMA

PARÁLISIS DIAFRAGMÁTICA *Parálisis unilateral* Causada generalmente por una lesión del nervio frénico debida a un traumatismo o un tumor me-

diastínico, aunque cerca de la mitad queda sin explicar; por lo general, asintomática; sugerida por la Rx de tórax y confirmada por radioscopia.

Parálisis bilateral Puede deberse a lesión alta de la médula cervical, enfermedad de la neurona motora, poliomielitis, polineuropatías, afección frénica bilateral por lesiones mediastínicas, secundaria a cirugía cardaca y disnea; debe buscarse un movimiento abdominal paradójico con el paciente en posición de decúbito supino.

Para más detalles, véase Light, RW: **Trastornos de la pleura, el mediastino y el diafragma, cap. 245, en Harrison PMI 16.^a**

138

TRASTORNOS DE LA VENTILACIÓN, INCLUIDA LA APNEA DEL SUEÑO

HIPVENTILACIÓN ALVEOLAR Existe cuando la P_{CO_2} arterial sobrepasa los valores normales de 37-43 mmHg. En la mayor parte de los síndromes de hipoventilación crónica clínicamente importantes, la Pa_{CO_2} es de 50-80 mmHg.

Causa La hipoventilación alveolar siempre es: 1) un defecto en el sistema de control metabólico de la respiración; 2) un defecto en el sistema neuromuscular de la respiración, o 3) un defecto en el aparato ventilatorio (cuadro 138-1).

Los trastornos que se acompañan de una alteración del estímulorespiratorio, los defectos del sistema neuromuscular de la respiración y la obstrucción de las vías respiratorias superiores producen un incremento de la Pa_{CO_2} a pesar de que los pulmones sean normales, debido a una disminución del volumen de ventilación por minuto.

Los trastornos de la pared torácica, vías respiratorias inferiores y pulmones producen un incremento en la Pa_{CO_2} , a pesar de una ventilación minuto normal o aumentada.

El incremento de la Pa_{CO_2} ocasiona acidosis respiratoria, aumento compensador del HCO_3^- y disminución de la Pa_{O_2} .

La hipoxemia puede inducir policitemia secundaria, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha. El intercambio gaseoso empeora durante el sueño, dando lugar a cefalea matutina, alteraciones de la calidad del sueño, fatiga, somnolencia diurna y confusión mental.

SÍNDROMES DE HIPVENTILACIÓN

HIPVENTILACIÓN ALVEOLAR PRIMARIA Causa desconocida; rara; se cree que se debe a un defecto en el sistema de control metabólico de la respiración; el dato diagnóstico esencial es una acidosis respiratoria crónica sin debilidad de los músculos respiratorios ni alteración de la mecánica ventilatoria. Algunos pacientes responden a estimulantes respiratorios y O_2 suplementario.

TRASTORNOS NEUROMUSCULARES Algunos trastornos neuromusculares primarios producen hipoventilación crónica (véase cuadro 138-1).

Cuadro 138-1**Síndromes de hipoventilación crónica**

Mecanismo	Lugar del defecto	Trastorno
Impulso respiratorio alterado	Quimiorreceptores periféricos y centrales Neuronas respiratorias del tronco encefálico	Disfunción del cuerpo carotídeo, traumatismo Hipoxia prolongada Alcalosis metabólica Poliomielitis, encefalitis bulbar Infarto, hemorragia y traumatismo del tronco encefálico Desmielinización, degeneración del tronco encefálico Administración crónica de fármacos Síndrome de hipoventilación alveolar primaria
Sistema neuromuscular defectuoso	Nervios de la médula espinal y periféricos Músculos respiratorios	Traumatismo cervical alto Poliomielitis Enfermedad de las motoneuronas Neuropatía periférica Miastenia grave Distrofia muscular Miopatía crónica Cifoescoliosis Fibrotórax Toracoplastia Espondilitis anquilosante Hipoventilación de la obesidad Estenosis de la laringe y la tráquea Apnea obstructiva del sueño Fibrosis quística Neumopatía obstructiva crónica
Aparato de ventilación alterado	Pared torácica Vías respiratorias y pulmones	

Fuente: Phillipson EA: Harrison PMI 16.^a.

La hipoventilación suele aparecer de forma gradual, aunque una sobrecarga respiratoria aguda sobreañadida (p. ej., una bronquitis viral con obstrucción de las vías respiratorias) puede desencadenar una insuficiencia respiratoria. La debilidad del diafragma es un dato frecuente, con ortopnea y movimiento abdominal paradójico en decúbito supino. Las pruebas revelan una ventilación voluntaria máxima escasa y unas presiones inspiratoria y espiratoria máximas reducidas. La terapéutica implica el tratamiento del proceso subyacente. Muchos pacientes mejoran con asistencia ventilatoria mecánica nocturna (a menudo con mascarilla nasal) o durante todo el día (habitualmente a través de traqueostomía).

SÍNDROME DE OBESIDAD-HIPOVENTILACIÓN La obesidad masiva impone una sobrecarga mecánica al aparato respiratorio. Un pequeño porcentaje de los pacientes con obesidad mórbida presenta hipercapnia, hipoxemia y, finalmente, policitemia, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha. La mayoría de los pacientes presenta una obstrucción leve o moderada del flujo aéreo. El tratamiento consiste en pérdida de peso, suspensión del tabaco y estimulantes respiratorios farmacológicos como la progesterona. La ventilación nocturna con mascarilla puede minimizar la hipoxemia nocturna y normalizar la respiración durante el sueño.

Cuadro 138-2**Tratamiento de la apnea del sueño obstructiva (OSA)**

Mecanismo	OSA leve a moderada	OSA moderada a grave
↑ Tono muscular de las vías respiratorias superiores	Evitar el alcohol, sedantes	—
↑ Tamaño de la luz de las vías respiratorias superiores	Reducción de peso Evitar el decúbito supino Prótesis orales	Uvulopalatofaringoplastia
↓ Presión subatmosférica de las vías respiratorias superiores	Mejorar la permeabilidad nasal	Presión positiva nasal continua en las vías respiratorias
Obstrucción de derivación		Traqueostomía

Fuente: Phillipson EA: Harrison PMI 16.^a

APNEA DEL SUEÑO

Por acuerdo, se define la apnea como el cese del flujo de aire durante >10 segundos. La hipopnea se define como disminuciones del flujo de aire que provocan despertares o desaturación de oxígeno. El número mínimo de episodios por noche necesarios para el diagnóstico es incierto, aunque la mayoría de los pacientes presenta al menos 10-15/hora de sueño. Los cálculos de prevalencia son variables dependiente de los umbrales de diagnóstico (número de acontecimientos/h) y de la definición que se emplee de la hipopnea (el grado de desaturación exigido), pero unas cifras conservadoras son del 10% de los varones y el 4% de las mujeres en edad de trabajar.

Algunos pacientes presentan *apnea central* con pérdida transitoria del estímulo nervioso de los músculos respiratorios durante el sueño. La inmensa mayoría presenta primariamente *apnea obstructiva* con oclusión de la vía respiratoria superior. El sueño desempeña un papel permisivo en el colapso de la vía respiratoria superior. El alcohol y los sedantes exacerbaban el proceso. Es frecuente la obesidad, pero muchos pacientes tienen una estructura corporal normal. La mayoría de los pacientes presenta un estrechamiento estructural de la vía respiratoria superior; en gran parte de los casos a la altura de la nariz o del paladar. Las deformidades de la mandíbula (retrognathia) predisponen también al trastorno. Los síntomas consisten en ronquidos, excesiva somnolencia diurna, pérdida de memoria e impotencia. La somnolencia aumenta el riesgo de accidentes de tráfico. La hipoxia nocturna, una consecuencia de la apnea, puede contribuir a la aparición de hipertensión sistémica, arritmias y hipertrofia ventricular derecha. La apnea del sueño, si no existe comorbilidad que provoque hipoxia durante el día, no es una causa de hipertensión pulmonar importante (presente en >50% de los pacientes) o insuficiencia cardíaca derecha.

Diagnóstico Requiere la observación nocturna del paciente. La prueba definitiva de apnea del sueño obstructiva es la polisomnografía nocturna, con clasificación del sueño por estadios y monitorización respiratoria.

**TRATAMIENTO** (Véase cuadro 138-2.)

El tratamiento va dirigido a incrementar el tamaño de la vía respiratoria superior y su tono, así como a reducir sus presiones de colapso. La pérdida de peso a menudo reduce la gravedad de la enfermedad. La mayoría de los pacientes

con apnea del sueño grave precisa presión positiva continua nas al en la vía respiratoria (*nasal continuous positive airway pressure = CPAP nasal*). Los pacientes con afectación leve o moderada pueden beneficiarse de un dispositivo de fijación de la mandíbula (dental). La cirugía (uvulopalatofaringoplastia) se suele reservar para aquellos casos en que fracasan otras medidas terapéuticas, puesto que su tasa de fracasos es elevada (>50 %).

HIPERVENTILACIÓN

Incremento de la ventilación, que ocasiona $\text{Pa}_{\text{CO}_2} < 37 \text{ mmHg}$. Sus causas comprenden lesiones del SNC, acidosis metabólica, ansiedad, fármacos (p. ej., salicilatos), hipoxemia, hipoglucemía, coma hepático y sepsis. También puede haber hiperventilación en algunos tipos de enfermedad pulmonar, sobre todo en la enfermedad intersticial y en el edema de pulmón.

Para más detalles, véase Phillipson EA: Trastornos de la ventilación, cap. 246, y Apnea del sueño, cap. 247, en Harrison PMI 16.^a.

139

ESTUDIO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL

El estudio de las nefropatías comienza con el reconocimiento de un síndrome determinado basándose en hechos como la presencia o no de hiperazozemia, proteinuria, hipertensión, edema, análisis de orina anormal, trastornos electrolíticos, volumen de orina anormal o infección (cuadro 139-1).

Insuficiencia renal aguda (Véase cap. 140)

El síndrome clínico se caracteriza por una disminución rápida y grave del filtrado glomerular [aumento de la creatinina sérica y del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN)], generalmente con disminución de la diuresis. La expansión del líquido extracelular produce edema, hipertensión y en ocasiones CHF. Son frecuentes la hipopotasemia, la hiponatremia y la acidosis. Entre las causas se encuentran isquemia, lesiones nefrotóxicas por fármacos o pigmentos endógenos, sepsis, enfermedad vascularrenal grave o situaciones relacionadas con el embarazo. El fallo prerenal y el posrenal son causas potencialmente reversibles.

GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA La pérdida de la función renal se produce en semanas o meses. Al principio, los pacientes no están oligúricos y pueden presentar antecedentes redentores de síntomas gripales; posteriormente, sobreviene la insuficiencia renal oligúrica con síntomas urémicos. Las manifestaciones pulmonares van desde infiltrados asintomáticos hasta hemoptisis peligrosas para la vida. El análisis de orina muestra hematuria, proteinuria y cilindros hemáticos.

GLOMERULONEFRITIS AGUDA (Véase cap. 144) Enfermedad aguda de comienzo brusco con hematuria, edema, hipertensión, oliguria, y elevación del BUN y de la creatinina. Puede existir una congestión pulmonar leve. La causa puede ser una infección o una enfermedad multisistémica previa o simultánea o, por el contrario, presentarse la enfermedad glomerular aislada. Suele haber hematuria, proteinuria y piuria, y la presencia de cilindros hemáticos confirma el diagnóstico. El complemento sérico puede estar disminuido en algunos trastornos.

Insuficiencia renal crónica (Véase cap. 141)

La pérdida progresiva y permanente de la función renal a lo largo de meses o años no produce síntomas de uremia hasta que el filtrado glomerular se ha reducido aproximadamente al 10-15 % de lo normal. Puede aparecer hipertensión al inicio de la evolución. Más tarde, las manifestaciones consisten en anorexia, náuseas, vómitos, insomnio, pérdida de peso, debilidad, parestesias, hemorragias, serositis, anemia, acidosis e hipopotasemia. Las causas pueden ser: diabetes mellitus, hipertensión grave, enfermedad glomerular, obstrucción de vías urinarias, enfermedad vascular, riñón poliquístico y nefritis intersticial. Son indicios de cronicidad la hiperazozemia prolongada, la anemia, la hiperfosfatemia, la hipocalcemia, la disminución del tamaño de los riñones, la osteodistrofia renal en la radiografía o los hallazgos de la biopsia renal.

Síndrome nefrótico (Véase cap. 144)

Se define por albuminuria intensa ($>3.5 \text{ g/día}$ en el adulto) con o sin edema, hipoproteinemia, hiperlipidemia y diversos grados de insuficiencia renal. Puede

Cuadro 139-1**Datos clínicos y de laboratorio para definir los principales síndromes en nefrología**

Síndromes	Claves importantes para su diagnóstico	Datos frecuentes
Insuficiencia renal aguda o rápidamente progresiva	Anuria Oliguria Disminución reciente comprobada del FG	Hipertensión, hematuria Proteinuria, piuria Cilindros, edema
Nefritis aguda	Hematuria, cilindros de glóbulos rojos Hiperazoemia, oliguria Edema, hipertensión	Proteinuria Piuria Congestión circulatoria
Insuficiencia renal crónica	Hiperazoemia de más de 3 meses Síntomas y signos prolongados de uremia Síntomas o signos de osteodistrofia renal Riñones disminuidos de tamaño bilateralmente Cilindros anchos en el sedimento urinario	Hematuria proteinuria Cilindros, oliguria Poliuria, nicturia Edema, hipertensión Alteraciones de electrólitos
Síndrome nefrótico	Proteinuria >3.5 g por 1.73 m ² en 24 h Hipoalbuminemia Lipiduria Hematuria	Cilindros Edema
Alteraciones urinarias asintomáticas	Proteinuria (menor de la nefrótica) Piuría estéril, cilindros	
Infección de las vías urinarias	Bacteriuria mayor de 10 ⁵ colonias por mL Otros agentes infecciosos comprobados en orina Piuria, cilindros leucocitarios Poliaquiuria, micción imperiosa Hipersensibilidad vesical, hipersensibilidad en la fosa renal	Hematuria Hiperazoemia leve Proteinuria leve Fiebre
Defectos de los túbulos renales	Alteración de los electrólitos Poliuria, nicturia Síntomas o signos de osteodistrofia renal Riñones voluminosos Defectos en el transporte renal	Hematuria Proteinuria «tubular» Enuresis
Hipertensión	Hipertensión sistólica/diastólica	Proteinuria Cilindros Hiperazoemia

(continúa)

Cuadro 139-1 (Continuación)**Datos clínicos y de laboratorio para definir los principales síndromes en nefrología**

Síndromes	Claves importantes para su diagnóstico	Datos frecuentes
Nefrolitiasis	Antecedentes de paso o extracción de cálculos Antecedentes de cálculos vistos por rayos X Cólico renal	Hematuria Piuria Polaquiruria, micción imperiosa
Obstrucción de las vías urinarias	Hiperazoemia, oliguria, anuria Poluri, nicturia, retención urinaria Menor velocidad del chorro urinario Próstata hipertrofiada, riñones grandes Hipersensibilidad en las fosas renales, vejiga llena después de orinar	Hematuria Piuria Enuresis, disuria

Fuente: Modificado de Coe FL, Brenner BM: Harrison PMI-14.^a

ser idiopático o debido a fármacos, infecciones, neoplasias y enfermedades multisistémicas o hereditarias. Entre las complicaciones se encuentran edema grave, episodios tromboembólicos, infecciones y malnutrición proteica.

Alteraciones urinarias asintomáticas

La *hematuria* puede deberse a neoplasias, cálculos o infecciones en cualquier punto de las vías urinarias, drepanocitosis o abuso de analgésicos. La presencia de cilindros hemáticos, proteinuria, o hematies dismórficos en la orina sugiere que la causa radica en el parénquima renal. Un patrón de hematuria macroscópica puede ser de ayuda en la localización de la lesión. La hematuria con proteinuria ligera puede deberse a hematuria recurrente benigna o nefropatía por IgA. La *proteinuria* moderada puede ser un hallazgo aislado debido a fiebre, ejercicio físico, CHF o la posición erecta. Las causas renales son diabetes mellitus, amiloidosis u otras enfermedades glomerulares leves. La *piuria* puede deberse a infecciones urinarias, nefritis intersticial, glomerulonefritis o rechazo de un trasplante renal. La piuria «estéril» se asocia a infección urinaria tratada con antibióticos, tratamiento con glucocorticoides, episodios agudos de fiebre, tratamiento con ciclofosfamida, embarazo, rechazo de un trasplante renal, o traumatismo genitourinario, prostatitis, cistouretritis, tuberculosis y otras infecciones por micobacterias, infecciones fúngicas, *Haemophilus influenzae*, infecciones por anaerobios, bacterias de crecimiento exigente y formas L bacterianas.

Infección del aparato urinario (Véase cap. 146)

Definida en general como la presencia de más de 10^5 bacterias/mL de orina. Cifras entre 10^2 y 10^5 /mL pueden indicar infección, pero suelen deberse a una deficiente recogida de la muestra, en especial si hay microfloramixta. Son adultos de riesgo las mujeres sexualmente activas o las personas con obstrucción de las vías urinarias, reflujo vesicoureteral, sondaje, vejiga neurógena (asociada a diabetes mellitus) o enfermedades neurológicas primarias. Se puede diferenciar las prostatitis, uretritis y vaginitis por cultivo cuantitativo de orina. Un dolor en

la fosa renal con náuseas, vómitos, fiebre y escalofríos indica infección renal. La infección urinaria es una causa frecuente de sepsis, especialmente en ancianos y personas ingresadas en centros sanitarios.

Defectos del túbulo renal (Véase cap. 145)

Por lo general hereditarios, comprenden defectos anatómicos (poiquistosis renal, enfermedad quística medular, riñón en esponja medular) detectados al evaluar un caso de hematuria, dolor en la fosa renal, infección o insuficiencia renal de causa desconocida, así como trastornos del transporte tubular que causan glucosuria, aminoaciduria, cálculos o raquitismo. El síndrome de Fanconi es un defecto tubular generalizado que puede ser hereditario o adquirido, debido a fármacos, metales pesados, mieloma múltiple, amiloidosis o trasplante renal. Otras causas son la diabetes insípida nefrogénica (poliuria, polidipsia, hipernatremia, deshidratación hipernatrémica) y la acidosis tubular renal.

Hipertensión (Véase cap. 122)

Hasta el 20 % de la población adulta de Estados Unidos tiene una tensión arterial $>140/90$ mmHg que, cuando no se controla adecuadamente, es una causa importante de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca y puede contribuir a la insuficiencia renal. La hipertensión suele ser asintomática hasta que aparecen síntomas cardíacos, renales o neurológicos. La mayoría de los casos son idiopáticos y aparecen entre los 25 y los 45 años.

Nefrolitiasis (Véase cap. 148)

Produce dolor cólico, infección urinaria, hematuria, disuria o piuria inexplicable. En la radiografía convencional se pueden encontrar cálculos, en su mayor parte radiopacos, de calcio junto con una elevada excreción urinaria de calcio u oxalato, disminución de la eliminación de citrato en orina, o combinaciones de ellos. Los cálculos coraliformes o en asta de ciervo son grandes cálculos ramificados, radiopacos, situados en el interior de la pelvis renal, debidos a infecciones recurrentes. Los cálculos de ácido úrico son radiotransparentes. El análisis de orina puede revelar hematuria, piuria o cristales patológicos.

Obstrucción de vías urinarias (Véase cap. 149)

Cursa con síntomas variables, dependiendo de que la obstrucción sea aguda o crónica, unilateral o bilateral, completa o parcial, así como de la etiología subyacente. Es una causa reversible importante de insuficiencia renal no explicada. La obstrucción de localización superior puede ser silente, o producir dolor en la fosa renal, hematuria e infección renal. En la obstrucción baja puede haber síntomas vesicales. Las consecuencias funcionales son: poliuria, auria, nicturia, acidosis, hiperpotasemia e hipertensión. En la exploración física se puede encontrar una masa suprapública o en la fosa renal.

Para más detalles, véase Sección 11: Trastornos del riñón y de las vías urinarias, en Harrison PMI 16.^a, y Coe, FL y Brenner, BM: Estudio del paciente con enfermedad renal y de las vías urinarias, en Harrison PMI 14.^a.

140

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Definición

La insuficiencia renal aguda (ARF) se define como un incremento mensurable de la concentración sérica de creatinina (Cr) (en general, un aumento relativo del 50 % o un aumento absoluto de 44 a 88 $\mu\text{mol/L}$ (0.5 a 1.0 mg/dL), y se da aproximadamente en el 5-7 % de los pacientes hospitalizados. Se asocia a un incremento considerable de la morbilidad hospitalaria. En determinadas circunstancias clínicas (p. ej., antes de administrar contraste radiológico o de cirugía mayor) se puede anticipar la ARF, y no existen tratamientos farmacológicos específicos que hayan demostrado su eficacia en la prevención o corrección de este trastorno. En la mayor parte de las situaciones clínicas parece importante mantener una perfusión renal y un volumen intravascular óptimos.

Diagnóstico diferencial

Resulta de gran utilidad clínica dividirla en tres grupos amplios (insuficiencia renal prerenal, intrínseca y posrenal) (cuadro 140-1). La insuficiencia renal prerenal es la más frecuente en pacientes ingresados en hospitales. Puede ser consecuencia de una verdadera disminución de volumen (p. ej., diarrea, vómitos, hemorragia digestiva u otras hemorragias) o de una reducción del «volumen circulante eficaz», es decir, de una reducción de la perfusión real en un contexto de un volumen sanguíneo adecuado o excesivo. Se puede observar una disminución de la perfusión renal en la insuficiencia cardíaca congestiva (por reducción del gasto cardíaco y/o por tratamiento vasodilatador potente), en la cirrosis hepática (siendo el mecanismo más probable el cortocircuito arteriovenoso), el síndrome nefrótico y otras situaciones de hipoproteinemia grave (proteínas séricas totales 54 g/L [$<5 \text{ g/dL}$]), y en la enfermedad vascular renal (por estenosis fija en la arteria renal principal o en grandes ramas). Varios fármacos pueden disminuir la perfusión renal, siendo los más notables los antiinflamatorios no esteroideos. Los inhibidores de la ACE y los antagonistas del receptor de la angiotensina II pueden disminuir el filtrado glomerular, pero no tienden a reducir la perfusión renal.

Las causas intrínsecas de insuficiencia renal dependen del contexto clínico. En los enfermos hospitalizados, y especialmente en servicios de cirugía o unidades de cuidados intensivos, el diagnóstico más frecuente es la necrosis tubular aguda. La causa puede ser también la nefritis intersticial alérgica, habitualmente por antibióticos (p. ej., penicilinas, cefalosporinas, sulfamidas, quinolonas y rifampicina). Estos trastornos son relativamente infrecuentes en el medio extrahospitalario. En este caso predominan las enfermedades renales intrínsecas como la glomerulonefritis o pielonefritis.

La insuficiencia renal posrenal se debe a obstrucción de las vías urinarias, más frecuente en pacientes ambulatorios que en los ingresados. Se da más a menudo en varones, y en la mayoría de los casos se debe a bloqueo ureteral o ural. En ocasiones, la obstrucción es más proximal y su causa son cálculos o papillas renales esfaceladas.

Características y diagnóstico

Todos los pacientes con ARF presentan cierto grado de hiperazotemia (aumento de Cr y de BUN). Otras manifestaciones clínicas dependen de la etiología de la enfermedad renal. Los pacientes con hiperazotemia prerenal por disminución de volumen suelen presentar hipotensión ortostática, taquicardia, disminución de la presión venosa yugular y sequedad de mucosas. Los pacientes con hiperazotemia prerenal e insuficiencia cardíaca pueden mostrar distensión venosa yugular, ga-

Cuadro 140-1**Causas frecuentes de insuficiencia renal aguda****INSUFICIENCIA PRERRENAL**

Disminución de volumen

Hemorragia

Pérdida de líquido por el aparato digestivo (p. ej., vómitos, diarrea)

Exceso de diuréticos

Sobrecarga de volumen con disminución de la perfusión renal

Insuficiencia cardíaca congestiva

Bajo gasto con disfunción sistólica

«Alto gasto» (p. ej., anemia, tirotoxicosis)

Cirrosis hepática

Hipoproteinemia grave

Enfermedad vasculorrenal

Fármacos

Antiinflamatorios no esteroideos, ciclosporina, anfotericina B

Otras

Hipercalcemia, «tercer espacio» (p. ej., pancreatitis, respuesta a inflamatoria sistémica), síndrome hepatorenal

INTRÍNSECA

Necrosis tubular aguda

Hipotensión o shock, hiperazolemia prerrenal prolongada, síndrome de sepsis en el postoperatorio, rabdomiolisis, hemólisis, fármacos

Contrastes radiológicos, aminoglucósidos, cisplatino

Otras enfermedades tubulointersticiales

Nefritis intersticial alérgica

Pielonefritis (bilateral, unilateral en riñón funcional único)

Intoxicación por metales pesados

Enfermedad ateroembólica

Glomerulonefritis

«Rápidamente progresiva»

Granulomatosis de Wegener

Enfermedad por anticuerpos anti-GBM (síndrome de Goodpasture)

PAN y otras glomerulonefritis pauciinmunitarias

Mediada por inmunocomplejos

Endocarditis bacteriana subaguda, SLE, crioglobulinemia (con o sin infección por virus de la hepatitis C), GN postinfecciosa

Otras

Neuropatía por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein), preeclampsia

INSUFICIENCIA POSRENAL (OBSTRUCCIÓN DE VÍAS URINARIAS)

Obstrucción del cuello vesical, cálculos en la vejiga

Hipertrofia prostática

Obstrucción ureteral por compresión

Tumor maligno abdominal o pélvico, fibrosis retroperitoneal

Nefrolitiasis

Necrosis papilar con obstrucción

Nota: GBM, membrana basal glomerular; GN, glomerulonefritis; PAN, poliarteritis nudosa; SLE, lupus eritematoso sistémico.

lope por S_3 y edema periférico y pulmonar. Por lo tanto, la exploración física es crucial como parte del estudio del paciente con ARF prerrenal. En general, el cociente BUN/Cr tiende a estar elevado ($>20:1$), y más en el caso de disminución de volumen e insuficiencia cardíaca que en la cirrosis. El nivel de ácido úrico puede estar desproporcionadamente alto en los estados prerrenales nocirróticos (por un aumento de la absorción tubular proximal global). La bioquímica en orina tiende a presentar un Na urinario bajo (10 a 20 mmol/L, <10 en el síndrome hepatorenal) y una fracción excretada de Na (FE_{Na}) $<1\%$ (cuadro 140-2). El análisis de orina muestra, en los casos típicos, cilindros hialinos y algunos cilindros granulosos, sin células ni cilindros celulares. La ecografía renal suele ser normal.

Los pacientes con *enfermedad intrínseca del riñón* acuden con diversos síntomas. La glomerulonefritis (GN) se acompaña a menudo de hipertensión y edema ligero o moderado (asociado a retención de Na y proteinuria, y a veces a hematuria). La bioquímica de orina puede ser indistinguible de la de los pacientes con fracaso renal prerrenal; de hecho, algunos pacientes tienen hipoperfusión renal (por inflamación e isquemia de los glomérulos), con la consiguiente hiperreninemia que provoca hipertensión. En estos casos, es de la máxima utilidad el sedimento urinario. Los cilindros hemáticos, leucocitarios y celulares son característicos de la GN; es muy raro ver cilindros hemáticos en otros procesos (es decir, gran especificidad). En el contexto de una nefritis inflamatoria (GN o

Cuadro 140-2

Índices diagnósticos urinarios en la distinción entre hiperozemia prerrenal e hiperozemia renal intrínseca

Índice diagnóstico	Datos típicos	
	Hiperozemia prerrenal	Hiperozemia renal intrínseca
Fracción excretada de sodio (%)*	<1	>1
$\frac{U_{Na} \times P_{Cr}}{P_{Na} \times U_{Cr}} \times 100$		
Concentración de sodio en orina (mmol/L)	<10	>20
Proporción de creatinina en orina y plasma	>40	>20
Proporción de nitrógeno ureico en orina y plasma	>8	<3
Densidad urinaria	>1.018	<1.015
Osmolalidad urinaria (mmol/kg de H ₂ O)	>500	<300
Cociente BUN/creatinina en plasma	>20	$<10-15$
Índice de insuficiencia renal	<1	>1
$\frac{U_{Na}}{U_{Cr}/P_{Cr}}$		
Sedimento urinario	Cilindros hialinos	Cilindros granulosos marrón turbios

* Índices más sensibles.

Nota: BUN, nitrógeno ureico en sangre; P_{Cr} , concentración plasmática de creatinina; P_{Na} , concentración plasmática de sodio; U_{Cr} , concentración urinaria de creatinina; U_{Na} , concentración urinaria de sodio.

nefritis intersticial, véase más adelante) puede haber un aumento de la ecogenicidad renal en la ecografía. A diferencia de lo que sucede en las GN, es menos probable que los pacientes con afección intersticial presenten hipertensión o proteinuria. El análisis de orina puede mostrar hematuria y piuria el hallazgo clásico de la nefritis intersticial alérgica es el predominio de eosinófilos en orina ($>10\%$) en la tinción de Wright o Hansel. También pueden verse cilindros leucocitarios, en especial en las pielonefritis.

Los pacientes con ARF posrenal por obstrucción de las vías urinarias suelen estar menos enfermos que los que sufren fracaso renal prerenal intrínseco del riñón, y su presentación puede retrasarse hasta tener una hiperazotemia avanzada [$\text{BUN} > 54 \mu\text{mol/L}$ (150 mg/dL), $\text{Cr} > 1060-1325 \mu\text{mol/L}$ (12-15 mg/dL)]. El trastorno asociado de la capacidad de concentrar la orina a menudo «protege» al paciente de las complicaciones de la sobrecarga de volumen. Estípico que los iones en orina muestren una $\text{FE}_{\text{Na}} > 1\%$, y el examen del sedimento urinario suele ser anodino. La prueba diagnóstica esencial es la ecografía. Más del 90 % de los pacientes con ARF posrenal presenta obstrucción de las vías urinarias en la ecografía (p. ej., dilatación de uréter o de los cálices); los falsos negativos se deben a obstrucción sobreaguda o a encajonamiento del uréter, el riñón o ambos por un tumor, con lo que se produce una obstrucción funcional de la salida de orina sin dilatación estructural.

Rx TRATAMIENTO

Se debe centrar en administrar tratamiento de sostén específico de la etiología. Por ejemplo, en los pacientes con insuficiencia prerenal por pérdida digestiva de líquidos se produce una corrección relativamente rápida de su ARF tras administrar líquidos por vía IV para expandir el volumen. Este mismo tratamiento en el caso de los pacientes en fracaso prerenal por CHF sería contraproducente; en esta situación, el tratamiento del proceso de base con vasodilatadores, inotropos o ambos tendría una probabilidad mayor de resultar útil.

Existen relativamente pocas causas de ARF intrínsecas del riñón para las cuales se disponga de un tratamiento seguro y eficaz. La ARF asociada a vasculitis puede responder a los glucocorticoides en dosis altas y a citotóxicos (p. ej., ciclofosfamida); la plasmaféresis y el recambio de plasma pueden resultar útiles en otros procesos concretos [p. ej., síndrome de Goodpasture y síndrome hemolítico urémico/púrpura trombocitopénica trombótica (HUS/TTP), respectivamente]. En la ARF asociada a pielonefritis o endocarditis puede bastar el tratamiento antibiótico. Los datos respecto a la utilidad de los glucocorticoides en la nefritis intersticial alérgica son contradictorios. Muchos médicos defienden su empleo cuando existen indicios clínicos de progresión de la insuficiencia renal a pesar de haber suspendido el fármaco causante, o cuando existen en la biopsia datos de enfermedad grave, potencialmente reversible.

El tratamiento de la obstrucción urinaria implica a menudo consultar con un urólogo. Puede ser necesaria una intervención tan sencilla como colocar una sonda de Foley, o técnicas tan complicadas como implantar varias endoprótesis ureterales o sondas de nefrostomía.

Diálisis en la ARF y recuperación de la función renal La mayoría de los casos de ARF adquirida fuera o dentro del hospital se resuelven con tratamiento conservador, tiempo y paciencia. Si una ARF no prerenal continúa progresando, debe valorarse la diálisis. Las indicaciones tradicionales de la diálisis (sobrecarga de volumen resistente a tratamiento diurético; hipertotasemias; encefalopatía sin otra explicación; pericarditis, pleuritis u otras serositis inflamatorias; y acidosis metabólica grave, que afecta a la función respiratoria o circulatoria) pueden comprometer gravemente la recuperación de la enfermedad extrarenal aguda. Así, la diálisis se debe aplicar generalmente con antelación a estas complicaciones. También pueden considerarse indica-

ciones de diálisis la imposibilidad de administrar los líquidos necesarios para la infusión de antibióticos, inotropos y otros fármacos y la imposibilidad de la nutrición.

En la ARF, las opciones de diálisis son: 1) hemodiálisis intermitente, 2) diálisis peritoneal, y 3) tratamiento sustitutivo renal continuo (hemodiafiltración arteriovenosa o venovenosa continua). La mayoría de los pacientes se tratan con la primera opción. No se ha determinado si la hemodiálisis tres veces a la semana es suficiente, o bien son necesarios más tratamientos. Son pocos los centros en los que se trata la ARF únicamente mediante diálisis peritoneal (sus riesgos son la infección asociada al catéter intraperitoneal y el compromiso respiratorio por la distensión abdominal). En muchos centros sólo se prescribe hemodiafiltración a los pacientes que no toleran la hemodiálisis intermitente, habitualmente por hipotensión; otros centros lo emplean como tratamiento de elección en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. En los centros en los que no haya mucha experiencia con hemodiafiltración se pueden aplicar técnicas de hemodiálisis híbridas como la diálisis lenta de eficiencia baja.

Para más detalles, véase Brady HR, Brenner BM: Insuficiencia renal aguda, cap. 260, en Harrison PMI 16.^a

141

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (CKD) Y UREMIA

Epidemiología

La prevalencia de CKD, que se define como un deterioro prolongado e irreversible de la función renal, se supone muy superior al número de pacientes con nefropatía terminal (ESRD), $\geq 300\ 000$ en Estados Unidos en la actualidad. Existe un espectro de la enfermedad en función de la disminución de la función renal; los problemas clínicos y terapéuticos son muy diferentes si la reducción de la GFR es moderada (p. ej., 30 a 59 mL/min/1.73 m²), grave (15 a 29 mL/min/1.73 m²) o próxima a la «fase terminal» (<15 mL/min/1.73 m²). Habitualmente suele ser necesaria la diálisis para controlar los síntomas cuando la GFR <10 mL/min/1.73 m². En el cuadro 141-1 se esbozan causas frecuentes de CKD.

Diagnóstico diferencial

El primer paso del diagnóstico diferencial de la CKD es determinar el grado de cronicidad, es decir, demostrar que no existe un componente agudo importante. La forma más habitual de estudiar la cronicidad es la historia clínica (si se dispone de ella) y la ecografía renal, que se emplea para medir el tamaño renal. En general, los riñones disminuidos de tamaño ($<10-11.5$ cm, dependiendo del tamaño del cuerpo) tienen una probabilidad mayor de estar afectados por una enfermedad crónica. Aunque es relativamente específica (es decir, existen pocos falsos positivos), su sensibilidad como marcador de CKD es moderada, ya que existen varios procesos relativamente frecuentes en los que puede haber enfermedad renal crónica sin que disminuya el tamaño renal. La nefropatía diabética, la nefropatía asociada a VIH y las enfermedades infiltrantes como el mieloma múltiple pueden acompañarse de riñones relativamente grandes apesar de la cronicidad. La biopsia renal es un método más fiable para demostrar la cronicidad;

Cuadro 141-1**Causas frecuentes de insuficiencia renal crónica**

- Nefropatía diabética
- Nefroesclerosis hipertensiva*
- Glomerulonefritis
- Enfermedad vascularrenal (nefropatía isquémica)
- Riñones poliquísticos
- Nefropatía por reflujo y otras enfermedades renales congénitas
- Nefritis intersticial, incluida la nefropatía por analgésicos
- Nefropatía asociada a VIH
- Fracaso del alotrasplante («rechazo crónico»)

* A menudo, un diagnóstico de exclusión: muy pocos pacientes son sometidos a biopsia renal; puede haber una enfermedad renal oculta con hipertensión.

si existe un predominio de la glomeruloesclerosis o la fibrosis intersticial constituye un argumento convincente de que se trata de un trastorno crónico. La hiperfosfatemia y otras alteraciones metabólicas no son indicadores fiables para diferenciar la enfermedad aguda de la crónica.

Una vez confirmado el carácter crónico del proceso, se pueden emplear indicios procedentes de la exploración física, los análisis y el sedimento urinario para determinar la etiología. Una anamnesis detallada identificará la comorbilidad importante, como por ejemplo la diabetes, la seropositividad frente a VIH o la enfermedad vascular periférica. La historia familiar tiene una importancia capital en el estudio de la poliquistosis renal autosómica dominante o la nefritis hereditaria (síndrome de Alport). La historia laboral puede descubrir la exposición a toxinas ambientales, y se investigará también el empleo de fármacos, incluidos los que se dispensan sin receta, como los analgésicos o las hierbas chinas.

La exploración física puede demostrar la presencia de masas abdominales (como los riñones poliquísticos), pulsos débiles (enfermedad vascular periférica aterosclerótica) o un soplo abdominal (enfermedad vascularrenal). La anamnesis y la exploración pueden ofrecer también datos importantes respecto a la gravedad del proceso. En la insuficiencia renal avanzada con hiperparatiroidismo secundario pueden observarse acortamiento de los dedos (por reabsorción de las falanges distales) y nódulos subcutáneos. La presencia de excoriaciones (prurito urémico), palidez (anemia), amiotrofia y fetor urémico son indicios de insuficiencia renal crónica avanzada, al igual que la pericarditis, pleuritis y asterixsis, complicaciones que preocupan especialmente y que suelen llevara iniciar la diálisis.

DATOS DE LABORATORIO Los análisis de suero y orina suministran información adicional útil para determinar la etiología y gravedad de la CKD. La proteinuria intensa (>3.5 g/día), la hipoalbuminemia, la hipercolesterolemia y el edema sugieren la existencia de síndrome nefrótico (véase cap. 144), lo que apunta, como principales causas, hacia una nefropatía diabética, nefropatía membranosa, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis de cambios mínimos, amiloidosis y nefropatía asociada a VIH. La proteinuria puede disminuir ligeramente con el descenso de la GFR, pero rara vez se normaliza. La hipertotasemia y la acidosis metabólica pueden complicar todas las formas de CKD, pero terminan por ser más llamativas en pacientes con nefropatías intersticiales.

Síndrome urémico

Siguen sin determinarse la toxina o toxinas responsables del síndrome urémico. La creatinina sérica (Cr) es la determinación analítica sustitutiva que se emplea más a menudo para medir la función renal. El aclaramiento de creatinina (Cl_{Cr})

se calcula como el cociente entre la concentración en orina y la concentración sérica multiplicado por el flujo de orina; es una aproximación a la GFR y constituye una medida mejor de la función renal que la Cr sérica aislada. Los síntomas de uremia tienden a aparecer con Cr sérica $>530-570\mu\text{mol/L}$ ($>6-8 \text{ mg/dL}$) o $\text{Cr}_{\text{Cl}} < 10 \text{ mL/min}$, si bien los valores varían mucho.

Los síntomas son anorexia, pérdida de peso, disnea, cansancio, prurito, alteraciones del sueño y del gusto, y confusión u otras formas de encefalopatía. Son hallazgos esenciales de la exploración la hipertensión, la distensión venosa yugular, los roncos pleurales o pericárdicos, la amiotrofia, la asterixis, las excoriaciones y la equimosis. Entre las alteraciones analíticas pueden figurar la hipertoniasemia, hiperfosfatemia, acidosis metabólica, hipocalcemia, hiperuricemia, anemia e hipoalbuminemia. La mayoría de estas alteraciones se resuelven con la diálisis o el trasplante renal (caps. 142, 143).



TRATAMIENTO

En las formas de CKD aparece hipertensión como complicación y está justificado tratarla de forma energética para disminuir el riesgo de accidente vascular cerebral y en lo posible frenar la progresión de la nefropatía (véase más adelante). En muchos casos la sobrecarga de volumen contribuye a la hipertensión, y a menudo son necesarios diuréticos potentes. La anemia puede corregirse con el empleo de eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO); en la mayoría de los pacientes se normalizan las concentraciones de Hb con 2000-6000 unidades por vía subcutánea una o dos veces por semana.

La hiperfosfatemia se puede controlar con una restricción juiciosa del fosfato dietético y empleando quelantes del fosfato posprandiales, normalmente sales de calcio (carbonato o acetato cálcico) o agentes no absorbible (p. ej., sevelamer). La hipertoniasemia debe controlarse con la restricción de potasio en la dieta. En casos resistentes se puede emplear sulfonato depoliestireno sódico (Kayexalate), aunque se debe considerar la diálisis si se obtienen determinaciones repetidas de potasio $>6 \text{ mmol/L}$. Si estas situaciones no se controlan con tratamiento conservador, se debe instaurar la diálisis (cap. 142). También es aconsejable iniciar la diálisis si existen anorexia intensa, pérdida de peso o hipoalbuminemia, puesto que se ha demostrado de forma concluyente que los resultados de la diálisis en pacientes malnutridos son especialmente insatisfactorios.

Lentificación de la progresión de la enfermedad renal Se ha estudiado, mediante estudios prospectivos, el papel del control de la tensión arterial y de la restricción de proteínas en la dieta en el freno de la progresión de la insuficiencia renal crónica. El control de la hipertensión aporta ciertos beneficios, aunque los inhibidores de la ACE y los bloqueadores del receptor de la angiotensina (ARB) parecen tener ventajas singulares en este sentido, probablemente por sus efectos sobre la hemodinámica intrarrenal. Los efectos de los inhibidores de la ACE y de los ARB son más acusados en pacientes con proteinuria importante ($>1 \text{ g/día}$). A menudo se requieren diuréticos y otros agentes antihipertensivos, además de los inhibidores de la ACE y los ARB, para optimizar el control de la hipertensión y reducir la progresión de la enfermedad. La restricción proteica en la dieta puede ofrecer un beneficio adicional, en especial en estos mismos subgrupos.

142**DIÁLISIS****Panorámica**

La iniciación de la diálisis depende de una combinación de los síntomas del paciente, la comorbilidad y parámetros analíticos. A menos que se disponga de un donante vivo, el trasplante se demora por necesidad, debido a la escasez de órganos donados de cadáveres (en la mayoría de los centros de trasplante, la mediana del plazo de espera es de 3 a 6 años). Entre las opciones de diálisis figuran la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. En torno al 75 % de los pacientes de Estados Unidos comienza con la hemodiálisis.

Las *indicaciones absolutas* de diálisis comprenden sobrecarga grave de volumen resistente a los diuréticos; hipertotasemia o acidosis graves, o ambas; encefalopatía no explicada; y pericarditis u otra serositis. Otras *indicaciones* de diálisis son la uremia sintomática (cap. 141) (p. ej., cansancio rebelde, anorexia, náuseas, vómitos, prurito, dificultad para mantener la atención y concentración) y la malnutrición proteico-energética/retraso del desarrollo sin otras causas manifiestas. No existe un valor absoluto de creatinina sérica, BU N, aclaramiento de creatinina o de urea, ni tasa de filtración glomerular (GFR) que se emplee como valor discriminatorio absoluto para determinar la necesidad de diálisis, si bien la mayoría de las personas sufren síntomas o están a punto de hacerlo cuando la GFR es inferior a 10 mL/min aproximadamente.

Hemodiálisis

Requiere un acceso directo a la circulación, sea con una fistula arteriovenosa nativa, el método preferido, que se suele realizar en la muñeca (fistula de «Brescia-Cimino»); con un injerto arteriovenoso, que suele estar hecho de politetrafluoroetileno; con un catéter intravenoso de grueso calibre; o con un dispositivo subcutáneo unido a catéteres intravasculares. La sangre se bombea a través de las fibras huecas de un riñón artificial (el «dializador») y es bañada en una solución de composición química favorable (isotónica, desprovista de urea y de otros compuestos nitrogenados, y en general con bajo contenido de potasio). La mayoría de los pacientes son sometidos a tres sesiones de diálisis por semana, en general durante 3-4 horas. La eficiencia de la diálisis depende en gran medida de su duración, del caudal sanguíneo, del caudal del dializado y del área de la superficie del dializador.

Las complicaciones de la hemodiálisis se esbozan en el cuadro 142-1. Muchas de ellas están relacionadas con el propio proceso de la hemodiálisis como tratamiento intenso e intermitente. A diferencia del riñón natural o de la diálisis peritoneal, las dos principales funciones de la diálisis (eliminación de solutos y de líquido, o «ultrafiltración») se realizan en períodos relativamente cortos. El flujo rápido de líquido puede causar hipotensión, incluso sin que el paciente alcance el «peso seco». La hipotensión de la hemodiálisis es frecuente en diabéticos en los que la neuropatía impide las respuestas compensadoras (vasoconstricción y taquicardia) a la disminución de volumen intravascular. Ocionalmente se produce confusión u otros síntomas del SNC. El término «síndrome de desequilibrio de la diálisis» alude a la cefalea, la confusión y, rara vez, convulsiones que se producen en relación con la eliminación rápida de solutos en la fase inicial de diálisis, antes de que se produzca una adaptación al procedimiento.

Diálisis peritoneal

No requiere un acceso directo a la circulación; en lugar de ello, exige la colocación de un catéter peritoneal que permite la infusión de solución de diálisis al interior de la cavidad abdominal, lo que hace posible la transferencia de solutos

Cuadro 142-1**Complicaciones de la hemodiálisis**

- Hipotensión
- Vasculopatía acelerada
- Pérdida rápida de la función renal residual
- Trombosis de la vía
- Sepsis de la vía o del catéter
- Amiloidosis relacionada con la diálisis
- Desnutrición calórico-proteica
- Hemorragia
- Disnea/hipoxemia*
- Leucopenia*

* Sobre todo cuando se usa por primera vez el dializador celulósico modificado convencional.

Cuadro 142-2**Complicaciones de la diálisis peritoneal**

- Peritonitis
- Hiperglucemias
- Hipertrigliceridemia
- Obesidad
- Hipoproteinemia
- Amiloidosis relacionada con la diálisis
- Depuración insuficiente debido a enfermedad vascular u otros factores
- Uremia secundaria a pérdida de la función renal residual

(urea, potasio, otras moléculas urémicas) a través de la membrana peritoneal, que sirve como «riñón artificial». Esta solución es similar a la que se emplea en la hemodiálisis, excepto en que debe ser estéril y que emplea lactato en lugar de bicarbonato, para proporcionar equivalentes de base. La diálisis peritoneal es mucho menos eficiente en la depuración de la sangre que la hemodiálisis, y por lo tanto requiere una duración mucho más prolongada. En general, los pacientes disponen de la opción de realizar sus propios «intercambios» (2-3 L de dializado, 4-5 veces durante la vigilia) o emplear un dispositivo automático por la noche. En relación con la hemodiálisis, las principales ventajas de la diálisis peritoneal son: 1) independencia y flexibilidad, y 2) un perfil hemodinámico más suave.

En el cuadro 142-2 se resumen las complicaciones. La más importante es la peritonitis. Además de los efectos negativos de la respuesta inflamatoria sistémica, durante el episodio de peritonitis se incrementa varias veces la pérdida de proteínas. Si es grave o prolongado, un episodio de peritonitis puede llevar a retirar el catéter peritoneal o incluso a interrumpir esta modalidad de tratamiento (cambiar por hemodiálisis). Predominan los microorganismos grampositivos (especialmente *Staphylococcus aureus* y otras especies de estafilococo); las infecciones por *Pseudomonas* y hongos (habitualmente por *Candida*) tienden a ser más resistentes al tratamiento médico. La administración de antibióticos puede ser intravenosa o intraperitoneal cuando se precisa tratamiento intensivo.

Para más detalles, véase Singh AK, Brenner BM: Diálisis en el tratamiento de la insuficiencia renal, cap. 262, en Harrison PMI 16.^a

143**TRASPLANTE RENAL**

Con la introducción de tratamientos inmunosupresores más potentes y mejor tolerados, y las mejoras continuas en la supervivencia a corto plazo del injerto, el trasplante renal sigue siendo el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal terminal. Los mejores resultados se logran con trasplante de donante emparentado vivo, en parte por la compatibilidad óptima y porque se puede evitar el tiempo de espera. Muchos centros realizan actualmente trasplantes de donante vivo no emparentado (p. ej., del cónyuge). En estos casos la supervivencia del injerto ha sido superior a la obtenida con trasplantes de cadáveres, aunque menos favorable que con los trasplantes de donante vivo emparentado. En el cuadro 143-1 se esbozan los factores que influyen en la supervivencia del injerto. En el cuadro 143-2 se resumen las contraindicaciones del trasplante renal.

Rechazo

El rechazo inmunológico es la principal amenaza que se cierra sobre el éxito a corto plazo del trasplante renal. El rechazo puede ser: 1) fulminante (disfunción inmediata del injerto por sensibilización previa), o 2) agudo (variación repentina de la función renal que se produce en semanas o meses). El rechazo se caracteriza por elevación de la Cr sérica, hipertensión, fiebre, disminución de la diuresis y ocasionalmente dolor con la palpación en el injerto. La biopsia percutánea del trasplante confirma el diagnóstico. El tratamiento suele consistir en «pulsos» de metilprednisolona (500-1000 mg/día durante 3 días). En casos resistentes o especialmente graves, puede administrarse un anticuerpo monoclonal contra los linfocitos T humanos durante 7 a 10 días.

Inmunosupresión

El tratamiento inmunosupresor de mantenimiento suele consistir en dos o tres fármacos, cada uno de los cuales se dirige a una fase diferente de la respuesta inmunitaria. Los inhibidores de la calcineurina ciclosporina y tacrolimus son la clave del tratamiento inmunosupresor. Los inhibidores de la calcineurina son los más potentes de los fármacos disponibles por vía oral y su empleo sistemático ha mejorado notablemente la supervivencia a corto plazo del injerto. Entre los efectos secundarios de la ciclosporina figuran hipertensión, hipertotasemia, temblor de reposo, hirsutismo, hipertrofia de las encías, hiperlipidemia, hiperuricemia y pérdida lenta y progresiva de la función renal con unos patrones histopatológicos

Cuadro 143-1**Algunos factores que influyen en la supervivencia del injerto en el trasplante renal**

Incompatibilidad de HLA	↓
Presensibilización (anticuerpos preformados)	↓
Transfusiones previas al trasplante	↑
Edades extremas del donante	↓
Donante de sexo femenino	↓
Donante de raza afroamericana (en comparación con la caucásica)	↓
Mayor edad del receptor	↑
Raza afroamericana del receptor (comparada con la caucásica)	↓
Tiempo de isquemia en frío prolongado	↓
Gran tamaño corporal del receptor	↓

Cuadro 143-2**Contraindicaciones del trasplante renal****CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS**

- Glomerulonefritis activa
- Infección bacteriana o de otro tipo, activa
- Tumor maligno activo o reciente
- Infección por VIH
- Antígeno de superficie de la hepatitis B circulante
- Comorbilidad grave (p. ej., enfermedad vascular aterosclerótica avanzada)

CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

- Edad superior a 70 años
- Enfermedad psiquiátrica grave
- Comorbilidad de gravedad moderada
- Infección por hepatitis C con hepatitis crónica o cirrosis
- Incumplimiento terapéutico de la diálisis u otros tratamientos médicos
- Enfermedades renales primarias
 - Esclerosis focal primaria con antecedentes de recidiva en un trasplante
 - Mieloma múltiple
 - Amiloidosis
 - Oxalosis

cos característicos (que se observan también en receptores de trasplantes cardíacos y hepáticos expuestos al fármaco). Aunque el perfil de efectos adversos del tacrolimús es similar al de la ciclosporina, se acompaña de un riesgo mayor de hiperglucemia, un riesgo menor de hipertensión y cuadros ocasionales de alopecia más que de hirsutismo.

La prednisona se emplea a menudo junto con la ciclosporina, por lo menos durante los primeros años tras el éxito del trasplante. Los efectos secundarios de la prednisona comprenden hipertensión, intolerancia a la glucosa, rasgos cushingoides, osteoporosis, hiperlipidemia, acné, depresión y otras alteraciones del estado de ánimo.

Micofenolato mofetilo es más efectivo que la azatioprina en el tratamiento de combinación con inhibidores de la calcineurina y con prednisona. Los efectos adversos principales de micofenolato mofetilo son las alteraciones gastrointestinales (la diarrea es el más frecuente); la leucopenia (trombocitopenia con menor frecuencia) se observa en una proporción menor de pacientes.

Sirolimús es un nuevo agente inmunosupresor que se usa a menudo en combinación con otros fármacos, especialmente cuando se reducen o interrumpen los inhibidores de la calcineurina. Sus efectos adversos son hiperlipemia y úlceras orales.

Otras complicaciones

La infección y la neoplasia son complicaciones importantes del trasplante renal. La primera es frecuente en pacientes profundamente inmunodeprimidos (p. ej., en receptores de trasplantes de cadáver con múltiples episodios de rechazo que requieren esteroides u otros tratamientos). El microorganismo causante depende en parte de las características del donante y del receptor y de la fase del post-trasplante. En el primer mes predominan las bacterias. Pasado este período, existe un riesgo significativo de infección por CMV, en especial en receptores sin exposición previa cuyo donante era CMV-positivo. El empleo profiláctico de ganciclovir o valaciclovir puede disminuir el riesgo de la enfermedad. Más tarde, existe un riesgo considerable de infecciones por hongos y a nálogas, en particular en pacientes a los que no es posible reducir progresivamente la dosis de

prednisona a <20-30 mg por día. La administración diaria de dosis bajas de trimetoprim-sulfametoxazol consigue disminuir el riesgo de infección por *Pneumocystis carinii*.

La complicación neoplásica más importante asociada al trasplante renal es la enfermedad linfoproliferativa asociada al virus de Epstein-Barr, especialmente en pacientes que reciben tratamiento con anticuerpos policlonales (globulina antilinfocito, empleada en algunos centros para inducir la inmunosupresión) o monoclonales. También son más frecuentes en esta población el linfoma no hodgkiniano y el carcinoma epidermoide cutáneo.

Para más detalles, véase Carpenter CB, Milford EL, Sayegh MH: Trasplante en el tratamiento de la insuficiencia renal, cap. 263, en Harrison PMI 16.^a

144

ENFERMEDADES GLOMERULARES

GLOMERULONEFRITIS AGUDA (GN)

Se caracteriza por la aparición, en unos días, de hiperozemia, hipertensión, edema, hematuria, proteinuria y, a veces, oliguria. La retención de sal y agua se debe a la reducción del filtrado glomerular y puede originar congestión circulatoria. La presencia de cilindros hemáticos en la orina confirma el diagnóstico. La proteinuria suele ser <3 g/d. La mayor parte de las formas de GN está mediada por mecanismos inmunitarios humorales. La evolución clínica depende de la lesión subyacente (cuadro 144-1).

GN AGUDA POSTESTREPTOCÓCICA Es el prototipo y la causa más frecuente en la infancia. La nefritis se desarrolla 1 a 3 semanas después de una infección faríngea o cutánea por cepas «nefrítogenas» de estreptococos beta-hemolíticos del grupo A. El diagnóstico depende de un cultivo faríngeo o cutáneo positivo, títulos ascendentes de anticuerpos e hipocomplementemia. La biopsia renal revela una GN proliferativa difusa. El tratamiento consiste en la corrección del desequilibrio hidroelectrolítico. En la mayoría de los casos la enfermedad cura espontáneamente, aunque en los adultos el pronóstico es menos favorable y es más probable que persistan alteraciones urinarias.

GN POSTINFECCIOSA Puede seguir a otras infecciones bacterianas, virales y parasitarias. Son ejemplos la endocarditis bacteriana, sepsis, hepatitis B y neumonía neumocócica. Tiene características más leves que la GN postestreptocócica. El control de la infección primaria suele conducir a la resolución de la GN.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (SLE) La afectación renal se debe al depósito de inmunocomplejos circulantes. Las características clínicas, exista o no afectación renal, consisten en artralgias, erupción cutánea «en alas de mariposa», serositis, alopecia y afectación del SNC. Es frecuente el síndrome nefrótico con insuficiencia renal. La biopsia renal revela una GN mesangial, focal, o difusa, o nefropatía membranosa o combinaciones de ellas. La GN difusa, el

Cuadro 144-1**Causas de la glomerulonefritis aguda**

- I. Enfermedades infecciosas
 - A. Glomerulonefritis postestreptocócica^a
 - B. Glomerulonefritis postinfecciosa no estreptocócica
 - 1. Bacteriana: endocarditis infecciosa, «nefritis por cortocircuito», sepsis, neumonía neumocócica, fiebre tifoidea, sífilis secundaria, meningitis, meningoencefalitis
 - 2. Viral: hepatitis B, mononucleosis infecciosa, parotiditis, sarampión, varicela, vacuna, virus ECHO y virus coxsackie
 - 3. Parasitaria: paludismo, toxoplasmosis
- II. Enfermedades multisistémicas: SLE, vasculitis, púrpura de Henoch-Schönlein, síndrome de Goodpasture
- III. Enfermedades glomerulares primarias; glomerulonefritis mesangial proliferativa «pura»
- IV. Diversos: síndrome de Guillain-Barré, radiación del tumor de Wilms, vacuna de la difteria-tétanos-tos ferina autoadministrada, enfermedad del suero

^a Causas más frecuentes.

Fuente: Glasscock RJ, Brenner BM: Harrison PMI-13.^a

hallazgo más común, se caracteriza por un sedimento activo, proteinuria intensa e insuficiencia renal progresiva, y su pronóstico puede ser desfavorable. Los pacientes tienen ANA positivos, anti-DNA bicanalario y disminución del complemento. El tratamiento consiste en glucocorticoides y citotóxicos. Lo más frecuente es el empleo de ciclofosfamida oral o IV mensual, generalmente durante 6 meses. Azatioprina o micofenolato mofetilo se pueden administrar a largo plazo.

SÍNDROME DE GOODPASTURE Se caracteriza por hemorragia pulmonar, GN y anticuerpos circulantes antimembrana basal, habitualmente en varones jóvenes. La hemoptisis puede preceder a la nefritis. Es típica la insuficiencia renal rápidamente progresiva. El diagnóstico se confirma por la presencia de anticuerpos antimembrana basal glomerular circulantes e inmunofluorescencia lineal en la biopsia renal. También existe depósito lineal de IgG en la biopsia pulmonar. La plasmaféresis puede inducir la remisión. La hemorragia pulmonar grave se trata con glucocorticoides IV (p. ej., 1 g/día × 3 días). Puede haber enfermedad limitada exclusivamente a los riñones («enfermedad antimembrana basal glomerular»).

PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN Es una vasculitis generalizada que causa GN, púrpura, artralgias y dolor abdominal; afecta principalmente a niños. La afectación renal se manifiesta por hematuria y proteinuria. La IgA sérica está elevada en la mitad de los pacientes. La biopsia renal es útil para el pronóstico. El tratamiento es sintomático.

VASCULITIS La poliarteritis nudosa causa hipertensión arterial, neuropatía e insuficiencia renal. En la vasculitis por hipersensibilidad se dan características similares, además de púrpura palpable y asma. La granulomatosis de Wegener afecta a las vías respiratorias superiores y al riñón, y responde bien a la ciclofosfamida IV u oral.

GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

Se caracteriza por la aparición gradual de hematuria, proteinuria e insuficiencia renal, que progresa en un período de semanas o meses. En la biopsia renal se suele encontrar una GN con semilunas. En el cuadro 144-2 se resumen las cau-

Cuadro 144-2**Causas de glomerulonefritis rápidamente progresiva**

- I. Enfermedades infecciosas
 - A. Glomerulonefritis postestreptocócica^a
 - B. Endocarditis infecciosa
 - C. Sepsis visceral oculta
 - D. Infección por hepatitis B (con vasculitis y/o crioglobulinemia)
 - E. Infección por VIH (?)
- II. Enfermedades multisistémicas
 - A. Lúpus eritematoso sistémico
 - B. Púrpura de Henoch-Schönlein
 - C. Vasculitis necrosante sistémica (incluida la granulomatosis de Wegener)
 - D. Síndrome de Goodpasture
 - E. Crioglobulinemia mixta esencial (IgG/IgM)
 - F. Enfermedad maligna
 - G. Policondritis recidivante
 - H. Artritis reumatoide (con vasculitis)
- III. Fármacos
 - A. Penicilamina
 - B. Hidralazina
 - C. Alopurinol (con vasculitis)
 - D. Rifampicina
- IV. Enfermedades glomerulares idiopáticas o primarias
 - A. Glomerulonefritis con semilunas idiopática
 - 1. Tipo I: con depósitos lineales de Ig (mediada por anticuerpos anti-membrana basal glomerular)
 - 2. Tipo II: con depósitos granulares de Ig (mediada por inmunocomplejos)
 - 3. Tipo III: con pocos o ningún depósito inmunitario de Ig («parte inmunitaria»)
 - 4. Inducida por anticuerpos anticitoplasmácia de neutrófilos (forma frustada de vasculitis?)
 - B. Superpuesta a otra enfermedad glomerular primaria
 - 1. Glomerulonefritis mesangiocapilar (glomerulonefritis membranoproliferativa) (especialmente de tipo II)
 - 2. Glomerulonefritis membranosa. Enfermedad de Berger (nefropatía por IgA)

^a Causas más frecuentes.Fuente: Glasscock RJ, Brenner BM: Harrison PMI 13.^a.

sas. El pronóstico en cuanto a la preservación de la función renal es desfavorable. El 50 % de los pacientes requiere diálisis en los 6 meses siguientes al diagnóstico. Pueden ser útiles las combinaciones de glucocorticoide s en «pulsos», ciclofosfamida y plasmaféresis intensiva, aunque se dispone de pocos ensayos clínicos prospectivos.

SÍNDROME NEFRÓTICO

Se caracteriza por albuminuria ($>3.5 \text{ g/d}$) e hipoalbuminemia ($<30 \text{ g/L}$) acompañadas de edema, hiperlipidemia y lipiduria. Las complicaciones consisten en trombosis de la vena renal y otros episodios tromboembólicos, infecciones, déficit de vitamina D, malnutrición proteica y toxicidad por fármacos debida a la disminución de la unión a proteínas.

En los adultos, una minoría de casos es secundaria a diabetes mellitus, SLE, amiloidosis, fármacos, neoplasias u otros trastornos (véase cuadro 144-3). Por

Cuadro 144-3**Causas de síndrome nefrótico (NS)**

Causas sistémicas (25 %)	Enfermedad glomerular (75 %)
Diabetes mellitus, SLE, amiloidosis, nefropatía asociada a VIH	Membranosa (40 %)
Fármacos o drogas: oro, penicilamina, probenecid, heroína, captopril, antiinflamatorios no esteroideos	Enfermedad de cambios mínimos (15 %)
Infecciosas: endocarditis bacteriana, hepatitis B, infecciones del cortocircuito, sífilis, paludismo, esquistosomosis hepática	Glomeruloesclerosis focal (15 %)
Enfermedades malignas: mieloma múltiple, enfermedad de cadenas ligeras, linfoma de Hodgkin y otros linfomas, leucemia, carcinoma de mama, de aparato digestivo	GN membranoproliferativa (7 %) GN mesangioproliferativa (5 %)

Fuente: Modificado de Glasscock RJ, Brenner BM: Harrison PMI 13.^a

exclusión, los restantes son idiopáticos. Se requiere una biopsia renal para establecer el diagnóstico y determinar el tratamiento en el síndrome nefrótico idiopático.

ENFERMEDAD DE CAMBIOS MÍNIMOS Causa alrededor del 10-15 % de los casos de síndrome nefrótico idiopático en los adultos. La presión arterial es normal; la GFR glomerular es normal o está ligeramente reducida; el sedimento urinario es benigno o puede mostrar algunos hematíes. La selectividad de la proteinuria es variable en los adultos. En algunos casos hay antecedentes de infección de vías respiratorias superiores, alergias o inmunizaciones recientes. Raramente se produce una insuficiencia renal aguda. La biopsia renal solamente muestra proteinuria con glucocorticoides conlleva un buen pronóstico; las recaídas pueden requerir tratamiento con citotóxicos. Es rara la progresión a insuficiencia renal. En algunos casos resistentes a los esteroides se ha sospechado *a posteriori* una esclerosis focal.

GN MEMBRANOSA Se caracteriza por depósitos subepiteliales de IgG; causa aproximadamente el 45 % de los síndromes nefróticos en el adulto. Los pacientes comienzan con edema y proteinuria en límites nefróticos. La presión arterial, la GFR y el sedimento urinario son normales al inicio. Posteriormente aparecen hipertensión, insuficiencia renal leve y alteraciones en el sedimento urinario. Es relativamente frecuente la trombosis de la vena renal, más que en otras formas de síndrome nefrótico. Deben buscarse enfermedades subyacentes tales como SLE, hepatitis B y tumores sólidos, así como exposiciones a fármacos tales como captopril o penicilamina. Algunos pacientes progresan a nefropatía terminal; el mayor riesgo se da en los varones y en los pacientes con proteinuria muy intensa. Es frecuente la prescripción de glucocorticoides, pero rara vez resultan eficaces. Los citotóxicos pueden inducir una remisión parcial o completa en algunos pacientes. Existe menos experiencia con el tratamiento a base de ciclosporina, pero existen algunas publicaciones de resultados positivos.

GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Puede ser primaria o secundaria. La primaria suele ser más aguda, similar a la enfermedad de cambios mínimos en lo repentino del síndrome nefrótico, pero con los hallazgos adicionados de hipertensión, insuficiencia renal y hematuria. Conlleva fibrosis de porciones de algunos glomérulos (principalmente yuxtamедulares) y se encuentra en el

15 % de los pacientes con SN. Existe un exceso de frecuencia en afroamericanos. La nefropatía asociada a VIH y la nefropatía colapsante presentan características anatomopatológicas similares, pero ambas tienden a progresar más rápidamente que los casos típicos. La frecuencia de nefropatía asociada a VIH ha disminuido con el tratamiento antirretrovírico altamente activo. Menos de la mitad de los pacientes con glomeruloesclerosis focal experimentan remisión con glucocorticoides; la mitad progresa hasta la insuficiencia renal en 10 años; y la enfermedad puede recidivar en el riñón trasplantado. La presencia de hiperazolemia o hipertensión indica mal pronóstico.

La glomeruloesclerosis focal puede ocurrir en fases avanzadas de cualquier enfermedad renal asociada a pérdida de nefronas (p. ej., GN membranosa, pielonefritis, refluo vesicoureteral). Es típico que responda a la inhibición de la ACE y al control de la presión arterial. Los glucocorticoides no aportan beneficios en la forma secundaria. Para diferenciar los casos primarios de los secundarios se emplea la anamnesis, el tamaño renal y la información sobre las afecciones asociadas.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA (MPGN)

La proliferación y la expansión mesangiales se extienden al asa capilar. Existen dos variantes ultraestructurales. En la MPGN I existen depósitos electrodensos subendoteliales, se deposita C3 con patrón granular, lo que indica una patogenia por inmunocomplejos, y pueden estar presentes o no IgG y los componentes iniciales del complemento. En la MPGN II, la lámina densa de la membrana basal del glomérulo está transformada en una estructura electrodensa, al igual que la membrana basal de la cápsula de Bowman y de los túbulos. Existe un depósito irregular de C3 en la membrana basal glomerular, y pequeñas cantidades de Ig (por lo general IgM), pero faltan los componentes iniciales del complemento. Las concentraciones séricas de complemento están disminuidas. La MPGN afecta a adultos jóvenes. La tensión arterial y la GFR son anormales, y el sedimento urinario es activo. Algunos pacientes presentan nefritis aguda o hematuria. Se producen lesiones parecidas en el SLE y el síndrome hemolítico urémico. Se ha relacionado la infección por el virus de la hepatitis C con la MPGN. El tratamiento con interferón α y ribavirina ha tenido como consecuencia la remisión de la enfermedad renal en algunos casos, dependiendo del serotipo de HCV. Se han empleado, con resultados limitados, los glucocorticoides, citotóxicos, antiplaquetarios y la plasmaféresis. La MPGN pueden recidivar en los trasplantes.

NEFROPATÍA DIABÉTICA Causa frecuente de NS. Las alteraciones anatomopatológicas consisten en glomerulosclerosis difusa, nodular o de ambos tipos, nefroesclerosis, pielonefritis crónica y necrosis papilar. Las características clínicas comprenden proteinuria, hipertensión, hiperazolemia y bacteriuria. Aunque la duración previa de la diabetes mellitus (DM) es variable, la proteinuria puede aparecer a los 10-15 años del comienzo, progresar hasta síndrome nefrótico y desembocar en insuficiencia renal en el plazo de 3 a 5 años. Son frecuentes otras complicaciones de la DM; la retinopatía es casi universal. El tratamiento con inhibidores de la ACE retrasa la aparición de la nefropatía y se debe instaurar en todos los pacientes que toleran esta clase de fármacos.

Si aparecen estos en un paciente tratado con un inhibidor de la ACE, la siguiente mejor elección es un antagonista del receptor de la angiotensina II (AII). Si se produce hiperpotasemia que no se puede controlar: 1) optimizando el control de la glucemia, 2) con diuréticos del asa, o 3) con empleo ocasional de sulfonato de poliestireno (Kayexalate), está justificado el control estricto de la tensión arterial con otros fármacos. La combinación de un inhibidor de la ACE con un antagonista del receptor de AII puede ser más eficaz que cualquiera de ellos por separado, sobre todo si se produce un efecto aditivo sobre la presión arterial. Una restricción discreta de las proteínas de la dieta pueden retrasar el deterioro de la función renal.

El cuadro 144-4 muestra la valoración del síndrome nefrótico.

Cuadro 144-4**Evaluación del síndrome nefrótico**

- Proteinuria en orina de 24 h; aclaramiento de creatinina
 Albúmina, colesterol, complemento séricos
 Electroforesis de proteínas en orina
 Descartar SLE, diabetes mellitus
 Revisar exposición a fármacos
 Biopsia renal
 Considerar enfermedades malignas (en pacientes ancianos con GN membranosa o enfermedad de cambios mínimos)
 Considerar trombosis de la vena renal (si hay GN membranosa o síntomas de embolia pulmonar)

ANOMALÍAS URINARIAS ASINTOMÁTICAS

La presencia de proteinuria en límites no nefróticos, de hematuria o de ambas, sin edema, GFR reducida o hipertensión, puede deberse a múltiples causas (véase cuadro 144-5).

ENFERMEDAD DE BERGER, NEFROPATÍA POR IgA Es la causa más común de hematuria recidivante de origen glomerular; es más frecuente en varones jóvenes. Se producen episodios recurrentes de hematuria macroscópica con síntomas gripales, sin exantema, dolor abdominal o artritis. La biopsia renal muestra depósito mesangial difuso de IgA, a menudo con menores cantidades

Cuadro 144-5**Causas glomerulares de anomalías urinarias asintomáticas**

- I. Hematuria con o sin proteinuria
 - A. Enfermedades glomerulares primarias
 - 1. Enfermedad de Berger (nefropatía por IgA)^a
 - 2. Glomerulonefritis mesangiocapilar
 - 3. Otras hematurias glomerulares primarias acompañadas de proliferación mesangial «pura», glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria, u otras lesiones
 - 4. Enfermedad de la «membrana basal delgada» (¿forma frustrada de el síndrome de Alport?)
 - B. Asociada a enfermedades multisistémicas o hereditarias
 - 1. Síndrome de Alport y otras hematurias familiares «benignas»
 - 2. Enfermedad de Fabri
 - 3. Drepanocitosis
 - C. Asociada a infecciones
 - 1. Glomerulonefritis postestreptocócica en vías de resolución
 - 2. Otras glomerulonefritis postinfecciosas
- II. Proteinuria no nefrótica aislada
 - A. Enfermedades glomerulares primarias
 - 1. Proteinuria «ortostática»
 - 2. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
 - 3. Glomerulonefritis membranosa
 - B. Asociada a enfermedades multisistémicas o heredofamiliares
 - 1. Diabetes mellitus
 - 2. Amiloidosis
 - 3. Síndrome de uña-rótula

^a Más frecuentes.

Fuente: Glasscock RJ, Brenner BM: Harrison PMI 13.^a

Cuadro 144-6**Hallazgos serológicos en algunas enfermedades multisistémicas que causan glomerulopatía**

Enfermedad	C3	Ig	FANA	Anti-dsDNA	Anti-GBM	Crio-Ig	CIC	ANCA
Lupus eritematoso sistémico	↓↓	↑ IgG	+++	++	++	+++	+++	±
Síndrome de Goodpasture	-	-	-	+++	-	-	±	-
Púrpura de Henoch-Schönlein	-	↑ IgA	-	-	-	±	++	-
Poliarteritis	-	↑ IgG	+	±	-	++	+++	+++
Granulomatosis de Wegener	↑↑	↑ IgG ↑ IgA, IgE	-	-	-	±	++	+++
Crioglobulinemia	±	↑↑	-	-	-	++	++	-
Mieloma múltiple	-	↑ IgG IgA, IgD IgE	-	-	-	+	-	-
Macroglobulinemia de Waldström	-	-	-	-	-	-	-	-
Amiloidosis	-	± IgG	-	-	-	-	-	-

Nota: C3 = Componente de C3; Ig = niveles de inmunoglobulina; FANA = *fluorescent antinuclear antibody assay* (determinación de anticuerpos por fluorescencia); anti-dsDNA = anticuerpos anti-DNA bicatenario (nativo) (ds = *double stranded*); anti-GBM = anticuerpos contra la membrana basal glomerular; Crio-Ig = crioinmunglobulinas; CIC = immunocomplejos circulantes; ANCA = *anti-neutrophil cytoplasmic antibody* (anticuerpos anticitoplasmácia de neutrófilos); - = normal; + = en ocasiones ligeramente alterados; ++ = a menudo alterados; +++ = profundamente alterados.

Fuente: Glassock RJ, Brenner BM: Harrison PMI 13.^a.

de IgG, casi siempre por C3 y properdina, pero no por Clq o C4. El pronóstico es variable; un 50 % evoluciona a nefropatía terminal en 25 años ; los varones con hipertensión y proteinuria intensa tienen más riesgo. Los glucocorticoides y otros inmunodepresores no han resultado eficaces. Un ensayo clínico reciente con suplementos de aceite de pescado ha indicado que se obtiene un discreto beneficio terapéutico. Es rara la recidiva en los trasplantes.

GLOMERULONEFRITIS CRÓNICA Se caracteriza por anomalías urinarias persistentes, deterioro lento y progresivo de la función renal, riñones pequeños y simétricos, proteinuria moderada o intensa, sedimentourinario anormal (en especial cilindros hemáticos) y datos radiológicos de sistema mas pielocaliciales normales. El tiempo de progresión a nefropatía terminal es variable, y se acorta en presencia de hipertensión o infecciones no controladas. El control de la tensión arterial es de importancia capital y es el factor que influye más en la velocidad de progresión. Aunque los inhibidores de la ACE y los ARB pueden ser los fármacos más eficaces, se deben añadir más medicamentos a los inhibidores de la ACE si estos no bastan para controlar la tensión. Se han utilizado con éxito en diferentes situaciones clínicas los diuréticos, los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos y los betabloqueantes.

GLOMERULOPATÍAS ASOCIADAS A ENFERMEDAD MULTISISTÉMICA (Véase cuadro 144-6).

Para más detalles, véase Brady HR, O'Meara YM, Brenner BM: Principales glomerulopatías, cap. 264, en Harrison PMI 16.^a

145

TRASTORNOS TUBULARES DEL RIÑÓN

Las enfermedades tubulointersticiales constituyen un grupo heterogéneo de procesos agudos y crónicos, hereditarios y adquiridos, que afectan a los túbulos renales y a las estructuras que les dan soporte (cuadro 145-1). Funcionalmente pueden dar lugar a diabetes insípida nefrogénica con poliuria, nicturia y acidosis metabólica sin intervalo aniónico, nefropatía con pérdida de sal, hipopotasemia o hipertotasemia. Es frecuente la hiperazoemias, debida a la fibrosis o la isquemia glomerular asociadas. La proteinuria y la hematuria son menos llamativas que en los trastornos glomerulares y la hipertensión, menos frecuente. En el cuadro 145-2 se resumen las consecuencias funcionales de la disfunción tubular.

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA (ALÉRGICA)

La primera causa de este tipo de insuficiencia renal son los fármacos, y se suele identificar como un incremento gradual de la creatinina sérica que aparece cuando han transcurrido por lo menos varios días desde la instauración del tratamiento; en ocasiones se acompaña de fiebre, eosinofilia, exantema y artralgias. Además de la hiperazoemias, pueden haber signos de disfunción tubular (p. ej., hipertotasemia, acidosis metabólica). Los fármacos a menudo causantes son: penicilinas antiestafilocócicas (meticilina, oxacilina o nafcilmicina) y otras penicilinas, cefalosporinas, sulfamidas, quinolonas, rifampicina, allopurinol y cimetidina; también, los antiinflamatorios no esteroideos, con o sin síndrome nefrótico.

Cuadro 145-1**Causas principales de enfermedad tubulointersticial del riñón****TÓXICOS****Tóxicos exógenos**Nefropatía por analgésicos^a

Nefropatía por plomo

Nefrotóxicos diversos (p. ej., antibióticos, ciclosporina, medios de contraste radiográficos, metales pesados)^{a, b}**Tóxicos metabólicos**

Nefropatía aguda por ácido úrico

Nefropatía gotosa^a

Nefropatía hipercalcémica

Nefropatía hipopotasémica

Tóxicos metabólicos diversos (p. ej., hiperoxaluria, cistinosis, enfermedad de Fabry)

NEOPLASIAS

Linfoma

Leucemia

Mieloma múltiple

TRASTORNOS INMUNITARIOSNefropatía por hipersensibilidad^{a, b}

Síndrome de Sjögren

Amiloidosis

Rechazo de trasplante

Nefropatía asociada a VIH

TRASTORNOS VASCULARESNefroesclerosis arteriolar^a

Enfermedad ateroembólica

Nefropatía drepanocítica

Necrosis tubular aguda^{a, b}

Enfermedad quística medular

Riñón esponjoso medular

Enfermedad renal poliquística

ENFERMEDADES RENALES HEREDITARIAS

Nefritis hereditaria (síndrome de Alport)

LESIONES INFECCIOSASPielonefritis aguda^{a, b}

Pielonefritis crónica

TRASTORNOS DIVERSOSObstrucción crónica de las vías urinarias^aReflujo vesicoureteral^a

Nefritis por radiación

^a Común.^b Normalmente aguda.

El análisis de orina revela hematuria, piuria y eosinofiluria con la tinción de Hansel o de Wright.

La disfunción renal suele mejorar con la suspensión del fármaco desencadenante, pero la recuperación completa puede retrasarse o ser incompleta. En estudios no controlados se ha observado que los glucocorticoides promueven una recuperación más rápida de la función renal. No se dispone de pruebas diagnósticas para confirmar la nefropatía por analgésicos.

Cuadro 145-2**Alteraciones en el transporte de las enfermedades tubulointersticiales**

Defecto	Causas
Filtración glomerular reducida ^a	Obliteración de la microvascularización y obstrucción de los túbulos
Síndrome de Fanconi	Alteración de la reabsorción tubular proximal de glucosa, aminoácidos, fosfato y bicarbonato
Acidosis hiperclorémica ^a	1. Producción reducida de amoníaco 2. Incapacidad para acidificar el líquido del túbulos colector (acidosis tubular renal distal) 3. Pérdida proximal de bicarbonato
Proteinuria tubular o de pequeño peso molecular ^a	Fallo en la reabsorción tubular proximal de proteínas
Poliuria, isostenuria ^a	Lesión de los túbulos y vasos medulares
Hiperpotasemia ^a	Defectos en la secreción de potasio, incluida la resistencia a la aldosterona
Pérdida de sal	Lesión tubular distal con fallo en la reabsorción de sodio

^a Común.

ticas específicas aparte de la biopsia renal. También la pielonefritis aguda puede causar nefritis intersticial aguda, aunque rara vez se acompaña de insuficiencia renal, salvo que sea bilateral (o se dé en un paciente con un solo riñón funcional) o se complique con obstrucción de vías urinarias, síndrome de sepsis o disminución de volumen.

NEFRITIS INTERSTICIAL CRÓNICA

La nefropatía por analgésicos es una causa importante de insuficiencia renal crónica que es consecuencia de los efectos acumulativos (en cantidad y duración) de preparados combinados de analgésicos, habitualmente fenacetina y aspirina. Es una causa más frecuente de insuficiencia renal terminal en Australia/Nueva Zelanda que en otros lugares, debido a que la ingestión *per capita* de analgésicos es superior en esa región del mundo. Puede desarrollarse carcinoma de células de transición. Se debe sospechar nefropatía por analgésicos en pacientes con antecedentes de cefalea o dolor de espalda crónicos y una nefropatía crónica para la cual no existe otra explicación. Entre las manifestaciones figuran necrosis papilar, cálculos, piuria estéril e hiperoxemias. Las causas metabólicas de nefritis intersticial crónica son: hipercalcemia (con nefrocalcinosis), oxalosis (primaria o secundaria, p. ej., a malabsorción intestinal, que provoca nefrocalcinosis), hipopotasemia e hiperuricemia o hiperuricosuria. Se puede producir nefritis intersticial crónica asociada a diversas enfermedades sistémicas, entre ellas sarcoidosis, síndrome de Sjögren y tuberculosis, y después de la exposición a radioterapia o quimioterapia (ifosfamida, cisplatino).

ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA

La enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD) es el proceso renal hereditario más importante (con la posible excepción de la hipertensión «esencial»). Se caracteriza clínicamente por episodios de dolor en la fossa renal, hematuria (a menudo macroscópica), hipertensión, infección urinaria, o combinaciones de ellos, en el tercer o cuarto decenio de la vida. A menudo los riñones son palpables y en ocasiones muy voluminosos. También puede haber quistes hepáticos y aneurismas sacciformes intracraneales.

La expresión de la ADPKD es variable. Algunas personas descubren su enfermedad de forma casual en fases avanzadas de la vida adulta, habiendo sufrido anteriormente hipertensión ligera o moderada. Más a menudo, la hiperazoemia es progresiva, y por desgracia no parece responder favorablemente a los inhibidores de la ACE ni a la restricción de la ingestión protéica, a diferencia de otras enfermedades renales. El diagnóstico suele realizarse por ecografía. Los quistes renales son frecuentes (el 50 % de las personas de más de 50 años tienen por lo menos uno), y la presencia de múltiples quistes renales no indica necesariamente que se trate de una ADPKD.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL

Este término describe cierto número de trastornos fisiopatológicamente diferentes de la función tubular, cuya característica común es la existencia de una acidosis metabólica sin hiato aniónico.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL (TIPO I) Los pacientes son incapaces de acidificar su orina a pesar de la acidosis; puede ser hereditaria (autosómica dominante) o adquirida como consecuencia de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias (p. ej., síndrome de Sjögren, sarcoidosis), obstrucción de vías urinarias o tratamiento con anfotericina B. Puede acompañarse de hipopotasemia, hipercalciuria y osteomalacia.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL PROXIMAL (TIPO II) En ella existe un defecto de la reabsorción de bicarbonato que suele acompañarse de glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia y uricosuria (lo que indica disfunción del tubulo proximal); puede ser heredada o adquirida en relación con méloma, trasplante renal o fármacos (p. ej., ifosfamida, L-lisina). El tratamiento requiere dosis elevadas de bicarbonato, lo cual puede agravar la hipopotasemia, y reponer el fósforo para evitar la enfermedad ósea.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL DE TIPO IV Se debe a un defecto de la excreción de amonio, y en ella la acidosis se acompaña de hipopotasemia y habitualmente de niveles bajos de renina y aldosterona (y de una respuesta mínima a mineralocorticoideos exógenos). Se asocia a la diabetes, a otras formas de glomeruloesclerosis y a muchas formas de nefropatía crónica avanzada (en especial cuando existe un componente tubulointersticial).



TRATAMIENTO

Las enfermedades tubulointersticiales asociadas a toxinas exógenas (p. ej., nefropatía por analgésicos, nefropatía por plomo y otros metales pesados) deben tratarse suprimiendo la toxina desencadenante. La oxalosis primaria puede requerir un trasplante hepático (o hepatorrenal combinado), pero la oxalosis secundaria puede mejorar con una dieta baja en oxalatos, un aporte generoso de líquidos y suplementos de sales de calcio con las comidas (carbonato cálcico o citrato cálcico) para fijar el oxalato en el intestino y evitar la hiperoxalemia/hiperoxaluria. El citrato cálcico aporta una protección adicional contra la nefrolitiasis (corrigiendo la hipocitraturia). La hipercalcemia obedece a numerosas causas (hiperparatiroidismo primario, exceso de vitamina D, tratamiento con tiazidas, síndrome de leche y alcalinos), que habitualmente se pueden corregir una vez detectadas. Los pacientes con pielonefritis debida a refljo o con ADPKD e infecciones urinarias recurrentes pueden beneficiarse de un tratamiento antibiótico supresor. El tratamiento de la acidosis tubular renal depende del tipo pero se centra en la corrección de la acidosis y la prevención de la nefrolitiasis (tipo I), del déficit de vitamina D y otras complicaciones metabólicas (tipo II), y de la hipopotasemia grave (tipo IV).

Para más detalles, véase Yu ASL, Brenner BM: Trastornos tubulointersticiales del riñón, cap. 266, en Harrison PMI 16.^a

146

INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

INFECCIONES AGUDAS DEL TRACTO URINARIO: URETRITIS, CISTITIS Y PIELONEFRITIS

EPIDEMIOLOGÍA Las infecciones del tracto urinario (UTI) se clasifican desde un punto de vista epidemiológico como asociadas a cateterismo (nosocomiales) y no asociadas a cateterismo (adquiridas en el medio extrahospitalario). Las UTI extrahospitalarias son la causa de >7 millones de consultas anuales en Estados Unidos. La mayor parte de los casos corresponde a mujeres jóvenes y sexualmente activas. Las UTI son infrecuentes en los hombres <50 años de edad. La bacteriuria asintomática es frecuente en las mujeres jóvenes, aunque se observa con mayor frecuencia en los ancianos de ambos sexos, con incidencias de hasta el 50 % en algunos estudios.

ETIOLOGÍA La UTI extrahospitalaria (definida como la no asociada a cálculos, obstrucción o manipulación urológica) se debe a *Escherichia coli* en aproximadamente el 80 % de los casos; hay otros bacilos gramnegativos como *Proteus*, *Klebsiella* y ocasionalmente *Enterobacter* que causan una proporción menor de casos. Los agentes etiológicos grampositivos de la UTI son *Staphylococcus saprophyticus*, que causa el 10-15 % de las UTI agudas en las mujeres jóvenes, y los enterococos. *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas* causan infecciones recurrentes y UTI asociadas a manipulación urológica, cálculos u obstrucción. *Proteus* y *Klebsiella* predisponen a la formación de cálculos y se aíslan con mayor frecuencia en los pacientes que sufren litiasis.

PATOGENIA La mayor parte de las UTI tiene lugar cuando las bacterias acceden a la vejiga a través de la uretra. Algunas cepas de bacterias (p. ej., *E. coli*, *Proteus*) son uropatogénicas. Estas cepas presentan genes de virulencia que incrementan la probabilidad de UTI (p. ej., genes que codifican las fimbrias que intermedian la unión de las bacterias a las células uroepiteliales). La afectación del tracto superior tiene lugar cuando las bacterias asciendentes de la vejiga. Las mujeres con tendencia a las infecciones sufren antes de la bacteriuria colonización por bacilos gramnegativos entéricos en el área periuretral y en la uretra distal. Las alteraciones de la flora vaginal normal (p. ej., debido a tratamiento antibiótico, otras infecciones genitales o uso de anticonceptivos) contribuyen a las UTI. Otros factores de riesgo son el sexo femenino, la actividad sexual, el embarazo, la obstrucción genitourinaria, la disfunción vesical neurogénica y el refljo vesicoureteral. Las infecciones hematógenas del riñón son menos frecuentes y se observan más a menudo en pacientes debilitados o bien en el contexto de la bacteriemia por estafilococos o de la candidemia.

FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

- Cistitis: los pacientes presentan disuria, polaquiuria, tenesmo y dolor suprapúblico. La orina es turbia y maloliente; en ocasiones tiene un aspecto hemático. No suele haber signos de afectación general. Aproximadamente, la tercera parte de los pacientes presenta afectación asintomática del tracto superior.

- Pielonefritis aguda: los síntomas aparecen rápidamente a lo largo de horas o días. Los pacientes muestran fiebre y escalofríos, y pueden presentar náuseas, vómitos y diarrea. En ocasiones no existen síntomas de cistitis. El paciente puede presentar una sensibilidad dolorosa marcada a la palpación profunda en uno o ambos ángulos costovertebrales o a la palpación abdominal profunda.

- Uretritis: las mujeres con disuria, polaquiuria y piuria, pero con un cultivo bacteriano de orina estéril o casi estéril, pueden presentar una uretritis debido a algún patógeno de transmisión sexual como *Chlamydia trachomatis*; *Neisseria gonorrhoeae* o virus del herpes simple (cap. 88). Los pacientes con hematuria, dolor suprapúbico, inicio súbito de la enfermedad, duración del proceso <3 días y antecedentes de UTI junto con un cultivo de orina con recuento bajo de *E. coli* muestran habitualmente cistitis.

- UTI asociadas a cateterismo (cap. 92): la mayor parte de estas infecciones causa sintomatología mínima, sin fiebre; a menudo desaparecen tras la eliminación del catéter. El tratamiento suele fracasar si no se retira el catéter. Se debe ignorar la bacteriuria a menos que el paciente presente síntomas de bacteriemia o muestre un riesgo alto de esta complicación.

DIAGNÓSTICO

- Hay que realizar cultivos de orina en todos los pacientes en los que se sospecha infección del tracto superior, en los que presentan factores de complicación y en los que se cuestionan el diagnóstico de cistitis. La mayor parte de los pacientes asintomáticos presenta $\geq 10^5$ bacterias/mL de orina. Los pacientes asintomáticos deben ser tratados en los casos en los que se identifica una única especie bacteriana con un recuento $\geq 10^5$ bacterias/mL en dos cultivos de orina consecutivos. Se considera significativa la bacteriuria detectada en los aspirados suprapúbicos o bien cuando es $\geq 10^2$ bacterias/mL en el cultivo de orina obtenida mediante cateterismo.

- La presencia de bacterias en orina no centrifugada teñida con la técnica de Gram indica infección y se correlaciona con $\geq 10^5$ bacterias/mL en los cultivos de orina.

- Análisis de orina: La piuria es un indicador muy sensible de la infección. La positividad de la esterasa leucocitaria en una «tira reactiva» es útil en los casos en los que no se puede realizar estudio microscópico. La piuria sin bacteriuria puede indicar infección por microorganismos poco habituales como *C. trachomatis* o *Mycobacterium tuberculosis*, y también puede ser debida a causas no infecciosas como cálculos. Los cilindros leucocitarios son patognomónicos de pielonefritis aguda.



TRATAMIENTO

Principios básicos

- Excepto en las mujeres con un cuadro de cistitis aguda no complicada, antes del tratamiento empírico se deben realizar un cultivo cuantitativo de orina y una determinación de la susceptibilidad.

- Siempre que sea posible, se deben identificar y corregir los factores predisponentes a la infección.

- Cada ciclo de tratamiento se debe clasificar como curación o fracaso, y las infecciones recurrentes se deben clasificar como tempranas (aparecen durante los 2 primeras semanas desde el final del tratamiento) o tardías, causadas por la misma cepa o por una cepa distinta. La desaparición de los síntomas clínicos no siempre indica una curación bacteriológica.

- Generalmente, las infecciones del tracto inferior requieren únicamente ciclos breves de tratamiento. Las recidivas tempranas pueden ser debidas a focos de infección en el tracto superior, mientras que las infecciones tardías representan habitualmente una reinfección.

- La mayor parte de las infecciones adquiridas en el medio extrahospitalario se deben a cepas sensibles a los antibióticos, a pesar de la incidencia cada vez mayor de resistencia antibiótica.

- Se deben sospechar infecciones resistentes a los antibióticos en los pacientes con cuadros de infección recurrente, instrumentación u hospitalización reciente.

Recomendaciones específicas Véase el cuadro 146-1 respecto a los antibióticos. La bacteriuria asintomática en los pacientes que son portadores de un catéter no se debe tratar a menos que la paciente sea una mujer embarazada o presente algún otro problema médico como neutropenia, trasplante renal, obstrucción u otros factores de complicación. Se debe considerar la evaluación urológica en los pacientes con infección recidivante, antecedentes de infección pediátrica, cálculos o hematuria indolora, así como en las mujeres con pielonefritis recurrente. Es necesaria una evaluación urológica en la mayor parte de los varones con UTI. La evaluación urológica es imprescindible en cualquier paciente con signos o síntomas de obstrucción o de cálculos.

PRONÓSTICO Las UTI sintomáticas repetidas con uropatía obstructiva, vejiga neurógena, afectación renal estructural o diabetes evolucionan hacia insuficiencia renal crónica con una gran frecuencia.

PREVENCIÓN Las mujeres que sufren UTI sintomáticas ≥ 3 veces al año son candidatas al tratamiento antibiótico a largo plazo con dosis bajas. Estas mujeres deben evitar el uso de espermicidas y tienen que realizar la micción después del coito. Una medida eficaz es la administración de trimetoprim-sulfametoaxazol (TMP-SMX; 80/400 mg), trimetoprim (100 mg) o nitrofuantoina (50 mg) al día, o bien tres veces a la semana. Alternativamente, si las UTI están relacionadas cronológicamente con el coito, estos mismos regímenes permiten prevenir la infección cuando se administran después del coito.

NECROSIS PAPILAR

- La necrosis papilar es una infección de las pirámides renales asociada a enfermedad vascular renal o a obstrucción del tracto urinario. Puede aparecer insuficiencia renal aguda con oliguria o anuria.
- Los factores de riesgo son diabetes, enfermedad drepanocítica, alcoholismo y enfermedad vascular.
- Son síntomas frecuentes la hematuria, el dolor abdominal o en el flanco, los escalofríos y la fiebre.

PIELONEFRITIS ENFISEMATOSA

- La pielonefritis enfisematososa se observa en pacientes diabéticos junto con obstrucción urinaria e infección crónica.
- La enfermedad se caracteriza por evolución rápidamente progresiva, fiebre, leucocitosis, necrosis del parénquima renal y acumulación de gases de fermentación en el riñón y en los tejidos perirrenales.
- El agente etiológico más frecuente es *E. coli*, pero también pueden causar este síndrome otros miembros de la familia Enterobacteriaceae.

PROSTATITIS

Prostatitis bacteriana aguda

La prostatitis bacteriana aguda aparece de manera espontánea en hombres jóvenes aunque también se asocia a cateterismo permanente en hombres mayores. Los pacientes presentan fiebre, escalofríos, disuria y una próstata tensa y dolorosa a la palpación. El masaje prostático puede causar bacteriemia y, por tanto, debe ser evitado. La tinción de Gram y el cultivo de orina permiten identificar el

Cuadro 146-1**Regímenes terapéuticos en las infecciones bacterianas del tracto urinario**

Enfermedad	Patógenos característicos	Circunstancias asociadas	Tratamiento empírico recomendado ^a
Cistitis aguda no complicada en las mujeres	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ninguna	Regímenes de 3 días: TMP-SMX, TMP oral, quinolona; régimen de 7 días: nitrofurantoína macrocristalina ^b
Embarazo		Diabetes, síntomas durante >7 días, UTI reciente, uso de un diafragma, edad >65 años.	Considerar un régimen de 7 días: TMP-SMX oral, quinolona ^b
Pelonefritis aguda no complicada en las mujeres	<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>S. saprophyticus</i>	Enfermedad leve a moderada, ausencia de náuseas y vómitos; tratamiento ambulatorio	Quinolona oral ^c durante 7-14 días (la dosis inicial se puede administrar por vía IV si se considera necesario); o bien, ceftriaxona en dosis única (1 g) o gentamicina (3-5 mg/kg) IV, seguido de TMP-SMX oral ^d durante 14 días
		Enfermedad grave o posible uropepsis: es necesaria la hospitalización	Quinolona parenteral ^d , gentamicina (\pm ampicilina), ceftriaxona o aztreonam hasta la defervescencia; después, quinolona oral ^c , cefalosporina o TMP-SMX durante 14 días

UTI complicada en varones y mujeres	<i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Serratia</i> , enterococos, estafilococos	Enfermedad leve a moderada, ausencia de náuseas y vómitos: tratamiento ambulatorio Enfermedad grave o posible urosepsis; es necesaria la hospitalización	Quinolona oral ^c durante 10-14 días Ampicilina parenteral ^d y gentamicina, quinolona, ceftriaxona, aztreonam, ticarcilina/clavulanato o imipenem-cilastatina hasta la defervescencia; después, quinolona oral ^c o TMP-SMX durante 10-21 días
-------------------------------------	---	---	--

^a Los tratamientos recogidos son los que se deben prescribir ante la determinación del agente etiológico; la tinción de Gram puede ser útil para la selección del tratamiento empírico. Este tratamiento se pude de modificar una vez que se identifica el agente causal. Las fluoroquinolonas no se deben utilizar durante el embarazo. Aunque no ha sido aprobado para su uso durante el embarazo, TMP-SMX se utiliza con frecuencia. La gentamicina se debe utilizar con precaución durante el embarazo debido a su posible toxicidad para el VHI par craneal en el feto.

^b Los regímenes orales en varios días para la cistitis son los siguientes: TMP-SMX, 160/800 mg dos veces al día; norfloxacina, 400 mg dos veces al día; ciprofloxacina, 250 mg dos veces al día; TMP, 100 mg dos veces al día; levofloxacina, 200 mg dos veces al día; enoxacina, 400 mg dos veces al día; nitrofurantoina macrocrystalina, 100 mg cuatro veces al día; amoxicilina, 250 mg tres veces al día; cefpodoxima proxetil, 100 mg dos veces al día.

^c Los regímenes orales para la pielonefritis y la UTI complicada son los siguientes: TMP-SMX, 160/800 mg dos veces al día; ciprofloxacina, 500 mg dos veces al día; ofloxacina, 200-300 mg dos veces al día; cefpodoxima proxetil, 200 mg dos veces al día; levofloxacina, 400 mg/día; amoxicilina, 500 mg tres veces al día; ciprofloxacina, 400 mg/día; enoxacina, 400 mg/día; levofloxacina, 500 mg/día; gentamicina, 1 mg/kg tres veces al día; ceftriaxona, 1-2 g/día; ampicilina, 1 g cuatro veces al día; imipenem-cilastatina, 250-500 mg tres o cuatro veces al día; aztreonam, 1 g dos o tres veces al día.

^d Los regímenes parenterales son los siguientes: ciprofloxacina, 400 mg dos veces al día; gaifloxacina, 400 mg/día; levofloxacina, 400 mg/día; enoxacina, 400 mg/día; amoxicilina, 500 mg tres veces al día; ceftriaxona, 1-2 g/día; ampicilina, 1 g cuatro veces al día; imipenem-cilastatina, 250-500 mg tres o cuatro veces al día; ticarcilina/clavulanato, 3,2 g tres veces al día; aztreonam, 1 g dos o tres veces al día.

agente etiológico. *E. coli* y *Klebsiella* causan la mayor parte de los casos no asociados a cateterismo, mientras que los asociados a cateterismose deben a un espectro amplio de patógenos. Son eficaces las cefalosporinas de tercera generación, las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos.

Prostatitis bacteriana crónica

La prostatitis bacteriana crónica es una entidad infrecuente. Su diagnóstico se puede sugerir por un patrón de UTI recidivantes en hombres de edad intermedia. Entre los episodios no hay síntomas y la próstata tiene características normales en la exploración. Algunos pacientes presentan síntomas obstrutivos o dolor perineal. En las secreciones obtenidas mediante la expresión de la próstata y también en la orina recogida después del masaje prostático se pueden cultivar *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* u otras bacterias uropatogénicas. Los antibióticos alivian la sintomatología aguda, pero la penetración de los mismos en la próstata no inflamada es escasa; así, son frecuentes las recidivas. Los agentes más eficaces son las fluoroquinolonas, pero se deben administrar durante al menos 12 semanas. Los ciclos prolongados de antibióticos con dosis bajas pueden suprimir los síntomas y mantener estéril la orina vesical.

Síndrome doloroso pélvico crónico

El síndrome doloroso pélvico crónico se caracteriza por los síntomas de la prostatitis, acompañado de pocos signos clínicos y de cultivos bacterianos estériles. En los hombres jóvenes sexualmente activos es probable una enfermedad de transmisión sexual. Algunos pacientes mejoran tras un ciclo de tratamiento de 4-6 semanas con eritromicina, TMP-SMX o una fluoroquinolona; sin embargo, no se han realizado ensayos clínicos a este respecto.

Para más detalles, véase Stamm WE: Infecciones urinarias y pielonefritis, cap. 269, en Harrison PMI 16.^a

147

ENFERMEDAD VASCULAR RENAL

La lesión isquémica del riñón depende de la velocidad, localización, gravedad y duración de la afectación vascular. Las manifestaciones varían desde un infarto doloroso hasta insuficiencia renal aguda (ARF), deterioro de la GFR, hematuria o disfunción tubular. La isquemia renal de cualquier etiología puede causar hipertensión mediada por la renina.

Oclusión aguda de una arteria renal

Puede deberse a trombosis o embolia (por enfermedad valvular, endocarditis, trombos murales o arritmias auriculares).

Trombosis de las arterias renales Los grandes infartos renales ocasionan dolor, vómitos, náuseas, hipertensión, fiebre, proteinuria, hematuria y elevación de LDH y de AST. En caso de lesión unilateral, la pérdida de función renal de-

pende de la función contralateral. La pielografía intravenosa o la gammagrafía muestran hipofunción unilateral; la ecografía es normal. La arteriografía renal confirma el diagnóstico. En los casos de oclusión de grandes arterias, la cirugía puede ser el tratamiento inicial; en oclusiones de pequeñas arterias se debe realizar anticoagulación.

Ateroembolia renal Habitualmente surge cuando la angiografía o la cirugía aórtica desprenden émbolos de colesterol que se alojan en pequeños vasos renales. Puede aparecer insuficiencia renal de forma rápida o gradual. El ritmo puede ser progresivo o a «saltos». Otros hallazgos son la isquemia gastrointestinal o retiniana con émbolos de colesterol visibles en el examen en el fondo de ojo, pancreatitis, déficit neurológico (especialmente confusión), livedo reticuláris, gangrena de los dedos de los pies e hipertensión. Para el diagnóstico puede ser necesaria una biopsia cutánea o renal. Están contraindicados la heparina y los anticoagulantes. Se debe sospechar cuando la función renal no mejora más una semana después de la exposición a contraste radiográfico con presunta nefropatía por contraste.

Trombosis de la vena renal

Ocurre en diversas situaciones, tales como embarazo, uso de anticonceptivos orales, traumatismos, síndrome nefrótico (especialmente en la nefropatía membranosa, véase cap. 144), deshidratación (en lactantes), compresión extrínseca de la vena renal (ganglios linfáticos, aneurisma aórtico, tumor) e invasión de la vena renal por un carcinoma de células renales. El diagnóstico definitivo se establece mediante venografía renal selectiva. La estreptocinasa puede ser eficaz. Habitualmente se prescriben anticoagulantes orales (warfarina) a más largo plazo.

Estenosis de la arteria renal (Véase cuadro 147-1)

Principal causa de hipertensión renovascular; debida a: 1) aterosclerosis (dos tercios de los casos; por lo general, varones de >60 años, retinopatía avanzada), o 2) displasia fibromuscular (un tercio de los casos; por lo general mujeres de raza blanca de <45 años, con historia breve de hipertensión). La hipoperfusión renal activa el eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA). Son hallazgos clínicos sugerentes la aparición de hipertensión con <30 ó >50 años, soplos abdominales o femorales, alcalosis hipopotasémica, aparición brusca de hipertensión o hipertensión maligna, e hipertensión resistente al tratamiento médico. La hipertensión maligna (cap. 122) también puede estar causada por oclusión vascular renal. El nitroprussiato, el labetalol o los antagonistas del calcio suelen ser eficaces para reducir la presión arterial de forma aguda, aunque los inhibidores del eje RAA [p. ej., inhibidores de la ACE, bloqueadores del receptor de la angiotensina II (ARB)] son los más eficaces a largo plazo, si la enfermedad no es bilateral.

El patrón de referencia para el diagnóstico de estenosis de la arteria renal es la arteriografía convencional. En centros con experiencia se emplea la angiografía por resonancia magnética (MRA), sobre todo en pacientes con insuficiencia renal con riesgo incrementado de nefropatía por contraste. La MRA puede estimar excesivamente la gravedad de la enfermedad, en comparación con la angiografía. En los pacientes con función renal normal e hipertensión se puede realizar renograma con captopril (o enalaprilato). La lateralización de la función renal [acentuación de la diferencia entre el lado afectado y el indemne (o «menos afectado»)] sugiere la presencia de una enfermedad vascular significativa. La prueba puede ser falsamente negativa si existe enfermedad bilateral.

La revascularización quirúrgica parece superior en las lesiones del ostium típicas de la aterosclerosis. No está clara la eficacia relativa de la cirugía en comparación con la angioplastia (especialmente con implantación) o la displasia fibromuscular o en la aterosclerosis no oclusiva que no afecta al ostium. La angioplastia (con o sin implantación de endoprótesis) tiene más éxito en el segmento

Cuadro 147-1**Alteraciones clínicas asociadas a la estenosis de la arteria renal****Hipertensión**

Inicio súbito de la hipertensión antes de los 50 años (sugestivo de displasia fibromuscular)

Inicio súbito de la hipertensión a los 50 o más años (sugestivo de estenosis arteriosclerótica de la arteria renal)

Hipertensión acelerada o maligna

Hipertensión refractaria (sin respuesta a tratamiento con ≥ 3 fármacos)

Alteraciones renales

Azotemia de origen desconocido (sugestiva de estenosis arteriosclerótica de la arteria renal)

Azotemia inducida por el tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina

Riñón pequeño unilateral

Hipopotasemia de origen desconocido

Otros hallazgos

Soplo abdominal, en el flanco o ambos

Retinopatía grave

Enfermedad vascular carotídea, coronaria o periférica

Insuficiencia cardíaca congestiva de origen desconocido, o edem a pulmonar agudo

Fuente: Tomado de RD Safian, SC Textor: Am J Kidney Dis 36:1089, 2000, reproducido con permiso.

medio o en partes más distales del vaso. No se han hecho estudios adecuados que comparen la revascularización con el tratamiento farmacológico. Los inhibidores de la ACE y los ARB son los fármacos ideales para la hipertensión asociada a estenosis de la arteria renal, excepto en los pacientes con estenosis bilateral (véase «Nefropatía isquémica», más adelante) o con enfermedad en un riñón único (incluido el trasplantado).

Nefropatía isquémica

A parte de la asociación entre la estenosis de la arteria renal y la hipertensión, existe una importante asociación (no tan bien identificada) entre la estenosis de la arteria renal y la insuficiencia renal crónica progresiva. Como la mayoría de los pacientes no son sometidos a biopsia renal o a angiografía antes de iniciar la diálisis, es difícil determinar la incidencia de la enfermedad vascular renal como causa primaria de nefropatía terminal (algunos autores sugieren que es de hasta un 15-20 %, e incluso mayor en ancianos). De hecho, muchos individuos diagnosticados de insuficiencia renal terminal por hipertensión o diabetes sufren nefropatía isquémica, siendo la diabetes una causa secundaria y la hipertensión una consecuencia y no la causa.

La presencia de aterosclerosis generalizada, un tamaño y una función renales asimétricos, e hipertensión sugieren enfermedad vascular renal; el edema pulmonar episódico «repentino», la insuficiencia renal y la insuficiencia renal aguda en respuesta a un tratamiento de prueba con inhibidores de la ACE apuntan a que la enfermedad puede ser grave y bilateral.

En ocasiones se baraja la posibilidad de revascularización con el objetivo de preservar la función renal. La angioplastia tiene éxito en menos ocasiones que en la displasia fibromuscular, aunque la implantación de endoprótesis puede ofrecer unos mejores resultados con esta técnica «no invasora». Sea por un método quirúrgico o angiográfico, parece que los riñones de un tamaño <8 cm tienen pocas probabilidades de recuperar un grado de función importante. El empleo de aspirina e hipolipemiantes es aconsejable en pacientes con signos de enfermedad vascular renal, independientemente de las opciones de revascularización.

Esclerodermia

Puede causar insuficiencia renal oligúrica brusca e hipertensión grave por oclusión de los pequeños vasos en pacientes previamente estables. El control enérgico de la presión arterial con inhibidores de la ACE y diálisis mejora la supervivencia y puede restablecer la función renal.

Nefrosclerosis arteriolar

La hipertensión persistente causa arteriosclerosis de las arteriolas renales y pérdida de función renal (nefrosclerosis). La nefrosclerosis «benigna» se asocia a pérdida de la masa cortical renal y engrosamiento de las arteriolas aferentes, con deterioro leve o moderado de la función renal. La nefrosclerosis maligna se caracteriza por elevación acelerada de la presión arterial con signos clínicos de hipertensión maligna, entre ellos insuficiencia renal (véase cap. 122). El control enérgico de la presión arterial por lo general frena o corrige el deterioro de la función renal, y algunos pacientes muestran una normalización casi completa de la misma.

Síndrome hemolítico urémico

Se caracteriza por insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia; se diagnostica cada vez más en adultos; puede ir precedido de un pródromo de diarrea sanguinolenta y dolor abdominal. El depósito de fibrina ocluye los pequeños vasos. La ausencia de fiebre o de afectación del SNC ayuda a distinguirlo de la púrpura trombocitopénica trombótica. Puede resultar beneficiosa la plasmaféresis; el pronóstico en cuanto a la recuperación de la función renal es en general desfavorable.

Toxemias del embarazo

La preeclampsia se caracteriza por hipertensión, proteinuria, edema, coagulopatía de consumo, retención de sodio e hipereflejia; la eclampsia es la aparición posterior de convulsiones. La tumefacción o isquemia glomerular causa insuficiencia renal, que puede ser aguda con alteraciones de la coagulación. El tratamiento consiste en reposo en cama, sedación, control de las manifestaciones neurológicas con sulfato de magnesio, control de la hipertensión con vasodilatadores y otros antihipertensivos inocuos en el embarazo, e inducción del parto.

Vasculitis

Las complicaciones renales son frecuentes y graves en los casos de poliarteritis nudosa, vasculitis por hipersensibilidad, granulomatosis de Wegener y otras formas de vasculitis (véase cap. 162). El tratamiento es el de la enfermedad subyacente.

Nefropatía de la drepanocitosis

La hipertonía e hipoxia relativa de la médula renal, junto con el lento flujo sanguíneo en los vasos rectos, favorece la falcificación. Complicaciones de ésta pueden ser: necrosis papilar, infartos corticales, anomalías funcionales de los túbulos (diabetes insípida nefrógena), síndrome nefrótico y, rara vez, insuficiencia renal terminal.

Para más detalles, véase Badr KF, Brenner BM: Lesiones vasculares renales, cap. 267, en Harrison PMI 16.^a.

NEFROLITIASIS

Los cálculos renales son frecuentes, y afectan aproximadamente al 1 % de la población; son recidivantes en más de la mitad de los pacientes. La formación de cálculos comienza cuando la orina se sobresatura de componentes insolubles a causa de: 1) bajo volumen, 2) excreción excesiva de determinados compuestos, o 3) otros factores (p. ej., pH urinario) que disminuyen la solubilidad. Aproximadamente el 75 % de los cálculos tienen una base de calcio (en su mayoría, oxalato Ca; también fosfato Ca y otros cálculos mixtos), el 15 % son de estruvita (fosfato amónico magnésico), el 5 % de ácido úrico y el 1 % de cistina, dependiendo del trastorno o trastornos metabólicos que los motivan.

Signos y síntomas

Los cálculos de la pelvis renal pueden ser asintomáticos o provocar sólo hematuria; con su expulsión, se puede producir obstrucción en cualquier lugar del sistema colector. La obstrucción originada por la expulsión de un cálculo provoca intenso dolor, que a menudo se irradia a la ingle, y en ocasiones se acompaña de llamativos síntomas viscerales (es decir, náuseas, vómitos, sudor, sensación de mareo), hematuria, piuria, infección del aparato urinario (UTI) y, rara vez, hidronefrosis. Los cálculos coraliformes se asocian a UTI por microorganismos que desdoblán la urea (*Proteus, Klebsiella, Providencia, Morganella* y otros).

Composición de los cálculos

La mayoría de los cálculos están compuestos de oxalato cálcico. Pueden estar relacionados con hipercalciuria o hiperoxaluria. La hipercalciuria se puede observar en relación con una dieta muy rica en Na, administración de diuréticos del asa, acidosis tubular renal distal (tipo I), sarcoidosis, síndrome de Cushing y trastornos que evolucionan con hipercalcemia (p. ej., hiperparatiroidismo primario, exceso de vitamina D, síndrome de leche y alcalinos) o ser idiopática.

La *hiperoxaluria* se da en síndromes de malabsorción intestinal (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis), por unión del Ca intestinal a los ácidos grasos situados en la luz para formar jabones, lo que permite la absorción de oxalato libre y su posterior excreción en la orina. Los cálculos de oxalato Ca se pueden formar también a causa de: 1) déficit de citrato en la orina, un inhibidor de la formación de cálculos cuya eliminación disminuye en la acidosis metabólica; y 2) hiperuricosuria (véase más adelante). Los cálculos de fosfato Ca son mucho menos frecuentes y tienden a formarse con un pH urinario anormalmente elevado (7-8), habitualmente en relación con una acidosis tubular renal distal (tipo I) completa o parcial.

Los cálculos de *estruvita* se forman en el sistema colector cuando existe infección por microorganismos que desdoblán la urea. La estruvita es el componente más frecuente de los cálculos coraliformes y de la obstrucción. Son factores de riesgo la UTI previa, la litiasis de otro tipo, las sondas urinarias, la vejiga neurogénica (p. ej., en diabetes o esclerosis múltiple) y las manipulaciones con instrumentos.

Los cálculos de *ácido úrico* se desarrollan cuando la orina se satura de ácido úrico en presencia de deshidratación y de un pH urinario ácido. Es frecuente que los pacientes con trastornos mieloproliferativos (especialmente después de quimioterapia), gota e insuficiencia renal aguda y crónica, y los tratados con cinclosporina presenten hiperuricemia e hiperuricosuria, y tienen riesgo de cálculos si disminuye el volumen de orina. Ciertos fármacos provocan hiperuricosuria sin hiperuricemia (p. ej., probenecid, salicilatos en dosis altas).

Los cálculos de *cistina* son el resultado de un raro trastorno hereditario del transporte renal e intestinal que tiene como consecuencia una excreción excesiva

Cuadro 148-1**Estudio de un paciente ambulatorio con un cálculo renal**

1. Historia dietética y de consumo de líquidos
2. Anamnesis y exploración física cuidadosas, centrándose en enfermedades sistémicas
3. Radiografía simple de abdomen
4. Bioquímica sérica: BUN, creatinina (Cr), ácido úrico, calcio, fosfato, cloruro, bicarbonato
5. Muestras de orina cronometradas (por lo menos, durante un día entre semana, un día en el fin de semana): Cr, Na, K, nitrógeno ureico, ácido úrico, calcio, fosfato, oxalato, citrato, magnesio

va de cistina. Los cálculos comienzan en la niñez y son una causa rara de cálculos coraliformes; a veces provocan insuficiencia renal terminal. Es más probable la formación de cálculos cuando el pH urinario es ácido.

Estudio

Aunque algunos autores propugnan un estudio completo después del primer episodio de litiasis, otros son partidarios de diferir el estudio hasta que se produzca recidiva o cuando no existe una causa evidente (p. ej., bajo ingestión de líquidos durante los meses de verano con deshidratación manifiesta). El cuadro 148-1 esboza una sistemática razonable de estudio de un paciente ambulatorio con litiasis renal no complicada.

Cuadro 148-2**Tratamientos específicos en la nefrolitiasis**

Tipo de cálculo	Modificaciones dietéticas	Otras
Oxalato cálcico	Aumentar la toma de líquidos Moderar el aporte de sodio Moderar el aporte de oxalato Moderar el aporte de proteínas Moderar el aporte de grasas	Suplementos de citrato (sales de calcio o potasio > sodio) Colestiramina u otro tratamiento de la malabsorción de grasas Tiazidas si hay hipercalcioruria Allopurinol si hay hiperuricosuria
Fosfato cálcico	Aumentar la toma de líquidos Moderar el aporte de sodio	Tiazidas si hay hipercalciuria
Estruvita	Aumentar la toma de líquidos; igual que con el oxalato cálcico si hay indicios de un núcleo de oxalato cálcico en la estruvita	Mandelamina y vitamina C o tratamiento antibiótico supresor diario (p. ej., trimetoprim-sulfame-toxazol)
Ácido úrico	Aumentar la toma de líquidos Moderar el aporte de proteínas	Allopurinol
Cistina	Aumentar la toma de líquidos	Tratamiento alcalinizante Penicilamina

Nota: La excreción de sodio guarda correlación con la de calcio.

Rx TRATAMIENTO

El tratamiento de los cálculos renales es a menudo empírico, y se basa en las probabilidades (los cálculos de oxalato Ca son los más frecuentes) o en la historia clínica. A veces se recupera el cálculo y es posible analizar su composición. Es aconsejable el análisis del cálculo, en especial en pacientes con presentaciones complejas o con recidivas. Se aconseja aumentar la toma de líquidos a 2.5 a 3 L/día, independientemente del tipo de cálculo. Las recomendaciones conservadoras para los pacientes con cálculos de oxalato Ca (es decir, dieta pobre en sal y en grasa, y moderada en proteínas) se consideran saludables en general, y por lo tanto puede merecer la pena intentarlas en pacientes sin otras complicaciones. A diferencia de lo anteriormente supuesto, el calcio de la dieta no contribuye al riesgo de cálculos. El cuadro 148-2 resume los tratamientos específicos según el tipo de cálculos en pacientes con nefrolitiasis compleja o recidivante.

Para más detalles, véase Asplin JR, Coe FL, Favus MJ: Nefrolitiasis, cap. 268, en Harrison PMI 16.^a

149

UROPATÍA OBSTRUCTIVA

Se debe considerar la posible existencia de uropatía obstructiva (UTO), una causa potencialmente reversible de insuficiencia renal, en todos los casos de insuficiencia renal aguda o de empeoramiento brusco de una insuficiencia renal crónica. Las consecuencias dependen de la duración e intensidad de la obstrucción, y de si ésta es unilateral o bilateral. La UTO se puede producir en cualquier nivel, desde el túbulo colector hasta la uretra. Es frecuente en mujeres (tumores de la pelvis), varones ancianos (patología prostática), diabéticos (necrosis papilar), enfermos neurológicos (lesión de la médula espinal o esclerosis múltiple con vejiga neurógena) o en individuos con linfadenopatía o fibrosis retroperitoneales, refljo vesicoureteral, nefrolitiasis u otras causas de retención urinaria funcional (p. ej., fármacos anticolinérgicos).

Manifestaciones clínicas

En algunas situaciones se produce dolor (obstrucción por cálculos), pero no es frecuente. En los varones es común una historia de prostatismo. La exploración física puede revelar un globo vesical por la percusión de la parte inferior del abdomen. Otros hallazgos dependen de la situación clínica. La hipertrofia prostática se puede determinar por el tacto rectal. El tacto bimanual puede poner de manifiesto, en las mujeres, una masa pélvica o rectal. El estudio de los pacientes con insuficiencia renal en los que se sospecha UTO se muestra en la figura 149-1. Los análisis pueden mostrar elevaciones notables del BUN y la creatinina; si la duración de la obstrucción ha sido suficiente, puede haber indicios de enfermedad tubulointersticial (p. ej., hipertonatremia, acidosis metabólica sin haito aniónico, hipernatremia ligera). El análisis de orina suele ser benigno en la mayoría de los casos con pocas células; es rara la proteinuria importante. La ra-

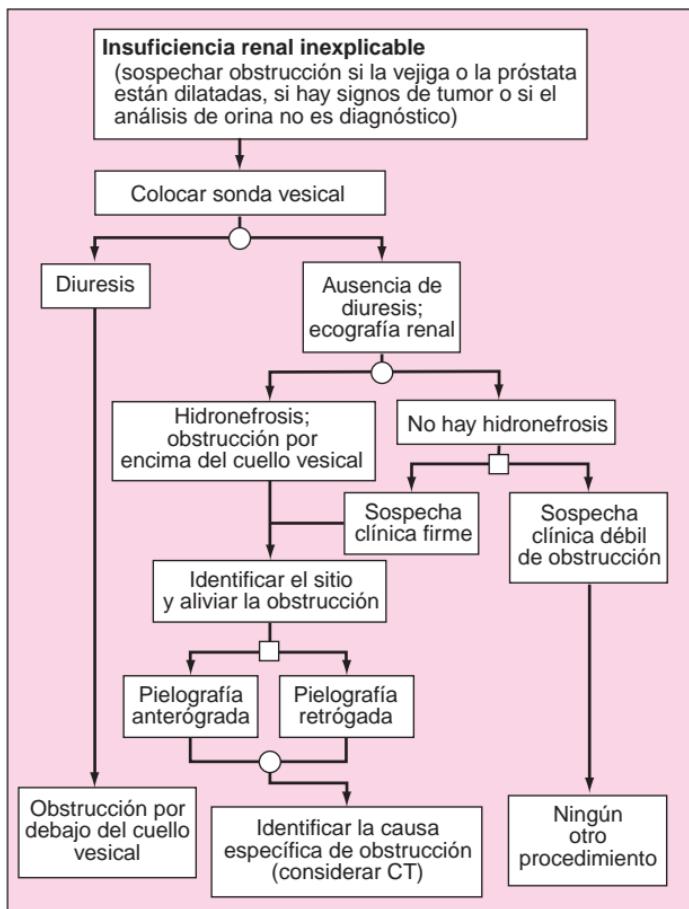


FIGURA 149-1 Enfoque diagnóstico de la obstrucción de vías urinarias en casos de insuficiencia renal inexplicada. Los círculos representan los procedimientos diagnósticos y los cuadros indican las decisiones clínicas basadas en la información disponible. CT = tomografía computarizada.

diografía simple de abdomen puede poner de manifiesto un cálculo radioopaco (todos, a excepción de los de ácido úrico).

Se puede emplear la ecografía para valorar el grado de hidronefrosis y la integridad del parénquima renal; pueden ser necesarias la CT o la urografía intravenosa para localizar el nivel de la obstrucción. Es frecuente la dilatación de los cálices; puede faltar en caso de obstrucción sobreaguda, si existe un encajonamiento de la vía urinaria alta por tumor o fibrosis retroperitoneal, o cuando un cálculo coraliforme reside en la vía. El tamaño renal puede indicar la duración de la obstrucción. Debe señalarse que una obstrucción unilateral puede ser prolongada e intensa (terminando por provocar la anulación funcional del riñón obstruido), sin indicios de anomalías en la exploración física ni en los análisis.



TRATAMIENTO

El tratamiento de la insuficiencia renal aguda asociada a UTO depende de: 1) el nivel de la obstrucción (vías altas o bajas), 2) el carácter agudo de la obstrucción y sus consecuencias clínicas, entre ellas la disfunción renal y la infección. Es necesario excluir las causas benignas de UTO, como la obstrucción

del cuello vesical y la nefrolitiasis, porque el tratamiento conservador, con la colocación de una sonda de Foley y líquidos IV, respectivamente , resolverá la obstrucción en la mayor parte de los casos.

En los enfermos más graves, la causa más frecuente y preocupante de UTO es la obstrucción ureteral por un tumor. Si es técnicamente posible, la mejor forma de tratar una obstrucción ureteral neoplásica es la colocación de una endoprótesis ureteral mediante cistoscopia. En caso contrario, será necesario colocar tubos de nefrostomía con drenaje externo. También se deben administrar antibióticos por vía IV si existen signos de pielonefritis o sepsis urinaria. Es necesario vigilar estrechamente la situación hidroelectrolítica después de aliviar la obstrucción. Puede haber una natriuresis/ diuresis fisiológica en relación con la sobrecarga de volumen. Sin embargo, es posible una natriuresis/diuresis «inapropiada» por: 1) la elevación del nitrógeno ureico, que provoca diuresis osmótica; y 2) una diabetes insípida nefrótigena adquirida. Puede aparecer hipernatremia, que en ocasiones es grave.

Para más detalles, véase Seifter JL, Brenner BM: Obstrucción de las vías urinarias, cap. 270, en Harrison PMI 16.^a.

150

ÚLCERA PÉPTICA Y ENFERMEDADES RELACIONADAS

ENFERMEDAD ULCEROSA PÉPTICA

Es más frecuente en el bulbo duodenal (úlcera duodenal-DU) y en el estómago (úlcera gástrica-GU). Puede aparecer también en esófago, conducto pilórico, marco duodenal, yeyuno y divertículo de Meckel. Es consecuencia del predominio de los factores «agresivos» (ácido gástrico, pepsina) sobre los «defensivos» implicados en la resistencia de la mucosa (moco gástrico, bicarbonato, microcirculación, prostaglandinas, «barrera» mucosa) y de los efectos de *Helicobacter pylori*.

FACTORES DE RIESGO Y CAUSAS Generales Importante papel del *H. pylori*, microorganismo espiral productor de ureasa que coloniza la mucosa gástrica antral hasta en el 100 % de las personas con DU y en el 80 % con GU. También se encuentra en personas sanas (la prevalencia aumenta con la edad) y en niveles socioeconómicos bajos. Se acompaña invariablemente de signos histológicos de gastritis crónica activa; con los años pueden producirse una gastritis atrófica y un cáncer gástrico. Otra causa importante de las úlceras son los antiinflamatorios no esteroideos (aquellas que no se deben a *H. pylori*). Menos del 1 % se debe a gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison). Otros factores de riesgo y asociaciones son: herencia (¿por aumento del número de células parietales?), tabaquismo, hipercalcemia, mastocitosis, grupo sanguíneo O (los antígenos de este grupo pueden unirse a *H. pylori*). No demostrados: estrés, café, alcohol.

DU La hipersecreción leve de ácido gástrico se produce por: 1) aumento relativo de gastrina, probablemente por: *a)* estimulación de las células G antrales por citocinas liberadas por las células inflamatorias, y *b)* disminución de la producción de somatostatina por las células D, ambas consecuencia de la infección por *H. pylori*; y 2) una respuesta ácida excesiva a la gastrina por un aumento de la masa de células parietales debido a la estimulación por la gastrina. Estas anomalías se resuelven rápidamente al erradicar *H. pylori*. Sin embargo, una elevación moderada de la secreción máxima de ácido gástrico tras estímulo con gastrina exógena persiste en algunos pacientes mucho tiempo después de la erradicación de *H. pylori*, lo que indica que la hipersecreción de ácido gástrico puede estar, en parte, genéticamente determinada. *H. pylori* puede intervenir también en la elevación de los niveles séricos de pepsinógeno. También, por efecto de *H. pylori* se producen en la mucosa del duodeno zonas de metaplasia gástrica debidas a la hipersecreción de ácido o al rápido vaciamiento gástrico. Otros factores de riesgo son glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos, insuficiencia renal crónica, trasplante renal, cirrosis y enfermedad pulmonar crónica.

GU *H. pylori* es también la causa principal. Generalmente, la tasa de secreción ácida gástrica es normal o está reducida, y esto, posiblemente, refleja la edad más temprana de infección por *H. pylori* en los pacientes con úlcera gástrica que en aquéllos con úlcera duodenal. Otra causa puede ser la gastritis por reflujo del contenido del duodeno (que incluye bilis). El uso crónico de sálicilos o antiinflamatorios no esteroideos puede ser responsable del 15-30 % de las GU y aumenta el riesgo de hemorragia y perforación.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DU Dolor epigástrico urente que aparece de 90 minutos a 3 horas después de las comidas, a menudo nocturno, que se alivia con la toma de alimento.

Cuadro 150-1**Pruebas de detección de *H. pylori***

Prueba	Sensibilidad/Especificidad (%)	Comentarios
INVASORAS (BASADAS EN LA BIOPSIA ENDOSCÓPICA)		
Ureasa rápida	80-95/95-100	Sencilla, falsos negativos con el uso reciente de PPI, antibióticos o compuestos de bismuto
Histología	80-90/>95	Requiere procesamiento anatomopatológico y tinción; proporciona información histológica
Cultivo	—/—	Requiere tiempo, es caro, depende de la experiencia; permite determinar la sensibilidad a antibióticos
NO INVASORAS		
Serología	>80/>90	Barata y cómoda; no se puede usar para el seguimiento en las fases iniciales tras el tratamiento
Prueba de la urea en el aliento	>90/>90	Sencilla, rápida; útil para el seguimiento temprano (véase prueba rápida de la urea)

Nota: PPI, inhibidores de la bomba de protones.

GU Dolor epigástrico urente que empeora o no se modifica con la toma de alimento; anorexia, aversión a la comida y pérdida de peso (en el 40%). Gran variabilidad individual. Pueden aparecer síntomas similares en personas sin úlcera péptica demostrada («dispepsia no ulcerosa»); responde peor al tratamiento convencional.

COMPLICACIONES DU Hemorragia, obstrucción, penetración causante de pancreatitis aguda, perforación y resistencia al tratamiento.

DIAGNÓSTICO DU Endoscopia alta o estudio radiológico con bario del tubo digestivo superior.

GU Se prefiere la endoscopia alta al estudio con bario para descartar la posibilidad que la úlcera sea maligna (estudio citológico del cepillado, ≥6 tomas de biopsia con pinza del borde de la úlcera). Las características radiológicas que indican malignidad son: úlcera en el seno de una masa, pliegues que no se irradian desde el borde de la úlcera y úlcera de gran tamaño (>2.5-3 cm).

DETECCIÓN DE *H. pylori* Determinación de anticuerpos en suero (barato, se prefiere cuando no es necesario hacer endoscopia); prueba rápida de la ureasa sobre una muestra de biopsia del antro (cuando se necesita hacer endoscopia). Se suele utilizar, cuando es necesario, la prueba de terminación de la urea en el aliento para confirmar la erradicación (cuadro 150-1).



TRATAMIENTO

Médico

Objetivos: alivio del dolor, curación, prevención de las complicaciones y preventión de las recidivas. En la GU, descartar malignidad (control endoscópi-

Cuadro 150-2**Pautas recomendadas de erradicación de la infección por *H. pylori***

Fármaco	Dosis
TRATAMIENTO TRIPLE	
1. Subsalicilato de bismuto <i>más</i> Metronidazol <i>más</i> Tetraciclina ^a	2 comprimidos 4 veces al día 250 mg 4 veces al día 500 mg 4 veces al día
2. Citrato de bismuto de ranitidina <i>más</i> Tetraciclina <i>más</i> Claritromicina <i>o</i> metronidazol	400 mg 2 veces al día 500 mg 4 veces al día 500 mg 2 veces al día
3. Omeprazol (lansoprazol) <i>más</i> Clarithromicina <i>más</i> Metronidazol ^b <i>o</i> Amoxicilina ^c	20 mg 2 veces al día (30 mg 2 veces al día) 250 ó 500 2 veces al día 500 mg 2 veces al día 1 g 2 veces al día

TRATAMIENTO CUÁDRUPLE

Omeprazol (lansoprazol)	20 mg (30 mg) diarios
Subsalicilato de bismuto	2 comprimidos 4 veces al día
Metronidazol	250 mg 4 veces al día
Tetraciclina	500 mg 4 veces al día

^a Alternativa: emplear Helidac preenvasado (véase texto).^b Alternativa: emplear Prevpac preenvasado (véase texto).^c Emplear metronidazol o bien amoxicilina, no los dos.

co hasta la curación). Con los fármacos actuales no es necesaria la restricción dietética; suspender los antiinflamatorios no esteroideos; el tabaco puede impedir la curación, por lo que debe abandonarse. La erradicación de *H. pylori* reduce de forma considerable la tasa de recidivas de la úlcera y está indicada en todas las DU y GU asociadas con el microorganismo (cuadro 150-2). Generalmente, el tratamiento incluye la supresión de la secreción ácida. Los fármacos habituales (bloqueadores de los receptores H₂, sucralfato, antiácidos) consiguen una curación del 80-90% de las DU y un 60% de las GU en 6 semanas; la curación es más rápida con omeprazol 20 mg/día).

Cirugía

Para las complicaciones (hemorragia persistente o recurrente, obstrucción, perforación) o, pocas veces, cuando no hay respuesta al tratamiento (en primer lugar descartar el uso de antiinflamatorios no esteroideos y gastrinoma). Para la DU, véase el cuadro 150-3. Para la GU, debe realizarse gastrectomía subtotal.

Cuadro 150-3**Tratamiento quirúrgico de la úlcera duodenal**

Intervención	Tasa de recidivas	Tasa de complicaciones
Vagotomía + antrectomía (Billroth I o II) ^a	1 %	Máxima
Vagotomía y piloroplastia	10 %	Intermedia
Vagotomía de células parietales (superselectiva gástrica proximal)	≥10 %	Mínima

^a Billroth, I, gastroduodenostomía; Billroth II, gastroyeyunostomía.

Complicaciones de la cirugía 1) Obstrucción del asa aferente (Billroth II), 2) gastritis por reflujo biliar, 3) síndrome de vaciamiento gástrico rápido con molestias abdominales + síntomas vasomotores posprandiales, 4) diarrea posvagotomía, 5) bezoar, 6) anemia (malabsorción de hierro, B_{12} y folato), 7) malabsorción (mezcla deficiente del contenido gástrico, jugos pancreáticos y bilis, sobrecrecimiento bacteriano), 8) osteomalacia y osteoporosis (malabsorción de vitamina D y de Ca), 9) carcinoma del muñón gástrico.

Estudio del paciente

No se ha establecido cuál es la mejor forma de actuar. La serología de *H. pylori* y, si es positiva, la aplicación de tratamiento, puede ser rentable. Otras posibilidades son hacer un tratamiento de prueba con antisecretores y sólo realizar endoscopia si falla o hacerla en todos los casos.

GASTROPATÍAS

GASTROPATÍAS EROSIVAS Gastritis hemorrágica, erosiones gástricas múltiples. Causada por aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (menos riesgo con los fármacos nuevos, p. ej., nabumetona y etodolaco, que no inhiben las prostaglandinas de la mucosa gástrica) o por agresión importante (quemaduras, sepsis, traumatismos, cirugía, shock o insuficiencia respiratoria, renal o hepática). Puede ser asintomática o acompañarse de malestar epigástrico, náuseas, hematemesis o melena. Diagnóstico por endoscopia alta.



TRATAMIENTO

Supresión del agente causal y mantenimiento de la oxigenación y del volumen sanguíneo según las necesidades. Para la prevención de las úlceras de estrés en pacientes críticos se recomienda la administración cada hora de antiácidos líquidos por vía oral (p. ej., Maalox, 30 mL), antagonistas de los receptores H_2 por vía IV (p. ej., cimetidina 300 mg en embolada + 37.5-50 mg/h IV) o ambos, para mantener el pH gástrico >4 . Como alternativa, puede administrarse un preparado semiliquido de sucralfato a razón de 1 g/6 h PO, que no eleva el pH gástrico y puede evitar, por tanto, el mayor riesgo de neumonía por aspiración que acompaña a los antiácidos líquidos. Puede usarse misoprostol (200 µg cuatro veces al día PO, o una supresión fija de la secreción ácida (p. ej., famotidina 40 mg PO 2 veces al día) junto con los antiinflamatorios no esteroideos para evitar las úlceras inducidas por estos últimos.

GASTRITIS CRÓNICA Se identifica histológicamente por un infiltrado inflamatorio dominado por linfocitos y células plasmáticas, con escasos neutrófilos. En su fase inicial las alteraciones se limitan a la lámina propia (*gastritis superficial*). Cuando la enfermedad progresiona hasta la destrucción de las glándulas, se convierte en una *gastritis atrófica*. La fase final es la *atrofia gástrica*, en la cual la mucosa está adelgazada y el infiltrado es escaso. La gastritis crónica se puede clasificar según el lugar de afectación predominante.

Gastritis de tipo A Predomina en el cuerpo y es la forma menos frecuente. Por lo general asintomática, frecuente en los ancianos; su mecanismo autoinmunitario, puede acompañarse de aclorhidria, anemia perniciosa y un mayor riesgo de cáncer gástrico (el valor de la endoscopia como detección sistemática es incierto). En más del 90 % existen anticuerpos contra las células parietales.

Gastritis de tipo B Predomina en el antrum y está causada por *H. pylori*. Suele ser asintomática, pero puede asociarse a dispepsia. También puede dar lugar a gastritis atrófica, atrofia gástrica, folículos linfoides gástricos y linfomas de cé-

Cuadro 150-4**Pruebas de diagnóstico diferencial**

Entidad	Gastrina en ayunas	Respuesta de gastrina a	
		Secretina IV	Alimento
DU	N (≤ 150 ng/L)	NC	Ligero ↑
Zollinger-Ellison	↑↑↑	↑↑↑	NC
Hiperplasia de células G antrales (gastrina)	↑	↑, NC	↑↑↑

Nota: N, normal. NC, no cambia.

lulas B gástricas de baja malignidad. La infección a edades tempranas de la vida o en un contexto de malnutrición o de producción ácida gástrica baja se asocia a gastritis de todo el estómago (incluido el cuerpo) y a un mayor riesgo de cáncer gástrico. No se recomienda la erradicación sistemática de *H. pylori* (véase cuadro 150-2), salvo que exista úlcera péptica o linfoma MALT de bajo grado.

TIPOS ESPECÍFICOS DE GASTROPATÍA O GASTRITIS Gastropatía alcohólica (hemorragias de la submucosa), enfermedad de Ménétrier (gastropatía hipertrófica), gastritis eosinófila, gastritis granulomatosa, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, infecciones (tuberculosis, sífilis, hongos, virus, parásitos), pseudolinfoma, radiación, gastritis corrosiva.

SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON (GASTRINOMA)

Deberá tenerse en cuenta en caso de enfermedad ulcerosa grave, resistente al tratamiento, asociada a úlceras de localizaciones atípicas o a diarrea. Los tumores suelen localizarse en el páncreas o el duodeno (submucoso s, a menudo pequeños), pueden ser múltiples, de crecimiento lento; > 60% malignos; un 25% se asocia a neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN 1) (gastrinoma, hipoperatiroidismo, neoplasia hipofisaria), a menudo en duodeno, pequeños, multicéntricos, con menos tendencia a metastatizar en el hígado que los gastrinomas pancreáticos, pero a menudo metastatizan en los ganglios linfáticos locales.

DIAGNÓSTICO De sospecha Secreción ácida basal >15 mmol/h; secreción ácida basal máxima >60%; endoscopia o radiografía digestiva alta: engrosamiento de pliegues de la mucosa.

De confirmación Gastrina sérica >1000 ng/L o elevación de 200 ng/L tras la administración IV de secretina y, si es necesario, de 400 ng/L tras la administración IV de calcio (véase cuadro 150-4).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Hipersecreción ácida gástrica Síndrome de Zollinger-Ellison, hiperplasia o hiperfunción de las células G del antrum (¿por *H. pylori*?), antrum retenido posgastrectomía, insuficiencia renal, resección masiva de intestino delgado, obstrucción crónica de la salida del estómago.

Secreción ácida gástrica normal o disminuida Anemia perniciosa, gastritis crónica, cáncer gástrico, vagotomía, feocromocitoma.



TRATAMIENTO

El omeprazol, comenzando con 60 mg PO por la mañana y aumentando la dosis hasta que la secreción ácida gástrica máxima sea <10 mmol/h antes de la siguiente dosis, es el fármaco de elección durante la evaluación y en los pacientes que no son candidatos a cirugía; a menudo es posible reducir la dosis

con el tiempo. La prueba más sensible para detectar el tumor primario y las metástasis es la gammagrafía con octreotida radiactiva marcada; se puede complementar con ecografía endoscópica. Si es posible, laparotomía exploradora con resección del tumor primario y de las metástasis únicas. En los pacientes con MEN 1, el tumor a menudo es multifocal e irresecable; se tratará en primer lugar el hiperparatiroidismo (puede mejorar la hipergastrinemia). En los tumores no resecables, la vagotomía de las células parietales puede mejorar el control farmacológico de la enfermedad ulcerosa. En los tumores con metástasis, quimioterapia para controlar los síntomas (p. ej., estreptozocina y 5-fluorouracilo, doxorrubicina o interferón α); 40 % de respuestas parciales.

Para más detalles, véase Del Valle J: **Úlcera péptica y trastornos relacionados, cap. 274, en Harrison PMI 16.^a**.

151

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES

Trastornos inflamatorios crónicos de etiología desconocida que afectan al aparato digestivo. Máxima incidencia entre los 15 y los 30 años, y entre los 60 y los 80, aunque pueden aparecer a cualquier edad. La patogenia implica la activación de células inmunitarias por un agente desencadenante desconocido (ζ microorganismo, componente de la dieta, antígeno bacteriano o autoantígeno?) lo que induce a la liberación de citocinas y mediadores inflamatorios. Se ha sugerido la existencia de un componente genético por la presencia de mayor riesgo en los familiares de primer grado de pacientes con enteropatía inflamatoria y la concordancia del tipo de ésta, la localización de la enfermedad de Crohn y el curso clínico. Se ha descrito una asociación entre el HLA-DR2 en pacientes japoneses con colitis ulcerosa y el gen *NOD2* relacionado con la enfermedad de Crohn en el cromosoma 16. Otros posibles factores patogénicos son los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos séricos (ANCA) en el 70% de los pacientes con colitis ulcerosa y la angiitis (vasculitis) granulomatosa en la enfermedad de Crohn. Los brotes agudos pueden ser desencadenados por infecciones, antiinflamatorios no esteroideos y estrés. A menudo, el brote inicial de colitis ulcerosa se produce cuando el paciente deja de fumar.

COLITIS ULCEROSA (UC)

ANATOMÍA PATOLÓGICA Inflamación de la *mucosa* del colon; el recto está casi siempre afectado, con inflamación que se extiende sin solución de continuidad (no hay zonas respetadas) en dirección proximal con extensión variable; las características histológicas consisten en lesiones del epitelio, inflamación, abscesos en las criptas y pérdida de las células caliciformes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Diarrea sanguinolenta, emisión de moco, fiebre, dolor abdominal, tenesmo, pérdida de peso; amplio espectro de gravedad (la mayoría de los casos son leves, limitados a recto y colon sigmoide). En casos graves, deshidratación, anemia, hipopotasemia e hipocalcemia.

COMPLICACIONES Megacolon tóxico, perforación de colon; el riesgo de cáncer está relacionado con la extensión y duración de la colitis; suele estar

precedida o coincidir con displasia (cambios neoplásicos en células individuales del epitelio), que puede detectarse mediante biopsias colonoscópicas de control.

DIAGNÓSTICO Sigmoidoscopia/colonoscopia: mucosa eritematosa y granulosa, friable, con exudados, hemorragias, úlceras y pólipos inflamatorios (pseudopólipos). Enema opaco: pérdida de haustras, irregularidades de la mucosa, ulceraciones.

ENFERMEDAD DE CROHN (CD)

ANATOMÍA PATOLÓGICA Se afecta cualquier parte del tubo digestivo, por lo general ileón terminal, colon o ambos; inflamación *transmural*, engrosamiento de la pared del intestino, úlceras lineales y engrosamiento de la submucosa que ocasiona un patrón en empedrado; discontinuidad (zonas respetadas); las características histológicas consisten en inflamación transmural, granulomas (a menudo ausentes), fisuras y fistulas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Fiebre, dolor abdominal, diarrea (a menudo sin sangre), fatiga, pérdida de peso, retraso del crecimiento en niños; ileítes aguda que semeja una apendicitis; fisuras anorrectales, fistulas y abscesos. La evolución se puede agrupar en tres amplios patrones: 1) inflamatorio, 2) estenosante, y 3) fistulizante.

COMPLICACIONES Obstrucción intestinal (edema o fibrosis); rara vez megacolon tóxico o perforación; fistulas intestinales a intestino, vejiga, vagina, piel, tejidos blandos, a menudo con formación de abscesos; malabsorción de sales biliares que da lugar a cálculos biliares de colesterol, cálculos renales de oxalato o ambos a la vez; enfermedades intestinales malignas; amiloidosis.

DIAGNÓSTICO Sigmoidoscopia/colonoscopia, enema opaco, estudio radiológico esofagogaoduodenal y tránsito del intestino delgado: nodularidad, rigidez, úlceras que pueden ser profundas o longitudinales, aspecto en empedrado, zonas respetadas, estenosis, fistulas. La CT puede mostrar asas intestinales engrosadas y fusionadas o abscesos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

ENTEROCOLITIS INFECCIOSA *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia* (ileítes aguda), *Plesiomonas shigelloides*, *Aeromonas hydrophilia*, *E. coli* serotipo 0157:H7, gonorrea, linfogranuloma venéreo, *Clostridium difficile* (colitis pseudomembranosa), tuberculosis, amebiasis, citomegalovirus, SIDA.

OTROS Enfermedad intestinal isquémica, diverticulitis, enterocolitis por radiación, diarrea inducida por sales biliares (resección ileal), colitis inducida por fármacos (antiinflamatorios no esteroideos), lesiones sangrantes en colon (neoplasia), síndrome del intestino irritable (no hay hemorragia), colitis microscópica (linfocitaria) o colagenosa (diarrea acuosa crónica): colonoscopia normal, pero las biopsias muestran inflamación superficial del epitelio del colon y, en la colitis colagenosa, una espesa capa subepitelial de colágeno; respuesta variable a aminosalicilatos y glucocorticoides.

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES (UC Y CD)

1. **Articulares:** artritis periférica, actividad paralela a la actividad de la enfermedad intestinal; espondilitis anquilosante y sacroileítes (asociadas a HLA-B27), actividad independiente de la enfermedad intestinal.
2. **Cutáneas:** eritema nudoso, úlceras aftosas, pioderma gangrenoso, enfermedad de Crohn cutánea.

Cuadro 151-1**Tratamiento médico de la enfermedad intestinal****COLITIS ULCEROSA: FASE ACTIVA**

	Leve
Distal	5-ASA oral o enemas
Extensa	5-ASA oral o enemas

COLITIS ULCEROSA: TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Distal	5-ASA oral o enemas 6-MP o azatioprina
Extensa	5-ASA oral o enemas 6-MP o azatioprina

ENFERMEDAD DE CROHN: ENFERMEDAD ACTIVA

Leve-moderada	Grave
5-ASA por vía oral o enema Metronidazol o ciprofloxacino Glucocorticoides por vía oral Azatioprina o 6-MP Infliximab	5-ASA oral o enema Metronidazol o ciprofloxacina Glucocorticoides por vía oral o IV Azatioprina o 6-MP Infliximab TPN o dieta elemental Ciclosporina por vía intravenosa

ENFERMEDAD DE CROHN: TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Inflamatoria	Enfermedad perianal o fistulizante
5-ASA por vía oral o enemas Metronidazol o ciprofloxacino Azatioprina o 6-MP	Metronidazol o ciprofloxacino Azatioprina o 6-MP

Nota: 5-ASA, ácido 5-aminosalicílico; CSA, ciclosporina; 6-MP, 6-mercaptopurina; TPN, nutrición parenteral total.

3. *Oculares:* epiescleritis, iritis, uveítis.
4. *Hepáticas:* esteatosis hepática, «pericolangitis» (colangitis esclerosante intrahepática), colangitis esclerosante primaria, colangiocarcinoma, hepatitis crónica.
5. *Otras:* anemia hemolítica autoinmunitaria, flebitis, embolia pulmonar (estadio de hipercoagulabilidad).

**TRATAMIENTO** (Véase cuadro 151-1)

De sostén Antidiarreicos (difenoxilato y atropina, loperamida) en la enfermedad leve; hidratación intravenosa y transfusiones en los casos graves; nutrición parenteral o fórmulas enterales (eficaces como tratamiento primario

Moderada Grave		Fulminante
5-ASA oral o enemas	5-ASA oral o enemas	Glucocorticoides IV
Enemas de glucocorticoides	Enemas de glucocorticoides	CSA IV
Glucocorticoides por vía oral	Glucocorticoides por vía oral o IV	
5-ASA oral o enemas	5-ASA oral o enemas	Glucocorticoides IV
Enemas de glucocorticoides	Enemas de glucocorticoides	CSA IV
Glucocorticoides por vía oral	Glucocorticoides por vía oral o IV	

Enfermedad perianal o fistulizante

Metronidazol o ciprofloxacina
Azatioprina o 6-MP
Infliximab
CSA IV

en la CD, aunque con una elevada tasa de recidivas cuando se reanuda la alimentación oral, no deben reemplazar al tratamiento farmacológico); papel importante en la preparación preoperatoria del paciente desnutrido; apoyo emocional.

Sulfasalazina y aminosalicilatos El componente activo de la sulfasalazina es el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), unido a un transportador de sulfapiridina; útil en la enfermedad del colon de intensidad leve o moderada (1-1.5 g PO 4 veces al día); sólo se ha demostrado su eficacia para mantener la remisión en la UC (500 mg PO 4 veces al día). Toxicidad (genera lmente debida a la sulfapiridina): dependiente de la dosis —náuseas, cefalea, raramente anemia hemolítica, puede resolverse al disminuir la dosis; iliosincrásica—fiebre, exantema, neutropenia, pancreatitis, hepatitis, etc.; otras —oligosper-

mia. Los nuevos aminosalicilatos son tan eficaces como la sulfasalazina, pero con menos efectos secundarios. En la UC distal pueden usarse enemas con 4 g de 5-ASA (mesalamina), 1 enema de retención cada noche hasta la remisión; después, cada 2 ó 3 noches. En la proctitis pueden emplearse supositorios con 500 mg de 5-ASA.

Glucocorticoides Útiles en la enfermedad grave y en la CD ileal o ileocólica. Prednisona, 40-60 mg PO/d, luego ir reduciendo paulatinamente; hidrocortisona IV 100 mg/8 h o equivalente en los pacientes hospitalizados; en el primer episodio de UC puede ser preferible una venoclisis de AC TH (120 U/d). Enemas nocturnos de retención de hidrocortisona en la proctosigmoiditis. Sus numerosos efectos secundarios hacen problemática su utilización prolongada.

Inmunosupresores Azatioprina, 6-mercaptopurina 50 mg PO/d hasta 2.0 ó 1.5 mg/kg/d, respectivamente, útiles como ahorreadores de esteroides y en la CD resistente o fistulosa (puede requerir un período de prueba de 2 a 6 meses antes de verse los resultados). Toxicidad: inmunodepresión, pancreatitis, ¿carcinogénesis? Deben evitarse en el embarazo.

Metronidazol Parece eficaz en la CD cólica (500 mg PO 2 veces al día) y en la CD perineal resistente (10-20 mg/kg/día PO). Toxicidad: neuropatía periférica, sabor metálico, ¿carcinogénesis? Evitarlo en el embarazo. Otros antibióticos (p. ej., ciprofloxacina, 500 mg PO 2 veces al día) pueden ser útiles en la CD de ileon terminal y perianal; en la colitis fulminante y en los abscessos están indicados los antibióticos IV de amplio espectro.

Otros Ciclosporina (posible utilidad en dosis de 4 (mg/kg)/d IV durante 7-14 días en la UC grave y posiblemente en las fistulas de Crohn resistentes); experimentales: metotrexato, cloroquina, aceite de pescado, nicotina y otros.

Cirugía UC: colectomía (curativa) en caso de resistencia al tratamiento, megacolon tóxico (si no mejora con tratamiento médico enérgico en 24-48 h), cáncer, displasia. La anastomosis de bolsa ileoanal es el procedimiento elección en la UC, pero está contraindicada en la CD y en los ancianos. CD: resección en caso de obstrucción fija (o estreñimiento), abscesos, fistulas sintomáticas persistentes y resistencia al tratamiento.

Para más detalles, véase Friedman S, Blumberg RS: Enfermedad inflamatoria intestinal, cap. 276, en Harrison PMI 16.^a

152

ENFERMEDADES DEL COLON Y ANORRECTALES

SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Síndrome caracterizado por alteración del hábito intestinal, dolor abdominal y ausencia de afección orgánica detectable. Es la enfermedad digestiva más frecuente en la práctica clínica. Hay tres tipos de presentaciones clínicas: 1) colon espástico (dolor abdominal crónico y estreñimiento), 2) estreñimiento y diarrea alternantes, y 3) diarrea crónica indolora.

Cuadro 152-1**Criterios de Roma para el diagnóstico de síndrome del intestino irritable**

Al menos 12 semanas (no necesariamente consecutivas) durante los 12 últimos meses con molestias o dolor abdominal, con dos de las tres características siguientes:

1. Aliviado con la defecación
2. Inicio asociado a modificaciones en la frecuencia de defecación
3. Inicio asociado a modificaciones en las características de las heces

FISIOPATOLOGÍA Es frecuente la hiperalgesia a los estímulos mecanorreceptores. Anomalías descritas: alteración de la motilidad del colon en reposo y en respuesta al estrés, fármacos colinérgicos y colecistocinina; alteración de la motilidad del intestino delgado; aumento de la sensibilidad visceral (menor umbral doloroso en respuesta a la distensión intestinal); y anormalías de la inervación extrínseca del intestino. Los pacientes que acuden a consulta con síndrome de intestino irritable presentan una mayor incidencia de trastornos psicológicos: depresión, histeria y trastorno obsesivo-compulsivo. Algunos casos pueden deberse a intolerancias alimentarias específicas y a malabsorción de ácidos biliares por el ileon terminal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Con frecuencia comienza antes de los 30 años; proporción mujeres/varones = 2/1. Dolor abdominal y hábito intestinal irregular. Los síntomas adicionales suelen ser: distensión abdominal, alivio del dolor abdominal con la deposición, el dolor se asocia con mayor frecuencia de deposiciones, heces sueltas con dolor, moco en las heces y sensación de evacuación incompleta. Los signos que aparecen son: heces pastosas heces del grosor de un lápiz o acintadas, pirosis, distensión, dolor de espalda, debilidad, fatiga, palpitaciones y polaquiuria.

DIAGNÓSTICO El síndrome de intestino irritable es un diagnóstico de exclusión. En el cuadro 152-1 se exponen los criterios de Roma. Considerar la utilización de sigmoidoscopia y radiografías con bario para excluir enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad maligna; descartar giardiasis, déficit de lactasa intestinal e hipertiroidismo.

**TRATAMIENTO**

Tranquilizar al paciente, apoyo por parte del médico, evitar elestrés o los factores desencadenantes, aumentar el residuo en la dieta (fibra, extracto de psilio, p. ej., Metamucil, 1 cucharada una o dos veces al día); para la diarrea, tratamiento de prueba con loperamida (2 dosis PO por la mañana y luego 1 dosis PO después de cada deposición suelta hasta un máximo de 8/d, ajustando luego la dosis) difenoxilato (Lomotil) (hasta 2 dosis PO 4 veces a 1 día) o colestiramina (hasta un sobre mezclado con agua PO 4 veces al día); para el dolor, anticolinérgicos (p. ej., clorhidrato de dicloclamina, 10-40 mg PO 4 veces al día) o hiosciamina como Levsin, 1-2 PO/4 h según las necesidades. La amitriptilina 25-50 mg PO al acostarse, u otros antidepresivos endosis bajas pueden aliviar el dolor. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como paroxetina están siendo evaluados en pacientes con predominio del estreñimiento, mientras que los antagonistas del receptor de serotonina como alosetrón lo están siendo en los pacientes con predominio de la diarrea. El agonista del receptor pro cinético 5HT4, tegaserod, ha sido aprobado para su uso en los pacientes con predominio del estreñimiento. La psicoterapia y la hipnoterapia pueden ser útiles en los casos refractarios graves.

ENFERMEDAD DIVERTICULAR

Hernias o abultamientos en forma de saco de la mucosa a través de la muscular por los puntos de penetración de las arterias nutricias; posiblemente debidas a aumento de la presión intraluminal, dieta pobre en fibra; más frecuente en sigma.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

1. *Asintomática* (detectada por enema de bario o colonoscopia)
2. *Dolor*: en fosa ilíaca izquierda, recurrente, que se alivia con la defecación; estreñimiento y diarrea alternativos. Diagnóstico por enema de bario.
3. *Diverticulitis*: dolor, fiebre, alteración de hábito intestinal, colon hiperestético, leucocitosis. El mejor método para confirmarla y clasificarla en estadios es la CT con contraste en el intestino. (En los pacientes que se recuperan tras el tratamiento médico, realizar enema programado de bario a las 4-6 semanas para descartar un cáncer.) Complicaciones: absceso peritoneal, perforación, fistula (a la vejiga, vagina, piel, tejidos blandos), absceso hepático, estenosis. A menudo requieren tratamiento quirúrgico y, en los abscesos, drenaje percutáneo.
4. *Hemorragia*: por lo general en ausencia de diverticulitis, a menudo procedente del colon ascendente y cura espontáneamente. Si persiste, se tratará con arteriografía mesentérica y administración intraarterial de vasopresina, o bien con cirugía (cap. 53).

Rx TRATAMIENTO

Dolor Dieta rica en fibra, extracto de psilio (p. ej., Metamucil 1 cucharada PO una o dos veces al día), anticolinérgicos (p. ej., clohidrato de dicloamina, 10-40 mg PO 4 veces al día).

Diverticulitis Dieta absoluta, líquidos IV, antibióticos (p. ej., cefoxitina 2 g IV/6 h o imipenem 500 mg IV/6-8 h); en los pacientes ambulatorios, ampicilina o tetraciclina 500 mg PO/6 h (dieta líquida); resección quirúrgica en los casos resistentes o con recidivas frecuentes, personas jóvenes (<50 años), pacientes inmunodeprimidos, o cuando es imposible descartar un cáncer.

En los pacientes que han presentado al menos dos episodios documentados, así como en los que respondan de manera lenta al tratamiento médico, se deben considerar las opciones quirúrgicas dirigidas hacia la eliminación del segmento colónico afectado, el control de la sepsis, la eliminación de los cuadros de obstrucción y las fistulas, y el restablecimiento de la continuidad intestinal.

PSEUDOOBSTRUCCIÓN INTESTINAL

Accesos recurrentes de náuseas, vómitos con dolor y distensión abdominal que semejan una obstrucción mecánica; pueden complicarse con estatorrea debida a sobrecrecimiento bacteriano.

CAUSAS *Primarias*: neuropatía visceral familiar, miopatía visceral familiar, idiopática. *Secundarias*: esclerodermia, amiloidosis, diabetes, enfermedad celiaca, parkinsonismo, distrofia muscular, fármacos, desequilibrio electrolítico, posquirúrgica.

Rx TRATAMIENTO

Ataque agudo: descompresión intestinal con sonda larga. Antibióticos por vía oral para el sobrecrecimiento bacteriano (p. ej., metronidazol 250 mg PO 3 veces al día, tetraciclina 500 mg PO 4 veces al día o ciprofloxacina 500 mg 2 veces al día, 1 semana de cada mes, generalmente alternando al menos dos antibióticos). Se debe evitar la cirugía. En casos resistentes, considerar la alimentación parenteral a largo plazo.

TRASTORNOS VASCULARES (INTESTINO DELGADO Y GRUESO)

MECANISMOS DE LA ISQUEMIA MESENTÉRICA 1) Oclusivos: embolia (fibrilación auricular, valvulopatía), trombo arterial (aterosclerosis); trombosis venosa (traumatismo, neoplasia, infección, cirrosis, anticonceptivos orales, déficit de antitrombina III, déficit de proteínas S o C, anticoagulante lúpico, mutación del factor V de Leyden, idiopática); vasculitis (SLE, poliarteritis, artritis reumatoide, púrpura de Henoch-Schönlein). 2) No oclusivos: hipertensión, insuficiencia cardíaca, arritmia, digital (vasoconstrictor).

ISQUEMIA MESENTÉRICA AGUDA Dolor periumbilical desproporcionado en relación con la hiperestesia en la palpación; náuseas, vómitos, distensión, hemorragia digestiva, alteración del hábito intestinal. La radiografía de abdomen muestra distensión abdominal, niveles hidroaéreos e impresiones digitales (edema submucoso), pero puede ser normal al principio de la evolución. Los signos de irritación peritoneal indican infarto intestinal que requiere resección quirúrgica. Se recomienda la arteriografía celíaca y mesentérica precoz en todos los casos después de la reanimación hemodinámica (evitar vasopresores y digital). Se pueden administrar vasodilatadores (p. ej., papaverina) por vía intra-arterial para corregir la vasoconstricción. Está indicada la laparotomía para restablecer el flujo sanguíneo intestinal obstruido por émbolos o trombosis o para resecar el intestino necrótico. La anticoagulación postoperatoria está indicada en la trombosis venosa mesentérica; es controvertida en la oclusión arterial.

INSUFICIENCIA MESENTÉRICA CRÓNICA «Angina abdominal»: dolor periumbilical sordo, cólico, 15-30 minutos después de las comidas y que persiste durante varias horas; pérdida de peso; en ocasiones diarrea. Evaluación mediante arteriografía mesentérica para posible derivación quirúrgica con injerto.

COLITIS ISQUÉMICA Por lo general, debida a enfermedad no oclusiva en pacientes con aterosclerosis. Intenso dolor abdominal bajo, rectorragia, hipertensión. La radiografía de abdomen muestra dilatación del colon y impresiones digitales. La sigmoidoscopia muestra hemorragia submucosa, friabilidad, ulceraciones; el recto a menudo está indemne. Tratamiento conservador (dieta absoluta, líquidos IV); resección quirúrgica en caso de infarto o estenosis postisquémica.

ANGIODISPLASIA DE COLON

En las personas mayores de 60 años, las ectasias vasculares, habitualmente en el colon derecho, son responsables de hasta el 40% de los casos de hemorragia digestiva baja crónica o recurrente. Puede asociarse a estenosis aórtica. Diagnóstico por arteriografía (cúmulos de pequeños vasos, opacificaciones precoces y prolongadas de las venas de drenaje) o colonoscopia (lesiones planas, rojas brillantes, en forma de helecho). En caso de hemorragia, se debe tratar mediante electrocoagulación o coagulación con láser a través del colonoscopio, ligadura con bandas, embolización arteriográfica o, en caso necesario, hemicolectomía derecha (cap. 53).

ENFERMEDADES ANORECTALES

HEMORROIDES Debidas al aumento de la presión hidrostática en el plexo venoso hemorroidal (esfuerzo al defecar, embarazo). Pueden ser externas, internas, trombosadas, agudas (prolapsadas o estranguladas) o sangrantes. Tratar el dolor con laxantes de volumen y reblandecedores de heces (extracto de psilio, dioctilsulfosuccinato sódico, 100-200 mg/d), baños de asiento 1-4/d, compresas de avellano, analgésicos según las necesidades. La hemorragia puede requerir ligadura con banda de goma o escleroterapia en inyección. En los casos graves o resistentes, hemoroidectomía quirúrgica.

FISURAS ANALES Tratamiento médico igual que para las hemorroides. Relajación del conducto anal con pomada de nitroglicerina (0.2%) aplicada tres veces al día, o con toxina botulínica tipo A (hasta 20 U) inyectada en el esfínter interno a cada lado de la fisura. Esfinterotomía anal interna en los casos resistentes.

PRURITO ANAL A menudo de causa poco clara; puede deberse a higiene deficiente, infección fúngica o parasitaria. Se debe tratar con limpieza meticulosa después de la defecación, glucocorticoideos tópicos, antimicóticos si está indicado.

CONDILOMAS ANALES (VERRUGAS GENITALES) Por transmisión sexual del virus del papiloma humano. Se tratan aplicando forma cuidadosa nitrógeno líquido, podofilino o interferón- α intralesional. Tienden a recidivar.

Para más detalles, véase Owyang C: Síndrome de colon irritable, cap. 277; y Gearhart SL, Bulkley G: Enfermedades frecuentes del colon, recto y ano e insuficiencia vascular mesentérica, cap. 279, en Harrison PMI 16.^a

153

COLELITIASIS, COLECISTITIS Y COLANGITIS

COLELITIASIS

Hay dos tipos principales de cálculos biliares: de colesterol y pigmentarios. Los cálculos de colesterol contienen más de un 50 % de monohidrato de colesterol. Los cálculos pigmentarios contienen menos de un 20 % de colesterol y están compuestos principalmente de bilirrubinato cálcico. En Estados Unidos, el 80 % de los cálculos son de colesterol o mixtos y el 20 %, pigmentarios.

EPIDEMIOLOGÍA Un millón de nuevos casos anuales de colelitiasis en Estados Unidos. Los factores predisponentes son demográficos/geográficos (mayor incidencia en los indios norteamericanos), obesidad, pérdida de peso, diabetes, enfermedad ileal, embarazo, uso de estrógenos o anticonceptivos orales, hiperlipidemia tipo IV y cirrosis.

SÍNTOMAS Y SIGNOS Muchos cálculos biliares son «silentes», es decir, se presentan en sujetos asintomáticos. Los síntomas aparecen cuando los cálculos producen inflamación u obstrucción del conducto cístico o del coléodo. Síntomas principales: 1) cólico biliar, que suele ser constante; dolor en el hipocondrio derecho o epigastrio, que aparece 30-90 minutos después de las comidas, dura varias horas y a veces se irradia a la escápula derecha o a la espalda; 2) náuseas, vómitos. La exploración física puede ser normal o mostrar hiperestesia en epigastrio o hipocondrio derecho.

LABORATORIO En ocasiones, elevación leve y transitoria de la bilirrubina [$<85 \mu\text{mol/L}$ ($<5 \text{ mg/dL}$)] acompañando al cólico biliar.

Cuadro 153-1**Pruebas de imagen y radiológicas para las enfermedades biliares**

Radiografía simple de abdomen	Rara vez utilizada para el diagnóstico de litiasis biliar Puede descartar otras causas de dolor abdominal (obstrucción intestinal, úlcera perforada)
Ecografía	Gran sensibilidad/especificidad para el diagnóstico de litiasis biliar Los conductos dilatados sugieren obstrucción Gas intramural, líquido alrededor de la vesícula sugieren inflamación o infección de la vesícula No puede descartar con seguridad una coledocolitiasis
Gammagrafía (HIDA)	Gran sensibilidad y especificidad para la colecistitis aguda
Colecistografía oral	Rara vez usada para el diagnóstico de enfermedades de la vesícula Puede ser útil para seleccionar pacientes para tratamiento no quirúrgico
CT	Útil cuando la sospecha de cáncer es firme
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	Se visualiza la obstrucción de la parte inferior del colédoco Es posible hacer una intervención terapéutica
Colangiografía transhepática percutánea	Visualiza la obstrucción de la parte superior del colédoco
Colangiografía con MRI	Prometedora técnica no invasora para estudiar los conductos pancreáticos y biliares
Ecografía endoscópica	El método de mayor sensibilidad para detectar cálculos en la ampolla

PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN Sólo el 10 % de los cálculos son radioopacos. La mejor prueba diagnóstica es la ecografía. La colecistografía oral ha sido sustituida en gran medida por la ecografía, pero se puede usar para evaluar la permeabilidad del conducto quístico y la función de vaciamiento de la vesícula biliar (cuadro 153-1).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Con enfermedad ulcerosa péptica, reflujo gastroesofágico, síndrome del intestino irritable y hepatitis.

COMPLICACIONES Colecistitis, pancreatitis, colangitis



TRATAMIENTO

En los pacientes asintomáticos el riesgo de experimentar complicaciones que requieran cirugía es bajo. La colecistectomía programada debe reservarse para: 1) pacientes sintomáticos (p. ej., cólico biliar a pesar de seguir una dieta pobre en grasas); 2) personas con complicaciones previas por la colelitiasis (véase más adelante); y 3) pacientes asintomáticos con mayor riesgo de complicaciones (vesícula calcificada o no funcionante, colesterolosis, adenomomatosis). También debe considerarse la cirugía en los pacientes con cálculos >3 cm o con vesícula anómala litiasica. La colecistectomía laparoscópica es mínimamente invasiva y constituye el procedimiento de elección en la mayoría de los pacientes candidatos a colecistectomía programada. Los fármacos litolíticos

por vía oral (ácido ursodesoxicólico) disuelven parcial o totalmente los cálculos radiotransparentes en el 50 % de pacientes concretos, en un plazo de 6-24 meses. La litotricia extracorpórea con ondas de choque seguida por tratamiento médico litolítico es eficaz en pacientes concretos con cálculos radiotransparentes solitarios. Dada la frecuencia de la recidiva de los cálculos y la eficacia de la cirugía laparoscópica, la indicación del tratamiento litolítico y de la litotricia se ha reducido a pacientes seleccionados que no son candidatos a la colecistectomía.

COLECISTITIS AGUDA

Inflamación aguda de la vesícula biliar, causada habitualmente por obstrucción del conducto cístico a causa de un cálculo enclavado.

ETIOLOGÍA 90 % calculosa, 10 % acalculosa; esta última produce más complicaciones y es causada por enfermedad aguda prolongada (p. ej., quemaduras, traumatismos, cirugía mayor), ayuno, hiperalimentación parenteral que conduce a estasis vesicular, vasculitis, carcinoma de vesícula del colédoco, algunas infecciones de la vesícula biliar (*Leptospira*, *Streptococcus*, parásitos, etc.), aunque en más del 50% de los casos no se encuentra una causa.

SÍNTOMAS Y SIGNOS 1) Ataque de cólico biliar (dolor en hipocondrio derecho o epigastrio) que empeora de forma progresiva; 2) náuseas, vómitos, anorexia; y 3) fiebre. La exploración muestra, normalmente, dolor con la palpación en el hipocondrio derecho; en el 20% de los pacientes se encuentra una masa palpable en esa zona. Está presente el *signo de Murphy* cuando la inspiración profunda o la tos durante la palpación del hipocondrio derecho producen aumento del dolor o el cese de la inspiración.

LABORATORIO Leucocitosis leve, puede haber elevación discreta de bilirrubina, fosfatasa alcalina y AST.

PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN La ecografía es útil para demostrar la litiasis biliar y, ocasionalmente, una masa flemónica que rodea la vesícula. Las gammagrafías (HIDA, DIDA, DISIDA, etc.) pueden identificar la obstrucción del cístico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Comprende pancreatitis aguda, apendicitis, pielonefritis, úlcera péptica, hepatitis y absceso hepático.

COMPLICACIONES Empiema, hidropesía vesicular, gangrena, perforación, fistulización, fleo biliar, vesícula de porcelana.



TRATAMIENTO

Los componentes esenciales del tratamiento son dieta absoluta, aspiración nasogástrica, líquidos y electrolitos IV, analgesia (meperidina o antiinflamatorios no esteroideos) y antibióticos (ureidopenicilinas, ampicilina, sulfactam, cefalosporinas de tercera generación; cobertura de anaerobios si se sospecha colecistitis gangrenosa o enfisematoso; considerar la combinación con aminoglucósidos en diabéticos y otros pacientes con signos de sepsis por gram-negativos). Los síntomas agudos se resolverán en el 70% de los pacientes. El momento óptimo de la cirugía depende de la estabilización del paciente y se debe realizar lo antes posible. La colecistectomía urgente es apropiada en la mayor parte de los pacientes con alguna complicación posible o demostrada.

La cirugía diferida se reserva para los pacientes con alto riesgo para la cirugía de urgencia o en los que el diagnóstico es dudoso.

COLECISTITIS CRÓNICA

ETIOLOGÍA Inflamación crónica de la vesícula, causada habitualmente por cálculos. Es la consecuencia de episodios repetidos de cole cistitis aguda/ subaguda o de la irritación mecánica prolongada de la pared de la vesícula.

SÍNTOMAS Y SIGNOS Puede ser asintomática durante años, puede progresar hacia una afectación sintomática de la vesícula biliar ohacia una colecistitis aguda, o puede dar lugar a complicaciones.

LABORATORIO Las pruebas suelen ser normales.

PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN Preferible la ecografía; generalmente se ven cálculos en el interior de una vesícula contraída (cuadro 153-1).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Úlcera péptica, esofagitis, síndrome del intestino irritable.



TRATAMIENTO

Está indicada la cirugía si el paciente presenta síntomas.

COLEDOCOLITIASIS/COLANGITIS

ETIOLOGÍA En pacientes con cálculos en la vesícula se produce el paso al colédoco en el 10-15 %; aumenta con la edad. En la colecistectomía quedan cálculos residuales no detectados en el 1-5 % de los pacientes.

SÍNTOMAS Y SIGNOS La coledocolitiasis puede presentarse como hallazgo casual, o con cólico biliar, ictericia obstructiva, colangitis o pancreatitis. La colangitis comienza habitualmente con fiebre, dolor en hipocondrio derecho e ictericia (*tríada de Charcot*).

LABORATORIO Elevaciones séricas de bilirrubina, fosfatasa alcalina y aminotransferasas. La colangitis se suele acompañar de leucocitosis; a menudo son positivos los hemocultivos. La amilasa está elevada en el 15 % de los casos.

PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN El diagnóstico se suele realizar mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) o intraoperatoriamente en el momento de la colecistectomía. La ecografía puede revelar la dilatación de las vías biliares, pero no tiene sensibilidad para detectar cálculos en el colédoco (cuadro 153-1).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Con colecistitis aguda, cólico renal, perforación de víscera, pancreatitis.

COMPLICACIONES Colangitis, ictericia obstructiva, pancreatitis inducida por litiasis biliar, y cirrosis biliar secundaria.



TRATAMIENTO

La colecistectomía laparoscópica con ERCP ha disminuido la necesidad de coledocolitotomía y drenaje de las vías biliares mediante tubo en T. La papi-

lotomía endoscópica seguida por la salida espontánea o la extracción del cálculo es el tratamiento de elección de los pacientes con cálculos en el coléodo-co, sobre todo si se trata de ancianos o pacientes de alto riesgo. Está indicada la ERCP en los pacientes con litiasis en la vesícula con: 1) antecedentes de ictericia o pancreatitis, 2) alteraciones de las pruebas de función hepática, y 3) datos ecográficos de dilatación del coléodo-co o de coledocolitiasis. La colangitis se trata como la colecistitis aguda; lo principal es reposo intestinal, hidratación y analgesia; los cálculos deben extraerse mediante cirugía o endoscopia.

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

Proceso inflamatorio esclerosante que afecta al árbol biliar.

ETIOLOGÍA Más frecuente en varones, y la mayoría de los pacientes tiene edades comprendidas entre los 25 y los 45 años. Asociaciones enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa en el 70% de los casos de colangitis esclerosante primaria), SIDA, rara vez fibrosis retroperitoneal.

SÍNTOMAS Y SIGNOS Prurito, dolor en hipocondrio derecho, ictericia, fiebre, pérdida de peso y malestar. Puede evolucionar a cirrosis con hipertensión portal.

LABORATORIO Son frecuentes los signos de colestanosis (elevación de la bilirrubina y de la fosfatasa alcalina).

RADIOLOGÍA/ENDOSCOPIA Las colangiografías transhepáticas o endoscópicas revelan estenosis y dilatación de las vías biliares intra y extrahepáticas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Con colangiocarcinoma, enfermedad de Caroli (dilatación quística de los conductos biliares), infección por *Fasciola hepatica*, equinococosis y ascariasis.

Rx TRATAMIENTO

No existe un tratamiento satisfactorio. La colangitis debe tratarse como se ha señalado antes. La colestiramina puede controlar el prurito. Los suplementos de vitamina D y calcio pueden retrasar la pérdida ósea. Los glucocorticoides, el metotrexato y la ciclosporina no han resultado eficaces. El ácido ursodesoxicólico mejora las pruebas de función hepática pero no afecta la supervivencia. El tratamiento quirúrgico mediante liberación de la obstrucción biliar puede estar indicado, pero presenta una tasa elevada de complicaciones. En los pacientes con cirrosis terminal debe considerarse la realización de trasplante hepático. Supervivencia media: 9-12 años desde el diagnóstico; los factores predictivos de la supervivencia son la edad, el nivel de bilirrubina, el estadio histológico y la esplenomegalia.

Para más detalles, véase Greenberger NJ, Paumgartner G: Enfermedades de la vesícula biliar y las vías biliares, cap. 292, en Harrison PMI 16.^a.

154**PANCREATITIS****PANCREATITIS AGUDA**

El espectro anatopatológico de la pancreatitis aguda va desde la *pancreatitis edematosa*, que generalmente es un trastorno leve y autolimitado, hasta la *pancreatitis necrosante*, en la que el grado de necrosis pancreática guarda relación con la intensidad del cuadro y con sus manifestaciones sistémicas.

ETIOLOGÍA Las causas más frecuentes en Estados Unidos son el alcoholismo y la colelitiasis. Otras causas son: traumatismos abdominales, postoperatorio, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP), metabólicas (p. ej., hipertrigliceridemia, hipercalcemia, insuficiencia renal), pancreatitis hereditaria, infección (p. ej., parotiditis, hepatitis viral, virus coxsackie, ascaridiasis, *Mycoplasma*); infecciones oportunistas (CMV, *Cryptococcus*, *Candida*, TB); fármacos (p. ej., azatioprina, sulfamidas, tiazidas, furosemida, estrógenos, tetraciclínas, ácido valproico, pentamidina, didanosina); enfermedades del tejido conjuntivo/vasculitis (p. ej., lupus, púrpura trombótica trombocitopénica); úlcera péptica penetrante, obstrucción de la ampolla de Vater (p. ej., enteritis regional) y páncreas dividido.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Varían entre un dolor abdominal leve y un choque. *Síntomas frecuentes:* 1) dolor continuo, terebrante, en mesogastrio irradiado a espalda, que a menudo se agrava con el decúbito supino; 2) náuseas, vómitos.

Exploración física: 1) febrícula, taquicardia, hipotensión; 2) nódulos cutáneos eritematosos debidos a necrosis de la grasa subcutánea; 3) estertores basales, derrame pleural (a menudo izquierdo); 4) hiperestesia y contractura abdominal, disminución de los ruidos intestinales, masa palpable en el abdomen superior; 5) signo de Cullen: coloración azulada periumbilical por hemoperitoneo; 6) signo de Turner: coloración azul-rojizo-violácea o marrón verdosa de los flancos debida al catabolismo tisular de la hemoglobina.

LABORATORIO

1. *Amilasa sérica:* las elevaciones de gran magnitud (>3 veces lo normal) prácticamente aseguran el diagnóstico si se ha descartado afección de las glándulas salivales y perforación/infarto intestinal. Sin embargo, una amilasa sérica normal no excluye el diagnóstico de pancreatitis aguda y el grado de elevación no predice la gravedad de la pancreatitis. Los niveles séricos de amilasa se suelen normalizar en 48-72 horas.

2. *El cociente de aclaramiento urinario de amilasa-creatinina:* no es más específico que las concentraciones séricas de amilasa.

3. *Lipasa sérica:* su nivel aumenta en paralelo al de la amilasa sérica y la determinación de ambos facilita el diagnóstico.

4. *Otras pruebas:* se produce *hipocalcemia* en aproximadamente el 25% de los pacientes. Es frecuente la *leucocitosis* (15 000-20 000/ μL). En el 15-20% de los casos se detecta *hipertrigliceridemia*, que puede dar lugar a unas cifras falsamente normales de amilasa sérica. Es frecuente la *hiperglucemia*. Puede haber elevaciones transitorias de *bilirrubina sérica*, *fosfatasa alcalina* y *aspartato aminotransferasa*. La *hipoalbuminemia* y la notable elevación de la *láctica deshidrogenasa (LDH)* sérica se asocian a una mayor tasa de mortalidad. En el 25% de los pacientes existe *hipoxemia*. Un pH arterial <7.32 puede elevar falsamente la amilasa sérica.

PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

1. Las radiografías de abdomen son anormales en el 30-50% de los pacientes, pero no son específicas de pancreatitis. Son hallazgos frecuentes el fleo total o parcial («asa centinela») y el espasmo de colon transverso, que se deben a distensión aislada del colon transverso. Útil para excluir diagnósticos como perforación intestinal.

2. La ecografía a menudo no consigue visualizar el páncreas por la superposición de gas intestinal, pero puede detectar cálculos biliares, seudoquistes, tumores, edema o aumento de tamaño del páncreas.

3. La CT puede confirmar el diagnóstico de pancreatitis (páncreas edematoso) y es útil para predecir e identificar complicaciones tardías. La CT dinámica con contraste está indicada en caso de deterioro clínico, en presencia de factores de riesgo que pueden reducir la supervivencia (cuadro 154-1), o en presencia de otras características de enfermedad grave.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Perforación intestinal (sobre todo por úlcera péptica), colecistitis, obstrucción intestinal aguda, isquemia mesentérica, cólico renal, isquemia miocárdica, disección aórtica, enfermedades del tejido conjuntivo, neumonía y cetoacidosis diabética.



TRATAMIENTO

La mayoría de los casos (90 %) remite en un período de 3-7 días. Medidas convencionales: 1) analgésicos, tales como la meperidina; 2) líquidos y coloides IV; 3) dieta absoluta; 4) tratamiento de la hipocalcemia, si es sintomática; 5) antibióticos en caso de infección establecida o de forma profiláctica en la pancreatitis necrosante grave. Actualmente se recomiendan antibióticos como imipenem-cilastatina, 500 mg tres veces al día durante dos semanas. No son eficaces: cimetidina (o fármacos relacionados), bloqueadores H₂, inhibidores de la proteasa, glucocorticoide, aspiración nasogástrica, glucagón, lavado peritoneal y medicamentos anticolinérgicos. Es necesario eliminar los factores desencadenantes (alcohol, medicamentos). En la pancreatitis leve o moderada, habitualmente se puede empezar con una dieta líquida una vez transcurridos 3-6 días. Los pacientes con pancreatitis grave inducida por litiasis biliar a menudo mejoran con la papilotomía precoz (<3 días).

COMPLICACIONES Es importante identificar los pacientes con riesgo de desenlace no favorable. Los indicadores clave de un episodio grave de pancreatitis se recogen en el cuadro 154-1. La pancreatitis fulminante requiere un soporte energético con líquidos y un tratamiento meticuloso. La mortalidad se debe sobre todo a infección.

Generales Choque, hemorragia digestiva, obstrucción del colédoco, fleo, infarto o rotura esplénica, coagulación intravascular diseminada, necrosis grasa subcutánea, síndrome de dificultad respiratoria aguda, derrame pleural, hematuria, insuficiencia renal aguda, ceguera súbita.

Locales:

1. *Necrosis pancreática* estéril o infectada: la necrosis puede infectarse secundariamente en el 40-60% de los pacientes; suele suceder en la primera o segunda semana desde el comienzo de la pancreatitis. Los microorganismos más frecuentes son bacterias gramnegativas del tubo digestivo, pero está aumentando la frecuencia de infección intraabdominal por *Candida*. La necrosis se puede visualizar mediante CT dinámica con contraste y la infección, mediante punción con aguja dirigida por CT. En pacientes con pancreatitis aguda necrosante estéril se puede considerar la laparotomía con extirpación del material necrótico si continúan deteriorándose a pesar del tratamiento convencional. La necrosis pancreática infectada exige un desbridamiento quirúrgico energético y antibióticos.

Cuadro 154-1**Factores de riesgo que influyen negativamente en la supervivencia de los pacientes con pancreatitis aguda**

1. Insuficiencia de los órganos^a
 - a. Sistema cardiovascular: hipotensión (presión sistólica <90 mmHg) o taquicardia >130 latidos/minuto
 - b. Pulmones: $P_{O_2} < 60 \text{ mmHg}$
 - c. Riñones: oliguria (<50 mL/hora) o aumento del BUN o la creatinina
 - d. Hemorragia gastrointestinal
2. Necrosis pancreática^a (véase el cuadro 294-4, en Harrison PMI 16.^a)
3. Obesidad^a (BMI >29); edad >70
4. Hemoconcentración^a (hematócrito >44 %)
5. Proteína C reactiva >150 mg/L
6. Péptido de activación del tripsinógeno
 - a. >3 criterios de Ranson (no se pueden aplicar por completo hasta las 48 horas)^b
 - b. Puntuación Apache II >8 (determinación compleja)^b

^a De gran utilidad.^b Citado a menudo, pero con una utilidad menor.**Nota:** BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; BMI, índice de masa corporal

2. Los *pseudoquistes pancreáticos* aparecen al cabo de 1-4 semanas en el 15 % de los pacientes. El síntoma habitual es el dolor abdominal y puede haber una masa abdominal alta dolorosa con la palpación. Puede detectarse mediante ecografía o CT abdominales. En los pacientes estables y sin complicaciones, el tratamiento es de sostén; si no se produce la resolución en el plazo de 6 semanas y el seudoquiste tiene un diámetro >5 cm, se considerará el drenaje. En los pacientes con un pseudoquiste que aumenta de tamaño o complica por hemorragia, ruptura o absceso, se recurrirá a la cirugía.

3. *Absceso pancreático*: colección líquida de pus mal delimitada que evoluciona a lo largo de 4-6 semanas. Se puede tratar quirúrgicamente o en casos concretos mediante aspiración percutánea.

4. *Ascitis pancreática y derrames pleurales*: debidos habitualmente a la rotura del conducto pancreático principal. El tratamiento comprende aspiración nasogástrica y alimentación parenteral durante 2-3 semanas. Si fracasa el tratamiento médico, se realizará pancreatografía seguida de cirugía.

PANCREATITIS CRÓNICA

La pancreatitis crónica puede sobrevenir en forma de episodios de inflamación aguda recurrentes superpuestos a un páncreas lesionado, o como lesión crónica con dolor y malabsorción.

ETIOLOGÍA El alcoholismo crónico es la causa más frecuente en Estados Unidos; también la hipertrigliceridemia, hipercalcemia, pancreatitis hereditaria y hemocromatosis. En los niños la causa más frecuente es la fibrosis quística. En el 25 % de los adultos la etiología es desconocida.

SÍNTOMAS Y SIGNOS El *dolor* es el síntoma fundamental. Son frecuentes la pérdida de peso, la esteatorrea, y otros signos y síntomas de malabsorción. Exploración física a menudo anodina.

LABORATORIO No existen pruebas específicas de laboratorio para la pancreatitis crónica. La amilasa y la lipasa sérica son a menudo normales. Pueden estar elevadas la bilirrubina sérica y la fosfatasa alcalina. Esteatorrea (con-

centración de grasas en heces $\geq 9.5\%$) en fases tardías de la evolución. La prueba de la bentiomida, una valoración simple y eficaz de la función exocrina del páncreas, puede ser útil. La prueba de excreción urinaria de D-xilosa suele ser normal. Existe intolerancia a la glucosa en más del 50 % de los pacientes. La prueba de estimulación con secretina es relativamente sensible en cuanto a la insuficiencia exocrina pancreática.

PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN Las *radiografías simples de abdomen* muestran calcificaciones pancreáticas en el 30-60 % de los casos. La *ecografía* y la *CT* pueden mostrar dilatación del conducto pancreático. La *ERCP* y la *ecografía endoscópica* revelan a menudo información sobre el conducto pancreático principal y sus ramas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Es importante distinguirla del carcinoma pancreático; puede requerir una biopsia pancreática bajo control radiológico.



TRATAMIENTO

Dirigido al control del dolor y de la malabsorción. Los accesos intermitentes se tratan igual que la pancreatitis aguda. Se evitarán el alcohol y las comidas copiosas y grasientas. Narcóticos en caso de dolor intenso, aunque es frecuente que se desarrolle adicción. Los pacientes incapaces de mantener una hidratación adecuada deben ingresar en el hospital, mientras que aquéllos con síntomas leves pueden ser tratados de forma ambulatoria. La cirugía puede controlar el dolor en caso de estenosis ductal. La pancreatectomía subtotal también puede controlar el dolor, pero a costa de provocar una insuficiencia exocrina y diabetes. La malabsorción se trata con dieta baja en grasa y reposición de enzimas pancreáticas (8 comprimidos convencionales o 3 comprimidos de cubierta entérica con las comidas). Dado que las enzimas pancreáticas se inactivan por el ácido, los fármacos que reducen la producción de ácido (p. ej., omeprazol o bicarbonato sódico) pueden mejorar su eficacia (pero no se deben administrar junto con los comprimidos de cubierta entérica). Puede ser necesaria insulina para controlar la glucemia.

COMPLICACIONES Malabsorción de vitamina B₁₂ en el 40 % de los casos inducidos por alcohol y en todos los de fibrosis quística. Intolerancia a la glucosa. Retinopatía no diabética por déficit de vitamina A o cinc. A veces, hemorragia gastrointestinal, ictericia, derrames, necrosis grasa subcutánea y dolores óseos. Aumento en el riesgo de carcinoma pancreático. Es frecuente la adicción a narcóticos.

Para más detalles, véase Greenberger NJ, Toskes PP: Pancreatitis aguda y crónica, cap. 294; Toskes PP, Greenberger NJ: Estudio del paciente con enfermedad pancreática, cap. 293, en Harrison PMI 16.^a

155**HEPATITIS AGUDA****HEPATITIS VÍRICA**

Caracterizada clínicamente por malestar, náuseas, vómitos, diarrea y febrícula, seguidos por orinas oscuras, ictericia y hepatomegalia dolorosa; puede ser subclínica y detectarse por la elevación de los niveles de aspartato y alanina aminotransferasas (AST y ALT). La hepatitis B puede asociarse a fenómenos mediados por immunocomplejos, como artritis, enfermedad similar a la enfermedad del suero, glomerulonefritis y poliartritis nudosa. Enfermedades a nálogos a la hepatitis pueden ser causadas no sólo por virus hepatotropos (A, B, C, D, E), sino también por otros virus (Epstein-Barr, CMV, coxsackievirus, etc.), alcohol, fármacos, hipotensión e isquemia, así como por enfermedades de las vías biliares (véase cuadro 155-1).

HEPATITIS POR VIRUS A (HAV) Picornavirus (hepatovirus) de 27 nm, con un genoma de RNA monocatenario.

Evolución Véase la figura 155-1.

Pronóstico Recuperación en 6-12 meses, a veces después de una o dos recaídas clínica y serológicamente evidentes; en algunos casos puede existir una colestasis pronunciada, sugerente de obstrucción biliar; es raro que se produzca la muerte (hepatitis fulminante) y no existe el estado de portador crónico.

Diagnóstico IgM anti-HAV en muestras de suero en la fase aguda o de convalecencia precoz.

Epidemiología Transmisión fecal-oral; endémica en países subdesarrollados; epidemias transmitidas por alimentos y agua; brotes en guarderías y residencias.

Prevención *Después de la exposición:* inmunoglobulina 0.02 mL/kg IM, en las dos primeras semanas a los contactos domésticos y contactos de las residencias (no a los contactos laborales casuales). *Antes de la exposición:* vacuna HAV inactivada 0.5-1 mL IM (dosis dependiente del preparado); en niños, la mitad de la dosis; se debe repetir a los 6-12 meses; está indicada en viajeros, reclutas, cuidadores de animales y personal de guarderías.

HEPATITIS POR VIRUS B (HBV) Hepadnavirus de 42 nm con una cubierta exterior (HBsAg), nucleocápside interior (HBcAg), DNA polimerasa y genoma de DNA parcialmente bicatenario de 3200 nucleótidos. La forma circulante del HBcAg es el HBeAg, un marcador de replicación y de contagiosidad viral. Múltiples serotipos y heterogeneidad genética.

Evolución Véase figura 155-2.

Pronóstico Recuperación en >90 %, hepatitis fulminante (<1 %), hepatitis crónica o estado de portador (sólo 1-2 % de los adultos inmunocompetentes; es mayor en recién nacidos, ancianos o inmunodeprimidos), cirrosis y carcinoma hepatocelular (sobre todo después de una infección crónica de comienzo en la lactancia o en la primera infancia) (cap. 157).

Diagnóstico HBsAg en el suero (infección aguda o crónica); IgM anti-HBc (anti-HBc precoz indica infección aguda o reciente). La prueba más sensi-

Cuadro 155-1
Virus de la hepatitis

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Características de los virus					
Tamaño, nm	27 RNA	42 DNA 3.2	~55 RNA 9.4	~36 RNA 1.7	~32 RNA 7.5
Ácido nucleico	7.5	Hepadnavirus	Similar a los flavivirus	—	Similar a los calicivirus o los alfavirus
Longitud del genoma, kb	Picornavirus				
Clasificación					
Incubación, días					
Transmisión					
Fecal-oral	+++	—	—	—	+++
Percutánea	Rara	+++	+++	+++	—
Sexual	?	++	Poco frecuente	++	—
Perinatal	—	+++	Poco frecuente	++	—
Características clínicas					
Gravedad	Generalmente leve	Moderada	Leve	Puede ser grave	Generalmente leve
Infección crónica	No	1-10 % hasta el 90 % en neonatos	80-90 %	Frecuente	No
Estado de portador	No 0.1 %	Sí 1%	Sí Raro	Sí Hay sobreinfección hasta en el 20 % ?	No En embarazadas, 10-20 %
Hepatitis fulminante					
Carcinoma hepatocelular	No	Sí	Sí	Ninguna	No
Profilaxis	Ig; vacuna	HB Ig; vacuna	HBV en las personas vulnerables)	Ninguna (vacuna del HBV en las personas vulnerables)	Ninguna

Nota: HAV, virus de la hepatitis A; HBV, virus de la hepatitis B; HCV, virus de la hepatitis C; HDV, virus de la hepatitis D; HEV, virus de la hepatitis E; Ig, immunoglobulina; ++, algunas veces;
++, a menudo; ?, posiblemente.

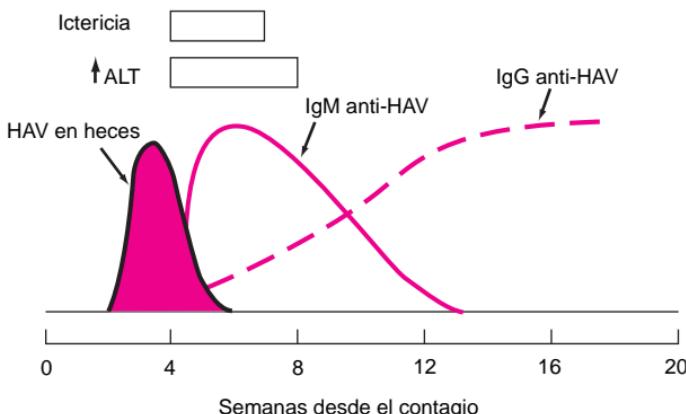


FIGURA 155-1 Esquema de los datos clínicos y de laboratorio típicos de la hepatitis vírica A. (Reproducido de Dienstag JL, Isselbacher KJ, Harrison PMI 16.^a.)

ble es la detección de DNA del HBV en suero; no suele ser necesaria para el diagnóstico habitual.

Epidemiología Transmisión percutánea (por pinchazo), sexual o perinatal. Endémica en el África subsahariana y en el sudeste asiático, donde contrae la infección hasta el 20 % de la población, habitualmente a edades tempranas.

Prevención *Después de la exposición:* inmunoglobulina antihepatitis B (HBIG), 0,06 mL/kg IM inmediatamente después del pinchazo, en los 14 días siguientes al contacto sexual, o en el momento del nacimiento (si la madre es HBsAg +) junto con la serie de inyecciones de la vacuna. *Antes de la exposición:* vacuna de la hepatitis B recombinante, 10-20 µg IM (la dosis depende del preparado); en los niños, mitad de dosis; en adultos inmunodeprimidos, dosis de 40 µg; se debe vacunar en los meses 0, 1 y 6; inyección en deltoides, no en glú-

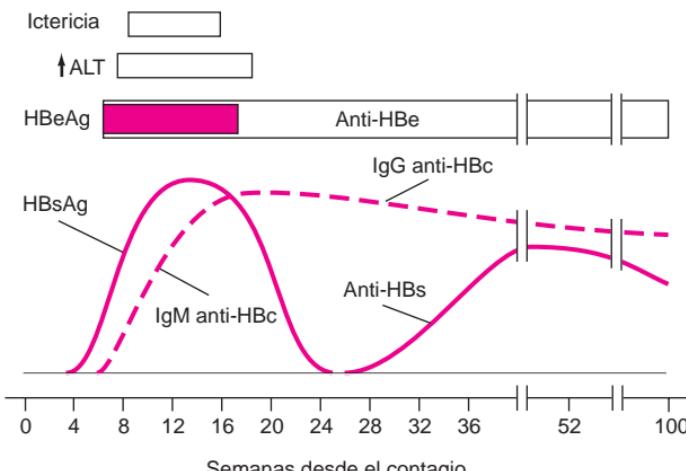


FIGURA 155-2 Esquema de los rasgos clínicos y de laboratorio característicos de la hepatitis vírica aguda de tipo B. (De Dienstag JL, Isselbacher KJ, Harrison PMI 16.^a.)

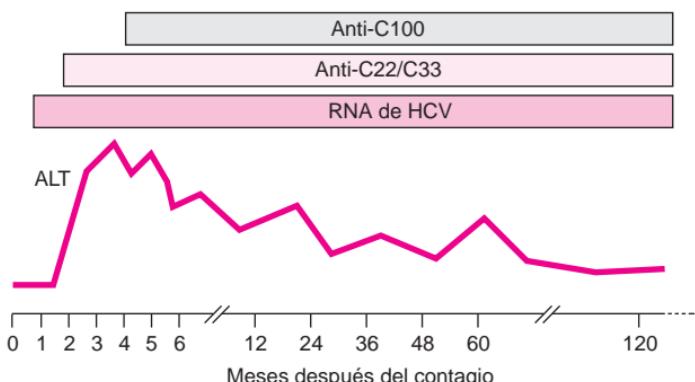


FIGURA 155-3 Evolución serológica de la hepatitis aguda de tipo C en progresión hacia la cronicidad. El RNA del HCV es detectable antes que la elevación de la ALT. El anticuerpo frente a C22 y C33 aparece durante la hepatitis C aguda, mientras que el anticuerpo frente a C100 aparece 1 a 3 meses más tarde. (De Dienstag JL, Isselbacher KJ, Harrison PMI 16.^a.)

teo. Se recomienda a grupos de alto riesgo (p. ej., personal sanitario, homosexuales varones, drogadictos IV, pacientes en hemodiálisis, hemofílicos, contactos domésticos y sexuales de portadores de HBsAg, todos los recién nacidos en zonas endémicas o recién nacidos de alto riesgo en zonas de bajo riesgo). En Estados Unidos se recomienda actualmente la vacunación universal de todos los niños.

HEPATITIS POR VIRUS C (HCV) Causada por un virus análogo a los flavivirus, con un genoma RNA de más de 9000 nucleótidos (similar a los virus de la fiebre amarilla y del dengue); cierta heterogeneidad genética. Período de incubación de 7 a 8 semanas.

Evolución La evolución a menudo es clínicamente leve y marcada por elevaciones fluctuantes de las aminotransferasas; >50% de probabilidad de cronicidad, causante de cirrosis en más del 20% de los casos.

Diagnóstico Anticuerpos anti-HCV en suero. Los actuales inmunoanálisis enzimáticos de segunda y tercera generación detectan anticuerpos frente a los epítopos denominados C200, C33c, C22-3; pueden aparecer después de una enfermedad aguda, pero generalmente están presentes a los 3-5 meses de la exposición. El inmunoanálisis positivo se puede confirmar por análisis de inmunotransferencia recombinante (RIBA) o mediante la detección del RNA del HCV en suero (fig. 155-3).

Epidemiología La transmisión percutánea es la causante de más del 90% de los casos de hepatitis asociada a transfusión. El consumo intravenoso de drogas causa más del 50% de los casos declarados. Existen pocos datos de que la transmisión sexual o perinatal sea frecuente.

Prevención Exclusión de los donantes de sangre remunerados, determinación de anticuerpos anti-HCV en las donaciones de sangre. El anticuerpo anti-HCV detectado por inmunoanálisis enzimático en los donantes desangre con ALT normal con frecuencia es un falso positivo (30%); el resultado se debe confirmar con RIBA, que guarda relación con la presencia de RNA del HCV en el suero.

HEPATITIS POR VIRUS D (HDV, AGENTE DELTA) Virus RNA defectuoso de 37- nm que requiere HBV para su replicación; puede coinfectar

con el HBV o sobreinfectar al portador crónico del HBV. Aumenta la gravedad de la infección por HBV (acerca la transformación de hepatitis crónica en cirrosis; a veces causa hepatitis fulminante).

Diagnóstico Anticuerpos anti-HDV en suero (hepatitis D aguda: a menudo a títulos bajos, transitorios; hepatitis D crónica: títulos más altos mantenidos).

Epidemiología Endémica entre los portadores de HBV en la cuenca mediterránea, donde se disemina principalmente por vías distintas a la percutánea. En las regiones no endémicas (Norte de Europa, EE.UU.), el HDV se extiende por vía percutánea entre los drogadictos por vía IV HBsAg+ o por transfusión en hemofílicos y, en menor grado, entre los varones homosexuales HBsAg+.

Prevención Vacuna anti-hepatitis B (sólo a los no portadores).

HEPATITIS POR VIRUS E (HEV) Causada por un agente de 29-32-nm quizás relacionado con los calicivirus. Responsable de epidemias de hepatitis transmitidas por el agua en la India, partes de Asia y África y América Central. Enfermedad que cura espontáneamente con una elevada tasa de mortalidad (10-20 %) en embarazadas.



TRATAMIENTO

Actividad según la tolerancia, dieta de gran contenido calórico (a menudo se tolera mejor por la mañana), hidratación IV en caso de vómitos graves, colestiramina hasta 4 g PO cuatro veces al día en caso de prurito intenso, evitar los fármacos de metabolismo hepático; los glucocorticoides carecen de utilidad. Trasplante hepático en caso de insuficiencia hepática fulminante y encefalopatía de los grados III-IV. Los metaanálisis de ensayos clínicos de pequeña envergadura indican que el tratamiento de la infección aguda por HCV con α -interferón puede ser eficaz para disminuir la tasa de cronicidad. Según estos datos, muchos expertos consideran que la infección aguda por HCV debe ser tratada con los mejores regímenes usados actualmente en el tratamiento de la infección crónica por HCV (véase cap. 156).

HEPATITIS TÓXICA E INDUCIDA POR FÁRMACOS

DEPENDIENTE DE LA DOSIS (HEPATOTÓXICOS DIRECTOS)

Comienzo en las primeras 48 horas, predecible, necrosis alrededor de la vénula hepática terminal (p. ej., tetracloruro de carbono, derivados del benceno, intoxicación por setas, paracetamol) o esteatosis microvesicular (p. ej., tetraciclinas, ácido valproico).

IDIOSINCRÁSICA Dosis y tiempo de comienzo variables, afecta a una pequeña proporción de las personas expuestas, puede asociarse a fiebre, exantema, artralgias, eosinofilia. En algunos casos, el mecanismo puede implicar un metabolito tóxico genéticamente determinado (p. ej., isoniazida, halotano, fenitoína, metildopa, carbamazepina, diclofenaco, oxacilina, sulfamidas).



TRATAMIENTO

De sostén, igual que para la hepatitis vírica; se debe suspender el agente sospechoso. Trasplante hepático en caso necesario. En la sobredosis de paracetamol, el tratamiento más específico son los compuestos sulfidrilo (p. ej., N-acetilcisteína). Estos agentes parecen actuar proporcionando un reservorio de grupos sulfidrilo que se unen a los metabolitos tóxicos o que estimulan la síntesis de glutatión hepático. El tratamiento se debe iniciar durante las primeras 8 horas tras la ingestión, aunque puede ser eficaz incluso si se administra a las 24-36 horas de la sobredosis.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA

Necrosis hepática masiva con afectación de la conciencia que se produce en las primeras 8 semanas desde el comienzo de la enfermedad.

CAUSAS Infecciones [víricas, como HAV, HBV, HCV (poco frecuente), HDV, HEV, bacterianas, rickettsias, parásitos)] fármacos y tóxicos, isquemia (choque), síndrome de Budd-Chiari, hepatitis crónica activa idiopática, enfermedad de Wilson, síndromes de degeneración grasa microvesicular (síndrome de Reye, hígado graso agudo del embarazo).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Alteraciones neuropsiquiátricas: delirium, cambio de personalidad, estupor, coma; edema cerebral: sugerido por sudoración profusa, inestabilidad hemodinámica, taquiarritmias, taquipnea, fiebre, edema de papila y rigidez de descerebración (aunque todos pueden faltar); ictericia importante, coagulopatía, hemorragias, insuficiencia renal, alteraciones del equilibrio acidobásico, hipoglucemias, pancreatitis aguda, insuficiencia cardiorespiratoria, infecciones (bacterianas, fúngicas).

INDICADORES DE MAL PRONÓSTICO Edad <10 o >40, ciertas causas (p. ej., halotano, hepatitis C), duración de la ictericia >7 días antes del comienzo de la encefalopatía, bilirrubina sérica >300 µmol/L (>18 mg/dL), coma (supervivencia <20 %), reducción rápida del tamaño hepático, insuficiencia respiratoria, prolongación considerable del tiempo de protrombina, nivel de factor V <20 %. En la sobredosis de paracetamol, son signos que sugieren mal pronóstico un pH sanguíneo <7.30, una creatinina sérica >266 µmol/L (>3mg/dL) y un tiempo de protrombina muy prolongado.



TRATAMIENTO

A menudo se precisa intubación endotraqueal. Controlar la glucemia (dextrosa al 10 ó 20 % IV, si es necesario). Prevenir la hemorragia digestiva mediante antagonistas de los receptores H₂ y antiácidos (mantener el pH gástrico ≥3.5). En muchos centros se vigila la presión intracranial (más sensible que la CT para detectar el edema cerebral). No está claro el valor de la dexametasona en el edema cerebral; puede ser beneficioso el manitol IV. Se considerará la posibilidad de trasplante hepático en los pacientes con encefalopatía de grados III-IV y otros indicadores pronósticos adversos.

Para más detalles, véase Dienstag JL, Isselbacher KJ: Hepatitis vírica aguda, cap. 285, y Dienstag JL, Isselbacher KJ: Hepatitis tóxica inducida por agentes tóxicos y medicamentos, cap. 286, en Harrison PMI 16.^a

156

HEPATITIS CRÓNICA

Grupo de enfermedades caracterizadas por una reacción inflamatoria crónica en el hígado durante 6 meses como mínimo.

GENERALIDADES

ETIOLOGÍA Virus de la hepatitis B (HBV), virus de la hepatitis C (HCV), virus de la hepatitis D (HDV, agente delta), fármacos (metildopa, nitrofurantoína, isoniazida, dantroleno), hepatitis autoinmunitaria, enfermedad de Wilson, hemocromatosis, déficit de α_1 -antitripsina.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA La hepatitis crónica se puede clasificar según su *grado* y su *estadio*. El grado es una valoración histológica de la necrosis y de la actividad inflamatoria, y está fundamentado en el estudio de la biopsia hepática. El estadio de la hepatitis crónica refleja el nivel de progresión de la enfermedad y está fundamentado en la intensidad de la fibrosis (véase el cuadro 287-2, en Harrison PMI 16.^a).

PRESENTACIÓN Amplio espectro clínico, desde elevaciones asintomáticas de las aminotransferasas séricas hasta una enfermedad de tipo hepatitis aguda, incluso fulminante. Son síntomas frecuentes fatiga, malestar, anorexia, febrícula; la ictericia es frecuente en la enfermedad grave. Algunos pacientes pueden presentar las complicaciones de la cirrosis: ascitis, hemorragia por varices, encefalopatía, coagulopatía e hipersplenismo. En la hepatitis B, en la C y en la hepatitis autoinmunitaria pueden predominar los signos extrahepáticos.

HEPATITIS B CRÓNICA

Aparece hasta en el 1-2 % de los casos de hepatitis B aguda en huéspedes inmunocompetentes; más frecuente en huéspedes inmunodeprimidos. Formas de presentación de la enfermedad: antigenemia asintomática, hepatitis crónica, cirrosis, cáncer hepatocelular; la fase precoz a menudo se asocia a síntomas persistentes de hepatitis, elevación de aminotransferasas, presencia en suero de HBeAg y DNA del HBV, y en hígado de la forma replicativa del HBV; la fase tardía puede asociarse en algunos pacientes a mejoría clínica y biológica, desaparición de HBeAg y DNA del HBV y aparición de anticuerpos anti-HBe en suero, así como integración del DNA del HBV en el genoma del hepatocito del huésped. En la región mediterránea y en los países europeos, así como en Asia, una variante frecuente se caracteriza por presencia de DNA del HBV y anticuerpos anti-HBe en el suero, debido a una mutación en la región pre-C del genoma del HBV que impide la síntesis de HBeAg (puede aparecer en el curso de una infección crónica por el tipo natural de HBV como consecuencia de la presión inmunitaria y ser responsable de algunos casos de hepatitis B fulminante). La hepatitis crónica B finalmente ocasiona una cirrosis en un 25-40% de los casos (sobre todo en pacientes con sobreinfección por el HDV o con la mutación pre-C) y carcinoma hepatocelular en muchos de estos pacientes (especialmente cuando la infección crónica se ha contraído en los primeros años de la vida).

MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS (MEDIADAS POR INMUNOCOMPLEJOS) Exantema, urticaria, artritis, poliarteritis, polineuropatía y glomerulonefritis.

Rx TRATAMIENTO

El tratamiento convencional es el interferón α , 5 millones de unidades diarias o 10 millones de unidades tres veces por semana durante 4 meses en los pacientes sintomáticos con HBeAg/DNA del HBV positivos, niveles de transaminasas elevados y biopsia hepática con signos de hepatitis crónica. Provoca la seroconversión de anticuerpos anti-HBe con mejoría clínica, bioquímica e histológica en aproximadamente el 30% de los casos. Los datos que mejor predicen la respuesta son el nivel sérico de DNA del HBV y las elevaciones considerables de las transaminasas. Mala respuesta: pacientes positivos para VIH o con anticuerpos anti-HDV, portadores adultos infectados en la infancia, pacientes immunodeprimidos, personas infectadas por la variante mutantante «pre-core» HBeAg-negativa. Efectos secundarios frecuentes: síndrome gripal, depresión de la médula ósea, favorece la aparición de enfermedades autoinmunitarias como afección tiroidea, síntomas por afectación del SNC, anorexia, trastornos del sueño. Debe evitarse el uso del interferón en pacientes con cirrosis descompensada (p. ej., ascitis, ictericia, coagulopatía, encefalopatía). La FDA ha aprobado la utilización del análogo de nucleósido lamivudina como tratamiento de la hepatitis crónica por virus B. El tratamiento con lamivudina (100 mg/día) consigue una mejoría bioquímica e histológica en más del 50% de los pacientes y la seroconversión de anticuerpos anti-HB e en el 16-20%. Los efectos secundarios de la lamivudina en pacientes con infección por HBV son mínimos. Se pueden producir exacerbaciones de la HBV, con posibilidad de una descompensación de la hepatopatía, al suspenderla lamivudina, con la aparición de mutaciones de resistencia a la lamivudina y seroconversión. La lamivudina debe considerarse un tratamiento de primera línea en pacientes con datos de hepatitis activa y replicación viral que pertenezcan a uno de los grupos siguientes: contraindicaciones al interferón (especialmente cirrosis descompensada); pacientes con mutaciones «pre-core»; pacientes con inmunodepresión crónica; o pacientes que no responden al interferón. El análogo nucleótido adefovir ha sido aprobado recientemente por la FDA para el tratamiento de la infección crónica por el HBV. Con una dosis oral diaria de 10 mg, un ciclo de 48 semanas de adefovir da lugar a mejoría bioquímica e histológica en aproximadamente el 50% de los casos; seroconversión de anticuerpos anti-HBeAg en el 12%. Adefovir es bien tolerado pero puede causar nefrotoxicidad; en los pacientes con insuficiencia renal es necesaria una reducción de la dosis. En el cuadro 156-1 se resumen las indicaciones del tratamiento antiviral en los pacientes con infección crónica por el HBV.

HEPATITIS C CRÓNICA

Aparece después del 50-70% de los casos de hepatitis C asociada a transfusión y esporádica. Clínicamente leve, a menudo con elevaciones oscilantes y leves de las aminotransferasas; en la biopsia hepática hay signos de hepatitis crónica leve. Las manifestaciones extrahepáticas son crioglobulinemia, porfiria cutánea tardía, glomerulonefritis membranoproliferativa y sialoadenitis linfocítica. El diagnóstico se confirma por la detección de anticuerpos anti-HCV en suero. Puede causar cirrosis en el 20% de los casos o más después de 20 años.

Rx TRATAMIENTO

Se debe considerar el tratamiento en los pacientes con elevaciones de las aminotransferasas, con evidencia de hepatitis crónica moderada o intensa en la biopsia y con RNA del HCV en el suero. El tratamiento actual de elección en la infección crónica por el HCV es una combinación de interferón- α pegilado y del análogo del nucleósido guanosina ribavirina. La dosis y la duración del tratamiento dependen de la preparación utilizada de interferón- α pegilado y

Cuadro 156-1**Pacientes con hepatitis crónica B candidatos a tratamiento antiviral**

Característica clínica	Interferón	Lamivudina	Adefovir
Marcadores detectables de replicación del HBV	Sí	Sí	Sí
Actividad normal de la ALT	No	No	No
ALT <2 × límite alto de la normalidad	No	No	No
ALT >2 × límite alto de la normalidad	Sí	Sí	Sí
Pacientes inmunocompetentes	Sí	Sí	Sí
Pacientes inmunocomprometidos	No	Sí	Sí
Adquisición en la edad adulta (países occidentales)	Sí	Sí	Sí
Adquisición en la edad infantil (países asiáticos)	No	Sí	Sí
Hepatopatía compensada	Sí	Sí	Sí
Hepatopatía descompensada	No	Sí	Sí
Forma «natural» con reactividad HBeAg	Sí	Sí	Sí
Hepatitis crónica con negatividad para HBeAg	Sí	Sí	Sí
Refractaria a interferón	No	Sí	Sí

Nota: ALT, alanina aminotransferasa; HBeAg, antígeno e del virus de la hepatitis B; HBV, virus de la hepatitis B.

del genotipo viral (véase el cuadro 156-2). La monitorización de los niveles plasmáticos del RNA del HCV es útil para evaluar la respuesta terapéutica. La imposibilidad de reducir a la mitad la concentración del RNA del HCV a la semana 12 de tratamiento («respuesta virológica temprana») hace poco probable que el mantenimiento de este tratamiento pueda inducir una respuesta virológica sostenida. Así, se recomienda la determinación del RNA del HCV tanto al inicio del tratamiento como al cabo de 12 semanas. El consenso actual es que se debe interrumpir el tratamiento si no se alcanza una respuesta virológica temprana; sin embargo, algunos expertos consideran que se puede conseguir una mejoría histológica incluso en ausencia de respuesta virológica.

HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

CLASIFICACIÓN *Tipo I:* hepatitis autoinmunitaria clásica, anticuerpos antimúsculo liso o anticuerpos antinucleares. *Tipo II:* asociada a anticuerpos antimicrosomas de hígado/riñón (anti-LKM), dirigidos contra el citocromo P450IID6 (encontrados fundamentalmente en el sur de Europa). Los pacientes de *tipo III* carecen de anticuerpos antinucleares y anti-LKM, y presentan anticuerpos reactivos con la citoqueratina hepatocitaria; clínicamente son similares a los de tipo I.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Hepatitis autoinmunitaria clásica (tipo I): 80% en mujeres, del tercer al quinto decenio de la vida. Comienzo brusco (hepatitis aguda) en un tercio de los casos. Comienzo gradual en los dos tercios restantes: ictericia progresiva, anorexia, hepatomegalia, dolor abdominal, epistaxis, fiebre, fatiga, amenorrea. Conduce a cirrosis; >50 % de mortalidad a los 5 años si no se trata.

MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS Exantema, artralgias, queratoconjuntivitis seca, tiroiditis, anemia hemolítica, nefritis.

Cuadro 156-2**Comparación de los interferones $\alpha 2a$ y $\alpha 2b$ en la hepatitis C crónica^a**

	IFN $\alpha 2a$ PEG	IFN $\alpha 2b$ PEG
Tamaño del componente PEG	12 kDa, lineal	40 kDa, ramificado
Semivida terminal media	40 h	80 h
Aclaramiento medio	94 mL/hora/kg	22 mL/hora/kg
Dosis mejor en la monoterapia	1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (según el peso corporal)	180 μg
Tratamiento de combinación mejor	1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (según el peso corporal)	180 μg
Almacenamiento	A temperatura ambiente	En nevera
Ribavirina		
Genotipo 1	800 mg ^b	1000-1200 mg ^c
Genotipo 2/3	800 mg	800 mg
Duración del tratamiento		
Genotipo 1	48 semanas	48 semanas
Genotipo 2/3	48 semanas ^d	24 semanas
Eficacia de la combinación	54 %	56 %
Tratamiento		
Genotipo 1	42 %	46-51 %
Genotipo 2/3	82 %	76-78 %
Efectos adversos de interferón pegilado/ribavirina en comparación con los de interferón convencional/ribavirina ^e		
Fiebre	46 % contra 33 %	43 % contra 56 %
Mialgias	56 % contra 50 %	42 % contra 50 %
Escalofríos	48 % contra 41 %	24 % contra 35 %
Depresión	31 % contra 34 %	22 % contra 30 %
Irritabilidad	35 % contra 34 %	24 % contra 28 %

^a Estas comparaciones están basadas en datos obtenidos con cada uno de los fármacos evaluados de manera individual, en comparación con otros regímenes estudiados en ensayos clínicos de inscripción; dado que estas comparaciones no están basadas en evaluaciones directas de comparación entre los dos fármacos, y teniendo en cuenta que los pacientes estudiados no muestran características completamente iguales, las ventajas y desventajas relativas de cada uno de ellos deben ser interpretadas con prudencia.

^b En el ensayo clínico de inscripción para la combinación de IFN $\alpha 2b$ pegilado más ribavirina, el régimen óptimo fue el de 1.5 μg de IFN pegilado más 800 mg de ribavirina; sin embargo, en un análisis posterior efectuado sobre los resultados de este estudio, así como sobre los datos obtenidos en otros estudios, se ha señalado que podrían ser mejores las dosis de 1000 (para los pacientes <75 kg) y 1200 (para los pacientes ≥ 75 kg) mg de ribavirina, ciertamente en lo que se refiere al genotipo 1; muchos clínicos prescriben las dosis mayores de ribavirina.

^c 1000 mg en los pacientes <75 kg; 1200 mg en los pacientes ≥ 75 kg.

^d En el ensayo clínico de inscripción relativo a la combinación de IFN $\alpha 2b$ pegilado más ribavirina, todos los pacientes fueron tratados durante 48 semanas; sin embargo, los datos obtenidos en otros estudios en los que se han evaluado IFN pegilados convencionales y los otros IFN pegilados se ha señalado que pueden ser suficientes 24 semanas en los pacientes con los genotipos 2 y 3.

^e Estas comparaciones muestran la frecuencia de efectos adversos observados en los ensayos clínicos de inscripción respecto a los distintos IFN pegilados más ribavirina, en comparación con los efectos adversos detectados en grupos de comparación tratados con IFN $\alpha 2b$ convencional más ribavirina. Tal como ya se ha señalado, estas comparaciones no representan una evaluación de comparación directa entre los dos IFN pegilados.

Nota: IFN, interferón; PEG, polietilenglicol.

ANOMALÍAS SEROLÓGICAS Hipergammaglobulinemia, positividad para factor reumatoide, anticuerpos antimúsculo liso (40-80%), ANA (20-50 %), anticuerpos antimitocondriales (10-20 %), anticuerpos anti-HCV falsamente positivos obtenidos por inmunoanálisis enzimático aunque no suele producirse con el análisis de inmunotransferencia recombinante (RIBA). Tipo II : anticuerpos anti-LKM.



TRATAMIENTO

Está indicado en enfermedad sintomática con signos histológicos de hepatitis crónica grave (necrosis en puente), elevaciones grandes de aminotransferasas (5 a 10 veces) e hipergammaglobulinemia. Se administran prednisona o prednisolona, 30 a 60 mg diarios PO, reduciendo progresivamente a 0-15 mg diarios a lo largo de varias semanas; a menudo se administra también azatioprina 50 mg diarios PO, con el fin de permitir la reducción de las dosis de glucocorticoides y evitar sus efectos secundarios. Control mensual de las LFT. Los síntomas pueden mejorar rápidamente, pero la mejoría bioquímica puede tardar semanas o meses y la subsiguiente mejoría histológica (hacia lesiones de hepatitis crónica leve o biopsia normal), hasta 18-24 meses. Puede intentarse la suspensión de los glucocorticoides después de la remisión clínica, bioquímica e histológica; se producen recaídas en el 50-90 % de los casos (volver a tratar). En caso de recaídas frecuentes, considerar el tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de glucocorticoides o azatioprina 2 mg/kg/día.

Aunque es raro que la hepatitis A provoque hepatitis fulminante puede hacerlo con más frecuencia en pacientes con hepatopatía crónica, sobre todo por virus B o C. La vacuna contra la hepatitis A es inmunógena y se tolera bien en pacientes con hepatitis crónica. Por tanto, los hepatopatas crónicos, sobre todo por virus B o C, deben ser vacunados contra la hepatitis A.

Para más detalles, véase Dienstag JL, Isselbacher KJ: Hepatitis crónica, cap. 287, en Harrison PMI 16.^a.

157

CIRROSIS Y HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

CIRROSIS

Enfermedad hepática crónica caracterizada por fibrosis, desorganización de la estructura lobulillar y vascular, y nódulos de regeneración de los hepatocitos.

CAUSAS Alcohol, hepatitis vírica (B, C, D), cirrosis biliar primaria osecundaria, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, déficit de α_1 -antitripsina, hepatitis autoinmunitaria, síndrome de Budd-Chiari, insuficiencia cardíaca crónica (cirrosis cardíaca), fármacos y toxinas, esquistosomiasis, criptogenética.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Pueden faltar.

Síntomas Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, debilidad, fiebre, ictericia, amenorrea, impotencia, infertilidad.

Signos Telangiectasias (arañas vasculares), eritema palmar, aumento de tamaño de las glándulas parótidas y lagrimales, alteraciones ungueales (líneas de Muehrcke, uñas de Terry), acropaxia, contractura de Dupuytren, ginecomastia, atrofia testicular, hepatoesplenomegalia, ascitis, hemorragia digestiva (p. ej., varices), encefalopatía hepática.

Datos de laboratorio Anemia (microcítica por pérdida de sangre, macrocítica por déficit de folato), pancitopenia (hiperesplenismo), prolongación del PT, rara vez DIC manifiesta, hiponatremia, alcalosis hipopotasémica, alteraciones de la glucosa, hipoalbuminemia, hipoxemia (síndrome hepatop ulmonar).

Otras asociaciones Gastritis, úlcera duodenal, litiasis biliar. Alteración del metabolismo de los fármacos por disminución de su depuración, metabolismo (p. ej., por el citocromo P450) y eliminación; hipoalbuminemia y cortocircuito portosistémico.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS La elección depende de la situación clínica. Suelo: HBsAg, anticuerpos anti-HBc, anti-HBs, anti-HCV yanti-HDV, Fe, capacidad total de fijación del hierro, ferritina, anticuerpos antimitocondriales (AMA), anticuerpos antimúsculo liso (SMA), anticuerpos anti-LKM (anticuerpos antimicrosomas de hígado/riñón), ANA, ceruloplasmina, α_1 -antitripsina (y tipificación pi), ecografía abdominal con Doppler, CT o MRI (pueden mostrar un hígado cirrótico, esplenomegalia, circulación colateral, trombosis venosa), venografía de la porta y determinación de la presión de enclavamiento de las venas suprahepáticas. El diagnóstico definitivo a menudo depende de la biopsia hepática (percutánea, transyugular o abierta).

HEPATOPATÍA ALCÓHOLICA

Tres formas: hígado graso, hepatitis alcohólica, cirrosis; pueden coexistir. Con frecuencia se suele negar la ingestión excesiva de alcohol. Las formas graves (hepatitis, cirrosis) se relacionan con la ingestión de 80-160 g/d durante >5-10 años; las mujeres son más vulnerables que los varones por razones no bien comprendidas relacionadas con el metabolismo gástrico y hepático del alcohol, y por factores hormonales. Las hepatitis B y C pueden ser factores que contribuyen al desarrollo de la hepatopatía alcohólica. La malnutrición puede favorecer la aparición de cirrosis.

HÍGADO GRASO Puede aparecer incluso después de períodos breves de consumo de etanol. A menudo se presenta como una hepatomegalia asintomática y elevaciones leves de las pruebas de función hepática. Se corrige con la abstención de etanol; no desemboca en cirrosis.

HEPATITIS ALCOHÓLICA La presentación clínica varía desde el paciente asintomático hasta la insuficiencia hepática grave con ictericia, ascitis, hemorragia digestiva y encefalopatía. Normalmente hay anorexia, náuseas, vómitos, fiebre, ictericia y hepatomegalia dolorosa con la palpación. En ocasiones hay un cuadro colestásico que semeja una obstrucción biliar. La aspartato aminotransferasa (AST) suele ser inferior a 300 U y superior en más del doble a la alanina aminotransferasa (ALT). La bilirrubina puede ser >170 $\mu\text{mol/L}$ (>10 mg/dL). El recuento leucocitario puede llegar a 20 000/ μL . El diagnóstico definitivo es por los hallazgos de la biopsia hepática: tumefacción de los hepatocitos, hialina alcohólica (cuerpos de Mallory), infiltrado de polimorfonucleares, necrosis de los hepatocitos, fibrosis venular pericentral.

Otras consecuencias metabólicas del alcoholismo El aumento de la relación NADH/NAD causa acidosis láctica, cetoacidosis, hiperuricemia e hipoglucemias. Hipomagnesemia e hipofosfatemia. También, disfunción mitocondrial, inducción de las enzimas de los microsomas que provoca alteraciones del metabolismo de los fármacos, peroxidación de los lípidos que produce lesión en la membrana y estado hipermetabólico; muchas de las características de la hepatitis alcohólica son atribuibles a los efectos tóxicos del acetalehído y de las citocinas (IL-1, IL-6 y FNT, liberadas por la mala bioinactivación de endotoxinas).

Factores de mal pronóstico A corto plazo: tiempo de protrombina (PT) >5 segundos sobre el control, bilirrubina >137 µmol/L (>8 mg/dL), encefalopatía, hipoalbuminemia, hiperazozemia. Se puede calcular una función discriminante como (PT del paciente en 1 s) – (PT control en s) × 4.6 + bilirrubina sérica (mg/dL). Los valores ≥32 indican mal pronóstico.

A largo plazo: necrosis y fibrosis hepática grave, hipertensión portal, continuidad del consumo de alcohol.



TRATAMIENTO

La abstinencia es esencial; dieta de 8000-12 500 kJ (2000-3000 kcal) con 1 g/kg de proteínas (menos en caso de encefalopatía), aporte multivitamínico diario, 100 mg de tiamina, 1 mg de ácido fólico. Corrección de los déficit de potasio, magnesio y fosfato. Transfusiones de concentrados de hematíes y de plasma si es necesario. Control de la glucemia (hipoglucemias en la hepatopatía grave). La prednisona, 40 mg, o prednisolona, 32 mg diarios PO durante 1 mes pueden ser beneficiosos en la hepatitis alcohólica grave con encefalopatía (contraindicadas si existe hemorragia digestiva, insuficiencia renal o infección). Hay datos que indican que las citocinas proinflamatorias pueden desempeñar un papel importante en la hepatopatía alcohólica; la experiencia con la inhibición farmacológica de TNF por pentoxifilina ha dado lugar recientemente a la inclusión de este agente como alternativa a los glucocorticoides en el tratamiento de la hepatitis alcohólica grave. El trasplante hepático puede ser una opción en pacientes cuidadosamente seleccionados que no han consumido alcohol durante >6 meses.

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

Colangitis intrahepática destructiva progresiva no supurativa. Afecta a mujeres de mediana edad. Se presenta como una elevación asintomática de la fosfatasa alcalina (mejor pronóstico) o con prurito, ictericia progresiva, consecuencias de la deficiente excreción de bilis y, finalmente, cirrosis e insuficiencia hepática.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Prurito, ictericia, xantelasmias, xantomas, osteoporosis, esteatorrea, pigmentación cutánea, hepatoesplenomegalia, hipertensión portal; elevación de los valores séricos de fosfatasa alcalina, bilirrubina, colesterol e IgM.

ENFERMEDADES ASOCIADAS Síndrome de Sjögren, enfermedades del tejido conjuntivo, tiroiditis, glomerulonefritis, anemia perniciosa, acidosis tubular renal.

DIAGNÓSTICO AMA en >90-95 % (dirigidos contra el componente E₂ de la piruvato deshidrogenasa y otras enzimas mitocondriales 2-oxo-ácido deshidrogenasas). Biopsia hepática: estadio 1: destrucción de los conductos biliares interlobulares, granulomas; estadio 2: proliferación de los conductillos; estadio 3: fibrosis; estadio 4: cirrosis.

PRONÓSTICO En relación con la edad, la bilirrubina sérica, la albúmina sérica, el tiempo de protrombina y edema.



TRATAMIENTO

Para el prurito, colestiramina 4 g PO con las comidas; en los casos resistentes, considerar la rifampicina, la fototerapia con luz UVB, lanaloxona IV y la plasmaférésis. Para la elevación del PT debida al déficit intestinal de sales biliares, vitamina K, 10 mg IM diarios × 3 (posteriormente una vez al mes). La

osteoporosis se trata con vitamina D, 100 000 U IM cada 4 semanas, más calcio oral, 1 g diario (a menudo no hay mejoría). La ceguera nocturna puede mejorar con vitamina A, 25 000-50 000 U PO diarias o 100 000 U IM cada 4 semanas y zinc, 220 mg PO diarios. Vitamina E, 10 mg IM o PO diarios. La sustitución de la grasa de la dieta por triglicéridos de cadena media puede reducir la estatorrea. No son útiles los corticosteroides, D-penicilamina, azatioprina, clorambucilo ni ciclosporina. El fármaco más utilizado es el ácido ursodesoxicólico 12-15 (mg/kg)/d PO dividido en dos dosis: mejoran los síntomas y las pruebas de función hepática, y lentifican la progresión retrasando la necesidad del trasplante hepático. La colchicina es menos eficaz y el metotrexato requiere más estudios. Trasplante hepático para la fase final de la enfermedad.

TRASPLANTE HEPÁTICO

Se debe considerar su realización en caso de insuficiencia hepática crónica, progresiva e irreversible, o en insuficiencia hepática fulminante cuando no se dispone de tratamiento alternativo. (También indicado para corregir ciertos déficit enzimáticos congénitos y errores congénitos del metabolismo.)

CONTRAINDICACIONES Absolutas Infección o tumor maligno extrahepatobiliar, sepsis activa, agravamiento de enfermedad cardíaca o pulmonar grave previa, alcoholismo activo o abuso de drogas, metástasis hepáticas, SIDA.

Relativas Edad >70 años, infección por VIH, cirugía abdominal extensa previa, trombosis de la porta y de la vena mesentérica superior, insuficiencia renal, obesidad grave, falta de comprensión por parte del paciente.

INDICACIONES Idealmente, el trasplante se debe considerar en los pacientes con hepatopatía terminal que sufren o han sufrido una complicación potencialmente mortal de descompensación hepática, cuya calidad de vida se ha deteriorado hasta niveles inaceptables o cuya hepatopatía puede dar lugar a una lesión irreversible del SNC (véanse las directrices específicas en el cuadro 291-3, en Harrison PMI 16.^a).

SELECCIÓN DEL DONANTE Compatible para grupo sanguíneo ABO y por el tamaño de hígado (pueden utilizarse injertos de tamaño reducido, sobre todo en niños). Debe ser negativo para VIH, HBV y HCV.

INMUNOSUPRESIÓN Diversas combinaciones de tacrolimús o de ciliosporina y glucocorticoides, micofenolato mofetilo, azatioprina u OKT3 (globulina monoclonal antitimocitos).

COMPLICACIONES MÉDICAS DESPUÉS DEL TRASPLANTE Disfunción del injerto hepático (ausencia primaria de función, rechazo agudo o crónico, isquemia, trombosis de la arteria hepática, obstrucción o fuga biliar, hepatitis B o C recurrente); infecciones (bacterianas, virales, fúngicas, oportunistas); disfunción renal; trastornos neuropsiquiátricos.

TASA DE ÉXITOS Supervivencia a largo plazo en un 60 %; menos en determinados casos (p. ej., hepatitis crónica B, carcinoma hepatocelular).

Para más detalles, véase Chung RT, Podolsky DK: Cirrosis y sus complicaciones, cap 289; Mailliard MD, Sorrell MF: Hepatopatía alcohólica, cap. 288; Dienstag JL: Trasplante hepático, cap. 291, en Harrison 16.^a

158

HIPERTENSIÓN PORTAL

La hipertensión portal se define como el incremento de la presión de la vena porta (>10 mmHg) por obstrucción anatómica o funcional del flujo sanguíneo en el sistema venoso portal. La presión portal normal es de 5-10 mmHg.

CLASIFICACIÓN (Véase cuadro 158-1).

CONSECUENCIAS 1) Aumento de la circulación colateral entre el sistema venoso portal de alta presión y el sistema venoso sistémico de baja presión en: esófago inferior/estómago superior (varices, gastropatía de la hipertensión portal), recto (varices, colopatía de la hipertensión portal), pared anterior del abdomen (cabeza de Medusa; flujo sanguíneo que se aleja del ombligo), peritoneo parietal y la circulación esplenorenal; 2) aumento del flujo del flujo linfático; 3) aumento del volumen plasmático; 4) ascitis; 5) esplenomegalia, posible hiperesplenismo; 6) derivación portosistémica (incluida encefalopatía hepática).

VARICES ESOFAGOGÁSTRICAS

La hemorragia es la complicación más grave en cuanto al riesgo vital que supone; el riesgo tiene correlación con el tamaño de las varices y con el grado de presión portal (presión venosa portal >12 mmHg). La mortalidad guarda relación con la gravedad de la hepatopatía subyacente (reserva hepática), que se puede valorar, por ejemplo, con la clasificación de Child-Turcotte (cuadro 158-2).

DIAGNÓSTICO *Esofagoscopia:* procedimiento de elección en la hemorragia aguda en los pacientes con hipertensión portal conocida o sospechada. *Arteriografía de tronco celíaco y mesentérica:* es una alternativa cuando la hemorragia masiva impide la endoscopia y para evaluar la permeabilidad de la vena porta (esto último también se puede estudiar mediante ecografía con Doppler y MRI).



TRATAMIENTO

Véanse en el capítulo 53 las medidas generales de tratamiento de la hemorragia digestiva.

Cuadro 158-1

Clasificación fisiopatológica de la hipertensión portal

Lugar de la obstrucción	Presión		
	Portal	De enclavamiento en venas suprahepáticas corregida ^a	Ejemplos
Presinusal	↑	Normal	Fístula AV esplénica, trombosis de la vena esplénica o portal, esquistosomiasis
Sinusoidal	↑	↑	Cirrosis, hepatitis
Postsinusal	↑	(Puede ser imposible de medir por oclusión de las venas suprahepáticas)	Síndrome de Budd-Chiari, enfermedad venooclusiva

^a Presión de enclavamiento de las venas suprahepáticas menos presión en la vena cava inferior.

Cuadro 158-2**Clasificación de la cirrosis según Child y Turcotte**

		Clase	
	A	B	C
Bilirrubina en suero, $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	<34 (<2)	34-51 (2-3)	>51 (>3)
Albúmina en suero, g/L (g/dL)	>35 (>3.5)	30-35 (3.0-3.5)	<30 (<3.0)
Ascitis	No	Fácil de controlar	Mal controlada
Encefalopatía	No	Leve	Avanzada
Nutrición	Excelente	Buena	Mala
Pronóstico	Bueno	Regular	Desfavorable

Control de la hemorragia aguda La elección del tratamiento depende del contexto clínico y de la disponibilidad.

1. Ligadura con bandas elásticas o escleroterapia endoscópica: procedimiento de elección (no siempre adecuado para las varices gástricas); actualmente se prefiere la ligadura con bandas elásticas debido al menor número de complicaciones y la posible mayor eficacia. Consiste en colocar bandas elásticas alrededor del «pseudopólipo» creado al aspirar la variz a través del endoscopio; en la escleroterapia se inyecta una sustancia esclerosante dentro de la variz. La tasa de éxitos en el control de la hemorragia aguda es >90 %. Complicaciones (menos frecuente con ligadura con bandas que con escleroterapia): ulceración y estenosis del esófago, fiebre, dolor torácico, mediastinitis, derrames pleurales, broncoaspiración.

2. Vasopresina intravenosa hasta 0.1-0.4 U/min hasta que la hemorragia se mantenga controlada durante 12-24 h (50-80% de éxitos, pero sin efecto sobre la mortalidad), después suspender o reducir progresivamente (0.1 U/min cada 6-12 h); añadir nitroglicerina, hasta 0.6 mg SL cada 30 minutos, 40-400 $\mu\text{g}/\text{min}$ IV, o en parche transdérmico, 10 mg/24 h, para evitar lavasoconstricción coronaria y renal. Mantener la presión sistólica >90 mmHg. La somatostatina y su análogo octreotida son vasoconstrictores esplácnicos directos. La somatostatina (embolizada inicial de 250 μg seguida de infusión constante de 250 $\mu\text{g}/\text{h}$) y la octreotida (50-100 $\mu\text{g}/\text{h}$) parecen ser tan eficaces como la vasopresina con menos complicaciones graves.

3. Taponamiento con balón de Blakemore-Sengstaken: se puede mantener inflado hasta 24-48 horas. Complicaciones: obstrucción de la faringe, asfixia, aspiración, ulceración del esófago. Debido al riesgo de aspiración, se debe practicar una intubación endotracheal antes de colocar un balón de Blakemore-Sengstaken. Se suele reservar para situaciones con hemorragia masiva, fracaso de la vasopresina, del tratamiento endoscópico, o de ambos.

4. Derivación portosistémica intrahepática transjugular: derivación radiológica portocava reservada para el fracaso de otros métodos, riesgo de encefalopatía hepática (20-30 %), estenosis u oclusión de la derivación (30-60 %) e infección.

Prevención de las recidivas hemorrágicas

1. Escleroterapia o ligadura con bandas elásticas endoscópicas repetidas (p. ej., cada 2-4 semanas) hasta laobliteración de las varices. Disminuye, pero no elimina, el riesgo de recidiva hemorrágica; el efecto en la supervivencia global no está claro, pero la comparación con la cirugía de derivación es favorable.

2. Propranolol o nadolol: betabloqueantes no selectivos que actúan como antihipertensivos venosos portales; máxima eficacia en los cirróticos bien

compensados; generalmente se dan dosis que reducen la frecuencia cardíaca en un 25 %.

3. Esplenectomía (para la trombosis de la vena esplénica).

4. Derivación portosistémica intrahepática transyugular: se considera como un «puente» útil hasta el trasplante hepático en un paciente en el cual ha fracasado el tratamiento farmacológico y que está a la espera de un donante de hígado.

5. Cirugía de cortocircuito portosistémico: portocava (descompresión total) o esplenorenal distal (Warren) (selectiva; contraindicado en caso de ascitis; menor incidencia de encefalopatía hepática?). Procedimiento alternativo: desvascularización del esófago inferior y del estómago superior (Sugiura). En la actualidad, la cirugía se suele reservar para aquellos pacientes con cirrosis compensada (clase A de la clasificación de Child) en los que fracasa el tratamiento no quirúrgico (p. ej., ligadura con bandas). Se debe considerar el trasplante hepático en los candidatos apropiados. (Una derivación portosistémica previa no contraindica el trasplante hepático posterior, aunque es preferible evitar las derivaciones portocava en los candidatos a trasplante.)

Prevención de la hemorragia inicial Recomendada en los pacientes con alto riesgo de hemorragia por varices: varices grandes, con «manchas rojas».

Los betabloqueantes parecen ser más eficaces que la escleroterapia; no está claro el papel de la ligadura con bandas elásticas.

PRONÓSTICO (Y RIESGO QUIRÚRGICO) Guarda relación con la clasificación de Child y Turcotte (véase cuadro 158-2).

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Un estado de alteración de la función del SNC asociado a hepatopatía grave, aguda o crónica; puede ser aguda y reversible, o crónica y progresiva.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS *Grado 1:* euforia o depresión, confusión leve, habla estropajosa, trastorno del sueño, asterixis. *Grado 2:* sopor, confusión moderada. *Grado 3:* confusión importante, estupor, habla inarticulada. *Grado 4:* coma, inicialmente con respuesta a estímulos dolorosos, posteriormente sin respuesta. Alteraciones del EEG características.

FISIOPATOLOGÍA Incapacidad del hígado para destoxicificar los agentes nocivos para el SNC, es decir, amoníaco, mercaptanos, ácidos grasos, ácido γ -aminobutírico (GABA), debida a la disminución de la función hepática y a la derivación portosistémica. El amoníaco puede causar disminución de glutamato, un neurotransmisor excitador, en el cerebro, para formar glutamina. Además, pueden entrar en el SNC neurotransmisores falsos debido al aumento de las concentraciones sanguíneas de aminoácidos aromáticos y a la disminución de los de cadena ramificada. También puede intervenir el agonista endógeno de las benzodiazepinas. El amoníaco sanguíneo es el marcador más fácil de determinar, aunque no siempre guarda relación con el estado clínico.

DESENCADENANTES Hemorragia digestiva (100 mL = 14-20 g de proteínas), hiperozoemia, estreñimiento, comidas ricas en proteínas, alcalosis hipopotásica, fármacos depresores del SNC (p. ej., benzodiazepinas y barbitúricos), hipoxia, hipercapnia, sepsis.



TRATAMIENTO

Se deben eliminar los factores desencadenantes: reducir el amoníaco sanguíneo disminuyendo la ingestión de proteínas (inicialmente 20-30 g/d, luego 60/80 g/d de proteínas de origen vegetal); enemas/catárticos para limpiar el intestino. Lactulosa (convierte el NH_3 en NH_4^+ no absorbible, produce diarrea,

altera la microflora intestinal) 30-60 mL PO cada hora hasta que aparezca diarrea, luego 15-30 mL tres o cuatro veces al día para conseguir de 3-4 deposiciones blandas diarias. En el coma, administrar un enema (300 mL en 700 mL de H₂O). El lactitol, un disacárido de segunda generación que es menos dulce que la lactulosa y puede administrarse en polvo, todavía no está comercializado en Estados Unidos. En los casos resistentes, añadir neomicina 0.5-1 g PO dos veces al día, metronidazol 250 mg PO tres veces al día, o unomicina, 1-5 PO dos veces al día. Eficacia no demostrada: aminoácidos de cadena ramificada IV, levodopa, bromocriptina, ceto-análogos de aminoácido s esenciales. El flumazenilo, un antagonista de acción corta de los receptores GABAérgicos-benzodiazepínicos, puede desempeñar un papel en el tratamiento de la encefalopatía hepática desencadenada por benzodiazepinas. Trasplante hepático cuando está indicado por otro motivo.

Para más detalles, véase Chung RT, Podolsky DK.: Cirrosis y sus complicaciones, cap. 289, en Harrison PMI 16.^a.

159

ENFERMEDADES POR HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO INMEDIATO

DEFINICIÓN Estas enfermedades son consecuencia de la liberación, dependiente de IgE, de mediadores por los basófilos y mastocitos sensibilizados tras el contacto con el antígeno apropiado (alergeno). En esta categoría se incluyen anafilaxia, rinitis alérgica, urticaria, asma y dermatitis eczematosa (atópica). La alergia atópica implica una tendencia familiar a padecer estas enfermedades, aisladas o en diversas combinaciones.

FISIOPATOLOGÍA La IgE se une a la superficie de los mastocitos y basófilos a través de un receptor de gran afinidad. El enlace cruzado de esta IgE por el antígeno ocasiona activación celular y posterior liberación de mediadores, tanto preformados como sintetizados de nuevo. Entre éstos figuran: histamina, prostaglandinas, leucotrienos (incluidos C₄, D₄ y E₄), conocidos en conjunto como *sustancia de reacción lenta de la anafilaxia SRS-A*, hidrolasas ácidas, proteasas neutras, proteoglucanos y citocinas (véase fig. 298-2, en Harrison PMI 16.^a). Se ha implicado a estos mediadores en muchos fenómenos fisiopatológicos asociados a la hipersensibilidad de tipo inmediato, tales como vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso o y atracción quimiotáctica de neutrófilos y otras células inflamatorias. Las manifestaciones clínicas de cada reacción alérgica dependen en gran parte de la localización o localizaciones anatómicas y de la secuencia temporal de liberación del mediador.

URTICARIA Y ANGIOEDEMA

DEFINICIÓN Pueden aparecer juntos o por separado. La *urticaria* afecta a la dermis superficial y se presenta en forma de ronchas con bordes serpiginosos elevados y centros blanquecinos; pueden confluir las ronchas. El *angioedema* afecta a capas más profundas de la piel y puede alcanzar el tejido subcutáneo. Estos trastornos se pueden clasificar como: 1) dependientes de IgE, que comprenden los atópicos, secundarios a alergenos específicos y a estímulos físicos, en especial al frío; 2) mediados por bradicinina (entre ellos el angioedema hereditario y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina); 3) mediados por complemento (entre ellos, la vasculitis necrotizante, la enfermedad del suero y las reacciones a los hemoderivados); 4) no inmunitarios, debidos a agentes o fármacos que inducen de forma directa la reacción de liberación de mediadores por los mastocitos; y 5) idiopáticos.

FISIOPATOLOGÍA Se caracteriza por la formación masiva de edema en la dermis (y en el tejido subcutáneo en el angioedema). Probablemente el edema se debe al aumento de la permeabilidad vascular causado por la liberación de mediadores por parte de los mastocitos o de otras poblaciones celulares.

DIAGNÓSTICO Anamnesis, con especial atención a la posible exposición o ingestión de agentes desencadenantes. La urticaria por vía cutánea típica persiste más de 72 horas, mientras que a menudo la duración de la urticaria convencional es inferior a 48 horas.

- Pruebas cutáneas de antígenos alimentarios, inhalados o ambos.
- Provocación física, por ejemplo, con estímulos vibratorios o con frío.
- Examen de laboratorio: niveles de complemento, velocidad de sedimentación (ni en la urticaria ni el angioedema mediados por IgE se producen eleva-

ción de la velocidad de sedimentación o hipocomplementemia); ni veles del inhibidor de C1-esterasa si la historia sugiere angioedema hereditario; crioglobulinas, antígeno de la hepatitis B y estudio de anticuerpos; detección sistemática de autoanticuerpos.

- Puede ser necesaria una biopsia cutánea.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Dermatitis atópica, sensibilidad por contacto, mastocitosis cutánea (urticaria pigmentosa), mastocitosis sistémica.

PREVENCIÓN Si es posible, identificación y evitación del o de los agentes desencadenantes.

Rx TRATAMIENTO

- Pueden ser útiles los antihistamínicos H₁ y H₂; por ejemplo, ranitidina, 150 mg PO 2 veces al día; difenhidramina, 25- 50 mg PO 4 veces al día; hidroxizina, 25-50 mg PO 4 veces al día.
- La ciproheptadina, en dosis de 4 mg PO 3 veces al día, puede resultar eficaz.
- En ocasiones son útiles los simpaticomiméticos.
- Los glucocorticoides por vía tópica carecen de valor en el tratamiento de la urticaria o el angioedema. Debido a su toxicidad a largo plazo, los glucocorticoides por vía general no deben emplearse en el tratamiento de la urticaria idiopática, inducida por alergenos o por estímulos físicos.

RINITIS ALÉRGICA

DEFINICIÓN Proceso inflamatorio de las fosas nasales caracterizado por estornudos, rinorrea y obstrucción de los conductos nasales; puede asociarse a picor conjuntival y faríngeo, lagrimeo y sinusitis. La rinitis alérgica estacional suele estar causada por exposición a pólenes, en especial de hierbas, árboles, maleza y mohos. La rinitis alérgica perenne se debe frecuentemente al contacto con el polvo doméstico (que contiene antígenos de ácaros del polvo) y con la caspa de los animales.

FISIOPATOLOGÍA El efecto de los pólenes y otros alergenos sobre la mucosa nasal de los individuos sensibilizados provoca la activación, dependiente de la IgE, de los mastocitos, con la consiguiente liberación de mediadores causantes de la aparición de hiperemia de la mucosa, tumefacción y trasudación de líquido. La inflamación de la superficie de la mucosa nasal probablemente permite la penetración más profunda del alergeno en el tejido, donde contacta con los mastocitos perivenulares. La obstrucción de los orificios sinusales puede ocasionar una sinusitis secundaria, con o sin infección bacteriana.

DIAGNÓSTICO Anamnesis exacta de los síntomas en relación con el momento de la polinización de las plantas en una determinada zona; se debe prestar especial atención a otros agentes potencialmente sensibilizantes, como los animales mascota.

- Exploración física: la mucosa nasal puede estar tumefacta o eritematosa; puede haber pólipos nasales; las conjuntivas pueden estar inflamadas o edematosas; puede haber manifestaciones de otros procesos alérgicos (p. ej., asma, eczema).
- Pruebas cutáneas frente a antígenos de agentes inhalados o alimentarios.
- El frotis nasal puede revelar gran número de eosinófilos; la presencia de neutrófilos es sugerente de infección.
- La IgE sérica total y específica (valorada por inmunoanálisis) puede estar elevada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Rinitis vasomotora, infección de vías respiratorias superiores, exposición a irritantes, edema gravídco de la mucosa nasal, rinitis farmacológica, rinitis no alérgica con eosinofilia rinitis por el empleo de fármacos alfaadrenérgicos.

PREVENCIÓN Identificación y evitación del o de los antígenos desencadenantes.



TRATAMIENTO

- Los antihistamínicos antiguos (p. ej., clorfeniramina, difenh idramina) son efficaces pero causan sedación y alteraciones psicomotoras,incluyendo reducción de la coordinación mano-visión y disminución de la capa ciudad para conducir automóviles. Los nuevos antihistamínicos (p. ej., fexo fenadina, loratadina, desloradina, etirizina y azelastina) son igualmente efficaces pero causan una sedación menor y muestran una especificidad H₁ mayor.
- Simpaticomiméticos orales, por ejemplo, pseudoefedrina, 30-60mg PO 4 veces al día; pueden agravar la hipertensión; los preparados combinados con antihistamínicos/descongestionantes equilibran los efectos secundarios y proporcionan mayor comodidad al paciente.
- Vasoconstrictores tópicos: deben utilizarse con parquedad deb ido a la congestión de rebote y a la rinitis crónica asociada a su uso prolongado.
- Esteroides tópicos nasales, por ejemplo, beclometasona, 2 inhalaciones en cada fosa nasal 2 ó 3 veces al día, o fluticasona, 2 inhalaciones en cada fosa nasal una vez al día.
- Cromoglicato sódico tópico nasal, 1-2 inhalaciones en cada fosa nasal 4 veces al día.
- Tratamiento hiposensibilizador si fracasa el tratamiento másconservador.

MASTOCITOSIS SISTÉMICA

DEFINICIÓN Trastorno generalizado caracterizado por hiperplasia de los mastocitos; diagnosticado por lo general en médula ósea, pi el, mucosa del aparato digestivo, hígado y bazo. Se clasifica como: 1) indolente; 2) asociada a trastorno hematológico concomitante; 3) agresiva; 4) leucemia m astocítica, y 5) sarcoma de células cebadas.

FISIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS Las manifestaciones clínicas de la mastocitosis se deben a la ocupaciónde los tejidos por la masa de mastocitos, la respuesta tisular a dicha masa (fibrrosis) y la liberación de sustancias biológicamente activas que actúan tanto a nivel bcal (urticaria pigmentosa, dolor abdominal cólico, gastritis, úlcera péptica) como a distancia (cefalea, prurito, rubefacción, colapso vascular). Las manifestaciones clínicas pueden verse agravadas por alcohol, narcóticos (p. ej., codeína) e ingestión de antiinflamatorios no esteroideos.

DIAGNÓSTICO Aunque el diagnóstico de mastocitosis se puede sospechar en función de los hallazgos clínicos y analíticos, sólo pu ede ser establecido mediante biopsia tisular (generalmente, de la médula ósea).Los criterios diagnósticos para la mastocitosis sistémica se recogen en el cuadro 159-1. Entre las pruebas analíticas que pueden apoyar el diagnóstico de mastocitosis sistémica está la determinación de los niveles sanguíneos o urinarios de los p roductos de los mastocitos, como son histamina, metabolitos de la histamina, metabolitos de la prostaglandina D₂ (PGD₂), o triptasa de los mastocitos.. Pueden ser útiles otros estudios como la gammagrafía ósea, la serie ósea radiológica y los estudios con contraste del aparato digestivo. Es preciso excluir otros trastornos causantes de rubefacción (p. ej., síndrome carcinoide, feocromocitoma).

Cuadro 159-1**Criterios diagnósticos para la mastocitosis sistémica^a**

- Mayor: Infiltrados densos y multifocales de células cebadas en la médula ósea o en otros tejidos extracutáneos, con confirmación mediante inmunodetección de triptasa o de metacromasia
- Menores: Células cebadas con morfología alterada, configuración fusiforme o núcleo multilobulado y excéntrico
 Fenotipo anómalo de superficie en las células cebadas, con expresión de CD25 y CD2 (receptor IL-2) además de CD117 (*c-kit*)
 Detección de la mutación en el codón 816 en las células de la sangre periférica, las células de la médula ósea o el tejido afectado
 Concentración sérica total de triptasa (principalmente, alfa) > 20 ng/ml

^a El diagnóstico requiere el criterio mayor y un criterio menor, o bien tres criterios menores.

**TRATAMIENTO**

- Antihistamínicos H₁ y H₂.
- Inhibidor de la bomba de protones para la hipersecreción gástrica.
- Cromoglicato sódico oral para la diarrea y el dolor abdominal.
- Antiinflamatorios no esteroideos (en pacientes no sensibilizados): pueden ayudar a bloquear la producción de PGD₂.
- Los glucocorticoides por vía general pueden ser útiles, aunque a menudo se acompañan de complicaciones.
- Quimioterapia en la leucemia manifiesta.

Para más detalles, véase Austen KF: Cuadros alérgicos, anafilaxis y mastocitosis sistémica, cap. 298, en Harrison PMI 16.^a.

160

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS**DEFINICIÓN**

Trastornos que afectan a las vías celular (células T) o humoral(células B) del sistema inmunitario; algunos pueden manifestar anomalías de ambas vías. Los pacientes son propensos a padecer infecciones recurrentes y, en ciertos trastornos, neoplasias linfoproliferativas. Las *inmunodeficiencias primarias* pueden ser congénitas o adquiridas; algunas son de naturaleza hereditaria. Las *inmunodeficiencias secundarias* no están causadas por anomalías intrínsecas de las células inmunitarias, sino que pueden deberse a infecciones (como ocurre en el SIDA, véase Harrison PMI 16.^a, cap. 173), tratamientos con fármacos citotóxicos, radioterapia o enfermedades linforreticulares malignas. Los pacientes con trastornos de la formación de anticuerpos tienen una tendencia especial a sufrir infecciones por patógenos bacterianos encapsulados (p. ej., estreptococos,*Haemophilus*, me-

Cuadro 160-1**Estudio analítico de la inmunodeficiencia primaria****ANÁLISIS INICIALES DE DETECCIÓN SISTEMÁTICA^a**

Hemograma completo con fórmula

Niveles séricos de las inmunoglobulinas: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE

OTROS ESTUDIOS FÁCILMENTE ACCESIBLES

Cuantificación de las poblaciones de células mononucleares sanguíneas mediante análisis de inmunofluorescencia utilizando anticuerpos monoclonales como marcadores^b

Células T: CD3, CD4, CD8, TCR α/β , TCR γ/δ

Células B: CD19, CD20, CD21, Ig ($\mu, \delta, \gamma, \alpha, \kappa, \lambda$), moléculas asociadas a Ig (α, β)

Células NK: CD16/CD56

Monocitos: CD15

Marcadores de activación: HLA-DR, CD25, CD80 (células B)

Valoración funcional de las células T

1. Pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada (PPD, histoplasmina, *Candida*, toxoide tetánico)
2. Respuesta proliferativa frente a mitógenos (anticuerpo anti-C D3, fitohemaglutinina, concanavalina A) y células alógénicas (respuesta linfocitaria mixta)
3. Producción de citocinas

Valoración funcional de las células B

1. Anticuerpos naturales o de adquisición habitual: isohemaglutininas, anticuerpos frente a virus frecuentes (gripe, sarampión, rubéola) y a toxinas bacterianas (difteria, tétanos)
2. Respuesta a la vacunación con antígenos proteicos (toxoide te tónico) e hidratos de carbono (vacuna neumocócica)
3. Determinaciones cuantitativas de las subclases de IgG

Complemento

1. Análisis de CH50 (vías clásica y alternativa)
2. C3, C4 y otros componentes

Función fagocitaria

1. Reducción del nitroazul de tetrazolio
2. Análisis de quimiotaxis
3. Actividad bactericida

^a Junto con la historia y la exploración física, estos análisis permiten identificar a más del 95% de los pacientes con inmunodeficiencias primarias.

^b La batería de marcadores anticuerpos monoclonales puede ampliarse o restringirse para centrarse en cuestiones clínicas concretas.

ningocos) y *Giardia*. Los sujetos con defectos de las células T suelen ser vulnerables a las infecciones por virus, hongos y protozoos.

DIAGNÓSTICO Véase el cuadro 160-1**CLASIFICACIÓN****Inmunodeficiencia combinada grave**

Congénita (autosómica recesiva o ligada al cromosoma X); los lactantes afectados rara vez sobreviven más de un año sin tratamiento. Disfunción de la inmunidad celular y humoral.

1. *Tipo suizo*: Autosómica recesiva; intensa linfopenia que afecta a las células T y B. Algunos casos se deben a mutaciones de los genes *RAG-1* o *RAG-2*,

cuyas actividades combinadas son precisas para la recombinación V(D)J de los receptores de antígeno de las células T y B.

2. *Déficit de adenosina desaminasa (ADA)*: Autosómico recesivo; se ha usado terapia génica.

3. *Ligada al cromosoma X*: Se caracteriza por la ausencia de células T periféricas y células citolíticas naturales (NK). Existen cantidades normales de linfocitos B, pero son deficientes desde el punto de vista funcional. Estos pacientes presentan una mutación en el gen que codifica la cadena gamma común a los receptores de interleucina (IL) -2, -4, -9 y -15, lo que distorsiona la acción de estas importantes linfocinas. El mismo fenotipo que se observa en la inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X puede heredarse como un trastorno autosómico recesivo debido a mutaciones del gen JAK3 de la proteína cinasa. Esta enzima está relacionada con la cadena común de los receptores de IL-2, -4, -9 y -15 y constituye un elemento esencial en las vías de transducción de señales que emplean estos receptores.



TRATAMIENTO

En algunos pacientes es útil el trasplante de médula ósea.

Inmunodeficiencia de células T

1. *Síndrome de DiGeorge*: mal desarrollo de los órganos derivados embrionariamente de la tercera y cuarta bolsas faríngeas (incluido el timo); asociado a cardiopatías congénitas, hipoplasia paratiroides con tetanía hipocalcémica, facies anormal, aplasia tímica; los niveles séricos de IgG pueden ser normales, pero están alteradas las respuestas específicas de los anticuerpos.

2. *Déficit hereditario del complejo de receptores de la célula T (TCR)*: Se han identificado inmunodeficiencias que se deben a mutaciones hereditarias de los componentes CD3 γ y CD3 ϵ del complejo TCR. Las mutaciones de CD3 γ provocan un déficit selectivo de células T CD8, mientras que las de CD3 ϵ inducen una disminución preferente de las células T CD4.

3. *Déficit del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II*: Las células presentadoras de antígenos de los pacientes portadores de este raro síndrome no expresan las moléculas DP, DQ y DR de clase II en su superficie, lo cual tiene como consecuencias una limitación del desarrollo de las células T CD4+ en el timo y una interacción deficiente entre las células T CD4 y las células presentadoras de antígenos en la periferia. Los pacientes afectados sufren infecciones broncopulmonares repetidas, diarrea crónica e infecciones virales graves.

4. *Déficit hereditario de la fosforilasa de purina*: Actúa en la misma vía de rescate que la ADA; la disfunción celular puede estar relacionada con la acumulación intracelular de metabolitos de las purinas.

5. *Ataxia-telangiectasia*: Un trastorno autosómico recesivo causado por la mutación en el gen ATM (cuyo producto proteico está implicado en la reparación del DNA). Las manifestaciones clínicas son ataxia cerebelosa, telangiectasia oculocutánea, inmunodeficiencia; no todos los pacientes presentan inmunodeficiencia; son frecuentes los linfomas; puede haber subclases de IgG anómalas.

6. *El síndrome «desnudo»*: Es la contrapartida del ratón «desnudo» y se debe a una mutación en el gen whn que da lugar a alteraciones en el folículo piloso y en el desarrollo del componente epitelial del timo. El fenotipo caracteriza por calvicie congénita, distrofia ungueal e inmunodeficiencia grave de linfocitos T.

7. *Deficiencia de ZAP70 cinasa*: Esta tirosina cinasa es un componente clave del complejo del receptor de los linfocitos T. Las mutaciones en este gen dan lugar a una inmunodeficiencia de linfocitos T que se manifiesta por infecciones oportunistas recurrentes que comienzan ya desde el primer año de la vida.



TRATAMIENTO

El tratamiento de los trastornos de células T es complejo y en gran parte experimental. Las vacunas vivas y las transfusiones de sangre que contienen células T viables deben evitarse sistemáticamente. En pacientes concretos con deficiencia grave de células T se debe considerar la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii*.

Síndromes de déficit de inmunoglobulinas

1. *Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X*: Se debe a una mutación del gen de la tirosina cinasa de Bruton (*Btk*). Déficit acusado de linfocitos B circulantes; todas las clases de Ig están bajas. Son complicaciones frecuentes infecciones sinopulmonares recurrentes y encefalitis crónica por enterovirus, incluida la infección poliomielítica por efecto de la vacunación. En caso de mutación de diversos genes necesarios para el normal desarrollo de las células B, puede encontrarse un fenotipo similar, aunque con un patrón de herencia autosómica recesiva.
2. *Hipogammaglobulinemia transitoria del lactante*: Se produce entre los 3 y los 6 meses de edad, al descender los niveles de IgG maternas.
3. *Déficit aislado de IgA*: La inmunodeficiencia más frecuente; la mayoría de los pacientes afectados no padece mayor número de infecciones; los anticuerpos frente a IgA pueden causar anafilaxia durante las transfusiones de sangre o plasma; puede asociarse a déficit de subclases de IgG; a menudo familiar.
4. *Déficit de subclases de IgG*: La IgG sérica total puede ser normal, aunque los sujetos pueden ser propensos a las infecciones sinopulmonares a causa de déficit selectivos de ciertas subclases de IgG.

5. *Inmunodeficiencia variable común*: Grupo heterogéneo de síndromes caracterizados por panhipogammaglobulinemia, déficit de IgG e IgA, o déficit selectivo de IgG e infecciones sinopulmonares recurrentes; entre los procesos asociados figuran: giardiasis crónica, malabsorción intestinal, gastritis atrófica con anemia perniciosa, hiperplasia linfoides benigna, neoplasias linforreticulares, artritis y enfermedades autoinmunitarias.

6. *Inmunodeficiencia ligada al cromosoma X con aumento de IgM*: En la mayoría de los pacientes este síndrome es consecuencia de una mutación genética del gen que codifica el ligando de CD40, una proteína transmembrana que expresan las células T activadas y que es necesaria para una cooperación normal entre las células T y B, la formación de centros germinativos y el cambio entre isótipos de inmunoglobulinas. Los pacientes muestran un aumento de la IgM sérica con IgG e IgA ausentes o disminuidas e infecciones sinopulmonares recurrentes; los pacientes presentan asimismo alteraciones de los linfocitos T con aumento de la vulnerabilidad a infecciones por patógenos oportunistas (*Pneumocystis carinii*, *Cryptosporidium*). Entre los trastornos asociados se cuentan la neutropenia y las enfermedades de las vías hepatobiliarias.



TRATAMIENTO

Administración de inmunoglobulina intravenosa (sólo en pacientes con infecciones bacterianas repetidas y déficit de IgG):

- Dosis inicial de 400 a 500 mg/kg administrada cada 3-4 semanas.
- Ajustar la dosis para mantener el nivel mínimo de IgG >500 mg/dL.
- Habitualmente se realiza de forma ambulatoria.
- La decisión sobre el tratamiento se basa en la gravedad de los síntomas clínicos y en la respuesta a estímulos antigenicos.

OTROS SÍNDROMES DE INMUNODEFICIENCIA

- Candidosis mucocutánea.
- Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X.
- Inmunodeficiencia con timoma.

- Síndrome de Wiskott-Aldrich.
- Síndrome de hiper-IgE.
- Alteraciones metabólicas asociadas a inmunodeficiencias.

Para más detalles, véase Cooper MD, Schroeder HW Jr: Inmunodeficiencias primarias, cap. 297, en Harrison PMI 16.^a.

161

LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO, ARTRITIS REUMATOIDE Y OTRAS ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

DEFINICIÓN Trastornos heterogéneos que comparten ciertas características comunes, como son la inflamación de la piel, articulaciones y otras estructuras ricas en tejido conectivo, así como alteraciones de los patrones de inmunorregulación, que comprenden la producción de autoanticuerpos y alteraciones de la inmunidad celular. Si bien pueden definirse entidades clínicas diferenciadas, las manifestaciones pueden variar considerablemente según los pacientes, y es frecuente la superposición de características clínicas de diversas enfermedades específicas.

LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO (SLE)

DEFINICIÓN Y PATOGENIA Enfermedad de etiología desconocida en la cual los tejidos y las células resultan dañados por el depósito de autoanticuerpos y de inmunocomplejos patógenos. Es probable que en su patología tengan importancia factores genéticos, ambientales y de las hormonas sexuales. Existe hiperactividad de las células T y B, producción de anticuerpos específicos contra determinantes antigenicos del núcleo y alteraciones de la función de las células T.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS El 90 % de los casos son mujeres, habitualmente en edad fértil; más frecuente en personas de raza negra que en los blancos. A menudo, la evolución se caracteriza por períodos de exacerbación y remisión relativa. Puede afectar prácticamente a cualquier sistema orgánico, con muy diversos niveles de gravedad. Son manifestaciones frecuentes:

- *Síntomas generales*: astenia, fiebre, malestar, pérdida de peso.
- *Cutáneas*: exantemas (en especial exantema «en alas de mariposa»), fotosensibilidad, vasculitis, alopecia, úlceras bucales.
- *Artritis*: inflamatoria, simétrica, no erosiva.
- *Hematológicas*: anemia (que puede ser hemolítica), neutropenia, trombocitopenia, linfadenopatía, esplenomegalia, trombosis venosa o arterial.
- *Cardiopulmonares*: pleuritis, pericarditis, miocarditis, endocarditis.
- *Nefritis*.
- *Digestivas*: peritonitis, vasculitis.
- *Neurológicas*: síndromes orgánicos cerebrales, convulsiones, psicosis, cefalitis.

Lupus inducido por fármacos Los fármacos, en especial procainamida, hidralazina, isoniazida, clorpromazina y metildopa, pueden inducir un cuadro clínico e inmunitario o similar al SLE espontáneo. Sus manifestaciones son predominantemente generales, articulares y pleuropericárdicas; escasa la afectación del SNC y renal. Todos los pacientes tienen anticuerpos antinucleares (ANA); puede haber anticuerpos antihistona, pero es infrecuente la presencia de anticuerpos anti-DNA bícatenario y la hipocomplementemia. La mayoría de los pacientes mejoran con la suspensión del fármaco desencadenante.

ESTUDIO

- Anamnesis y exploración física.

• La presencia de ANA es un hallazgo fundamental, pero unos ANA(+) no son específicos del SLE. El estudio analítico debe comprender: hemograma completo, velocidad de sedimentación, ANA y sus subtipos (anticuerpos anti-DNA bícatenario, DNA monocatenario, Sm, Ro, La, histona) y niveles de complemento (C3, C4, CH50), inmunoglobulinas séricas, VDRL, tiempo de protrombina y de tromboplastina parcial, anticuerpos anticardiolipina, anticuerpo aglutinante lúpico, análisis de orina.

- Radiografías pertinentes.
- ECG.
- Considerar la biopsia renal si existen datos de glomerulonefritis.

DIAGNÓSTICO Se hace si se cumplen cuatro o más de los criterios publicados (véase cuadro 300-2, en Harrison PMI 16.^a).



TRATAMIENTO

La elección del tratamiento se basa en el tipo y gravedad de las manifestaciones de la enfermedad. Los objetivos son controlar los brotes agudos y graves y elaborar estrategias merced a las cuales se controlen los síntomas hasta un nivel aceptable. La elección del tratamiento depende de: 1) si la enfermedad amenaza la vida del paciente o puede causar lesiones en los distintos órganos, 2) si sus manifestaciones son reversibles, y 3) el mejor abordaje terapéutico para impedir las complicaciones de la propia enfermedad y de su tratamiento (véanse fig. 300-1 y cuadro 300-4, en Harrison PMI 16.^a).

Tratamientos de carácter conservador en la enfermedad que no amenaza la vida del paciente

- **Antiinflamatorios no esteroideos**, como ibuprofeno, 400-800 mg 3 ó 4 veces al día.
- **Antipalúdicos** (hidroxicloroquina, 400 mg/día): pueden mejorar los síntomas generales, cutáneos y las manifestaciones articulares. Es necesaria una valoración oftalmológica antes y durante el tratamiento para excluir toxicidad ocular.

Tratamientos en el SLE que amenaza la vida del paciente

- **Glucocorticoides sistémicos**.

• **Fármacos citotóxicos**: resultan beneficiosos en la glomerulonefritis activa; pueden ser necesarios cuando las manifestaciones graves de la enfermedad no se controlan con dosis aceptables de esteroides.

1. Ciclofosfamida: la más eficaz y tóxica; se administra en forma de pulsos de 7-25 mg/kg IV cada 4 semanas. También se pueden emplear dosis orales diarias de 5-2.5 (mg/kg)/día, pero el riesgo de toxicidad en la vejiga urinaria es mayor.

2. Micofenolato mofetilo: en estudios a corto plazo se ha observado que su empleo se puede considerar en pacientes concretos con SLE.

3. Azatioprina: 2-3 (mg/kg)/día: indicada en pacientes que no pueden recibir ciclofosfamida.

- La **anticoagulación**: indicada en pacientes con complicaciones trombóticas.

ARTRITIS REUMATOIDE (RA)

DEFINICIÓN Y PATOGENIA Enfermedad crónica multisistémica de etiología desconocida, caracterizada por sinovitis inflamatoria persistente, que suele afectar de forma simétrica a articulaciones periféricas. Si bien los distintivos de la enfermedad son la destrucción cartilaginosa, las erosiones óseas y las deformidades articulares, su evolución puede ser variable. Se ha observado una asociación con HLA-DR4; en el inicio de la enfermedad pueden desempeñar un papel tanto factores genéticos como ambientales. La propagación de la RA está mediada por mecanismos inmunitarios, en los cuales se produce lesión articular por hiperplasia sinovial, infiltración linfocitaria de la sinovia y producción local de citocinas y quimiocinas por los linfocitos, macrófagos y fibroblastos activados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS La RA se da en ~8 % de la población; afecta a las mujeres con una frecuencia tres veces mayor que a los varones; la prevalencia se incrementa con la edad, y la edad de comienzo más frecuente es el 4.^º y 5.^º decenios de la vida.

Manifestaciones articulares: lo típico es una poliartritis simétrica de articulaciones periféricas con dolor, espontáneo y con la palpación, y tumefacción de las articulaciones afectadas; es frecuente la rigidez matutina; a menudo participan del proceso las interfalángicas proximales y metacarpofalángicas; después de una inflamación persistente pueden desarrollarse deformidades.

Manifestaciones extraarticulares:

- *Cutáneas:* nódulos reumatoideos, vasculitis.
- *Pulmonares:* nódulos, enfermedad intersticial, bronquiolitis obliterante con neumonía de organización, afectación pleural, síndrome de Caplan [RA seropositiva asociada a neumoconiosis].
- *Oculares:* queratoconjuntivitis seca, episcleritis, escleritis.
- *Hematológicas:* anemia, síndrome de Felty (esplenomegalia y neutropenia).
- *Cardíaca:* pericarditis, miocarditis.
- *Neurológicas:* mielopatías secundarias a afectación de la columna cervical, atrapamiento, vasculitis.

ESTUDIO

- Anamnesis y exploración cuidadosa de todas las articulaciones.
- El 85 % de los pacientes tiene factor reumatoide; su presencia guarda relación con enfermedad grave, nódulos, manifestaciones extraarticulares.
- Otros análisis: hemograma completo, velocidad de sedimentación.
- Análisis del líquido sinovial: se emplea para descartar artritis por cristales, infección.
- Radiografías: osteopenia yuxtaarticular, estrechamiento de la interlínea articular, erosiones marginales. Se debe realizar Rx de tórax.

DIAGNÓSTICO No resulta difícil en los pacientes con enfermedad típica establecida. Puede ser confuso al inicio. Los criterios de clasificación fueron desarrollados para estudios de investigación, pero pueden ser útiles (véase cuadro 301-1, en Harrison PMI 16.^a).

Diagnóstico diferencial Gota, SLE, artritis psoriásica, artritis infecciosa, artrosis, sarcoidosis.



TRATAMIENTO

Objetivos: disminuir el dolor, mejorar/mantener la función, evitar la lesión articular a largo plazo, controlar la afectación general. Aumenta la tendencia a tratar la RA de forma más intensiva en fases más precoces de su evolución (fig. 161-1).

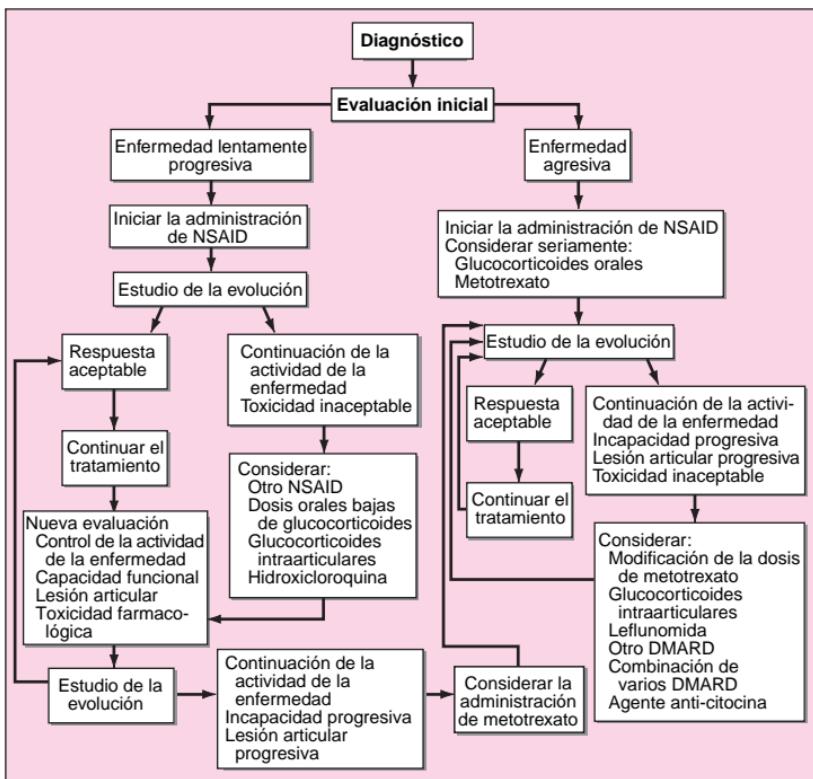


FIGURA 161-1 Algoritmo para el tratamiento médico de la artritis reumatoide. DMARD, fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos.

- Educar al paciente respecto a su enfermedad, protección de las articulaciones.
- Fisioterapia y terapia ocupacional: fortalecer la musculatura periartricular, considerar dispositivos de ayuda.
 - Aspirina y antiinflamatorios no esteroideos.
 - Glucocorticoides intraarticulares.
 - Glucocorticoides sistémicos.
- Fármacos modificadores de la enfermedad (DMARD): p. ej., metotrexato; sales de oro orales o IM; hidroxicloroquina; sulfasalazina; D-penicilamina. Cada fármaco tiene su propio perfil de toxicidad: son necesarias la educación del paciente y la vigilancia. Se han usado en combinación, pero con incremento de la toxicidad.
 - Tratamiento anti-citocinas: agentes moduladores del TNF (etanercept, infliximab, adalimumab) son eficaces para controlar la RA en muchos pacientes y pueden retrasar la progresión de la lesión articular radiológica, disminuyendo la discapacidad; pueden causar infecciones graves y efectos adversos individuales. Los antagonistas del receptor IL-1 (anakinra) pueden mejorar los signos y los síntomas de la RA.
 - Tratamiento inmunodepresor: p. ej., azatioprina, leflunomida, ciclosporina y ciclofosfamida. Generalmente se reserva para los fracasos de los DMARD.
 - Cirugía: puede considerarse cuando existe gran afectación funcional por la deformidad.

ESCLEROSIS SISTÉMICA (ESCLERODERMIA)

DEFINICIÓN Y PATOGENIA Afección multisistémica que se caracte-
riza por alteraciones inflamatorias, vasculares y fibróticas en la piel y diversos órganos internos (fundamentalmente tubo digestivo, pulmones, corazón y riñones). La patogenia no está clara; en ella están implicados mecanismos inmunitarios que provocan daño vascular endotelial y activación de fibroblastos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- *Cutáneas*: edema seguido de fibrosis de la piel (fundamentalmente de extremidades, cara y tronco); telangiectasias; calcinosis; fenóme no de Raynaud.
- *Artralgias, arthritis o ambas*.
- *Digestivas*: hipomotilidad esofágica; hipofunción intestinal.
- *Pulmonares*: fibrosis, hipertensión pulmonar, alveolitis.
- *Cardíacas*: pericarditis, miocardiopatía, alteraciones de la conducción.
- *Renales*: hipertensión; crisis/insuficiencia renal (primera causa de muerte).

Se pueden identificar dos subtipos principales:

1. *Esclerodermia cutánea difusa*: desarrollo rápido de un engrosamiento cutáneo simétrico de la parte proximal y distal de la extremidad, la cara y el tronco. Alto riesgo de afectación visceral en fases tempranas de la evolución.
2. *Esclerodermia cutánea limitada*: afectación cutánea limitada a la cara y la parte de las extremidades distal a los codos; asociada a un pronóstico mejor; a menudo, características de *síndrome CREST* (calcinosis, Raynaud, trastornos de motilidad esofágica, esclerodactilia, telangiectasias).

ESTUDIO

- Anamnesis y exploración física, prestando atención especial a la tensión arterial (que anuncia la enfermedad renal).
- Laboratorio: velocidad de sedimentación, ANA (el patrón anticentrómero se asocia a CREST), los anticuerpos específicos pueden comprender el antitopoisomerasa I (Scl-70), análisis de orina.
- Radiografías: Rx de tórax, esofagografía con bario si está indicada, las radiografías de manos pueden mostrar reabsorción en las falanges distales y calcinosis.
- Otros estudios: ECG, considerar una biopsia cutánea.



TRATAMIENTO

- Educar al paciente respecto al empleo de ropa de abrigo, abandonar el tabaco, medidas antirreflujo.
- Los antagonistas del calcio (p. ej., nifedipino) son útiles para el fenómeno de Raynaud. Otros agentes con posible utilidad son sildenafil, losartán, ketanserina, fluoxetina.
- Inhibidores de la ACE: de especial importancia para controlar la hipertensión y limitar la progresión de la enfermedad renal.
- Los antiácidos, antagonistas H₂, omeprazol y metoclopramida pueden resultar útiles contra el reflujo gastroesofágico.
- D-Penicilinamina: es objeto de controversia su utilidad para reducir el engrosamiento de la piel y evitar la afectación de los órganos; carece de ventajas emplear dosis superiores a 125 mg en días alternos.
- Glucocorticoides: no son eficaces para frenar la progresión de la esclerodermia; están indicados en la miositis inflamatoria o la pericarditis; las dosis altas en fases tempranas de la enfermedad pueden estar relacionadas con el desarrollo de crisis renales.
- Ciclofosfamida: mejora el pronóstico de la función pulmonar y la supervivencia en pacientes con alveolitis.

- Epoprostenol (prostaciclina) y bosentano (antagonista del receptor de la endotelina-1): puede mejorar la hemodinámica cardiopulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar.

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

DEFINICIÓN Síndrome que se caracteriza por una combinación de características clínicas similares a las del SLE, la esclerodermia, la polimiositis y la RA; se encuentran títulos desusadamente elevados de anticuerpos contra una ribonucleoproteína (RNP) del núcleo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Fenómeno de Raynaud, poliartritis, tumefacción de las manos o esclerodactilia, disfunción esofágica, fibrosis pulmonar, miopatía inflamatoria. Afectación renal en ~25% de los casos. Las alteraciones analíticas comprenden: ANA positivos en un título elevado, títulos muy altos de anticuerpos anti-RNP, factor reumatoide positivo en el 50% de los pacientes.

ESTUDIO Similar al del SLE y la esclerodermia.



TRATAMIENTO

Los datos publicados son escasos. El tratamiento se basa en las manifestaciones con un enfoque similar al que se emplearía si la manifestación se diera en SLE, esclerodermia, polimiositis o RA.

SÍNDROME DE SJÖGREN

DEFINICIÓN Trastorno inmunitario que se caracteriza por una destrucción linfocitaria progresiva de glándulas exocrinas, que suele producir sequedad ocular o bucal sintomática; se puede acompañar de manifestaciones extraglandulares; afecta predominantemente a mujeres de mediana edad; puede ser primario o secundario cuando aparece asociado a otros procesos autoinmunitarios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- *Generales:* fatiga.
- *Síntomas de síndrome seco:* queratoconjuntivitis seca y xerostomía.
- *Sequedad de otras superficies:* nariz, vagina, tráquea, piel.
- *Características extraglandulares:* artralgias/artritis, Raynaud, linfadenopatía, neumonitis intersticial, vasculitis (habitualmente cutánea), nefritis, linfoma.

ESTUDIO

- Anamnesis y exploración física: con especial hincapié en la exploración bucal, ocular y de los ganglios linfáticos y en la presencia de otros trastornos autoinmunitarios.
- Un dato fundamental de la enfermedad es la presencia de autoanticuerpos (ANA, factor reumatoide, anti-Ro, anti-La).
- Otros análisis: velocidad de sedimentación, hemograma completo, pruebas de función renal, hepática y tiroidea, electroforesis de proteínas en suero (es frecuente la hipergammaglobulinemia o la gammopathía monoclonal) análisis de orina.
- Estudios oculares: para diagnosticar y cuantificar la queratoconjuntivitis seca; prueba de Schirmer, tinción con Rosa de Bengala.
- Exploración bucal: flujo salival sin estimulación, examen dental.
- Biopsia de glándula salival labial: demuestra la infiltración linfocitaria y la destrucción del tejido glandular.

DIAGNÓSTICO A menudo, los criterios comprenden queratoconjuntivitis seca, xerostomía, datos serológicos (+) de autoinmunidad. Algunas series

consideran necesaria una biopsia positiva de glándula salival adyacente: debe realizarse ante una situación de queratoconjuntivitis seca/xerostomía objetiva con pruebas serológicas negativas.

Rx TRATAMIENTO

- Seguimiento regular por un dentista y un oftalmólogo.
- Alivio sintomático de la sequedad con lágrimas artificiales, pomadas lubrificantes oftálmicas, nebulizaciones nasales con solución salina, sorbos frecuentes de agua, caramelos sin azúcar, lociones cutáneas hidratantes.
- Pilocarpina: pueden ser útiles contra las manifestaciones del síndrome seco.
- Hidroxicloroquina: puede ayudar en las artralgias.
- Glucocorticoides: no son eficaces contra los síntomas del síndrome seco, pero pueden tener valor en el tratamiento de las manifestaciones extraglandulares.

Para más detalles, véase Hahn BH: Lupus eritematoso generalizado, cap. 300; Lipsky PE: Artritis reumatoide, cap. 301; Gilliland BC: Esclerosis sistémica (esclerodermia) y trastornos relacionados, cap. 303; Moutsopoulos HM: Síndrome de Sjögren, cap. 304, en Harrison PMI 16.^a

162

VASCULITIS

Definición y patogenia

Proceso anatomoclínico caracterizado por inflamación y lesión de los vasos sanguíneos, con afectación de la luz vascular y la consiguiente isquemia. Las manifestaciones clínicas dependen del tamaño y localización del vaso afectado. La mayor parte de los síndromes vasculíticos parecen estar mediados, total o parcialmente, por mecanismos inmunitarios. Puede ser la manifestación principal o única de una enfermedad, o secundaria a otro proceso patológico. Se pueden identificar síndromes vasculíticos peculiares que pueden ser muy diferentes en cuanto a sus características clínicas, gravedad, histología y tratamiento.

Síndromes vasculíticos primarios

GRANULOMATOSIS DE WEGENER Vasculitis granulomatosa de las vías respiratorias superiores e inferiores junto con glomerulonefritis; las lesiones de las vías respiratorias superiores afectan a la nariz y los senos paranasales y pueden causar secreción nasal purulenta o hemorrágica, úlceras mucosas, perforación de tabique y destrucción cartilaginosa (deformidad nasal en silla de montar). La afectación pulmonar puede ser asintomática o provocar tos, hemoptisis o disnea; puede haber afectación ocular; la afectación renal es la causante de la mayoría de los fallecimientos.

ANGEÍTIS Y GRANULOMATOSIS ALÉRGICA (ENFERMEDAD DE CHURG-STRAUSS) Vasculitis granulomatosa de múltiples sistemas or-

gánicos, particularmente del pulmón; se caracteriza por asma, eosinofilia periférica e infiltración tisular por eosinófilos; puede haber glomerulonefritis.

POLIARTERITIS NUDOSA CLÁSICA Se afectan las arterias musculares de mediano calibre; a menudo existen aneurismas en la arteriografía; afecta frecuentemente a arterias renales, hígado, aparato digestivo, nervios periféricos, piel y corazón; puede asociarse a hepatitis B.

POLIANGEÍTIS MICROSCÓPICA Vasculitis de pequeño vaso que puede afectar al glomérulo y a los pulmones; también pueden participar en el proceso los vasos de mediano calibre.

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES (O DE LA TEMPORAL) Inflamación de arterias de mediano y gran calibre; suele estar afectada la arteria temporal, aunque puede haber afectación sistémica. Los síntomas comprenden: cefalea, claudicación de la mandíbula o la lengua, sensibilidad con la palpación del cuero cabelludo, fiebre, síntomas musculoesqueléticos (polimialgia reumática). Una complicación temida es la ceguera súbita por afectación de los vasos de la retina.

ARTERITIS DE TAKAYASU Vasculitis de arterias de gran calibre con gran predilección por el cayado aórtico y por sus ramas; máxima frecuencia en mujeres jóvenes; comienza con síntomas inflamatorios o isquémicos en brazos y cuello, síntomas inflamatorios generales e insuficiencia aórtica.

PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN Se caracteriza por afectación de la piel, el tubo digestivo y los riñones; más frecuente en los niños; puede recidivar después de una remisión inicial.

CRIOGLOBULINEMIA MIXTA ESENCIAL La mayor parte de los casos asociados a hepatitis C, en donde una respuesta autoinmune aberrante induce la formación de crioglobulinas; caracterizada por vasculitis cutáneas, artritis, neuropatía periférica y glomerulonefritis.

SÍNDROME DE POLIANGEÍTIS DE SUPERPOSICIÓN Vasculitis primaria sistémica que no encaja con precisión en ninguno de los grupos diagnósticos.

VASCULITIS DE PREDOMINIO CUTÁNEO (VASCULITIS POR HIPERSENSIBILIDAD) Grupo heterogéneo de trastornos, cuya característica común es la afectación de pequeños vasos; suele predominar la enfermedad cutánea.

OTROS SÍNDROMES VASCULÍTICOS

- Síndrome mucocutáneo linfoadenopático (enfermedad de Kawasaki).
- Vasculitis aislada del sistema nervioso central.
- Síndrome de Behçet.
- Síndrome de Cogan.

Síndromes vasculíticos secundarios

- Vasculitis inducida por fármacos
- Enfermedad del suero
- Vasculitis asociada a infección, tumores malignos, enfermedad reumática

Estudio (Véase fig. 162-1)

- Anamnesis y exploración física meticulosas, con especial referencia a las manifestaciones isquémicas y a los signos y síntomas inflamatorios generales.
- Pruebas de laboratorio para evaluar la afectación orgánica: lemograma con fórmula, velocidad de sedimentación, pruebas de función renal, sistemático de

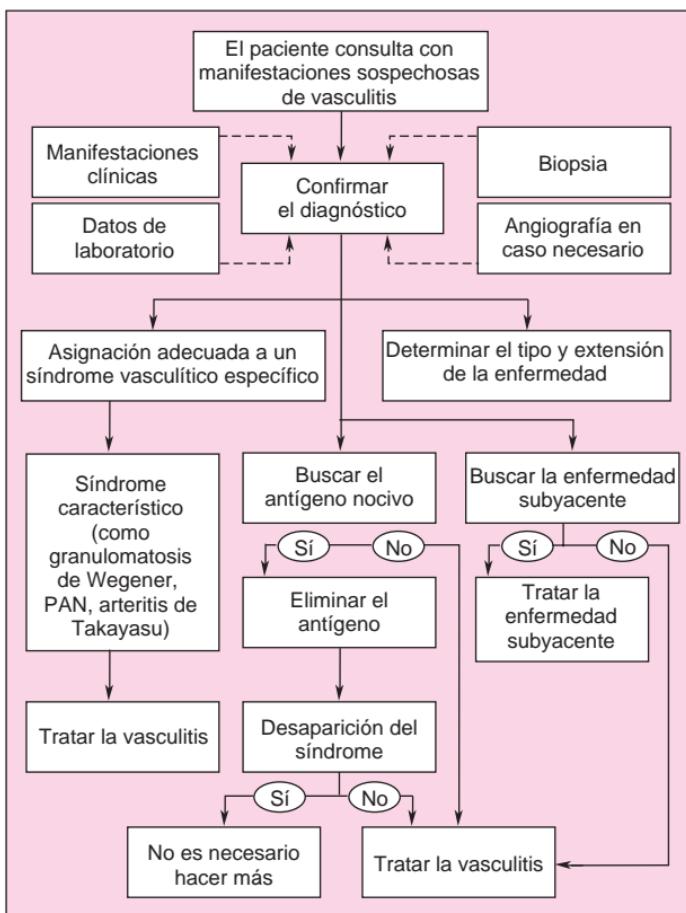


FIGURA 162-1 Algoritmo del estudio y el tratamiento de un paciente con diagnóstico de probable vasculitis.

orina. Con el fin de descartar otras enfermedades: ANA, factor reumatoide, anticuerpos antimembrana basal glomerular, serología de hepatitis B/C, VIH.

- Autoanticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA): en los pacientes con granulomatosis de Wegener existe un patrón citoplasmático; la presencia de ANCA debe ser un auxiliar de la biopsia para el diagnóstico, y no sustituirla.

- Radiografías: se debe hacer Rx de tórax incluso sin síntomas.

- Diagnóstico: generalmente se puede realizar con arteriografía o biopsia de los órganos afectados.

Diagnóstico diferencial

Lo dirigen las manifestaciones de los diferentes órganos. En muchos casos comprende infecciones y neoplasias, que deben excluirse antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor.

TRATAMIENTO

Se basa en el síndrome de vasculitis específico y en sus manifestaciones. Se debe evitar el tratamiento inmunosupresor en las enfermedades que rara vez

provocan disfunción irreversible de los órganos o que no suelen responder a este tipo de fármacos (p. ej., la vasculitis de predominio cutáneo). Los agentes antivirales desempeñan un papel importante en las vasculitis asociadas a hepatitis B o C. Los glucocorticoides solos pueden controlar la arteritis de la temporal y la arteritis de Takayasu. Los fármacos citotóxicos son particularmente importantes en los síndromes con afectación de sistemas orgánicos peligrosa para la vida, en especial la glomerulonefritis activa. Los fármacos empleados con frecuencia son:

- Prednisona, 1 (mg/kg)/día al principio, reduciendo gradualmente después; pasar a dosis en días alternos y suspender.
- Ciclofosfamida, 2 (mg/kg)/día, ajustada para evitar leucopenia grave. Para reducir al mínimo la toxicidad en la vejiga, administrarla por la mañana con gran cantidad de líquido. La administración intermitente deciclofosfamida (1 g/m²/mes) es menos eficaz, pero puede considerarse su empleo en pacientes concretos que no toleran la administración diaria del fármaco.
- Metotrexato, en dosis de hasta 25 mg semanales, puede ser útil en los pacientes con granulomatosis de Wegener cuya enfermedad no amenaza la vida de forma inmediata o en los que no toleran la ciclofosfamida. También se puede considerar su empleo para mantener la remisión después de la inducción con ciclofosfamida. No se puede usar en pacientes con insuficiencia hepática o renal crónica.
- Azatioprina, 2 (mg/kg)/día, es menos eficaz para tratar la enfermedad activa, pero útil en el mantenimiento de la remisión en pacientes tras la inducción con ciclofosfamida.
- La plasmaféresis puede desempeñar un papel auxiliar en el tratamiento de aquellas manifestaciones no controladas con las medidas anteriores.

Para más detalles, véase Sneller MC, Langford CA, Fauci AS: Síndromes de las vasculitis, cap. 306, en Harrison PMI 16.^a

163

ESONDILITIS ANQUILOSANTE

Definición

Enfermedad inflamatoria crónica y progresiva del esqueleto axial en la cual la sacroileítes (habitualmente bilateral) es fundamental. Se afectan también las caderas y los hombros, pero es infrecuente la afectación de otras articulaciones de las extremidades. Se presenta más a menudo en varones jóvenes, en el segundo o tercer decenio de la vida; existe una estrecha asociación al antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. En Europa se conoce también como *enfermedad de Marie-Strumpell o de Bechterew*.

Manifestaciones clínicas

- **Dolor y rigidez de espalda:** que no se alivia con el decúbito, a menudo nocturno y que obliga al paciente a levantarse; empeora por la mañana, mejora con la actividad, es de comienzo gradual y duración superior a 3 meses (a menudo se dice que son síntomas de dolor de espalda «inflamatorio»).

- **Artritis extraaxial:** cadera y hombros en el 25-35 %, otras articulaciones periféricas en hasta el 30 %, generalmente asimétrica.

- **Dolor extra y yuxtaarticular:** por «entesitis»: inflamación de la inserción en el hueso de tendones y ligamentos; frecuentemente afecta altrocánter mayor, crestas ilíacas, tuberosidades isquiáticas, espinas tibiales y talones.

- **Hallazgos extraarticulares:** uveítis anterior en aproximadamente el 20 % de los pacientes, aortitis, insuficiencia aórtica, inflamación del tubo digestivo, defectos de conducción cardíaca, amiloidosis, fibrosis bilateral de los lóbulos superiores pulmonares.

- **Síntomas generales:** fiebre, astenia, pérdida de peso.

- **Complicaciones neurológicas:** en relación con fractura o luxación de la columna (que puede ocurrir con traumatismos aparentemente banales), subluxación atlantoaxial, síndrome de cola de caballo.

Exploración física

- Dolor con la palpación de las articulaciones afectadas.
- Disminución de la expansión torácica.
- Disminución de la flexión anterior de la columna lumbar (prueba de Schober).

Estudio

- La velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva están elevadas en la mayoría.

- Anemia leve.

- Factor reumatoide y ANA negativos.

- El HLA-B27 puede resultar útil en pacientes con dolor de espalda de tipo inflamatorio pero con radiografías negativas.

- Radiografías: pueden ser normales al principio. Articulaciones sacroilíacas: habitualmente simétricas, erosiones óseas con «pseudoensanchamiento» seguido de fibrosis y anquilosis. La CT puede detectar alteraciones antes que la radiografía simple. Columna: cuerpos vertebrales cuadrados; sindesmofitos; osificación del anillo fibroso y del ligamento longitudinal anterior que produce la «columna de bambú». Los lugares de entesitis pueden osificarse y ser visibles en las radiografías. La MRI es el método de elección cuando las radiografías simples no revelan alteraciones sacroilíacas; puede mostrar inflamación intraarticular temprana, alteraciones del cartílago y edema en la médula ósea.

Diagnóstico

Se emplean muy frecuentemente los criterios de Nueva York modificados: datos radiográficos de sacroileítes más uno de los siguientes: 1) antecedente de síntomas de dolor de espalda inflamatorio, 2) limitación de la movilidad lumbar, 3) limitación de la expansión torácica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Espondiloartropatía asociada a artritis reactiva, artritis psoriásica, artritis enteropática (fig. 163-1). Hiperostosis esquelética difusa idiopática.



TRATAMIENTO

- Es esencial en el tratamiento un programa de ejercicios para mantener la postura y la movilidad.
- Los agentes moduladores del TNF (etanercept, infliximab) pueden suprimir la actividad de la enfermedad y mejorar la función.
- Los antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., indometacina de liberación lenta, 75 mg diarios o dos veces al día) suelen ser útiles en la mayoría de los enfermos.
- La sulfasalazina, 2-3 g/día, y el metotrexato, 10-25 mg/semana, pueden ser útiles.

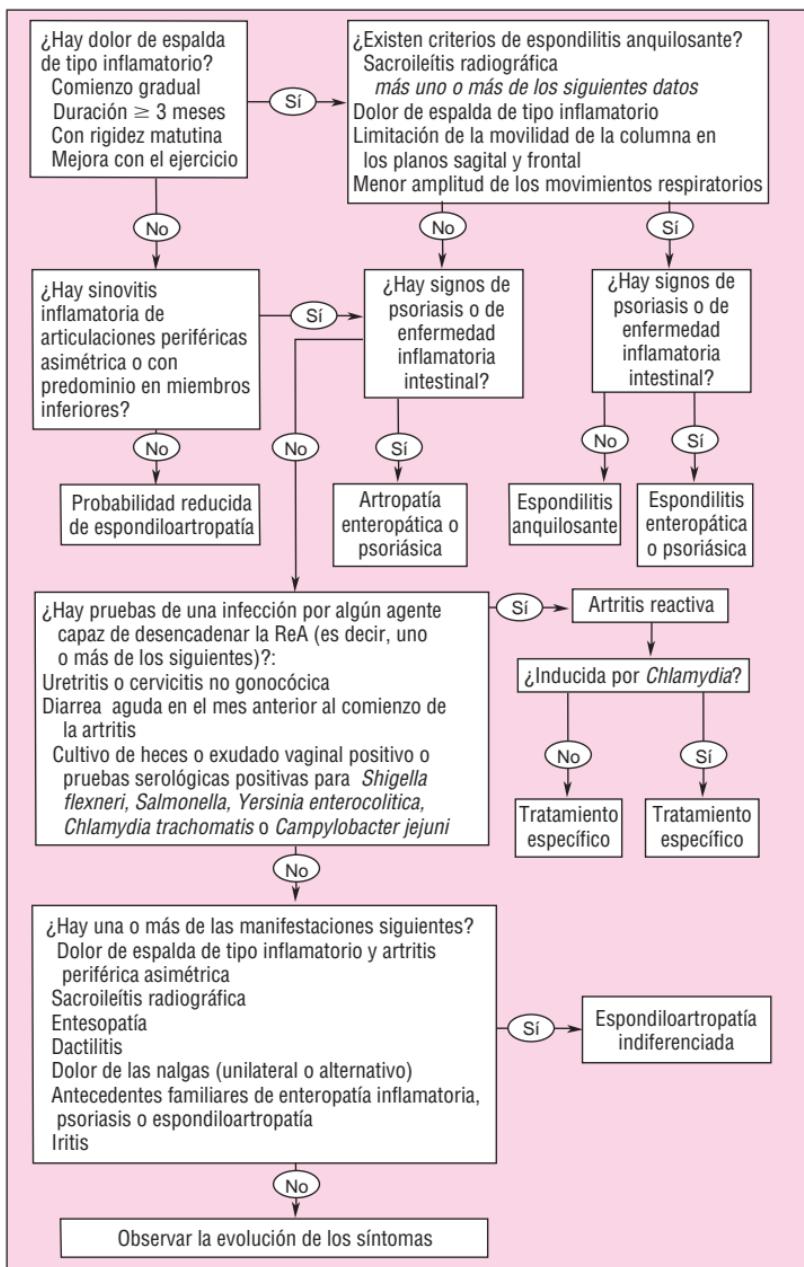


FIGURA 163-1 Algoritmo para el diagnóstico de las espondiloartropatías.

- No se ha demostrado que los glucocorticoides sistémicos u otros tratamientos inmunodepresores desempeñen ningún papel en el tratamiento de la espondilitis anquilosante.
- Son medidas auxiliares los glucocorticoides intraarticulares en la entesitis persistente o la sinovitis periférica; glucocorticoides oculares en la uveítis; cirugía en las articulaciones muy afectadas o deformadas.

Para más detalles, véase Taurog JD: Espondiloartritis, cap. 305, en Harrison PMI 16.^a

164

ARTRITIS PSORIÁSICA

Definición

La artritis psoriásica es una artritis crónica inflamatoria que afecta al 5-30 % de los pacientes con psoriasis. Algunos, en especial aquéllos con espondilitis, son portadores del antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. El comienzo de la psoriasis suele preceder al desarrollo de la artropatía, aunque alrededor del 15-20 % de los pacientes presenta artritis antes de la aparición de la enfermedad cutánea. Hay alteraciones ungueales en el 90% de los pacientes con artritis psoriásica.

Patrones de afectación articular

- Artritis oligoarticular asimétrica; las articulaciones interfalangicas distales y proximales de manos y pies, las rodillas, las muñecas y los tobillos se afectan con frecuencia; como reflejo de la inflamación de las vainas tendinosas se pueden observar «dedos en salchicha».
- Poliartritis simétrica (40 %) similar a la artritis reumatoide salvo por la negatividad del factor reumatoide y la ausencia de nódulos reumatoideos.
- Afectación interfalangica predominantemente distal (15 %): elevada incidencia de asociación con alteraciones psoriásicas de las uñas.
- «Artritis mutilante» (3-5 %): una forma agresiva, destructiva, de artritis con graves deformidades articulares y destrucción ósea.
- Espondilitis, sacroileítis o ambas: existe afectación axial en el 20-40 % de los pacientes con artritis psoriásica; puede haber espondilitis en ausencia de artritis periférica.

Estudio

- Factor reumatoide negativo.
- Anemia hipoproliferativa, velocidad de sedimentación elevada.
- Puede haber hiperuricemias.
- En los casos fulminantes debe sospecharse infección por VIH.
- Líquido sinovial inflamatorio y la biopsia sin hallazgos específicos.
- Los datos radiográficos consisten en erosiones en los bordes articulares, anquilosis ósea, reabsorción de los penachos distales de las falanges terminales y aspecto de «clíptiz metido en una copa» (proliferación del hueso en la base de la falange distal con afilamiento de la falange proximal); en el esqueleto axial, sacroileftis asimétrica y sindesmofitos asimétricos no marginales.

Diagnóstico

Sugerido por el patrón de la artritis y su carácter inflamatorio, la ausencia de factor reumatoide y la presencia de alteraciones cutáneas y ungueales de psoriasis (fig. 163-1).



TRATAMIENTO

- Tratamiento coordinado de piel y articulaciones.
- Educación del paciente, fisioterapia y terapia ocupacional.
- Agentes moduladores del TNF (etanercept, infliximab), que pueden mejorar la afectación cutánea y articular.
- Antiinflamatorios no esteroideos.
- Inyecciones intraarticulares de esteroides: útiles en algunas situaciones. La utilización de glucocorticoides sistémicos debe ser poco frecuente, puesto que se puede inducir una reactivación de la enfermedad cutánea al reducir la dosis.
 - La eficacia de las sales de oro y de los antipalúdicos es controvertida.
 - El metotrexato (15-25 mg/semana) y la sulfasalazina (2-3 g/día) son clínicamente eficaces pero no detienen la erosión articular.

Para más detalles, véase Taurog JD: Espondiloartritis, cap. 305, en Harrison PMI 16.^a

165

ARTRITIS REACTIVA Y SÍNDROME DE REITER

Definición

El término *arthritis reactiva* se refiere a una artritis no purulenta que aparece como complicación de una infección en alguna otra localización del cuerpo. Este término se ha usado principalmente para denominar las espondiloartritis secundarias a infecciones entéricas o urogenitales, sobre todo en pacientes con positividad para HLA-B27. El *síndrome de Reiter* describe la tríada de artritis, conjuntivitis y uretritis no gonocócica. En gran medida, este término es de interés histórico y en la actualidad se considera que forma parte del espectro de la artritis reactiva.

Patogenia

Hasta el 85 % de los pacientes poseen el aloantígeno HLA-B27. Se cree que en un individuo con una constitución genética apropiada, la artritis reactiva se puede desencadenar por una infección entérica debida a una de entre diversas especies de *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* y *Campylobacter*; por infección genitourinaria por *Chlamydia trachomatis*; y posiblemente por otros agentes.

Manifestaciones clínicas

La proporción entre los sexos tras la infección entérica es de 1:1, pero la artritis reactiva de origen genitourinario predomina en varones jóvenes. En la mayoría de los casos, la anamnesis detectará síntomas de infección genitourinaria o intestinal 1-4 semanas antes del inicio de los síntomas.

- *Generales*: fatiga, malestar, fiebre, pérdida de peso.
- *Artritis*: habitualmente aguda, asimétrica, oligoarticular, que afecta predominantemente a las extremidades inferiores; puede haber sacroileítis.
- *Entesitis*: inflamación de la inserción ósea de tendones y ligamentos; son frecuentes los «dedos en salchicha», la fascitis plantar y la tendinitis de Aquiles.

- *Manifestaciones oculares:* conjuntivitis, habitualmente mínima; uveítis, queratitis y, rara vez, neuritis óptica.
- *Uretritis:* secreción intermitente, que puede ser asintomática.
- *Otras manifestaciones urogenitales:* prostatitis, cervicitis, salpingitis.
- *Lesiones mucocutáneas:* lesiones indoloras en el glande del pene (*balanitis circinada*) y en la mucosa bucal aproximadamente en un tercio de los pacientes; *queratodermia blenorragica:* lesiones cutáneas que se tornan hiperqueratósicas, más frecuentes en plantas y palmas.
- *Manifestaciones infrecuentes:* pleuropericarditis, insuficiencia aórtica, manifestaciones neurológicas, amiloidosis secundaria.

La artritis reactiva se asocia al VIH y puede ser la manifestación de presentación.

Estudio

- Buscar la infección desencadenante mediante cultivo, serología o métodos moleculares.
- Factor reumatoide y ANA negativos.
- Puede haber anemia ligera, leucocitosis y elevación de la velocidad de sedimentación.
- En casos atípicos puede ser una ayuda el HLA-B27.
- En todos los pacientes se debe hacer una prueba de detección del VIH.
- Análisis del líquido sinovial: a menudo muy inflamatorio; negativo para cristales o infección.
- Radiografías: pueden verse erosiones con neoformación de hueso o perióstico, osificación de las entesis, sacroileítes (a menudo unilateral).

Diagnóstico diferencial

Comprende la artritis séptica (gram +/-), la artritis gonocócica, la artritis por cristales y la artritis psoriásica (véase fig. 163-1).

Rx TRATAMIENTO

- En ensayos clínicos con control no se ha podido demostrar que los antibióticos tengan alguna utilidad en la artritis reactiva. El tratamiento antibiótico rápido de la uretritis aguda por clamidias puede prevenir una artritis reactiva subsiguiente.
 - Los antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., indometacina, 25-50 mg 3 veces al día, PO) mejoran a la mayoría de los pacientes.
 - Glucocorticoides intraarticulares.
 - Algunos pacientes con artritis persistente pueden mejorar con sulfasalazina (hasta 3 g/día repartidos en varias dosis).
 - En casos debilitantes que no responden a otras modalidades de tratamiento, puede considerarse el empleo de tratamiento citotóxico, como la azatioprina [1-2 (mg/kg)/día] o el metotrexato (7.5 a 15 mg/semana); contraindicados en la enfermedad por VIH.
 - La uveítis puede requerir tratamiento con glucocorticoides oculares o sistémicos.

Pronóstico

El pronóstico es variable; un 30-60 % de los casos sufre enfermedad recidivante o persistente, y entre el 15 y el 25 % tiene discapacidad permanente.

Para más detalles, véase Taurog JD: Espondiloartritis, cap. 305, en Harrison PMI 16.^a

166

ARTROSIS

Definición

La artrosis o enfermedad articular degenerativa, es un trastorno caracterizado por el deterioro progresivo y la pérdida del cartílago articular, acompañado de la proliferación de hueso nuevo y de partes blandas en la articulación afectada y en torno a ella.

- *Artrosis primaria (idiopática)*: no existe causa subyacente evidente.
- *Artrosis secundaria*: existe un factor predisponente, como traumatismo, sobrecarga repetida (ocupación, deportes), anomalía congénita, trastorno metabólico, otra enfermedad ósea o articular.
- *Artrosis erosiva*: término que se aplica a menudo a pacientes con artrosis de las interfalángicas proximales y distales asociada a sinovitis y a erosiones centrales en la superficie articular visibles en la radiografía.
- *Artrosis generalizada*: caracterizada por la afectación de ≥ 3 articulaciones o grupos de articulaciones.

Epidemiología

La artrosis es la forma más frecuente de enfermedad articular. Los factores de riesgo son la edad, el sexo femenino, la raza, los factores genéticos, los traumatismos articulares, la sobrecarga repetitiva, la obesidad, las malformaciones congénitas, los antecedentes de enfermedad inflamatoria y los trastornos metabólicos/endocrinos.

Patogenia

Las alteraciones iniciales se producen en el cartílago, donde se modifican la disposición y el tamaño de las fibras de colágeno. Las proteasas provocan pérdida de matriz cartilaginosa. Inicialmente se produce un aumento compensador de la síntesis de proteoglucano, pero termina por cesar, lo que lleva a la pérdida de espesor del cartílago.

Manifestaciones clínicas

La artrosis puede afectar a casi cualquier articulación, pero suele ocurrir en articulaciones que soportan peso y de uso frecuente, como la rodilla, la cadera, la columna y las manos. En las manos se da característicamente en las articulaciones interfalángicas proximales y distales, o en la primera carpometacarpiana (base del pulgar); es rara la afectación de las metacarpofalángicas.

SÍNTOMAS

- Dolor relacionado con el uso que afecta a una articulación unas pocas (es menos frecuente el dolor de reposo y nocturno).
- Puede haber rigidez tras el reposo o por la mañana, pero suele ser de corta duración (<30 minutos).
- Pérdida de la movilidad articular o limitación funcional.
- Inestabilidad articular.
- Deformidad articular.
- Crepitación articular («crujidos»).

EXPLORACIÓN FÍSICA

- Monoartritis crónica u oligo/poliartritis asimétricas.
- Tumefacciones firmes u «óseas» en los bordes de las articulaciones, por ejemplo, nódulos de Heberden (interfalángicas distales de las manos) o de Bouchard (interfalángicas proximales de las manos).

- Puede haber una sinovitis ligera con un derrame no inflamatorio.
- Crepitación: crujidos auditivos con la movilización activa o pasiva de la articulación.
- Deformidad, por ejemplo, la artrosis de rodilla puede afectar los compartimientos medial, lateral o femororrotuliano de la articulación, lo que da lugar a deformidades en varo o valgo.
- Limitación del movimiento, por ejemplo, limitación de la rotación interna de la cadera.
- Se pueden ver alteraciones neurológicas objetivas con la participación de la columna (puede afectar a los discos intervertebrales, las articulaciones interapofisarias y los ligamentos paraespinales).

Evaluación

- Los análisis habituales suelen ser normales.
- La velocidad de sedimentación suele ser normal, pero puede estar elevada en pacientes con sinovitis.
- Factor reumatoide y ANA negativos.
- El líquido articular es de color pajizo, con viscosidad adecuada; leucocitos en líquido $<2000/\mu\text{L}$; tiene valor para descartar artritis por cristales o infección.
- Las radiografías pueden ser inicialmente normales, pero a medida que progresa la enfermedad pueden mostrar pinzamiento de la interlínea articular, esclerosis del hueso subcondral, quistes subcondrales y osteofitos. Las erosiones son diferentes de las de la artritis reumatoide y psoriásica, pues son de localización subcondral, a lo largo de la parte central de la superficie articular.

Diagnóstico

Se suele establecer basándose en el patrón de afectación articular, las características radiográficas, la normalidad de los análisis y los hallazgos del líquido sinovial.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Osteonecrosis, artropatía de Charcot, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis inducida por cristales.



TRATAMIENTO

- Educación del paciente, reducción del peso, uso adecuado del bastón y otros soportes, ejercicios isométricos para fortalecer la musculatura en torno a las articulaciones afectadas.
- La pomada de capsaicina tópica puede ayudar a aliviar el dolor de la mano o de la rodilla.
- Paracetamol, salicilatos o antiinflamatorios no esteroideos.
- Tramadol: se puede considerar en pacientes cuyos síntomas se controlan mal con antiinflamatorios no esteroideos; se trata de un agonista opioide sintético; una posible preocupación es la habituación.
- Las inyecciones intraarticulares de glucocorticoides pueden proporcionar alivio sintomático, pero deben ser infrecuentes puesto que la pérdida de cartílago se puede acelerar si se administran con excesiva frecuencia.
- Hialuronina intraarticular: está indicada en pacientes que no han respondido a tratamiento no farmacológico y analgésicos; considerar si empleo cuando los antiinflamatorios no esteroideos están contraindicados o son ineficaces.
- Irrigación articular: aunque los pacientes han percibido un cierto efecto beneficioso en algunos casos, la conclusión establecida en un ensayo clínico aleatorizado fue que podía ser atribuible a un efecto placebo.
- Glucosamina y condroitina: aunque muy utilizadas, no han sido aprobadas por la FDA para su uso en la artrosis; en varios estudios se ha sugerido un efecto beneficioso sintomático moderado en comparación con el placebo; no

se ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos de gran envergadura efectuados con control placebo.

- Glucocorticoides sistémicos: no tienen lugar en el tratamiento de la artrosis.

- Desbridamiento y lavado artroscópico: pueden ser útiles en el subgrupo de pacientes con artrosis de rodilla en los que hay cuerpos libres intraarticulares, colgajos de cartílago o alteraciones del menisco que causan síntomas mecánicos tal como el bloqueo o el fallo articulares. En los pacientes sin síntomas mecánicos, esta modalidad terapéutica no parece ser más útil que el placebo.

- Se puede considerar la cirugía con sustitución de la cadera a los pacientes con artrosis avanzada, con dolor que no responde a tratamiento y con pérdida de función, en los que ha fracasado el tratamiento médico activo.

Para más detalles, véase Brandt KD: Artrosis, cap. 312, en Harrison PMI 16.^a.

167

GOTA, PSEUDOGOTA Y ENFERMEDADES RELACIONADAS

GOTA

Definición

El término *gota* se aplica a un espectro de manifestaciones que pueden darse aisladas o en combinación. El dato bioquímico fundamental de la gota es la hiperuricemia. Cuando existe, el plasma y los líquidos extracelulares pueden sobresaturarse de ácido úrico, el cual, en las debidas condiciones, puede cristalizar y originar la gota clínica.

Patogenia

El ácido úrico es el producto final de la degradación de los nucleótidos; su producción está estrechamente relacionada con las vías del metabolismo de las purinas, y el principal determinante de la velocidad de biosíntesis del ácido úrico es la concentración intracelular de 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP). El ácido úrico se elimina fundamentalmente a través del riñón por mecanismos de filtración glomerular, secreción y reabsorción tubulares. Por tanto, puede producirse hiperuricemia en una amplia gama de situaciones que causan hiperproducción o disminución de la excreción de ácido úrico o una combinación de ambas (cuadro 338-1, en Harrison PMI 16.^a).

ARTRITIS GOTOSA AGUDA Los cristales de urato monosódico presentes en la articulación son fagocitados por los leucocitos; la liberación de mediadores de la inflamación y de enzimas lisosómicas provoca un reclutamiento de más fagocitos al interior de la articulación, y determina inflamación sinovial.

Manifestaciones clínicas

• **Artritis inflamatoria aguda:** habitualmente, una monoartritis sumamente dolorosa que puede ser poliarticular y acompañarse de fiebre; la podagra (inflamación del dedo gordo) es el lugar del primer ataque en la mitad de los casos y termina por aparecer en el 90 %. El ataque suele ceder de forma espontánea en días o semanas. Aunque algunos pacientes pueden tener una únicacrisis, el 75% padece un segundo ataque en el plazo de 2 años. El diagnósticodiferencial comprende la artritis séptica, la artritis reactiva, la enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico dihidratado (CPPD) y la artritis reumatoide.

- **Tenosinovitis.**

• **Artritis tofácea crónica: Tofos:** agregados de cristales de urato monosódico rodeados de una reacción inflamatoria de células gigantes. A parecen en una gota de larga evolución.

• **Tofos extraarticulares:** a menudo aparecen en la bolsa olecraneana, el hélix y antehélix de las orejas, la superficie cubital del antebrazo y el tendón de Aquiles.

• **Nefrosis por urato:** depósito de cristales de urato monosódico en el intersticio y las pirámides. Puede causar insuficiencia renal crónica.

• **Nefropatía aguda por ácido úrico:** causa reversible de insuficiencia renal aguda debida a la precipitación de urato en los túbulos; tienen riesgo de padecerla los pacientes sometidos a tratamiento citotóxico por neoplasias .

• **Nefrolitiasis por ácido úrico:** responsable del 10% de los cálculos renales en Estados Unidos.

Estudio

• Análisis de líquido sinovial: el único método diagnóstico definitivo en la artritis gotosa es la aspiración articular con demostración de los característicos cristales aciculares birrefringentes de urato monosódico mediante microscopia de polarización. En todas las muestras de líquido se deben realizar una tinción de Gram y un cultivo para descartar infección.

• Concentración sérica de ácido úrico: las concentraciones normales no descartan la gota.

• Concentración de ácido úrico en orina: la excreción de >800 ng/día en personas que toman una dieta normal y en ausencia de consumo de fármacos sugiere un cuadro de producción excesiva.

• Detección de factores de riesgo o secuelas: análisis de orina concentraciones séricas de creatinina, glucosa y lípido; hemograma completo.

• Si se sospecha producción excesiva, puede estar indicado medir los niveles de hipoxantina guanina fosforribosil transferasa y PRPP eritrocitarios.

• Radiografías articulares: pueden demostrar erosiones en fases tardías de la enfermedad.

• Si se sospecha nefrolitiasis: radiografía simple (los cálculos son a menudo radiotransparentes), posiblemente urografía intravenosa.

• Análisis químico de los cálculos renales.



TRATAMIENTO

Hiperuricemia asintomática Dado que sólo el 5 % de los pacientes hiperuricémicos presenta gota, no está indicado el tratamiento de la hiperuricemia asintomática. La excepción son los pacientes que van a recibir quimioterapia citotóxica por neoplasias.

Artritis gotosa aguda El tratamiento se administra solamente para aliviar los síntomas, puesto que el ataque es de evolución limitada y se resuelve espontáneamente. En cada paciente es necesario tener en cuenta la toxicidad del tratamiento.

- Analgesia.

- Antiinflamatorios no esteroideos: tratamiento de elección cuando no están contraindicados.

- Colchicina: en general sólo resulta eficaz en las primeras 24 horas del ataque; la sobredosis tiene efectos secundarios que pueden poner en peligro la vida; está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, citopenias, resultados de las pruebas de función hepática $>2 \times$ normal, sepsis. PO: 0.6 mg cada hora hasta que mejore el paciente, aparecen efectos secundarios digestivos o se alcance una dosis máxima de 5 mg. IV: peligrosa, es mejor evitarla; si se emplea, no administrar más de 2 mg durante 24 horas y no dar más fármaco en los 7 días siguientes; nunca se debe administrar por vía IV a un paciente que ha recibido colchicina oral.

- Glucocorticoides intraarticulares: antes de la inyección se debe descartar una artritis séptica.

- Glucocorticoides sistémicos: se puede considerar una pauta breve decreciente en pacientes con un ataque de gota poliarticular en los cuales están contraindicadas otras modalidades y en los que se ha descartado infección articular o sistémica.

Fármacos antihiperuricemiantes Las indicaciones para iniciar el tratamiento antihiperuricemante son la artritis gotosa aguda recidivante frecuente, la artritis gotosa poliarticular, la gota tofácea, los cálculos renales y la profilaxis en la terapia citotóxica. No debe empezarse en el transcurso de un ataque. El inicio puede desencadenar una crisis. Considerar la administración simultánea de 0.6 mg diarios de colchicina oral hasta que el nivel de ácido úrico sea inferior a 5 mg/dL y después suspenderla.

1. *Alopurinol*: disminuye la síntesis de ácido úrico inhibiendo la xantina oxidasa. Se debe reducir la dosis en la insuficiencia renal. Posee importantes efectos secundarios e interacciones farmacológicas.

2. *Fármacos uricosúricos* (probencid, sulfinpirazona): aumentan la excreción de ácido úrico inhibiendo su reabsorción tubular; no son eficaces en la insuficiencia renal; no se deben emplear en las siguientes situaciones: edad >60 años, cálculos renales, tofos, aumento de la excreción urinaria de ácido úrico, profilaxis en el tratamiento citotóxico.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CPPD (PSEUDOGOTA)

Definición y patogenia

La enfermedad por depósito de CPPD se caracteriza por una artrosis crónica inflamatoria aguda y crónica que suele afectar a personas de edad avanzada. Es más frecuente en la rodilla y otras articulaciones grandes. Se pueden ver depósitos de calcio en el cartílago articular (condrocalcinoso) en las radiografías; no siempre dan síntomas.

La enfermedad por depósito de CPPD puede ser hereditaria; idiopática, asociada fundamentalmente al envejecimiento; o secundaria a hiperparatiroidismo, hemocromatosis, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipotiroidismo, gota, ocronosis, traumatismo articular, enfermedad grave o cirugía.

No se cree que los cristales se formen en el líquido sinovial, sino que probablemente se desprenden del cartílago articular al espacio articular, donde son fagocitados por los neutrófilos e inducen una respuesta inflamatoria.

Manifestaciones clínicas

- «*Pseudogota aguda*»: aparece en aproximadamente el 25% de los pacientes con enfermedad por depósito de CPPD; la rodilla es la articulación más frecuentemente afectada, pero se puede dar también en otras articulaciones; la articulación está eritematosa, tumefacta, caliente y dolorosa; la mayoría de los pacientes tienen signos de condrocalcinoso. Una minoría sufrirá afectación poliarticular.

- *Enfermedad crónica:* artropatía crónica con alteraciones degenerativas progresivas en múltiples articulaciones. La distribución articular puede sugerir enfermedad por depósito de CPPD; son lugares frecuentes de afectación la rodilla, la muñeca, las metacarpofalángicas, las caderas y los hombros.
- *Sinovitis proliferativa simétrica:* en formas familiares con inicio temprano.
- *Calcificación del disco y los ligamentos intervertebrales.*
- *Estenosis espinal*

Diagnóstico

- Se realiza mediante la demostración de cristales de pirofosfatocálcico dihidratado (con aspecto de bastones cortos y romos, romboídes y címboides, con una débil birrefringencia positiva) en el líquido sinovial.
- Las radiografías pueden mostrar condrocalcinosis y alteraciones degenerativas (pinzamiento de la interlínea articular, esclerosis y quistes subcondrales).
- En pacientes de menos de 50 años de edad se deben considerar causas secundarias de enfermedad por depósito de CPPD.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Artrosis, RA, gota, artritis séptica.



TRATAMIENTO

- Antiinflamatorios no esteroideos.
- Infiltraciones intraarticulares de glucocorticoides.
- La colchicina es de una eficacia variable.

ARTROPATÍA POR HIDROXIAPATITA

El depósito de hidroxiapatita (HA) cálcica puede causar una bursitis o tendinitis calcificada y una artropatía que afecta principalmente al hombro y la rodilla. La acumulación anormal de HA puede ser idiopática o secundaria a lesión tisular, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, o insuficiencia renal crónica. La HA es un factor importante en el *hombro de Milwaukee*, una artropatía destructiva de los ancianos que se da en los hombros y rodillas. Los cristales de HA son pequeños; los cúmulos pueden teñirse de color violáceo en la tinción de Wright y de rojo brillante con alizarina roja S. La identificación definitiva requiere microscopía electrónica o estudios con difracción de rayos X. El aspecto radiográfico es similar al de la enfermedad por depósito de CPPD. *Tratamiento:* antiinflamatorios no esteroideos, aspiración repetida del líquido y reposo de la articulación afectada.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE OXALATO CÁLCICO

Los cristales de oxalato cálcico pueden depositarse en las articulaciones en la oxalosis primaria (rara) o secundaria (una complicación de la insuficiencia renal terminal). El síndrome clínico es similar a la gota y a la enfermedad por depósito de CPPD. *Tratamiento:* mínimamente eficaz.

Para más detalles, véase Wortmann RL: Trastornos del metabolismo de purinas y pirimidinas, cap. 338; y Reginato AJ: Gota y otras artropatías microcristalinas, cap. 313, en Harrison PMI 16.^a

168

OTRAS ARTRITIS

ARTRITIS ENTEROPÁTICA

La colitis ulcerosa y la enteritis regional pueden acompañarse tanto de artritis periférica como de artritis axial. La artritis puede aparecer después o antes del inicio de los síntomas intestinales. La artritis periférica es episódica y asimétrica, y afecta más a menudo a la rodilla y el tobillo. Las crisis suelen desaparecer en unas semanas y es característico que se resuelvan por completo, sin lesión articular residual. La entesitis (inflamación de la inserción ósea de ligamentos y tendones) puede manifestarse en forma de «dedos en salchicha», tendinitis de Aquiles y fascitis plantar. La afectación axial puede manifestarse en forma de espondilitis o como sacroileitis (a menudo simétrica). Los datos de laboratorio son inespecíficos; ausencia de factor reumatoide; las radiografías de las articulaciones periféricas suelen ser normales; la afectación axial es a menudo indistinguible de la espondilitis anquilosante (véase fig. 163-1).



TRATAMIENTO

Dirigido contra la enfermedad inflamatoria intestinal subyacente; los síntomas articulares suelen mejorar con antiinflamatorios no esteroideos; la sulfasalazina puede mejorar la artritis periférica. En algunos pocos casos publicados se ha observado una mejora de la artritis en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con infliximab.

ENFERMEDAD DE WHIPPLE Se caracteriza por artritis hasta en un 75% de los pacientes, que suele preceder a la aparición de los síntomas intestinales. Suele ser poliarticular, simétrica y transitoria, pero se puede cronificar. Las manifestaciones digestivas y articulares responden al tratamiento antibiótico.

ARTROPATÍA NEUROPÁTICA

También conocida como *articulación de Charcot*, se trata de una forma grave de artropatía destructiva que aparece en articulaciones privadas de las sensaciones de dolor y de posición; puede aparecer en neuropatía diabética, tabes dorsal, siringomielia, amiloidosis y lesiones medulares o de nervios periféricos. Su distribución depende de la gravedad de la artropatía subyacente. Los derrames articulares no suelen ser inflamatorios, pero pueden ser hemorrágicos. Las radiografías pueden mostrar destrucción ósea o neoformación de hueso con luxación y fragmentación.



TRATAMIENTO

Estabilización de la articulación; la artrodesis quirúrgica puede mejorar la función.

POLICONDRTIS RECIDIVANTE

Trastorno idiopático caracterizado por inflamación recidivante de estructuras cartilaginosas. Las manifestaciones fundamentales consisten en afectación de orejas y nariz, con orejas blandas laxas y nariz en silla de montar, inflamación y colapso de los anillos cartilaginosos traqueales y bronquiales, y poliartritis episódica no deformante. Otras manifestaciones son escleritis, conjuntivitis, iritis, queratitis, insuficiencia aórtica, glomerulonefritis y otras manifestaciones de vasculitis sistémica. El comienzo es a menudo brusco, con aparición de uno o dos lugares de inflamación cartilaginosa. El diagnóstico es clínico, y puede confirmarse mediante biopsia del cartílago afectado.

Rx TRATAMIENTO

Los glucocorticoides (prednisona, 40-60 mg/día, con reducción progresiva) pueden suprimir las manifestaciones agudas y disminuir la gravedad y frecuencia de las recidivas; se considerará el empleo de citotóxicos si la enfermedad no responde o en pacientes que necesitan dosis elevadas de glucocorticoides. Es necesaria la traqueotomía en los casos de obstrucción grave de la vía respiratoria.

OSTEOARTROPATHIA HIPERTRÓFICA

Síndrome consistente en neoformación perióstica de hueso, acropaquia y artritis. Lo más frecuente es que se asocie a carcinoma de pulmón, aunque también aparece en enfermedades pulmonares o hepáticas crónicas; enfermedades congénitas cardíacas, pulmonares o hepáticas en niños; existen además formas idiopáticas y familiares. Síntomas: dolor urente y sordo, más pronunciado en las porciones distales de las extremidades. Las radiografías muestran engrosamiento perióstico con neoformación ósea en los extremos distales de los huesos largos.

Rx TRATAMIENTO

Identificar y tratar el trastorno asociado. La aspirina, los antiinflamatorios no esteroideos, la vagotomía o el bloqueo nervioso percutáneo pueden ayudar a mejorar los síntomas.

FIBROMIALGIA

Trastorno frecuente, caracterizado por dolor, molestias y rigidez de tronco y extremidades, así como por la presencia de un cierto número de puntos específicos dolorosos con la presión (puntos desencadenantes). Más frecuente en mujeres. A menudo se asocia a trastornos del sueño. El diagnóstico es clínico; la exploración muestra puntos dolorosos con la presión en partes blandas, pero no existen anomalías articulares objetivas en la exploración, los análisis o las radiografías.

Rx TRATAMIENTO

Benzodiazepinas o tricíclicos para el trastorno del sueño, medidas locales (calor, masajes, infiltraciones de los puntos desencadenantes), antiinflamatorios no esteroideos.

SÍNDROME DE DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA

Síndrome de dolor e hiperestesia, generalmente de una mano o un pie, asociado a inestabilidad vasomotora, alteraciones tróficas cutáneas y rápido desarrollo de desmineralización ósea. Es frecuente su aparición después de un episodio desencadenante (traumatismo local, infarto de miocardio, accidente vascular cerebral o lesión de un nervio periférico). Su detección y su tratamiento precoces pueden ser útiles para evitar la incapacidad.

Rx TRATAMIENTO

Entre las opciones terapéuticas se encuentran control del dolor, aplicación de calor o de frío, ejercicio, bloqueo simpático y ciclos cortos de prednisona en dosis altas junto con fisioterapia.

POLIMIALGIA REUMÁTICA

Síndrome clínico caracterizado por dolor sordo y rigidez matutina en la cintura escapular, la cintura pélvica o el cuello durante más de 1 mes, velocidad de sedimentación elevada y respuesta rápida a dosis bajas de prednisona (15 mg/día). Rara vez aparece antes de los 50 años. Puede presentarse asociada a arteritis de

células gigantes (de la temporal), que requiere tratamiento con dosis más elevadas de prednisona. El estudio debe comprender una anamnesis cuidadosa en busca de síntomas que sugieran arteritis de células gigantes (cap.162), velocidad de sedimentación, pruebas para descartar otros procesos que suelen consistir en factor reumatoide, ANA, hemograma completo, CPK, electroforesis de proteínas en suero, y pruebas de función renal, hepática y tiroidea.



TRATAMIENTO

Los pacientes mejoran rápidamente con 10-20 mg de prednisona diarios, pero puede ser necesario un tratamiento durante meses o años.

OSTEONECROSIS (NECROSIS AVASCULAR)

Su causa es la muerte de elementos celulares del hueso, que se atribuye a un trastorno del riego sanguíneo. Se asocia frecuentemente a tratamiento con glucocorticoides, enfermedades del tejido conjuntivo, traumatismo, drepanocitosis, embolia y consumo de alcohol. Afecta a menudo a las cabezas femorales y humerales, los cóndilos femorales y la parte proximal de la tibia. La afectación de la cadera es bilateral en más del 50 % de los casos. La presentación clínica suele ser dolor articular de comienzo brusco. La mejor forma de detectar las alteraciones precoces, no visibles en la radiografía simple, es la MRI; en fases más tardías se demuestra colapso óseo («signo de la media luna») y un aplanamiento de la superficie articular con pérdida del espacio articular.



TRATAMIENTO

No está claro el beneficio de limitar la carga. Antiinflamatorios no esteroideos como tratamiento sintomático. En fases precoces se pueden considerar los procedimientos quirúrgicos encaminados a mejorar el riego sanguíneo, pero se discute su eficacia; en fases tardías puede ser necesaria la prótesis articular cuando el dolor no responde a otras medidas.

TRASTORNOS PERIARTICULARES

BURSITIS Inflamación de las bolsas de pared fina que rodean los tendones y músculos sobre los relieves óseos. Las afectadas con mayor frecuencia son la bolsa subacromial y la trocantérica mayor.



TRATAMIENTO

Evitar las situaciones agravantes, reposo, antiinflamatorios no esteroideos e infiltraciones locales de glucocorticoides.

TENDINITIS Puede afectar prácticamente a cualquier tendón, aunque con frecuencia afecta a los tendones del manguito de los rotadores que rodea el hombro, especialmente al supraespinooso. El dolor es sordo y con tinuo, pero se torna agudo y lancinante cuando se comprime el tendón bajo el acromion.



TRATAMIENTO

Pueden ser útiles los antiinflamatorios no esteroideos, las infiltraciones de glucocorticoides y la fisioterapia. Los tendones del manguito de los rotadores o el tendón del bíceps pueden sufrir una rotura aguda, que a menudo precisa reparación quirúrgica.

TENDINITIS CALCIFICANTE Consecuencia del depósito de sales de calcio en el tendón, habitualmente del supraespinooso. El dolor resultante puede ser brusco e intenso.

CAPSULITIS ADHESIVA («Hombro congelado») Es consecuencia de aquellos procesos que obligan a la inmovilidad prolongada de la articulación del hombro. El hombro es doloroso o hiperestésico con la palpación, y está resstringido el arco de movimiento, tanto activo como pasivo.

Rx TRATAMIENTO

Puede producirse una mejoría espontánea; los antiinflamatorios no esteroides, las inyecciones locales de glucocorticoides y la fisioterapia pueden resultar útiles.

Para más detalles, véase Taurog JD: Espondiloartritis, cap. 305; Gilliland BC: Fibromialgia, artritis relacionadas con enfermedad sistémica, y otras artropatías, cap. 315; Gilliland BC: Trastornos periarticulares de los miembros, cap. 316; y Gilliland BC: Policondritis recidivante, cap. 308, en Harrison PMI 16.^a.

169

SARCOIDOSIS

Definición

Enfermedad granulomatosa sistémica de etiología desconocida. Los órganos afectados se caracterizan por acumulación de linfocitos T y de fagocitos mononucleares, granulomas epiteloides no caseificantes y alteraciones de la estructura tisular normal.

Fisiopatología

En los órganos afectados se acumulan células mononucleares, principalmente linfocitos T colaboradores y fagocitos mononucleares, seguido por la formación de granulomas. No hay pruebas de que este proceso dañe el parénquima del órgano afectado liberando mediadores; por el contrario, la disfunción del órgano es consecuencia de la acumulación de estas células inflamatorias que produce distorsión de la estructura del órgano. La afectación grave del parénquima puede dar lugar a una fibrosis irreversible.

Manifestaciones clínicas

En el 10-20 % de los casos, la sarcoidosis se detecta por primera vez como adenopatía hilar asintomática. La sarcoidosis se manifiesta clínicamente en órganos a cuyo funcionamiento afecta o donde se observa con facilidad. El inicio puede ser agudo o insidioso.

1. *Sarcoidosis aguda:* 20-40% de todos los casos.
 - a. *Síndrome de Lofgren:* adenopatía hilar, eritema nudoso, con artritis aguda que se presenta en uno o ambos tobillos y que se extiende para afectar a otras articulaciones;
 - b. *Síndrome de Heerfordt-Waldenström:* con hipertrofia parotídea, fiebre, uveítis anterior y parálisis facial.

2. *Inicio gradual:* 40-70 % de todos los casos. Los síntomas respiratorios son los más frecuentes al principio; los generales o extratorácicos son menos frecuentes.

Entre las manifestaciones de la sarcoidosis figuran:

- *Síntomas generales:* fiebre, pérdida de peso, anorexia, fatiga.
- *Pulmón:* el órgano más frecuentemente afectado; el 90 % de los enfermos de sarcoidosis tendrán una Rx de tórax anormal en alguna fase de la evolución. Sus manifestaciones comprenden adenopatía hilar, alveolitis y neumonitis intersticial; pueden afectarse las vías respiratorias, con obstrucción del flujo de aire; son raras la afectación pleural y la hemoptisis.
- *Ganglios linfáticos:* adenopatías intratorácicas en el 75-90 % de los pacientes.
- *Piel:* afectación cutánea en el 25 % de los casos; las lesiones comprenden eritema nudoso, placas, erupciones maculopapulosas, nódulos subcutáneos y lupus pernio (lesiones induradas brillantes de color azul violáceo en cara, dedos y rodillas).
- *Ojo:* uveítis en el 25 % aproximadamente de los casos; puede evolucionar hasta la ceguera.
- *Vías respiratorias superiores:* afectación de la mucosa nasal hasta en el 20 % de los casos, de la laringe en el 5 %.
- *Médula ósea y bazo:* puede haber anemia y trombocitopenia leves.
- *Hígado:* afectación en el 60-90 % de las biopsias; rara vez tiene importancia clínica.
- *Riñón:* enfermedad parenquimatosa, nefrolitis secundaria a anomalías en el metabolismo del calcio.
- *Sistema nervioso:* neuropatía craneal/periférica, meningitis crónica, afectación hipofisaria, lesiones ocupantes de espacio, convulsiones.
- *Corazón:* alteraciones del ritmo, de la contractilidad o de ambos, pericarditis.
- *Sistema musculoesquelético:* se observan lesiones óseas corticales en el 3-13 % de los casos, con quistes en áreas de hueso expandido y alteraciones radiológicas de tipo reticular; dactilitis; afectación articular en el 25-50 % con mono u oligoartritis en rodilla, tobillo, interfalángicas proximales.
- *Otros sistemas orgánicos afectados:* endocrino/reproductor, glándulas exocrinas, digestivo.

Estudio

- Historia y exploración física para descartar exposiciones y otras causas de enfermedad pulmonar intersticial.
- Hemograma completo, Ca²⁺, pruebas de función hepática, ACE, PPD y pruebas cutáneas de control.
- Rx de tórax, ECG, pruebas de función respiratoria.
- Biopsia de pulmón o del órgano afectado.
- El lavado broncoalveolar y la gammagrafía pulmonar con gálio pueden ser útiles para decidir cuándo está indicado el tratamiento y para controlarlo, pero su aceptación no es uniforme.

Diagnóstico

Se basa en los hallazgos clínicos, radiográficos e histológicos. La biopsia del pulmón o de otro órgano afectado es obligada para confirmar el diagnóstico antes de iniciar el tratamiento. Para establecer el diagnóstico suele ser adecuada la biopsia pulmonar transbronquial. No existe ningún dato analítico o en la sangre que sea diagnóstico. El diagnóstico diferencial comprende neoplasias, infecciones, infección por VIH y otros procesos granulomatosos.

Rx TRATAMIENTO

Muchos casos remiten espontáneamente; por tanto, es difícil y controvertido decidir cuándo es preciso el tratamiento. La enfermedad ocular, cardíaca o del SNC, así como la afectación pulmonar progresiva, son indicaciones inequívocas de tratamiento. La clave del tratamiento son los glucocorticoides. El tratamiento habitual es la prednisona, 1 mg/kg/día durante 4-6 semanas, seguido de reducción gradual durante 2-3 meses. El metotrexato es generalmente la medicación de segunda línea. En los casos refractarios se han usado otros agentes inmunomoduladores, pero los datos proceden únicamente de publicaciones de casos aislados.

Pronóstico

La mayoría de los pacientes con enfermedad aguda quedan sin secuelas. En conjunto, el 50 % de los pacientes con sarcoidosis sufrirá cierto grado de disminución orgánica permanente; en el 15-20 % permanece en actividad o es recurrente; el 10 % de los casos muere como consecuencia directa de la enfermedad. Las alteraciones respiratorias son la causa de la mayor parte de la morbimortalidad de la sarcoidosis.

Para más detalles, véase Crystal RG: Sarcoidosis, cap. 309, en Harrison PMI 16.^a

170

AMILOIDOSIS

Definición

La *amiloidosis* se debe a una secuencia de cambios en el plegamiento de las proteínas que da lugar al depósito de fibrillas de amiloide insolubles, principalmente en los espacios extracelulares de órganos y tejidos. Las manifestaciones clínicas dependen de la distribución anatómica y la intensidad del depósito de proteína amiloide, y oscilan entre depósito local de escaso significado y afectación de prácticamente cualquier sistema orgánico, con las consiguientes alteraciones fisiopatológicas graves.

Clasificación

La caracterización química pone de manifiesto diversas variedades de fibrillas de amiloide en relación con diferentes situaciones clínicas. (Véas e cuadro 310-1, en Harrison PMI 16.^a):

- Amiloidosis de cadenas ligeras (AL): la forma más frecuente de amiloidosis sistémica observada en la práctica clínica; aparece en la amiloidosis primaria idiopática y en la amiloidosis asociada a mieloma múltiple.
- Amiloidosis por amiloide A (AA): en la amiloidosis secundaria, como complicación de los síndromes febriles periódicos hereditarios.

- Amiloidosis heredofamiliares: varios tipos distintos que se heredan de manera autosómica dominante en asociación a una mutación que potencia el plegamiento proteico alterado y la formación de fibrillas.
- $\text{A}\beta_2\text{M}$: amiloidosis en relación con la hemodiálisis crónica; idéntica a la β_2 -microglobulina.
- *Amiloidosis localizadas o limitadas a órganos*: comprende la $\text{A}\beta$: se encuentra en las placas neuríticas y en las paredes cerebrovasculares de los pacientes con enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down.

Manifestaciones clínicas

Las características clínicas son variadas y dependen totalmente de la naturaleza bioquímica de la proteína fibrilar. Lugares frecuentes de afectación:

- *Riñón*: en la AA y AL; proteinuria, nefrosis, hiperazolemia.
- *Hígado*: en la AA, AL, y heredofamiliar; hepatomegalia.
- *Piel*: característica de la AL, pero se puede observar en la AA; pápulas ceras elevadas.
- *Corazón*: frecuente en la AL y en la heredofamiliar; insuficiencia cardíaca congestiva; cardiomegalia, arritmias.
- *Aparato digestivo*: frecuente en todos los tipos; obstrucción o ulceración gastrointestinal, hemorragia, pérdida de proteínas, diarrea, macroglosia, trastornos de la motilidad esofágica.
- *Articulaciones*: habitualmente en la AL, a menudo con mieloma; depósitos de amiloide periarticulares, signo del «almohadillado del hombro»: depósitos firmes de amiloide en partes blandas en torno al hombro, artitis simétrica en hombros, muñecas, rodillas y manos.
- *Sistema nervioso*: llamativa en las heredofamiliares; neuropatía periférica, hipotensión postural, demencia. Puede haber síndrome del túnel del carpo en la AL y en la $\text{A}\beta_2\text{M}$.
- *Respiratorio*: las respiratorias inferiores pueden resultar afectadas en la AL; los depósitos localizados de amiloide pueden provocar obstrucción en las vías respiratorias superiores.
- *Hematológica*: déficit selectivo de un factor de coagulación.
- *Endocrina*: puede infiltrar el tiroides u otros órganos, pero no suele causar disfunción.

Diagnóstico

Requiere demostrar la presencia de amiloide en una biopsia de tejido afectado mediante las tinciones adecuadas (p. ej., rojo Congo). El aspirado de la grasa abdominal o la biopsia de mucosa rectal puede demostrar las fibrillas de amiloide. La electroforesis y la inmunoelectroforesis de suero y orina pueden ayudar a detectar paraproteínas.

Pronóstico

El pronóstico es variable y depende del tipo de amiloidosis y de la afectación orgánica. El promedio de supervivencia en la amiloidosis AL es de ~12 meses; el pronóstico es desfavorable cuando se asocia a mieloma. Las principales causas de muerte son la insuficiencia renal y la cardiopatía.



TRATAMIENTO

La amiloidosis AL puede responder a los regímenes que contienen prednisona y agentes alquilantes, presumiblemente debido a los efectos de estos agentes sobre la síntesis de la proteína amiloide AL. El trasplante de células progenitoras y los fármacos inmunosupresores han dado lugar a remisiones prolongadas en algunos pacientes, pero pueden causar complicaciones graves

e incluso la muerte. La yododoxirrubicina (IDOX) se puede unir al amiloide AL facilitando su reabsorción; un subgrupo de pacientes ha respondido de manera transitoria en estudios preliminares. El trasplante renal puede ser eficaz en pacientes seleccionados. El tratamiento de la amiloidosis AA se dirige hacia el control del trastorno inflamatorio subyacente. La colchicina (1-2 mg/día) puede prevenir los episodios agudos de fiebre mediterránea familiar y, así, bloquear el depósito de amiloide. En algunas amiloidosis hereditarias es importante el consejo genético y también se han obtenido buenos resultados con el trasplante hepático.

Para más detalles, véase Sipe JD; Cohen AS: Amiloidosis, cap. 310, en Harrison PMI 16.^a.

171

TRASTORNOS DE LA ADENOHIPÓFISIS Y DEL HIPOTÁLAMO

Se afirma con frecuencia que la adenohipófisis (hipófisis anterior) es la «glándula maestra» porque, junto con el hipotálamo, orquesta las complejas funciones reguladoras de otras muchas glándulas (fig. 171-1). La adenohipófisis produce seis hormonas importantes: 1) prolactina (PRL), 2) hormona del crecimiento (GH), 3) corticotropina (ACTH), 4) hormona luteinizante (LH), 5) hormona estimulante del folículo (FSH), y 6) tirotropina (TSH). La secreción de hormonas hipofisarias es pulsátil, lo que refleja la estimulación intermitente por distintos factores liberadores hipotalámicos. Cada una de estas hormonas hipofisarias desencadena respuestas específicas en sus glándulas efectoras periféricas. A su vez, los productos hormonales de estas glándulas periféricas ejercen un control por retroacción a nivel del hipotálamo y de la propia hipófisis, regulando la función hipofisaria. Los trastornos de la hipófisis comprenden neoplasias que producen efecto de masa y síndromes clínicos por exceso y déficit de una o más hormonas hipofisarias.

TUMORES HIPOFISARIOS

Los adenomas hipofisarios son tumores monoclonales benignos que surgen de uno de los cinco tipos celulares de la adenohipófisis y que pueden provocar efectos clínicos por la superproducción de una hormona hipofisaria, o por el efecto de compresión sobre estructuras vecinas, como el hipotálamo, y la prevalencia es mayor en la mujer. Los tumores secretores de GH y de ACTH suponen cada uno de ellos entre el 10 y el 15 % de los tumores hipofisarios. Alrededor de un tercio de todos los adenomas no son funcionantes, y no producen un síndrome de hipersecreción característico. Los adenomas se clasifican en microadenomas (<10 mm) o macroadenomas (≥ 10 mm). Otras entidades que se pueden presentar como una masa a la silla turca son los craneofaringiomas, quistes de la bolsa de Rathke, cordomas intraselares, meningiomas, metástasis hipofisarias y gliomas.

Manifestaciones clínicas Los síntomas del efecto de masa comprenden cefalea; déficit visual por compresión del quiasma óptico situado por encima (clásicamente una hemianopsia bitemporal); y diplopía, ptosis, oftalmoplejía y disminución de la sensibilidad de la cara por compresión de los pares craneales situados a los lados. La compresión del tallo hipofisario por el tumor puede producir una ligera hiperprolactinemia. También puede haber síntomas de hipopituitarismo o de exceso hormonal (véase más adelante).

La apoplejía hipofisaria es una urgencia endocrinológica que se presenta característicamente con cefalea, alteraciones visuales bilaterales, oftalmoplejía y, en casos graves, colapso cardiovascular y pérdida de conocimiento. Puede provocar hipotensión, hipoglucemia, hemorragia del SNC y muerte. Los pacientes sin afectación visual ni trastorno del nivel de conciencia sesuelen vigilar y tratar de forma conservadora con dosis altas de glucocorticoides; cuando existen estos datos, se debe considerar la descompresión quirúrgica.

Diagnóstico Se deben obtener imágenes de MRI sagitales y coronales ponderadas en T1 con cortes específicos de la hipófisis antes y después de administrar gadolinio. En pacientes con lesiones próximas al quiasma óptico, se debe valorar por campimetría el campo visual. En el cuadro 171-1 figura la valoración hormonal inicial.

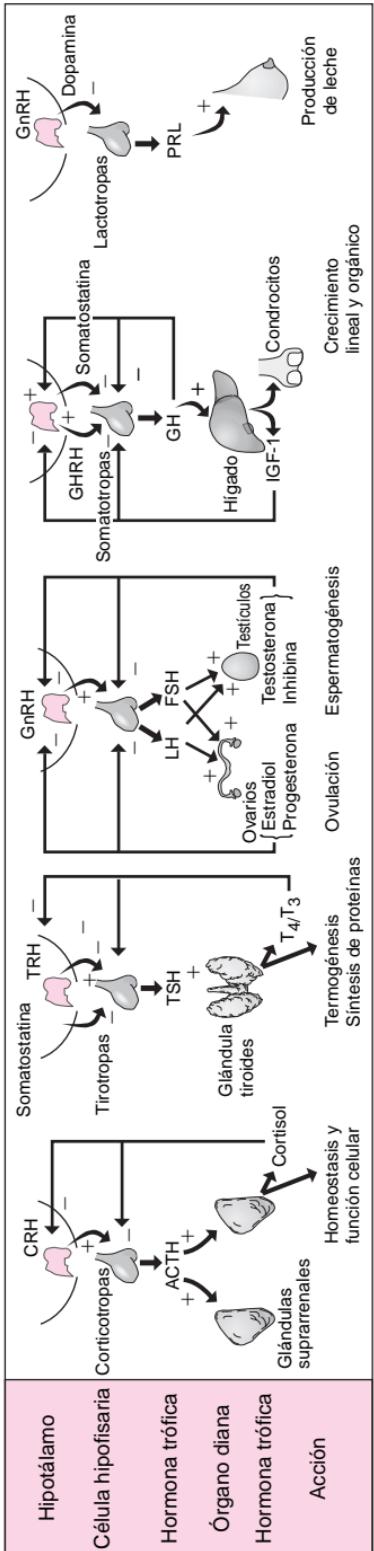


FIGURA 171-1 Diagrama de los ejes hipofisarios. Las hormonas hipotalámicas regulan las hormonas tróficas de la hipófisis anterior que, a su vez, inducen la secreción de las glándulas efectoras. A su vez, las hormonas periféricas regulan mediante un mecanismo de retroalimentación a las hormonas hipotalámicas e hipofisarias. TRH, hormona liberadora de tirotropina. Para las abreviaturas, véase el texto.

Cuadro 171-1**Valoración hormonal inicial de los adenomas hipofisarios**

Hormona hipofisaria	Prueba de hiperfunción	Prueba de deficiencia
Prolactina	Prolactina	
Hormona del crecimiento (GH)	IGF-1	Pruebas de estimulación de GH
ACTH	Cortisol libre en orina de 24 h o prueba de supresión tras 1 mg de dexametasona por la noche	Cortisol sérico a las 8 de la mañana o bien prueba de estimulación de ACTH
Gonadotropinas	FSH, LH	Testosterona en los varones. Historia menstrual en las mujeres
TSH	TSH, T ₄ libre	TSH, T ₄ libre
Otras	Subunidad α	

En la apoplejía hipofisaria, la CT o la MRI de la hipófisis pueden revelar datos de hemorragia en la silla turca, con desviación del tallo hipofisario y compresión del tejido hipofisario.

**TRATAMIENTO**

En masas que comprimen estructuras vecinas, o para corregir la hipersecreción hormonal, está indicada la cirugía hipofisaria (véase másadelante). En la mayoría de los pacientes se prefiere la cirugía transesfenoidal en vez de la resección transfrontal. El objetivo es extirpar de forma selectiva el tumor hipofisario sin lesionar el tejido hipofisario normal, con el fin de reducir al mínimo la probabilidad de hipopituitarismo. En el postoperatorio puede haber diabetes insípida, hipopituitarismo, rinorrea de líquido cefalorraquídeo, déficit visual o parálisis oculomotora, transitorias o permanentes. La invasión tisular fuera de la silla turca rara vez es susceptible de curación por la cirugía, pero los procedimientos reductores de masa tumoral pueden aliviar el efecto de masa y disminuir la hipersecreción hormonal. Se puede emplear radioterapia como adyuvante de la cirugía, pero más del 50% de los pacientes adquieren déficit hormonales en el transcurso de los 10 años siguientes, habitualmente por lesión hipotalámica. También es posible el tratamiento médico de los tumores productores de prolactina, GH, ACTH y TSH.

SÍNDROMES DE HIPERSECRECIÓN HORMONAL HIPOFISARIA
Hiperprolactinemia

La prolactina es la única hormona hipofisaria cuyo mecanismo predominante de control central es inhibidor, lo que refleja la supresión de la liberación de prolactina mediada por dopamina. La prolactina induce y mantiene la lactancia y disminuye la función y el impulso reproductivo (a través de la supresión de la GnRH, las gonadotropinas y la esteroidogénesis en las gónadas).

Etiología En el embarazo y la lactancia se produce un aumento fisiológico de la prolactina. En los demás casos, la causa más frecuente de niveles de prolactina superiores a 100 µg/L son adenomas hipofisarios secretores de prolactina (prolactinomas). Una hiperprolactinemia menos acusada obedece a menudo a fármacos (clorpromazina, perfenazina, haloperidol, metoclopramida, opiáceos, antagonistas H₂, amitriptilina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina).

nina, antagonistas del calcio, estrógenos), lesión del tallo hipofisario (tumores, hipofisitis linfocitaria, granulomas, traumatismo, irradiación), hipotiroidismo primario o insuficiencia renal. La estimulación del pezón puede provocar también aumentos agudos de la prolactina.

Manifestaciones clínicas En las mujeres, los rasgos característicos de la hiperprolactinemia son la amenorrea, la galactorrea y la infertilidad. En los varones, los síntomas de hipogonadismo (cap. 177) o el efecto de masa son la forma habitual de presentación, y la galactorrea es infrecuente.

Diagnóstico Se deben medir los niveles de prolactina por la mañana en ayunas; si la sospecha clínica es firme, puede ser necesario medir niveles en varias ocasiones diferentes. Si existe hiperprolactinemia, se deben excluir las causas no neoplásicas (p. ej., prueba de embarazo, hipotiroidismo, medicamentos).



TRATAMIENTO

Si el paciente toma un medicamento del que se sabe que produce hiperprolactinemia, se debe suspender si es posible. Si se ignora la causa de la hiperprolactinemia se ha de realizar una MRI de la hipófisis. La resección de masas hipotalámicas o de la silla turca puede corregir la hiperprolactinemia debida a compresión del tallo hipofisario. El tratamiento médico con un agonista de dopamina está indicado en los microprolactinomas para controlar la galactorrea sintomática, restablecer la función gonadal o cuando se desea 1 a fertilidad. Como alternativa puede estar indicado el tratamiento sustitutivo con estrógenos cuando no se desea la fertilidad. El tratamiento con agonista de dopamina en los macroprolactinomas generalmente produce una disminución del tamaño del adenoma y un descenso de los niveles de prolactina. Los dos agonistas más empleados son la cabergolina (dosis inicial de 0.5 mg cada semana, dosis habitual 0.5-1 mg dos veces por semana) o bromocriptina (dosis inicial de 1.25 mg al acostarse, dosis habitual 2.5 a 5 mg POrtes veces al día). Al principio estos medicamentos deben tomarse con alimentos en el momento de acostarse, seguidos de aumentos graduales de la dosis, para disminuir los efectos secundarios de náuseas e hipotensión ortostática. Los agonistas de la dopamina pueden desencadenar o empeorar trastornos psiquiátricos subyacentes. Hasta el 30 % de los pacientes experimentan la remisión espontánea de los microadenomas, probablemente por infarto. En los macroprolactinomas que no responden a tratamiento médico puede ser necesaria la reducción quirúrgica de la masa tumoral.

Las mujeres con microprolactinomas que quedan embarazadas deben suspender el tratamiento con bromocriptina, pues el riesgo de crecimiento importante del tumor durante el embarazo es bajo. En aquellas que padecen macroprolactinomas, se debe hacer una campimetría cada trimestre. Si aparecen cefalea intensa o defectos visuales, se debe practicar una MRI hipofisaria.

Acromegalía

Etiología La hipersecreción de GH suele ser consecuencia de adenomas hipofisarios, pero rara vez puede obedecer a la producción extra hipofisaria de GH o a tumores hipotalámicos o periféricos secretores de GHRH.

Manifestaciones clínicas En los niños, la hipersecreción de GH antes del cierre de las epífisis de los huesos largos origina gigantismo. La presentación de la acromegalía en los adultos suele ser indolente. Los pacientes pueden apreciar un cambio en los rasgos faciales, ensanchamiento del espacio interdental, voz grave, ronquidos, aumento de la talla de los zapatos o los guantes, estrechez de los anillos, hiperhidrosis, piel grasa, artropatía y síndrome del túnel carpiano.

no. En la exploración puede haber abombamiento frontal, agrandamiento de la mandíbula con prognatismo, macroglosia y aumento de tamaño del tiroides, fibromas péndulos, aumento de la almohadilla del talón e hipertensión. Entre los trastornos asociados se encuentran la miocardiopatía, la hipertrofia ventricular izquierda, la disfunción diastólica, la apnea del sueño, la diabetes mellitus, los pólipos del colon y neoplasias malignas del colon. La mortalidad global se triplica aproximadamente.

Diagnóstico Los niveles de factor de crecimiento afín a la insulina (IGF) 1 son una medición útil de detección sistemática, y su elevación indica acromegalia. Dado que la secreción de GH es pulsátil, un nivel único de GH extraído al azar no es útil para la detección. El diagnóstico de acromegalía se confirma demostrando la falta de supresión de GH a menos de 1 µg/L a las 1-2 horas de una sobrecarga oral con 75 g de glucosa.



TRATAMIENTO

En muchos pacientes con macroadenomas la cirugía por sí sola no normaliza los niveles de GH; los análogos de somatostatina brindan un tratamiento adyuvante que suprime la secreción de GH, con un discreto efecto sobre el tamaño tumoral. Para el tratamiento inicial se emplea octreotida (50 µg SC tres veces al día). Una vez establecida la tolerancia a los efectos secundarios (náuseas, molestias abdominales, diarrea, flatulencia) se puede pasar a preparados de acción prolongada (20-30 mg IM cada 2-4 semanas). Como tratamiento adyuvante puede ser necesaria la radioterapia de la hipófisis, pero va seguida de una elevada tasa de hipopituitarismo tardío.

Enfermedad de Cushing Véase cap. 174

Adenomas no funcionantes y productores de gonadotropina

Estos tumores suelen presentarse con síntomas de uno o más déficit hormonales o con efecto de masa. Es típico que produzcan pequeñas cantidades de gonadotropinas intactas (habitualmente FSH) así como subunidades no combinadas y LH β y FSH β . La cirugía está indicada si existe efecto de masa o hipopituitarismo; los adenomas pequeños asintomáticos pueden controlarse realizando regularmente MRI y campimetrías. El diagnóstico se basa en el análisis inmunohistoquímico del tejido tumoral extirpado.

Adenomas secretores de TSH

Los adenomas productores de TSH son raros pero cuando aparecen son a menudo grandes e invaden localmente. Los pacientes se presentan con bocio e hipertiroidismo, con efecto de masa intraselar, o con lo uno y lo otro. El diagnóstico se basa en los niveles elevados de T₄ libre en el suero en un contexto de una secreción de TSH inapropiadamente normal o elevada, con datos de adenoma hipofisario en la MRI. Está indicada la intervención quirúrgica, y suele ir seguida de tratamiento con somatostatina para tratar el tumor residual. Con el fin de disminuir los elevados niveles de hormona tiroidea se puede practicar la ablación del tiroides o emplear antitiroideos.

HIPOPITUITARISMO

Etiología Diversos trastornos pueden provocar déficit de una o más hormonas hipofisarias. Éstos pueden ser congénitos, traumáticos (cirugía hipofisaria, radioterapia craneal, traumatismo craneoencefálico), neoplásicos (adenoma hipofisario grande, masa paraselar, craniopharingioma, metástasis, meningioma), infiltrantes (hemocromatosis, hipofisitis linfocitaria, sarcoidosis, histiocitosis X), vasculares (apoplejía hipofisaria, necrosis puerperal, anemia depanocítica) o infecciosos (tuberculosis, hongos, parásitos).

Cuadro 171-2**Tratamiento de sustitución hormonal en el hipopituitarismo del adulto^a**

Déficit de hormona trófica	Sustitución hormonal
ACTH	Hidrocortisona (10-20 mg a.m., 10 mg p.m.) Acetato de cortisona (25 mg a.m., 12.5 mg p.m.) Prednisona (5 mg a.m., 2.5 mg p.m.) L-Tiroxina (0.075-0.15 mg diarios)
TSH	Varones
FSH/LH	Enantato de testosterona (200 mg IM cada 2 semanas) Parches cutáneos de testosterona (5 mg/día) Gel de testosterona (5-10 g/d)
	Mujeres
	Estrógenos conjugados (0.65-1.25 mg al día durante 25 días) Progesterona (5-10 mg/día) en los días 16-25 Parches cutáneos de estradiol (0.5 mg, en días alternos)
	Para la fertilidad: gonadotropina menopáusica, gonadotropina coriónica humana
GH	Adultos: somatotropina (0.3-1 mg diarios SC) Niños: somatotropina (0.02-0.05 [mg/kg/día])
Vasopresina	Desmopresina intranasal (5-20 µg 2 veces al día) Oral 300-600 µg al día

^a Todas las dosis mostradas deben individualizarse en cada paciente y reevaluarse en situaciones de estrés, cirugía o embarazo. Las necesidades masculinas y femeninas en relación con la fertilidad deben establecerse según se expone en los capítulos 177 y 178.

Nota: Véanse abreviaturas en el texto.

Manifestaciones clínicas Despues de la radioterapia craneal pueden producirse alteraciones hormonales 5 a 15 años más tarde, con déficit de GH, seguido sucesivamente de gonadotropina, TSH y ACTH.

Cada déficit hormonal se acompaña de hallazgos específicos:

- GH: en los niños, trastorno de crecimiento; aumento de la grasa intraabdominal, disminución del peso corporal magro, hiperlipidemia, disminución de la densidad mineral del hueso, aislamiento social en adultos.
- FSH/LH: trastornos menstruales e infertilidad en la mujer (cap 178); hipogonadismo en el varón (cap. 177).
- ACTH: datos de hipocortisolismo (cap. 174) sin déficit de mineralocorticoides.
- TSH: retraso del crecimiento en los niños, signos de hipotiroidismo en niños y adultos (cap. 173).

Diagnóstico El diagnóstico bioquímico de insuficiencia hipofisaria se realiza demostrando unos niveles de hormonas hipofisarias bajos o inadecuadamente normales en el contexto de unas hormonas diana bajas. Las pruebas iniciales deben comprender un nivel de cortisol a las 8 de la mañana, TSH y T₄ libre, IGF-1, testosterona en los varones, y evaluar los ciclos menstruales en las mujeres. Para estudiar cada hormona pueden ser necesarias pruebas de provocación. El déficit de GH en el adulto se diagnostica encontrando una respuesta subnormal de GH a una prueba de provocación normalizada (prueba de tolerancia a insulina, L-dopa, arginina, GHRH). El déficit agudo de ACTH puede diagnosticarse por una respuesta infranormal a la prueba de tolerancia a la insulina, con la prueba de la metirapona o con una prueba de estimulación con CRH. Las pruebas habituales de estimulación con ACTH (tetracosactida) pueden ser normales en el

déficit agudo de ACTH; con la atrofia suprarrenal, la respuesta del cortisol a la tetracosactida se aplana.



TRATAMIENTO

La sustitución hormonal debe intentar imitar la producción hormonal fisiológica. En el cuadro 171-2 se esbozan las pautas de dosificación eficaces. El tratamiento con GH, si es excesivo, puede acompañarse de retención de líquidos, dolor articular y síndrome del túnel carpiano. La sustitución de los glucocorticoides debe preceder siempre al tratamiento con tiroxina, para no desencadenar una crisis de insuficiencia suprarrenal. Los pacientes que requieren tratamiento sustitutivo con glucocorticoides deben llevar una pulsera de alerta médica y se les debe indicar que tomen dosis adicionales en situaciones de estrés como enfermedades agudas, manipulaciones odontológicas, traumatismos u hospitalización.

Para más detalles, véase Melmed S, Jameson JL: Trastornos de la adenohipófisis y del hipotálamo, cap. 318, en Harrison PMI 16.^a.

172

TRASTORNOS DE LA NEUROHIPÓFISIS

La neurohipófisis produce dos hormonas: 1) arginina vasopresina(ADH), conocida también como hormona antidiurética (ADH), y 2) oxitocina. La ADH actúa sobre los túbulos renales induciendo la retención de agua, lo que produce una orina concentrada. La oxitocina estimula la secreción de leche en el puerperio en respuesta a la succión de los pezones. Se pueden producir síndromes clínicos por déficit o exceso de ADH. No se conocen síndromes clínicos relacionados con la carencia o el exceso de oxitocina.

DIABETES INSÍPIDA

ETIOLOGÍA La diabetes insípida (DI) es consecuencia de trastornos de la producción de ADH por el hipotálamo o de su acción sobre el riñón. El déficit de ADH se caracteriza por la producción de grandes cantidades de orina diluida. En la *DI central*, la liberación de ADH en respuesta a estímulos fisiológicos es insuficiente. Sus causas pueden ser trastornos adquiridos (traumatismo craneoencefálico; procesos neoplásicos o inflamatorios que afectan a la neurohipófisis), congénitos o genéticos, pero casi la mitad de las veces es idiopática. En la DI de la gestación, el aumento del metabolismo de la ADH plasmática por una aminopeptidasa producida por la placenta provoca un déficit de ADH durante el embarazo. La *polidipsia primaria* provoca déficit secundario de ADH por inhibición de la secreción de esta hormona como consecuencia de la ingestión excesiva de líquido. La *DI nefrogénica* puede ser genética o adquirida por exposición a fármacos (litio, demeclociclina, amfotericina B) o lesión renal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Los síntomas comprenden poliuria, sed excesiva y polidipsia, con una producción de orina de 24 horas superior a 50

(mL/kg)/día y una osmolalidad urinaria inferior a la sérica (<300 mosmol/kg; densidad <1010). Sólo aparecen signos clínicos o analíticos de deshidratación, incluida la hipernatremia, si el paciente sufre simultáneamente un defecto de la sed o no tiene acceso al agua. En el capítulo 3 se describen otras causas de hipernatremia.

DIAGNÓSTICO Es necesario diferenciar la DI de otras causas de poliuria (cap. 56). A menos que exista una orina inapropiadamente diluida en un contexto de hiperosmolalidad sérica, se realiza una prueba de privación de líquidos para establecer el diagnóstico de DI. Esta prueba debe empezar por la mañana, y cada hora se han de medir el peso corporal, la osmolalidad plasmática, la concentración de sodio y el volumen y osmolalidad de la orina. La prueba se debe detener cuando el peso disminuye el 10 % o la osmolalidad o el sodio plasmático superan el límite superior de la normalidad. Si la osmolalidad urinaria <300 mosmol/kg con hiperosmolalidad sérica, se debe administrar desmopresina (0.03 µg/kg SC) midiendo de nuevo la osmolalidad urinaria 1-2 h más tarde. Un aumento superior al 50 % indica DI hipofisaria grave, mientras que una respuesta menor o nula sugiere DI nefrogénica. Para diagnosticar una DI parcial puede ser necesario medir los niveles de ADH antes y después de la privación de líquido. En ocasiones puede precisarse una infusión de solución salina hipertónica si la privación de líquido no logra el nivel requerido de deshidratación hipertónica.

Rx TRATAMIENTO

La DI hipofisaria se puede tratar con desmopresina (DDAVP) por vía subcutánea (1-2 µg diarios o 2 veces al día), en nebulización nasal (10-20 µg 2 ó 3 veces al día) u oral (100-400 µg 2 ó 3 veces al día) con recomendaciones de beber por sed. También se ha empleado la clorpropamida, aunque se debe tener cuidado en evitar la hipoglucemia y una reacción al etanodienalógeno a la del disulfiram (Antabus). Los síntomas de la DI nefrógena se pueden mejorar con tratamiento con un diurético tiazídico, con amilorida o con ambos en combinación, unidos a una dieta baja en sodio, o con inhibidores de la síntesis de prostaglandina (p. ej., indometacina).

SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA (SIADH)

ETIOLOGÍA La producción excesiva o inapropiada de ADH predispone a la hiponatremia, lo que es un reflejo de la retención de agua. La evaluación de la hiponatremia se describe en el cap. 3. Las causas de SIADH comprenden neoplasias, infecciones pulmonares, trastornos del SNC y fármacos (cuadro 172-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Si la hiponatremia se desarrolla de forma gradual, puede ser asintomática. Sin embargo, si es aguda los síntomas de intoxicación acuosa pueden comprender cefalea ligera, confusión, anorexia, náuseas, vómitos, coma o convulsiones. Los datos analíticos son: descenso del BUN, creatinina, ácido úrico y albúmina; Na sérico <130 mmol/L y osmolalidad plasmática <270 mosmol/kg; la orina casi siempre es hipertónica respecto al plasma, y el Na⁺ urinario suele ser >20 mmol/L.

Rx TRATAMIENTO

El aporte de líquido se debe limitar a 500 mL menos que la diuresis. En pacientes con síntomas o signos graves, se puede realizar una infusión de solución salina hipertónica (al 3 %) a ≤0.05 mL/kg de peso corporal IV por minuto, midiendo cada hora los niveles de Na hasta que éste aumente 12 mmol/L o hasta 130 mmol/L, lo primero que suceda. Sin embargo, si ha habido hipo-

Cuadro 172-1**Causas de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)**

Neoplasias	Origen neurológico
Cánceres	Síndrome de Guillain-Barré
Pulmón	Esclerosis múltiple
Duodeno	<i>Delirium tremens</i>
Páncreas	Esclerosis lateral amiotrófica
Ovario	Hidrocefalia
Vejiga, uréter	Psicosis
Otras neoplasias	Neuropatía periférica
Timoma	Malformaciones congénitas
Mesotelioma	Agenesia del cuerpo calloso
Adenoma bronquial	Labio leporino/fisura palatina
Carcinoides	Otros defectos de la línea media
Gangliocitoma	Origen metabólico
Sarcoma de Ewing	Porfiria intermitente aguda
Traumatismo craneoencefálico (cerrado y penetrante)	Pulmonar
Infecciones	Asma
Neumonía, bacteriana o viral	Neumotórax
Absceso, pulmón o encéfalo	Respiración con presión positiva
Cavitación (aspergilosis)	Fármacos
Tuberculosis, pulmón o encéfalo	Vasopresina o DDAVP
Meningitis, bacteriana o viral	Clorpropamida
Encefalitis	Oxitocina, dosis altas
SIDA	Vincristina
Origen vascular	Carbamazepina
Oclusiones cerebrovasculares, hemorragia	Nicotina
Trombosis del seno cavernoso	Fenotiazinas
	Ciclofosfamida
	Antidepresivos tricíclicos
	Inhibidores de la monoaminoxidasa
	Inhibidores de la recaptación de serotonina

natremia durante más de 24-48 horas y se corrige demasiado rápidamente, la infusión de solución salina tiene el peligro de producir mielinólisis protuberancial central. Para tratar el SIADH crónico puede ser necesaria la demeclociclina (150-300 mg PO 3 ó 4 veces al día) o la fludrocortisona (0.05-0.2 mg PO 2 veces al día).

Para más detalles, véase Robertson, GL: Trastornos de la neurohipófisis, cap. 319, en Harrison PMI 16.^a

ENFERMEDADES DEL TIROIDES

Los trastornos del tiroides son consecuencia fundamentalmente de procesos autoinmunitarios que estimulan la producción excesiva de hormonas tiroideas (*hipertiroidismo, tirotoxicosis*) o provocan destrucción de la glándula y producción insuficiente de hormonas tiroideas (*hipotiroidismo*). Los *procesos neoplásicos* del tiroides pueden dar lugar a nódulos benignos o cáncer de tiroides.

El hipotálamo secreta hormona liberadora de tirotropina (TRH), la cual estimula la liberación de la hormona estimuladora del tiroides otirotropina (TSH) por la adenohipófisis. La TSH accede al torrente circulatorio y se une a los receptores del tiroides, donde controla la producción y liberación de tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) que a su vez inhiben la liberación de TSH por la hipófisis. Parte de la T_3 es secretada por el tiroides, pero la mayor proporción se produce por desyodación de T_4 en los tejidos periféricos. Tanto la T_4 como la T_3 circulan en la sangre unidas a proteínas transportadoras [principalmente globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG), transtiretina y albúmina]. Se encuentran niveles aumentados de T_4 y T_3 totales con concentraciones de hormonas libres normales en estados de aumento de las proteínas transportadoras (embarazo, estrógenos, cirrosis, hepatitis y trastornos hereditarios). A la inversa, en enfermedades sistémicas graves, hepatopatía crónica y síndrome nefrótico se encuentran niveles bajos de T_4 y T_3 totales con concentraciones normales de hormonas libres.

HIPOTIROIDISMO

ETIOLOGÍA El déficit de secreción de hormona tiroidea puede deberse a insuficiencia tiroidea (hipotiroidismo primario) o a enfermedad de la hipófisis o del hipotálamo (hipotiroidismo secundario) (cuadro 173-1). Puede haber un hipotiroidismo transitorio en la tiroiditis silente o subaguda. El *hipotiroidismo subclínico* es un estado de niveles normales de hormona tiroidea con una ligera elevación de la TSH; a pesar del nombre, algunos pacientes tienen síntomas leves. Con niveles más altos de TSH y niveles bajos de T_4 libre, los síntomas se hacen más evidentes en el *hipotiroidismo clínico* (o manifiesto). En zonas donde no hay carencia de yodo, las causas autoinmunitarias o iatrogénica son las más frecuentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Los síntomas del hipotiroidismo comprenden letargo, sequedad del pelo y de la piel, intolerancia al frío, pérdida de pelo, dificultad para concentrarse, mala memoria, estreñimiento, ligero aumento de peso con poco apetito, disnea, voz ronca, calambres musculares y menorragia. Los datos fundamentales en la exploración son bradicardia, ligera hipertensión diastólica, prolongación de la fase de relajación de los reflejos osteotendinosos y frialdad distal en las extremidades. Se puede palpar el bocio, o bien el tiroides puede ser atrófico y no se puede palpar. Puede haber un síndrome del túnel carpiano. Si existe cardiomegalia suele deberse a derrame pericárdico. El cuadro final es una facies embotada y sin expresión, con cabello escaso, hinchazón periorbitaria, macroglosia y una piel pálida, empastada y fría, que puede progresar hasta un estado de hipotermia y estupor (*coma mixedematoso*), con depresión respiratoria. Los factores que predisponen al coma mixedematoso son exposición al frío, traumatismo, infección y administración de narcóticos.

DIAGNÓSTICO Todas las variedades de hipotiroidismo tienen en común la disminución de la T_4 sérica. La TSH sérica aumentada es un marcador sensible de hipotiroidismo primario. La figura 173-1 muestra un resumen de los estudios necesarios para determinar la existencia de hipotiroidismo y su causa. Los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPO) están elevados en el 90-95 % de

Cuadro 173-1**Causas de hipotiroidismo****Primario**

Hipotiroidismo autoinmunitario: tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis atrófica
Iatrogénico: tratamiento con ^{131}I , tiroidectomía total o subtotal, irradiación externa del cuello para tratamiento de un linfoma o de cáncer

Fármacos: exceso de yodo (incluidos los medios de contraste a base de yodo y la amiodarona), litio, antitiroideos, ácido *p*-aminosalicílico, interferón α y otras citocinas, aminoglutetimida

Hipotiroidismo congénito: ausencia o ectopia de la glándula tiroides, dishormogénesis, mutación del gen del TSH-R

Déficit de yodo

Trastornos infiltrantes: amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, esclerodermia, cistinosis, tiroiditis de Riedel

Transitorio

Tiroiditis silente, incluida la tiroiditis puerperal

Tiroiditis subaguda

Interrupción del tratamiento con tiroxina en pacientes con un tiroides intacto

Tras la administración de ^{131}I o de la tiroidectomía subtotal para la enfermedad de Graves

Secundario

Hipopituitarismo: tumores, cirugía o irradiación hipofisaria, trastornos infiltrativos, síndrome de Sheehan, traumatismos, formas genéticas de déficit de hormonas hipofisarias combinadas

Déficit o inactividad aislada de TSH

Tratamiento con bexaroteno

Enfermedades hipotalámicas: tumores, traumatismos, trastornos infiltrativos, idiopáticas

Nota: TSH, hormona estimulante del tiroides; TSH-R, receptor de TSH.

los pacientes con hipotiroidismo de mecanismo autoinmunitario. El colesterol sérico y la creatina fosfocinasa pueden estar elevados, puede haber anemia y en el ECG pueden verse bradicardia, complejos QRS de baja amplitud y ondas T invertidas o aplanasadas.

**TRATAMIENTO**

En adultos de menos de 60 años sin signos de cardiopatía se puede de empezar con una dosis de 50 a 100 μg diarios de levotiroxina (T_4). En los ancianos y en pacientes con cardiopatía isquémica conocida, la dosis inicial de levotiroxina es de 12.5 a 25 μg /día. La dosis se debe ajustar en incrementos de 12.5 a 25 μg con intervalos de 6-8 semanas basándose en los niveles de TSH, hasta lograr un valor de TSH normal. La dosis de sustitución habitual es de 1.6 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)/día. En las mujeres en tratamiento con levotiroxina que quedan embarazadas se debe revisar el nivel de TSH cada trimestre, pues es frecuente que durante la gestación sean necesarios aumentos del 30-50% en la dosis. El hecho de no reconocer y tratar el hipotiroidismo materno puede afectar negativamente al desarrollo del sistema nervioso del feto. El tratamiento del coma mixedematoso debe incluir levotiroxina (200 μg) y liotironina (25 μg) en una embolada intravenosa única seguidas de un tratamiento diario con levotiroxina (50-100 $\mu\text{g}/\text{día}$) y liotironina (10 $\mu\text{g}/\text{cada 8 h}$) junto con hidrocortisona (50 mg/6 h) para la falta de reserva suprarrenal, soporte ventilatorio, sábanas reflectantes y tratamiento de los factores desencadenantes.

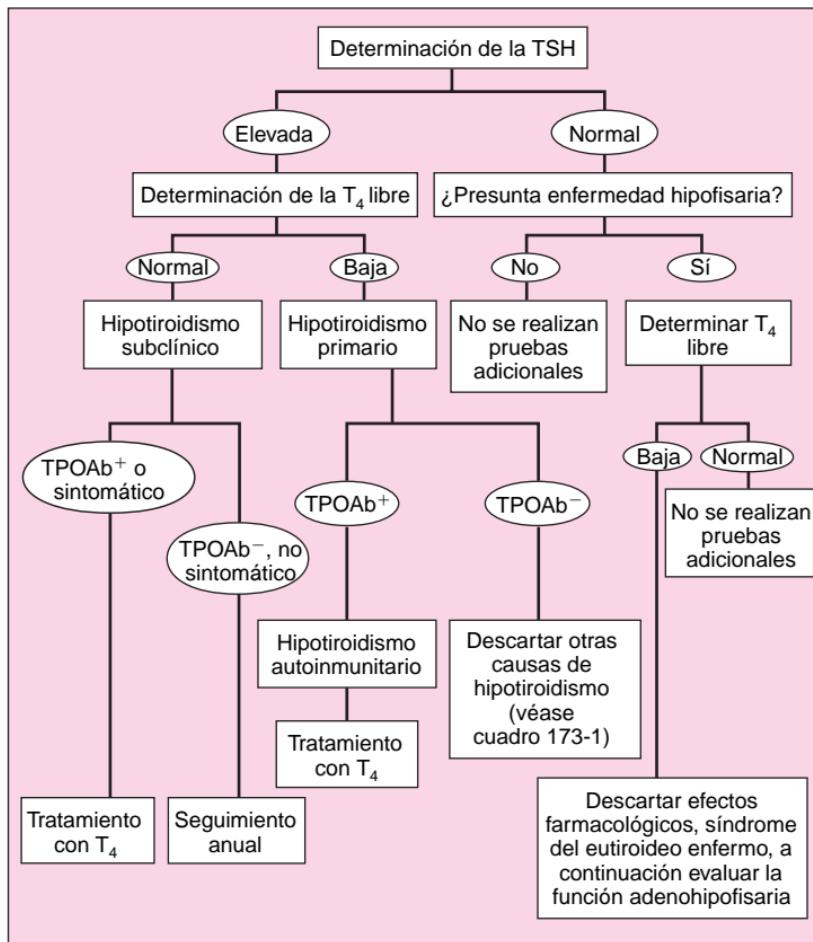


FIGURA 173-1 Evaluación del hipotiroidismo. TPOAb⁺, presencia de anticuerpos frente a la peroxidasa tiroidea; TPOAb⁻, ausencia de anticuerpos frente a la peroxidasa tiroidea.

TIROTOXICOSIS

ETIOLOGÍA Las causas de exceso de hormona tiroidea son: hipertiroidismo primario (enfermedad de Graves, bocio multinodular tóxico, adenoma tóxico, exceso de yodo); destrucción del tiroides (tiroiditis subaguda, tiroiditis silente, amiodarona, radiación); fuentes extratiroides de hormon a tiroidea (tirotoxicosis facticia, estruma ovárica, carcinoma folicular funcionante); e hipertiroidismo secundario (adenoma hipofisario secretor de TSH, síndrome de resistencia a la hormona tiroidea, tumores secretores de hCG, tirotoxicosis del embarazo).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Los síntomas son nerviosismo, irritabilidad, intolerancia al calor, sudor excesivo, palpitaciones, cansancio y debilidad, pérdida de peso con aumento del apetito, deposiciones f cuentes y oligomenorrea. Los pacientes se encuentran ansiosos, intranquilos e inquietos. La piel está caliente y húmeda y las uñas pueden separarse del lecho ungueal (uñas de Plummer). Puede haber retracción palpebral y movimientos palpebrales lentos. Los signos cardiovasculares se manifiestan por taquicardia, hipertensión sistólica, soplo sistólico y fibrilación auricular. También se pueden observar un tem-

blor fino, hiperreflexia y debilidad muscular proximal. La tirotoxicosis de larga evolución puede causar osteopenia.

En la enfermedad de Graves el tiroides suele mostrar un aumento de tamaño difuso, hasta dos o tres veces su tamaño normal. También se pueden observar una oftalmopatía infiltrativa (grados variables de proptosis, tumefacción orbitaria y oftalmoplejía) y una dermopatía (mixedema pretibial). En la tiroiditis subaguda el tiroides presenta un dolor intenso a la palpación con aumento de tamaño; el dolor se irradia a la mandíbula o el oído, y a veces se acompaña de fiebre y va precedido de una infección respiratoria. Puede haber nódulos solitarios o múltiples en el adenoma tóxico o en el bocio multinodular tóxico.

La *crisis tirotóxica*, o tormenta tiroidea, es rara, se presenta como una exacerbación del hipertiroidismo que amenaza la vida, y puede ir acompañada de fiebre, delirio, convulsiones, arritmias, coma, vómitos, diarrea e ictericia.

DIAGNÓSTICO Los estudios necesarios para determinar la existencia y las causas de tirotoxicosis se resumen en la figura 173-2. La TSH sérica es un marcador sensible de la tirotoxicosis causada por enfermedad de Graves, nódulos tiroideos autónomos, tiroiditis y tratamiento exógeno con levoftiroxina. Las alteraciones analíticas asociadas comprenden aumento de la bilirrubina, de enzimas hepáticas y de ferritina. La captación de radioisótopo puede ser necesaria para diferenciar diversas causas: una captación aumentada en la enfermedad de Graves y en los trastornos nodulares, y una baja captación en la destrucción tiroidea, el exceso de yodo y con fuentes extratiroideas de hormona tiroidea. La velocidad de sedimentación está elevada en la tiroiditis subaguda.



TRATAMIENTO

La enfermedad de Graves se puede tratar con antitiroideos o con yodo radiactivo; rara vez está indicada una tiroidectomía subtotal. Los principales antitiroideos son el carbimazol o el metimazol (10-20 mg 2 ó 3 veces al día al principio, ajustando hasta 2.5 a 10 mg/día) y el propiltiouracilo (100-200 mg cada 6-8 horas al principio, ajustando a 50 a 100 mg/día). Se deben revisar las pruebas de función tiroidea cada 3-4 semanas después del inicio del tratamiento, realizando los ajustes necesarios para mantener un nivel normal de T₄ libre. Los efectos secundarios frecuentes son erupción cutánea, urticaria, fiebre y artralgias (1-5 % de los pacientes). Efectos raros pero importantes son la hepatitis, un síndrome análogo al lupus eritematoso sistémico y la agranulocitosis (<1 %). Todos los pacientes deben recibir por escrito instrucciones sobre los síntomas de una posible agranulocitosis (dolor de garganta, fiebre, úlceras en la boca) y la necesidad de suspender el tratamiento hasta haber realizado un hemograma completo que confirme que no existe agranulocitosis. El propranolol (20-40 mg cada 6 h) o los betabloqueantes de acción más prolongada como el atenolol (50 mg al día) pueden paliar los síntomas adrenérgicos. En todos los pacientes con fibrilación auricular se debe considerar el tratamiento anticoagulante con warfarina. El yodo radiactivo puede ser el tratamiento inicial o para pacientes que no entran en remisión tras un tratamiento de prueba de 1 ó 2 años con antitiroideos. En ancianos y en pacientes con problemas cardíacos se debe considerar un tratamiento previo con antitiroideos, suspendiendo éstos 3 a 5 días antes de la administración de yodo radiactivo. El yodo radiactivo está contraindicado en el embarazo; en ese caso se deben controlar los síntomas con la dosis mínima eficaz de propiltiouracilo. La sequedad corneal puede aliviar con lágrimas artificiales y ocluyendo los ojos con cinta adhesiva durante el sueño. El exoftalmos progresivo con quemosis, la oftalmoplejía o la pérdida de visión se tratan con dosis elevadas de prednisona (40-80 mg al día) y derivación al oftalmólogo; puede ser necesaria la descompresión quirúrgica.

En la tirotoxicosis grave (tormenta tiroidea) se administran grandes dosis de propiltiouracilo (dosis de saturación de 600 mg), por vía oral, por sonda

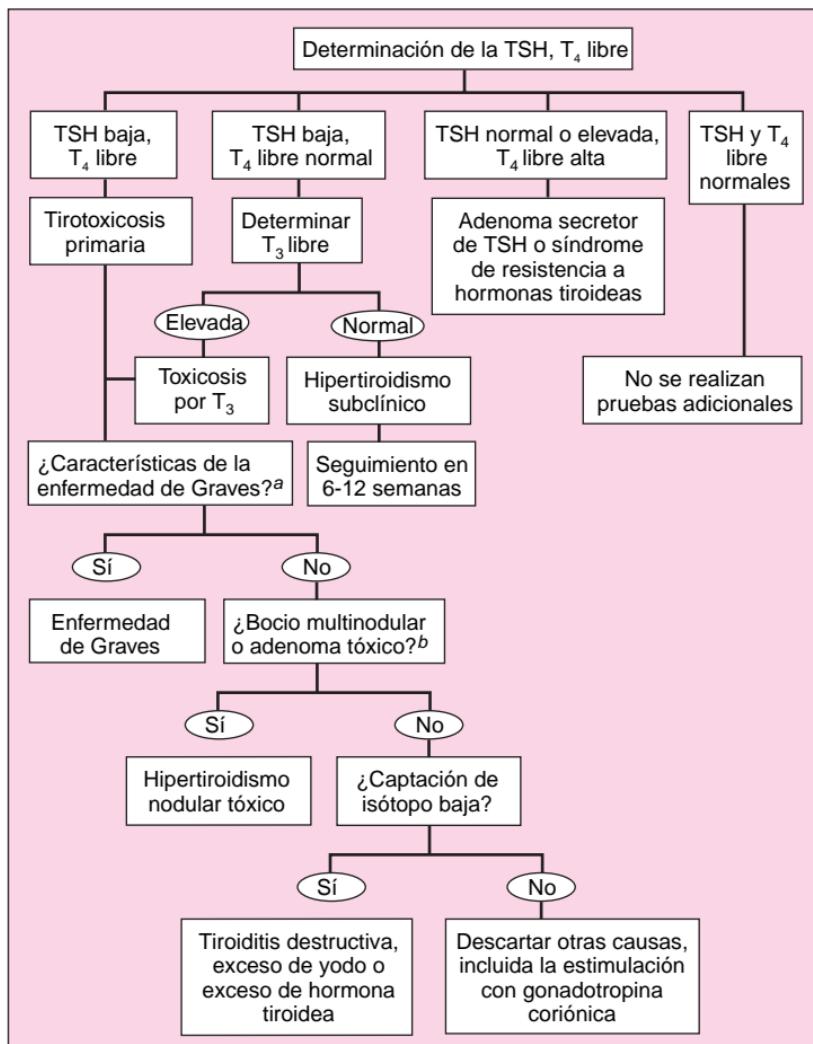


FIGURA 173-2 Evaluación de la tirotoxicosis. ^aBocio difuso, anticuerpos frente a la TPO positivos, oftalmopatía, dermopatía; ^bpuede confirmarse mediante gammagrafía.

nasogástrica o por vía rectal, seguido una hora más tarde de cinco gotas de solución saturada de KI cada 6 horas. Se debe mantener un tratamiento con una dosis de propiltiouracilo de 200-300 mg cada 6 horas, con propranolol (40-60 mg PO cada 4 h o 2 mg IV cada 4 h) y dexametasona (2 mg cada 6 h). Es necesario identificar y tratar cualquier factor desencadenante.

El yodo radiactivo es el tratamiento de elección del bocio nodular tóxico. La tiroiditis subaguda se debe tratar con antiinflamatorios no esteroideos y betabloqueantes para controlar los síntomas, vigilando los niveles de TSH y de T₄ libre cada 4 semanas. Puede ser necesario un tratamiento de sustitución transitorio con levotiroxina (50 a 100 µg/día) si se prolonga la fase hipotiroididea. La tiroiditis silente (o tiroiditis puerperal si se produce en los 3 a 6 meses siguientes al parto) debe tratarse con betabloqueantes en la fase tirotóxica y con levotiroxina en la fase hipotiroididea, suspendiéndola al cabo de 6 a 9 meses para comprobar la recuperación.

SÍNDROME DEL EUTIROIDEO ENFERMO

Cualquier enfermedad aguda grave puede causar alteraciones de los niveles de hormonas tiroideas circulantes o de la TSH, incluso si no existe una enfermedad tiroidea de base. Por lo tanto se deben evitar las pruebas de función tiroidea en pacientes con enfermedad aguda a menos que exista una viva sospecha de enfermedad del tiroides. El hallazgo más constante del eutiroideo enfermo es una T_3 sérica total y libre baja, con niveles normales de T_4 y TSH. Los enfermos más graves pueden presentar además un descenso de los niveles de T_4 total, con valores normales de T_4 libre. A menos que existan datos de hipotiroidismo en la anamnesis o en la clínica, no se debe administrar hormona tiroidea, y se han de repetir las pruebas de función tiroidea después de la recuperación.

AMIODARONA

El tratamiento con amiodarona se acompaña de: 1) alteraciones agudas y transitorias de la función tiroidea, 2) hipotiroidismo, o 3) tirotoxicosis. Existen dos formas importantes de tirotoxicosis inducida por amiodarona. El tipo 1 se asocia a un trastorno tiroideo de base (enfermedad de Graves precinética o bocio nodular). La síntesis de hormona tiroidea se torna excesiva como consecuencia de la exposición a mayor cantidad de yodo. El tipo 2 se da en pacientes sin alteraciones intrínsecas del tiroides y es consecuencia de una tiroiditis destructiva. La diferenciación de ambos tipos puede resultar difícil, porque gran carga de yodo interfiere las gammagrafías tiroideas. Se deben suspender los fármacos, si es posible, y administrar dosis altas de antitiroideos o perclorato potásico (200 mg cada 6 h) en el tipo 1, y glucocorticoides en el tipo 2. En el tipo 2 pueden ser también de utilidad los contrastes por vía oral.

BOCIO NO TÓXICO

El término *bocio* alude a un aumento de tamaño del tiroides (>20 a 25 g) y es más frecuente en las mujeres que en los hombres. Pueden provocarlo defectos de la biosíntesis, déficit de yodo, afeción autoinmunitaria o procesos nodulares. Si la función tiroidea está conservada, la mayor parte de los bocios son asintomáticos. Un bocio retroesternal puede obstruir el estrecho torácicosuperior y se debe estudiar con CT o MRI en aquellos pacientes con síntomas o signos de obstrucción (dificultades deglutorias, compresión traqueal, congestión). En todos los pacientes con bocio se deben realizar pruebas de función tiroidea para excluir hiper o hipotiroidismo. En general no está indicada la ecografía para valorar un bocio difuso a menos que exista un nódulo palpable en la exploración física.

El aporte de yodo o el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea producen un grado variable de regresión del bocio en la carencia de yodo. En otras causas de bocio difuso no tóxico se puede emplear levotiroxina para intentar disminuir el tamaño del bocio. En general se aprecia una reducción importante del bocio en 3 a 6 meses de tratamiento; pasado este tiempo es poco probable que se produzca. El tratamiento supresor no suele ser eficaz en el bocio multinodular no tóxico. El yodo radiactivo reduce el tamaño del bocio en aproximadamente un 50 % en la mayor parte de los pacientes. La cirugía no suele estar indicada en el bocio difuso pero puede ser necesaria para aliviar la compresión en los pacientes con bocio multinodular no tóxico.

BOCIO MULTINODULAR TÓXICO Y ADENOMA TÓXICO

Bocio multinodular tóxico

Además de las manifestaciones del bocio, la presentación clínica del bocio multinodular tóxico comprende hipertiroidismo subclínico o tirotoxicosis leve. Suele tratarse de un paciente mayor y se puede presentar con fibrilación auricular o palpitaciones, taquicardia, nerviosismo, temblor o pérdida de peso. Una exposición reciente al yodo, por contrastes u otras fuentes, puede desencadenar o exa-

cerbar una tirotoxicosis. El nivel de TSH es bajo. La T_4 puede ser normal o estar mínimamente elevada; es frecuente que el grado de aumento de la T_3 sea mayor que el de la T_4 . La gammagrafía tiroidea revela una captación heterogénea con múltiples zonas de aumento y disminución de la captación; la captación de yodo radiactivo de 24 horas puede no estar aumentada. La función tiroidea y las manifestaciones clínicas de tirotoxicosis pueden mejorar con antitiroideos, a menudo combinados con betabloqueantes, pero a veces estimulan el crecimiento del bocio. Antes de someter a los pacientes, que son mayores en un gran porcentaje, a una intervención quirúrgica, se deben considerar realizar una prueba terapéutica con yodo radiactivo.

Adenoma tóxico

Se denomina así un nódulo tiroideo solitario que funciona de forma autónoma. El diagnóstico definitivo se obtiene con una gammagrafía tiroidea, que demuestra una captación focal del nódulo hiperfuncionante con disminución de la captación en el resto de la glándula, puesto que la actividad del tiroides normal está suprimida. El tratamiento de elección suele ser la ablación con yodo radiactivo (p. ej., 10-29.9 mCi de ^{131}I).

NEOPLASIAS TIROIDEAS

ETIOLOGÍA Las neoplasias tiroideas pueden ser benignas (adenomas) o malignas (carcinomas). Las neoplasias benignas comprenden adenomas macrofoliculares (coloides) y normofoliculares. Las variantes microfolicular, trabecular y de células de Hurthle causan más preocupación. Los carcinomas del epitelio folicular pueden ser papilares, foliculares o anaplásicos. El carcinoma papilar de tiroides es el cáncer de tiroides más frecuente; tiende a ser multifocal y a provocar invasión local. El carcinoma folicular es difícil diagnosticar mediante punción-aspiración con aguja fina, pues la diferenciación entre las neoplasias foliculares benignas y malignas se basa en gran medida en los datos de invasión de los vasos, nervios o estructuras vecinas. Tiende a propagarse por vía hematogena, con metástasis óseas, pulmonares y del SNC. El carcinoma anaplásico es raro, muy maligno y rápidamente mortal. Es frecuente que el linfoma de tiroides surja sobre una base de tiroiditis de Hashimoto y en un contexto de masa tiroidea que crece rápidamente. El carcinoma medular de tiroides procede de las células parafoliculares (células C) y puede ser esporádico o hereditario; a veces va asociado a neoplasia endocrina múltiple de tipo 2.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Es importante diferenciar un nódulo solitario de un nódulo prominente en el seno de un bocio multinodular, puesto que la incidencia de tumor maligno es mayor en los nódulos solitarios. Los datos que sugieren carcinoma son un crecimiento reciente o rápido de un nódulo o masa, antecedentes de irradiación del cuello, afectación de ganglios linfáticos o fijación a los tejidos de alrededor. El aumento de tamaño de la glándula puede comprimir o desplazar la tráquea o el esófago y provocar síntomas obstrutivos.

DIAGNÓSTICO En la figura 173-3 se esboza el enfoque del estudio de un nódulo solitario.



TRATAMIENTO

Los nódulos benignos se vigilan con exploraciones repetidas. En bocios multinodulares con efecto de compresión puede ser necesaria la extirpación quirúrgica o la ablación con yodo radiactivo.

En el carcinoma papilar o folicular es necesaria la tiroidectomía subtotal con vaciamiento ganglionar, que debe realizar un cirujano con mucha experiencia.

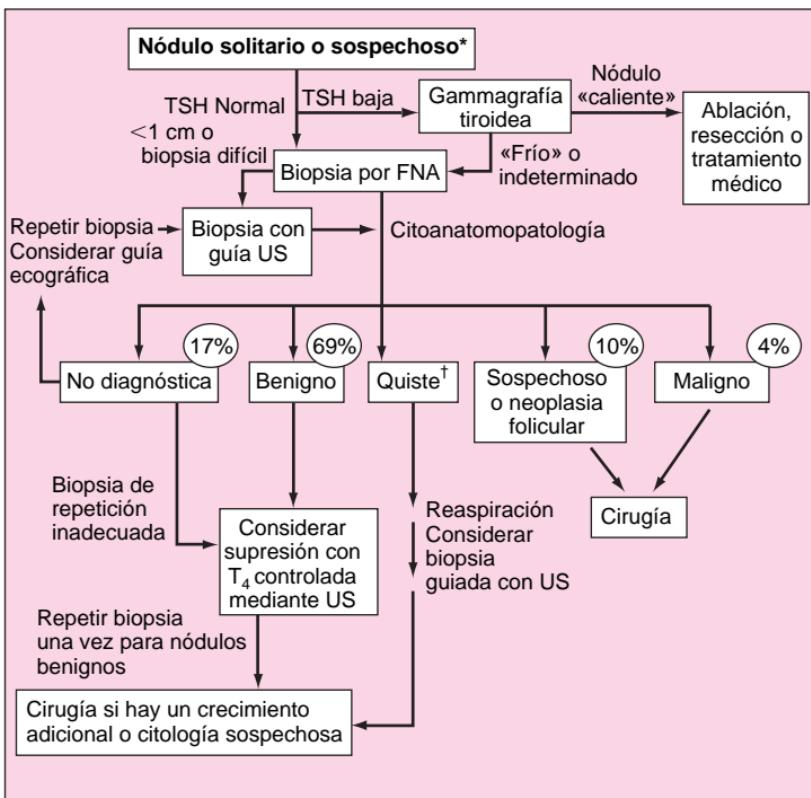


FIGURA 173-3 Estudio del paciente con un nódulo tiroideo. *Existen muchas excepciones a las opciones ofrecidas. †Un tercio de los nódulos aproximadamente son quísticos o quísticos-sólidos mixtos. FNA, aspiración con aguja fina; US, ecografía.

riencia en la intervención. Si los factores de riesgo y los datos anatomicopatológicos indican la necesidad de tratamiento con yodo radiactivo, se ha de tratar al paciente con liotironina durante varias semanas tras la intervención ($25 \mu\text{g}$ 2 ó 3 veces al día) seguida de suspensión durante 2 semanas más, como preparación para la ablación con radiación del tejido residual. Cuando el nivel de TSH es superior a 50 UI/L se administra una dosis diagnóstica de ^{131}I , seguida de una dosis terapéutica. En pacientes con riesgo elevado de recidiva se debe intentar la supresión de la TSH con levotiroxina a un nivel bajo pero detectable y en los casos de bajo riesgo, a un nivel de 0.1 a 0.5 UI/L . Se han de realizar gammagrafías y niveles de tiroglobulina de seguimiento con intervalos regulares, bien después de suspender la hormona tiroidea, o bien tras la administración de TSH humana recombinante.

El tratamiento del carcinoma medular de tiroides es quirúrgico, porque estos tumores no captan el yodo radiactivo. Se considerará la realización de la prueba de detección de la mutación *RET*. La elevación de la calcitonina sérica es un marcador de la existencia de tumor residual o de recidiva.

Para más detalles, véase Jameson JL, y Weetman AP: Trastornos de la glándula tiroideas, cap. 320, en Harrison PMI 16.^a

ENFERMEDADES DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

La corteza suprarrenal produce tres clases importantes de esteroides: 1) glucocorticoides, 2) mineralocorticoides, y 3) andrógenos suprarrenales. Se pueden producir síndromes clínicos por déficit o exceso de estas hormonas. La médula suprarrenal secreta catecolaminas, en cantidades excesivas en el feocromocitoma (cap. 122).

HIPERFUNCIÓN DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

Síndrome de Cushing

Etiología Se debe a la producción excesiva de cortisol (y de otras hormonas esteroideas) por la corteza suprarrenal. La producción excesiva de cortisol por la glándula suprarrenal suele deberse a hiperplasia suprarrenal bilateral secundaria a hipersecreción de ACTH por la hipófisis (enfermedad de Cushing) o a producción de ACTH por tumores ectópicos como el carcinoma miocrocítico pulmonar, el carcinoma medular de tiroides o tumores del timo, páncreas u ovarios. Aproximadamente un 25 % de los casos se debe a adenoma o carcinoma suprarrenal. La administración terapéutica de glucocorticoides es la causa del síndrome de Cushing iatrogénico.

Manifestaciones clínicas Algunas manifestaciones comunes (obesidad central, hipertensión, osteoporosis, labilidad emocional, acné, amenorrea y diabetes mellitus) no son específicas. Son hallazgos más específicos: aparición fácil de hematomas, estrías cutáneas violáceas, miopatía, depósito de grasa en la cara y en la región interescapular (cara de luna llena y joroba de búfalo) y virilización. Son llamativas la hipopotasemia y la alcalosis metabólica, especialmente con la producción ectópica de ACTH.

Diagnóstico El diagnóstico de síndrome de Cushing endógeno exige demostrar que la producción de cortisol está aumentada y que la dexametasona no puede suprimir la secreción de cortisol como sucede normalmente (fig. 174-1). Son pruebas de detección inicial la prueba con dexametasona nocturna (cortisol a las 8 de la mañana inferior a 5 µg/dL en condiciones normales) y la determinación de cortisol libre en orina de 24 horas. El diagnóstico definitivo se establece demostrando que el cortisol en orina no descende a <10 µg/d o en plasma a <5 µg/dL después de administrar 0.5 mg de dexametasona cada 6 horas durante 48 horas. Una vez establecido el diagnóstico, se requieren otras pruebas bioquímicas para conocer la causa. Los niveles bajos de ACTH en plasma sugieren un adenoma o un carcinoma suprarrenal: los niveles altos, o inapropiadamente normales, de ACTH en plasma apuntan a un origen hipofisario o ectópico. En el 95 % de los microadenomas hipofisarios secretores de ACTH las dosis altas de dexametasona (2 mg cada 6 h durante 48 horas) producen supresión suprarrenal, y se deben obtener imágenes de MRI de la hipófisis. Sin embargo dado que hasta el 10 % de las fuentes ectópicas de ACTH también pueden experimentar supresión después de una prueba con dosis altas, puede ser necesaria la toma de muestras del seno petroso inferior para diferenciar las fuentes hipofisarias y periféricas de ACTH. Se precisan pruebas de diagnóstico por imagen del tórax y el abdomen para localizar las fuentes de producción de ACTH ectópica. Los pacientes con alcoholismo crónico y depresión pueden tener falsospositivos en las pruebas de síndrome de Cushing. De forma similar, puede haber resultados analíticos anormales en pacientes con enfermedad aguda, puesto que un estrés importante trastorna la regulación normal de la secreción de ACTH.

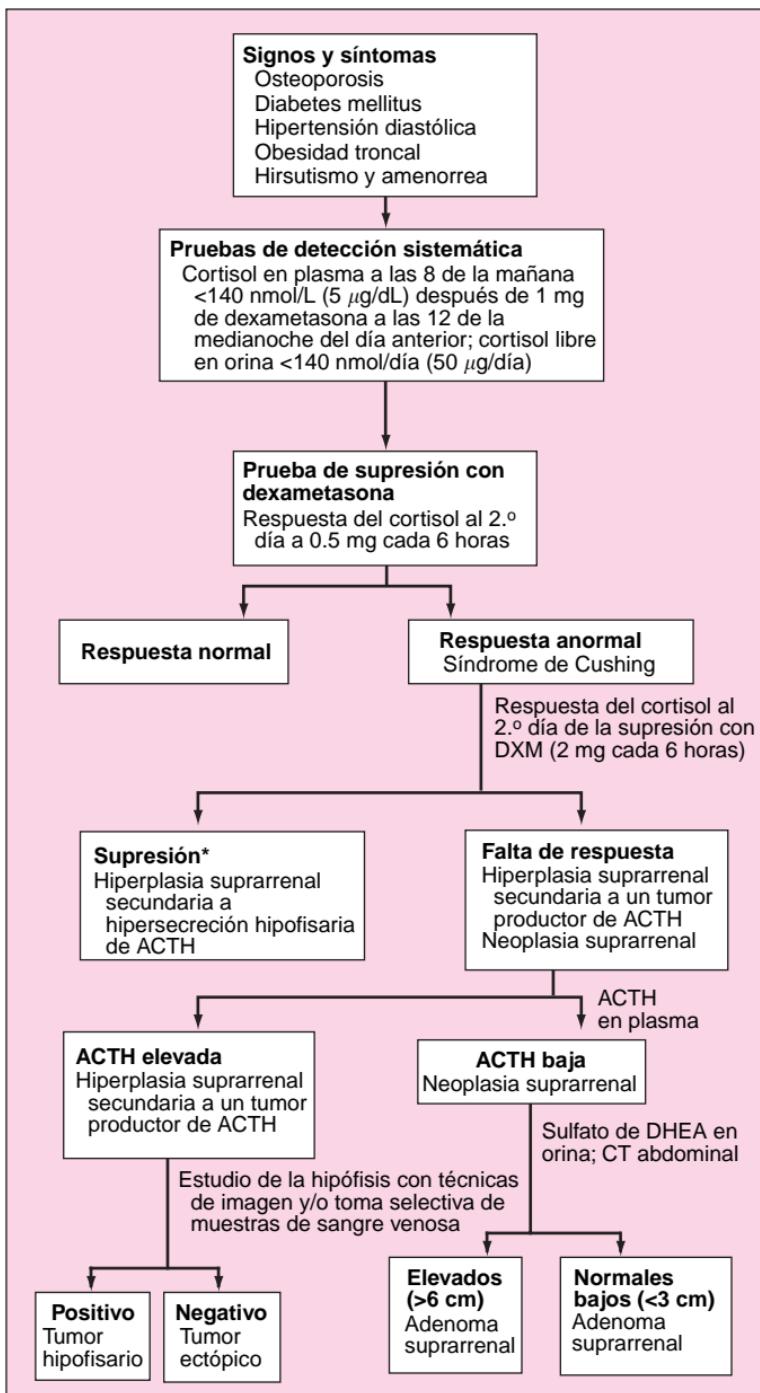


FIGURA 174-1 Algoritmo para evaluar a los pacientes con posible síndrome de Cushing. *Este grupo probablemente incluye a algunos pacientes con disfunción hipotalámica-hipofisaria y a algunos microadenomas hipofisarios. En ciertos casos se descubre un microadenoma hipofisario con un rastreo de MRI de la silla turca. DHEA: dehidroepiandrosterona.

Rx TRATAMIENTO

El tratamiento de un adenoma y de un carcinoma suprarrenales requiere la extirpación quirúrgica; es preciso administrar glucocorticoides en dosis de estrés antes y después de la intervención. El carcinoma suprarrenal irresecable y el metástasico se tratan con mitotano en dosis gradualmente crecientes hasta alcanzar 6 g/día, administrados en tres o cuatro dosis. La cingüeta transesfenoidal puede ser curativa en los microadenomas hipofisarios productores de ACTH (véase cap. 171). En ocasiones, la citorreducción de un carcinoma de pulmón o la resección de un tumor carcinoide pueden lograr la remisión de un síndrome de Cushing ectópico. Si no se logra resecar la fuente de liberación de ACTH, la suprarreñalectomía total bilateral o el tratamiento médico con ketoconazol (600 a 1200 mg/día), metirapona (2-3 g/día) o mitotano (2-3 mg/día) pueden aliviar las manifestaciones del exceso de cortisol. Los pacientes con adenoma hipofisario irresecable en los que se efectúa adrenalectomía bilateral muestran riesgo de síndrome de Nelson (aumento de tamaño del adenoma de hipófisis).

Hiperaldosteronismo

Etiología El hiperaldosteronismo se produce por la hipersecreción del mineralocorticoide suprarrenal aldosterona. El *hiperaldosteronismo primario* significa que la causa se encuentra en la glándula suprarrenal y puede deberse a un adenoma suprarrenal o a una hiperplasia suprarrenal bilateral, y el término *hiperaldosteronismo secundario* se utiliza para indicar que hay un estímulo externo a la glándula suprarrenal, como una estenosis de la arteria renal o el tratamiento diurético.

Manifestaciones clínicas La mayoría de los pacientes con hiperaldosteronismo primario padecen cefaleas e hipertensión diastólica. Es característica la ausencia de edema, salvo cuando existe insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad renal. La hipopotasemia se produce por pérdida de potasio en la orina y puede provocar debilidad muscular y fatiga, aunque los niveles de potasio pueden ser normales en el hiperaldosteronismo. También puede haber hipernatremia y alcalosis metabólica.

Diagnóstico Una hipertensión asociada a hipopotasemia persistente en un paciente no edematoso que no recibe diuréticos que eliminan potasio indica el diagnóstico. En pacientes que reciben este tipo de diuréticos, se deben suspender y se han de administrar suplementos de potasio durante 1 ó 2 semanas. Si la hipopotasemia persiste a pesar de los suplementos, se debe realizar una prueba de detección determinando la aldosterona sérica y la actividad de renina plasmática. Un cociente de aldosterona sérica (en ng/dL) dividido por la actividad renina plasmática (en ng/mL por hora) superior a 30 y un nivel absoluto de aldosterona superior a 15 ng/dL sugieren un hiperaldosteronismo primario. La falta de supresión de la aldosterona plasmática (>5 ng/dL tras una infusión de solución salina normal a 500 mL/h durante 4 horas) o de la aldosterona en orina tras la sobrecarga de solución salina o de sodio (<10 µg/día al tercer día de la administración de 200 mmol de sodio PO diarios + 0.2 mg de fludrocortisona 2 veces al día durante 3 días) confirman el hiperaldosteronismo primario. Despues se debe emprender la localización con una CT de alta resolución de las glándulas suprarrenales. Si la CT es negativa, puede ser necesaria la toma de muestras de ambas venas suprarrenales para diagnosticar un adenoma unilateral productor de aldosterona. El hiperaldosteronismo secundario se asocia a una actividad de renina plasmática elevada.



TRATAMIENTO

En los pacientes con adenoma suprarrenal la cirugía puede ser curativa, pero no es eficaz en la hiperplasia suprarrenal, que se trata con restricción de sodio y espironolactona (25-100 mg/tres veces al día) o amilorida. El hiperaldosteronismo secundario se trata con restricción de sal y la corrección de la causa subyacente.

Síndromes por exceso de andrógenos suprarrenales

Véase el estudio del hirsutismo y la virilización en el capítulo 178.

HIPOFUNCIÓN DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

La *insuficiencia suprarrenal primaria* se debe a un problema de las glándulas suprarrenales, mientras que la *insuficiencia suprarrenal secundaria* se debe a alteraciones en la producción o liberación de ACTH.

Enfermedad de Addison

Etiología Se produce cuando se destruye >90% del tejido suprarrenal por causa quirúrgica, enfermedad granulomatosa (tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, criptococosis) o un mecanismo autoinmunitario (de manera aislada o en el contexto de los síndromes autoinmunes poliglandulares tipos I o II). Son causas raras las metástasis tumorales bilaterales, la hemorragia bilateral, el CMV, el VIH, la amiloidosis y la sarcoidosis.

Manifestaciones clínicas Se manifiesta con fatiga, debilidad, anorexia, náuseas y vómitos, pérdida de peso, dolor abdominal, pigmentación mucosa y cutánea, ansia de sal, hipotensión y, ocasionalmente, hipoglucemía. Los parámetros analíticos habituales pueden ser normales o bien aparece un descenso de Na y un aumento del K sérico. La pérdida de líquido extracelular acentúa la hipotensión.

Diagnóstico La mejor prueba de detección sistemática consiste en medir la respuesta de cortisol a los 60 minutos de administrar 250 µg de ACTH (cosintropina) por vía intravenosa o IM. En condiciones normales, los niveles de cortisol deben ser superiores a 18 µg/mL a los 30-60 minutos de administrar ACTH. Si la respuesta es anormal, se pueden diferenciar la insuficiencia primaria y secundaria determinando los niveles de aldosterona en las mismas muestras de sangre. En la insuficiencia suprarrenal secundaria se producirá un incremento normal de la aldosterona (≥ 5 ng/dL) sobre la cifra inicial, hecho que no sucede en la insuficiencia suprarrenal primaria. Además, en la insuficiencia suprarrenal primaria está elevada la ACTH plasmática, mientras que en la secundaria las cifras de ACTH son bajas o inapropiadamente normales. Los pacientes con insuficiencia hipofisaria parcial de instauración reciente pueden tener una respuesta normal a la prueba rápida de estimulación con ACTH. En estos pacientes se pueden emplear para el diagnóstico pruebas alternativas (prueba de lametirapona, prueba de tolerancia a la insulina o prueba de 1 µg de ACTH).



TRATAMIENTO

La clave del tratamiento sustitutivo con glucocorticoides es la hidrocortisona, en dosis de 20-30 mg/día repartidos en dos tercios por la mañana y un tercio por la tarde. Algunos pacientes se benefician de fraccionar las dosis tres veces al día, y se pueden dar otros glucocorticoides en una dosis equivalente. En la insuficiencia suprarrenal primaria puede ser necesario un suplemento mineralocorticoide, con 0.05 a 0.1 mg de fludrocortisona por vía oral diaria y el mantenimiento de un adecuado aporte de Na. Es necesario ajustar las dosis para normalizar los niveles de Na y K y para mantener una presión arterial normal sin variaciones posturales. Para ajustar la dosis puede resultar útil medir los niveles de renina plasmá-

tica. Se debe enseñar a todos los pacientes con insuficiencia suprarrenal a auto-administrarse esteroides por vía parenteral, y se deben registrar en un sistema de alerta médica. En períodos de enfermedad intercurrente se debe duplicar la dosis de hidrocortisona. En las crisis de insuficiencia suprarrenal se debe administrar hidrocortisona a dosis alta (10 mg/hora en infusión IVcontinua, o embotada IV de 100 mg tres veces al día) junto con suero salino normal.

Hipoaldosteronismo

Se produce déficit de aldosterona aislado asociado a una producción normal de cortisol en el hiporeninismo, por un defecto hereditario de la biosíntesis, en el postoperatorio de la extirpación de adenomas secretores de aldosterona y durante la administración prolongada de heparina o heparinoides. El hipoaldosteronismo hiporeninémico se observa más frecuentemente en adultos con insuficiencia renal leve y diabetes mellitus, asociado a una hipertotasemia desproporcionada. La fludrocortisona oral (0.05-0.15 mg diarios) restablece el equilibrio electrolítico si la ingestión de sal es adecuada. En pacientes con hipertensión, insuficiencia renal leve o insuficiencia cardíaca congestiva, un enfoque alternativo es disminuir la toma de sal y administrar furosemida.

MASAS SUPRARRENALES INCIDENTALES

Las masas suprarrenales son hallazgos frecuentes en la CT o MRI abdominal. Más del 90 % de estas masas «fortuitas» no son funcionantes, y la probabilidad de que se trate de un carcinoma suprarrenal es baja (<0.01%). El primer paso del estudio de estos pacientes es determinar si el tumor es funcional; esto se hace midiendo las catecolaminas y sus metabolitos en orina de 24 horas, el potasio en suero y realizando la prueba nocturna de supresión con dexametasona. En las masas con un diámetro >4 cm y en todas las que son funcionales se debe considerar la cirugía. Cuando no se intervienen, se debe repetir la CT a los 3-6 meses. Si se sabe que un paciente es portador de un tumor maligno fuera de la suprarrenal, la probabilidad de que la masa incidental sea una metástasis es del 30 al 50 %.

USO CLÍNICO DE LOS GLUCOCORTICOIDEOS

Los glucocorticoides son agentes farmacológicos utilizados en el tratamiento de diversos trastornos como el asma, la artritis reumatoide y la psoriasis. Es necesario sospechar el desarrollo casi inevitable de complicaciones (aumento de peso, hipertensión, facies cushingoide, diabetes mellitus, osteoporosis, miopatía, aumento de la presión intraocular, necrosis ósea isquémica, infecciones, hipercolesterolemia) frente a los beneficios terapéuticos potenciales. Estos efectos secundarios se pueden reducir al mínimo con una selección cuidadosa de los preparados de corticosteroides (cuadro 174-1) el empleo de pautas a días alter-

Cuadro 174-1

Preparados de glucocorticoides

Nombre genérico	Potencia relativa		
	Glucocorticoide	Mineralocorticoide	Dosis equivalente
Acción corta			
Hidrocortisona	1.0	1.0	20.0
Cortisona	0.8	0.8	25.0
Acción intermedia			
Prednisona	4.0	0.25	5.0
Metilprednisolona	5.0	0	4.0
Triamcinolona	5.0	0	4.0
Acción prolongada			
Dexametasona	25.0	0	0.75
Betametasona	25.0	0	0.6

Cuadro 174-2**Lista de procesos que se deben recordar antes de administrar glucocorticoides en dosis farmacológicas**

- Padecer tuberculosis u otra infección crónica (Rx de tórax, prueba de la tuberculina)
- Signos de intolerancia a la glucosa o antecedentes de diabetes mellitus durante el embarazo
- Signos de osteoporosis anterior (estudio de la densidad ósea en receptores de órganos trasplantados o pacientes posmenopáusicas)
- Antecedentes de úlcera péptica, gastritis o esofagitis (prueba del guayaco en heces)
- Signos de hipertensión arterial o enfermedad cardiovascular
- Antecedentes de trastornos psicológicos

nos o intermitentes; la utilización de preparados de acción tópica, es decir, inhalados, intranasales o en la piel siempre que sea posible; y empleo prudente de tratamientos no esteroideos. Antes de iniciar el tratamiento con glucocorticoides se debe evaluar el riesgo de complicaciones (cuadro 174-2). En períodos de estrés pueden ser necesarias dosis más altas de glucocorticoides, pues con la administración exógena la glándula suprarrenal puede atrofiarse. Además, después de un empleo prolongado, es necesario reducir de forma gradual los glucocorticoides, con la doble finalidad de permitir la recuperación del eje hipofisario-suprarrenal y evitar un brote de la enfermedad de base.

Para más detalles, véase Williams GH, Dluhy RG: Enfermedades de la corteza suprarrenal, cap. 321, en Harrison PMI 16.^a

175**OBESIDAD**

La *obesidad* es un estado de exceso de masa de tejido adiposo. No se debe definir exclusivamente por el peso corporal, puesto que los individuos musculosos pueden tener sobrepeso según los criterios de estándar sin aumento de la adiposidad. El método más ampliamente utilizado para calibrar la obesidad es el *índice de masa corporal* (BMI), que es igual al peso/talla² en kg/m². Con un BMI similar, las mujeres tienen más grasa corporal que los varones. Un BMI entre 19 y 25 kg/m² se considera un peso apropiado en la mayoría de los individuos. El sobrepeso se define como un BMI entre 25 y 30 kg/m², y la obesidad se define como un BMI >30 kg/m². Además, la distribución regional de la grasa puede influir sobre los riesgos asociados a la obesidad. La obesidad central (un cociente elevado de la circunferencia de la cintura con respecto a la circunferencia de las caderas, >0.9 en las mujeres y >1.0 en los hombres) se asocia a niveles altos de triglicéridos, niveles bajos de colesterol HDL y resistencia a la insulina.

Etiología

La obesidad puede ser consecuencia de un aporte excesivo de energía, un gasto disminuido de energía, o una combinación de ambos. La acumulación excesiva

de grasa corporal es consecuencia de factores ambientales y genéticos; también los factores sociales y las condiciones económicas representan influencias importantes. La susceptibilidad a la obesidad es de naturaleza poligénica, y se piensa que el 30-50 % de la variabilidad en los depósitos totales de grasa están determinados genéticamente. Las causas monogénicas de obesidad son raras; en un pequeño porcentaje de los niños con obesidad mórbida se encuentran mutaciones heterocigotas del receptor 4 de melanocortina (MC4R). Entre las causas secundarias de obesidad se encuentran la lesión hipotalámica, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hipogonadismo y determinados fármacos (cuadro 175-1). Los tumores secretores de insulina pueden hacer que se coma en exceso.

Manifestaciones clínicas

La obesidad tiene consecuencias adversas importantes sobre la salud. El aumento de la mortalidad por la obesidad se debe fundamentalmente a la patología cardiovascular, hipertensión, patología de la vesícula biliar, diabetes mellitus y determinadas formas de cáncer. En la obesidad existe un aumento de la incidencia de cáncer endometrial y cáncer de mama en la posmenopausia, así como del cáncer de próstata y el cáncer colorrectal en ambos性. En obesos graves la apnea del sueño plantea graves riesgos para la salud. La obesidad acompaña también de un aumento del riesgo de artrosis.



TRATAMIENTO

La obesidad es una enfermedad crónica que requiere un tratamiento y modificaciones del estilo de vida mantenidos. El tratamiento es importante debido a los riesgos para la salud, pero resulta obstaculizado porque el abanico de opciones terapéuticas eficaces es limitado. En todas las formas de tratamiento no quirúrgico es frecuente la recuperación del peso después de la pérdida. La urgencia y la selección de las modalidades terapéuticas deben basarse en el BMI y en una valoración del riesgo.

Riesgo bajo o moderado Se deben iniciar medidas de modificación de conducta, incluidas sesiones de orientación en grupo, diarios detallados, y modificaciones en los patrones de alimentación. Es necesario vigilar estrechamente las conductas relacionadas con la alimentación (evitar los ambientes de tipo cafetería, realizar comidas pequeñas y frecuentes, desayunar). Un déficit de 7500 kcal causará una pérdida de peso aproximada de 1 kg. Por lo tanto, comer 100 kcal/diarias menos durante un año debería dar lugar a una pérdida de 5 kg, y un déficit de 1000 kcal/día debería perder aproximadamente 1 kg por semana. Se ha de aumentar la actividad física. El ejercicio aumenta el consumo energético y ayuda a mantener la pérdida de peso.

Alto riesgo Los fármacos anorexígenos como la fenfluramina y la fentermina pueden provocar una pérdida de peso mayor que la modificación de con-

Cuadro 175-1

Fármacos que aumentan el apetito o predisponen a la obesidad

Fenotiazinas (clorpromazina > tioridazina ≥ trifluoperazina > mesoridazina > promazina ≥ mepazina ≥ perfenazina ≥ proclorperazina > haloperidol ≥ loxapina)

Antidepresivos (amitriptilina > imipramina = doxepina = fenelzina ≥ amoxapina = desipramina = trazodona = trancilcipromina)

Antiepilépticos (valproato; carbamazepina)

Esteroides (glucocorticoides; acetato de megestrol)

Antihipertensivos (terazosina)

ducta exclusivamente; desgraciadamente, estos fármacos se han asociado al desarrollo de hipertensión pulmonar y valvulopatía, y la combinación ha dejado de estar aprobada por la FDA. La sibutramina es un inhibidor central de la recaptación de norepinefrina y serotonina con eficacia en estudios a corto plazo, aunque en algunos pacientes aumenta el pulso y la tensión arterial. El orlistat es un inhibidor de la lipasa intestinal que causa una discreta pérdida de peso a través de una malabsorción de grasas inducida farmacológicamente. Otra opción es la cirugía, en casos con un BMI >35 con comorbilidad asociada, o con BMI >40 cuando ha habido fracasos repetidos con otras opciones terapéuticas, si los pacientes mantienen un peso candidato a la cirugía durante >3 años, son capaces de tolerar cirugía, y no tienen adicciones o psicopatología importante. La recuperación del peso y otros problemas médicos son mínimos con los procedimientos de derivación gástrica con a sa en Y de Roux o de gastroplastia vertical en banda (fig. 64-8, en Harris on PMI 16.^a).

Para más detalles, véase Flier JS, Maratos-Flier E: Obesidad, cap. 64, en Harrison PMI 16.^a.

176

DIABETES MELLITUS

ETIOLOGÍA La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos que comparten el fenotipo común de la hiperglucemia. La DM se clasifica en la actualidad basándose en el proceso patogénico o que conduce a la hiperglucemia. En esta clasificación, los términos *DM tipo 1* y *tipo 2* han reemplazado a los de diabetes mellitus insulinodependiente y diabetes mellitus no insulinodependiente, respectivamente. La DM tipo 1 se caracteriza por un déficit de insulina y tendencia a desarrollar cetosis, mientras que la DM tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por grados variables de resistencia a la insulina, trastorno de la secreción insulínica y aumento de la producción de glucosa. Otros tipos específicos son la DM debida a defectos genéticos [diabetes de tipo adulto de comienzo en la juventud (MODY)], enfermedades del páncreas exocrino (pancreatitis crónica, fibrosis quística, hemocromatosis), endocrinopatías (acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo), fármacos (ácido nicotínico, glucocorticoides, tiazidas, inhibidores de proteasa) y embarazo (diabetes gravídica).

DIAGNÓSTICO Los criterios diagnósticos de DM comprenden:

- Glucosa plasmática en ayunas ≥ 7.0 mmol/L (≥ 126 mg/dL).
- Síntomas de diabetes más una glucemia al azar ≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL).
- Glucosa plasmática ≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL) a las 2 horas de una prueba de sobrecarga oral de glucosa con 75 g.

Estos criterios se deben confirmar repitiendo la prueba en un día diferente si no hay hiperglucemia inequívoca con descompensación metabólica aguda.

Se han definido dos categorías intermedias:

- La glucemia basal anómala (IFG) cuando la glucosa plasmática en ayunas tiene un valor entre 6.1 y 7.0 mmol/L (110 y 126 mg/dL).
- La alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT) para unos niveles de glucosa plasmática entre 7.8 y 11.1 mmol/L (140 a 200 mg/dL) dos horas después de una sobrecarga oral con 75 g de glucosa.

Los individuos con IFG y IGT no son diabéticos pero tienen un riesgo considerable de padecer DM de tipo 2 y enfermedad cardiovascular en el futuro. El nivel de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) resulta útil para controlar la respuesta al tratamiento pero no se recomienda como prueba de detección sistemática de DM.

En individuos de más de 45 años se recomienda una prueba de detección sistemática con una determinación de la glucosa plasmática en ayunas cada 3 años, así como en individuos más jóvenes con factores de riesgo adicionales (cuadro 176-1).

Los de *síndrome metabólico*, *síndrome de resistencia a la insulina* y *síndrome X* son términos que se utilizan para describir un grupo de alteraciones metabólicas que se observan con frecuencia y que consisten en resistencia a la insulina (con o sin diabetes), hipertensión, dislipemia, obesidad central o visceral, y disfunción endotelial, asociado a enfermedad cardiovascular acelerada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Son síntomas frecuentes de presentación de la DM: poliuria, polidipsia, pérdida de peso, cansancio, debilidad, visión borrosa, infecciones superficiales frecuentes y mala cicatrización de las heridas. Es necesario obtener una historia clínica completa con hincapié en el peso corporal, el ejercicio físico, el consumo de etanol, los antecedentes familiares de DM y los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. En un paciente con DM establecida, es necesario evaluar el tratamiento previo de la diabetes, los niveles de HbA_{1c}, los resultados de la automonitorización de la glucemia, la frecuencia y los episodios de hipoglucemia, y el conocimiento que tiene el paciente acerca de su enfermedad. En la exploración física hay que prestar una atención especial al estudio de la retina, la presión arterial ortostática, los pies (incluyendo la determinación de la sensibilidad vibratoria y fina), los pulsos periféricos y las zonas de inyección de insulina. Entre las complicaciones agudas de la diabetes

Cuadro 176-1

Factores de riesgo de la diabetes mellitus de tipo 2

- Antecedente familiar de diabetes (es decir, un progenitor o hermano con diabetes de tipo 2)
- Obesidad ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$)
- Inactividad física habitual
- Raza/etnia (p. ej., afroamericanos, norteamericanos de origen hispano, nativos norteamericanos, americanos asiáticos, isleños del Pacífico)
- IFG o IGT identificadas previamente
- Antecedente de DM gestacional o parto de un neonato de más de 4 kg
- Hipertensión (tensión arterial $\geq 140/90 \text{ mmHg}$)
- Niveles de colesterol HDL $\leq 0.90 \text{ mmol/L}$ (35 mg/dL), nivel de triglicéridos $\geq 2.82 \text{ mmol/L}$ (250 mg/dL) o ambos
- Síndrome del ovario poliquístico
- Antecedentes de enfermedad vascular

Abreviaturas: BMI, índice de masa corporal; HDL, lipoproteínas de alta densidad; IFG, alteración de la glucosa en ayunas; IGT, alteración de la tolerancia a la glucosa.

Fuente: Adaptado de la American Diabetes Association, 2004.

tes que se pueden ver en el momento de la presentación se encuentra la cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar no cetósico (cap. 24).

Las complicaciones crónicas de la diabetes se enumeran a continuación:

- Oftalmológicas: retinopatía diabética no proliferativa o proliferativa, edema macular.
- Renales: proteinuria, nefropatía terminal, acidosis tubular renal tipo IV.
- Neurológicas: polineuropatía simétrica distal, polirradiculopatía, mononeuropatía, neuropatía autónoma.
- Digestivas: gastroparesia, diarrea, estreñimiento.
- Genitourinarias: cistopatía, disfunción erétil, disfunción sexual femenina.
- Cardiovasculares: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, ictus.
- De las extremidades inferiores: deformidad del pie (dedo en martillo, dedo en garra, pie de Charcot), úlceras, amputación.



TRATAMIENTO

El tratamiento óptimo de la diabetes necesita algo más que tratar la glucosa plasmática. Una atención integral a la diabetes debería detectar y tratar también las complicaciones específicas de la diabetes y modificar los factores de riesgo de las enfermedades asociadas a la DM. El paciente con DM de tipo 1 ó 2 debe recibir educación sobre nutrición, ejercicio, atención a la diabetes durante las enfermedades y los medicamentos para disminuir la glucosa plasmática. En general, el objetivo de HbA_{1c} debe ser <7.0 %, aunque es necesario tener en cuenta factores individuales (la edad, la capacidad de poner en práctica un tratamiento complejo, y la presencia de otras enfermedades). El tratamiento intensivo disminuye las complicaciones a largo plazo, pero va acompañado de episodios de hipoglucemias más frecuentes y graves.

En general, los pacientes con DM tipo 1 requieren entre 0.5 y 10 U/kg de insulina repartidas en varias dosis. Se deben emplear preparados con combinaciones de insulina como momentos diferentes de comienzo de la acción y duración de la misma (cuadro 176-2). Pautas de uso frecuente son inyecciones de una insulina de acción intermedia combinada con una insulina de acción corta antes del desayuno y de la cena, una inyección de glargina a la hora de acostarse e insulina lispro o aspart antes de las comidas, así como la infusión subcutánea continua de insulina mediante una bomba de infusión.

Los pacientes con DM de tipo 2 se pueden tratar con dieta y ejercicio exclusivamente o combinados con antidiabéticos orales, insulina, o una combinación de antidiabéticos orales e insulina. En el cuadro 176-3 figuran las clases de antidiabéticos orales y las pautas de dosificación. Un algoritmo de tratamiento inicial razonable propone una sulfonilurea o metformina como tratamiento inicial por su eficacia (1-2 % de descenso en la HbA_{1c}), su perfil conocido de efectos secundarios y su bajo coste relativo (fig. 176-1). La metformina tiene la ventaja de que favorece una ligera pérdida de peso, disminuye los niveles de insulina, mejora levemente el perfil lipídico y no causa hipoglucemias cuando se emplea en monoterapia, pero está contraindicada en la insuficiencia renal, la insuficiencia cardíaca congestiva, en cualquier forma de acidosis, hepatopatía o hipoxia grave, y debe ser suspendida de forma transitoria en los pacientes que están gravemente enfermos o reciben contrastes radiográficos. Se pueden emplear combinaciones de dos antidiabéticos orales con efectos aditivos, añadiendo, de forma sucesiva, insulina al acostarse o un tercer fármaco por vía oral si no se logra un control adecuado. A medida que disminuye la producción endógena de insulina, pueden ser necesarias varias inyecciones de insulina de acción intermedia y de acción corta, igual que en la diabetes de tipo 1. En los individuos que necesitan más de 1 U/kg y día de insulina de acción intermedia se debe considerar un tratamiento combinado

Cuadro 176-2**Farmacocinética de los preparados de insulina**

Preparado	Cronología del efecto		
	Inicio del efecto, horas	Efecto máximo, horas	Duración efectiva, horas
Acción corta			
Lispro	<0.25	0.5-1.5	3-4
Insulina aspart	<0.2-0.3	0.67-0.83	1-3
Regular	0.5-1.0	2-3	3-6
Acción intermedia			
NPH	2-4	6-10	10-16
Lenta	3-4	6-12	12-18
Acción prolongada			
Ultralenta	6-10	10-16	18-20
Garglina	4	— ^a	24
Combinaciones			
75/25-75 % protamina lispro, 25 % lispro	0.5-1	Dual	10-14
70/30-70 % aspart protamina, 30 % aspart	<0.2-0.3	2.4	1-4
70/30-70 % NPH, 30 % regular	0.5-1	Dual	10-16

^a Garglina tiene una actividad máxima de grado mínimo.

Fuente: Adaptado de JS Skyler, *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*, American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998.

con un fármaco sensibilizante a la insulina como la metformina o una tiazolidindiona.

Se puede disminuir de forma considerable la morbimortalidad relacionada con las complicaciones de la DM con procedimientos de vigilancia sistemáticos y aplicados a tiempo (cuadro 176-4). Se puede hacer un análisis sistemático de orina como prueba de detección de una nefropatía diabética. Si existe proteinuria, se ha de medir la proteinuria cuantificada en orina de 24 horas. Si el análisis de orina es negativo para proteínas, se debe recoger una muestra o la orina de varias horas para medir la oligoalbuminuria (existe si hay 30-300 µg de proteína/mg de creatinina en dos de tres muestras de orina en un período de 3 a 6 meses). En los adultos se debe realizar un ECG de reposo, con un estudio cardiológico más detallado en pacientes de alto riesgo. Los objetivos terapéuticos para prevenir las complicaciones de la DM comprenden el tratamiento de la proteinuria con un inhibidor de la ACE, el control de la presión arterial (<130/80 mmHg si no hay proteinuria, <125/75 si existe proteinuria) y el control de la dislipidemia [LDL <2.6 mg mol/L (<100 mg/dL), HDL > 1.1 mmol/L (>40 mg/dL) en los hombres y >1.38 mmol/L (50 mg/dL) en las mujeres, triglicéridos <1.7 mmol/L (<150 mg/dL)].

Tratamiento del paciente hospitalizado Los objetivos del tratamiento de la diabetes en el transcurso del ingreso hospitalario son evitar la hipoglucemia, optimizar el control de la glucemia [5.6-9.8 mmol/L (100-175 mg/dL)] y realizar la transición al tratamiento ambulatorio de la diabetes. Los individuos con DM de tipo 1 sometidos a anestesia general o cirugía, o con enfermedades graves, deben recibir insulina continua, en forma de infusión IV continua o con la administración subcutánea de una dosis reducida de una insulina de acción lenta. La insulina de acción breve es insuficiente por sí misma para

Cuadro 176-3**Agentes hipoglucemiantes orales**

Agentes	Dosis diaria, mg	Dosis/día	Contraindicaciones
Sulfonilureas			Nefropatía/hepatopatía
Glimepirida	1-8	1	
Glipizida	2.5-40	1-2	
Glipizida (liberación extendida)	5-10	1	
Gliburida	1.25-20	1-2	
Gliburida (micronizada)	0.75-12	1-2	
Meglitinida			Hepatopatía
Repaglinida	0.5-16	1-4	
Netaglenida	180-360	1-3	
Biguanidas			
Metformina 500-2500		1-3	
Inhibidor de la α -glucosidasa			Enteropatía inflamatoria, hepatopatía o Cr > 177 mmol/L (2.0 mg/dL)
Acarbosa	25-300	1-3	
Miglitol	25-300	1-3	
Tiazolidindionas			Hepatopatía, insuficiencia cardíaca
Rosiglitazona	2-8	1-2	
Pioglitazona	15-45	1	

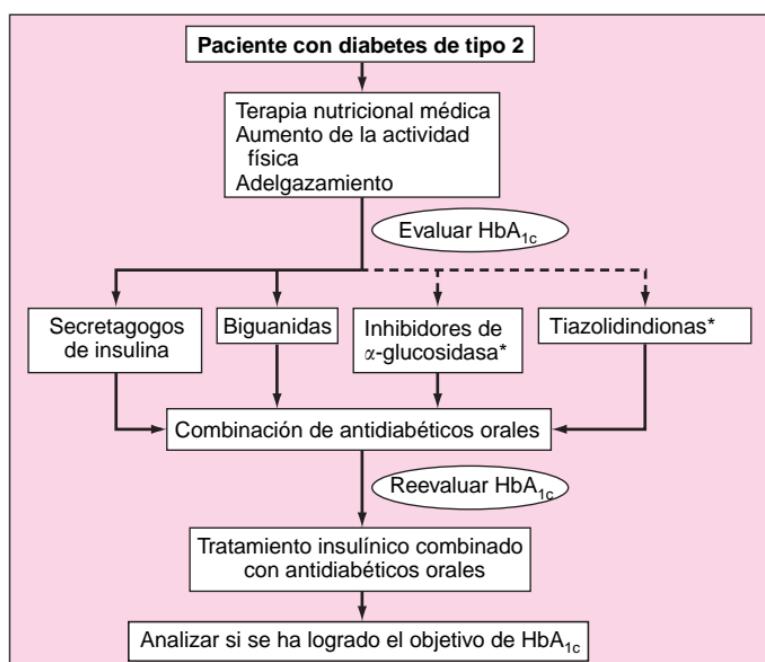


FIGURA 176-1 Tratamiento de la glucemia en la diabetes de tipo 2. Véase el análisis en el texto. *Véase el texto sobre el uso de monoterapia. La línea discontinua indica que se prefiere el tratamiento inicial con biguanidas o secretagogos de insulina, pero no con inhibidores de α -glucosidasa o tiazolidindionas.

Cuadro 176-4**Directrices de la atención médica continua de los diabéticos**

- Autocontrol de la glucemia (frecuencia individualizada)
- Determinación de HbA_{1c} (2 a 4 veces al año)
- Educación del paciente sobre tratamiento de la diabetes (anual)
- Terapia nutricional médica y educación (anual)
- Exploración ocular (anual)
- Exploración de los pies (1-2 veces al año por el médico; diaria por el paciente)
- Detección de nefropatía diabética (oligoalbuminuria anual)
- Medición de la presión arterial (trimestral)
- Perfil lipídico (anual)
- Vacunación antigripal/antineumocócica
- Plantear con cautela la administración de aspirina

evitar la aparición de cetoacidosis diabética. Puede ser necesario interrumpir los antidiabéticos orales en el momento de ingresar en el hospital a pacientes con DM de tipo 2. En pacientes sometidos a ayunas para un procedimiento se debe administrar una infusión de insulina regular (0.05-0.15 Ukg/hora) o una dosis reducida (en un 30-50 %) de insulina de acción prolongada o intermedia, con la insulina de acción corta mantenida o disminuida en un 30-50 %) con una infusión de dextrosa al 5 %. En los pacientes con DM tipo 2 que no están en ayunas se puede usar un régimen de insulina SC de acción intermedia o corta. Los diabéticos sometidos a estudios radiográficos con contraste deben ser bien hidratados antes y después de la exposición al contraste, y se debe vigilar la creatinina sérica después del procedimiento.

Para más detalles, véase Powers AC: Diabetes mellitus, cap. 323, en Harrison PMI 16.^a

177

TRASTORNOS DEL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO

Los testículos producen semen y testosterona. La producción inadecuada de semen puede darse como un defecto aislado o por deficiencia de andrógenos, que afecta secundariamente a la espermatozogénesis.

DÉFICIT ANDROGÉNICO

ETIOLOGÍA El déficit de andrógenos puede obedecer a una insuficiencia testicular (*hipogonadismo primario*) o a trastornos hipotalámico-hipofisarios (*hipogonadismo secundario*).

El hipogonadismo primario se diagnostica cuando los niveles en plasma de testosterona son bajos y los de gonadotropinas (LH y FSH) altos. El síndrome de Klinefelter es la causa más frecuente y se debe a la presencia de uno o más cromosomas X extra, habitualmente con un cariotipo 47,XXY. La insuficiencia testicular primaria adquirida suele ser consecuencia de una orquitis viral, pero puede deberse a traumatismo, lesión por radiación o enfermedad sistémica como

amiloidosis, linfoma de Hodgkin, anemia drepanocítica o enfermedades granulomatosas. La insuficiencia testicular puede producirse dentro de un síndrome de insuficiencia poliglandular autoinmunitario, en el cual coexisten múltiples déficit endocrinos primarios. La insuficiencia testicular puede ocurrir por malnutrición, SIDA, insuficiencia renal, hepatopatía, distrofia miotónica, paraplejía y por tóxicos como el alcohol, la marihuana, la heroína, la metadona y el plomo y fármacos antineoplásicos y quimioterápicos. El ketoconazol puede bloquear la síntesis de testosterona, y la espironolactona y la cimetidinase comportan como antiandrógenos al competir por la unión con el receptor androgénico.

El hipogonadismo secundario se diagnostica cuando las concentraciones de gonadotropinas y testosterona en plasma son bajas (*hipogonadismo hipogonadotropo*). El síndrome de Kallman se debe a una alteración en la síntesis o liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), y se caracteriza por niveles bajos de LH y FSH, y anosmia. Otros individuos se presentan con déficit congénito idiopático de GnRH sin anosmia. Las enfermedades graves, el síndrome de Cushing, la hiperplasia suprarrenal congénita, la hemocromatosis y la hiperprolactinemia (debida a adenomas hipofisarios o a fármacos como las fenotiazinas) son otras causas de hipogonadismo hipogonadotropo. La destrucción de la hipófisis por tumores, infección, traumatismo o metástasis pueden provocar hipogonadismo junto con trastornos de la producción de otras hormonas hipofisarias (véase cap. 171).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS La historia clínica se debe centrar en las fases del desarrollo como la pubertad y el estirón de crecimiento, así como en los episodios dependientes de los andrógenos como las erecciones matutinas, la frecuencia e intensidad de los pensamientos sexuales, y la frecuencia de masturbación o coito. La exploración física debe considerar los caracteres sexuales secundarios como el crecimiento de la barba y del pelo en axilas, tórax y pubis; la ginecomastia; el volumen testicular; la próstata, y la estatura y las proporciones corporales. Las proporciones eunucoides se definen como una envergadura de los brazos >2 cm superior a la estatura, e indican la existencia de un déficit de andrógenos antes de la fusión de las epífisis. El tamaño testicular normal oscila entre 3.5 y 5.5 cm de longitud, con un volumen correspondiente de 12 a 25 mL. La presencia de varicocele se puede detectar mediante palpación de las venas testiculares mientras el paciente permanece en bipedestación. Los pacientes con síndrome de Klinefelter muestran testículos pequeños (1-2 mL) y duros.

La concentración matutina total de testosterona <6.93 nmol/L (<200 ng/dL), asociada a síntomas, sugiere un déficit de testosterona. Un nivel mayor que 12.13 en nmol/L (>350 ng/dL) hace poco probable el diagnóstico de déficit de andrógenos. En los hombres con niveles de testosterona entre 6.93 y 12.13 nmol/L (200 y 350 ng/dL), es necesario repetir el nivel de testosterona total y hay que determinar el nivel de testosterona libre. En los hombres mayores y en los pacientes que presentan otras enfermedades clínicas asociadas a alteraciones en los niveles de globulinas de unión a las hormonas sexuales, la determinación directa del nivel de testosterona libre mediante diálisis de equilibrio puede ser útil para detectar una deficiencia de testosterona. Las concentraciones de LH y FSH pueden ser útiles para diferenciar el hipogonadismo primario del secundario. En los hombres con hipogonadismo primario de causa desconocida hay que establecer el cariotipo para excluir un síndrome de Klinefelter. En los hombres con hipogonadismo secundario se deben determinar los niveles de prolactina y efectuar una MRI de la región hipotalámico-hipofisaria.



TRATAMIENTO

El tratamiento con andrógenos de los hombres con hipogonadismo establece los caracteres sexuales secundarios masculinos normales (barba, vello corporal, genitales externos), el impulso sexual masculino y el desarrollo somático

masculino (hemoglobina, masa muscular). En los trastornos en los que el hipogonadismo tiene lugar antes de la pubertad se recomienda la administración de dosis progresivamente mayores de testosterona. Se pueden alcanzar niveles de testosterona en el rango normal mediante la aplicación diaria de parches transdérmicos (5-10 mg/día) o gel (50-100 mg/día) de testosterona, o bien mediante la administración de ésteres de testosterona de acción prolongada (100-200 mg de enantato de testosterona a intervalos de 1 a 3 semanas). Son contraindicaciones al tratamiento sustitutivo con andrógenos el cáncer de próstata, los síntomas graves de obstrucción del tracto urinario inferior, el hematocrito inicial >52 %, la apnea del sueño grave y la insuficiencia cardíaca congestiva clase IV.

INFERTILIDAD MASCULINA

ETIOLOGÍA La infertilidad masculina afecta a la tercera parte de las parejas con problemas de infertilidad (parejas que no pueden concebir un hijo tras 1 año de realización del coito sin protección). Las causas conocidas de infertilidad masculina son el hipogonadismo primario (30-40 %), los trastornos en el transporte de los espermatozoides (10-20 %) y el hipogonadismo secundario (2 %); la etiología es desconocida en hasta la mitad de los hombres en los que se sospecha que la infertilidad es de origen masculino (véase la fig. 178-3). La alteración de la espermatogénesis acompaña a la deficiencia de testosterona pero también puede aparecer sin la misma. Son factores asociados a la alteración de la espermatogénesis las microdelecciones y sustituciones en el cromosoma Y, la orquitis viral, la tuberculosis, las enfermedades de transmisión sexual, la radioterapia, la quimioterapia y los tóxicos ambientales. Las elevaciones prolongadas de la temperatura testicular, tal como ocurre en el varicocele, la criotorquidia o tras una enfermedad febril aguda, pueden alterar la espermatogénesis. La obstrucción del conducto eyaculador puede ser una causa de infertilidad masculina congénita (fibrosis quística, exposición intrauterina a dietilestilbeno, idiopática) o adquirida (vasectomía, ligadura accidental del conducto deferente, obstrucción del epidídimo). El abuso de andrógenos por parte de los deportistas masculinos puede dar lugar a atrofia testicular y a disminución del recuento de espermatozoides.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Puede haber signos de hipogonadismo. El tamaño y la consistencia de los testículos pueden ser anormales, o puede haber varicocele en la exploración. Cuando se lesionan los túbulos seminíferos antes de la pubertad, los testículos son pequeños (habitualmente <12 mL) y firmes, mientras que el daño después de la pubertad hace que sean blandos (la cápsula una vez que ha crecido, no se retrae a su tamaño anterior). La prueba diagnóstica esencial es un *análisis del semen*. Recuentos de espermatozoides inferiores a 13 millones/mL con una movilidad <32 % y una morfología normal en <9 % se asocian a infertilidad. Se deben medir los niveles de testosterona si el recuento bajo de espermatozoides se repite o si existen datos clínicos de hipogonadismo.



TRATAMIENTO

Los varones con hipogonadismo primario responden en ocasiones a un tratamiento con andrógenos si el daño de los túbulos seminíferos es mínimo, mientras que los que padecen hipogonadismo secundario requieren tratamiento con gonadotropinas para lograr la fecundidad. Aproximadamente la mitad de los varones en los que se corrige quirúrgicamente el varicocele logran la fecundidad. La fecundación *in vitro* es una opción en los varones con defectos ligeros o moderados de la calidad del semen; la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) ha sido un progreso importante para los varones con graves defectos en la calidad del semen.

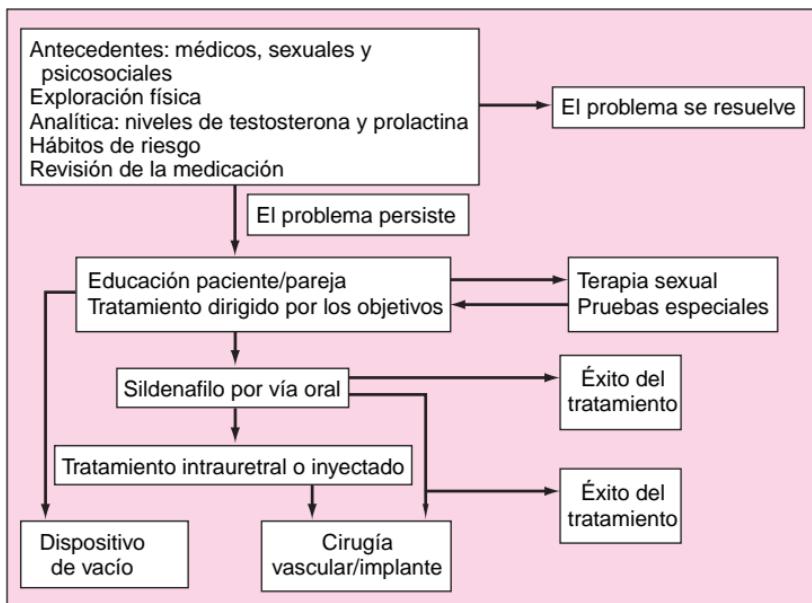


FIGURA 177-1 Algoritmo para la evaluación y el tratamiento de pacientes con ED.

DISFUNCIÓN ERÉCTIL

ETIOLOGÍA La disfunción eréctil (ED) es la incapacidad para lograr la erección, la eyaculación o ambas. Afecta al 10-25 % de los varones de mediana edad o mayores. La ED puede ser debida a tres mecanismos básicos: 1) fallo en el inicio (psicógena, endocrinológica o neurológica); 2) fallo en el relleno vascular (arteriogénica), y 3) fallo en el almacenamiento del volumen adecuado de sangre en el interior de la red lagunar (disfunción venooclusiva). Las causas relacionadas con la diabetes, la arteriosclerosis y los fármacos representan >80 % de casos de ED en los hombres de edad avanzada. Entre los agentes antihipertensivos, los más implicados con mayor frecuencia son los diuréticos tiazídicos y los bloqueantes beta. Los estrógenos, los agonistas GnRH, los antagonistas H₂ y la espironolactona suprimen la producción de gonadotropinas o bloquean la acción de los andrógenos. Los antidepressivos y los antipsicóticos (especialmente, los neurolépticos, los tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) se asocian a problemas con la erección, la eyaculación, el orgasmo y la libido. Las drogas (como el etanol, la cocaína y la marihuana) también pueden causar ED. Cualquier trastorno que altere la médula espinal sacra o las fibras nerviosas autónomas del pene puede dar lugar a ED.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Los hombres con disfunción eréctil pueden quejarse de pérdida de la libido, incapacidad para iniciar o mantener la erección, fracaso de la eyaculación, eyaculación precoz o incapacidad para lograr el orgasmo. Las preguntas iniciales a realizar se deben centraren el inicio de los síntomas, la presencia y duración de las erecciones parciales y la progresión de la ED. El antecedente de erecciones nocturnas o de madrugada es útil para distinguir la ED fisiológica de la psicógena. Hay que identificar los factores de riesgo relevantes como la diabetes mellitus, la coronariopatía, los trastornos lipídicos, la hipertensión, la arteriopatía periférica, el consumo de cigarrillos, el alcoholismo y los trastornos endocrinos o neurológicos. También hay que evaluar los antecedentes quirúrgicos del paciente, con hincapié en los procedimientos

tos que se hayan podido realizar sobre el intestino, la vejiga, la próstata o el sistema vascular.

Su evaluación comprende una exploración física general y genitália detallada. Se deben anotar las anomalías del pene (enfermedad de Peyronie) el tamaño testicular y si hay ginecomastia. Se han de palpar todos los pulsos y también deben auscultarse para descartar soplos. La exploración neurológica comprende la valoración del tono del esfínter anal, la sensibilidad perineal y el reflejo bulbocavernoso. Hay que determinar las concentraciones séricas de testosterona y prolactina. En ocasiones se realizan arteriografía del pene, electromiografía o estudio de ecografía con Doppler del pene.



TRATAMIENTO

La figura 177-1 resume el estudio y el tratamiento de la disfunción eréctil. Se debe intentar, si es posible, corregir la causa subyacente o los medicamentos responsables. El sildenafil oral y otros medicamentos relacionados facilitan las erecciones después de la estimulación sexual, comenzando a los 30-90 minutos. Están contraindicados en hombres que reciben cualquier tipo de tratamiento con nitratos y se debe evitar en los que sufren insuficiencia cardíaca congestiva. También puede ser eficaz la inyección de alprostadil dentro de los cuerpos cavernosos o la uretra o implantar dispositivos de vacío. Rara vez está indicada la implantación de prótesis de pene.

Para más detalles, véase Bhasin S, Jameson JL: Trastornos de los testículos y del sistema reproductor masculino, cap. 325; Hall JE: Esterilidad y control de la fecundidad, cap. 45; McVary KT: Disfunción sexual, cap. 43, en Harrison PMI 16.^a.

178

ENFERMEDADES DEL APARATO REPRODUCTOR FEMENINO

Las hormonas hipofisarias, hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante de los folículos (FSH) estimulan el desarrollo de los folículos ováricos y provocan la ovulación hacia el día 14 del ciclo menstrual de 28 días.

HEMORRAGIAS UTERINAS ANORMALES

ETIOLOGÍA El ciclo menstrual de las mujeres en edad fértil es, por término medio, de 28 ± 3 días y la duración media del flujo menstrual, de 4 ± 2 días. Se han empleado diversos términos (*comomenorragia, metrorragia y menometrorragia*) para describir la hemorragia uterina anormal, que puede estar relacionada con ciclos ovulatorios o anovulatorios. Antes de la menarquía puede producirse una hemorragia uterina anormal como consecuencia de traumatismos, infecciones o pubertad precoz. En mujeres premenopáusicas, la hemorragia uterina anormal puede obedecer también a embarazo extrauterino o amenaza de aborto. La hemorragia vaginal después de la menopausia a menudo se debe a enfermedades malignas.

La hemorragia menstrual con ciclos ovulatorios es espontánea, de comienzo regular, de duración y cantidad previsibles y a menudo provoca molestias (*dismenorrea*). Se pueden producir desviaciones del patrón habitual del flujo menstrual por diátesis hemorrágicas, alteraciones de la vía de salida del flujo (sinequias y cicatrices del útero), leiomiomas, adenomiosis o pólipos endometriales. La hemorragia entre las menstruaciones ovulatorias cíclicas puede deberse a lesiones cervicales o endometriales.

La hemorragia menstrual anovulatoria (hemorragia uterina disfuncional) es indolora, de aparición irregular y de cantidad y duración imprevisibles. Se producen alteraciones transitorias de los ciclos ovulatorios en torno a la pubertad, en la perimenopausia, y como consecuencia diversas tensiones y enfermedades intercurrentes. La hemorragia uterina disfuncional persistente en los años fériles suele ser debida a la estrogenización continua del útero, no interrumpida por la privación cíclica de progesterona; su causa más frecuente es el síndrome del ovario poliquístico.

DIAGNÓSTICO El estudio de una paciente con hemorragia uterina disfuncional empieza con una historia cuidadosa de los patrones demenstruación y de los antecedentes de tratamiento hormonal. Como no todas las hemorragias del aparato urogenital proceden del útero, es preciso excluir, con la exploración física, las hemorragias rectales, vesicales, vaginales y de cavales. Si la hemorragia es de origen uterino, se ha de descartar una complicación relacionada con el embarazo, como el aborto o el embarazo extrauterino.



TRATAMIENTO

En el primer episodio de hemorragia disfuncional se puede permanecer expectante, siempre que no se trate de una hemorragia abundante y no existan signos de diátesis hemorrágica. Si la hemorragia es más grave, se puede lograr el control con dosis relativamente elevadas de anticonceptivos orales estrogénicos durante 3 semanas. El sangrado grave se suele atajar con ingreso hospitalario, reposo en cama e inyecciones intramusculares de valerato de estradiol (10 mg) y caproato de hidroxiprogesterona (500 mg) o con estrógenos conjugados por vía IV o IM (25 mg). Se debe realizar una biopsia de útero en mujeres que se aproximan a la menopausia o en las extremadamente obesas, con el fin de buscar un posible carcinoma endometrial. Después del tratamiento inicial, se debe instaurar la reposición de hierro junto con anticonceptivos orales cíclicos o acetato de medroxiprogesterona 10 mg/día durante 10 días cada 2-3 meses. Para el diagnóstico y el tratamiento pueden ser necesarios estudios adicionales: biopsia endometrial, histeroscopia o dilatación y legrado.

AMENORREA

ETIOLOGÍA Incluso cuando la historia y la exploración física no lo sugieren, en toda amenorrea en una mujer en edad fértil debe excluirse la gestación mediante la prueba pertinente.

La *amenorrea primaria* se define como la ausencia de menarquia a los 15 años, con independencia de la presencia o ausencia de caracteres sexuales secundarios; la *amenorrea secundaria* es la ausencia de menstruación durante 6 meses en una mujer con menstruaciones periódicas previas. Sin embargo, las causas de amenorrea primaria y secundaria se superponen, y suele ser más útil clasificar los trastornos según la etiología: 1) defectos anatómicos, 2) insuficiencia ovárica, o 3) ciclos anovulatorios crónicos con o sin presencia de estrógenos (fig. 178-1).

Los defectos anatómicos en la vía de salida del flujo que impiden la hemorragia vaginal son ausencia de vagina o de útero, himen imperforado, tabiques vaginales transversales y estenosis cervical. La insuficiencia ovárica puede obedecer-

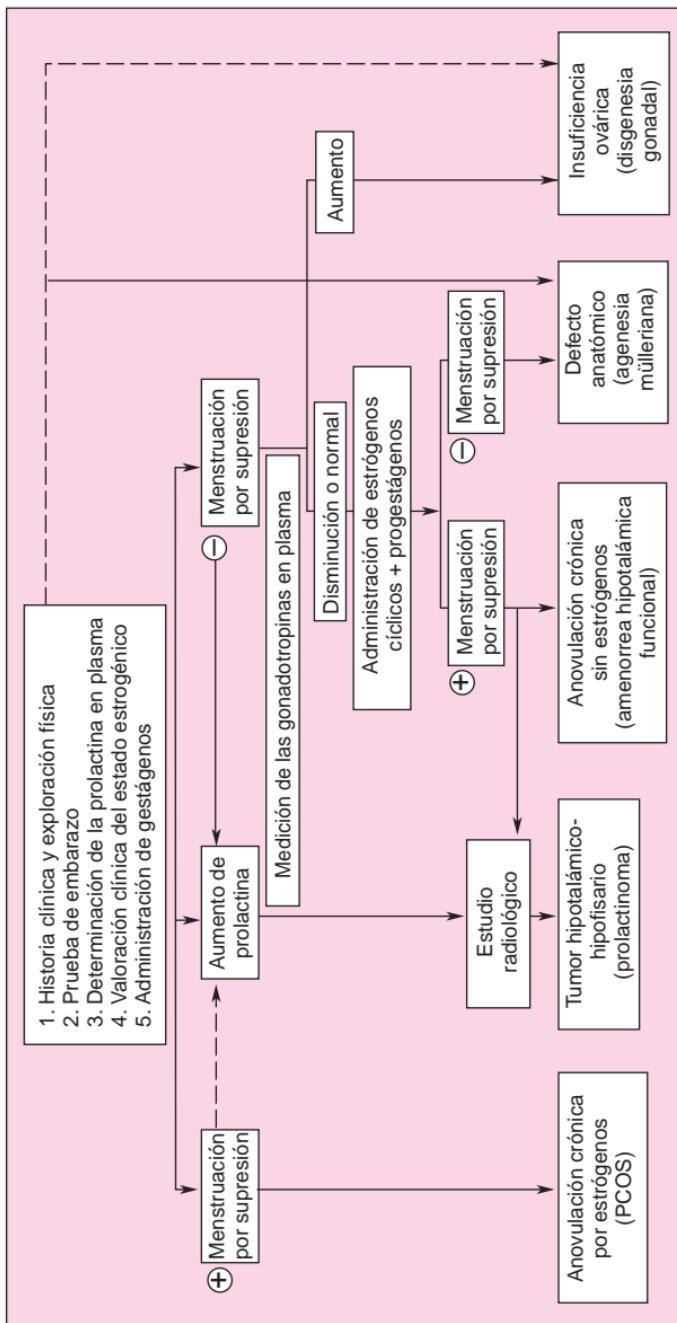


FIGURA 178-1 Diagrama de flujo para el estudio de las mujeres con amenorrea. Entre paréntesis se muestra el diagnóstico más frecuente de cada grupo. La línea de guiones indica que en algunos casos se puede alcanzar un diagnóstico correcto tan sólo basándose en la historia clínica y la exploración física. PCOS, síndrome de ovario poliquístico. (*Reproducción de Carr BR, Bradshaw KD; Harrison PMI 16.th*.)

cer a síndrome de Turner, disgenesia gonadal pura, insuficiencia ovárica prematura, síndrome del ovario resistente y quimioterapia o radioterapia por tumores malignos. El diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura se aplica a mujeres que dejan de menstruar antes de los 40 años de edad. La anovulación crónica con presencia de estrógenos suele deberse a síndrome del ovario poliquístico y se caracteriza por amenorrea u oligomenorrea, esterilidad y signos de exceso de andrógenos (hirsutismo, acné, calvicie con patrón masculino), con el agravante de obesidad coexistente. Otros trastornos de presentación similar son la producción excesiva de andrógenos por tumores suprarrenales u ováricos, la hiperplasia suprarrenal congénita de comienzo en el adulto y los trastornos del tiroides. Las mujeres con anovulación crónica con ausencia de estrógenos suelen tener un hipogonadismo hipogonadotropo por afección hipotalámica o hipofisaria. Las causas hipotalámicas comprenden el síndrome de Kallmann o el de Sheehan, lesiones hipotalámicas (craneofaringiomas y otros tumores, tuberculosis, sarcoidosis, metástasis), traumatismos o radiación del hipotálamo, ejercicio vigoroso, trastornos de la conducta alimentaria, sucesos estresantes, y enfermedades que provocan debilidad crónica (enfermedad renal terminal, tumor maligno, malabsorción). Los trastornos de la hipófisis pueden provocar amenorrea por dos mecanismos: interferencia directa en la secreción de gonadotropinas o inhibición de esta secreción por el exceso de prolactina (cap. 171).

DIAGNÓSTICO El estudio inicial comprende una exploración física cuidadosa, determinación de gonadotropina coriónica humana (hCG) en suero o en orina, determinación de prolactina sérica y valoración de la situación estrogénica (fig. 178-1). Para determinar la situación estrogénica, se debe administrar acetato de medroxiprogesterona (10 mg PO diarios o 2 veces al día × 5 días) o 100 mg de progesterona en solución oleosa IM. Si los niveles de estrógenos son adecuados y la vía de salida está intacta, se debe producir una hemorragia menstrual en el transcurso de la semana siguiente al tratamiento con gestágenos. La insuficiencia ovárica se acompaña de una falta de hemorragia por privación y de niveles altos de gonadotropinas en plasma. Los defectos anatómicos se suelen diagnosticar por la exploración física y por la imposibilidad de inducir la menstruación, aunque pueden ser necesarias la histerosalpingografía o la visualización directa por histeroscopia. Se debe realizar análisis cromosómico cuando se sospecha disgenesia gonadal. El diagnóstico de síndrome del ovario poliquístico se basa en la coexistencia de anovulación crónica y exceso de andrógenos, aunque descartadas otras causas de estos fenómenos. En el capítulo 171 se describe el estudio de la hiperprolactinemia. Si no se conoce una causa de hipogonadismohipogonadotropo, se ha de realizar una MRI de la región hipotalámica-hipofisaria cuando las gonadotropinas son bajas o inapropiadamente normales.



TRATAMIENTO

Los trastornos de la vía de salida se tratan quirúrgicamente. El descenso de la producción de estrógenos, sea por insuficiencia ovárica o por enfermedad hipotalámica-hipofisaria, se debe tratar con estrógenos cíclicos, bien en forma de anticonceptivos orales o bien como estrógenos conjugados (0.625-1.25 mg PO diarios) y acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg PO diarios o 5-10 mg durante los últimos 5 días del mes). El síndrome del ovario poliquístico se puede tratar con anticonceptivos orales y reducción del peso, junto con el tratamiento del hirsutismo (véase más adelante). En las mujeres con síndrome de ovario poliquístico se deben realizar pruebas de detección de la diabetes mellitus. La fertilidad se puede facilitar empleando fármacos que sensibilizan a la insulina como la metformina.

DOLOR PÉLVICO

ETIOLOGÍA El dolor pélvico puede asociarse tanto a ciclos menstruales normales como a ciclos anormales, y puede proceder de la pelvis o proceder

de otra zona del cuerpo. Es necesario mantener un alto grado desospecha de posibles trastornos extrapélvicos referidos a la pelvis, como apendicitis, diverticulitis, colecistitis, obstrucción intestinal e infecciones urinarias. La presencia de espasmos intensos o que incapacitan en las mujeres con ciclos ovulatorios en ausencia de trastornos pélvicos demostrables se denomina *dismenorrea primaria*. El dolor pélvico debido a causas orgánicas se puede clasificar como uterino (leiomiomas, adenomiosis, estenosis cervical, infecciones, cáncer), anexial (salpingo-ovaritis, quistes, neoplasias, torsión, endometriosis), vulvar vaginal (*Candida*, *Trichomonas*, *Gardnerella*, herpes, condilomas acuminados, quistes o abscesos de las glándulas de Bartolino), y asociado al embarazo (amenaza de aborto o aborto incompleto, embarazo ectópico). Muchas mujeres experimentan molestias abdominales con la ovulación (*mittelschmerz*), un dolor sordo a mitad del ciclo, de minutos u horas de duración. Además, las mujeres con ovulación pueden experimentar síntomas somáticos durante los días previos a la menstruación como edema, tumescencia mamaria y distensión y molestias abdominales. Al complejo sintomático de irritabilidad cíclica, depresión y letargo se le conoce como *síndrome premenstrual*.

DIAGNÓSTICO Su estudio comprende anamnesis, exploración de la pelvis, determinación de gonadotropina coriónica humana, ecografía pélvica y, en algunos casos en los que no se descubre la causa, laparoscopia o laparotomía.

Rx TRATAMIENTO

La mejor forma de tratar la dismenorrea primaria son los antiinflamatorios no esteroideos o los anticonceptivos orales. La infección se debe tratar con los antibióticos adecuados. El síndrome premenstrual puede mejorar con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Las alteraciones estructurales pueden hacer necesaria la cirugía.

HIRSUTISMO

ETIOLOGÍA El hirsutismo, que se define como un crecimiento excesivo del pelo con un patrón masculino, afecta aproximadamente al 10 % de las mujeres. Puede ser familiar o causado por síndrome del ovario poliquístico, neoplasias ováricas o suprarrenales, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia, acromegalía, embarazo, y fármacos (andrógenos, anticonceptivos orales que contienen gestágenos androgénicos). Otros fármacos como el minoxidil, la fenitoína, el diazóxido y la ciclosporina pueden provocar crecimiento del vello no dependiente de andrógenos, lo que produce la hipertrosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Es fundamental en la evaluación valorar de forma objetiva la distribución y cantidad de pelo. Un método frecuente de clasificar en grados el crecimiento del pelo es la puntuación de Ferriman-Gallwey (véase fig. 44-1, en Harrison PMI, 16.^a). Las manifestaciones asociadas de exceso de andrógenos son el acné y un patrón masculino de calvicie (alopecia androgénica). Por otra parte, la *virilización* alude al estado en el que los niveles de andrógenos son suficientes como para provocar una voz grave, atrofia de las mamas, aumento de la masa muscular, clitoromegalia y aumento de la libido. Datos importantes de la anamnesis son la historia menstrual y la edad de comienzo, la velocidad de progresión y la distribución del pelo. El desarrollo repentino de hirsutismo, la progresión rápida y la virilización sugieren la existencia de una neoplasia ovárica o suprarrenal.

DIAGNÓSTICO En la figura 178-2 se muestra un enfoque para estudiar el exceso de andrógenos. La prueba de supresión de andrógenos con dexametasona (0.5 mg PO cada 6 h × 4 días, en la que se determinan los niveles de testos-

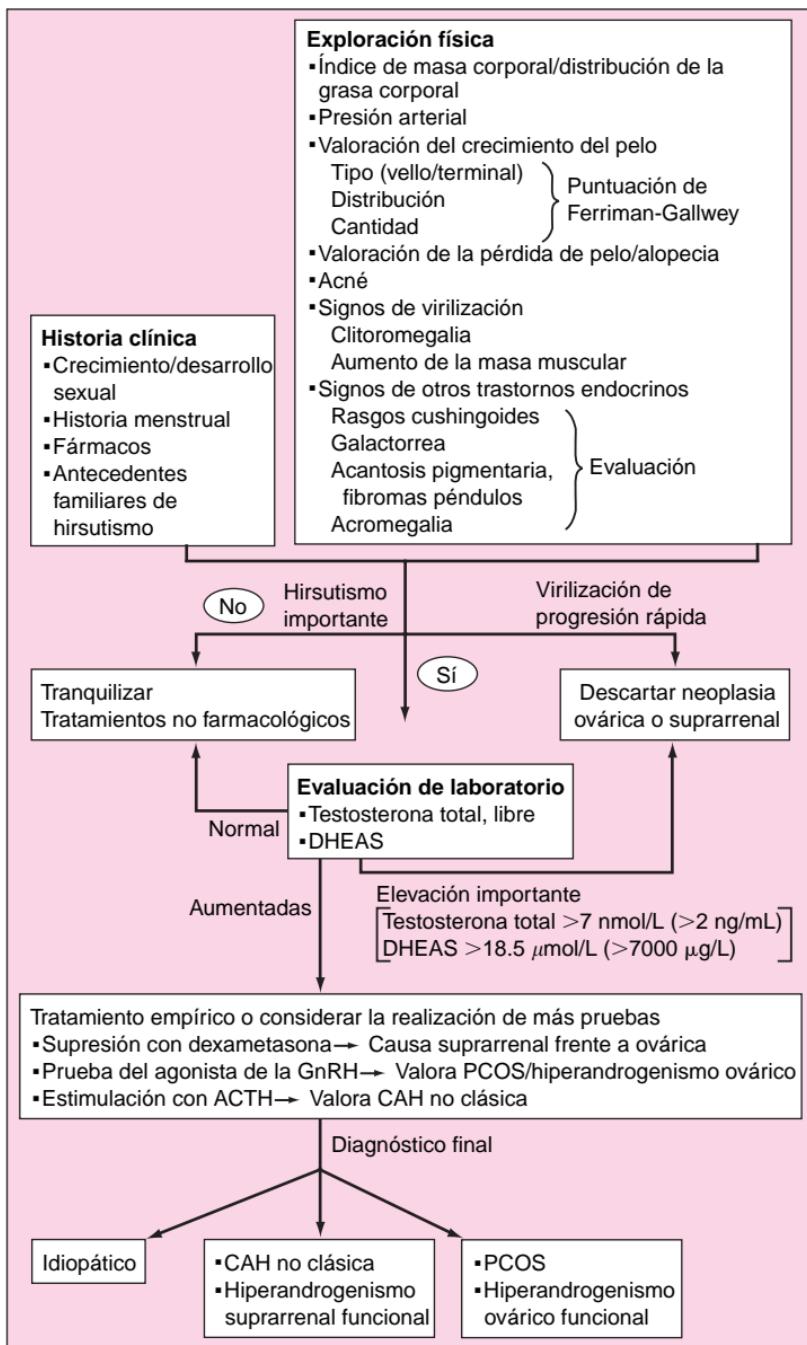


FIGURA 178-2 Algoritmo para la evaluación y el diagnóstico diferencial del hirsutismo. ACTH, corticotropina; CAH, hiperplasia suprarrenal congénita; D HEAS, forma sulfatada de la dehidroepiandrosterona; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; PCOS, síndrome de ovario poliquístico.

terona libre antes y después de la administración de dexametasona) puede diferenciar la producción excesiva ovárica de la suprarrenal. El síndrome del ovario poliquístico es una causa relativamente frecuente de hirsutismo. Una supresión incompleta apunta a un origen ovárico del exceso de andrógenos. Se puede excluir la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa determinando un nivel de 17-hidroxiprogesterona inferior a <6 nmol/L (<2 µg/L), bien por la mañana durante la fase folícular o bien 1 hora después de la administración de 250 µg de tetracosactida. La CT puede localizar una masa suprarrenal y la ecografía identificará una masa ovárica, si el estudio sugiere estas posibilidades.

Rx TRATAMIENTO

Los tratamientos no farmacológicos comprenden: 1) decoloración; 2) métodos de depilación (eliminación del pelo de la superficie de la piel), como el rasurado o tratamientos químicos; 3) métodos depilatorios (eliminación del pelo junto con la raíz) como arrancamiento, tratamiento con cera, electrólisis y tratamiento con láser. El tratamiento farmacológico comprende anticonceptivos orales con un gestágeno poco androgénico y espironolactona (100-200 mg PO diario), a menudo combinados. En las pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita la clave del tratamiento son los glucocorticoides (de xametasona 0.25-0.5 mg al acostarse o prednisona 5 a 10 mg al acostarse). La atenuación del crecimiento de pelo con el tratamiento farmacológico no suele ser evidente hasta que han transcurrido 4-6 meses después de iniciarla, y por lo tanto se debe emplear combinado con las medidas no farmacológicas.

MENOPAUSIA

ETIOLOGÍA La *menopausia* se define como el último episodio de sangrado menstrual, y se produce a una mediana de edad de 50 a 51 años. Es el reflejo del agotamiento de los folículos ováricos o consecuencia de la ovariectomía. El inicio de la perimenopausia, en la que se reduce la fecundidad y aumentan las irregularidades menstruales, antecede en 2-8 años a la desaparición de la menstruación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Los síntomas más comunes son inestabilidad vasomotora (sofocos), alteraciones del estado de ánimo (nerviosismo, ansiedad, irritabilidad y depresión), atrofia del epitelio urogenital y de la piel, disminución del tamaño de las mamas y osteoporosis. Los niveles de FSH en plasma están elevados a ≥ 40 IU/L.

Rx TRATAMIENTO

Durante la perimenopausia pueden ser útiles los anticonceptivos orales combinados con dosis bajas. El uso racional de la hormonoterapia posmenopáusica requiere la consideración de los posibles efectos beneficiosos y riesgos. El tratamiento a corto plazo (<5 años) puede ser útil para controlar los síntomas de la menopausia, siempre que no haya contraindicaciones. Las contraindicaciones son la hemorragia vaginal de origen desconocido, la hepatopatía activa, la tromboembolia venosa, los antecedentes de cáncer endometrial (excepto el estadio I sin infiltración profunda) y el cáncer de mama. La trigliceridemia (>400 mg/dL), la coleistopatía activa y los antecedentes de coronariopatía son contraindicaciones relativas. Entre los tratamientos alternativos frente a la sintomatología están los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, la clonidina (0.1-0.2 mg/día), la vitamina E (400-800 UI/día) y los productos alimenticios con soja. El tratamiento a largo plazo (≥ 5 años) debe ser considerado cuidadosamente, especialmente en pacientes con tratamiento al-

ternativo frente a la osteoporosis (bisfosfonatos, raloxifeno) y teniendo en cuenta los riesgos de tromboembolia venosa y de cáncer de mama. Los estrógenos se deben dar en la mínima dosis eficaz (0.625 mg/d de estrógenos conjugados PO; 1.0 mg PO diario de estradiol micronizado; o estradiol transdérmico, 0.05 a 1 mg una o dos veces por semana). Las mujeres con el útero intacto deben recibir estrógeno combinado con un gestágeno (5-10 mg/d de medroxiprogesterona durante los días 15 a 25 de cada mes, o de forma continua, 2.5 mg/d, en ambos casos PO), para evitar el aumento del riesgo de carcinoma de endometrio que se da con el empleo de estrógenos sin oposición.

ANTICONCEPCIÓN

Los métodos más utilizados para controlar la fecundidad son: 1) técnicas de ritmo y retirada, 2) métodos de barrera, 3) dispositivos intrauterinos, 4) anticonceptivos orales, 5) progestágenos de acción prolongada, 6) esterilización, y 7) aborto.

Los anticonceptivos orales se utilizan mucho para evitar el embarazo y para controlar la dismenorrea y las hemorragias anovulatorias. Los anticonceptivos orales combinados contienen estrógeno sintético (etinilestradiol o mestranol) y gestágenos sintéticos. El norgestimato en dosis baja y los progestágenos de tercera generación (desogestrel, gestodeno, drosperinona) tienen un perfil menos androgénico; el levonorgestrel parece ser el más androgénico de los progestágenos y debe evitarse en mujeres con síntomas hiperandrogénicos. Los tres tipos principales de preparados comprenden estrógeno-progestágeno endosíntesis fija, una combinación física de estrógeno y gestágeno, y gestágeno exclusivamente.

A pesar de su inocuidad global, las mujeres que utilizan anticonceptivos orales están sometidas al riesgo de trombosis venosas profundas, hipertensión y colelitiasis. Los riesgos de infarto de miocardio y de ictus aumentan en fumadoras y con la edad. Los efectos secundarios, como la hemorragia intercurrente, la amenorrea, la sensibilidad dolorosa mamaria y el aumento de peso, a menudo responden a un cambio de fármaco.

Las contraindicaciones absolutas para utilizar los anticonceptivos orales son: trastornos tromboembólicos previos, enfermedad cerebrovascular o cardiopatía isquémica, diagnóstico o sospecha de cáncer de mama u otra neoplasia dependiente de estrógenos, hepatopatía, hipertrigliceridemia, consumo intenso de cigarrillos por mujeres mayores de 35 años, hemorragia genital no diagnosticada, o sospecha o confirmación de embarazo. Son contraindicaciones relativas la hipertensión y el tratamiento con antiepilepticos.

Los métodos más recientes son un parche anticonceptivo semanal, una inyección anticonceptiva mensual y un anillo vaginal mensual. Los progestágenos a largo plazo se pueden administrar mediante Depo-Provera o Norplant.

Las píldoras anticonceptivas de emergencia, que contienen sólo gestágeno o estrógeno y gestágeno, se pueden emplear en el transcurso de las 72 horas siguientes a un coito sin protección para evitar el embarazo. Los equipos anticonceptivos de emergencia Plan B y Preven están diseñados para la anticoncepción poscoital. Además, algunos anticonceptivos orales pueden dosificarse para una anticoncepción de emergencia durante 72 horas (Ovral, dos comprimidos con un intervalo de 12 horas; Lo/Ovral, cuatro comprimidos con intervalos de 12 horas). Los efectos adversos son náuseas, vómitos y tensión mamaria.

ESTERILIDAD

ETIOLOGÍA Se define como la incapacidad de concebir tras 12 meses de relaciones sexuales sin protección. Las causas de esterilidad se esbozan en la figura 178-3. La infertilidad masculina se trata en el capítulo 177.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS La valoración inicial requiere tratar sobre el momento adecuado del coito, el análisis de semen del varón, la confir-

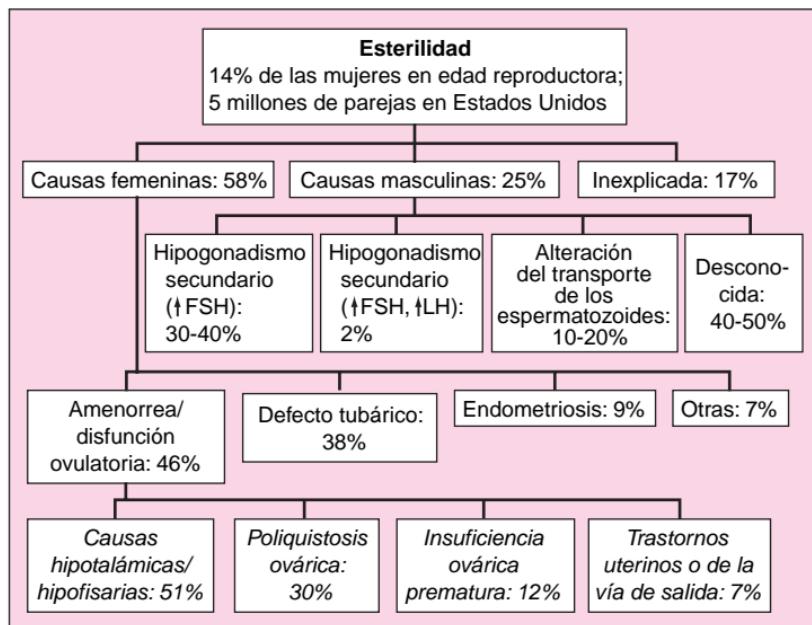


FIGURA 178-3 Causas de esterilidad. FSH, hormona estimulante de los folículos; LH, hormona luteinizante.

mación de la ovulación en la mujer y, en la mayoría de los casos, demostrar la permeabilidad de las trompas. Una historia de reglas regulares, cíclicas, predecibles y espontáneas suele indicar la existencia de ciclos ovulatorios, que se pueden confirmar mediante equipos de predicción de la ovulación con orina, gráficas de temperatura basal o mediciones de progesterona plasmática en la fase luteína del ciclo. Un nivel de FSH < 10 IU/mL el día 3 del ciclo indica una reserva ovárica adecuada de ovocitos. La patología de las trompas se puede estudiar mediante histerosalpingografía o con una laparoscopia diagnóstica. La anamnesis y la exploración pueden sugerir una endometriosis, pero a menudo es silente clínicamente y sólo se puede excluir de forma definitiva mediante laparoscopia.

Rx TRATAMIENTO

El tratamiento de la esterilidad se debe adaptar a los problemas peculiares de cada pareja. Las opciones terapéuticas comprenden la actitud expectante, el citrato de clomifeno o las gonadotropinas, con o sin inseminación intrauterina y la fecundación *in vitro*. En situaciones específicas puede ser necesaria la cirugía, el tratamiento pulsátil con GnRH, la inyección intracitoplasmática de esperma o las técnicas de reproducción asistida con óvulos o semen de donantes.

Para más detalles, véase Ehrmann DA: *Hirsutismo y virilización*, cap. 44; Hall JE: *Esterilidad y control de la fecundidad*, cap. 45; Carr BR, Bradshaw KD: *Enfermedades del ovario y del aparato reproductor femenino*, cap. 326; y Manson JE, Bassuk SS: *Transición de la menopausia y hormonoterapia posmenopáusica*, cap. 327, en Harrison PMI 16.^a

179

TRASTORNOS HIPERCALCÉMICOS E HIPOCALCÉMICOS

HIPERCALCEMIA

Las manifestaciones de la hipercalcemia de cualquier causa son fatiga, depresión, confusión mental, anorexia, náuseas, estreñimiento, defectos tubulares renales, poliuria, acortamiento del intervalo QT y arritmias. Pueden aparecer síntomas digestivos y neurológicos con niveles séricos de calcio > 2.9 mmol/L (>11.5 mg/dL), y con calcemias >3.2 mmol/L (>13 mg/dL) se producen nefrocalcinosis y alteración de la función renal. La hipercalcemia grave, que se suele definir como superior a 3.7 mmol/L (>13 mg/dL), puede ser una urgencia médica que produzca coma y parada cardíaca.

ETIOLOGÍA Las causas de hipercalcemia se recogen en el cuadro 179-1. El hiperparatiroidismo y los tumores malignos explican el 90 % de los casos.

El hiperparatiroidismo primario es un trastorno generalizado del metabolismo óseo que se debe a un aumento de la secreción de la hormona paratiroidea (PTH) por un adenoma (81 %) o un carcinoma (4 %) en una sola glándula, o bien por hiperplasia de las glándulas paratiroides (15 %). El hiperparatiroidismo familiar puede ser parte de la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN 1), que también comprende tumores en la hipófisis y de los islotes pancreáticos, o de la MEN de tipo 2A, en la cual el hiperparatiroidismo se asocia a un eucromocitoma y carcinoma medular de tiroides.

Cuadro 179-1

Clasificación de las causas de hipercalcemia

- I. Relacionadas con las paratiroides
 - A. Hiperparatiroidismo primario
 1. Adenomas solitarios
 2. Neoplasia endocrina múltiple
 - B. Tratamiento con litio
 - C. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
- II. Relacionadas con cáncer
 - A. Metástasis de tumores sólidos (mama)
 - B. Tumores sólidos con efectos hipercalcemiantes mediados humorálmente (pulmón, riñón)
 - C. Neoplasias hematológicas (mieloma múltiple, linfomas, leucemias)
- III. Relacionadas con la vitamina D
 - A. Intoxicación por vitamina D
 - B. ↑ de 1,25(OH)₂D; sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas
 - C. Hipercalcemia idiopática de la infancia
- IV. Asociada a recambio óseo elevado
 - A. Hipertiroidismo
 - B. Inmovilización
 - C. Tiazidas
 - D. Intoxicación por vitamina A
- V. Asociada a insuficiencia renal
 - A. Hiperparatiroidismo secundario grave
 - B. Intoxicación por aluminio
 - C. Síndrome de leche y alcalinos

Cuadro 179-2**Diagnóstico diferencial de las hipercalcemias: criterios analíticos**

	Sangre ^a			
	Ca	P _i	1,25(OH) ₂ D	iPTH
Hiperparatiroidismo primario	↑	↓	↑↔	↑(↔)
Hipercalcemia asociada a enfermedad maligna:				
Hipercalcemia humoral	↑↑	↓	↓↔	
Destrucción local (metástasis osteolíticas)	↑	↔	↓↔	↓

^a Los símbolos entre paréntesis se refieren a valores raramente observados en la enfermedad particular.

Nota: iPTH = hormona paratiroidea inmunorreactiva; P_i = fosfato inorgánico.

Fuente: Potts JT Jr; Harrison PMI 12.^a.

La hipercalcemia asociada a tumores malignos es a menudo grave y difícil de tratar. Su etiopatogenia abarca la liberación del péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHRP) (carcinoma de pulmón, riñón, epidermoide); destrucción ósea local (mieloma, carcinoma de mama); activación de linfocitos que liberan IL-1 y factor de necrosis tumoral (TNF) (mieloma, linfoma); o el aumento de la síntesis de vitamina D [1,25(OH)₂D] (linfoma).

Otros trastornos diversos se relacionan con hipercalcemia. Entre ellos se encuentran: la sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas, que provocan un aumento de 1,25(OH)₂D; la intoxicación por vitamina D por ingestión crónica de grandes dosis (50-100 veces las necesidades fisiológicas); el tratamiento con litio, que produce hiperfunción de las glándulas paratiroides; y la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, que se debe a la herencia autosómica dominante de una mutación del receptor sensor del calcio, que provoca una secreción inapropiada de PTH y un aumento de la reabsorción renal de calcio. También puede producirse un hiperparatiroidismo secundario grave como complicación de la insuficiencia renal terminal. Se produce una progresión a hiperparatiroidismo terciario cuando la secreción de PTH se independiza y deja de responder al tratamiento médico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS La mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo están asintomáticos incluso cuando la enfermedad afecta a los riñones y al esqueleto. Los pacientes suelen tener hipercaliuria y poliuria, y el Ca puede depositarse en el parénquima renal o formar cálculos de oxalato cálcico. La lesión esquelética característica es la osteopenia y, de forma ocasional, la osteitis fibrosa quística, más grave. El aumento de la reabsorción del hueso afecta sobre todo a la cortical, más que al hueso esponjoso. La hipercalcemia puede ser intermitente o mantenida y el fosfato en suero suele ser bajo pero puede ser normal.

DIAGNÓSTICO El diagnóstico de hiperparatiroidismo primario se confirma con la demostración del nivel de PTH inadecuadamente elevado para el grado de hipercalcemia. La hipercaliuria ayuda a diferenciar este trastorno de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, en la cual los niveles de PTH suelen estar dentro de los límites normales y la calciuria es baja. En la hipercalcemia de los tumores malignos los niveles de PTH suelen ser bajos (cuadro 179-2).

**TRATAMIENTO**

El tipo de tratamiento se basa en la gravedad de la hipercalcemia y en la naturaleza de los síntomas que la acompañan. El cuadro 179-3 muestra unas re-

Cuadro 179-3
Tratamientos frente a la hipercalcemia grave

Tratamiento	Inicio del efecto	Duración del efecto	Ventajas	Inconvenientes
Hidratación con suero salino (≤ 6 L/día)	Horas	Durante la infusión	Rehidratación; inicio rápido del efecto	Sobrecarga volumétrica; desequilibrio electrolítico
Diuresis forzada (furosemida cada 1-2 horas junto con hidratación activa)	Horas	Durante el tratamiento	Inicio rápido del efecto	Es necesaria la monitorización para evitar la deshidratación
Pamidronato, 30-90 mg IV a lo largo de 4 horas	1-2 días	10-14 días	Potencia elevada; efecto prolongado	Fiebre en el 20%; \downarrow calcio, \downarrow fosfato, \downarrow magnesio
Zolendronato, 1-4 mg IV a lo largo de minutos	1-2 días	>3 semanas	Potencia elevada; efecto prolongado; infusión rápida	Problemas menores: fiebre, \downarrow calcio infrecuente; \downarrow fosfato
Calcitonina, 2-8 U/kg SC 6-12 horas	Horas	1-2 días	Inicio rápido del efecto	Efecto limitado; taquifilaxia
Glucocorticoides (prednisolina, 10-25 mg PO cuatro veces al día)	Días	Días-semanas	Útil en el mieloma, el linfoma, el carcinoma de mama, la sarcoidosis, la intoxicación por vitamina D	Efectos limitados a ciertos trastornos; efectos adversos de los glucocorticoides
Diálisis	Horas	Durante su uso-2 días	Útil en la insuficiencia renal; efecto inmediato	Procedimiento complejo

comendaciones generales que son válidas para el tratamiento de la hipercalcemia aguda de cualquier causa.

En los pacientes con hiperparatiroidismo primario grave se debe realizar rápidamente una paratiroidectomía quirúrgica. La enfermedad así sintomática puede no necesitar cirugía; las indicaciones habituales de tratamiento quirúrgico son: edad <50 años, nefrolitiasis, Ca en orina >400 mg/d, disminución del aclaramiento de creatinina, pérdida importante de masa ósea (puntuación de T < -2.5), o Ca en suero >0.25 mmol/L (>1 mg/dL) por encima del límite superior de la normalidad. Se puede aplicar un abordaje minimamente invasivo si la localización preoperatoria mediante SPECT con sestamibi demuestra un adenoma solitario y se pueden realizar determinaciones intraoperatorias de la PTH. En los demás casos es necesaria la apertura amplia del cuello. El tratamiento postoperatorio requiere una estrecha vigilancia del calcio y del fósforo. Se administran suplementos de calcio para la hipocalcemia sintomática.

La hipercalcemia de origen maligno se trata mediante el control del tumor subyacente. La hidratación adecuada y los bisfosfonatos pueden ser útiles para reducir las concentraciones de calcio.

No se aconseja realizar ningún tratamiento médico en la hipercalcemia hipocalciúrica familiar. El hiperparatiroidismo secundario se ha de tratar con restricción de fósforo, antiácidos no absorbibles y calcitonina. El hiperparatiroidismo terciario hace necesaria la paratiroidectomía.

HIPOCALCEMIA

La hipocalcemia crónica es menos frecuente que la hipercalcemia pero suele ser sintomática y necesita tratamiento. Los síntomas son parestesias periféricas y peribuceales, espasmos musculares, espasmo carpopedio, espasmo laríngeo, convulsiones y parada respiratoria. En la hipocalcemia de larga evolución se pueden producir hipertensión craneal y edema de papila. Otras manifestaciones son irritabilidad, depresión, psicosis, espasmos intestinales y malabsorción crónica. Los signos de Chvostek y de Troussseau son a menudo positivos y el intervalo QT del ECG está prolongado. El umbral de la tetania desciende cuando existe hipomagnesemia o alcalosis.

ETIOLOGÍA Suele haber hipocalcemia transitoria en pacientes en estado grave con quemaduras, sepsis e insuficiencia renal aguda; de spués de transfundir sangre citratada; o en pacientes tratados con medicamentos como protamina y heparina. La hipoalbuminemia puede reducir el Ca sérico por debajo de lo normal, aunque el nivel de Ca ionizado permanece normal. A veces se emplea una fórmula simple de corrección para valorar si la concentración sérica de calcio es anormal cuando están disminuidas las proteínas séricas. La corrección es sumar 0.25 mmol/L (0.8 mg/dL) al nivel de calcio sérico por cada 10 g/L (1 g/dL) de descenso de la albúmina sérica por debajo de 40 g/L (4.0 g/dL). La alcalosis aumenta la unión de Ca a las proteínas, y en esta situación se debe medir directamente el calcio ionizado.

Las causas de hipocalcemia se dividen en las que cursan con ausencia de PTH (hipoparatiroidismo hereditario o adquirido, hipomagnesemia), aquéllas en las que la PTH es ineficaz (insuficiencia renal crónica, carencia de vitamina D, malabsorción intestinal, pseudohipoparatiroidismo) o las que la PTH está desbordada (hiperfosfatemia grave en el síndrome por lisis tumoral, insuficiencia renal aguda o rabdomiolisis; síndrome del hueso hambriento posparatiroidectomía). No está clara la causa de la hipocalcemia pospancreatitis aguda.



TRATAMIENTO

La hipocalcemia sintomática de cualquier tipo se puede tratar con gluconato cálcico intravenoso (1 mg/mL de calcio elemental en dextrosa al 5 % en go-

teo intravenoso a 30-100 mL/h). El tratamiento de la hipocalcemia crónica generalmente necesita calcio por vía oral, junto con un preparado de vitamina D (cap. 180). El hipoparatiroidismo requiere la administración de calcio (1-3 g/día) y de calcitriol (0.25-1 µg/día). Cuando la hipomagnesemia es grave (<1.0 mg/dL) puede ser necesario reponer los depósitos de magnesio para corregir la hipocalcemia.

HIPOFOSFATEMIA

La hipofosfatemia leve no suele producir síntomas. En la hipofosfatemia grave los pacientes pueden presentar debilidad muscular, entumecimiento, confusión o parestesias. La rabdomiólisis puede aparecer durante la hipofosfatemia rápidamente progresiva. Puede haber insuficiencia respiratoria por debilidad muscular del diafragma.

ETIOLOGÍA Las causas de hipofosfatemia son disminución de la absorción intestinal (carencia de vitamina D, antiácidos que fijan el óxido de fósforo, malabsorción); pérdidas por la orina (hiperparatiroidismo, déficit de vitamina D, rachitis hipofosfatémico ligado al cromosoma X, estados de hiperglucemias, osteomalacia de origen tumoral, alcoholismo, ciertos tóxicos); y desplazamientos del fósforo desde el compartimiento extracelular al intracelular (administración de insulina en la cetoacidosis diabética, o hiperalimentación o realimentación en pacientes malnutridos).



TRATAMIENTO

La hipofosfatemia leve se puede corregir por vía oral con leche, bebidas carbonáticas o Neutraphos o K-phos (hasta 3 g/día repartidos en 4 a 6 dosis). En la hipofosfatemia grave (< 1.5 mg/dL) se puede administrar fosfato IV a dosis iniciales de 0.4-0.8 mmol/kg de fósforo elemental a lo largo de 6 horas. Lo primero es corregir la hipocalcemia y la dosis se reduce un 50 % en la hipercalcemia. Las concentraciones séricas de calcio y fosfato deben determinar cada 6-12 horas; hay que evitar un nivel de calcio × fosfato sérico >50.

HIPERFOSFATEMIA

En los adultos se define la hiperfosfatemia como un nivel >5.5 mg/dL. Las causas más frecuentes son la insuficiencia renal aguda y crónica, pero también se puede observar en el hipoparatiroidismo, la intoxicación por vitamina D, la acidosis, la rabdomiólisis y la hemólisis. Además de tratar la enfermedad de base, se ha de limitar el aporte dietético de fósforo. Se pueden usar fijadores de fosfato a base de aluminio por vía oral y en los casos graves hay que considerar la hemodiálisis.

HIPOMAGNESEMIA

Las manifestaciones más frecuentes de la hipomagnesemia son debilidad muscular, prolongación de los intervalos PR y QT, y arritmias cardíacas. El magnesio es importante para una secreción eficaz de la PTH, así como para la respuesta renal y esquelética a esta hormona. Por lo tanto, es frecuente la asociación de hipomagnesemia e hipocalcemia.

ETIOLOGÍA La hipomagnesemia suele ser el resultado de un trastorno del manejo renal o intestinal del magnesio y se clasifica como primaria (hereditaria) o secundaria (adquirida). Son mucho más frecuentes las causas secundarias, y las pérdidas renales se deben a expansión de volumen, hipercalcemia, diuresis osmótica, diuréticos del asa, alcohol, aminoglucósidos, cisplatino, ciclosporina y anfotericina B. Las pérdidas gastrointestinales más frecuentes obedecen a vómitos y diarrea.

TRATAMIENTO

Cuando el déficit es leve resulta eficaz la reposición por vía oral en varias dosis hasta un total de 20-30 mmol/día (40-60 mEq/día), aunque puede producir diarrea. Con niveles séricos inferiores a 1.2 mg/dL suele ser necesaria la administración parenteral de magnesio mediante una infusión continua de cloruro magnésico IV con 50 mmol/día en un período de 24 horas (la dosis se reduce en un 50-75 % en la insuficiencia renal). El tratamiento puede ser necesario durante varios días. En pacientes con convulsiones o arritmias agudas asociadas se pueden administrar 1-2 g de sulfato magnésico IV durante 5 a 10 minutos.

HIPERMAGNESEMIA

La hipermagnesemia es rara pero se puede ver en la insuficiencia renal cuando los pacientes toman antiácidos, laxantes, enemas o infusiones que contienen magnesio, o en la rabdomiólisis aguda. El signo clínico de hipermagnesemia más fácil de detectar es la desaparición de los reflejos osteotendinosos, pero también puede haber hipotensión, parálisis de los músculos respiratorios, bloqueo cardíaco completo y parada cardíaca. El tratamiento comprende suspender la administración del preparado, diálisis con un líquido de diálisis de bajo contenido en magnesio o, si existen complicaciones que amenazan la vida, 100 a 200 mg de calcio elemental por vía IV durante 5 a 10 minutos.

Para más detalles, véase Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM: Metabolismo óseo y mineral en las personas sanas y enfermas, cap. 331; y Potts JT Jr: Enfermedades de las glándulas paratiroides y otros procesos hipercalcémicos e hipocalcémicos, cap. 332, en Harrison PMI 16.^a

180

OSTEOPOROSIS Y OSTEOMALACIA

OSTEOPOROSIS

La osteoporosis se define como una reducción de la masa ósea (densidad) o la presencia de fractura por fragilidad. La definición operativa es una densidad ósea situada 2.5 desviaciones estándar por debajo de la media de una persona joven normal (una puntuación T <-2.5). Los individuos con una puntuación T <1.0 tienen una baja densidad ósea y un riesgo mayor de osteoporosis. Los lugares donde se producen con más frecuencia fracturas relacionadas con la osteoporosis son las vértebras, la cadera y el extremo distal del radio.

ETIOLOGÍA La hipodensidad del hueso puede ser consecuencia de haber alcanzado un máximo de densidad bajo o de una pérdida ósea acelerada. Los factores de riesgo de fractura osteoporótica se enumeran en el cuadro 180-1, y las enfermedades que se asocian a osteoporosis en el cuadro 180-2. Algunos fármacos, especialmente glucocorticoides, ciclosporina, fármacos citotóxicos, anticonvulsivos, aluminio y heparina, tienen también efectos negativos sobre el esqueleto.

Cuadro 180-1**Factores de riesgo de las fracturas osteoporóticas**

No modificables

- Antecedentes personales de fracturas como adulto
- Antecedentes de fracturas en familiares de primer grado
- Sexo femenino
- Edad avanzada
- Raza caucásica
- Demencia

Potencialmente modificables

- Consumo activo de cigarrillos
- Bajo peso corporal (<58 kg)

Déficit de estrógenos

- Menopausia precoz (<45 años u ovariectomía bilateral)
- Amenorrea premenopáusica prolongada (>1 año)

Ingesta escasa de calcio

Alcoholismo

Alteración de la agudeza visual a pesar de una corrección adecuada

Caídas recurrentes

Actividad física inadecuada

Mala salud/fragilidad

Cuadro 180-2**Enfermedades asociadas con un incremento del riesgo de osteoporosis generalizada en los adultos**

Estados hipogonadales

- Síndrome de Turner
- Síndrome de Klinefelter
- Anorexia nerviosa
- Amenorrea hipotalámica
- Hiperprolactinemia
- Otros estados hipogonadales primarios y secundarios

Trastornos endocrinos

- Síndrome de Cushing
- Hiperparatiroidismo
- Tirotoxicosis
- Diabetes mellitus insulinodependiente
- Acromegalía
- Insuficiencia suprarrenal

Trastornos nutricionales y gastrointestinales

- Malnutrición
- Nutrición parenteral
- Síndromes de malabsorción
- Gastrectomía
- Enfermedad hepática grave, especialmente cirrosis biliar
- Anemia perniciosa

Trastornos reumatólogicos

- Artritis reumatoide
- Espondilitis anquilosante

Enfermedades hematológicas/malignas

- Mieloma múltiple
- Linfoma y leucemia
- Producción de péptido relacionado con hormona paratiroidea (PTHrP) asociado con tumores malignos
- Mastocitosis
- Hemofilia
- Talasemia

Trastornos hereditarios determinados

- Osteogénesis imperfecta
- Síndrome de Marfan
- Hemocromatosis
- Hipofosfatasia
- Enfermedades por depósito del glucógeno
- Homocistinuria
- Síndrome de Ehlers-Danlos
- Porfiria
- Síndrome de Menkes
- Epidermolisis ampollosa

Otros trastornos

- Inmovilización
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Embarazo y lactancia
- Escoliosis
- Esclerosis múltiple
- Sarcoidosis
- Amiloidosis

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Los pacientes con múltiples aplastamientos vertebrales pueden presentar pérdida de estatura, cifosis y dolor secundario por la alteración de la biomecánica de la espalda. Las fracturas torácicas pueden provocar enfermedad pulmonar restrictiva, mientras que las lumbares se acompañan en ocasiones de síntomas abdominales o de compresión nerviosa con ciática. La absorciometría por rayos X de doble nivel de energía se ha convertido en el procedimiento estándar de medición de la densidad mineral ósea. En el cuadro 180-3 se resumen los criterios de Medicare para su fragar los gases de la densitometría ósea. El estudio analítico general comprende un hemograma completo, calcio sérico y calcio en orina de 24 horas. La realización de pruebas adicionales se basa en la sospecha clínica y puede incluir la determinación de TSH, el cortisol libre urinario, la hormona paratiroidea (PTH), electroforesis en suero y en orina y los niveles de testosterona (en los varones). La determinación de anticuerpos anti-transglutaminasa puede ser útil para identificar los pacientes con enfermedad celiaca asintomática. Los marcadores de la reabsorción ósea (p. ej., N-telopeptido en orina) pueden resultar útiles para detectar una respuesta precoz a la terapia antirreabsortiva, si se miden antes y 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.



TRATAMIENTO

La terapéutica comprende el tratamiento de las fracturas agudas, la modificación de los factores de riesgo y tratar cualquier proceso de base que conduca a una disminución de la masa ósea. Las decisiones terapéuticas se basan en los factores de riesgo de cada individuo, pero en general se recomienda tratamiento activo si la puntuación T es <-2.5 . En todos los pacientes con osteoporosis se debe administrar calcio por vía oral (1-1.5 g/día de calcio elemental en dosis fraccionadas), vitamina D (400-800 UI diarias), ejercicio y abandono del tabaco. Los bisfosfonatos (alendronato, 70 mg PO a la semana; risedronato, 35 mg PO a la semana) incrementan la densidad ósea y disminuyen la incidencia de fracturas. Los bisfosfonatos se absorben con dificultad y deben ser tomados por la mañana, con el estómago vacío y con 1/2 L de agua corriente. Los estrógenos disminuyen la tasa de reabsorción ósea, pero el tratamiento debe ser considerado cuidadosamente en el contexto del incremento en los riesgos de enfermedad cardiovascular y de cáncer de mama. El raloxifeno (60 mg PO al día) es un modulador selectivo del receptor estrogénico que incrementa la densidad ósea y disminuye los niveles de colesterol total y de LDL colesterol sin estimular la hiperplasia endometrial, aunque puede dar lugar a sofocos. La PTH(1-34) induce la formación de hueso y se puede administrar en forma de una inyección diaria durante un máximo de 2 años.

Cuadro 180-3

Indicaciones aprobadas por la FDA para las pruebas de BMD^a

- Mujeres con déficit de estrógenos y riesgo clínico de osteoporosis
- Alteraciones vertebrales en la radiología indicativas de osteoporosis (osteopenia, fracturas vertebrales)
- Tratamiento con glucocorticoides equivalente a ≥ 7.5 mg de prednisona, o duración del tratamiento >3 meses
- Hiperparatiroidismo primario
- Vigilar la respuesta a un fármaco aprobado por la FDA para la osteoporosis
- Repetir las evaluaciones de la densidad mineral ósea con intervalos de más de 23 meses, o con mayor frecuencia si está médica mente justificado

^a Criterios adaptados de la *Bone Mass Measurement Act*, de 1998.

Nota: FDA, Food and Drug Administration de los Estados Unidos.

OSTEOMALACIA

ETIOLOGÍA La mineralización defectuosa de la matriz orgánica del hueso produce *osteomalacia*. Puede deberse a aporte inadecuado o a malabsorción de la vitamina D (insuficiencia pancreática crónica, gastrectomía, malabsorción) y a trastornos del metabolismo de la vitamina D (tratamiento anticonvulsivo e insuficiencia renal crónica).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Las deformidades esqueléticas pueden pasar inadvertidas hasta que sobrevienen las fracturas por traumas mínimos. Los síntomas consisten en dolor esquelético difuso e hiperestesia ósea, y pueden ser sutiles. La debilidad muscular proximal puede simular trastornos musculares primarios. La disminución de la densidad ósea se suele asociar a pérdida de trabéculas y adelgazamiento de las corticales. Un hallazgo radiológico característico son las bandas radiotransparentes (zonas de Looser o pseudofracturas), cuya longitud oscila entre unos pocos milímetros y varios centímetros, habitualmente perpendiculares a la superficie del fémur, pelvis y escápula. Las alteraciones del calcio, fósforo, 25(OH)D y 1,25(OH)₂D en el suero varían según la causa subyacente. Sin embargo, un déficit ligero de vitamina D desencadena un hipoparatiroidismo secundario compensador que se caracteriza por un aumento de los niveles de PTH y de fosfatasa alcalina y bajos niveles de calcio ionizado. Los niveles de 1,25 dihidroxivitamina D pueden estar preservados, como reflejo de una regulación por aumento de la actividad de la 1 α -hidroxilasa.



TRATAMIENTO

En la osteomalacia secundaria a deficiencia de vitamina D [25(OH)D sérica <37 nmol/L (<15 ng/mL)], se administra vitamina D₂ (ergocalciferol) por vía oral en dosis de 50 000 IU a la semana, durante 8 semanas, seguido de un tratamiento de mantenimiento con 800 IU al día. La osteomalacia debida a malabsorción requiere dosis mayores de vitamina D (hasta 100 000 IU/día o 250 000 IU IM semestralmente). En los pacientes que toman antiepilepticos, la vitamina D se debe administrar a dosis que permitan mantener los niveles séricos de calcio y de 25(OH)D en el rango normal. El calcitriol (0.25-1 μ g PO al día, o 1.0-2.5 μ g IV tres veces a la semana) es eficaz en el tratamiento de la hipocalcemia y la osteodistrofia asociadas a insuficiencia renal crónica. La deficiencia de vitamina D debe ser abordada siempre junto con la suplementación de calcio (1.5-2.0 g de calcio elemental al día). Las determinaciones séricas y urinarias de calcio son eficaces para monitorizar la resolución de la deficiencia de la vitamina D, con un objetivo de excreción de calcio en orina de 24 horas de 100-250 mg/24 horas.

Para más detalles, véase Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM: Metabolismo óseo y mineral en las personas sanas y enfermas, cap. 331; y Lindsay R, Cosman F: Osteoporosis, cap. 333, en Harrison PMI 16.^a

181**TRASTORNOS DEL METABOLISMO LIPÍDICO**

La hiperlipoproteinemia se puede caracterizar por hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia aislada, o ambas (cuadro 181-1). La diabetes mellitus, el consumo de alcohol, los anticonceptivos orales, la enfermedad renal, la hepatopatía y el hipotiroidismo pueden causar hiperlipoproteinemias secundarias que empeorar estos estados hiperlipoproteinémicos subyacentes.

El análisis estándar de las lipoproteínas mide el colesterol total, HDL y triglicéridos, con un cálculo de los niveles de LDL empleando la ecuación: $LDL = colesterol\ total - HDL - triglicéridos/5$. Sólo se puede calcular la concentración de colesterol LDL por este método si los triglicéridos son menores de 4.0 mmol/L ($<350\ mg/dL$). Tanto los niveles de colesterol LDL como el colesterol HDL están transitoriamente disminuidos durante varias semanas después de un infarto de miocardio o en estados de inflamación aguda, pero se pueden medir con precisión si se extrae la sangre en las primeras 8 h del episodio.

HIPERCOLESTEROLEMIA AISLADA

Los niveles elevados del colesterol plasmático total en ayunas [$>5.2\ mmol/L$ ($>200\ mg/dL$)] en presencia de unos niveles normales de triglicéridos casi siempre se acompañan de un aumento de las concentraciones de colesterol LDL plasmático. Algun caso raro de persona con un colesterol HDL muy alto puede tener también niveles aumentados de colesterol total. La elevación del colesterol LDL puede ser consecuencia de defectos monogénicos, de trastornos poligénicos o de los efectos secundarios de otros estados patológicos.

Hipercolesterolemia familiar

Es un trastorno genético codominante que se debe a mutaciones del gen del receptor de LDL. Los niveles de LDL plasmáticos están elevados desde el nacimiento y permanecen altos durante toda la vida. En los adultos heterocigotos no tratados, los niveles de colesterol total oscilan entre 7.1 y 2.9 mmol/L (275-500 mg/dL). Es típico que los niveles de triglicéridos plasmáticos sean normales, y los niveles de colesterol HDL son normales o reducidos. Los heterocigotos, especialmente los varones, son propensos a la aterosclerosis acelerada y a la arteriopatía coronaria prematura. Son comunes los *xantomas tendinosos* (más frecuentemente del tendón de Aquiles y de los tendones extensores de los nudillos), los *xantomas tuberosos* (nódulos más blandos e indoloros en los tobillos o las nalgas) y los *xantelasmias* (depósitos en los párpados).

Déficit familiar de apo B-100

Este trastorno autosómico dominante altera la síntesis o función de la apo B100, disminuyendo la afinidad por el receptor de LDL, lo que frena el catabolismo de las LDL, cuya consecuencia es una fenocopia de la hipercolesterolemia familiar.

Hipercolesterolemia poligénica

La mayor parte de las hipercolesterolemias moderadas [$<9.1\ mmol/L$ ($<350\ mg/dL$)] se producen por la interacción de defectos genéticos múltiples y factores ambientales como la dieta, la edad y el ejercicio. Los niveles plasmáticos de HDL y triglicéridos son normales, y no hay xantomas.

**TRATAMIENTO**

En la figura 181-1 se muestra un algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia. El tratamiento de todos estos trastornos consiste en una

Cuadro 181-1**Características de las hiperlipidemias frecuentes**

Fenotipo lipídico	Concentraciones de lípidos plasmáticos, mmol/L (mg/dL)	Lipoproteínas		
		Elevadas	Fenotipo	Signos clínicos
HIPERCOLESTEROLEMIA AISLADA				
Hipercolesterolemia familiar	Heterocigotos: colesterol total = 7-13 (275-500) Homocigotos: colesterol total >13 (>500)	LDL	IIa	Suelen presentar xantomas en la edad adulta y enfermedad vascular a los 30-50 años Suelen presentar xantomas y enfermedad vascular en la infancia
Déficit familiar de apo B-100	Heterocigotos colesterol total = 7-13 (275-500)	LDL IIa	IIa	
Hipercolesterolemia poligénica	Colesterol total = 6.5-9.0 (250-350)	LDL	IIa	Habitualmente asintomática hasta que aparece una enfermedad vascular; ausencia de xantomas
HIPERTRIGLICERIDEMIA AISLADA				
Hipertrigliceridemia familiar	TG = 2.8-8.5 (250-750) (el plasma puede ser turbio)	VLDL	IV	Asintomática; puede asociarse a un aumento del riesgo vascular
Déficit familiar de lipoproteína lipasa	TG >8.5 (>750) (el plasma puede ser lechoso)	Quilomicrones	I, V	Puede ser asintomática; se suele asociar a pancreatitis, dolor abdominal, hepatosplenomegalia
Déficit familiar de apo CII	TG >8.5 (>750) (el plasma puede ser lechoso)	Quilomicrones	I, V	Igual que la anterior

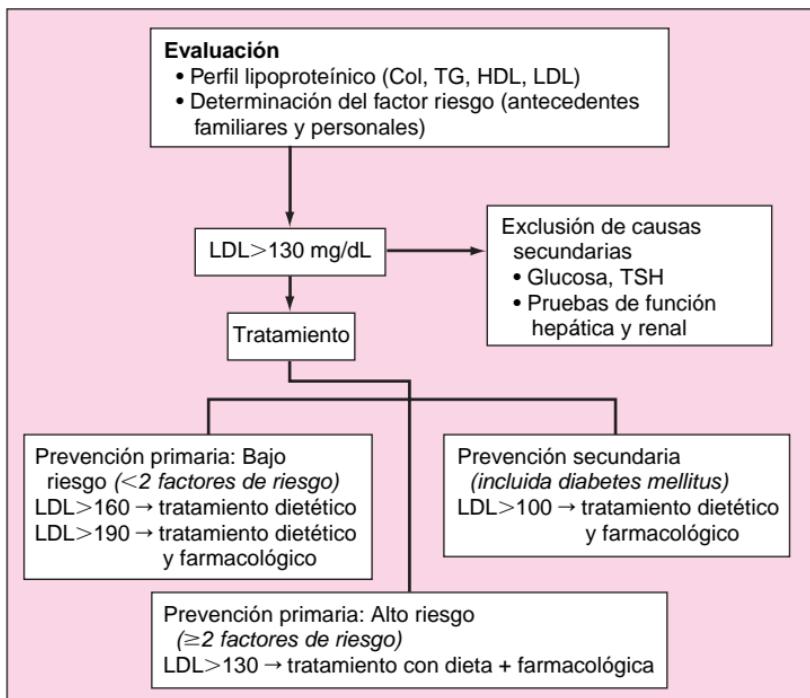
(continúa)

Cuadro 181-1 (Continuación)

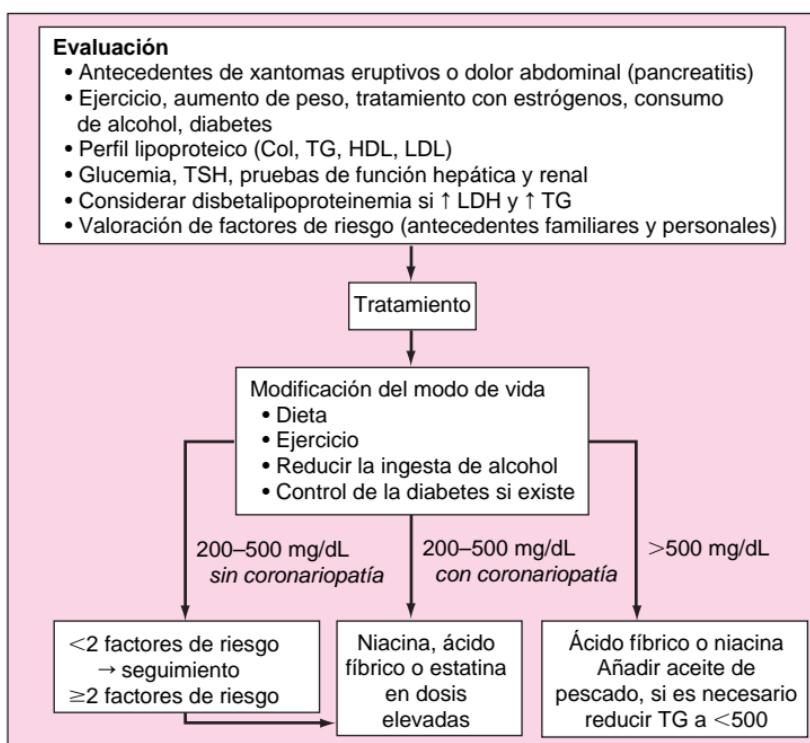
Características de las hiperlipidemias frecuentes

Fenotipo lipídico	Concentraciones de lípidos plasmáticos, mmol/L (mg/dL)	Lipoproteínas		
		Elevadas	Fenotipo	Signos clínicos
HIPERTRIGLICERIDEMIA E HIPERCOLESTEROLEMIA				
Hiperlipidemia combinada	TG = 2.8-8.5 (250-750) Colesterol total = 6.5-13.0 (250-500)	VLDL, LDL IIb		Suele ser asintomática hasta que aparece una enfermedad vascular; la forma familiar puede presentarse también en forma de TG elevados aislados o como elevación aislada de colesterol LDL
Disbetaipoproteinemia	TG = 2.8-5.6 (250-500) Colesterol total = 6.5-13.0 (250-500)	VLDL, IDL; LDL normales	III	Suele ser asintomática hasta que aparece una enfermedad vascular; puede haber xantomas palmares o tuberoeruptivos

Nota. Colesterol total, la suma del colesterol libre y esterificado; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LDL, lipoproteínas de baja densidad; TG, triglicéridos; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.
Fuente. Tomada de HN Ginsberg, JI Goldberg: Harrison PMI 15.^a



A



B

FIGURA 181-1 Algoritmos del estudio y tratamiento de la hipercolesterolemia (A) y de la hipertrigliceridemia (B). Estatina, inhibidor de la HMG-CoA reductasa; Col, colesterol; HDL, lipoproteínas de densidad elevada; LDL, lipoproteínas de baja densidad; TG, triglicéridos; TSH, hormona estimulante del tiroides.

dieta pobre en colesterol, inhibidores de la HMG-CoA reductasa y resinas fijadoras de ácidos biliares (cuadro 181-2).

HIPERTRIGLICERIDEMIA AISLADA

El diagnóstico de hipertrigliceridemia se realiza midiendo los niveles de lípidos en el plasma después de un ayuno de toda la noche. La hipertrigliceridemia se define en los adultos como un nivel de triglicéridos $>2.3 \text{ mmol/L}$ ($>200 \text{ mg/dL}$). Un aumento aislado de los triglicéridos plasmáticos indica que están elevados los quilomicrones, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) o ambos. El plasma suele ser transparente mientras los niveles de triglicéridos son inferiores a 4.5 mmol/L ($<400 \text{ mg/dL}$) y se vuelve turbio con niveles mayores, porque las VLDL (y/o los quilomicrones) aumentan suficientemente de tamaño como para dispersar la luz. Cuando hay quilomicrones, se forma una capa cerosa que flota sobre el plasma después de refrigerar la muestra unas cuantas horas. En la hipertrigliceridemia aislada no hay xantomas tendinosos o xantelámas, pero si los niveles de triglicéridos son mayores de 11.3 mmol/L ($>1000 \text{ mg/dL}$), pueden aparecer *xantomas eruptivos* (pequeñas pápulas de color rojo-naranja) en el tronco y las extremidades, y observarse *lipemia retinalis* (vasos retinianos de color anaranjado-amarillo). Estas altas concentraciones se asocian a pancreatitis.

Hipertrigliceridemia familiar

Trastorno autosómico dominante en el cual el aumento de las VLDL plasmáticas determina una concentración de triglicéridos en plasma del orden de $2.3\text{-}5.6 \text{ mmol/L}$ ($200\text{-}500 \text{ mg/dL}$). Es característica la presencia de obesidad, hiperglucemia e hiperinsulinemia; la diabetes mellitus, el consumo de etanol, los anticonceptivos orales y el hipotiroidismo pueden exacerbar el proceso. El diagnóstico lo sugiere la tríada de elevación de los triglicéridos plasmáticos [$2.8\text{-}11.3 \text{ mmol/L}$ ($250\text{-}1000 \text{ mg/dL}$)], la normalidad o el incremento ligerode los niveles de colesterol [$<6.5 \text{ mmol/L}$ ($<250 \text{ mg/dL}$)] y la disminución del nivel plasmático de HDL. La identificación de otros familiares en primer grado que presenten hipertrigliceridemia es útil para establecer el diagnóstico. Hay que descartar la disbetalipoproteinemia familiar y la hiperlipemia combinada familiar debido a que ambos trastornos se asocian a aterosclerosis acelerada.

Déficit familiar de lipoproteína lipasa

Trastorno autosómico recesivo raro que se produce por la ausencia o déficit de lipoproteína lipasa que retrasa el metabolismo de los quilomicrones. La acumulación de quilomicrones en plasma ocasiona brotes recidivantes de pancreatitis, generalmente de inicio en la infancia, y hepatoesplenomegalia. La aterosclerosis acelerada no forma parte del cuadro.

Déficit familiar de apo CII

Trastorno autosómico recesivo raro debido a la ausencia de apoCII, un cofactor esencial para la lipoproteína lipasa. Como consecuencia, se acumulan triglicéridos y quilomicrones, y se produce una clínica similar a la del déficit de lipoproteína lipasa.



TRATAMIENTO

La figura 181-1 muestra un algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la hipertrigliceridemia. Todos los pacientes con hipertrigliceridemia deben seguir una dieta carente de grasas y con suplementos de vitaminas liposolubles. En los casos con hipertrigliceridemia familiar, se deben administrar derivados de ácido fólico cuando fracasan las medidas dietéticas (cuadro 181-2).

Cuadro 181-2

Fármacos hipolipemiantes

Fármacos	Clase de lipoproteínas modificadas	Efectos adversos frecuentes	Contraindicaciones
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa			
Lovastatina, 20-80 mg/día	↓ LDL 25-55 % ↓ TG 10-20 % ↑ HDL 5-10 %	Mialgias, artralgias, ↑ transaminasas, dispepsia	Hepatopatía aguda o crónica, aumento en la incidencia de miostitis por alteración de la función renal y en combinación con un fibrato
Pravastatina, 40-80 mg al acostarse			
Simvastatina, 20-80 mg al acostarse			
Fluvastatina, 20-80 mg al acostarse			
Atorvastatina, 10-80 mg al acostarse			
Rosuvastatina, 10-40 mg al acostarse			
Ácido nicotínico	↓ LDL 15-25 % ↓ TG 25-35 % ↑ HDL 15-30 %	Sofocos (se pueden aliviar con aspirina), disfunción hepática, náuseas, diarrea, intolerancia a la glucosa, hiperuricemia Dispepsia, diarrea, olor del aliento a pescado	Enfermedad ulcerosa péptica, hepatopatía, gota
Acetos de pescado, 3-12 g al día	↓ TG 5-10 %	Transaminasas	
Inhibidores de la absorción de colesterol			
Ezetimiba, 10 mg al día	↓ LDL 18 % ↓ TG 8 %	Estreñimiento, molestias gástricas, náuseas	Obstrucción del tracto biliar, obstrucción del vaciamiento gástrico
Fijadores de ácidos biliares	↓ LDL 20-30 % ↓ TG 10 % ↑ HDL 5 %		
Colestiramina, 4-32 g al día			
Colestipol, 5-40 g al día			
Colesevelam, 3750-4325 mg al día			
Derivados del ácido fíbrico	↑ o ↓ LDL ↓ TG 25-40 % ↑ HDL 5-15 %	Absorción de otros fármacos Cálculos biliares, dispepsia, disfunción hepática, mialgias	Enfermedad hepática o biliar, insuficiencia renal asociada a ↑ riesgo de miostitis
Genfibrozilo, 600 mg dos veces al día			
Fenofibrato, 160 mg al día			
Liberación inmediata, 100 mg tres veces al día, aumento gradual hasta 2 g tres veces al día			
Liberación sostenida, 250 mg-1.5 g dos veces al día			
Liberación extendida, 500 mg-2 g al acostarse			

Nota: HDL, lipoproteínas de densidad alta; LDL, lipoproteínas de densidad baja; TG, triglicéridos; VLDL, lipoproteínas de densidad muy baja.

HIPERCOLESTEROLEMIA E HIPERTRIGLICERIDEMIA

Las elevaciones tanto de los triglicéridos como del colesterol están causadas por elevaciones simultáneas de las VLDL y LDL o de los restos de VLDL.

Hiperlipidemia familiar combinada

Este trastorno hereditario, que afecta a 1/200 personas, puede causar diversas alteraciones en las lipoproteínas de los pacientes, incluyendo hipercolesterolemia (elevación de las LDL), hipertrigliceridemia (elevación de los triglicéridos y de las VLDL) o ambas. Hay aterosclerosis acelerada. La dislipemiamixta [triglicéridos plasmáticos 2.3-9.0 mmol/L (200-800 mg/dL), los niveles de colesterol 5.2-10.3 mmol/L (200-400 mg/dL) y los niveles de HDL <10.3 mmol/L (<40 mg/dL)], y los antecedentes familiares de hiperlipidemia o de enfermedad cardiovascular prematura sugieren el diagnóstico de hiperlipidemia familiar combinada. En todos los pacientes es necesaria la restricción alimenticia del colesterol y las grasas, así como la evitación del alcohol y de los anticonceptivos orales. Puede ser útil un inhibidor de la HMG-CoA reductasa más niacina.

Disbetalipoproteinemia

Este trastorno raro se asocia al estado de homocigoto para apoE2, pero el desarrollo de la enfermedad requiere que también haya factores ambientales, genéticos o ambos. El colesterol [6.5-13.0 mmol/L (250-500 mg/dL)] y los triglicéridos [2.8-5.6 mmol/L (250-500 mg/dL)] en plasma están aumentados debido a la acumulación de VLDL y de restos de quilomicrones. La afectación clínica de los pacientes tiene lugar en la edad adulta, con coronariopatía y arteriopatía periférica prematuras. Los xantomas cutáneos son característicos: *xantomas estriados palmares* y *xantomas tuberosos o tuberoeruptivos*. Los niveles de triglicéridos y colesterol están elevados. El diagnóstico se establece por un cociente VLDL (mediante centrifugación)/triglicéridos plasmáticos totales > 0.3. Si existe hipotiroidismo y diabetes mellitus, se deben tratar, y pueden ser necesarios los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, los fibratos, la niacina o cualquier combinación de ellos.

PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LA ATROSCLEROSIS

Las directrices de tratamiento propuestas por el *National Cholesterol Education Program* (fig. 181-1) se basan en los niveles de LDL y la estimación de otros factores de riesgo. El objetivo en los pacientes de mayor riesgo (coronariopatía conocida o alguna otra forma de afectación aterosclerótica, riesgo de coronariopatía a los 10 años >20 %, o diabetes mellitus) es disminuir los niveles de LDL colesterol a <2.6 mmol/L (<100 mg/dL). En los pacientes con riesgo muy alto, recientemente se ha observado en ensayos clínicos la utilidad de reducir las LDL colesterol hasta <1.8 mmol/L (<70 mg/dL). El objetivo es conseguir un colesterol LDL <3.4 mmol/L (<130 mg/dL) en los pacientes con dos o más factores de riesgo para la cardiopatía aterosclerótica. Los factores de riesgo son: 1) varones >45 años, mujeres >55 años o después de la menopausia; 2) antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz (<55 años en un progenitor o hermano varón y <65 en la madre o hermanas); 3) hipertensión (incluso si está controlada con fármacos); 4) tabaquismo (>10 cigarrillos/día), y 5) colesterol HDL <1.0 mmol/L (<40 mg/dL). El tratamiento inicial es una dieta pobre en grasas, pero es frecuente la necesidad de tratamiento farmacológico (cuadro 181-2).

Para más detalles, véase Rader DJ, Hobbs HH: Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas, cap. 335, en Harrison PMI 16.^a

182

HEMOCROMATOSIS, PORFIRIAS Y ENFERMEDAD DE WILSON

HEMOCROMATOSIS

La hemocromatosis es un trastorno por depósito de hierro, en el que tiene lugar un aumento de la absorción intestinal de este metal que provoca el depósito de Fe con lesión en numerosos tejidos, como el hígado, el corazón, el páncreas, las articulaciones y la hipófisis. Existe dos causas importantes de hemocromatosis: hereditaria (por transmisión de genes mutantes *HFE*) y secundaria a sobrecarga de hierro (habitualmente por alteración de la eritropoyesis). La hepatopatía alcohólica y la ingestión crónica excesiva de hierro también pueden asociarse a un aumento moderado del Fe hepático y a una elevación de los depósitos corporales de Fe.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Los síntomas tempranos son: debilidad, laxitud, pérdida de peso, pigmentación bronceada o oscurecimiento de la piel, dolor abdominal y pérdida de la libido. Aparece hepatomegalia en el 95 % de los pacientes, algunas veces con pruebas de función hepática normales. Otros signos son: arañas vasculares, esplenomegalia, artropatía, ascitis, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca congestiva, pérdida del vello corporal, eritema palmar, ginecomastia y atrofia testicular. Se produce diabetes melitus aproximadamente en un 65 % de los casos, por lo general en pacientes con antecedentes familiares de diabetes. En raras ocasiones existe insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo.

DIAGNÓSTICO Están elevados el Fe sérico, el porcentaje de saturación de la transferrina y los niveles séricos de ferritina. En una persona por lo demás sana la saturación de la transferrina sérica >50 % es patológica y sugiere homocigosidad para la hemocromatosis. En la mayor parte de los pacientes con hemocromatosis no tratados el nivel sérico de ferritina también está muy elevado. Si el porcentaje de saturación de la transferrina o la ferritina sérica son anormales, se debe realizar la prueba genética de hemocromatosis. Todos los pacientes de primer grado de pacientes con hemocromatosis deben ser estudiados en busca de las mutaciones C282Y y H63D. Puede ser necesaria la biopsia hepática en los individuos afectados para evaluar una posible cirrosis o para cuantificar el hierro en tejido hepático. En la figura 182-1 se muestra un algoritmo de estudio de los pacientes con posible hemocromatosis. Las causas de muerte en los pacientes no tratados son: insuficiencia cardíaca (30 %), cirrosis (25 %) y carcinoma hepatocelular (30 %); este último puede desarrollarse a pesar de un tratamiento adecuado para eliminar el Fe.



TRATAMIENTO

Implica la eliminación del exceso de Fe corporal, habitualmente mediante sangrías periódicas (flebotomía) y tratamiento de soporte de los órganos lesionados. Dado que una unidad de sangre contiene aproximadamente 250 mg de Fe, y debido a que es preciso eliminar como mínimo 25 g o más de Fe, se realiza una sangría semanal durante 1-2 años. Posteriormente, se harán sangrías más espaciadas para mantener el Fe sérico en <27 µmol/L (<150 µg/dL). La administración parenteral de quelantes de hierro como la desferrioxamina (con una bomba de infusión SC portátil) provoca una eliminación de 10-20 mg de hierro/día, una fracción de lo que se moviliza semanalmente con las flebotomías. Sin embargo, el tratamiento con quelantes está indicado cuando la flebotomía no es apropiada, tal como ocurre en la anemia o la hipoprothrombinemia. Se debe interrumpir el consumo de alcohol.

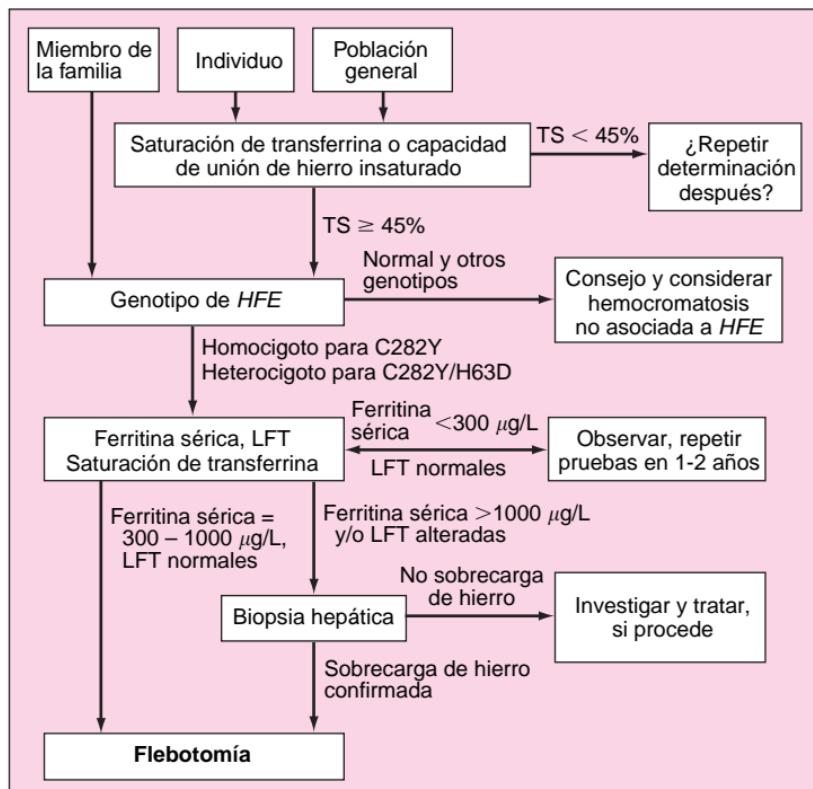


FIGURA 182-1 Algoritmo para la detección sistemática de la hemocromatosis asociada con HFE. LFT, pruebas de función hepática; TS, saturación de transferrina. (Con autorización de *The Canadian Journal of Gastroenterology*.)

PORFIRIAS

Las porfirias son alteraciones hereditarias o adquiridas de la biosíntesis del hemo, cada una de las cuales causa un patrón específico de hiperproducción, acumulación y excreción de los productos intermedios de la síntesis del grupo hemo. Estos trastornos se clasifican como hepáticos o eritropoyéticos, según la localización principal en la que tiene lugar la producción excesiva y la acumulación del precursor de la porfirina o de la propia porfirina. Las manifestaciones principales de las porfirias hepáticas son neurológicas (dolor abdominal neuropático, neuropatía y alteraciones mentales), mientras que las porfirias eritropoyéticas causan característicamente fotosensibilidad cutánea. Son necesarias pruebas analíticas para confirmar o excluir los distintos tipos de porfiria. Sin embargo, el diagnóstico definitivo requiere la demostración de la deficiencia enzimática específica o del defecto genético concreto.

Porfíria aguda intermitente

Es un trastorno autosómico dominante con expresión variable. Sus manifestaciones comprenden: dolor abdominal cólico, vómitos, estreñimiento, orina color vino de Oporto, y alteraciones neurológicas y psiquiátricas. Los ataques agudos rara vez se producen antes de la pubertad y pueden durar entredías y meses. No existe fotosensibilidad. Las manifestaciones clínicas y bioquímicas pueden ser desencadenadas por barbitúricos, anticonvulsivos, estrógenos, anticonceptivos orales, alcohol o dietas hipocalóricas. El diagnóstico se establece demostrando una elevación de porfobilinógeno y de ácido δ -aminolevulínico en orina en el transcurso de un ataque agudo.



TRATAMIENTO

Lo antes posible, en cuanto se inicia el ataque, se deben administrar 3-4 mg diarios de hemo durante 4 días, en forma de arginato de hemo, hemoalbúmina o hematina. En los ataques agudos puede ser eficaz la administración de glucosa IV a razón de hasta 20 g/h o, si la alimentación oral no se puede realizar durante períodos largos de tiempo, nutrición parenteral. Durante el episodio de dolor abdominal agudo se pueden necesitar analgésicos narcóticos, y las fenotiazinas son útiles para las náuseas, los vómitos, la ansiedad y la agitación. El tratamiento entre los ataques comprende una nutrición adecuada, evitar el uso de los fármacos que exacerban la enfermedad, y el tratamiento precoz de enfermedades intercurrentes o infecciones.

Porfiria cutánea tarda

Es la porfiria más común; se caracteriza por lesiones cutáneas crónicas y, habitualmente, hepatopatía. Se debe al déficit (hereditario o adquirido) de uroporfirinógeno descarboxilasa. La fotosensibilidad provoca aumento de la pigmentación facial, mayor fragilidad de la piel, eritema y lesiones con vesículas y úlceras que, de forma característica, afectan a la cara, frente y antebrazos. No existen manifestaciones neurológicas. Entre los factores que contribuyen al trastorno se encuentran el exceso de alcohol, el hierro y los estrógenos. Los pacientes con hepatopatía tienen riesgo de carcinoma hepatocelular. Están elevadas la uroporfirina y la 7-carboxilato porfirina urinarias.



TRATAMIENTO

La primera línea del tratamiento es evitar los factores desencadenantes, con abstención del alcohol, de estrógenos, y de suplementos de hierro y otros fármacos que la exacerban. Casi siempre se logra una respuesta completa con sangrías repetidas (cada 1 ó 2 semanas) hasta que disminuye el hierro hepático. Se puede utilizar cloroquina o hidroxicloroquina en dosis pequeñas (p. ej., 125 mg de fosfato de cloroquina 2 veces por semana), para favorecer la eliminación de porfirina en pacientes que no toleran o no responden al tratamiento con sangrías.

Porfiria eritropoyética

En las porfirias eritropoyéticas, se depositan en la piel porfirinas de los eritrocitos de la médula ósea y del plasma, produciendo fotosensibilidad cutánea. La fotosensibilidad cutánea se suele iniciar durante la niñez. Las manifestaciones cutáneas son distintas de las que aparecen en otras porfirias debido a que las lesiones vesiculares son infrecuentes. Pueden aparecer enrojecimiento, tumefacción, sensación de quemazón y prurito a los pocos minutos de la exposición a la luz solar, con características similares a las del angioedema. Los síntomas parecen desproporcionados respecto a las lesiones cutáneas visibles. Las alteraciones cutáneas crónicas son liquenificación, pseudovesículas endurecidas, surcos en los labios y alteraciones en las uñas. La función hepática suele ser normal, pero pueden aparecer hepatopatía y cálculos biliares. Se detectan niveles aumentados de protoporfirinas en la médula ósea, los eritrocitos circulantes, el plasma, la bilis y las heces. Los niveles urinarios son normales. El diagnóstico se confirma mediante la identificación de una mutación en el gen de la ferroquelatasa.



TRATAMIENTO

El β -caroteno oral (120-180 mg/día) mejora la tolerancia a la luz solar en muchos pacientes. La dosis se debe ajustar para mantener unos niveles séricos de caroteno entre 10 y 15 $\mu\text{mol/L}$ (600-800 $\mu\text{g/dL}$). La colestiramina y el carbón

activado pueden facilitar la excreción fecal de protoporfirinas. Pueden ser útiles las transfusiones y la terapia con administración intravenosa de grupo hemo.

ENFERMEDAD DE WILSON

Esta enfermedad es un trastorno hereditario del metabolismo del cobre, que tiene como consecuencia la acumulación tóxica de cobre en el hígado, el encéfalo y otros órganos. Los individuos con enfermedad de Wilson tienen mutaciones del gen *ATP7B*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS La hepatopatía puede cursar como hepatitis, cirrosis o descompensación hepática. En otros pacientes, las primeras manifestaciones son trastornos neurológicos o psiquiátricos, casi siempre acompañados de anillos de Kayser-Fleischer (depósitos de cobre en la córnea). Puede de haber distonía, incoordinación y temblor, y son frecuentes la disartria y la disfagia. También se pueden observar alteraciones del sistema nervioso autónomo. Es frecuente la hematuria microscópica. En torno al 5 % de los pacientes tienen como primeras manifestaciones amenorrea primaria o secundaria o abortos espontáneos repetidos.

DIAGNÓSTICO Los niveles séricos de ceruloplasmina son a menudo bajos y suelen estar elevados los de cobre en orina. La «prueba definitiva» es la elevación del cobre en la biopsia hepática.



TRATAMIENTO

La hepatitis y la cirrosis sin descompensación se deben tratar mediante la administración de cinc (50 mg PO tres veces al día). En los pacientes con descompensación hepática se recomienda la administración de trientina (500 mg PO dos veces al día) más cinc (con un intervalo de al menos 1 hora), aunque en los casos de descompensación hepática grave se debe considerar el trasplante hepático. Como tratamiento neurológico inicial, se recomienda la administración de trientina y cinc durante 8 semanas, seguido de la administración de cinc como tratamiento único. El tetratiomolibdato es una opción terapéutica alternativa que podría estar disponible en el futuro. La penicilamina ya no constituye el tratamiento de primera línea. La administración de cinc no requiere su monitorización para descartar toxicidad; con objeto de determinar la respuesta terapéutica, se pueden determinar los niveles de cobre en orina de 24 horas. La trientina puede inducir supresión de la médula ósea y proteinuria, y hay que controlar los niveles séricos de cobre libre (con ajuste del cobre sérico total respecto al cobre de la ceruloplasmina) para determinar la respuesta terapéutica. El tratamiento contra el depósito de cobre se debe mantener durante toda la vida.

Para más detalles, véase Powell LW: Hemocromatosis, cap. 336; Desnick RJ: Porfirias, cap. 337; Brewer GJ: Enfermedad de Wilson, cap. 339, en Harrison PMI 16.^a

183

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

EXPLORACIÓN DEL ESTADO MENTAL

• *La exploración mínima: durante la entrevista, evaluar las dificultades de comunicación, y determinar si el paciente tiene recuerdos y opiniones acerca de acontecimientos recientes y anteriores.*

El objetivo de la exploración del estado mental es evaluar la atención del paciente, su orientación, memoria, capacidad de introspección, juicio y nivel de información general. Se puede recitar una serie de palabras y pedir al paciente que avise cada vez que se repite una determinada (prueba de atención). La orientación se evalúa preguntando al paciente el día de la semana, la fecha y el lugar en el que se encuentra. Se puede investigar la memoria pidiendo al paciente que repita una serie de números y comprobando el recuerdo de una serie de objetos transcurridos unos tiempos definidos (p. ej., 5 y 15 minutos). La memoria más remota se estudia evaluando la capacidad del paciente para hacer un relato cronológicamente adecuado de su enfermedad o de sus acontecimientos vitales. El recuerdo de eventos históricos, fechas o acontecimientos importantes puede dar una idea acerca del bagaje de información general que posee el paciente. La evaluación de la función del lenguaje comprende la exploración del lenguaje espontáneo, de las denominaciones, repeticiones, lectura, escritura y comprensión del lenguaje. También son importantes otras pruebas adicionales, tales como la capacidad para dibujar y copiar, realizar cálculos, interpretar esquemas o problemas

Cuadro 183-1

Minixeramen del estado mental

Orientación	Puntos
Nombrar: estación/fecha/día/mes/año	5 (1 por cada nombre)
Nombrar: nación/provincia/ciudad/hospital/planta	5 (1 por cada nombre)
Memoria inmediata	
Nombrar tres objetos y pedir al paciente que los repita	3 (1 por cada objeto)
Atención y cálculo	
Restar de 7 en 7 desde 100 (p. ej., 93-86-79-72-65)	5 (1 por cada resta)
Recuerdo	
Preguntar por los tres objetos que se repitieron previamente	3 (1 por cada objeto)
Lenguaje	
Nombrar lápiz y reloj	2 (1 por cada objeto)
Repetir «no sé, ni sé ni sé»	1
Cumplir las siguientes instrucciones: «Coger un papel con la mano derecha, doblarlo por la mitad y ponerlo en el suelo»	3 (1 por cada instrucción)
Leer y hacer lo que se indica: «cerrar los ojos»	1
Escribir una frase	1
Copiar un dibujo (dos pentágonos que se cortan entre sí)	1
TOTAL	30

Cuadro 183-2**Músculos que movilizan articulaciones**

	Músculo	Nervio	Inervación segmentaria
Hombro	Supraespinoso	N. supraescapular	C5,6
	Deltoides	N. axilar	C5,6
Antebrazo	Bíceps	N. musculocutáneo	C5,6
	Braquiorradial	N. radial	C5,6
	Tríceps	N. radial	C6,7,8
	Ext. radial del carpo	N. radial	C5,6
	Ext. cubital del carpo	N. interóseo p.	C7,8
	Ext. de los dedos	N. interóseo p.	C7,8
	Supinador	N. interóseo p.	C6,7
	Flex. radial del carpo	N. mediano	C6,7
	Flex. cubital del carpo	N. cubital	C7,8,T1
Muñeca	Pronador redondo	N. mediano	C6,7
	Ext. cubital del carpo	N. cubital	C7,8,T1
	Flex. radial del carpo	N. mediano	C6,7
Mano	Lumbricales	N. mediano + cubital	C8,T1
	Interóseos	N. cubital	C8,T1
Pulgar	Flex. de los dedos	Mediano + interóseo A	C7,C8,T1
	Oponente del pulgar	N. mediano	C8,T1
	Extensor del pulgar	N. interóseo p.	C7,8
	Aductor del pulgar	N. mediano	C8,T1
	Abductor del pulgar	N. cubital	C8,T1
Muslo	Flexor corto del pulgar	N. cubital	C8,T1
	Psoas ilíaco	N. femoral	L1,2,3
	Glúteos	N. glúteo sup. + inf.	L4,L5,S1,S2
	Cuádriceps	N. femoral	L2,3,4
Pie	Aductores	N. obturador	L2,3,4
	Bíceps femoral	N. ciático	L5,S1,S2
	Gemelos	N. tibial	S1,S2
	Tibial anterior	N. peroneo profundo	L4,5
Dedos	Peroneos	N. peroneo profundo	L5,S1
	Tibial posterior	N. tibial	L4,5
Dedos	Ext. propio del primer dedo	N. peroneo profundo	L5,S1

lógicos, identificar derecha e izquierda, nombrar e identificar las distintas partes del cuerpo, etc.

Una prueba estandarizada útil para evaluar la función cognitiva es el mini-examen del estado mental (cuadro 183-1).

EXPLORACIÓN DE LOS PARES CRANEALES

- La exploración mínima: evaluar los fondos de ojo, los campos visuales, el tamaño y la reactividad de las pupilas, los movimientos extraoculares y los movimientos faciales.

I PAR Ocluir cada orificio nasal consecutivamente y utilizar un estímulo de prueba suave, tal como jabón, dentífrico, café o aroma de li món, para ver si el paciente es capaz de detectar el olor e identificarlo correctamente.

II PAR Comprobar la agudeza visual con y sin corrección utilizando un optotípico de Snellen (visión lejana) y una prueba de Jaeger (visión cercana). Determinar los campos visuales confrontando en cada cuadrante para cada ojo por separado. El mejor método consiste en sentarse frente al paciente (a 60-90 cm de

Posición

- Abducción de la porción superior del brazo
 Abducción de la porción superior del brazo
 Flexión del brazo en supinación
 Flexión del antebrazo con el brazo entre pronación y supinación
 Extensión del antebrazo
 Extensión y abducción de la mano en relación con la muñeca
 Extensión y aducción de la mano en relación con la muñeca
 Extensión de los dedos a nivel de las articulaciones metacarpofalángicas
 Supinación del antebrazo extendido
 Flexión y abducción de la mano en relación con la muñeca
 Flexión y abducción de la mano en relación con la muñeca
 Pronación del antebrazo
 Extensión/aducción de la muñeca
 Flexión/abducción de la muñeca
 Ext. de dedos en interfalángica proximal con metacarpofalángica ext. y fija
 Abducción/aducción de los dedos
 Flexión de los dedos
 Tocar la base del 5.^º dedo con el pulgar
 Extensión del pulgar
 Aducción del pulgar
 Abducción del pulgar
 Flexión del pulgar
 Flexión del muslo
 Abducción, extensión y rotación interna de la pierna
 Extensión de la pierna en relación con la rodilla
 Aducción de la pierna
 Flexión de la pierna en relación con la rodilla
 Flexión plantar del pie
 Dorsiflexión del pie
 Eversión del pie
 Inversión del pie
 Dorsiflexión del primer dedo del pie
-

distancia), pedirle que se tape un ojo con suavidad y que con el otro mire nuestra nariz. Se mueve entonces un pequeño objeto blanco (p. ej., una torunda de algodón) lentamente desde la periferia del campo hacia el centro hasta que el paciente detecte su presencia. Se comparará el campo visual del paciente con el del explorador. La campimetría reglada y el examen con pantalla tan gencial son esenciales para identificar y delimitar pequeños defectos campimétricos. Se debe explorar el fondo del ojo con un oftalmoscopio, y describir el color, tamaño y grado de tumefacción o elevación de la papila óptica. En los vasos de la retina se evaluará el tamaño, la regularidad, los signos de cruce AV, y la presencia de hemorragias, exudados, aneurismas, etc. Se examinará la retina, incluyendo la mácula, en busca de pigmentaciones anormales y de otras lesiones.

PARES III, IV, VI Se describirá el tamaño, la regularidad y la forma de las pupilas, así como su reacción (directa y consensual) a la luz y la convergencia ocular (seguimiento de un objeto que se aproxima). Se comprobará si existe ptosis palpebral, retraso en su cierre o retracción. Se pedirá al paciente que siga el dedo del explorador mientras éste lo mueve horizontalmente a derecha e izquierda y verticalmente con cada ojo, primero en aducción completa y luego en

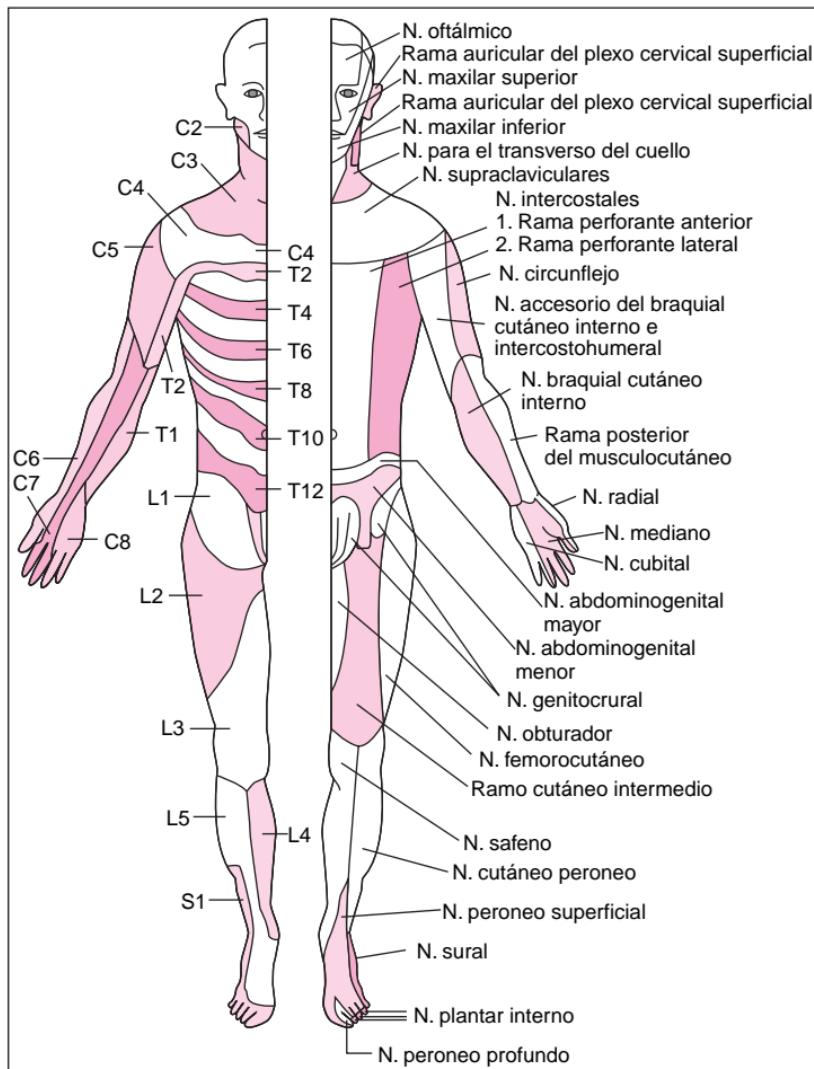


FIGURA 183-1 Vista anterior de los dermatomas (izquierda) y zonas cutáneas (derecha) en que se distribuyen los nervios periféricos individuales. (Fig. 22-2 de Harrison PMI 16.^a.)

abducción completa. Se comprobará la incapacidad de realizar el movimiento completo en direcciones determinadas, así como la presencia de oscilaciones regulares, rítmicas e involuntarias de los ojos (nictagmo). Se comprobarán los movimientos oculares voluntarios rápidos (movimientos sacádicos), así como los movimientos de persecución de un objeto (p. ej., seguir el dedo).

V PAR Se palparán los músculos maseteros y temporales pidiendo al paciente que muerda; también se comprobará la apertura de la mandíbula, el movimiento hacia delante y la movilidad lateral contra una resistencia. Se examinará la sensibilidad en toda la cara, así como la respuesta ante el contacto suave de un pequeño trozo de algodón sobre la córnea.

VII PAR Se explorará la asimetría de la cara en reposo y con los movimientos espontáneos y los inducidos por emociones (p. ej., reírse). Se comprobará la

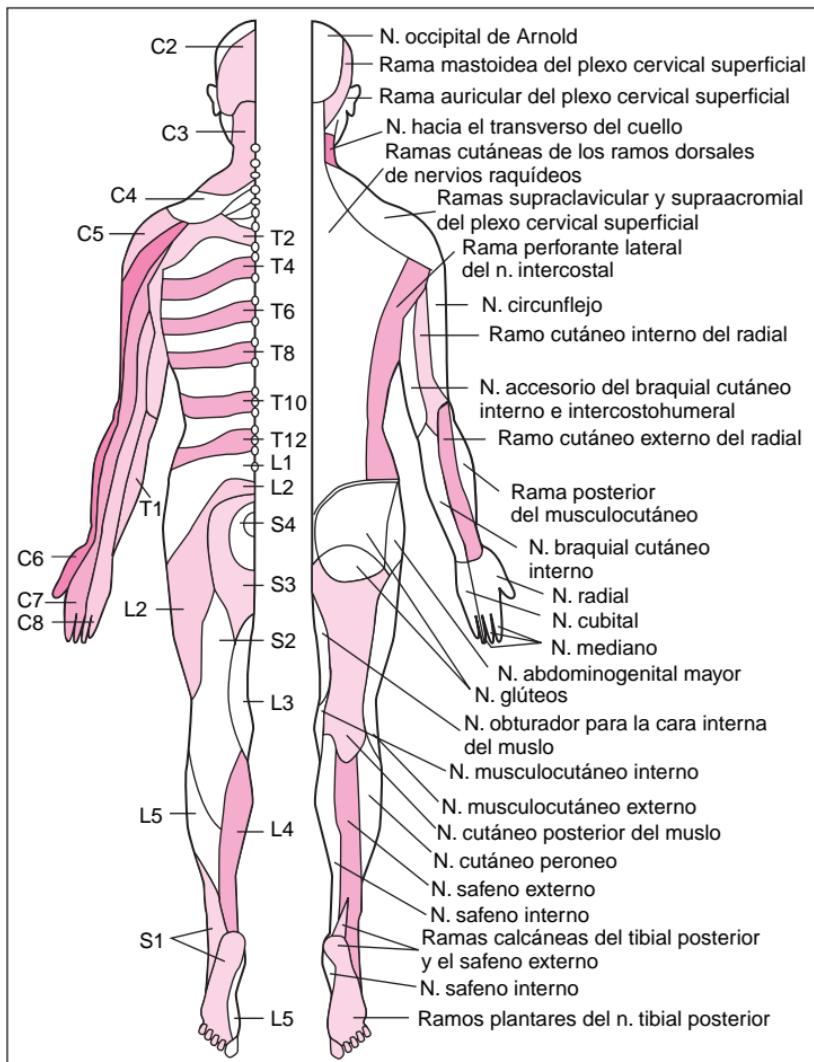


FIGURA 183-2 Vista posterior de los dermatomas (izquierda) y zonas cutáneas(derecha) en que se distribuyen los nervios periféricos individuales. (Fig. 22-3 de Harrison PMI 16.^a.)

capacidad para elevar las cejas, arrugar la frente, cerrar los ojos, sonreír, fruncir el ceño, hinchar las mejillas, silbar, fruncir los labios y contraer los músculos del mentón. Se investigarán en particular las diferencias de fuerza entre los músculos faciales superiores e inferiores. El gusto de los dos tercios anteriores de la lengua puede verse afectado por lesiones del VII par proximales a la cuerda del timpano. Se comprobará el gusto por los sabores dulce (azúcar), salado, ácido (limón) y amargo (quinina), utilizando una torunda de algodón mojada en la solución adecuada y colocada sobre el borde lateral mientras el paciente saca la lengua, a media distancia de la punta.

VIII PAR Se explorará la capacidad de audición con el diapasón, el chasquido de los dedos, el tic-tac del reloj y la voz susurrada, a distancias especificadas con cada oído. Se comprobará la conducción aérea frente a la ósea mastoidea (Rinne) y la lateralización del ruido de un diapasón colocado en el centro de la frente (Weber).

Para una comprobación cuantitativa exacta de la audición es preciso realizar una audiometría reglada. No se olvidará la exploración de los tímpanos.

PARES IX, X Se explorará la elevación simétrica de la úvula y el paladar durante la fonación («ahh»), así como la posición del arco uvulopalatino en reposo. En determinados pacientes puede ser necesario explorar la sensibilidad en la región de las amígdalas, la faringe posterior y la lengua. El reflejo faríngeo («nauseoso») se explora estimulando ambos lados de la pared posterior de la faringe con un objeto romo (p. ej., un depresor lingual). En algunas situaciones es necesaria la exploración directa de las cuerdas vocales mediante laringoscopia.

XI PAR Se explorará el encogimiento de hombros (músculo trapecio) y la rotación de la cabeza a cada lado (músculo esternocleidomastoidéo) contra resistencia.

XII PAR Se examinará el volumen y la fuerza de la lengua. Se buscará la presencia de atrofia, desviación de la línea media al sacar la lengua, temblor y pequeñas vibraciones o sacudidas (fibrilaciones, fasciculaciones).

EXPLORACIÓN MOTORA

- La exploración mínima: Descartar atrofia muscular y comprobar el tono muscular en los miembros. Valorar la fuerza muscular en los miembros comprobando el movimiento de pronación así como la fuerza en la muñeca y los reflejos en los dedos. Comprobar los reflejos bicipital, rotuliano y de Aquiles. Comprobar la fuerza muscular en los miembros pidiendo al paciente que camine normalmente y también sobre sus talones y de puntillas.

Se debe explorar sistemáticamente la fuerza en los movimientos principales de cada articulación (véase cuadro 183-2). La fuerza debe registrarse utilizando una escala reproducible (p. ej., 0 = ausencia de movimiento; 1 = vibración o inicio de contracción sin movimiento asociado en la articulación; 2 = movimiento presente, pero que no se mantiene contra la gravedad; 3 = movimiento contra la gravedad, pero no contra resistencia; 4 = movimiento contra un cierto grado de resistencia; y 5 = fuerza plena; los valores se pueden complementar con la adición de los signos + y - para proporcionar graduaciones adicionales). Se registrará la velocidad del movimiento, la capacidad de relajación rápida después de las contracciones y la fatiga en las repeticiones. Se examinará la pérdida de masa y tamaño de los músculos (atrofia), así como la presencia de contracciones involuntarias irregulares (sacudidas) de grupos de fibras musculares (fasciculaciones). Se buscará la presencia de movimientos involuntarios mientras el paciente está en reposo, durante una postura mantenida y con la acción voluntaria.

REFLEJOS

Los reflejos osteotendinosos importantes que se deben explorar sistemáticamente y los segmentos medulares implicados en sus arcos reflejos son: bicipital (**C5**, 6), estillorradial (**C5**, 6), tricipital (**C7**, 8), rotuliano (**L3**, 4) y aquileo (**S1**, 2). Una escala de graduación frecuentemente utilizada es: 0 = ausente, 1 = presente pero disminuido, 2 = normal, 3 = hiperactivo y 4 = hiperactivo con clonus (contracciones rítmicas repetitivas al mantener el estiramiento). El reflejo plantar se debe explorar con un objeto romo, como el extremo de una llave, recorriendo el borde externo de la planta desde el talón a la base del primer dedo. Una respuesta anormal (signo de Babinski) es la extensión (dorsiflexión) del dedo gordo a nivel de la articulación metatarsofalángica. En algunos casos puede asociarse a abducción (en abanico) de los otros dedos y a grados variables de flexión del tobillo, la rodilla y la cadera. La respuesta normal es la flexión plantar del dedo gordo. Los reflejos abdominales, anal y esfinteriano son importantes en algunas ocasiones, al igual que otros reflejos osteotendinosos adicionales.

EXPLORACIÓN DE LA SENSIBILIDAD

- *La exploración mínima: preguntarle al paciente si percibe el roce ligero y la temperatura proporcionada por un objeto frío aplicado en la parte distal de cada extremidad. Comprobar la estimulación doble simultánea mediante el roce ligero en las manos.*

En la mayor parte de las ocasiones es suficiente con explorar la sensibilidad al pinchazo, contacto, posición y vibración en cada una de las cuatro extremidades (figs. 183-1 y 183-2). Los problemas específicos a menudo requieren una evaluación más meticulosa. Los pacientes con lesiones cerebrales pueden presentar alteraciones de la «sensibilidad discriminatoria», tal como la capacidad de percibir estímulos simultáneos dobles, localizar adecuadamente los estímulos, identificar como diferentes dos estímulos muy próximos (discriminación entre dos puntos), identificar objetos solamente por el tacto (estereognosia) o calibrar pesos, evaluar texturas, o identificar letras o números escritos sobre la superficie de la piel (grafoestesia).

COORDINACIÓN Y MARCHA

- *La exploración mínima: comprobar los movimientos alternados rápidos de los dedos de las manos y de los pies, así como la maniobra dedo-nariz. Observar al paciente al caminar sobre una línea recta.*

La capacidad para mover el dedo índice con precisión desde la nariz hasta el dedo extendido del examinador y la capacidad para deslizar el talón de cada pie desde la rodilla a lo largo de la espina ilíaca son pruebas de coordinación. Otras pruebas (dibujar objetos en el aire, perseguir un dedo en movimiento, golpear ligeramente con el dedo índice contra el pulgar o alternativamente contra cada uno de los dedos) también pueden ser útiles en algunos pacientes. Se debe observar la capacidad del paciente para permanecer de pie con los pies juntos y los ojos cerrados (prueba de Romberg), para caminar en línea recta (marcha en tandem) y para darse la vuelta.

Para más detalles, véase Martin JB, Lowenstein DH, Hauser SL: Estudio del paciente con enfermedades neurológicas, cap. 346, en Harrison PMI 16.^a

184

NEUROIMAGEN

El clínico que atiende a pacientes con síntomas neurológicos se enfrenta a un elevado número de opciones en cuanto a su estudio mediante técnicas de imagen. La resonancia magnética (MRI) tiene una sensibilidad mayor que la tomografía computarizada (CT) para la detección de las lesiones que afectan al sistema nervioso central (SNC), especialmente en lo que se refiere a las de la médula espinal, los pares craneales y las estructuras de la fosa posterior. La MRI de difusión, una secuencia que detecta la reducción del movimiento microscópico del agua, es la técnica de mayor sensibilidad para la evaluación del accidente cerebrovascular isquémico agudo y es útil para detectar la encefalitis, los abscesos y

Cuadro 184-1**Guía para la utilización de la CT, la ecografía y la MRI**

Trastorno	Técnica recomendada
Hemorragia	
Parenquimatosa aguda	CT > MRI
Subaguda/crónica	MRI
Hemorragia subaracnoidea	CT, CTA, punción lumbar → angiografía
Aneurisma	Angiografía > CTA, MRA
Infarto isquémico	
Infarto hemorrágico	CT
Infarto pequeño	MRI > CT
Disección carotídea o vertebral	MRI/MRA
Insuficiencia vertebrobasilar	CTA, MRI/MRA
Estenosis carotídea	CTA > Doppler, MRA
Sospecha de lesión ocupante de espacio	
Neoplasias, primarias o metastásicas	MRI + contraste
Infección/absceso	MRI + contraste
Inmunodepresión con hallazgos focales	MRI + contraste
Malformaciones vasculares	MRI ± angiografía
Lesiones de la sustancia blanca	MRI
Enfermedad desmielinizante	MRI ± contraste
Demencia MRI	
Traumatismo	
Traumatismo agudo	CT (sin contraste)
Lesión por cizallamiento/hemorragia crónica	MRI
Cefalea/migraña	CT (sin contraste) o MRI
Crisis convulsiva	
Primer episodio, sin déficit neurológicos focales	¿CT como prueba de cribado?
Parcial compleja/resistente	MRI + imágenes potenciadas en T2 con cortes coronales
Neuropatía craneal	MRI + contraste
Enfermedad meníngea	MRI + contraste
COLUMNA VERTEBRAL	
Lumbalgia	
Sin déficit neurológico	MRI o CT después de 4 semanas
Con déficit focales	MRI > CT
Estenosis medular	MRI o CT
Espondilosis cervical	MRI o mielografía CT
Infección	MRI + contraste, CT
Mielopatía	MRI + contraste > mielografía
Malformación arteriovenosa	MRI, mielografía/angiografía

Nota: CT, tomografía computarizada; CTA, angiografía por CT; MRA, angiografía por MR; MRI, imágenes por resonancia magnética.

las enfermedades producidas por priones. Sin embargo, la CT se puede realizar rápidamente y tiene una gran disponibilidad, lo que hace que sea una elección de carácter pragmático para la evaluación inicial de los pacientes en los que se sospechan ictus agudo, hemorragia o traumatismo intracraneal o medular. La CT también presenta una sensibilidad mayor que la de la MRI para la visualización de los detalles óseos finos y está indicada en la evaluación inicial de las pérdi-

das auditivas de conducción así como en las lesiones que afectan a la base del cráneo y a la bóveda craneal. La mielografía ha sido sustituida en su mayor parte por la MRI y por la CT-mielografía para el diagnóstico de los procesos patológicos de la médula espinal y del conducto vertebral. Actualmente, la angiografía convencional se reserva para los pacientes en los que el detalle de los vasos de pequeño calibre es esencial para el diagnóstico y en los que se planifica un tratamiento de intervención. Hay también un número cada vez mayor de técnicas neurorradiológicas de intervención, como la embolización y el uso de endoprótesis sobre estructuras vasculares. En el cuadro 184-1 se recogen las directrices para la selección inicial de los estudios de neuroimagen.

Para más detalles, véase Dillon WP: *Métodos imagenológicos en enfermedades neurológicas*, cap. 347, en Harrison PMI 16.^a

185

CRISIS EPILÉPTICAS Y EPILEPSIA

Una crisis epiléptica es un suceso paroxístico debido a descargas anormales, excesivas e hipersincrónicas de un grupo de neuronas del SNC. La epilepsia se diagnostica cuando hay crisis epilépticas recurrentes como consecuencia de un proceso crónico subyacente.

Clasificación de las crisis epilépticas

La clasificación correcta de las crisis epilépticas resulta vital para el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico. Las *crisis parciales* (o *focales*) se originan en una zona localizada de la corteza; las *crisis generalizadas* afectan a regiones amplias del encéfalo, de forma bilateral y simétrica. Las *crisis parciales simples* no afectan a la conciencia y pueden tener síntomas motores, sensitivos, vegetativos o psíquicos. Las *crisis parciales complejas* comprenden una alteración de la conciencia unida a automatismos (p. ej., chupeteo de los labios, masticación, marcha carente de propósito u otras actividades motoras complejas).

Las *crisis generalizadas* pueden ser un trastorno primario o el resultado de la generalización secundaria de una crisis parcial. Las *crisis tónico-clónicas* (gran mal) provocan pérdida repentina de conciencia, pérdida del control del tono postural, contracción muscular tónica que hace apretar los dientes y rigidez en extensión (fase tónica), seguida de sacudidas musculares rítmicas (fase clónica). En el transcurso de la crisis se puede producir mordedura de lengua e incontinencia. La recuperación de la conciencia es gradual, en los casos típicos, a lo largo de muchos minutos u horas. Fenómenos poscríticos frecuentes son la cefalea y la confusión. En las *crisis de ausencia* (*petit mal*) se producen lapsos repentinos de pérdida de conciencia de corta duración sin pérdida del control postural. Es raro que duren más de 5 a 10 segundos, pero pueden repetirse muchas veces al día. Son frecuentes los síntomas motores leves, pero no los automatismos complejos ni la actividad clónica. Otros tipos de crisis epilépticas generalizadas son las ausencias atípicas, los espasmos infantiles y las crisis tónicas, atónicas y mioclónicas.

Cuadro 185-1**Causas de las crisis epilépticas**

Neonatos (<1 mes)	Hipoxia e isquemia perinatales Hemorragia intracranal y traumatismos Infecciones agudas del SNC Trastornos metabólicos (hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, déficit de piridoxina) Abstinencia de drogas Trastornos del desarrollo Trastornos genéticos Convulsiones febriles
Lactantes y niños (>1 mes y <12 años)	Trastornos genéticos (metabólicos, degenerativos, síndromes de epilepsia primaria) Infección del SNC Infecciones del desarrollo Traumatismos Idiopáticas
Adolescentes (12-18 años)	Traumatismos Trastornos genéticos Infecciones Tumores cerebrales Consumo de drogas Idiopáticas
Adultos jóvenes (18-35 años)	Traumatismos Abstinencia de alcohol Consumo de drogas Tumores cerebrales Idiopáticas
Adultos mayores <td>Enfermedad cerebrovascular Tumores cerebrales Abstinencia alcohólica Trastornos metabólicos (uremia, insuficiencia hepática, anomalías electrolíticas, hipoglucemia) Enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas del SNC Idiopáticas</br></td>	Enfermedad cerebrovascular Tumores cerebrales Abstinencia alcohólica Trastornos metabólicos (uremia, insuficiencia hepática, anomalías electrolíticas, hipoglucemia) Enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas del SNC

Etiología

El tipo de crisis y la edad del paciente proporcionan indicios importantes respecto a la etiología. El cuadro 185-1 muestra causas importantes de convulsiones según los grupos de edad.

Valoración del paciente

Una anamnesis cuidadosa clínica es fundamental, puesto que el diagnóstico de las crisis epilépticas y de la epilepsia se basa a menudo exclusivamente en datos clínicos. El diagnóstico diferencial (cuadro 185-2) comprende frecuentemente el síncope y las convulsiones psicogénas (pseudoconvulsiones). La exploración general abarca la búsqueda de infecciones, traumatismos, toxinas, enfermedades sistémicas, alteraciones neurocutáneas y enfermedad vascular. Algunos fármacos disminuyen el umbral convulsivo (cuadro 185-3). Las simetrías de la exploración neurológica pueden sugerir la existencia de tumor cerebral, accidente vascular cerebral, traumatismo u otras lesiones focales. En la figura 185-1 se muestra un algoritmo para la evaluación del paciente con una crisis epiléptica.

Cuadro 185-2**Diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas**

Síncope	Accidente isquémico transitorio (TIA)
Síncope vasovagal	TIA de la arteria basilar
Arritmia cardíaca	Trastornos del sueño
Valpulopatías cardíacas	Narcolepsia/cataplejía
Insuficiencia cardíaca	Mioclonías benignas del sueño
Hipotensión ortostática	Trastornos del movimiento
Trastornos psicológicos	Tics
Crisis psicógena	Mioclonías no epilépticas
Hiperventilación	Coreoatetosis paroxística
Crisis de pánico	Consideraciones especiales en los niños
Alteraciones metabólicas	Episodios de contención de la respiración
Lapsos de memoria alcohólicos	Migraña con dolor abdominal recurrente y vómitos cíclicos
Delirium tremens	Vértigo paroxístico benigno
Hipoglucemias	Apnea
Hipoxia	Terrores nocturnos
Drogas psicoactivas (p. ej., alucinógenos)	Sonambulismo
Migraña	
Migraña confusional	
Migraña basilar	

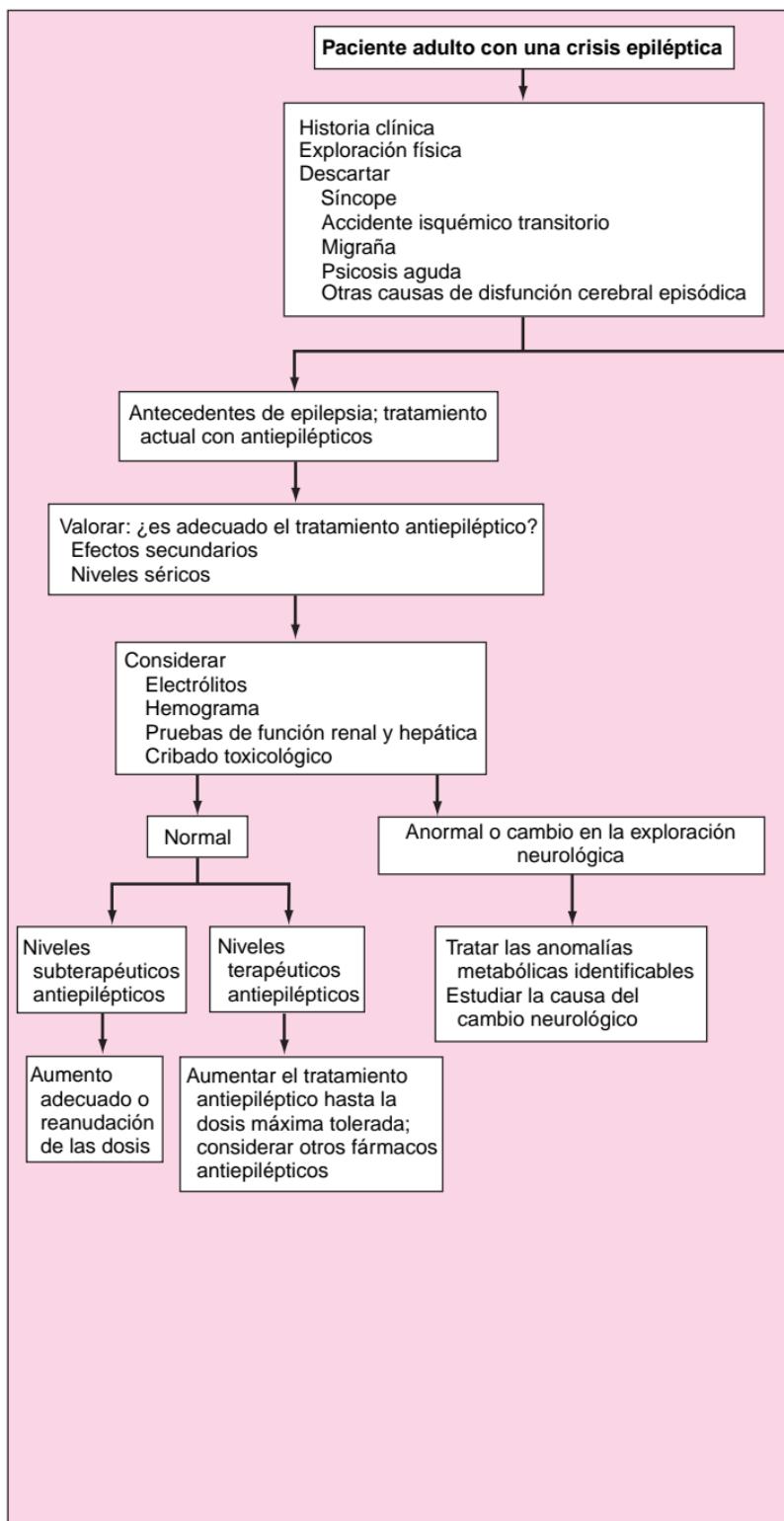
Electroencefalografía

Todos los pacientes deben ser evaluados mediante un EEG, que determina la actividad eléctrica del cerebro mediante el registro obtenido con electrodos situados en el cuero cabelludo. La presencia de actividad epiléptica electrográfica durante un episodio clínicamente evidente (actividad rítmica, repetitiva y anómala que se inicia y se interrumpe de manera súbita) establece el diagnóstico. Sin embargo, la ausencia de actividad epiléptica electrográfica no excluye un trastorno

Cuadro 185-3**Fármacos y otras sustancias que pueden causar convulsiones**

Antimicrobianos/antivirales	Psicotrópicos
Betalactámicos y compuestos relacionados	Antidepresivos
Quinolonas	Antipsicóticos
Aциклovир	Litio
Isoniazida	Agentes de contraste radiográfico
Ganciclovir	Teofilina
Anestésicos y analgésicos	Abstinencia a fármacos hipnótico-sedantes
Petidina	Alcohol
Tramadol	Barbitúricos
Anestésicos locales	Benzodiacepinas
Agentes clase 1B	Drogas de abuso
Fármacos inmunomoduladores	Anfetamina
Ciclosporina	Cocaína
OKT3 (anticuerpos monoclonales contra las células T)	Fenciclidina
Tacrolimus (FK-506)	Metilfenidato
Interferones	Flumazenilo ^a

^a En pacientes dependientes de benzodiazepinas.

**FIGURA 185-1** Valoración de un paciente adulto que ha sufrido una crisis epiléptica.

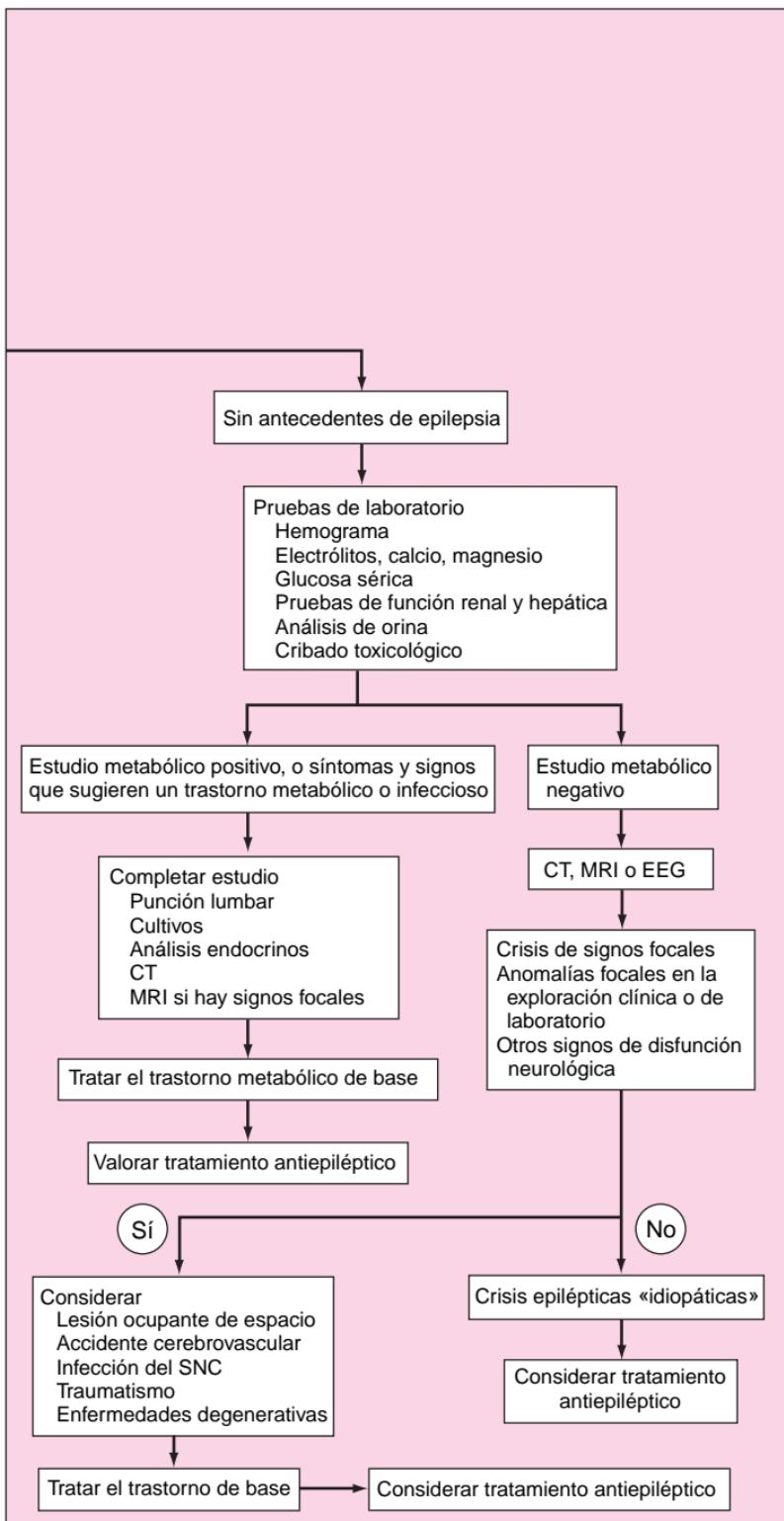


FIGURA 185-1 (continuación)

Cuadro 185-4**Antiepilepticos de primera línea**

Nombre genérico	Nombre comercial	Indicación principal	Dosificación habitual e intervalo de las dosis	Semivida
Fenitoína (difenilhidantoína)	Dilantin	Tónico-clónicas (gran mal) Comienzo focal	300-400 mg/día (3-6 mg/kg en adultos; 4-8 mg/kg en niños) en 1-2 tomas/día	24 h (gran variación, dependiente de la dosis)
Carbamazepina	Tegretol	Tónico-clónicas	600-1800 mg/día	10-17 h
	Carbatrol	Comienzo focal	(15-35 mg/kg en niños) en 2-4 tomas/día	
Ácido valproico	Depakene	Tónico-clónicas	750-2000 mg/día	15 h
	Depakote	Ausencias	(20-60 mg/kg)	
		Ausencias atípicas	en 2-4 tomas/día	
		Mioclónicas		
		Comienzo focal		
Lamotrigina	Lamictal	Comienzo focal	150-500 mg/día	25 h
		Tónico-clónicas	en 2 tomas	14 h (con inductores enzimáticos)
		Ausencias atípicas		
		Mioclónicas		59 h (con ácido valproico)
		Síndrome de Lennox Gastaut		
Etosuximida	Zarontin	Ausencias (pequeño mal)	750-1250 mg/día (20-40 mg/kg)	60 h en adultos 30 h en niños en 1-2 tomas

^a Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital.

Rango terapéutico	Efectos secundarios		Interacción con otros fármacos
	Neurológicos	Sistémicos	
10-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$	Mareo Diplopía Ataxia Falta de coordinación Confusión	Hiperplasia gingival Linfadenopatía Hirsutismo Osteomalacia Rasgos faciales toscos Exantema	Aumento de niveles por isoniazida y sulfonamidas, fluoxetina Disminución de niveles por fármacos inductores enzimáticos ^a Alteración del metabolismo del ácido fólico
6-12 $\mu\text{g}/\text{mL}$	Ataxia Mareo Diplopía Vértigo	Anemia aplásica Leucopenia Irritación gastrointestinal Hepatotoxicidad Hiponatremia	Disminución de niveles por fármacos inductores enzimáticos ^a
50-150 $\mu\text{g}/\text{mL}$	Ataxia Sedación Tremor	Hepatotoxicidad Trombocitopenia Irritación gastrointestinal Aumento de peso Alopecia transitoria Hiperamonemia	Disminución de niveles por fármacos inductores enzimáticos ^a
No establecido	Mareo Diplopía Sedación Ataxia Cefalea	Exantema Síndrome de Stevens Johnson	Disminución de niveles por fármacos inductores enzimáticos ^a Aumento de niveles por ácido valproico
40-100 $\mu\text{g}/\text{mL}$	Ataxia Aletargamiento Cefalea	Irritación gastrointestinal Exantema Depresión de la médula ósea	

Cuadro 185-5**Fármacos anticomiciales de elección**

		Crisis tónico-clónicas generalizadas primarias	Parciales ^a	Ausencias	Ausencias atípicas, mioclónicas, atónicas
Primera Línea	Ácido valproico Lamotrigina	Carbamazepina Fenitoína Lamotrigina Ácido valproico	Ácido valproico Etosuximida	Ácido valproico	
Alternativas	Fenitoína Carbamazepina Topiramato ^b Zonisamida ^b Felbamato Primidona Fenobarbital	Topiramato ^b Levetiracetam ^b Tiagabina ^b Zonisamida ^b Gabapentina ^b Primidona Fenobarbital	Lamotrigina Clonazepam	Lamotrigina Topiramato ^b Clonazepam Felbamato	

^a Comprende crisis parciales simples, parciales complejas, y secundariamente generalizadas.

^b Como terapia coadyuvante.

epiléptico. El EEG siempre es patológico durante las convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Puede ser necesaria la monitorización continua durante períodos prolongados para detectar las alteraciones en el EEG. El EEG puede mostrar descargas anómalas durante el período que transcurre entre los episodios, lo que apoya el diagnóstico de epilepsia y es útil para clasificar los trastornos convulsivos y para determinar su pronóstico.

Técnicas de imagen cerebral

En todos los pacientes con convulsiones de inicio reciente y/o agudo desconocido es necesario un estudio de imagen cerebral (MRI o CT) para descartar la existencia de alguna alteración estructural subyacente. Los nuevos métodos de MRI, como la recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR), han incrementado la sensibilidad en la detección de las alteraciones de la arquitectura cortical, incluyendo la atrofia del hipocampo asociada a la esclerosis de la parte medial del lóbulo temporal y las alteraciones en la migración neuronal.

TRATAMIENTO

En la fase aguda, se debe colocar al paciente en decúbito semiprono con la cabeza hacia un lado para evitar la aspiración. No se debe forzarla la introducción de depresores u otros objetos entre los labios apretados. Se debe administrar oxígeno con mascarilla facial. Han de corregirse de inmediato los trastornos metabólicos reversibles (p. ej., hipoglucemia, hiponatremia, hipocalcemia, abstinencia de drogas o alcohol). El tratamiento del estado epiléptico se analiza en el capítulo 22.

El tratamiento a largo plazo comprende el tratamiento de los procesos subyacentes, evitar los factores desencadenantes, el tratamiento profiláctico de las crisis con fármacos antiepilepticos o cirugía, y abordar diversos aspectos psicológicos y sociales. La elección de los fármacos antiepilepticos (cuadros 185-4 y 185-5) depende de diversos factores, como el tipo de crisis, la pauta de dosificación y los efectos secundarios potenciales. El objetivo terapéutico es el cese completo de las crisis sin efectos secundarios, empleando un solo fármaco (monoterapia). Si no es eficaz, la medicación se debe aumentar a la

dosis máxima tolerada, basándose fundamentalmente en la respuesta clínica más que en los niveles séricos. Si no tiene éxito, se debe añadir un segundo fármaco, y una vez logrado el control, retirar lentamente el primer fármaco de forma gradual. Aproximadamente un tercio de los pacientes requieren terapia combinada con dos o más fármacos. Los pacientes con determinados síndromes epilépticos (p. ej., epilepsia del lóbulo temporal) son a menudo resistentes al tratamiento médico y se benefician de la extirpación quirúrgica del foco epileptógeno.

Para más detalles, véase Lowenstein DH: **Convulsiones y epilepsia, cap. 348**, en Harrison PMI 16.^a

186

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Estudio del paciente

Presentación clínica. Los tumores cerebrales se pueden iniciar como: 1) déficit neurológicos locales progresivos, 2) convulsiones, o 3) trastornos neurológicos «no focales» (cefalea, demencia, cambios de la personalidad, trastornos de la marcha). Trastornos no focales debido a elevación de la presión intracranal, hidrocefalia o diseminación tumoral difusa. Elevación de la presión intracranal indicada por papiledema, alteración de la mirada lateral, cefalea que aumenta con el decúbito. El inicio en forma de un accidente cerebrovascular puede reflejar una hemorragia intratumoral. Los tumores cerebrales pueden tener un tamaño grande desde el inicio de la presentación clínica cuando se localizan en áreas que son silentes desde el punto de vista clínico (p. ej., la zona prefrontal) o bien tienen un crecimiento lento; los tumores diencéflicos, frontales y del lóbulo temporal pueden aparecer en forma de un trastorno psiquiátrico. Los síntomas generales (malestar, anorexia, pérdida de peso, fiebre) sugieren una metástasis más que un tumor cerebral primario.

Evaluación. A diferencia de lo que ocurre con las metástasis, los tumores cerebrales primarios no dan lugar a alteraciones serológicas indicativas de malignidad, tales como elevación de la velocidad de sedimentación o presencia de antígenos con especificidad tumoral. Las técnicas de neuroimagen (CT y MRI) revelan un efecto de lesión ocupante de espacio (volumen del tumor y edema de los tejidos adyacentes) y una captación de contraste (rotura de la barrera hematoencefálica). El estudio del LCR se limita al diagnóstico de una posible meningitis o de metástasis meníngeas, pero puede dar lugar a una herniación cerebral si existen un efecto de lesión ocupante de espacio o una hidrocefalia.



TRATAMIENTO

Tratamiento sintomático Glucocorticoides (dexametasona, 12-20 mg/día, fraccionados) para disminuir transitoriamente el edema; profilaxis con anti-convulsivos (fenitoína, carbamazepina o ácido valproico) en tumores que afectan a la corteza o al hipocampo. Heparina SC en dosis bajas para los pacientes immobilizados.

Tumores intracraneales primarios

Astrocitomas La neoplasia intracraneal primaria más frecuente. Los únicos factores de riesgo conocidos son la radiación ionizante y algunos síndromes hereditarios infrecuentes (neurofibromatosis, esclerosis tuberosa). Mal pronóstico si la edad es >65 años, la situación funcional basal es mala o si se trata de un tumor de alto grado. Difíciles de tratar, la infiltración a través de las vías de la sustancia blanca impide la resección total. Las pruebas de neuroimagen no indican la extensión completa del tumor. Cirugía para el diagnóstico anatómico y para controlar el efecto de masa. Las tasas de supervivencia oscilan entre los 93 meses, para los tumores de bajo grado, y los 12 meses, para los de alto grado. La radioterapia (RT) prolonga la supervivencia y mejora la calidad de vida. La eficacia de la quimioterapia sistémica con nitrosoureas es escasa, y a menudo se emplea como adyuvante a la radioterapia en los gliomas de alto grado. No está claro el papel de la radiocirugía estereotáctica (dosis única de radiación muy concentrada: bisturí gamma); es más útil para los tumores <4 cm de diámetro. La braquiterapia intersticial (implantación estereotáctica de cuentas radiactivas) se reserva para la recidiva tumoral; se asocia a necrosis de tejido cerebral normal. No está claro el tratamiento óptimo del astrocitoma de bajo grado; el más habitual es la cirugía más RT.

Oligodendrogliomas Supratentoriales; mezcla de células astrocíticas y oligodendrogliares. A medida que aumenta el componente de oligodendroglía, lo hace la supervivencia a largo plazo; supervivencia a los 5 años >50 %. A menudo es posible la extirpación quirúrgica completa; pueden responder de manera espectacular a la quimioterapia si se encuentra delección de los cromosomas 1p y 19q.

Ependimomas Derivan de las células del epéndimo; muy celulares. Localización: conducto raquídeo en adultos. Si la histología es agresiva (atipia celular, mitosis frecuentes) la recidiva es segura. Si se extirpan totalmente, la supervivencia libre de recidiva a los 5 años es >80 %. Se aplica RT durante el postoperatorio en los casos en los que no es posible la escisión completa.

Germinomas Tumores de las estructuras de la línea media del encéfalo que comienzan en el segundo decenio. Neuroimagen: masa que capta uniformemente el contraste. Tratamiento: extirpación quirúrgica completa; supervivencia a los 5 años >85 %. Sensible a la radioterapia y a la quimioterapia.

Tumores neuroectodérmicos primitivos La mitad en la fosa posterior; muy celulares; derivan de células precursoras neurales. Tratamiento cirugía, quimioterapia y RT.

Linfomas primarios del SNC Neoplasias de células B; la mayoría se producen en pacientes inmunodeprimidos (receptores de trasplantes, SIDA). Pueden presentarse como masa única (pacientes inmunocompetentes), como múltiples masas o enfermedad meníngea (inmunodeprimidos). Es necesario el examen con lámpara de hendidura para descartar la afectación ocular. El pronóstico suele ser malo. Se pueden producir respuestas transitorias espectaculares con glucocorticoides. En inmunocompetentes, la RT y poliquimioterapia pueden aumentar la supervivencia a 18 meses o más; los casos relacionados con el SIDA tienen una supervivencia de 3 meses o menos.

Meningiomas Masa extraaxial unida a la duramadre; la captación densa y uniforme del contraste es diagnóstica. La resección quirúrgica total de los meningiomas benignos es curativa. En la resección subtotal, la RT local disminuye las recidivas a <10 %. Se puede hacer un seguimiento radiológico de los meningiomas pequeños asintomáticos. Los meningiomas agresivos son raros: se tratarán con extirpación y RT.

Schwannomas Los schwannomas vestibulares se presentan como una pérdida progresiva e inexplicable de audición unilateral. La MRI revela un tumor

Cuadro 186-1**Frecuencia de los tumores primarios que metastatizan en el SNC**

Origen del tumor primario	Metástasis cerebrales, %	Metástasis leptomenígeas, %	Compresión medular, %
Pulmón	40	24	18
Mama	19	41	24
Melanoma	10	12	4
Tracto gastrointestinal	7	13	6
Tracto genitourinario	7		18
Otros	17	10	30

que capta de manera densa y uniforme en el ángulo pontocerebeloso. La extirpación quirúrgica puede preservar la audición.

Tumores metastásicos en el sistema nervioso central

Diseminados al cerebro por extensión a través de la sangre. Las metástasis del cráneo rara vez invaden el SNC; pueden comprimir el cerebro adyacente o los pares craneales y obstruir los senos venosos intracraneales. En el cuadro 186-1 se resumen los tumores primarios que metastatizan al sistema nervioso. Las metástasis cerebrales se delimitan bien mediante MRI y captan el gadolinio; la forma más sensible de detección es la dosis triple de contraste; la captación en anillo es inespecífica. El diagnóstico diferencial comprende el absceso cerebral, la necrosis por radiación, toxoplasmosis, granulomas, lesiones desmielinizantes, tumores cerebrales primarios, linfomas del SNC, ictus, hemorragia y traumatismo. La citología del LCR es innecesaria, ya que las metástasis intraparenquimatosas rara vez siembran el LCR. Un tercio de los pacientes con metástasis cerebrales tienen un tumor primario desconocido (el carcinoma microcítico pulmonar y el melanoma terminan por ser los más frecuentes); en el 30% nunca se identifica el tumor primario. Descartar la presencia de un cáncer oculto: evaluar la piel y el tiroides; niveles de antígeno carcinoembionario (CEA) y pruebas de función hepática; CT torácica, abdominal y pélvica. Para planificar el tratamiento se precisa biopsiar el tumor primario o las metástasis cerebrales accesibles. El tratamiento es paliativo: los glucocorticoides, los anticonvulsivos y la RT pueden mejorar la calidad de vida. Se administra radioterapia holocraneal, suponiendo la existencia de múltiples depósitos microscópicos por todo el encéfalo. A menudo se realiza la resección quirúrgica de una metástasis única seguida de radioterapia holocraneal. En casos aislados, se pueden obtener respuestas espectaculares con la quimioterapia sistémica.

Metástasis leptomenígeas Se presentan como cefalea, encefalopatía, afectación multifocal de nervios craneales o polirradicular. Se diagnostican por citología del LCR, MRI (depósitos tumorales nodulares en las meninges o captación difusa de las meninges) o por biopsia meníngea. Se asocian a hidrocefalia por obstrucción de las vías de circulación del LCR; se detectan por MRI de todo el neuroeje. El tratamiento agresivo (quimioterapia intratecal, RT externa focal) provoca una respuesta sostenida (~6 meses) en el 20 % de los pacientes.

Compresión de la médula espinal por metástasis (Véase cap. 196.) La expansión hacia atrás de una metástasis en un cuerpo vertebral (habitualmente de un tumor primario pulmonar, mamario o prostático) al espacio epidural comprime la médula. El dolor de espalda (>90 %) suele preceder al desarrollo de debilidad, nivel sensitivo e incontinencia. Se trata de una urgencia médica: para evitar las secuelas devastadoras, es necesario el reconocimiento precoz de la compresión medular incipiente. El diagnóstico es por MRI medular. Se puede lentificar la progresión mediante la administración de glucocorticoides mientras se procede a la cirugía o la RT.

Complicaciones de la radioterapia

Existen tres patrones de lesión por radiación después de la RT del SNC:

1. Aguda: cefalea, somnolencia, empeoramiento del déficit neurológico durante o inmediatamente después de la RT. Autolimitada y sensible a los glucocorticoides.
2. Retardada precoz: somnolencia (niños), signo de Lhermitte; a los 4 meses de la RT. Aumenta la señal T2 en la MRI. También autolimitada y con buena respuesta a los glucocorticoides.
3. Retardada tardía: demencia u otros déficit neurológicos específicos; característicamente >1 año después de la RT. Anomalías de la sustancia blanca en la MRI; masa con captación en anillo debida a necrosis por radiación. La tomografía por emisión de positrones (PET) diferencia una necrosis retardada de una recidiva tumoral. La necrosis progresiva por radiación se trata mejor de forma paliativa mediante resección quirúrgica. Puede haber disfunción endocrina por lesión hipotalámica o hipofisaria.

Para más detalles, véase Sagar SM, Israel, MA: Tumores primarios y metastásicos del sistema nervioso, cap. 358, en Harrison PMI 16.^a.

187

MENINGITIS AGUDA Y ENCEFALITIS

Las infecciones agudas del sistema nervioso central comprenden la meningitis bacteriana, meningitis viral, encefalitis, infecciones focales como el absceso cerebral y el empiema subdural, y la tromboflebitis infecciosa. Objetivos clave: diferenciar de forma urgente estos procesos, identificar el patógeno e iniciar el tratamiento antimicrobiano apropiado.

Estudio del paciente

(Fig. 187-1A) Primero identifique si la infección afecta predominantemente al espacio subaracnoideo (*meningitis*) o al tejido cerebral (*encefalitis*). La rigidez de nuca es el signo patognomónico de la irritación meníngea y existe cuando el cuello muestra resistencia a la flexión pasiva. Principios del tratamiento: 1) Inicie un tratamiento empírico siempre que exista la posibilidad de meningitis bacteriana. 2) Todos los pacientes con traumatismo craneoencefálico, inmunodeprimidos, con neoplasias malignas conocidas o con déficit neurológicos focales (incluido el edema de papila o estupor/coma) deben ser sometidos a pruebas de neuroimagen antes de la punción lumbar. 3) En la meningitis viral («aséptica») son raros el estupor/coma, las crisis epilépticas o los déficit neurológicos focales; los pacientes con estos síntomas deben ser hospitalizados y recibir tratamiento empírico para meningoencefalitis bacteriana y viral. 4) Los pacientes inmuno-competentes con un nivel de conciencia normal, sin tratamiento antimicrobiano previo, y con un perfil del LCR compatible con meningitis viral (pleocitosis linfocítica y una concentración de glucosa normal) pueden ser tratados con frecuencia de forma ambulatoria. Si un paciente en el que se sospecha meningitis viral no mejora en 48 horas, debe ser reevaluado.

MENINGITIS BACTERIANA AGUDA

Los patógenos más frecuentes en adultos inmunocompetentes son *Streptococcus pneumoniae* («neumococo») y *Neisseria meningitidis* («meningococo»). Los factores que predisponen a la meningitis neumocócica comprenden infección (otitis, sinusitis, neumonía, endocarditis), asplenia, anemia drepanocítica, hipogammaglobulinemia, mieloma múltiple, alcoholismo, cirrosis, y trastorno craneoencefálico con fistula de LCR. Los pacientes con déficit de componentes del complemento, incluida la properdina, son muy susceptibles a la infección meningocócica, que también puede presentarse en epidemias. *Listeria monocytogenes* es un germen importante a considerar en embarazadas, pacientes de más de 60 años, alcohólicos e individuos inmunodeprimidos de cualquier edad. En personas con enfermedades crónicas cada vez son más frecuentes como causa de meningitis los bacilos gramnegativos entéricos y el estreptococo del grupo B. Después de los procedimientos neuroquirúrgicos cruentos son causas importantes *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Se presenta como una enfermedad aguda fulminante que progresa rápidamente en pocas horas o de forma de infección subaguda que empeora progresivamente a lo largo de varios días. La tríada clínica clásica de meningitis es fiebre, cefalea y rigidez de nuca. Cada una de ellas ocurre en >90 % de los casos. Existe alteración del estadomental en >75 % de los pacientes, y varía entre el letargo y el coma. También son frecuentes las náuseas, vómitos y fotofobia. Aparecen crisis en el 20 al 40 % de los pacientes. La principal causa de embotamiento mental y coma es la hipertensión intracranial. La erupción de la meningococemia comienza como una erupción maculopapular semejante a un exantema viral pero que rápidamente se vuelve petequial en el tronco y las extremidades inferiores, las mucosas y las conjuntivas, y en ocasiones las palmas y plantas.

DATOS DE LABORATORIO En el cuadro 187-1 se muestra el perfil del LCR. Los cultivos bacterianos del LCR son positivos en >80 % de los pacientes, y la tinción de Gram muestra microorganismos en >60 %. Para el diag-

Cuadro 187-1

Anormalidades de líquido cefalorraquídeo (LCR) en la meningitis bacteriana

Presión de abertura	>180 mmH ₂ O
Número de leucocitos	10 a 10 000/ μ L; predominio de neutrófilos
Número de eritrocitos	Ausente en punción no traumática
Concentración de glucosa LCR/glucosa sérica	<2.2 mmol/L (<40 mg/dL)
Concentración de proteína	<0.4
Tinción de Gram	>0.45 g/L (>45 mg/dL)
Cultivo	Positiva en >60 %
Aglutinación de látex	Positivo en >80 %
Lisados con antígeno de Limulus	El estudio puede ser positivo en individuos con meningitis por <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i> de tipo b, <i>E. coli</i> , y estreptococos del grupo B
PCR para detectar DNA bacteriano	Resultado positivo en caso de meningitis por gramnegativos
	Estudio en fase de investigación

Nota: PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

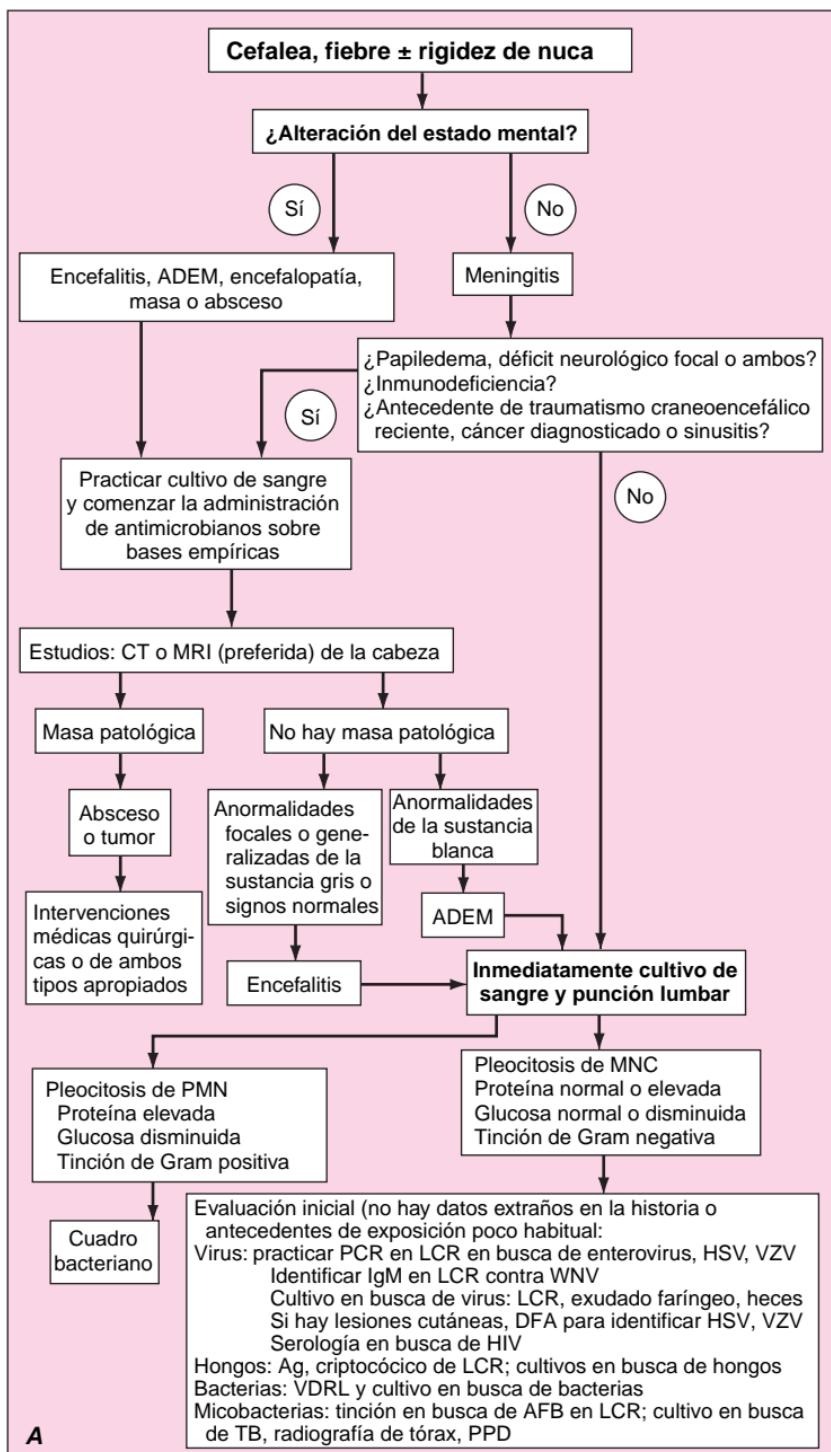


FIGURA 187-1 Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de sujetos en quien se sospechan infecciones del SCN. ADEM, encefalomielitis diseminada aguda; AFB, bacilo acidoresistente; Ag, antígeno; CTFV, virus de la fiebre por garrapatas de Colorado.

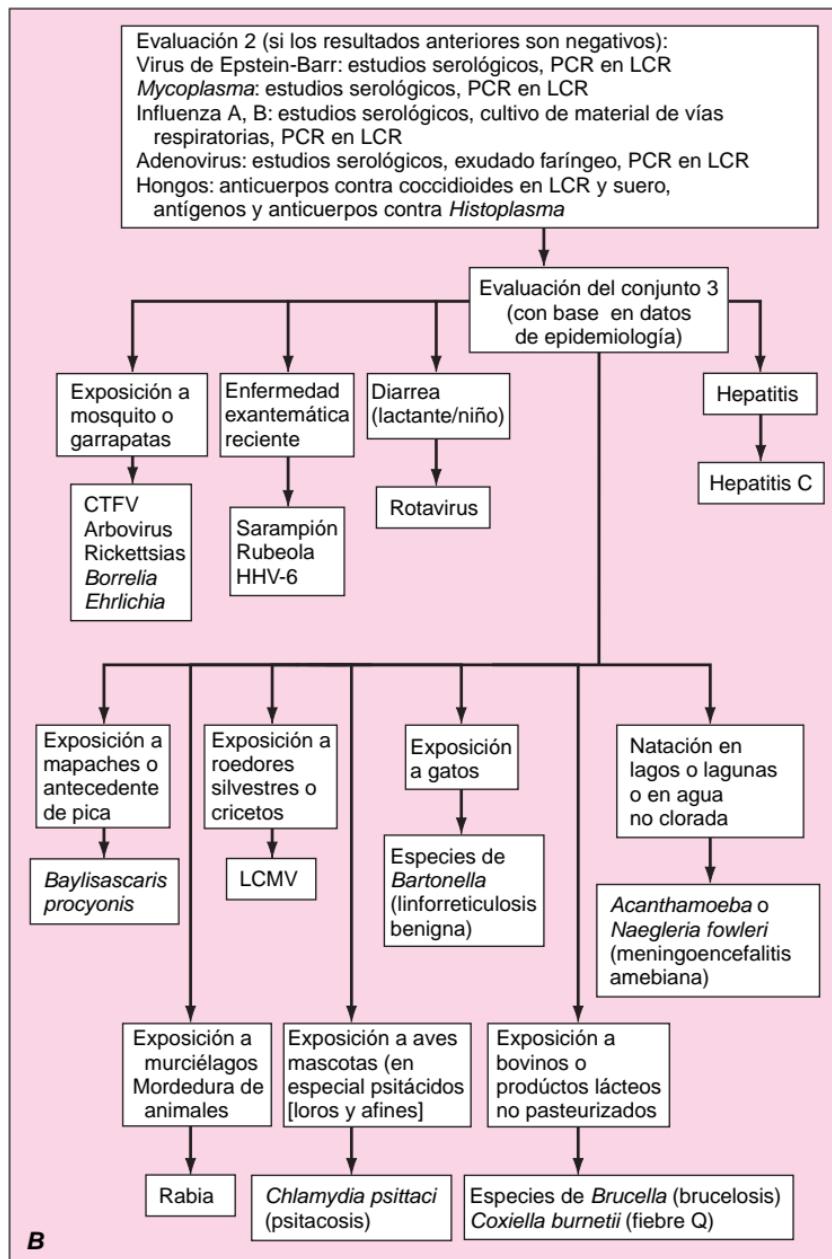


FIGURA 187-1 (continuación) DFA, inmunofluorescencia directa; HHV, virus herpético humano; HSV, virus del herpes simple; LCMV, virus de la coriomeningitis linfocítica; MNC, mononucleares; PMN, polymorfonucleares; PPD, derivado proteínico purificado; TB, tuberculosis; VDRL, laboratorios de investigación de enfermedades venéreas; V ZV, virus varicela-zoster; WNV, virus del Nilo Occidental.

nóstico rápido resulta muy útil la prueba de aglutinación de láex con el fin de detectar antígenos bacterianos de *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Haemophilus influenzae* tipo b, estreptococo del grupo B, y cepas K1 de *Escherichia coli* en el LCR, sobre todo en pacientes que han recibido previamente antibióticos y cuando la tinción de Gram y el cultivo son negativos. La prueba del lisado de amebas de *Limulus* detecta rápidamente la toxina del gramnegativos en LCR y por lo tanto resulta útil para diagnosticar la meningitis bacteriana por gramnegativos; existen falsos positivos. Si existen petequias en la piel, se deben biopsiar. Siempre se han de obtener hemocultivos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Comprende la meningoencefalitis viral, en especial la encefalitis por virus herpes simple (véase más adelante); rickettsiosis como la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas (tinción de inmunofluorescencia de las lesiones cutáneas); infecciones supurativas focales del SNC, incluido el empiema subdural y el absceso cerebral (véase más adelante); hemorragia subaracnoidea (cap. 19); y la encefalomielitis diseminada aguda, una enfermedad desmielinizante (cap. 189).

Rx TRATAMIENTO

Las recomendaciones sobre tratamiento empírico se resumen en el cuadro 187-2. El tratamiento se modifica después basándose en los resultados del cultivo del LCR (cuadro 187-3). En general, el tratamiento dura si ete días en el caso del meningococo, 14 días para el neumococo, 21 días en la meningitis por gramnegativos, y como mínimo 21 días para *L. monocytogenes*.

El pronóstico de la meningitis bacteriana mejora si se administra tratamiento adyuvante con dexametasona (10 mg IV), 15 a 20 minutos antes de la primera dosis de antimicrobianos y repetida cada seis horas durante 4 días. La dexametasona puede disminuir la penetración de la vancomicina en el LCR, y por lo tanto es necesario sopesar con cuidado sus beneficios potenciales cuando el antibiótico de elección es la vancomicina.

En la meningitis meningocócica todos los contactos próximos deb en recibir profilaxis con rifampicina [600 mg en adultos (10 mg/kg e n niños > 1 año)] cada 12 horas durante 2 días; la rifampicina no se recomienda en embarazadas. Como alternativa, los adultos pueden ser tratados con una dosis única de ciprofloxacina (750 mg), una dosis de azitromicina (500 mg), o una dosis IM de ceftriaxona (250 mg).

PRONÓSTICO Quedan secuelas moderadas o graves aproximadamente en el 25 % de los supervivientes; el desenlace varía según el microorganismo causante de la infección. Son secuelas frecuentes la disminución de la función intelectual, alteraciones de memoria, crisis epilépticas, hipoacusia y mareo, y alteraciones de la marcha.

MENINGITIS VIRAL

Se presenta como fiebre, cefalea e irritación meníngea asociada a pleocitosis linfocítica en el LCR. La fiebre puede ir acompañada de malestar, mialgia, anorexia, náuseas y vómitos, dolor abdominal y/o diarrea. Es posible que exista un ligero aletargamiento o somnolencia; sin embargo, si existe una alteración más profunda del nivel de conciencia se deben considerar diagnósticos alternativos.

ETIOLOGÍA Los enterovirus explican el 75 al 90 % de los casos de meningitis aséptica (cuadro 187-4). Los virus que pertenecen al género *Enterovirus* comprenden los virus Coxsachie, ecovirus, poliovirus, y los enterovirus humanos 68 al 71. Otras causas comunes son el virus del herpes simple (HSV) tipo 2, arbovirus, y el VIH. La incidencia de las infecciones por enterovirus y arbo-

Cuadro 187-2**Antibióticos utilizados en el tratamiento empírico de la meningitis bacteriana y de infecciones focales del SNC^a**

Indicación	Antibióticos
Recién nacidos pretérmino, o a término	Ampicilina + cefotaxima
Lactantes de 1-3 meses	Ampicilina + cefotaxima o ceftriaxona
Niños inmunocompetentes >3 meses de vida y adultos <55 años	Cefotaxima o ceftriaxona + vancomicina
Adultos >55 y adultos de cualquier edad con alcoholismo u otras enfermedades debilitantes	Ampicilina + cefotaxima o ceftriaxona + vancomicina
Meningitis de origen nosocomial, meningitis postraumática o después de cirugía neurológica, pacientes neutropénicos o sujetos con deterioro de la inmunidad de tipo celular	Ampicilina + ceftazidima + vancomicina

Dosis diaria total e intervalo entre una y otra dosis

Antimicrobiano	Niños (>1 mes)	Adultos
Ampicilina	200 (mg/kg)/día, cada 4 h	12 g/día, cada 4 h
Cefepima	150 (mg/kg)/día, cada 8 h	6 g/día, cada 8 h
Cefotaxima	200 (mg/kg)/día, cada 6 h	12 g/día, cada 4 h
Ceftazidima	150 (mg/kg)/día, cada 8 h	6 g/día, cada 8 h
Ceftriaxona	100 (mg/kg)/día, cada 12 h	4 g/día, cada 12 h
Gentamicina	7.5 (mg/kg)/día, cada 8 h ^b	7.5 (mg/kg)/día, cada 8 h
Meropenem	120 (mg/kg)/día, cada 8 h	3 g/día, cada 8 h
Metronidazol	30 (mg/kg)/día, cada 6 h	1500-2000 mg/día, cada 6 h
Nafcilina	100-200 (mg/kg)/día, cada 6 h	9-12 g/día, cada 4 h
Penicilina G	400 000 (U/kg)/día, cada 4 h	20-24 millones U/día, cada 4 h
Vancomicina	60 (mg/kg)/día, cada 6 h	2 g/día, cada 12 h ^b

^a Todos los antibióticos se administran por vía intravenosa; las dosis señaladas se usan en el supuesto de que la función de riñones e hígado es normal.

^b Es importante ajustar las dosis con base en las concentraciones máxima y mínima de los antibióticos en suero; la concentración terapéutica de la gentamicina es: máxima: 5-8 µg/mL; mínima: <2 µg/mL; la concentración terapéutica de la vancomicina es: máxima: 25-40 µg/mL; mínima: 5-15 µg/mL.

virus aumenta notablemente durante el verano (cuadro 187-5). Cuando se utilizan pruebas de PCR, cultivo y serología en el LCR, se puede encontrar una causa específica en el 75 al 90% de los casos de meningitis viral.

DIAGNÓSTICO. La prueba más importante es el estudio del LCR. El perfil típico es una pleocitosis linfocítica (25 a 500 células/µL), una concentración de proteínas normal o ligeramente alta [0.2 a 0.8 g/L (20 a 80mg/dL)], una concentración de glucosa normal, y una presión de apertura normal o ligeramente elevada (100 a 350 mm H₂O). No se ven microorganismos en las extensiones del LCR teñidas con el Gram, con tinción acidorresistente o en la preparación con tinta china. Rara vez hay predominio de leucocitos polimorfonuc leares en las primeras 48 horas de enfermedad, sobre todo con el ecovirus 9,el virus del Nilo occidental, el virus de la encefalitis equina oriental, o la parotiditis (paperas). El recuento celular total del LCR en la meningitis viral suele ser de 25 a 500/µL. Como norma general, una pleocitosis linfocítica con concentración de glucosa

Cuadro 187-3**Antimicrobianos contra infecciones del SNC por bacterias, según cada microorganismo patógeno^a**

Microorganismo	Antibióticos
<i>Neisseria meningitidis</i>	
Sensible a penicilina	Penicilina G o ampicilina
Resistente a penicilina	Ceftriaxona o cefotaxima
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Sensible a penicilina	Penicilina G
Sensibilidad intermedia a penicilina	Ceftriaxona o cefotaxima
Resistente a penicilina	Ceftriaxona o cefotaxima + vancomicina
Bacilos gramnegativos (excepto especies de <i>Pseudomonas</i>)	Ceftriaxona o cefotaxima
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima
Especies de <i>Staphylococcus</i>	
Sensibles a meticilina	Nafcilina
Resistentes a meticilina	Vancomicina
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina + gentamicina
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ceftriaxona o cefotaxima
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Penicilina G o ampicilina
<i>Bacteroides fragilis</i>	Metronidazol
Especies de <i>Fusobacterium</i>	Metronidazol

^a Las dosis son las indicadas en el cuadro 187-2.

Cuadro 187-4**Virus que causan meningitis y encefalitis agudas**

Virus más comunes	Frecuencia menor	Raras veces
MENINGITIS AGUDA		
Enterovirus	HSV-1	Adenovirus
Arbovirus	LCMV	CMV
VIH	VZV	EBV
HSV-2		Influenza A, B, parainfluenza, paperas, rubeola
ENCEFALITIS AGUDA		
Arbovirus	CMV	Adenovirus, CTFV, hepatitis C, influenza A, LCMV, parainfluenza, rabia, rotavirus y rubeola
Enterovirus	EBV	
HSV-1	VIH	
	Virus de las paperas	

Nota: CMV, citomegalovirus; CTFV, virus de la fiebre por garrapatas de Colorado; EBV, virus de Epstein-Barr; HSV, virus del herpes simple; LCMV, virus de la coriomeningitis linfocítica; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VZV, virus varicela-zoster.

Cuadro 187-5**Prevalencia estacional de los virus que con frecuencia causan meningitis**

Verano y principios de otoño	Otoño e invierno	Invierno y primavera	No estacional
Arbovirus	LCMV	Virus de las paperas	VIH
Enterovirus			HSV

Nota: Abreviaturas como en el cuadro 187-4.

baja debe sugerir una meningitis por hongos, listeriana o tuberculosa, o trastornos no infecciosos (p. ej., sarcoidosis, meningitis neoplásica).

La prueba de la PCR en el LCR es el procedimiento de elección para una identificación rápida, sensible y específica de enterovirus, HS V, virus de Epstein-Barr (EBV), virus varicela zoster (VZV) y CMV. También se deben realizar intentos de cultivar virus a partir del LCR y de otros lugares y líquidos corporales incluida la sangre, el exudado faríngeo, las heces y la orina. Los estudios serológicos, comprendidos los que utilizan muestras emparejadas de LCR y de suero, pueden resultar útiles para el diagnóstico retrospectivo; tienen especial importancia para diagnosticar el virus del Nilo occidental y otros arbovirus.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Se deben considerar otras causas de meningitis bacterianas, micóticas, tuberculosas, meningitis por espiroquetas y otras infecciones; infecciones paramenígeas; meningitis bacteriana parcialmente tratada; meningitis neoplásica; enfermedades inflamatorias no infecciosas como la sarcoidosis y la enfermedad de Behçet.



TRATAMIENTO

Suelen bastar las medidas de soporte o sintomáticas, y no se necesita hospitalización. Los pacientes ancianos o inmunodeprimidos deben ingresar en el hospital, al igual que los casos en los que el diagnóstico no está claro. Los casos graves de meningitis por HSV, EBV y VZV se pueden tratar con aciclovir IV (10 mg/kg cada 8 h durante siete días); en pacientes comafectación leve, puede ser de utilidad un ciclo de tratamiento de una semana con aciclovir oral (800 mg cinco veces al día), famaciclovir (500 mg cada 8 h) o valaciclovir (1000 mg cada 8 h). Otras medidas de soporte o sintomáticas son los analgésicos y antipiréticos. El pronóstico en cuanto a la recuperación completa es excelente.

ENCEFALITIS VIRAL

Una infección del parénquima cerebral frecuentemente asociada a meningitis («meningoencefalitis»). Las manifestaciones clínicas son las de la meningitis viral más la evidencia de afectación del tejido cerebral, que suele comprender alteración de la conciencia, crisis epilépticas y hallazgos neurológicos focales como afasia, hemiparesia, movimientos involuntarios y déficit de nervios craneales.

ETIOLOGÍA Los mismos microorganismos responsables de la meningitis aséptica causan encefalitis, aunque varían las frecuencias relativas. Las causas más comunes de encefalitis esporádicas en adultos inmunocompetentes son el HSV-1, VZV y, menos frecuentemente, enterovirus (cuadro 187-4). Se debe considerar la posibilidad de encefalitis por HSV cuando existen hallazgos focales y en los casos en que es probable la afectación de las regiones frontotemporales inferomediales del cerebro (alucinaciones olfatorias, anomía, conducta extraña o alteración de memoria). Las epidemias de encefalitis suelen ser debidas a arbovirus (cuadro 187-6). Hace poco tiempo el virus del Nilo occidental ha sido la causa de la mayor epidemia de encefalitis jamás registrada en los Estados Unidos; con este virus pueden destacar las manifestaciones motoras, incluida una parálisis aguda semejante a la poliomielitis. Constantemente aparecen nuevas causas de encefalitis viral: un brote reciente de Malasia fue causado por el virus Nipah, perteneciente a la familia de los Paramyxovirus.

DIAGNÓSTICO Los estudios del LCR son esenciales; el perfil típico del LCR es semejante al de la meningitis viral. Las pruebas de PCR en el LCR permiten un diagnóstico rápido y fiable de HSV, EBV, VZV, CMV y enterovirus.

Cuadro 187-6**Características de algunas encefalitis por arbovirus selectas**

Características	WNV	WEE	EEE	VEE	SLE	CE
Región	Todas	Occidente y medio oeste de Estados Unidos	Costas del Atlántico y del Golfo en Estados Unidos	Sudoeste y oeste de Estados Unidos	Todas	Región oriental y norcentral de Estados Unidos
Edad	Adultos >60 años	Lactantes, adultos >50 años	Niños, adultos >60 años	Adultos	Adultos >60 años	Niños
Muertes	7 %	3-15 %	50-75 %	1 %	2-20 %	<1 %
Secuelas	?	Común	80 %	Rara	20 %	Rara
Vector	M	M	M	M	M	M
Reservorio animal	B	B	B	H, sm M	B	sm M

Nota: B, aves; CE, encefalitis de California (virus); EEE, encefalitis equina oriental (virus); H, caballos; M, mosquito; SLE, lupus eritematoso generalizado; smM, mamíferos pequeños; VEE, encefalitis equina venezolana (virus); WEE, encefalitis equina occidental (virus); WNV, virus del Nilo occidental.

Los cultivos de virus en el LCR suelen ser negativos. También los estudios serológicos tienen su papel con algunos virus. En la encefalitis por HSV se pueden detectar anticuerpos contra antígenos de HSV-1 en el LCR después de la primera semana de enfermedad, lo cual limita la utilidad de estas pruebas en el diagnóstico en fase aguda. La demostración de anticuerpos IgM contra el virus del Nilo occidental es diagnóstica de esta encefalitis. En el caso del VZV, los estudios de anticuerpos y la PCR del LCR son complementarios.

El procedimiento de neuroimagen de elección es la MRI, y demuestra zonas de aumento de la señal en T2. En la encefalitis por HSV se observan zonas bitemporales y orbitofrontales de aumento de la señal, pero no son diagnósticas. El EEG puede sugerir crisis epilépticas o mostrar puntas periódicas temporales predominantes sobre una actividad de fondo lenta y de baja amplitud que apuntan hacia una encefalitis por HSV.

En la actualidad sólo se emplea la biopsia cerebral cuando los estudios de PCR del LCR no identifican la causa, existen anomalías focales en la MRI, y aparece el deterioro clínico progresivo a pesar del tratamiento con aciclovir y medidas de soporte.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Comprende las causas infecciosas y no infecciosas de encefalitis, incluidas las enfermedades vasculares; absceso y empiema; infecciones por hongos (*Cryptococcus* y *Mucor*), espiroquetas (*Leprosospira*), rickettsias, bacterias (*Listeria*), tuberculosis y micoplasma; tumores; encefalopatía tóxica; lupus eritematoso sistémico y encefalomielitis diseminada aguda.

TRATAMIENTO

Todos los pacientes en los que se sospecha encefalitis por HSV deben ser tratados con aciclovir IV (10 mg/kg cada 8 h). Los pacientes en los que se confirma el diagnóstico de encefalitis por HSV por PCR deben recibir un ciclo de tratamiento de 14 días. Considere repetir la PCR del LCR después de terminar el tratamiento con aciclovir; los pacientes en los que persiste positiva la PCR del LCR después del ciclo de tratamiento estándar deben recibir 7 días más de tratamiento, seguidos de una nueva prueba de PCR del LCR. El tratamiento con aciclovir puede beneficiar también las encefalitis por EBV y VZV.

En la actualidad no se dispone de terapia contra la encefalitis por enterovirus, parotiditis o sarampión. La ribavirina intravenosa [15-25 (mg/kg)/día fraccionada en 3 dosis] puede ser beneficiosa en la encefalitis grave por arbovirus causada por el virus de la encefalitis de California (LaCrosse). La encefalitis por CMV debería tratarse con ganciclovir, foscarnet o una combinación de los dos fármacos; en los pacientes que no responden, una alternativa puede ser el cidofovir. No se dispone de tratamiento demostrado para la encefalitis por virus del Nilo occidental; grupos pequeños de pacientes han sidotratados con interferón, ribavirina, y preparados de inmunoglobulina IV de fuera de los Estados Unidos que contienen un título alto de anticuerpo contra el virus.

PRONÓSTICO En una serie de casos de encefalitis por HSV tratados con aciclovir, la supervivencia fue del 81 %; las secuelas neurológicas fueron ligeras o inexistentes en el 46 %, moderadas en el 12 % y graves en el 42 %.

ABSCESO CEREBRAL

Una infección supurativa focal en el interior del parénquima cerebral, que suele estar rodeada de una cápsula vascularizada. Se emplea el término cerebritis para describir un absceso cerebral no encapsulado. Entre los procesos predisponentes se encuentran la otitis media y mastoiditis, sinusitis paranasal, infecciones piogénicas en el tórax u otras localizaciones del cuerpo, traumatismo craneoencefálico o procedimientos neuroquirúrgicos, e infecciones dentarias. En la mayoría de las series modernas muchos abscesos cerebrales aparecen en inmunodeprimidos, y las causas bacterianas son menos frecuentes que los debidos a hongos y parásitos como *Toxoplasma gondii*, *Aspergillus* spp., *Nocardia* spp., *Mycobacteria* spp. y *Cryptococcus neoformans*. En Latinoamérica y en inmigrantes latinoamericanos la causa más común de absceso cerebral es *Taenia solium* (neurocisticercosis). En la India y el Lejano Oriente, la infección por micobacterias (tuberculosis) sigue siendo la causa importante de masas focales del SNC.

PRESENTACIÓN CLÍNICA El absceso cerebral suele presentarse como un proceso expansivo intracranial, más que como un cuadro infeccioso. La triada característica de cefalea, fiebre y déficit neurológico focal se da en <50% de los casos.

DIAGNÓSTICO La MRI es superior a la CT para demostrar abscesos en las etapas iniciales (cerebritis) y es superior a la CT en la identificación de abscesos de fosa posterior. En la CT, un absceso cerebral maduro tiene un aspecto de hipodensidad focal rodeada de captación en anillo. La imagen de la CT y MRI puede resultar alterada por el tratamiento con glucocorticoides. La distinción entre un absceso cerebral y otras lesiones focales como los tumores se puede facilitar con secuencias de imagen por difusión en las cuales los abscesos cerebrales muestran típicamente un aumento de la señal y un bajo coeficiente de difusión aparente.

El diagnóstico microbiológico óptimo se realiza con tinción de Gram y cultivo de material del absceso obtenido mediante biopsia estereotáctica. Hasta el 10 % de los pacientes tendrán también hemocultivos positivos. El análisis del LCR no aporta nada al diagnóstico, y la punción lumbar aumenta el riesgo de hernia.



TRATAMIENTO

El tratamiento óptimo es una combinación de antibióticos parenterales a dosis elevadas y drenaje neuroquirúrgico. La terapia empírica del absceso cerebral adquirido en la comunidad en un paciente inmunocompetente suele incluir una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) y

metronidazol (véanse las dosis de antibióticos en el cuadro 187-2). En los pacientes con traumatismo craneal penetrante o procedimientos neuquirúrgicos recientes, el tratamiento debe comprender la ceftazidima como cefalosporina de tercera generación para mejorar la cobertura de *Pseudomonas* spp., y vancomicina para cubrir los estafilococos. En este contexto se obtiene también un espectro adecuado con meropenem más vancomicina.

En la mayoría de los casos es fundamental la aspiración y drenaje. Basándose en los resultados de la tinción de Gram y el cultivo del contenido del absceso, se modificará la cobertura antibiótica empírica. El tratamiento médico exclusivamente se reserva para los pacientes con abscesos no accesibles a la neurocirugía y para la cerebritis. Todos los pacientes deben recibir como mínimo 6 a 8 semanas de antibióticos por vía parenteral.

PRONÓSTICO En las series modernas la mortalidad suele ser <15%. En ≥20% de los pacientes quedan secuelas importantes que comprenden crisis epilépticas, debilidad persistente, afasia o trastorno mental.

LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Un trastorno progresivo que se caracteriza desde el punto de vista anatopatológico por áreas multifocales de desmielinización de tamaño variable distribuidas por todo el SNC. Además, tanto los astrocitos como los oligodendrocitos exhiben alteraciones citológicas características. A menudo los pacientes se presentan con déficit visuales (45 %), siendo típica una hemianopsia homónima, y alteraciones mentales (38%) (demencia, confusión, cambio de personalidad). Al principio puede no haber debilidad motora, pero termina por aparecer en el 75 % de los casos. Casi todos los pacientes tienen un trastorno inmunosupresor de base. Más del 60 % de los casos diagnosticados en la actualidad aparecen en pacientes con SIDA; se ha calculado que casi el 1 % de los pacientes con SIDA desarrollarán leucoencefalopatía multifocal progresiva.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS La MRI revela lesiones multifocales asimétricas, confluentes, de sustancia blanca, localizadas alrededor de los ventrículos, en el centro semioval, en la región parietooccipital y en el cerebro. Estas lesiones tienen aumento de la señal en T2 y disminución en T1, y generalmente no captan o muestran sólo una mínima captación periférica, sin edema o efecto de masa. La CT, que es menos sensible que la MRI para el diagnóstico de esta enfermedad, a menudo revela lesiones hipodensas de sustancia blanca que no captan contraste.

El LCR suele ser normal, aunque es posible encontrar una ligerá elevación de las proteínas y/o IgG. Aparece pleocitosis en <25% de los casos, es de predominio mononuclear, y rara vez >25 células/ μ L. La amplificación del DNA del virus JC mediante PCR del LCR se ha convertido en una herramienta diagnóstica importante. Una PCR del DNA de virus JC en el LCR positiva junto con las lesiones típicas de la MRI en el contexto clínico apropiado es diagnóstica de leucoencefalopatía multifocal progresiva. En los pacientes en que los estudios de PCR del LCR son negativos puede ser necesaria una biopsia cerebral para el diagnóstico definitivo; se puede detectar antígeno y ácido nucleico del virus JC mediante inmunocitoquímica, hibridación *in situ* o amplificación con PCR. La detección del antígeno de virus JC de material genómico solamente debería considerarse diagnóstica si se acompaña de alteraciones anatopatológicas características, puesto que tanto el antígeno como el material genómico se han encontrado en cerebros de pacientes normales.

Rx TRATAMIENTO

No se dispone de tratamiento eficaz. Algunos pacientes con leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada a VIH han mostrado mejorías clínicas espectaculares al remontar su situación inmunitaria con la instauración de tratamiento antirretrovírico de gran actividad.

Para más detalles, véase Roos KL, Tyler KL: Meningitis, encefalitis, absceso cerebral y empiema, capítulo 360, en Harrison PMI 16.^a, y los capítulos de Harrison PMI 16.^a que tratan acerca de organismos o infecciones específicos.

188

MENINGITIS CRÓNICA

La inflamación crónica de las meninges (piamadre, aracnoides y duramadre) puede producir una profunda incapacidad neurológica y provocar la muerte si no se trata con éxito. Las causas son diversas. Cinco grupos de enfermedades suponen la mayor parte de los casos de meningitis crónica: 1) infecciones menígeas, 2) neoplasias malignas, 3) trastornos inflamatorios no infecciosos, 4) meningitis química, y 5) infecciones paramenígeas. Las manifestaciones neurológicas consisten en cefalea persistente con o sin rigidez de nuca e hidrocefalia, neuropatías craneales, radiculopatías, y alteraciones cognitivas o de la personalidad (cuadro 188-1). En ocasiones el diagnóstico se realiza cuando una prueba de neuroimagen muestra un realce de las meninges con el contraste. Una vez confirmada la meningitis crónica por el estudio del LCR, los esfuerzos se centran en identificar la causa (cuadros 188-2 y 188-3) mediante: 1) análisis del LCR, 2) diagnóstico de una infección sistémica de base o un trastorno inflamatorio no infeccioso, o 3) estudio anatomo-patológico de muestras tisulares de biopsia meníngea.

Cuadro 188-1

Síntomas y signos de meningitis crónica

Síntomas	Signos
Cefalea crónica	± Papiledema
Dolor de cuello o espalda	Signos de irritación meníngea de Brudzinski o Kernig
Cambios de personalidad	Alteración del estado mental: somnolencia, falta de atención, desorientación, pérdida de memoria, signos de liberación frontal (prensión palmar, chupeteo, hociqueo), perseveración
Debilidad facial	Parálisis periférica del VII par
Visión doble	Parálisis de los pares III, IV y VI
Pérdida de visión	Papiledema, atrofia óptica
Pérdida de audición	Parálisis del VIII par
Pérdida de fuerza en la extremidad superior o inferior	Mielopatía o radiculopatía
Entumecimiento en las extremidades superiores e inferiores	Mielopatía o radiculopatía
Disfunción de esfínteres	Mielopatía o radiculopatía
Torpeza de movimientos	Disfunción del lóbulo frontal Ataxia

Cuadro 188-2

Causas infecciosas de meningitis crónica

CAUSAS BACTERIANAS FRECUENTES

Meningitis supurativa tratada parcialmente

Infección parameníngea

Mycobacterium tuberculosis

Enfermedad de Lyme (síndrome de Bannwarth): *Borrelia burgdorferi*

Sífilis (secundaria, terciaria): *Treponema pallidum*

CAUSAS BACTERIANAS INFRECUENTES

Actinomyces

Nocardia

Brucella

Enfermedad de Whipple: *Tropherema whippelii*

CAUSAS BACTERIANAS RARAS

Leptospirosis; *Pseudoallescheria boydii*

CAUSAS MICÓTICAS

Cryptococcus neoformans

Coccidioides immitis

Especie de *Candida*

Histoplasma capsulatum

Blastomycetes dermatitidis

Especie de *Aspergillus*

Sporothrix schenckii

CAUSAS MICÓTICAS RARAS

Xylohypha (anteriormente *Cladosporium*) *trichoides* y otros hongos de pared oscura (demateaceos) como *Curvularia*, *Drechslera*; *Mucor*, *Pseudoallescheria boydii*

CAUSAS PROTOZOARIAS

Toxoplasma gondii

Tripanosomiasis: *Trypanosoma gambiense*, *Trypanosoma rhodesiense*

CAUSAS PROTOZOARIAS RARAS

Especie de *Acanthamoeba*

CAUSAS HELMÍNTICAS

Cisticercosis (infecciones con quistes de *Taenia solium*)

Gnathostoma spinigerum

Angiostrongylus cantonensis

Baylisascaris procyonis (ascárido del mapache)

CAUSAS HELMÍNTICAS RARAS

Trichinella spiralis (triquinosis); quistes de *Echinococcus*; especie de *Schistosoma*

CAUSAS VÍRICAS

Parotiditis

Coriomeningitis linfocitaria

Echovirus

VIH (síndrome retroviral agudo)

Herpes simple

Cuadro 188-3**Causas no infecciosas de meningitis crónica**

Neoplasia maligna

Compuestos químicos (pueden causar meningitis recidivante)

Inflamación primaria

Sarcoidosis del SNC

Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (meningitis recidivante)

Angeitis granulomatosa aislada del SN

Lupus eritematoso sistémico

Síndrome de Behcet (meningitis recidivante)

Meningitis crónica linfocitaria benigna

Meningitis recurrente de Mollaret

Hipersensibilidad a fármacos

Granulomatosis de Wegener

Otras: esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren y formas raras de vasculitis
(p. ej., síndrome de Cogan)

Hay dos formas clínicas de meningitis crónica. En la primera los síntomas son crónicos y persistentes, mientras que en la segunda aparecen episodios recurrentes bien definidos. En el segundo grupo, las posibilidades etiológicas más probables son la infección por virus herpes simple tipo 2, la meningitis química por los productos eliminados por un tumor, los procesos inflamatorios primarios y los cuadros de hipersensibilidad por fármacos.

Estudio del paciente

Es fundamental un análisis adecuado del LCR; si existe una posibilidad de hipertensión intracraneal, es necesario realizar una prueba de imagen cerebral antes de la punción lumbar. En pacientes con hidrocefalia comunicante debida a un trastorno de la reabsorción del LCR, la punción lumbar es segura y puede lograr una mejoría transitoria. Sin embargo, si la presión intracraneal está elevada como consecuencia de una masa, edema cerebral o un bloqueo de la salida del LCR de los ventrículos (hidrocefalia obstructiva), la punción lumbar tiene el riesgo potencial de una hernia encefálica. La hidrocefalia obstructiva suele requerir un drenaje ventricular directo del LCR.

La MRI o CT con contraste del encéfalo y de la médula espinal deben identificar el realce meníngeo, infecciones parameníngeas (entre ellas el absceso cerebral), el encajonamiento de la médula espinal (por tumor maligno o inflamación e infección), o depósitos nodulares en las meninges o las raíces nerviosas (neoplasia maligna o sarcoidosis). Las pruebas de diagnóstico por imagen resultan también de utilidad para localizar zonas de patología meníngea antes de la biopsia. La angiografía cerebral puede identificar una arteritis.

Se debe considerar la realización de una biopsia meníngea en pacientes con discapacidad, que precisan una descompresión ventricular o en los que la enfermedad progresó rápidamente. El rendimiento diagnóstico de la biopsia meníngea puede aumentar dirigiéndola a las lesiones que se realizan con la MRI o la CT. En una serie de casos, la biopsia diagnóstica identificó con mayor frecuencia sarcoidosis (31 %) y adenocarcinoma metastásico (25 %).

Aproximadamente en un tercio de los casos, no se descubre el diagnóstico a pesar de un estudio cuidadoso. Ciertos tipos de microorganismos capaces de provocar meningitis crónica tardan semanas en ser identificados por cultivo. Es prudente esperar hasta que estos cultivos estén terminados si los síntomas son leves y no progresan. En muchos casos, se produce un deterioro neurológico progresivo, y es necesario un tratamiento rápido. En general, en Estados Unidos el tratamiento empírico consiste en antimicobacterianos, anfotericina para las micosis y glucocorticoides para las causas inflamatorias no infecciosas (lo más fre-

cuente). Es importante dirigir hacia la tuberculosis el tratamiento de la meningitis linfocitaria, sobre todo si existe hipoglucorraquia y parálisis del VI par o de otros pares craneales, puesto que la enfermedad no tratada causa la muerte en 4 a 8 semanas. Puede ser difícil diagnosticar inicialmente la meningitis carcinomatosa o linfomatosa, pero el diagnóstico se vuelve evidente con el tiempo. Son causas importantes de meningitis crónica en el SIDA la infección por *Toxoplasma*, *Cryptococcus*, *Nocardia*, *Candida* u otros hongos, la sífilis y el linfoma.

Para más detalles, véase Koroshetz WJ y Swartz MN: Meningitis crónica y recurrente, cap. 361, en Harrison PMI 16.^a

189

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Se caracteriza por la inflamación crónica y la destrucción selectiva de la mielina del SNC; el sistema nervioso periférico está indemne. Desde el punto de vista anatomo-patológico, las lesiones cicatriciales multifocales se denominan *placas*. Se piensa que su etiología es autoinmunitaria, con la vulnerabilidad determinada por factores genéticos y ambientales. Afecta a 350 000 estadounidenses; el comienzo más frecuente es en la edad adulta temprana media, y afecta aproximadamente al doble de mujeres que de varones.

Manifestaciones clínicas

El comienzo puede ser espectacular o insidioso. Lo más frecuente son ataques recurrentes de disfunción neurológica focal, que duran en los casos típicos semanas o meses, seguidos de grados variables de recuperación; algunos pacientes acuden al principio con un deterioro neurológico lentamente progresivo. A menudo los síntomas empeoran de forma transitoria con el cansancio, el estrés, el ejercicio o el calor. Las manifestaciones son muy variadas, pero con frecuencia comprenden debilidad o síntomas sensitivos que afectan a una extremidad, alteraciones visuales, trastornos de la marcha o de la coordinación, micción imperiosa o polaquiuria, y un cansancio anormal. La afectación motora se puede presentar como paresia, rigidez, debilidad o torpeza de la extremidad. Son frecuentes la sensación de hormigueo, pinchazos o entumecimiento. La neuritis óptica puede producir visión borrosa o «con niebla», en especial en el campo visual central, a menudo con dolor retroorbitario asociado que se acentúa con el movimiento ocular. La afectación del tronco del encéfalo puede provocar diplopía, nistagmo, vértigo o síntomas faciales de dolor, entumecimiento, debilidad, hemiespasmo o miocimia (movimientos musculares serpiginosos). La ataxia, el temblor y la disartria pueden ser reflejo de afectación de las vías cerebelosas. El síntoma de Lhermitte, una sensación fugaz de descarga eléctrica desencadenada por la flexión del cuello, indica afectación de la médula cervical. En el cuadro 189-1 figuran los criterios diagnósticos de la esclerosis múltiple, y en el cuadro 189-2 aparecen los procesos que pueden imitarla.

Exploración física

Los signos anormales habitualmente son más extensos de lo esperado por la anamnesis. Búsquese alteraciones campimétricas, pérdida de agudeza visual,

Cuadro 189-1**Criterios diagnósticos de la esclerosis múltiple**

1. La exploración debe mostrar alteraciones objetivas del SNC
2. Las manifestaciones neurológicas deben reflejar fundamentalmente una afectación de las vías largas de la sustancia blanca, generalmente de: (a) las vías piramidales, (b) las vías cerebelosas, (c) el fascículo longitudinal medio, (d) el nervio óptico y (e) los cordones posteriores
3. La exploración o la historia clínica deben indicar afectación de dos o más áreas del SNC
 - a. Puede recurrirse a la MRI para documentar una segunda lesión cuando la exploración sólo demuestra una única localización lesional. La MRI de confirmación debe mostrar cuatro lesiones que afectan a la sustancia blanca o sólo tres, si una de ellas es de localización periventricular. Sólo se tendrán en consideración las lesiones que tengan más de 3 mm de diámetro. En el caso de pacientes mayores de 50 años, deben cumplir también dos de los siguientes criterios: (a) tamaño de la lesión >5 mm; (b) lesiones próximas a los cuerpos de los ventrículos laterales, o (c) presencia de una o varias lesiones en la fosa posterior
 - b. Para documentar una segunda lesión pueden utilizarse las pruebas de potenciales provocados
4. El patrón clínico debe ser compatible con: (a) dos o más episodios separados de empeoramiento con afectación de diferentes partes del SNC, cada uno de ellos de al menos 24 horas de duración y que hayan aparecido con un intervalo de al menos 1 mes, o (b) una progresión gradual o escalonada en los últimos 6 meses, como mínimo, acompañada de un aumento de la síntesis de IgG en el LCR o de dos o más bandas oligoclonales. Se puede usar la MRI para documentar la diseminación a tiempo si se observa una nueva lesión en T2 o una lesión que capta gadolinio 3 o más meses después de un episodio
5. El trastorno neurológico del paciente no se puede atribuir a otra enfermedad

CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS

1. *Enfermedad definida*: se cumplen los cinco criterios
2. *Enfermedad probable*: se cumplen los cinco criterios excepto: (a) una única anomalía objetiva a pesar de contar con dos episodios sintomáticos, o (b) un único episodio sintomático a pesar de presentar dos o más anomalías objetivas
3. *En riesgo de padecer la enfermedad*: cumple los criterios 1, 2, 3 y 5, excepto un único episodio sintomático y una sola anomalía objetiva

trastornos de la percepción de los colores, palidez de la papila óptica o papilitis, defecto pupilar aferente (dilatación paradójica a la luz directa tras la constricción por la luz indirecta), nistagmo, oftalmoplejía internuclear (lentitud o pérdida de la aducción en un ojo con nistagmo del ojo que hace abducción en la mirada lateral), entumecimiento o debilidad facial, disartria, incoordinación, ataxia, debilidad o espasticidad, hiperreflexia, abolición de los reflejos abdominales, clonus de tobillo, signo de Babinski, alteraciones sensitivas.

Evolución

Existen cuatro grupos generales de esclerosis múltiple:

- *Recidivante-remitente*: se caracteriza por ataques recidivantes de disfunción neurológica con o sin recuperación; entre los ataques no se detecta progresión del deterioro neurológico.
- *Secundaria progresiva*: se presenta inicialmente siguiendo un patrón en brotes pero evoluciona a la forma progresiva.

Cuadro 189-2**Procesos que pueden simular una esclerosis múltiple**

- Encefalomielitis diseminada aguda
 Síndrome de anticuerpos antifosfolípido
 Enfermedad de Behçet
 Arteriopatía autosómica dominante cerebral, infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)
 Leucodistrofia congénita (p. ej., adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática)
 Infección por VIH
 Neuropatía óptica isquémica (por arteritis o sin relación con arteritis)
 Enfermedad de Lyme
 Encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares (MELAS)
 Tumores (p. ej., linfoma, glioma, meningioma)
 Sarcoidosis
 Síndrome de Sjögren
 Accidente cerebrovascular y enfermedad cerebrovascular isquémica
 Sífilis
 Lupus eritematoso sistémico y trastornos del colágeno vascular relacionados
 Paraparesia espástica tropical (infección por HTLV I/II)
 Malformaciones vasculares (especialmente fistulas AV en la duramadre medular)
 Vasculitis (primaria del SNC u otras)
 Deficiencia de vitamina B₁₂

Nota: AV, arteriovenosa; HTLV, virus linfotrópico de linfocitos T del ser humano.

- *Primaria progresiva:* se caracteriza por una progresión gradual de la incapacidad desde el comienzo; 15 % de los casos.

- *Progresiva-recidivante:* una forma rara que comienza con un curso primario progresivo sobre el cual se superponen brotes.

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica; a los 15 años del diagnóstico, el 20 % de los pacientes no sufre limitación funcional; la mitad ha evolucionado a una forma secundaria progresiva y necesita ayuda para caminar.

Pruebas complementarias

La MRI muestra múltiples zonas brillantes en las secuencias potenciadas en T2 en >95 % de los pacientes. La administración de gadolinio provoca captación en las lesiones activas por disrupción de la barrera hematoencefálica. La MRI puede ayudar también a excluir otros trastornos que pueden simular una esclerosis múltiple. Las alteraciones del LCR son: ligera pleocitosis linfocítica (5 a 75 células en el 25 % de los casos), bandas oligoclonales (75-90 %), elevación de la IgG (80 %) y una proteinorraquia total normal. Los potenciales provocados visuales, auditivos y somatosensitivos pueden resultar útiles para identificar lesiones silenciosas clínicamente. En >80% de los pacientes existen alteraciones en las respuestas en uno o más potenciales provocados. Los estudios urinarios dinámicos a menudo ayudan al tratamiento de los síntomas vesicales.

**TRATAMIENTO** (fig. 189-1)

Profilaxis de las recidivas Hay cuatro tratamientos: interferón (IFN)- β 1a (Avonex; 30 μ g IM una vez a la semana), IFN- β 1a (Rebif; 44 μ g SC tres veces a la semana), IFN- β 1b (Betaseron; 250 μ g SC en días alternos) y acetato de

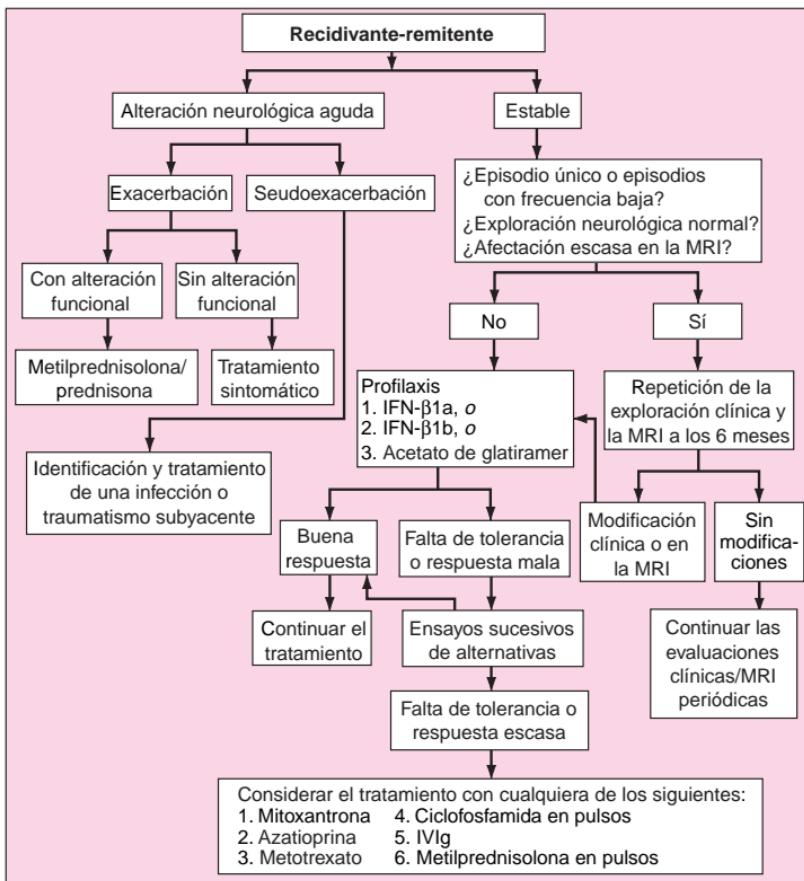
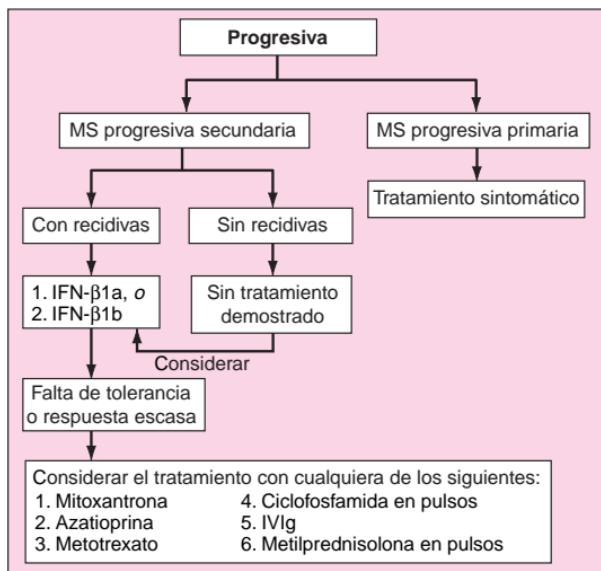
**A****B**

FIGURA 189-1 Algoritmo de toma de decisiones terapéuticas en la esclerosis múltiple recidivante-remitente (A) y progresiva (B). IVIg, inmunoglobulina intravenosa.

glatiramer (Copaxone; 12 mg SC al día). Todos estos tratamientos reducen la incidencia anual de exacerbaciones en aproximadamente un 30 % y también disminuyen el desarrollo de nuevas lesiones detectadas en la MRI. Los preparados de IFN que se administran en múltiples ocasiones a la semana (p. ej., Rebif o Betaseron) parecen presentar una eficacia ligeramente mayor que la de los agentes que sólo se administran una vez a la semana (p. ej., Avonex), pero también tienen más posibilidades de inducir la aparición de anticuerpos neutralizantes, que pueden reducir el efecto beneficioso clínico. Con independencia de cuál sea el agente inicial, posiblemente el tratamiento se deba modificar en los pacientes que siguen presentando episodios frecuentes (figura 189-1).

Los efectos adversos del IFN son la sintomatología catarral, las reacciones locales en la zona de inyección (cuando se administra por vía SC) y las alteraciones leves en la evaluación analítica sistemática (p. ej., elevación de las pruebas de función hepática o linfopenia). Raramente se observan cuadros de hepatotoxicidad más graves. Generalmente, los efectos adversos frente al IFN remiten con el tiempo. Las reacciones locales en la zona de inyección también aparecen con el acetato de glatiramer, pero son menos intensas que con el IFN. Aproximadamente, el 15 % de los pacientes presenta uno o más episodios de sofocos, sensación de tirantez torácica, disnea, palpitaciones y ansiedad.

El tratamiento temprano con un fármaco modificador de la enfermedad es adecuado en la mayor parte de los pacientes. Es razonable retrasar el inicio del tratamiento en los pacientes con: 1) exploración neurológica normal, 2) un único episodio o una frecuencia baja de episodios, y 3) una afectación escasa por la enfermedad determinada mediante MRI cerebral. En los pacientes no tratados es necesario un seguimiento estrecho mediante MRI cerebral periódica; se debe volver a valorar la idoneidad del tratamiento si en la MRI se detecta enfermedad progresiva.

Brotes agudos Los brotes agudos que producen deterioro funcional pueden tratarse mediante un ciclo corto de metilprednisolona IV (1 g IV por la mañana × 3), seguida de prednisona oral (60 mg por la mañana × 4; 40 mg por la mañana × 4; 20 mg por la mañana × 3). Esta pauta reduce la gravedad y la duración de los episodios. La plasmaféresis (7 intercambios de plasma: 54 mL/kg o 1.1 volúmenes de plasma por intercambio, en días alternos durante 14 días) puede ser útil en los pacientes con episodios de desmielinización fulminante (no solamente por esclerosis múltiple) que no responden a los glucocorticoides.

Progresión crónica Para los pacientes con una forma secundaria progresiva que continúan presentando recidivas, es razonable el tratamiento con uno de los interferones; sin embargo, los IFN son ineficaces en los síntomas de la forma progresiva pura. Se ha aprobado en Estados Unidos la mitoxantrona, un fármaco inmunosupresor-inmunomodulador (12 mg/m^2 en infusión IV cada 3 meses) para el tratamiento de la esclerosis múltiple progresiva secundaria; sin embargo, su eficacia es relativamente escasa y la toxicidad cardíaca relacionada con la dosis es preocupante. A veces se ensayan, con resultados discretos, el metotrexato (7.5-20 mg PO una vez a la semana) o la azatioprina (2-3 mg/kg/día PO). En algunos centros para adultos jóvenes con formas agresivas de la enfermedad se emplea el tratamiento compulsivo de ciclefósfamida. Para pacientes con esclerosis múltiple progresiva primaria, sólo se recomienda terapia sintomática.

Tratamiento sintomático La espasticidad puede responder al baclofeno (15-80 mg diarios fraccionados), el diazepam (2 mg 2 ó 3 veces al día) o la tizanidina (2-8 mg tres veces al día). Las disestesias pueden mejorarse con carbamazepina (100-1200 mg/día fraccionados), fenitoína (300 mg/día) o amitriptilina (50-200 mg/día). El tratamiento de los síntomas vesiculares depende de su fisiopatología: la hiperreflexia puede tratarse con anticolinérgicos como la oxibutinina (5 mg 2 ó 3 veces al día), la hiporreflexia con elcolinérgico betaneol (10-50 mg 3 ó 4 veces al día), y la disinesia con anticolinérgicos y sondaje intermitente. La depresión se debe tratar de manera activa.

VARIANTES CLÍNICAS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La *neuromielitis óptica*, o síndrome de Devic, cursa con episodios distintos de neuritis óptica aguda (bilateral o unilateral) y mielitis. Al contrario de lo que ocurre con la esclerosis múltiple, la MRI cerebral es característicamente normal. En la MRI medular se observa típicamente una región de captación focal con tumefacción y cavitación que se extiende a lo largo de tres o más segmentos medulares. Los episodios agudos se tratan generalmente mediante glucocorticoides con dosis elevadas, de la misma manera que en las exacerbaciones de la esclerosis múltiple. También se ha utilizado empíricamente la plasmaférésis en los episodios agudos que no responden a los glucocorticoides. En ocasión se utilizan inmunosupresores como IFN con la esperanza de prevenir nuevas recidivas.

La *esclerosis múltiple aguda* (variante Marburg) es un proceso desmielinizante fulminante que evoluciona hasta la muerte al cabo de 1 ó 2 años. No se han efectuado ensayos clínicos terapéuticos con control; se han intentado los glucocorticoides a dosis elevadas, la plasmaférésis y la ciclofosfamida, con resultados poco aparentes.

ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA (ADEM)

Una enfermedad desmielinizante fulminante y a menudo de carácter devastador que presenta una evolución monofásica y que se puede asociar al antecedente de vacunación o infección. Se observan de manera constante signos de enfermedad neurológica diseminada (p. ej., hemiparesia o tetraparesia, res puestas plantares extensoras, pérdida o hiperactividad de los reflejos tendinosos perdida de la sensibilidad y afectación del tronco encefálico). Pueden aparecer fiebre, cefalea, meningismo, letargo con evolución a coma y convulsiones. Es frecuente la pleocitosis en el LCR. La MRI puede mostrar una intensa captación de gadolinio en la sustancia blanca del cerebro y de la médula espinal. El tratamiento inicial consiste en la administración de dosis elevadas de glucocorticoides. En los pacientes que no responden puede ser útil un ciclo de plasmaférésis da administración de inmunoglobulinas por vía intravenosa.

Para más detalles, véase Hauser SL, Goodin DS: Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes, cap. 359, en Harrison PMI 16^a.

190

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS

DEMENCIA

La demencia es un deterioro adquirido de la capacidad cognitiva que altera la realización adecuada de las actividades cotidianas. La memoria es la capacidad cognitiva que se pierde más a menudo con la demencia; el 10% de las personas mayores de 70 años y el 20-40 % de las mayores de 85 años muestran una alteración de la memoria clínicamente identificable. Además de la memoria, en la demencia también se alteran otras facultades mentales como el lenguaje, la capacidad visuoespacial, el cálculo, el juicio y la capacidad de resolución de problemas. En muchos síndromes de demencia aparecen alteraciones neuropsiquiátricas y sociales que dan lugar a depresión, retraimiento social, alucinaciones, delirios, agitación, insomnio y desinhibición. La demencia es un problema crónico y generalmente progresivo, mientras que el delirio es un trastorno agu-

do asociado con alteraciones fluctuantes en el conocimiento (agitación o letargo) acompañadas a menudo por fiebre, taquicardia o temblor.

DIAGNÓSTICO El examen «mini-mental» es un instrumento útil en la detección de la demencia (cuadro 188-1). Una puntuación inferior a 24 puntos (de 30 posibles) indica la necesidad de una valoración cognitiva y física más detallada.

Estudio del paciente

Diagnóstico diferencial

La demencia presenta numerosas causas (cuadro 190-1). Es esencial excluir las causas susceptibles de tratamiento, que se observan en casi el 20 % de los pacientes; en un estudio, los diagnósticos potencialmente reversibles más frecuentes fueron la depresión, la hidrocefalia y la dependencia del alcohol. Las demencias degenerativas mayores se pueden diferenciar habitualmente mediante los síntomas, signos y características de neuroimagen distintivos (cuadro 190-2).

Historia clínica

Un cuadro de inicio subagudo de confusión puede representar un delirio y obliga a descartar problemas de intoxicación, infección o alteraciones metabólicas. Un anciano que muestra una pérdida de memoria lentamente progresiva a lo largo de varios años posiblemente sufre una enfermedad de Alzheimer (AD). Los cambios de la personalidad, la desinhibición, el aumento del peso corporal y la obsesión por la comida sugieren una demencia frontotemporal, no una AD; la apatía, la pérdida de la función ejecutiva, las alteraciones progresivas en el lenguaje y el mantenimiento relativo de la memoria también sugieren una demencia frontotemporal. La demencia con cuerpos de Lewy viene sugerida por la aparición temprana de alucinaciones visuales, parkinsonismo, delirio o alteraciones del sueño.

Los antecedentes de accidente cerebrovascular sugieren una demencia multiinfarto, que también puede aparecer junto con hipertensión, fibrilación auricular, enfermedad vascular periférica y diabetes. La progresión rápida en la demencia con mioclonías sugiere una enfermedad por priones. Las alteraciones de la marcha son prominentes en la demencia multiinfarto, la enfermedad de Parkinson y la hidrocefalia con presión normal. Los compañeros sexuales múltiples y la drogadicción por vía IV deben hacer descartar un cuadro infeccioso, especialmente en las personas con infección por VIH. Los antecedentes de traumatismo craneoencefálico pueden indicar un hematoma subdural crónico, una demencia del boxeador o una hidrocefalia con presión normal. El alcoholismo puede sugerir una malnutrición y una deficiencia de tiamina. Los antecedentes de cirugía gástrica pueden dar lugar a pérdida de factor intrínseco con deficiencia de vitamina B₁₂. La revisión detallada de la medicación, especialmente de los sedantes y tranquilizantes, puede descubrir un cuadro de intoxicación por fármacos. Se observan antecedentes familiares de demencia en la enfermedad de Huntington, la AD familiar y la demencia frontotemporal familiar. El insomnio y la pérdida de peso son frecuentes en la pseudodemencia por depresión, que también puede ser secundaria a la pérdida reciente de un ser querido.

Evaluación

Es esencial documentar la demencia, descartar otros signos de afectación del sistema nervioso y evaluar los posibles signos de alguna enfermedad sistémica que pudiera ser responsable del trastorno cognitivo. La AD no afecta al sistema motor hasta las fases avanzadas. Los pacientes con demencia frontotemporal muestran a menudo rigidez axial, parálisis supranuclear de la mirada o características de esclerosis lateral amiotrófica. En la demencia con cuerpos Lewy, los síntomas iniciales pueden ser el comienzo de un síndrome parkinsoniano (temblor en

Cuadro 190-1**Diagnóstico diferencial de la demencia****CAUSAS MÁS FRECUENTES DE DEMENCIA**

Enfermedad de Alzheimer	Alcoholismo ^a
Demencia vascular ^a	Enfermedad de Parkinson
Multiinfarto	Intoxicación por drogas/medicamentos ^a
Enfermedad difusa de la sustancia blanca (de Binswanger)	
CAUSAS MENOS FRECUENTES DE DEMENCIA	
Déficit vitamínicos	Psiquiátricos
De tiamina (B_1): encefalopatía de Wernicke ^a	Depresión (pseudodemencia) ^a
De B_{12} (anemia perniciosa) ^a	Esquizofrenia ^a
Ácido nicotínico (pelagra) ^a	Reacción de conversión ^a
Insuficiencias endocrinas y de otros órganos	Trastornos degenerativos
Hipotiroidismo ^a	Enfermedad de Huntington
Insuficiencia suprarrenal y síndrome de Cushing ^a	Enfermedad de Pick
Hipo- e hiperparatiroidismo ^a	Enfermedad difusa de los cuerpos de Lewy
Insuficiencia renal ^a	Parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steele-Richardson)
Insuficiencia hepática ^a	Degeneración multisistémica (síndrome de Shy-Drager)
Insuficiencia respiratoria ^a	Ataxias hereditarias (algunas formas)
Infecciones crónicas	Enfermedad de motoneurona [esclerosis lateral amiotrófica; algunas formas]
VIH	Demencia del lóbulo frontal
Neurosífilis ^a	Degeneración cortical basal
Papovavirus (leucoencefalopatía multifocal progresiva)	Esclerosis múltiple
Priones (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y de Gerstmann-Sträussler-Scheinker)	Síndrome de Down del adulto con Alzheimer
Tuberculosis, micosis, protozoos ^a	Complejo esclerosis lateral amiotrófica-Parkinson-demencia de Guam
Sarcoidosis ^a	Otras
Enfermedad de Whipple ^a	Vasculitis ^a
Traumatismo craneoencefálico y lesión encefálica difusa	CADASIL ^a
Demencia pugilística	Porfiria aguda intermitente ^a
Hematoma subdural crónico ^a	Crisis recurrentes no convulsivas ^a
Postanóxica	Otros trastornos en niños y adolescentes
Postencefalítica	Enfermedad de Hallervorden-Spatz
Hidrocefalia normotensiva ^a	Panencefalitis esclerosante subaguda
Neoplásica	Trastornos metabólicos (p. ej., enfermedad de Wilson, de Leigh, leucodistrofias, enfermedades por depósito de lípidos, mutaciones mitocondriales)
Tumor cerebral primario ^a	
Metástasis cerebral ^a	
Encefalitis límbica paraneoplásica	
Trastornos tóxicos	
Intoxicación por drogas, medicamentos y narcóticos ^a	
Intoxicación por metales pesados ^a	
Demencia de la diálisis (aluminio)	
Toxinas orgánicas	

^a Demencia potencialmente tratable.**Nota:** CADASIL, arteriopatía cerebral autosómica dominante, infartos subcorticales y leucoencefalopatía.

Cuadro 190-2**Diagnóstico diferencial clínico de las demencias mayores**

Enfermedad	Síntoma inicial	Estado mental	Neuropsiquiatría	Neurología	Pruebas de imagen
AD	Pérdida de memoria	Pérdida de memoria episódica	Inicialmente normal	Inicialmente normal	Atrofia entorrial y del hipocampo Infartos corticales o subcorticales, afectación confluyente de la sustancia blanca
Demencia vascular	Inicio generalmente súbito; síntomas iniciales variables: apatía, caídas, debilidad focal	Retraso cognoscitivo frontal/ejecutivo; puede respetar la memoria	Apatía, delirios, ansiedad	Generalmente, retraso motor, espasticidad; puede ser normal	
Demencia frontotemporal	Apatía; disminución de la capacidad de juicio y percepción, del lenguaje y el habla; oralidad excesiva	Alteración frontal/ejecutiva, del lenguaje; respeta la capacidad de dibujar	Apatía, desinhibición, oralidad excesiva, euforia, depresión	Parálisis de la mirada vertical, rigidez axial, distonía, sensación de mano extraña (por solapamiento PSP/CBD)	Atrofia frontal, temporal o ambas; respeta el lóbulo parietal posterior
Demencia con cuerpos de Lewy	Alucinaciones visuales, trastornos del sueño REM, delirio, síndrome de Cagras, parkinsonismo	Afectación de la capacidad de dibujar y frontal/ejecutiva; respeta la memoria; tendencia al delirio	Alucinaciones visuales, depresión, trastornos del sueño, delirios	Parkinsonismo	Parietal posterior; el hipocampo es mayor que en la AD
Demencia asociada a priones	Demencia, alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, trastorno del movimiento	Variable, alteración frontal/ejecutiva, cortical focal, memoria	Depresión, ansiedad	Mioclonías, rigidez, parkinsonismo	Ondulación cortical e hiperintensidad en los ganglios basales en la MRI difusión/destello

Nota: AD, enfermedad de Alzheimer; CBD, degeneración basal cortical; PSP, párkinsonismo supranuclear progresiva.

reposo, rigidez en rueda dentada, bradicinesia o marcha titubeante). Las caídas sin causa aparente, la rigidez axial y los problemas con la mirada pueden sugerir una parálisis supranuclear progresiva.

Se observan déficit neurológicos focales en la demencia multiinfarto y en los tumores cerebrales. La demencia con mielopatía y neuropatía periférica sugiere una deficiencia de vitamina B₁₂. La neuropatía periférica también puede indicar un cuadro subyacente de deficiencia vitamínica o de intoxicación por metales. La piel seca y fría, la pérdida de pelo y la bradicardia sugieren un hipotiroidismo. La confusión asociada a movimientos repetitivos y estereotipados puede indicar una actividad epiléptica progresiva. Las alteraciones auditivas y la pérdida visual pueden inducir a confusión y desorientación, imitando una demencia. Estos déficit sensoriales son frecuentes en el anciano.

Selección de los estudios diagnósticos

La selección de los estudios diagnósticos en la evaluación de la demencia no es una tarea sencilla. Es necesario descartar las causas reversibles o susceptibles de tratamiento, aunque ninguna de ellas es frecuente; así, es necesario utilizar pruebas múltiples que, individualmente, tienen un rendimiento bajo. El cuadro 190-3 recoge la mayor parte de las pruebas de detección para la demencia. Las directrices recomiendan la determinación sistemática de las pruebas de función tiroidea y del nivel de vitamina B₁₂, así como un estudio de neuroimagen (CT o MRI). La punción lumbar no se debe efectuar de manera sistemática, pero está indicada cuando se considera la posibilidad de una infección. El EEG no suele ser útil excepto por el hecho de que puede sugerir una enfermedad causada por priones.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (AD)

Se trata de la causa más frecuente de demencia; afecta a 4 millones de personas en Estados Unidos, y su coste supera los 50 000 millones de dólares anuales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Los pacientes acuden con pérdida suave de memoria reciente, y posteriormente desarrollan demencia lentamente progresiva. A menudo, la pérdida de memoria pasa inadvertida, en parte porque están preservadas las formas sociales hasta fases tardías; y son las dificultades en las actividades de la vida diaria (llevar las cuentas, acudir a las citas) las que llaman la atención de los amigos o la familia. También existe desorientación, trastornos del juicio, dificultad para concentrarse, afasia, apraxia y alexia. Los pacientes pueden estar frustrados o no ser conscientes del déficit. En la fase terminal de la AD, el paciente presenta rigidez, mutismo e incontinencia, y permanece postrado en la cama. Puede necesitar ayuda incluso para las tareas más sencillas como comer, vestirse o miccionar y defecar. La muerte se debe a menudo a malnutrición o a infección secundaria, así como a embolia pulmonar o cardiopatía. La duración característica es de 8-10 años.

PATOGENIA Son factores de riesgo de AD la edad avanzada y los antecedentes familiares. Anatomía patológica: placas neuríticas compuestas de amiloide A_β procedente de la proteína precursora del amiloide; ovillos neurofibrilares compuestos de proteína tau anormalmente fosforilada. El gen de la apolipoproteína E (apo E) (situado en el cromosoma 19) desempeña un papel en la patogenia; el alelo ε4 parece modificar la edad de comienzo de la AD, y se asocia a casos de AD esporádicos y familiares de comienzo tardío. En la actualidad no está indicada la prueba de apo E como prueba de predicción. Causas genéticas raras de AD, son el síndrome de Down (trisomía 21), las mutaciones de los genes de la proteína precursora de amiloide (cromosoma 21), de la presenilina I (cromosoma 14) y de presenilina II (cromosoma 1); todas estas mutaciones parecen in-

Cuadro 190-3**Evaluación del paciente con demencia**

Evaluación sistemática	Pruebas específicas opcionales	Pruebas útiles en ocasiones
História clínica	VIH	EEG
Exploración física	Radiografía de tórax	Función paratiroides
Pruebas complementarias	Punción lumbar	Función suprarrenal
Función tiroidea (TSH)	Pruebas de función hepática	Metales pesados en orina
Vitamina B ₁₂	Pruebas de función renal	Velocidad de sedimentación globular
Hemograma completo	Detección de tóxicos en orina	Angiografía
Electrólitos		Biopsia cerebral
VDRL	Pruebas psicométricas	SPECT
CT/MRI	Apolipoproteína E	

GRUPOS DIAGNÓSTICOS

Causas tratables	Demencias no tratables/degenerativas	Trastornos psiquiátricos
Ejemplos	Ejemplos	Depresión
Hipotiroidismo	Alzheimer	Esquizofrenia
Déficit de tiamina	Demencia frontotemporal	Reacción de conversión
Déficit de vitamina B ₁₂	Huntington	
Hidrocefalia normotensiva	Enfermedad de cuerpos de Lewy	
Infección crónica	Multiinfarto	
Tumor cerebral	Leucoencefalopatías	
Intoxicación por drogas y fármacos	Parkinson	
Procesos tratables asociados		
Depresión	Agitación	
Convulsiones	Cuidador «quemado»	
Insomnio	Efectos secundarios de fármacos	

crementar la producción de amiloide A β . Hay pruebas genéticas para detectar las mutaciones en los genes de la presenilina.

TRATAMIENTO

La AD no tiene curación y tampoco hay fármacos que sean eficaces en la misma. El objetivo es el uso prudente de inhibidores de la colinesterasa; el control sintomático de los problemas del comportamiento, y el mantenimiento de una relación adecuada con el paciente, los familiares y otros cuidadores.

La tacrina (tetrahidroaminoacridina), el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de la AD. Su efecto es la inhibición de la colinesterasa, con el incremento resultante en los niveles cerebrales de acetilcolina. Estos compuestos sólo tienen una eficacia ligera y su utilidad es escasa o nula en las fases avanzadas de la AD. El donepezilo (Aricept), a una dosis de 5-10 mg/día PO, tiene las ventajas de que da lugar a pocos efectos adversos y de que sólo se debe administrar una vez al día.

En lo que se refiere a la AD de gravedad moderada, la memantina (un antagonista del receptor NMDA aprobado recientemente por la FDA) se puede

añadir a un inhibidor de la colinesterasa o bien se puede administrar de manera aislada; la dosis de memantina se inicia con 5 mg al día, con incrementos graduales (a lo largo de 1 mes) hasta 10 mg dos veces al día.

En un estudio, los antioxidantes selegilina, α -tocoferol (vitamina E) o ambos retrasaron el internamiento del paciente y la progresión de la AD hasta el fallecimiento. Dado que la vitamina E es menos tóxica que la selegilina y es muy barata, se ofrece a muchos pacientes; la dosis es de 1000 U dos veces al día. No obstante, sus efectos beneficiosos posiblemente son escasos. En un estudio se demostró que *Ginkgo biloba* dio lugar a una mejoría ligera en la función cognoscitiva en la AD; los resultados de este estudio deben ser confirmados. El tratamiento hormonal sustitutivo no ha desempeñado ningún papel en la prevención de la AD en las mujeres; tampoco se han obtenido buenos resultados con el tratamiento mediante estrógenos de la AD establecida.

La depresión, que es frecuente en las fases tempranas de la AD, puede responder a los antidepresivos o a los inhibidores de la colinesterasa. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se utilizan a menudo debido a sus escasos efectos adversos anticolinérgicos. Es esencial el control de los problemas del comportamiento, en colaboración con la familia y con los cuidadores. La sedación leve puede reducir el insomnio. La agitación se controla mediante haloperidol a dosis bajas (0.5-2 mg). Los cuadernos de notas y los recordatorios diarios por escrito pueden facilitar la memoria del paciente en las fases iniciales. Es necesario evaluar la cocina, el baño y el dormitorio respecto a las medidas de seguridad. Finalmente, los pacientes deben dejar de conducir automóviles. Es frecuente el síndrome de agotamiento del cuidador; puede ser necesario el internamiento del paciente en una residencia de ancianos. Los grupos de apoyo locales y nacionales (Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) constituyen un recurso muy útil.

OTRAS CAUSAS DE DEMENCIA

DEMENCIA VASCULAR Puede aparecer después de muchos episodios análogos a ictus (demencia multiinfarto) o rara vez de forma lentamente progresiva (enfermedad difusa de la sustancia blanca o enfermedad de Binswanger). A diferencia de lo que sucede en la AD, suele haber signos neurológicos focales (p. ej., hemiparesia) en el momento de la presentación.

DEMENCIA FRONTOTEMPORAL Responsable del 10 % de todos los casos de demencia. Los pacientes a menudo están irritable, desinhibidos; mejores resultados que los enfermos de EA en las pruebas de construcción, copiar y cálculo. Puede ser esporádica o heredada; algunos casos familiares se deben a mutaciones en intrones del gen *tau* en el cromosoma 17. El tratamiento es sintomático; no hay tratamientos conocidos que permitan retrasar la progresión o mejorar la sintomatología cognitiva. Muchos de los comportamientos típicos (depresión, oralidad excesiva, compulsiones e irritabilidad) pueden mejorar con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

ENFERMEDAD DE LOS CUERPOS DE LEWY Caracterizada por alucinaciones visuales, parkinsonismo, fluctuaciones en el nivel de alerta y caídas. La demencia puede aparecer antes o después que el parkinsonismo. Los cuerpos de Lewy son inclusiones citoplasmáticas intraneuronales. Pueden ser útiles los compuestos anticolinesterásicos, los programas de ejercicio para maximizar la función motora, los antidepresivos para tratar los síndromes de depresión y los anti psicóticos a dosis bajas para aliviar la psicosis.

HIDROCEFALIA A PRESIÓN NORMAL Se presenta como un trastorno de la marcha (atáxica o apráctica), demencia e incontinencia urinaria; la marcha mejora en el 30-50 % de los pacientes después de una derivación ventricular. La demencia y la incontinencia no mejoran.

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON Se presenta como corea y alteración de la conducta. Comienza característicamente en el cuarto a quinto decenio de la vida, pero se puede presentar a cualquier edad. Se trata de una enfermedad de herencia autosómica dominante; el gen anormal contiene una expansión de la repetición de un trinucleótido cuyo resultado es una proteína (huntingtina). El diagnóstico confirmado con pruebas genéticas debe acompañarse de consejo genético. Tratamiento sintomático de los movimientos y de la conducta; los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden ser útiles en la depresión.

Para más detalles, véase Bird TD, Miller BL: Enfermedad de Alzheimer y otras demencias primarias, cap. 350, en Harrison PMI 16.^a.

191

ENFERMEDAD DE PARKINSON

Manifestaciones clínicas

El parkinsonismo se define como temblor, rigidez, bradicinesia y alteraciones características de la marcha y la postura; puede aparecer en muchos trastornos. La enfermedad de Parkinson (PD) es el parkinsonismo idiopático sin datos de otra afectación neurológica generalizada. Afecta a >1 millón de personas en Estados Unidos (aproximadamente, el 1 % de las mayores de 55 años). La edad de inicio más frecuente se sitúa en torno a los 60 años (límites: de los 35 a los 85); su evolución es progresiva a lo largo de los 10-25 años siguientes. Es típico el temblor de reposo (4-6 Hz), que empeora con el estrés (como si «hicieran pelotillas» con la mano). También puede haber un «temblor de acción» más rápido (7-8 Hz) cuando las manos se colocan en posición antigravitatoria. Es frecuente la presentación con temblor unilateral en una extremidad o un hemicuerpo. Otros hallazgos: rigidez (fenómeno de la «rueda dentada», o aumento de la resistencia, similar a una carraca, en la movilización pasiva de las extremidades), bradicinesia (lentitud en los movimientos voluntarios), facies inexpressiva (de máscara) con disminución del parpadeo, hipofonía, babeo, dificultades para realizar movimientos rápidos alternantes, micrografía (letra manuscrita de pequeño tamaño), disminución del bronceo, actitud en flexión durante la marcha, en la que se arrastran los pies, dificultad para el inicio o la detención de la marcha, giros en bloque (necesidad de dar pequeños pasos para girar), retropulsión (tendencia a caer hacia atrás). Los aspectos no motores de la PD son depresión y ansiedad, alteración cognitiva, trastornos del sueño, sensación interna de inquietud, pérdida del olfato (*anosmia*) y alteraciones de la función del sistema nervioso autónomo. En la PD avanzada son frecuentes el deterioro intelectual, la neumonía por aspiración, y las úlceras de decúbito (debidas a la inmovilidad). La fuerza muscular, los reflejos de estiramiento muscular y la exploración sensitiva son normales. El diagnóstico se basa en la anamnesis y la exploración; las pruebas de diagnóstico por neuroimagen, el EEG y los estudios del LCR son normales para la edad.

Etiología

Degeneración de las neuronas pigmentadas de la parte compacta de la sustancia negra del mesencéfalo, con la consiguiente disminución de la estimulación dopamínérgica al estriado; acumulación de gránulos eosinófilos de inclusión intraneuronales (cuerpos de Lewy). Se desconoce la causa de la muerte celular, pero

puede ser consecuencia de la generación de radicales libres y del estrés oxidativo. Hay formas genéticas raras de parkinsonismo que se deben a mutaciones en la α -sinucleína o genes parkin. La edad temprana de inicio indica una posible causa genética de la PD.

Diagnóstico diferencial

Se pueden producir rasgos de parkinsonismo en: depresión (pobreza de inflexiones de voz y del movimiento facial); temblor esencial (temblor de alta frecuencia que empeora manteniendo las extremidades contra la gravedad); frecuente temblor cefálico; mejoría con la toma de alcohol); hidrocefalia a presión normal (marcha apráctica, incontinencia urinaria, demencia); enfermedad de Wilson (edad de comienzo temprana, anillos de Kayser-Fleischer, cupremia baja, ceruloplasmina baja en suero); enfermedad de Huntington (antecedentes familiares, corea, demencia); atrofia de múltiples sistemas (incontinencia urinaria temprana, hipotensión ortostática, disartria); demencia con cuerpos de Lewy (alucinaciones tempranas, trastornos del comportamiento); parálisis supranuclear progresiva (pérdida del equilibrio y caídas desde las fases tempranas, paresia de la mirada en dirección inferior).



TRATAMIENTO

Los objetivos son el mantenimiento de la función y la evitación de las complicaciones inducidas por los fármacos. No siempre es posible excluir otras causas de parkinsonismo antes de iniciar el tratamiento de la PD. La bradicinesia, el temblor, la rigidez y las alteraciones de la postura responden en las fases iniciales de la enfermedad; los síntomas cognoscitivos, la hipofonía, la disfunción autonómica y las dificultades con el equilibrio responden escasamente.

Inicio del tratamiento El tratamiento dopaminomimético se debe iniciar cuando los síntomas interfieren con la calidad de vida. En las fases iniciales de la PD, la monoterapia con un agonista de la dopamina es bien tolerada y reduce el riesgo de complicaciones en las fases avanzadas de la enfermedad, tal como las fluctuaciones motoras y las discinesias (el 50 % de los pacientes tratados durante más de 5 años con levodopa). Las *fluctuaciones motoras* son los cambios exagerados y los cambios en los signos Parkinson entre las dosis de la medicación. Las *discinesias* se refieren a los movimientos coreiformes y distónicos que pueden aparecer en el momento del efecto máximo de la dosis o al comienzo o el final del mismo. La monoterapia con un agonista de la dopamina requiere dosis mayores que las que se necesitan cuando el agonista se utiliza como complemento a la levodopa (cuadro 191-1); es necesario un incremento lento de la dosis para evitar los efectos adversos. La mayor parte de los pacientes requiere la adición de levodopa o de algún otro agente en el período de 1 a 3 años desde el inicio de la monoterapia con un agonista de la dopamina. La levodopa, el precursor metabólico de la dopamina, sigue siendo el tratamiento más eficaz en la PD.

Agonistas de la dopamina En comparación con la levodopa, tienen un efecto de mayor duración y, por ello, inducen una estimulación más uniforme de los receptores de la dopamina. Son eficaces como monoterapia y también junto a carbidopa/levodopa. También se pueden utilizar en combinación con anticolinérgicos y amantadina. Los agonistas son eficaces frente a la bradicinesia y las alteraciones de la marcha, pero su efectividad frente al temblor es escasa. Los efectos adversos son náuseas, hipotensión postural, síntomas psiquiátricos, sedación diurna y episodios ocasionales de sueño incontrolado. El cuadro 191-1 recoge una guía de las dosis y aplicaciones de estos agentes.

Formulaciones de carbidopa/levodopa Disponibles en formulaciones regulares de liberación inmediata (Sinemet, Atanet y otros; 10/100 mg, 25/100 mg y 25/250 mg), formulaciones de liberación controlada (Sinemet retard 25/100 mg, 50/200 mg) y, recientemente, como Stalevo (cuadro 191-1). Esta

Cuadro 191-1**Directrices para el uso de formulaciones de levodopa y de agonistas de la dopamina en la enfermedad de Parkinson**

	Dosis de LD, equivalencia en mg	Potencias disponibles, en mg	Dosis inicial	Otras consideraciones
CARBIDOPA/LEVODOPA (POTENCIA INICIAL CARACTÉRISTICA)				
Carbidopa/levodopa IR 25/100	→ (dosis básica)	100 25/100 25/250	10/100 0.5 comp. tres veces al día	Dosis objetivo = 3-6 comprimidos de 25/100 al día
Carbidopa/levodopa CR 50/200	→ 150	25/100 50/200	50/200; 1 comp. dos o tres veces al día	Aumento de la biodisponibilidad con el alimento; la fragmentación del comprimido anula la propiedad CR
Carbidopa/levodopa/entacapona 25/100/200	→ 120	12.5/50/200 25/100/200 37.5/150/200	25/100/200; 1 comp. dos o tres veces al día	No se deben fragmentar los comprimidos

			Dosis objetivo aproximadas		
	Equivalentes de DA a la dosis básica de LD, en mg ^a	Potencias disponibles, en mg	Dosis inicial, en mg	En forma de monoterapia, mg/día	Como complemento a la levodopa, mg/día
AGONISTAS DE LA DOPAMINA					
Alcaloides no ergotamínicos					
Ropinirol	5	0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5	0.25 tres veces al día	12-24	6-16
Pramipexol	1	0.125, 0.25, 1, 1.5	0.125 tres veces al día	1.5-4.5	0.375-3.0
Alcaloides ergotamínicos					
Pergolidia	1	0.05, 0.25, 1.0	0.05 tres veces al día	1.5-6	0.3-3
Bromocriptina	2	2.5, 5.0	1.25 dos o tres veces al día	7.5-15	3.75-7.5
Metabolismo hepático; posibles interacciones medicamentosas					
Asociada en ocasiones a «ataques de sueño»					
Metabolismo renal; son necesarios los ajustes de la dosis en la insuficiencia renal					
Asociada en ocasiones a «ataques de sueño»					
Casos infrecuentes de valvulopatía; casos infrecuentes de «ataques de sueño» en comparación con los derivados no ergotamínicos					
Casos infrecuentes de fibrosis pulmonar y retroperitoneal					
La incidencia relativa de «ataques de sueño» no ha sido bien estudiada					

^a Las dosis de equivalencia son aproximaciones basadas en la experiencia clínica y pueden no guardar relación con la capacidad de unión relativa del fármaco *in vitro*.
 Nota: CR, liberación controlada; DA, agonistas de la dopamina; IR, liberación inmediata; LD, levodopa (con carbipoda). Carbipoda/levodopa/enacapona: Stalevo®.

última combina carbidopa/levodopa de liberación inmediata con 200 mg de entacapona (véase más adelante). La carbidopa bloquea la descarboxilación periférica de la levodopa hacia dopamina y, por tanto, reduce los síntomas de náuseas y ortostatismo que se asocian a menudo al inicio de la levodopa. Las dosis iniciales de estos medicamentos se resumen en el cuadro. Se recomienda un incremento gradual de la dosis; el inicio de la administración del fármaco durante las comidas reduce las náuseas.

Potenciación de la levodopa La selegilina es un inhibidor de la monoamino oxidasa B selectivo e irreversible con un débil efecto sintomático cuando se utiliza en forma de monoterapia o de manera suplementaria a carbidopa/levodopa. Característicamente, la selegilina se utiliza como tratamiento inicial o se añade al tratamiento para aliviar el temblor asociado a la disminución del efecto de la levodopa; su dosis es de 5 mg con el desayuno y la comida. Uno de sus efectos adversos es el insomnio. Los ancianos y los pacientes con cardiopatía pueden recibir dosis de tan sólo 2.5 mg/día. El posible papel que desempeña la selegilina como tratamiento neuroprotector sigue siendo controvertido.

Los inhibidores de la catecol *O*-metiltransferasa entacapona y tolcapona constituyen otra estrategia para potenciar los efectos de la levodopa mediante el bloqueo de la degradación enzimática de la levodopa y la dopamina. La entacapona es preferible a la tolcapona (efectos adversos hepáticos y hematológicos). Cuando se utilizan con carbidopa/levodopa, estos agentes alivian los síntomas de desaparición del efecto e incrementan el período de tiempo durante el cual los pacientes permanecen bien medicados a lo largo del día. Son efectos adversos frecuentes los de tipo gastrointestinal e hiperdopaminérgico, incluyendo el incremento de las discinesias. La dosis de entacapona es de 200 mg en administración simultánea con cada dosis de carbidopa/levodopa. La dosis de tolcapona es de 50 a 200 mg tres veces al día.

Los anticolinérgicos y la amantadina son tratamientos complementarios útiles. Los anticolinérgicos (trihexifenidil, 2-5 mg tres veces al día; benztripina, 0.5-2 mg tres veces al día) son especialmente útiles para controlar el temblor en reposo y la distonía, mientras que la amantadina puede reducir hasta en un 70 % las discinesias inducidas por fármacos. El mecanismo de acción de la amantadina (100 mg dos veces al día) es desconocido; presenta propiedades anticolinérgicas, dopaminomiméticas y de antagonista del glutamato. En los pacientes de edad avanzada puede agravar la confusión y la psicosis.

Tratamientos quirúrgicos En los casos refractarios se debe considerar el tratamiento quirúrgico de la PD. La ablación (p. ej., palidoomía, talamotomía) ha disminuido en gran medida desde la introducción de la estimulación cerebral profunda. La selección de los pacientes idóneos para la cirugía es muy importante debido a que, en general, los pacientes con PD atípica no muestran una respuesta favorable. Las indicaciones para la cirugía son: 1) diagnóstico de PD idiopática, 2) una respuesta clara frente a la levodopa, 3) sintomatología importante de PD que no responde a tratamiento y 4) discinesias inducidas por medicamentos y por la desaparición de su efecto. Las contraindicaciones a la cirugía son la PD atípica, la alteración cognoscitiva, las enfermedades psiquiátricas mayores, las comorbilidades médicas sustanciales y la edad avanzada (un factor relativo). Los síntomas que no responden a la levodopa posiblemente tampoco lo van a hacer frente a la cirugía.

Para más detalles, véase Delon MR, Juncos JL: Enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento, cap. 351, en Harrison PMI 16.^a

192**ATAXIAS****Presentación clínica**

Los síntomas y signos de ataxia comprenden inestabilidad en la marcha, nistagmo, disartria (voz escandida, o disartria silabeante), alteraciones de coordinación en extremidades, temblor intencional (con el movimiento), hipotonía. *Diagnóstico diferencial:* la inestabilidad de la marcha asociada al vértigo puede simular la inestabilidad de la marcha de la patología cerebelosa, pero produce sensación de movimiento de la cabeza en el espacio, mareo o vahído. Las alteraciones sensitivas también pueden simular una afectación cerebelosa; en la ataxia sensorial el equilibrio empeora drásticamente al perderse la aferencia visual (signo de Romberg). La debilidad proximal bilateral de las piernas también puede simular una ataxia cerebelosa.

Estudio del paciente

La mejor forma de agrupar las causas es determinando si la ataxia es simétrica o asimétrica y su evolución en el tiempo (cuadro 192-1). También es importante diferenciar si la ataxia es un problema aislado o si forma parte de un trastorno neurológico de múltiples sistemas. La ataxia simétrica aguda suele deberse a medicamentos, toxinas, infección viral, o un síndrome postinfeccioso (en especial varicela). Una ataxia subaguda o crónica y simétrica puede deberse a hipotiroidismo, déficit vitamínicos, infecciones, alcohol y otras toxicinas, bien a un trastorno hereditario (véase más adelante). Una forma de ataxia progresiva mediada por mecanismos inmunitarios se asocia a anticuerpos antigliadina; la biopsia del intestino delgado puede mostrar la atrofia vellositaria de la enteropatía por gluten. La ataxia cerebelosa progresiva no familiar después de los 45 años sugiere la existencia de un síndrome paraneoplásico, bien una degeneración cortical cerebelosa subaguda (ovario, mama, carcinoma microcítico pulmonar, enfermedad de Hodgkin) u opsoclonía-mioclonía (neuroblastoma, mama).

La ataxia unilateral sugiere la existencia de una lesión focal en el hemisferio cerebeloso homolateral o en sus conexiones. Una causa importante de ataxia unilateral aguda es el ictus. El efecto de masa de la hemorragia cerebelosa, o el edema tras un infarto cerebeloso isquémico, pueden comprimir estructuras del tronco encefálico, produciendo alteración del nivel de conciencia y signos protuberanciales homolaterales (pupila pequeña, parálisis de la mirada lateral o del sexto par, debilidad facial); la ataxia de extremidades puede no ser llamativa. Otras enfermedades que pueden producir ataxia unilateral o asimétrica subaguda o crónica son: tumores, esclerosis múltiple, leucoencefalopatía multifocal progresiva (estados de inmunodeficiencia) o malformaciones congénitas.

Ataxias hereditarias

Pueden ser autosómicas dominantes, autosómicas recesivas o mitocondriales (herencia materna); se conocen más de 30 trastornos diferentes (cuadro 352-2, en Harrison PMI 16.^a). El más frecuente es la ataxia de Friedreich: autosómica recesiva; inicio antes de los 25 años; ataxia con arreflexia, signo de Babinski, déficit de sensibilidad propioceptiva y vibratoria, miocardiopatía, dedos en martillo, escoliosis; ligada a la expansión de la repetición de un triplete en un intrón del gen de la «frataxina»; existe una segunda forma genética de ataxia de Friedreich asociada a déficit de vitamina E. Ataxias frecuentes de herencia autosómica dominante son la ataxia espinocerebelosa (SCA) 1 (degeneración olivopontocerebelosa; gen de la «ataxina-1») y la SCA 3 (enfermedad de Machado-Joseph); ambas se presentan con ataxia, signos de tronco y extrapiramidales,

Cuadro 192-1
Etiología de la ataxia cerebelosa

Signos simétricos y progresivos

Signos asimétricos

Aguda (horas a días)	Crónica (meses a años)	Aguda (horas a días)	Aguda (horas a días)	Subaguda (días a semanas)	Crónica (meses a años)
Intoxicación: alcohol, litio, fenitoína, barbitúricos (antecedentes de consumo y detección de tóxicos) Cerebelitis viral aguda (LCR compatible con infección viral aguda)	Intoxicación: mercurio, disolventes, gasolina, colas; quimioterápicos citotóxicos rápidos post antidiadina Hipotiroidismo Enfermedades hereditarias B_1 y B_{12}) Enfermedad de Lyme Síndrome postinfeccioso	Síndrome paraneoplásico Síndrome de anticuerpos antigliadina Síndrome de vitamina B12)	Vascular: infarto o hemorragia cerebelosos, hematoma subdural Infecciosa: absceso cerebeloso (lesión ocupante de espacio en la MRI/CT, antecedentes que apoyan la lesión) Tabes dorsal (sífilis terciaria) Toxicidad de la fenitoína	Neoplásica: glioma o metástasis cerebelosa (neoplasia en la MRI/CT) Desmielinizante: esclerosis múltiple (antecedentes, LCR y MRI compatibles) Leucoencefalopatía multifocal progresiva relacionada con SIDA (VIH-positivo y recuento de CD4+ compatible con SIDA)	Gliosis estable secundaria a lesión vascular o placa desmielinizante (lesión estable en la MRI/CT de más de varios meses de antigüedad) Lesión congénita: malformaciones de Dandy-Walker o Arnold-Chiari (malformaciones confirmadas por MRI/CT)

y los pacientes con SCA 3 pueden tener también distonía y amiotofia; los genes de cada uno de estos trastornos contienen repeticiones inestables de trinucleótidos en las regiones de codificación.

Evaluación

El abordaje diagnóstico está determinado por la naturaleza de la ataxia (cuadro 192-1). En las ataxias simétricas, pruebas de detección de fármacos y de tóxicos; niveles de vitaminas B₁, B₁₂ y E; pruebas de función tiroidea; determinación de anticuerpos para la sífilis y la enfermedad de Lyme; anticuerpos antigliadina; anticuerpos paraneoplásicos (véase el cap. 81), y evaluación del LCR. Hay pruebas genéticas para muchas ataxias hereditarias. En las ataxias unilaterales o asimétricas, la MRI o la CT es la prueba inicial de elección.



TRATAMIENTO

El hipotiroidismo, las deficiencias de vitaminas y las causas infecciosas de ataxia son cuadros susceptibles de tratamiento. Las ataxias parainfecciosas se pueden tratar con glucocorticoides. La ataxia con anticuerpos a antigliadina y asociada a enteropatía por gluten puede mejorar con una dieta sin gluten. Los trastornos paraneoplásicos suelen ser refractarios al tratamiento, pero algunos pacientes mejoran tras la eliminación del tumor o la inmunoterapia (cap. 81). Se deben administrar B₁ y B₁₂ a los pacientes con niveles disminuidos. Los efectos perjudiciales de la difenilhidantoína y del alcohol sobre el cerebelo son bien conocidos, por lo que se deben evitar en los pacientes con ataxia de cualquier causa. No hay ningún tratamiento conocido para las ataxias de herencia autosómica dominante. Se han obtenido resultados preliminares que indican que la idebenona, una sustancia que elimina radicales libres, pueden mejorar la hipertrofia miocárdica que se observa en la ataxia de Friedreich; no se ha demostrado que mejore la función neurológica. Los quelantes del hierro y los fármacos antioxidantes son potencialmente peligrosos en los pacientes con ataxia de Friedreich debido a que pueden incrementar la lesión del miocardio. La hemorragia cerebelosa y otras lesiones ocupantes de espacio en la fosa posterior pueden requerir tratamiento quirúrgico para impedir una compresión mortal del tronco encefálico.

Para más detalles, véase Rosenberg RN: Ataxias, cap. 352, en Harrison PMI 16.^a.

193

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA Y OTRAS ENFERMEDADES DE LA NEURONA MOTORA

Etiología

La esclerosis lateral amiotrófica (ALS) es la principal de las enfermedades de neurona motora (cuadro 193-1). Está causada por degeneración de las neuronas motoras en todos los niveles del SNC, comprendiendo el asta anterior de la médula espinal, los núcleos motores del tronco del encéfalo y la corteza motora. La esclerosis lateral amiotrófica familiar representa el 5-10 % del total y se hereda con carácter autosómico dominante.

Cuadro 193-1**Enfermedades esporádicas de la neurona motora****CRÓNICAS**

De las neuronas motoras superior e inferior

Esclerosis lateral amiotrófica

Predominantemente de las neuronas motoras superiores

Esclerosis lateral primaria

Predominantemente de las neuronas motoras inferiores

Neuropatía motora multifocal con bloqueos de conducción

Neuropatía motora con paraproteinemia o cáncer

Neuropatías periféricas predominantemente motoras

Otras

Asociadas a otros trastornos degenerativos

Trastornos secundarios de la neurona motora (véase cuadro 191-2)

AGUDAS

Poliomielitis

Herpes zoster

Virus coxsackie

Historia clínica

Suele comenzar hacia la mitad de la vida, y en la mayoría de los casos la muerte se produce en 3-5 años. Síntomas habituales de comienzo: debilidad, atrofia muscular, rigidez y calambres, y sacudidas de los músculos de manos y brazos. Las piernas resultan menos afectadas que los brazos, presentando habitualmente rigidez, calambres y debilidad. Los síntomas de afectación del tronco encefálico comprenden la disartria y disfagia.

Exploración física

La enfermedad de la neurona motora inferior produce debilidad y atrofia que a menudo afecta primero a los músculos intrínsecos de la mano, pero que posteriormente se generaliza. Se producen fasciculaciones en los músculos afectados y se pueden observar fibrilaciones en la lengua. La presencia de hiperreflexia, espasticidad y signo de Babinski en unas extremidades atroficas y débiles son signos de afectación de la neurona motora superior. La afectación del tronco encefálico produce atrofia de la lengua, dificultad para la articulación, la fonación y la deglución, y parálisis pseudobulbar (p. ej., risa y llanto involuntarios). Otros rasgos que caracterizan a la ALS son: conservación del intelecto, ausencia de anomalías sensitivas y ausencia de disfunción del esfínter anal o vesical.

Hallazgos de laboratorio

La EMG proporciona pruebas objetivas de denervación muscular, a sí como de afectación de los músculos inervados por diferentes nervios periféricos y raíces nerviosas. El LCR suele ser normal. Las enzimas musculares (p. ej., CK) pueden estar elevadas. Hay pruebas genéticas para la superóxido dismutasa 1 (20 % de ALS familiar) y para mutaciones infrecuentes en otros genes (cuadro 193-2). Los estudios de función pulmonar pueden ayudar en el control de la ventilación.

Hay varios tipos de trastornos de la segunda neurona motora que cursan con características similares a las de la ALS y que son susceptibles de tratamiento (cuadro 193-2). En todos los pacientes es necesaria una búsqueda cuidadosa de estos trastornos. Suele ser necesaria la MRI o la CT-mielografía para excluir la

Cuadro 193-2**Etiología y pruebas diagnósticas de los trastornos de la neurona motora**

Categorías diagnósticas	Pruebas diagnósticas
Lesiones estructurales	MRI craneal (incluyendo al agujero occipital), columna cervical ^a
Tumores parasagitales o del agujero occipital	
Espondilosis cervical	
Malformación de Chiari o siringomielia	
Malformación arteriovenosa de la médula espinal	
Infecciones	Análisis y cultivo del LCR ^a
Bacterianas: tétanos, Lyme	Título de anticuerpos para la enfermedad de Lyme ^a
Virales: poliomielitis, herpes zoster	Título de anticuerpos antivirales
Mielopatía por retrovirus	Título frente al HTLV- 1
Intoxicaciones, agentes físicos	Metales pesados en orina de 24 horas ^a
Toxinas: plomo, aluminio, otros metales	Suero y orina: determinación de plomo ^a
Fármacos: estricnina, fenitoína	
Descarga eléctrica, radiación por rayos X	
Mecanismos inmunológicos	Hemograma completo ^a
Discrasias de células plasmáticas	Velocidad de sedimentación ^a
Polirradiculoneuropatía autoinmunitaria	Imunoelectroforesis de proteínas ^a
Neuropatía motora con bloqueo de la conducción	Anticuerpos anti-GM1 ^a
Paraneoplásicas	Anticuerpo anti-Hu
Paracarcinomatosa/linfoma	MRI, biopsia de médula ósea
Metabólicas	
Hipoglucemia	Glucemia en ayunas, bioquímica sistemática que incluya calcio ^a
Hiperparatiroidismo	PTH, calcio y fósforo séricos
Hipertiroidismo	Pruebas de función tiroidea ^a
Déficit de vitaminas B ₁₂ , E y folato	Niveles de vitaminas B ₁₂ , E, folato ^a
Malabsorción	Grasa en heces de 24 horas, carotenos, tiempo de protrombina
Disfunción mitocondrial	Lactato, piruvato y amoníaco en ayunas
	Valorar análisis del mtDNA
Trastornos bioquímicos hereditarios	
Mutación de la superóxido dismutasa 1	Analisis del DNA leucocitario
Defecto de los receptores de andrógenos (enfermedad de Kennedy)	Inserción anormal de la repetición CAG en el gen del receptor de andrógenos
Déficit de hexosaminidasa	Determinaciones de enzimas lisosómicas
Infantil (déficit de α -glucosidasa) (enfermedad de Pompe)	
Hiperlipidemia	Electroforesis de los lípidos
Hiperglicinuria	Aminoácidos en suero y orina
Metilcrotonilglicinuria	Aminoácidos en LCR

^a Indica pruebas que deben realizarse en todos los casos.

Nota: HTLV, virus de la leucemia de células T humana; PTH, hormona paratiroidea.

presencia de lesiones comprensivas en el agujero occipital o en la columna cervical. Cuando la afectación se limita únicamente a la segunda neurona motora, otra entidad importante es la neuropatía motora multifocal con bloqueo de la conducción. Hay una neuropatía axonal motora inferior y difusa que imita a la ALS y que aparece en ocasiones asociada a trastornos hematopoyéticos como el linfoma; la detección de un componente M en el suero debe hacer considerar la realización de una biopsia de médula ósea. La enfermedad de Lyme también puede causar una neuropatía axonal motora inferior. Otros trastornos susceptibles de tratamiento que imitan en ocasiones a la ALS son las intoxicación crónica por plomo y la tirotoxicosis.

Complicaciones

La debilidad de los músculos de la ventilación da lugar a insuficiencia respiratoria; la disfagia puede ocasionar neumonía por aspiración y comprometer la nutrición.



TRATAMIENTO

No existe un tratamiento capaz de detener la ALS. El fármaco riluzol prolonga discretamente la supervivencia; en un ensayo la tasa de supervivencia con riluzol a los 18 meses (100 mg/día) era similar a la de placebo los 15 meses. Puede actuar disminuyendo la liberación de glutamato, con lo que disminuye la muerte celular neuronal excitotóxica. Los efectos secundarios del riluzol comprenden náuseas, mareos, pérdida de peso y aumento de las zonas hepáticas. Se están efectuando ensayos clínicos con algunos otros agentes como el factor de crecimiento de tipo insulina (IGF-1), el inhibidor de la COX-2 celecoxib, y la minociclina.

Hay diversas medidas de rehabilitación que pueden ayudar sustancialmente a los pacientes con ALS. Las férulas para el pie caído facilitan la ambulación y las férulas para extensión de los dedos pueden potenciar la función de sujeción con la mano. El soporte respiratorio puede salvar la vida del paciente. En los pacientes en los que se decide la ventilación crónica mediante traqueotomía, la ventilación con presión positiva a través de la boca o la nariz ofrece un alivio transitorio (en ocasiones durante semanas) de la hipercapnia y la hipoxia. También son útiles los dispositivos respiratorios que inducen la tos artificial; estos dispositivos son útiles para la limpieza de las vías respiratorias y para prevenir la neumonía por aspiración. Cuando la deglución bulbar impide la masticación y deglución normales, es útil la gastrostomía. Los sintetizadores del habla pueden facilitar esta función en los casos de parálisis bulbar avanzada.

Hay información en Internet sobre la ALS ofrecida por la Muscular Dystrophy Association (www.mdausa.org) y la Amyotrophic Lateral Sclerosis Association (www.alsa.org).

Para más detalles, véase Brown RH Jr: Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora, cap. 353, en Harrison PMI 16.^a.

194**TRASTORNOS DE LOS PARES CRANEALES**

Los trastornos de la visión y de los movimientos oculares se estudian en los capítulos 40 y 59; el mareo y el vértigo en el capítulo 39; y los trastornos de la audición en el capítulo 59.

**DOLOR O ENTUMECIMIENTO FACIAL
[NERVIO TRIGÉMINO (V)]** (Véase fig. 194-1)

NEURALGIA DEL TRIGÉMINO (TIC DOLOROSO) Dolores paroxísticos muy intensos y frecuentes en labios, encías, mejillas o mentón (rara vez en la rama oftálmica del quinto par), de segundos a minutos de duración. Aparece en edades medianas o en la vejez. El dolor a menudo se estimula por el contacto con puntos desencadenantes. No es posible demostrar déficit sensitivo. Es preciso diferenciarla de otras formas de dolor facial debidas a enfermedades mandibulares, dentales o de los senos paranasales. La neuralgia rara vez está causada por herpes zoster o por un tumor. Cuando comienza en adultos jóvenes cabe la posibilidad de esclerosis múltiple.


TRATAMIENTO

La carbamazepina es eficaz en el 50-75 % de los casos. Se comienza con 100 mg en dosis única diaria tomada con las comidas para ir aumentando 100 mg cada 1-2 días hasta conseguir una alivio significativo del dolor (50 %). La mayor parte de los pacientes necesita 200 mg cuatro veces al día; las dosis >1200 mg diarios en general no son más beneficiosas. Se controlará el hemograma ante la posibilidad de anemia aplásica, una rara complicación. Cuando no res-

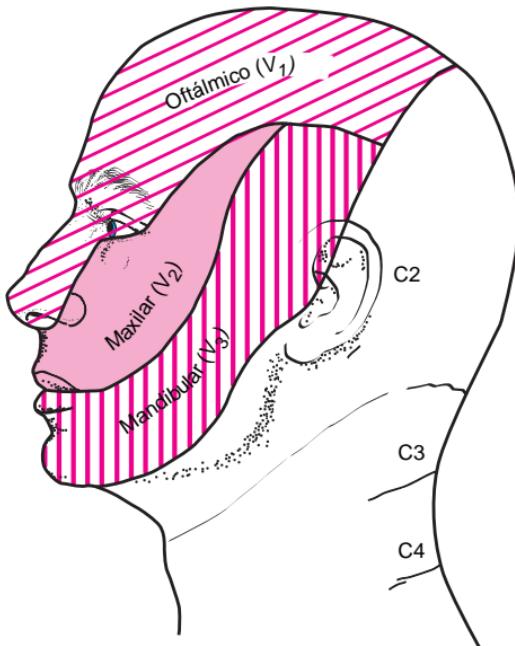


FIGURA 194-1 Las tres divisiones sensitivas principales del nervio trigémino son los nervios oftálmico, maxilar y mandibular.

Cuadro 194-1**Trastornos del nervio trigémino**

Lesiones nucleares (del tronco encefálico)	Lesiones de nervios periféricos
Esclerosis múltiple	Carcinoma nasofaríngeo
Ictus	Traumatismo
Siringobulbia	Síndrome de Guillain-Barré
Glioma	Síndrome de Sjögren
Linfoma	Enfermedades del colágeno vascular
Lesiones preganglionares	Sarcoidosis
Neurinoma del acústico	Lepra
Meningioma	Fármacos (estilbamidina, tricloroetileno)
Metástasis	Neuropatía del trigémino idiopática
Meningitis crónica	
Aneurisma carotidocavernoso	
Lesiones del ganglio de Gasser	
Neurinoma del trigémino	
Herpes zoster	
Infección (propagación de otitis media o mastoiditis)	

ponden, se puede intentar fenitoína (300-400 mg/día) o baclofen o (5-20 mg tres o cuatro veces al día). Cuando el tratamiento médico fracasa, otras opciones son la gangliólisis quirúrgica o la craniectomía suboccipital para descomprimir el nervio trigémino. En algunos centros se recomienda la descompresión microvascular si se encuentra un vaso sanguíneo tortuoso o redundante en la fosa posterior próximo al nervio trigémino.

NEUROPATHÍA DEL TRIGÉMINO Generalmente se presenta como pérdida sensitiva facial o debilidad de los músculos mandibulares. Puede estar causada por diversos procesos (cuadro 194-1), como tumores de la fosa craneal media, del nervio trigémino o metástasis en la base del cráneo, lesiones del seno cavernoso (que afectan a la primera y segunda ramas del quinto par) o de la hendidura esfenoidal (que afectan a la primera rama del quinto par).

DEBILIDAD FACIAL [NERVIO FACIAL (VII)]

Las lesiones del séptimo par o de su núcleo producen debilidad hemifacial que afecta a los músculos de la frente y al orbicular de los párpados; si la lesión se localiza en la parte del ófido medio, se pierde el sentido del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua y puede haber hiperacusia; si la lesión se sitúa en el meato auditivo interno, puede haber afectación de los nervios auditivo y vestibular, mientras que las lesiones protuberanciales suelen afectar al nervio motor ocular externo y a menudo también a la vía corticoespinal. Las lesiones nerviosas periféricas con recuperación incompleta pueden dar lugar a contracciones continuas de la musculatura afectada (*mioquimias faciales*), contracción de todos los músculos faciales al mover selectivamente un grupo (*incinesias*), espasmos hemifaciales o lagrimeo anómalo cuando se activan los músculos faciales como ocurre al comer (*lágrimas de cocodrilo*).

PARÁLISIS DE BELL La forma más común de parálisis facial idiopática; afecta a 1 de cada 60-70 personas a lo largo de la vida. Se ha documentado su asociación al virus herpes simple tipo 1. El tiempo de evolución de la debilidad es de 12-48 horas, en ocasiones precedido de dolor retroauricular. Puede haber hiperacusia. La recuperación es completa en semanas o meses en un 80 % de

los casos; la parálisis incompleta durante la primera semana es un signo pronóstico favorable.

El diagnóstico se puede establecer clínicamente en los pacientes con: 1) presentación clínica típica, 2) ausencia de factores de riesgo o de síntomas preexistentes para otras causas de parálisis facial, 3) ausencia de lesiones de herpes zoster en el conducto auditivo externo, y 4) exploración neurológica normal con excepción del nervio facial. En los casos de duda, puede estar indicada la determinación de la velocidad de sedimentación, la comprobación de la ausencia de diabetes mellitus, los títulos de Lyme, los niveles de enzima convertidora de la angiotensina y la radiografía de tórax para la sarcoidosis, y la MRI.



TRATAMIENTO

Protección del ojo con esparadrapo de papel para bajar el párpado superior durante el sueño. La prednisona (60-80 mg/d durante cinco días, disminuyendo gradualmente en los cinco días siguientes) cuando se instaura precozmente parece acortar el período de recuperación y mejora algo la capacidad funcional. El tratamiento en los 3 días siguientes al inicio tanto con prednisolona como con aciclovir (400 mg cinco veces al día durante 10 días) puede mejorar el pronóstico.

OTROS TRASTORNOS DEL NERVIO FACIAL *Síndrome de Ramsay Hunt*, causado por una infección por herpes zoster del ganglio geniculado; se diferencia de la parálisis de Bell por la presencia de una erupción vesiculosa en la faringe y en el conducto auditivo externo, y por la afectación frecuente del octavo par craneal. Los *neurinomas del acústico* a menudo comprimen el séptimo par. Los *infartos*, las *lesiones desmielinizantes de la esclerosis múltiple* y los *tumores* son causas protuberanciales frecuentes. La *debilidad facial bilateral* puede aparecer en el síndrome de Guillain-Barré, sarcoidosis, enfermedad de Lyme y lepra. *Espasmo hemifacial*, puede aparecer como consecuencia de una parálisis de Bell, de lesiones irritativas (p. ej., neurinoma del acústico, aneurisma de la arteria basilar o compresión del nervio por un vaso aberrante) o como trastorno idiopático. El *blefaroespasio*, espasmo recurrente involuntario de ambos párpados aparece generalmente en ancianos, a veces asociado a espasmo facial. Puede desaparecer espontáneamente. Los casos graves de espasmo hemifacial o blefaroespasio se pueden tratar con inyecciones locales de toxina botulínica en el orbicular de los párpados; los espasmos mejoran durante 3-4 meses, por lo que hay que repetir las inyecciones.

OTROS TRASTORNOS DE LOS PARES CRANEALES

TRASTORNOS DEL SENTIDO DEL OLFAUTO Los trastornos del nervio olfatorio (I) se deben a la interferencia con el acceso de las moléculas inducadoras de olor al neuroepitelio olfatorio (alteración del transporte), a la lesión de la región receptora (alteración sensorial) o a la lesión de las vías olfatorias centrales (alteración neural). Las causas de los trastornos olfatorios se resumen en el cuadro 194-2; las más frecuentes son el traumatismo craneoencefálico en los adultos jóvenes y las infecciones virales en las personas mayores.



TRATAMIENTO

El tratamiento de la rinitis alérgica, la rinitis y sinusitis bacteriana, los pólipos, los tumores y las alteraciones estructurales de las cavidades nasales suele dar buenos resultados respecto al restablecimiento del sentido del olfato. No hay ningún tratamiento eficaz frente a las pérdidas olfatorias neurosensitivas; afortunadamente, a menudo puede tener lugar una recuperación espontánea. Los casos debidos a exposición al humo de cigarrillos y otros productos químicos tóxicos transmitidos por el aire se pueden recuperar si se interrumpe la agresión.

Cuadro 194-2**Causas de disfunción olfatoria**

Alteraciones del transporte	Alteraciones neurales
Rinitis alérgica	SIDA
Rinitis y sinusitis bacteriana	Alcoholismo
Malformaciones congénitas	Enfermedad de Alzheimer
Tumores nasales	Humo de cigarrillos
Pólipos nasales	Depresión
Desviación del tabique nasal	Diabetes mellitus
Cirugía nasal	Fármacos/tóxicos
Infecciones virales	Corea de Huntington
Alteraciones sensitivas	Hipotiroidismo
Fármacos	Síndrome de Kallmann
Tumores	Malnutrición
Radioterapia	Tumores
Exposición a tóxicos	Neurocirugía
Infecciones virales	Enfermedad de Parkinson
	Traumatismo
	Deficiencia de vitamina B ₁₂
	Deficiencia de cinc

NEURALGIA GLOSOFARÍNGEA Esta forma de neuralgia afecta al noveno par craneal (glosofaríngeo) y en ocasiones a parte del décimo par craneal (vago). Aparecen episodios dolorosos paroxísticos intensos en la fosa amigdalina o en la garganta que pueden estar precipitados por la deglución. No hay un déficit sensitivo o motor demostrable. Otras enfermedades que afectan a este nervio son el herpes zoster y la neuropatía por compresión debida a un tumor o un aneurisma en la región del agujero yugular (cuando se asocia parálisis de los nervios vago y accesorio).

**TRATAMIENTO**

El tratamiento médico es similar al de la neuralgia del trigémino y generalmente el medicamento de elección inicial es la carbamazepina. En los casos en los que el tratamiento médico no da buenos resultados, suele ser útil la cirugía (incluyendo la descompresión microvascular si hay compresión vascular, o la rizotomía de las fibras del glosofaríngeo y el vago en el bulbo yugular).

DISFAGIA Y DISFONÍA Las lesiones del nervio vago (X) pueden ser las causantes. Las lesiones unilaterales causan caída del paladar blando, pérdida del reflejo nauseoso y un «movimiento de cortina» de la pared lateral de la faringe con aparición de una voz nasal tosca. Las enfermedades que afectan al nervio vago son la difteria, los procesos neoplásicos e infecciosos de las meninges, los tumores, las lesiones vasculares del bulbo raquídeo, y la compresión del nervio laringeo recurrente por procesos intratorácicos. En el aneurisma del cayado aórtico, el aumento de tamaño de la aurícula izquierda y los tumores del mediastino en los bronquios son causas mucho más frecuentes de parálisis aislada de las cuerdas vocales, en comparación con los trastornos intracraniales. Un número importante de casos de parálisis del laringeo recurrente es idiopático.

En los casos de parálisis laringea, lo primero es determinar la localización de la lesión. Si se sitúa en el interior del bulbo raquídeo suele haber otros signos de tronco. En los casos en los que es exterior al bulbo, suelen estar afectados los nervios glosofaríngeo (IX) y accesorio espinal (XI) (síndrome del agujero yugular). Cuando la lesión es extracranial y se sitúa en el espacio retroparotídeo se pueden producir combinaciones de parálisis de los pares IX, X, XI y XII, así

como un síndrome de Horner. En los casos en los que no hay alteración sensitiva en el paladar y la faringe, así como tampoco debilidad del paladar o disfagia, la lesión se sitúa por debajo del origen de las ramas faríngeas que abandonan el nervio vago en la parte alta de la región cervical; en estos caos, la zona habitual de la enfermedad es el mediastino.

DEBILIDAD DEL CUELLO La afectación aislada del nervio accesorio (XI) se puede producir en cualquier lugar de su trayecto, con parálisis de los músculos esternocleidomastoideo y trapecio. Lo más habitual es que la afectación tenga lugar en combinación con déficit de los pares craneales IX y X en el agujero yugular o tras su salida del cráneo. Se ha descrito una forma idiopática de neuropatía del accesorio, similar a la parálisis de Bell; la mayor parte de los pacientes presenta recuperación.

PARÁLISIS DE LA LENGUA El nervio hipogloso (XII) inerva los músculos ipsolaterales de la lengua. El núcleo de este nervio o sus fibras de salida pueden estar afectados por lesiones intramedulares como tumores, poliomielitis o, con mayor frecuencia, enfermedad de la neurona motora. Las lesiones de las meninges basales y de los huesos occipitales (platibasia, enfermedad de Paget) pueden comprimir el nervio en su trayecto extramedular o bien en el conducto del hipogloso. Pueden aparecer lesiones aisladas de causa desconocida. La atrofia y las fasciculaciones de la lengua aparecen semanas o meses después de la interrupción del nervio.

PARÁLISIS DE PARES CRANEALES MÚLTIPLES

En primer lugar hay que determinar si el proceso se localiza en el interior del tronco encefálico o fuera del mismo. Las lesiones situadas en la superficie del tronco tienden a afectar a los pares craneales adyacentes ensucesión, con una afectación tardía y ligera de las vías sensitivas y motoras laterales. Se observa lo contrario en los procesos situados en el interior del tronco encefálico. La afectación de pares craneales múltiples en el exterior del tronco encefálico puede ser

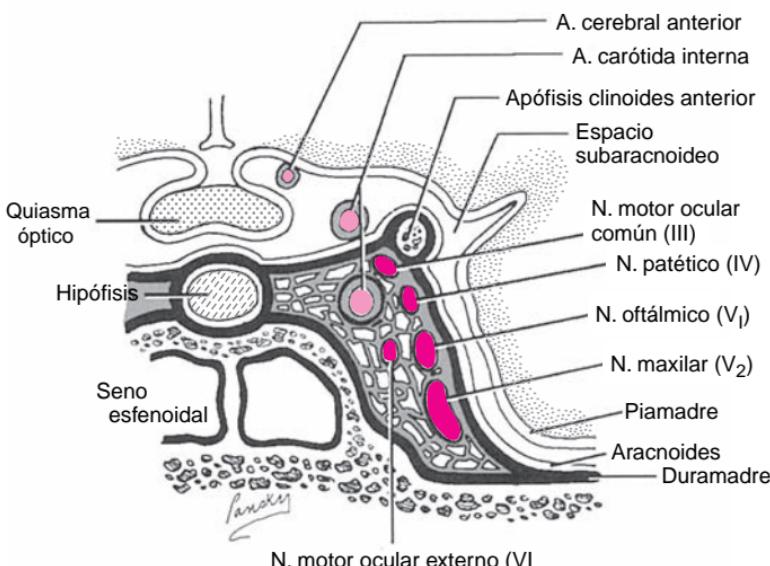


FIGURA 194-2 Anatomía del seno cavernoso en un corte coronal, que ilustra la localización de los nervios craneales en relación con el seno vascular, la arteria carótida interna (que hace un bucle por delante del corte) y las estructuras de alrededor.

debida a diabetes, traumatismo, causas infecciosas y no infecciosas de meningitis; enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis, la tuberculosis y la granulomatosis de Wegener; tumores, y aneurismas saculares que aumentan de tamaño progresivamente. Un trastorno puramente motor plantea la posibilidad de una miastenia grave. La *diplejía facial* es frecuente en el síndrome de Guillain-Barré. Puede aparecer una *oftalmoplejía* en el síndrome de Guillain-Barré (variante de Fisher) y en la enfermedad de Wernicke.

El *síndrome del seno cavernoso* (fig. 194-2) es un menudo potencialmente mortal. Evoluciona a menudo con un cuadro de dolor orbitario o facial; tumefacción de la órbita y quemosis; fiebre; neuropatía oculomotorra y neuropatía del trigémino con afectación de las ramas oftálmica (V_1) y, ocasionalmente, maxilar (V_2). La causa más frecuente es la trombosis del seno cavernoso, a menudo secundaria a infección por celulitis orbitaria o sinusitis; otras causas son los aneurismas de la arteria carótida, la fistula carótido-cavernosa (puede haber un soplo orbitario), el meningioma, el carcinoma nasofaríngeo, otros tumores o un trastorno granulomatoso idiopático (síndrome de Tolosa-Hunt). En los casos infecciosos es imprescindible administrar antibióticos de amplio espectro, con drenaje de las posibles cavidades de absceso e identificación del microorganismo causal. El tratamiento anticoagulante puede ser útil en los casos de trombosis primaria. En el tratamiento de las fistulas y aneurismas puede ser necesaria la reparación u oclusión de la arteria carótida. El síndrome de Tolosa-Hunt responde generalmente a los glucocorticoides.

Para más detalles, véase Beal MF, Hauser SL: Neuralgia del trigémino, parálisis de Bell y otros trastornos de los pares craneales, cap. 355; y Lalwani AK, Snow JB Jr: Trastornos del olfato, el gusto y la audición, cap. 26, en Harrison PMI 16.^a.

195

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El sistema nervioso autónomo (SNA) (fig. 195-1) inerva todo el neuroeje y permea todos los sistemas orgánicos. Regula la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el sueño, y la función vesical e intestinal. Opera en segundo plano, de forma que su verdadera importancia sólo se identifica cuando está perturbada su función, con la consiguiente disautonomía.

Panorámica del sistema nervioso autónomo

Las características fundamentales del SNA se resumen en el cuadro 195-1. Las respuestas a la activación simpática o parasimpática a menudo tienen efectos contrarios; la activación parcial de ambos sistemas permite la integración simultánea de múltiples funciones corporales.

Síntomas de disfunción autónoma

Aunque no es específica de la insuficiencia vegetativa, la importancia con frecuencia es el anuncio de la misma en los varones, y puede preceder años a otros síntomas. La disfunción vesical puede ser precoz en hombres y mujeres, sobre todo en los que tienen afectación del SNC. La disfunción autónoma gastrointestinal suele presentarse en forma estreñimiento severo. En ocasiones aparece dia-

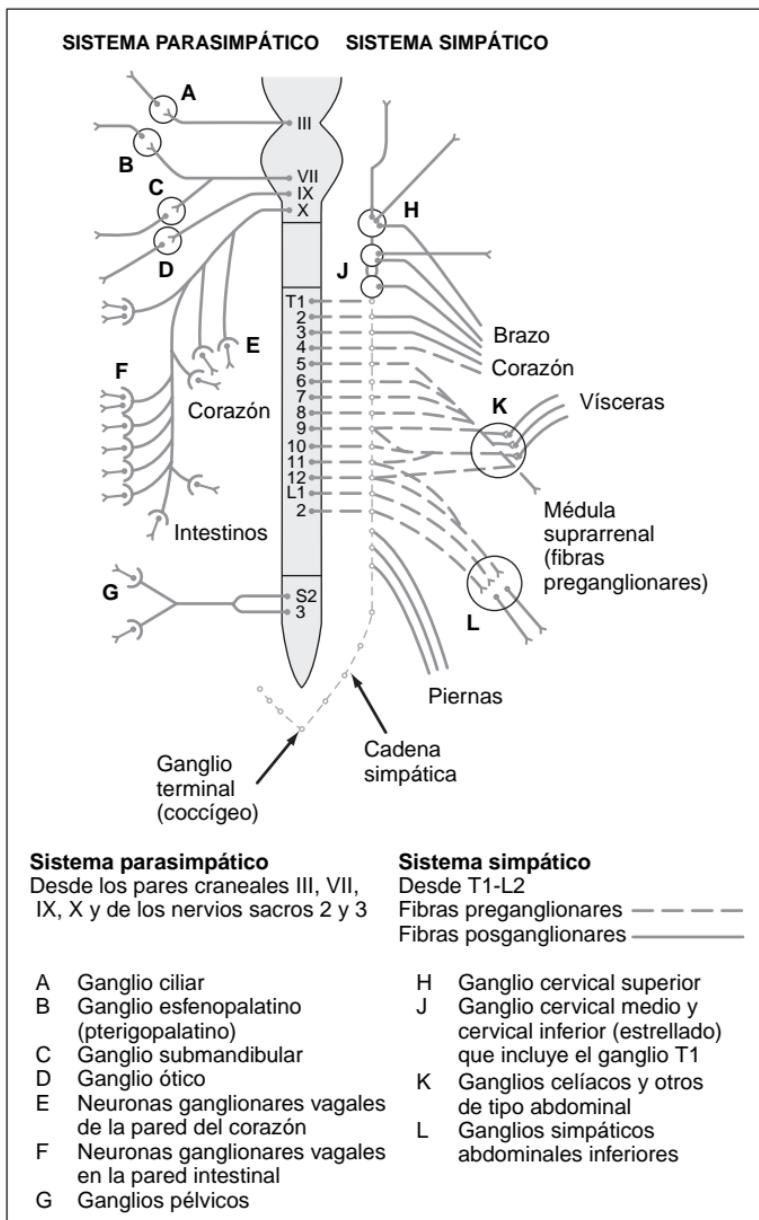


FIGURA 195-1 Esquema del sistema nervioso autónomo. (Con autorización de M. Moskowitz: *Clin Endocrinol Metab* 6:77, 1977.)

rrea debido al tránsito rápido del contenido o a la actividad motora descoordinada del intestino delgado, o por sobrecrecimiento bacteriano asociado a estasis en el intestino delgado. El trastorno de la función secretora glandular puede causar dificultades en la toma de alimentos por disminución de la salivación o irritación ocular por el menor lagrimeo. En ocasiones se puede producir elevación de la temperatura y vasodilatación como consecuencia de la anhidrosis, puesto que el sudor suele ser importante para disipar calor. Es necesario considerar los trastornos de la función autónoma en el diagnóstico diferencial de los pacientes con

Cuadro 195-1**Consecuencias funcionales de la activación normal del sistema nervioso autónomo**

	Sistema simpático	Sistema parasimpático
Frecuencia cardíaca	Aceleración	Lentificación
Presión arterial	Incremento	Disminución leve
Actividad vesical	Mayor tono esfinteriano	Micción (menor tono)
Motilidad intestinal	Hipomotilidad	Intensificación
Pulmones	Broncodilatación	Broncoconstricción
Glándulas sudoríparas	Sudación	—
Pupilas	Dilatación (midriasis)	Constricción (miosis)
Glándulas suprarrenales	Liberación de catecolaminas	—
Función sexual	Eyaculación, orgasmo	Erección
Glándulas lagrimales	—	Lagrimeo
Glándulas parótidas	—	Salivación

impotencia, disfunción vesical (polaquíuria, dificultad para iniciar la micción o incontinencia), diarrea, estreñimiento, o trastornos de la sudación (hiperhidrosis o hipohidrosis).

Posiblemente la característica más incapacitante de la disfunción autónoma sea la *hipotensión ortostática* (OH). Se produce síntope por la caída de la presión arterial que perturba la perfusión cerebral (cap. 38). Otras manifestaciones del trastorno de los reflejos barorreceptores son la hipertensión en decúbito, la frecuencia cardíaca fija con independencia de la postura, hipotensión posprandial y una tensión arterial nocturna excesivamente alta. Muchos pacientes con OH tienen un diagnóstico previo de hipertensión. Las causas más frecuentes de OH no son de origen neurológico; deben diferenciarse de las causas neurógenas.

Estudio del paciente

El primer paso en la evaluación de la hipotensión ortostática sintomática es excluir causas tratables. La anamnesis debe revisar los medicamentos que pueden provocarla (p. ej., diuréticos, antihipertensivos, antidepresivos, fenotiazinas, etanol, narcóticos, insulina, barbitúricos, y bloqueadores de los canales del calcio). Sin embargo, el desencadenamiento de la OH por fármacos puede ser el primer signo de un trastorno vegetativo de base. La historia clínica puede revelar una causa subyacente de los síntomas (p. ej., diabetes, enfermedad de Parkinson), o mecanismos específicos de base (p. ej., fallo de bomba cardíaca, disminución del volumen intravascular). Se debe buscar la relación de los síntomas con la toma de alimentos (remanso de sangre esplácnico), al ponerse de pie al levantarse por la mañana (depleción de volumen intravascular), calor ambiental (vasodilatación), o ejercicio (vasodilatación arteriolar muscular).

La exploración física comprende medir el pulso y la presión arterial en decúbito y en bipedestación. La OH se define como una caída sostenida de la presión sistólica (≥ 20 mmHg) o diastólica (≥ 10 mmHg) en los tres primeros minutos tras la bipedestación. En las causas no neurológicas de OH (como la hipovolemia) la caída tensional va acompañada de un aumento compensador de la frecuencia cardíaca > 15 latidos/minuto. Un indicio de que el paciente tiene OH neurológica es que la OH se agrava por factores estresantes vegetativos (como una comida, el baño o la ducha caliente, y el ejercicio). La evaluación neurológica debe comprender un examen del estado mental (para excluir trastornos neurodegenerativos), exploración de los pares craneales (trastornos de la mirada hacia abajo en la parálisis supranuclear progresiva), pupilas anormales (pupilas de Horner o de Adie), exploración motora (Parkinson) y exploración sensitiva (po-

lineuropatía). En los pacientes en los que no se establece un diagnóstico inicial, la exploración neurológica y los estudios analíticos de seguimiento a lo largo de uno o dos años pueden revelar una evolución de los hallazgos que permita la realización de un diagnóstico específico.

Pruebas de función del sistema nervioso autónomo

Las pruebas de función autónoma resultan útiles cuando los hallazgos de la anamnesis y la exploración física no son concluyentes. La variabilidad de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda es una medida de la función vagal. La maniobra de Valsalva mide los cambios de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial mientras se mantiene una presión inspiratoria constante de 40 mmHg durante 15 segundos. El cociente de Valsalva se calcula dividiendo la frecuencia cardíaca máxima durante la maniobra por la frecuencia cardíaca mínima después de la maniobra. Este cociente es un reflejo de la integridad del conjunto del arco reflejo barorreceptor y de las eferencias simpáticas a los vasos sanguíneos. Para evaluar el fracaso ortostático en el control de la presión arterial en pacientes con síncope inexplicado se pueden utilizar las mediciones de la presión arterial latido a latido en decúbito supino, con una inclinación de 80°, y de nuevo en la basculación realizadas en la mesa basculante.

Otras pruebas de función vegetativas son el test del reflejo aórtico sudomotor cuantitativo, el test termorregulador de sudor, y el test del reflejo presor con el frío. El primero proporciona una medición cuantitativa regional de la sudoración en respuesta a la iontoporesis de acetilcolina. El segundo facilita una medida cuantitativa del sudor regional en toda la superficie anterior del cuerpo en respuesta a una elevación estandarizada la temperatura corporal. El test del reflejo presor con el frío se emplea para evaluar la función eferente simpática. Para un análisis más detallado de las pruebas de función autónoma, véase capítulo 354, en Harrison PMI 16.^a.

Trastornos del sistema nervioso autónomo

Pueden producirse trastornos vegetativos en un gran número de procesos del sistema nervioso central y/o periférico (cuadro 195-2). Las enfermedades del SNC pueden causar disfunción del sistema nervioso vegetativo a muchos niveles, incluido el hipotálamo, tronco encefálico o la médula espinal. La *atrofia de múltiples sistemas* es un trastorno neurodegenerativo progresivo que comprende insuficiencia autónoma (para el diagnóstico es necesaria la presencia de OH y/o vejiga neurógena) combinada con parkinsonismo (síndrome de Shy-Drager) o atrofia olivopontocerebelosa (cap. 192). La disautonomía también es frecuente en la enfermedad de Parkinson avanzada (cap. 191).

La *lesión de la médula espinal* puede ir acompañada de hiperreflexia autónoma que afecta a las funciones intestinal, vesical, sexual, termorreguladora o cardiovascular. Se pueden producir elevaciones o descensos peligrosos de la temperatura corporal por la incapacidad de experimentar los correctos sensitivos de la exposición al calor o al frío por debajo del nivel de la lesión. Es posible que se produzca un aumento acusado de la descarga vegetativa (disreflexia autónoma) desencadenado por la presión en la vejiga o la estimulación de la piel o los músculos. Un factor desencadenante frecuente y corregible de la disreflexia autónoma es la distensión vesical por palpación, inserción de una sonda, obstrucción de una sonda o infección urinaria.

Las causas más comunes de insuficiencia autónoma crónica son las *neuropatías periféricas* que afectan a fibras mielínicas pequeñas y a las fibras amielínicas de los nervios simpáticos o parasimpáticos (cap. 197). La afectación vegetativa de la *diabetes mellitus* suele empezar aproximadamente a los diez años del comienzo de la diabetes y progresa lentamente. La neuropatía periférica diabética puede provocar gastroparesia, náuseas y vómitos, malnutrición e incontinencia fecal. También puede haber impotencia, incontinencia urinaria, anomalías pupi-

Cuadro 195-2**Clasificación de los trastornos clínicos del sistema autónomo**

- I. Trastornos del sistema autónomo con afección del encéfalo
- A. Acompañados de degeneración de múltiples órganos y sistemas
 - 1. Degeneración de múltiples órganos y sistemas: es notable el cuadro clínico de la insuficiencia del sistema autónomo
 - a. Atrofia de múltiples órganos y sistemas
 - b. Enfermedad de Parkinson con insuficiencia del sistema autónomo
 - c. Enfermedad difusa de cuerpos de Lewy
 - 2. Degeneración de múltiples órganos y sistemas: por lo común no es notable clínicamente la insuficiencia del sistema autónomo
 - a. Enfermedad de Parkinson
 - b. Otros trastornos extrapiramidales (atrofias espinocerebelosas hereditarias, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad de Machado-Joseph)
 - B. No acompañados de degeneración de múltiples órganos
 - 1. Trastornos causados más bien por ataque de la corteza cerebral
 - a. Lesiones de la corteza frontal que originan incontinencia urinaria y de la defecación
 - b. Convulsiones complejas parciales
 - 2. Trastornos de los circuitos límbico y paralímbico
 - a. Síndrome de Shapiro (agenesia del cuerpo calloso, hiperhidrosis, hipotermia)
 - b. Convulsiones del sistema autónomo
 - 3. Trastornos del hipotálamo
 - a. Síndrome de Wernicke-Korsakoff
 - b. Síndrome diencefálico
 - c. Síndrome neuroléptico maligno
 - d. Síndrome serotoniníngico
 - e. Insomnio familiar letal
 - f. Síndromes de hormona antidiurética (diabetes insípida, SIADH)
 - g. Alteraciones de la regulación térmica (hipertermia, hipotermia)
 - h. Perturbaciones de la función sexual
 - i. Alteraciones del apetito
 - j. Perturbaciones de presión arterial/frecuencia cardíaca y función gástrica
 - k. Síndrome de Horner
 - 4. Trastornos del tallo encefálico y el cerebelo
 - a. Tumores de la fosa posterior
 - b. Siringobulbia y malformación de Arnold-Chiari
 - c. Trastornos en el control de la presión arterial (hipertensión, hipotensión)
 - d. Arritmias cardíacas
 - e. Apnea durante el sueño central
 - f. Insuficiencia de barorreflexos
 - g. Síndrome de Horner
 - II. Trastornos del sistema autónomo con afección de la médula espinal
 - A. Tetraplejía traumática
 - B. Siringomielia
 - C. Degeneración combinada subaguda
 - D. Esclerosis múltiple
 - E. Esclerosis lateral amiotrófica
 - F. Tétanos
 - G. Síndrome de la persona rígida
 - H. Tumores de médula espinal

(continúa)

Cuadro 195-2 (Continuación)**Clasificación de los trastornos clínicos del sistema autónomo****III. Neuropatías del sistema autónomo****A. Neuropatías agudas (subagudas)**

1. Neuropatía autoinmunitaria subaguda del sistema autónomo (neuropatía panautónoma, pandisautonomía)
 - a. Neuropatía paraneoplásica subaguda del sistema autónomo
 - b. Síndrome de Guillain-Barré
 - c. Botulismo
 - d. Porfiria
 - e. Neuropatías farmacoinducidas del sistema autónomo
 - f. Neuropatías tóxicas del sistema autónomo

B. Neuropatías periféricas crónicas del sistema autónomo

1. Neuropatía de fibras finas distales
2. Combinación de insuficiencia simpática y parasimpática
 - a. Amiloide
 - b. Neuropatía diabética del sistema autónomo
 - c. Neuropatía autoinmunitaria del sistema autónomo (paraneoplásica e idiopática)
 - d. Neuropatía sensitiva con insuficiencia del sistema autónomo
 - e. Disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day)

lares e hipotensión postural. La prolongación del intervalo QT aumenta el riesgo de muerte súbita. Se puede producir neuropatía autónoma en las formas esporádicas y familiares de *amiloidosis*. Los pacientes suelen presentarse con una polineuropatía distal dolorosa. La *polineuropatía alcohólica* sólo produce síntomas de insuficiencia autónoma cuando es grave. A veces se ven fluctuaciones de la presión arterial y arritmias cardíacas en el *síndrome de Guillain-Barré* severo. Los ataques de *porfiria aguda intermitente* se acompañan de taquicardia, sudor, retención urinaria e hipertensión. El *botulismo* lleva asociados la visión borrosa, sequedad bucal, náuseas, pupilas arreactivas, retención urinaria y estreñimiento. La *neuropatía autónoma autoinmunitaria* se presenta como desarrollo subagudo de fracaso autónomo con hipotensión ortostática, neuropatía entérica (gastroparesia, íleo, estreñimiento/diarría), pérdida de la sudación, síndrome seco y una pupila tónica. A veces empieza después de una infección viral; existen anticuerpos séricos contra el receptor ganglionar de acetilcolina ($A_3 AChR$), y algunos pacientes parecen responder a inmunoterapia. En casos raros puede aparecer *disautonomía* como síndrome paraneoplásico (cap. 81) o con carácter hereditario. El *síndrome de taquicardia ortostática postural* se presenta con síntomas de intolerancia al ortostatismo, incluida disnea, sensación de mareo, e intolerancia al ejercicio, acompañados de un aumento de la frecuencia cardíaca sin caída de la tensión arterial. En el 0.6-1.0 % de la población aparece *hiperhidrosis primaria*; los síntomas habituales son sudor excesivo en palmas y planta. Comienza en la adolescencia, y los síntomas tienden a mejorar con la edad. Aunque no es peligroso, este trastorno provoca situaciones sociales y embarazosas.

**Síndrome del dolor regional complejo
(distrofia simpática refleja)**

El síndrome del dolor regional complejo de tipo I es un síndrome del dolor regional que suele desarrollarse después de un traumatismo. Aparecen *alodinia* (percepción dolorosa ante un estímulo no doloroso), *hiperpatía* (respuesta de dolor exagerada a un estímulo doloroso) y *dolor espontáneo*. No existe relación entre los síntomas y la gravedad del traumatismo inicial, y no se limitan al territorio de distribución de un único nervio periférico. El síndrome de dolor regio-

nal complejo de tipo II se desarrolla después de la lesión de un nervio periférico, en general un tronco nervioso importante. Aparece dolor espontáneo, que comienza en el territorio del nervio afectado, pero que puede tener minar por propagarse fuera de esa distribución.

El síndrome de dolor regional complejo de tipo I (distrofia simpática refleja) se ha dividido en tres fases clínicas: 1) dolor e hinchazón de la parte distal de la extremidad, que está caliente y edematosa, con dolor a la palpación en las articulaciones; aumento del sudor y del crecimiento del pelo; 2) aparición de una piel delgada, brillante y fría; y 3) atrofia de la piel y del tejido subcutáneo más contracturas en reflexión.

En el síndrome de dolor regional complejo de tipo I pueden resultar útiles la movilización precoz con fisioterapia o un ciclo breve de glucocorticoides. Otros tratamientos son el empleo de β -bloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos, bloqueadores de los canales del calcio o fenitoína. El bloqueo del ganglio estrellado es una técnica terapéutica invasora de uso frecuente que proporciona un alivio transitorio del dolor, pero no está clara la eficacia de los bloqueos repetidos.

TRATAMIENTO

Resulta especialmente importante eliminar los fármacos o mejorar los procesos de base que pueden causar o agravar los síntomas autónomos. Por ejemplo, la hipotensión ortostática puede estar relacionada con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los canales del calcio, antidepresivos tricíclicos, levodopa, alcohol o insulina. Los tratamientos no farmacológicos se resumen en el cuadro 195-3. Es esencial el aporte adecuado de sal y líquidos para producir un volumen de micción entre 1.5 y 2.5 L diarios de orina (que contenga $> 170 \text{ mEq de Na}^+$) cada 24 horas. Dormir con la cabecera de la cama levantada minimizará los efectos de la hipertensión nocturna endecúbito. Debe evitarse el decúbito prolongado. Se recomienda que los pacientes permanezcan con las piernas colgando del borde de la cama durante varios minutos antes de intentar levantarse por la mañana. Pueden ayudar prendas de compresión como medias de compresión y fajas abdominales. Se debe corregir la anemia, si es preciso con eritropoyetina; el aumento del volumen intravascular que acompaña al aumento del hematocrito es capaz de exacerbar la hipertensión en decúbito. La hipotensión ortostática posprandial puede responder a tomas frecuentes y pequeñas de alimento con contenido bajo en hidratos de carbono.

Si estas medidas no son suficientes, a veces se necesita tratamiento farmacológico. La midodrina es un agonista α_1 de acción directa que no atraviesa la barrera hematoencefálica. La dosis es de 5 a 10 mg PO tres veces al día, pero algunos pacientes responden mejor a una dosis decreciente (p. ej., 15 mg al levantarse, 10 mg al mediodía y 5 mg por la tarde). No se debe tomar midodrina después de las 6 de la tarde. Los efectos secundarios incluyen el prurito.

Cuadro 195-3

Tratamiento inicial de la hipertensión ortostática (OH)

Enseñanza del enfermo: mecanismos y elementos que provocan OH

Dieta hipersódica (10-20 g/día)

Ingreso de abundantes líquidos (2 L/día)

Elevar la cabecera del lecho 10 cm

Conservar los estímulos posturales

Aprender contramaniobras físicas

Dispositivos personales de compresión

Corregir la anemia

to, una piloerección molesta y la hipertensión en decúbito. La piridostigmina parece mejorar la OH sin agravar la hipertensión en decúbito positiendo la transmisión ganglionar (máxima en posición ortostática, mínima en decúbito). La fludrocortisona (0.1-0.3 mg dos veces al día por vía oral) disminuirá la hipotensión ortostática, pero agrava la hipertensión en decúbito. Los pacientes susceptibles pueden desarrollar sobrecarga de líquidos, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión en decúbito o hipopotasemia.

Para más detalles, véase Low PA, Engstrom JW: Trastornos del sistema nervioso autónomo, cap. 354, en Harrison PMI 16.^a

196

ENFERMEDADES DE LA MÉDULA ESPINAL

Las enfermedades de la médula espinal pueden resultar devastadoras, pero muchas de ellas son tratables si se detectan precozmente (cuadro 196-1). A menudo, la clave para realizar un diagnóstico correcto es poseer unos conocimientos básicos de la anatomía esencial de la médula (fig. 196-1).

Síntomas y signos

Los principales signos clínicos de enfermedad de la médula espinal son la pérdida de sensibilidad por debajo de un meridiano horizontal del tronco («nivel sensitivo»), acompañada de debilidad y espasticidad.

Síntomas sensitivos A menudo parestesias; pueden comenzar en uno o ambos pies y ascender. El nivel sensitivo con el pinchazo o a la vibración a menudo guarda una estrecha relación con la localización de la lesión transversal. Puede haber una pérdida aislada de la sensibilidad térmica y al dolor en los hombros (patrón en «capa» o «siringomielico»), o pérdida de la sensibilidad postural y vibratoria en un lado del cuerpo y de la termoalgésica en el otro (síndrome de hemisección medular de Brown-Séquard).

Afectación motora La interrupción de los haces corticoespinales produce tetraplejía o paraplejía con aumento del tono muscular, reflejos osteotendinosos exaltados y signo de Babinski. En las lesiones agudas graves puede haber flacidez y arreflexia iniciales (choque medular).

Signos segmentarios Son indicadores aproximados del nivel de la lesión, p. ej., banda de hiperalgesia/hiperpatía, flacidez aislada, atrofia o pérdida de un reflejo tendinoso aislado.

Disfunción autónoma Principalmente retención urinaria; debe hacer sospechar una enfermedad de la médula espinal cuando se asocia a espasticidad, nivel sensitivo o a ambos.

Dolor El dolor en la línea media de la espalda tiene valor de localización; el dolor interescapular puede ser el primer signo de compresión de la parte media de la médula espinal dorsal; el dolor radicular puede indicar el lugar de una lesión espinal más lateral; el dolor de una lesión de la parte inferior de la médula (cono medular) puede ser referido a la parte inferior de la espalda.

Cuadro 196-1**Algunos trastornos de la médula espinal susceptibles de tratamiento****Compresivos**

- Tumor epidural, intradural o intramedular
- Absceso epidural
- Hemorragia epidural
- Espondilosis cervical
- Disco herniado
- Compresión postraumática por fragmentos vertebrales facturados o desplazados, o por hemorragia

Vasculares

- Malformación arteriovenosa
- Síndrome antifosfolípidos y otras situaciones de hipercoagulación

Inflamatorios

- Esclerosis múltiple, incluyendo la neuromielitis óptica
- Mielitis trasversa
- Sarcoidosis
- Vasculitis

Infecciosos

- Virales: VZV, HSV-1 y 2, CMV, VIH, HTLV-I, otros
- Bacterianos y micobacterianos: *Borrelia*, *Listeria*, sífilis, otros
- Mycoplasma pneumoniae*
- Parasitarios: esquistosomosis, toxoplasmosis

Del desarrollo

- Siringomielia
- Meningomielocele
- Síndrome de la fijación medular

Metabólicos

- Deficiencia de vitamina B₁₂ (degeneración combinada subaguda)
- Adrenoleucodistrofia

Nota: CMV, citomegalovirus; HSV, virus del herpes simple; HTLV, viruslinfotrópico de linfocitos T del ser humano; VZV, virus varicela-zoster.

Signos específicos según el nivel de la lesión medular

Lesiones en la vecindad del agujero occipital Debilidad en hombro y brazo del mismo lado, que va seguida de afectación de la pierna homolateral, después de la contralateral, y finalmente del brazo contralateral, con parálisis respiratoria.

Médula espinal cervical La mejor forma de localizar las lesiones es observando los patrones de debilidad motora y arreflexia; el hombro (C5), el bíceps (C5-C6), braquiorradial (C6), el tríceps extensores de los dedos de las manos y de la muñeca (C7), y flexores de los dedos (C8).

Médula dorsal Se localizan por la identificación de un nivel sensitivo en el tronco.

Médula lumbar Las lesiones de la parte superior de la médula lumbar paralizan la flexión de la cadera y la extensión de la rodilla, mientras que las lesiones lumbares bajas afectan a los movimientos del pie y el tobillo, la flexión de la rodilla y la extensión del muslo.

Médula sacra (cono medular) Anestesia en silla de montar, disfunción precoz vesical/sexual y del esfínter anal, impotencia; la fuerza muscular está conservada en gran medida.

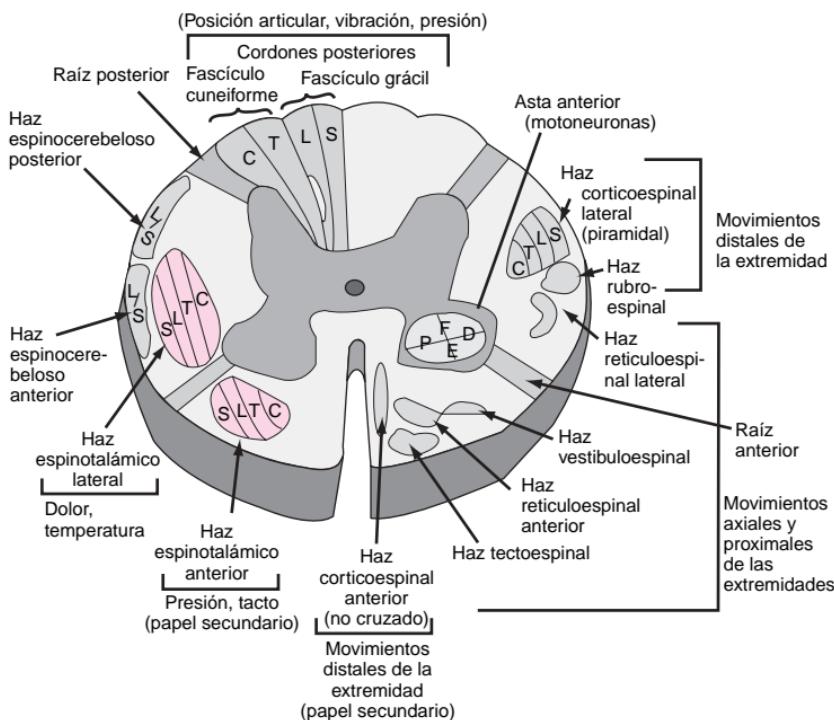


FIGURA 196-1 Representación esquemática de una sección transversal de la médula espinal, ilustrando las principales vías ascendentes (izquierda) y descendentes (derecha). Los haces espinotalámicos lateral y anterior (coloreados) ascienden por el lado opuesto al lado del cuerpo. C, cervical; D, distal; E, extensores; F, flexores; L, lumbar; P, proximal; S, sacra; T, torácica).

Cola de caballo (grupo de raíces nerviosas procedentes de la médula baja)
Las lesiones por debajo de la terminación de la médula espinal a la altura de la vértebra L1 producen una paraparesia flácida, arrefléxica y asímética, con disfunción vesical y del esfínter anal, y pérdida sensitiva por debajo de L1; el dolor es frecuente, y se proyecta al perineo o a los muslos.

Síndromes intramedulares y extramedulares

Los trastornos de la médula pueden ser intramedulares (del interior de la sustancia de la médula) o extramedulares (que comprimen la médula o su irrigación). Las lesiones extramedulares se acompañan de dolor radicular, signos corticoespinales precoces y déficit sensitivo sacro. Las lesiones intramedulares producen dolor urente mal localizado, signos corticoespinales menos llamativos y sensibilidad sacroperineal conservada.

Enfermedades agudas y subagudas de la médula espinal

Estudio del paciente

Prioridad principal: identificar una lesión ocupante de espacio susceptible de tratamiento. Las causas más frecuentes en esta categoría son los tumores, el acceso o hematoma epidural, el disco herniado y otros cuadros vertebrales. La compresión epidural debida a un tumor maligno o a un absceso da lugar a menudo a signos de alarma como dolor en el cuello o la espalda, alteraciones vesicales y sintomatología sensitiva, que anteceden a la parálisis. La MRI con contraste

efectuada sobre el nivel de afectación clínica constituye el procedimiento diagnóstico inicial; a menudo es apropiado evaluar mediante técnicas de imagen toda la columna vertebral para descartar lesiones adicionales clínicamente silentes. Una vez excluidas las lesiones compresivas, se deben considerar las causas no comprensivas de mielopatía aguda que representan problemas intrínsecos de la médula espinal: principalmente, procesos vasculares, inflamatorios e infecciosos. El análisis del LCR es útil en los cuadros infecciosos e inflamatorios.

1. *Compresión neoplásica de la médula espinal:* la mayor parte de origen epidural, por metástasis en las vértebras adyacentes. Puede ser debida a casi cualquier tumor: los más frecuentes, mama, pulmón, próstata, linfoma y discrasias de células plasmáticas. El síntoma inicial más frecuente es el dolor de espalda, que empeora con el decúbito, con hiperestesia local que precede a muchas semanas a los otros síntomas. La compresión medular por metástasis es una urgencia médica; en general, el tratamiento no resuelve una parálisis de más de 48 h de evolución. El tratamiento consiste en glucocorticoides (dexametasona, 40 mg diarios) para disminuir el edema intersticial, la radioterapia local iniciada lo antes posible en la lesión sintomática y el tratamiento específico del tumor subyacente. Los tumores intradurales son en general benignos: meningiomas o neurofibromas; su tratamiento es la resección quirúrgica.

2. *Absceso epidural espinal:* triada de fiebre, dolor espinal localizado y mielopatía (debilidad progresiva y síntomas vesicales); una vez que aparecen los signos neurológicos, la compresión medular se instaura rápidamente. Las dos terceras partes de las infecciones se deben a diseminación por vía hematogena; la tercera parte, por diseminación a partir de una infección cutánea. Son factores de riesgo la alteración del estado inmunitario y la drogadicción por vía IV. El tratamiento es una laminectomía de descompresión de urgencia con desbridamiento combinado con tratamiento antibiótico prolongado.

3. *Hematoma epidural espinal:* cursa con un dolor focal o radicular seguido por signos variables de afectación de la médula espinal o de la cauda equina. Son factores predisponentes la anticoagulación terapéutica, los traumatismos, los tumores y las discrasias sanguíneas; algunos pocos casos presentan una complicación de la punción lumbar o de la anestesia epidural. El tratamiento es de soporte y la evacuación quirúrgica no suele ser útil.

4. *Hernia discal aguda:* las hernias de los discos dorsales y cervicales son menos frecuentes que las lumbares.

5. *Infarto de médula espinal:* el infarto de la arteria espinal anterior produce paraplejía o tetraplejía, déficit sensitivo disociado que afecta a la sensibilidad termoalgésica preservando la postural y vibratoria (irrigadas por las arterias espinales posteriores), y pérdida del control de esfínteres. Inicio súbito o evolución en minutos u horas. Enfermedades asociadas: aterosclerosis aórtica, aneurisma disecante de aorta, hipotensión. El tratamiento se dirige al trastorno predisponente.

6. *Mielopatías mediadas por mecanismos inmunitarios:* la mielopatía transversa aguda se observa en el 1% de los pacientes con SLE; se asocia a anticuerpos antifosfolípidos. Otras causas son los síndromes de Sjögren y Behcet, la enfermedad mixta del tejido conectivo y la vasculitis por ANCA. La sarcoidosis puede dar lugar a una importante tumefacción edematosas de la médula espinal. Las enfermedades desmielinizantes, tanto la neuromielitis óptica como la esclerosis múltiple (especialmente en las personas de origen asiático), también pueden causar mielopatía transversa aguda; los glucocorticoides (metilprednisolona IV seguida de prednisona oral) están indicados en los cuadros sintomáticos moderados o intensos, mientras que los casos refractarios pueden responder a la plasmaférésis (cap. 189). Otros casos son idiopáticos.

7. *Mielopatías infecciosas:* el agente viral más frecuente es el herpes zoster; el esquistosoma es una causa importante en todo el mundo.

Mielopatías crónicas

1. *Mielopatías espondilíticas*: una de las causas más frecuentes de alteraciones de la marcha en el anciano. Se presentan con dolor de cuello y hombro, dolor radicular en el brazo, y paraparesia espástica progresiva con parestesias y pérdida de la sensibilidad vibratoria; en casos avanzados, puede haber incontinencia urinaria. Los reflejos tendinosos en los brazos suelen estar disminuidos en algún nivel. El diagnóstico se realiza mejor con MRI. El tratamiento es quirúrgico (cap. 35).
2. *Malformaciones vasculares*: son una causa tratable importante de mielopatía progresiva. Pueden aparecer en cualquier nivel; el diagnóstico se realiza mediante MRI con contraste y se confirma por angiografía espinal selectiva. El tratamiento es la embolización con oclusión del principal vaso aferente.
3. *Mielopatías asociadas a retrovirus*: la infección por HTLV-I puede producir una paraparesia espástica lentamente progresiva, con grados variables de dolor, pérdida sensitiva y disfunción vesical; el diagnóstico se realiza demostrando el anticuerpo sérico específico. El tratamiento es sintomático. También en el SIDA puede producirse una mielopatía vacuolar progresiva.
4. *Siringomielia*: expansión de una cavidad en la médula espinal que provoca mielopatía progresiva; puede ser un hallazgo aislado o asociado a protrusión de las amígdalas cerebelosas en el conducto espinal cervical (Chiari de tipo 1) o a un cierre incompleto del conducto espinal (Chiari de tipo 2). La presentación clásica es una pérdida de sensibilidad termoalgésica en el cuello, hombros, antebrazos o manos, con debilidad arrefléxica de miembros superiores y paraparesia espástica progresiva; puede haber cefalea con la tos, entumecimiento facial o cifoescoliosis dorsal. El diagnóstico se realiza con MRI; el tratamiento es quirúrgico y no suele ser satisfactorio.
5. *Esclerosis múltiple*: es frecuente la afectación de la médula espinal y constituye una causa importante de discapacidad en las formas progresivas de esclerosis múltiple (cap. 189).
6. *Degeneración subaguda combinada (déficit de vitamina B₁₂)*: parestesias de manos y pies, pérdida precoz de sensibilidad vibratoria y postural, pérdida de fuerza progresiva con espasticidad y ataxia, y arreflexia debida a neuropatía periférica asociada; puede haber alteraciones del estado mental («el ocupa megaloblástica»), así como atrofia óptica. El diagnóstico se confirma por el bajo nivel sérico de B₁₂, la elevación en los niveles de homocisteína y ácido metilmalónico, y una prueba de Schilling positiva. El tratamiento consiste en la reposición de vitamina.
7. *Tabes dorsal*: puede presentarse en forma de dolores lancinantes, ataxia, disfunción vesical y crisis viscerales. Los signos fundamentales son: arreflexia de las extremidades inferiores, alteración de la sensibilidad vibratoria y postural, signo de Romberg y pupilas de Argyll-Robertson, que no se contraen con la luz pero sí reaccionan a la acomodación.
8. *Paraplejía espástica familiar*: espasticidad y debilidad progresiva de los miembros inferiores de presentación familiar; puede ser autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X.

Complicaciones

Disfunción vesical con riesgo de infección del tracto urinario; dismotilidad intestinal; úlceras por decúbito; en las lesiones de la médula cervical alta, insuficiencia respiratoria de origen mecánico; hipertensión o hipotensión paroxística con cambios de volumen; hipertensión grave y bradicardia en respuesta a los estímulos lesivos o a la distensión vesical o intestinal; tromboflebitis venosa y embolia pulmonar.

Para más detalles, véase Hauser SL, Ropper AH: Enfermedades de la médula espinal, cap. 356, en Harrison PMI 16.^a

NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS, INCLUIDO EL SÍNDROME DE GUILAIN-BARRÉ

El diagnóstico de neuropatía periférica alude a un trastorno de los nervios periféricos de cualquier causa. La afectación puede ser de un solonervio (mononeuropatía) o múltiple (polineuropatía); la anatomía patológica puede ser desmielinizante o axonal. En la figura 197-1 se puede ver un enfoque de los pacientes con presunta neuropatía.

POLINEUROPATHÍA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS La polineuropatía axonal típica comienza con síntomas sensitivos (hormigueos o quemazón) en el ex tremo distal de los dedos de los pies o en los pies. Los síntomas se extiend en en dirección proximal a los tobillos, y después afectan a las pantorrillas. Existe arreflexia aquilea. Una vez que la pérdida sensitiva alcanza las rodillas, se propaga a los muslos y aparece entumecimiento de los dedos de las manos. Esto dalugar a una distribución «en guante y calcetín» de los hallazgos sensitivos y motores. Al continuar la progresión, se pierden los reflejos rotulianos. El contacto superficial puede percibirse como molesto (alodinia), o el pinchazo como excesivamente doloroso (hiperpatía). La debilidad y la atrofia evolucionandesde las regiones distales a las más proximales: la debilidad inicial de la dorsflexión de los dedos de los pies puede progresar a pies caídos bilaterales, debilidad de la musculatura intrínseca de la mano o, en casos extremos, disfunción de los músculos necesarios para la respiración y la función esfinteriana. Se deben buscar antecedentes familiares de neuropatía, puesto que no es infrecuente la neuropatía motora y sensitiva de inicio en la edad adulta. A diferencia de lo que sucede en la neuropatía axonal, la neuropatía desmielinizante no produce déficit en guante y calcetín; es frecuente una pérdida difusa de reflejos y de fuerza,y a menudo los nervios están palpablemente engrosados.

VALORACIÓN DIAGNÓSTICA La clasificación en neuropatía axonal o desmielinizante (cuadro 197-1) y la consideración de la evolución temporal de la neuropatía (cuadro 197-2) ayudan al diagnóstico. Los estudios electrodiagnósticos (EDX) resultan de especial utilidad cuando la historia y la exploración no aclaran el diagnóstico (véase más adelante). La biopsia del ner vio sural resulta útil cuando se considera la posibilidad de vasculitis, desmielinización multifocal, amiloidosis, lepra o sarcoidosis; la biopsia produce déficit sensitivo en la parte externa del pie, y rara vez un neurinoma doloroso en el lugar d e biopsia. Los análisis de cribado en casos de polineuropatía axonal simétrica y distal son: HbA_{1C}, velocidad de sedimentación, proteínas/inmunoelectroforesis en suero, y niveles de vitamina B₁₂, BUN y creatinina. El diagnóstico diferencial sugiere otros estudios; es importante tener presente que son muchas las enfermedades sistémicas, los fármacos y las toxinas capaces de producir neuropatía.

Electrodiagnóstico El estudio electrodiagnóstico comprende habitualmente la electromiografía (EMG) y los estudios de la conducción nerviosa. La EMG conlleva el registro de potenciales eléctricos en un electrodo de aguja situado en un músculo en reposo y también durante su contracción voluntaria. La EMG es útil para diferenciar los trastornos miopáticos de los neuropáticos. Los trastornos miopáticos se caracterizan por potenciales de acción muscular polifásicos pequeños y de duración breve; por el contrario, los trastornos neuromusculares se caracterizan por denervación muscular. La denervación da lugar a una disminución en el número de unidades motoras (una neurona del hasta anterior, su axón y las pla-

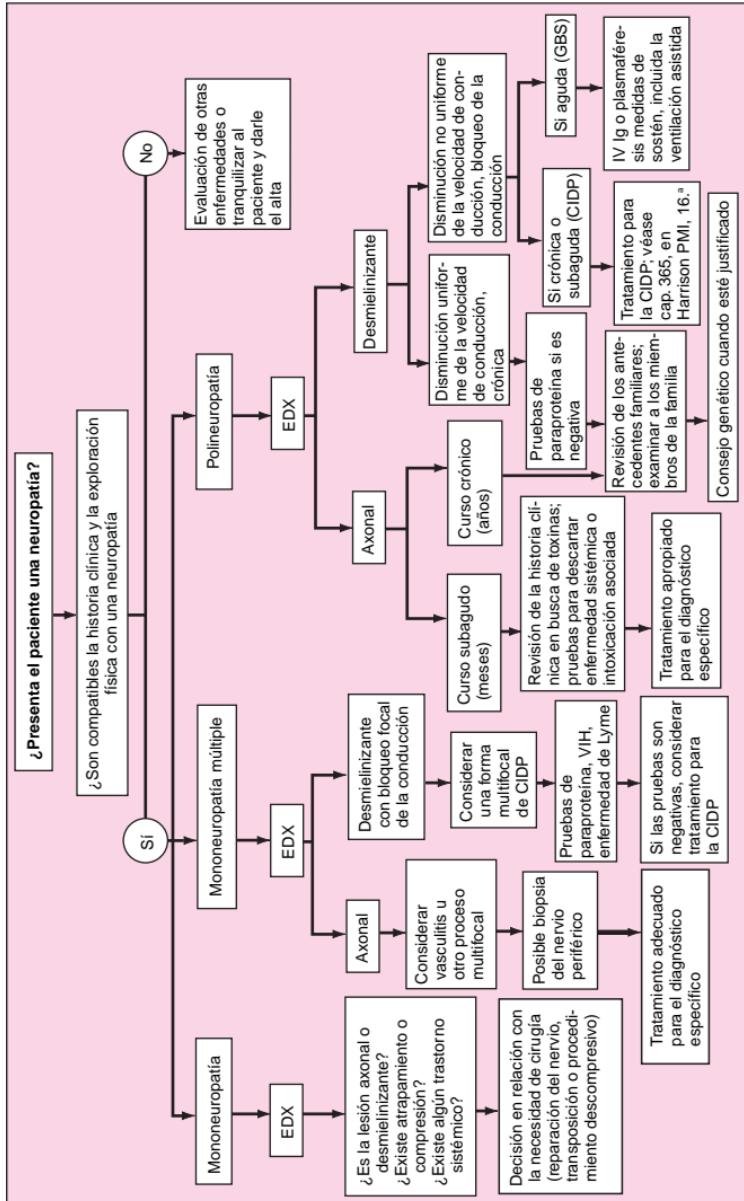


FIGURA 197-1 Enfoque del estudio de las neuropatías periféricas. CIDP, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; EDX, estudio electrodiagnóstico; GBS, síndrome de Guillain-Barré; IV Ig, inmunoglobulina intravenosa.

Cuadro 197-1**Polineuropatías (PN)^a**

Axonales	Desmielinizantes
ADQUIRIDAS	
Diabetes	Diabetes
Uremia	Cáncer
Déficit de B ₁₂	Infección por VIH
Enfermedad crónica	Linfoma
Infección por VIH	Mieloma múltiple
Enfermedad de Lyme	Gammaglobulina monoclonal benigna (IgM)
Linfoma	PN desmielinizante inflamatoria aguda
Mieloma múltiple	PN desmielinizante inflamatoria crónica
Neuropatía motora axonal aguda	Toxina diftérica
Fármacos: cisplastino hidralazina, isoniazida, metronidazol, nitrofurantoína, fenitoína, piridoxina, vincristina	Idiopática
Tóxicos: arsénico, talio, plomo inorgánico, organofosforados	
Gammaglobulina monoclonal benigna (IgA, IgG)	
Idiopática	
HEREDITARIAS	
HMSN II	HMSN I
Amiloide	HMSN III
Porfiria	Adrenomieloneuropatía
Enfermedad de Fabry	Leucodistrofia metacromática
Abetalipoproteinemia	Enfermedad de Refsum
Ataxia de Friedreich	Vulnerabilidad hereditaria a la parálisis por compresión
Adrenomieloneuropatía	
Ataxia telangiectasia	

^a No se incluyen las causas raras.

HMSN, neuropatía motora y sensitiva hereditaria.

cas motoras y las fibras musculares que inerva). En la denervación muscular de larga evolución, los potenciales de unidad motora son grandes y polifásicos. La razón es la reinervación colateral de las fibras musculares inervadas por parte de brotes axonales procedentes de los axones motores supervivientes. Otras características de la EMG que indican denervación son la fibrilación (excitación aleatoria y no regulada de fibras musculares individuales denervadas) y las fasciculaciones (excitación aleatoria y espontánea de unidades motoras). Los estudios de conducción nerviosa se realizan mediante la estimulación eléctrica de nervios motores o sensitivos en dos o más puntos. Las características electrodiagnósticas de la desmielinización son el retraso de la velocidad de conducción nerviosa, la dispersión de los potenciales de acción compuestos evocados, el bloqueo de la conducción (disminución importante de la amplitud de los potenciales de acción musculares compuestos en la estimulación proximal del nervio, en comparación con la estimulación distal) y la prolongación intensa de las latencias distales. Por el contrario, las neuropatías axonales se caracterizan por una disminución en la amplitud de los potenciales evocados compuestos, con preservación relativa de la velocidad de conducción nerviosa.

POLINEUROPATÍAS ESPECÍFICAS

1. *Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda o síndrome de Guillain-Barré (GBS):* una polineuropatía ascendente, desmielinizante, con afecta-

Cuadro 197-2**Consideraciones diagnósticas en la polineuropatía**

Tipo de polineuropatía Evolución temporal Causas

AXONAL

Agudas	Días a semanas	Intoxicaciones masivas (arsénico, productos inhalados); porfiria; síndrome de Guillain-Barré
Subagudas	Semanas a meses	Habitualmente tóxica o metabólica; excluir toxinas y tratar el trastorno sistémico de base
Crónicas	Meses a años	<5 años, considerar causas tóxicas o metabólicas; >5 años, causas hereditarias, diabetes, disproteinemias

DESMIELINIZANTES

Agudas	Días a semanas	Síndrome de Guillain-Barré; rara vez difteria, o intoxicación por bayas de <i>Rhamnus</i>
Subagudas	Semanas a meses	CIDP; rara vez las toxinas enumeradas anteriormente más la aurotioglucosa o el taxol
Crónicas	Meses a años	Muchas posibilidades, entre ellas las hereditarias; inflamatorias; disproteinemias; otras causas metabólicas o tóxicas

Nota: CIDP, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

ción motora > sensitiva, acompañada de arreflexia, parálisis motora y elevación de las proteínas totales del LCR sin pleocitosis. Más de dos tercios van precedidos de infección por virus de Epstein-Barr u otros herpesvirus, gastroenteritis por *Campylobacter jejuni*, VIH, otros virus o *Mycoplasma*. La máxima debilidad suele alcanzarse en 2 semanas; en el EMG se observa desmielinización. La mayoría de los pacientes ingresa en el hospital; un tercio requiere asistencia ventilatoria. El 85% se recupera de forma total o casi total con tratamiento de sostén. La administración de inmunoglobulina IV (2 g/kg administrados a lo largo de 5 días) o la plasmaférésis (40-50 mL/kg diarios durante 4-5 días) acortan significativamente la duración. Los glucocorticoides son ineficaces. Las variantes del GBS comprenden el síndrome de Fisher (oftalmoparesia, diplojía facial, ataxia, arreflexia; asociado a anticuerpos contra gangliósido GQ1b) y la neuropatía axonal motora aguda (curso más grave que el GBS desmielinizante; en algunos casos anticuerpos contra GM1).

2. *Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica*: una polineuropatía lentamente progresiva o recidivante que se caracteriza por hiporreflexia o arreflexia difusa, debilidad difusa, hiperproteinorraquia sin pleocitosis y desmielinización en el EMG. Se inicia tratamiento cuando la progresión es rápida o se ve comprometida la marcha. El tratamiento inicial habitualmente es inmunoglobulina IV; la mayor parte de los pacientes necesita que se les vuelva a tratar con intervalos de 6 semanas. Otras opciones terapéuticas son: plasmaférésis o glucocorticoides; inmunsupresores (azatioprina, metotrexato, ciclosporina) para casos refractarios.

3. *Neuropatía diabética*: en los casos típicos una polineuropatía axonal sensitivomotora distal y simétrica, pero se dan numerosas variaciones. Es frecuente una mezcla de desmielinización y pérdida axonal. Puede haber parálisis aisladas del III o VI par craneal, neuropatía asimétrica motora proximal en miembros

Cuadro 197-3
Mononeuropatías frecuentes: hallazgos y tratamiento

	Mediano	Cubital	Cáfico popliteo externo
Localización	Muñeca: túnel carpiano Parte externa de la palma; 1. ^{er} a 3. ^{er} dedo $\pm 4^{\circ}$ dedo	Codo: túnel cubital o surco condíleo Parte interna de la palma; 5. ^o $\pm 4^{\circ}$ dedo	Rodilla: cabeza del peroné Dorsal del pie
Perdida sensitiva			Parte lateral de la pantorrilla Dorsiflexión del pie
Debilidad motora	Abducción del pulgar Oposición del pulgar	Abducción del índice Abducción del 5. ^o dedo	Eversión del pie
Tratamiento conservador	Férula de muñeca, antiinflamatorios no esteroideos	Almohadillado en el codo Evitar traumatismos en el codo	Evitar la compresión directa
Tratamiento quirúrgico	Sección del ligamento transversal del carpo	Liberación del túnel cubital; transposición del nervio cubital	—

inferiores, neuropatía de tronco, neuropatía autónoma, y un aumento de la frecuencia de neuropatía por atrapamiento (véase más adelante).

4. **Mononeuropatía múltiple:** se define como la afectación de múltiples nervios no contiguos. Un tercio de los adultos con mononeuropatía múltiple sufren un proceso desmielinizante adquirido tratable. Los restantes tienen un trastorno axonal; el 50 % de éstos padece vasculitis, en general como consecuencia de una enfermedad del tejido conjuntivo. En este último grupo está indicado el tratamiento inmunosupresor de la enfermedad de base (generalmente con glucocorticoides o ciclofosfamida).

MONONEUROPATÍAS

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Las mononeuropatías suelen deberse a traumatismo, compresión o atrapamiento. Los síntomas sensitivos y motores siguen la distribución de un solo nervio: las más frecuentes son en los nervios cubitales o medianos en los brazos, o el nervio ciático poplítico externo en la pierna. Las características clínicas que hablan a favor de un tratamiento conservador de la neuropatía del mediano en la muñeca (síndrome del túnel carpiano) o la neuropatía del cubital en el codo son: comienzo repentino, ausencia de déficit motor, hallazgos sensitivos escasos o inexistentes (puede haber dolor o parestesias), y ausencia de datos EMG de pérdida axonal. Por la descompresión quirúrgica abogan la evolución crónica (falta de respuesta al tratamiento conservador), el déficit motor y los datos electromiográficos de pérdida axonal. Los patrones de debilidad, déficit sensitivo y las opciones de tratamiento conservador y quirúrgico figuran en el cuadro 197-3.

Para más detalles, véase Asbury AK: Estudio del paciente con neuropatía periférica, cap. 363; y Hauser SL, Asbury AK: Síndrome de Guillain-Barré y otras neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios, cap. 365, en Harrison PMI 16.^a

198

MIASTENIA GRAVE (MG)

Trastorno neuromuscular autoinmunitario que provoca debilidad y fatigabilidad de los músculos esqueléticos, debido a autoanticuerpos dirigidos directamente contra los receptores de acetilcolina (AChR) de las uniones neuromusculares.

Características clínicas

Puede presentarse a cualquier edad. Los síntomas fluctúan a lo largo del día y son provocados por el ejercicio. Distribución característica: músculos craneales (párpados, musculatura ocular extrínseca, debilidad facial, voz «na sal» o pastosa, disfagia); en el 85 % se afectan los músculos de las extremidades (a menudo proximales y de forma asimétrica). Los reflejos y la sensibilidad son normales. Puede estar limitada a la musculatura ocular extrínseca, en especial en ancianos. Complicaciones: neumonía por aspiración (debilidad de los músculos bulbares), insuficiencia respiratoria (debilidad de los músculos de la pared torácica), exacerbación de la miastenia por la administración de fármacos con efectos de bloqueo

de la unión neuromuscular (tetraciclina, aminoglucósidos, proca inamida, propranolol, fenotiazinas, litio).

Fisiopatología

Los anticuerpos específicos anti-AChR reducen el número de receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular. Los pliegues postsinápticos están aplastados o «simplificados», lo que conlleva una transmisión neuromuscular poco eficiente. Durante la contracción muscular repetida o sostenida, la disminución de la cantidad de ACh liberada por cada impulso nervioso (lo que es normal), combinada con la disminución postsináptica de AChR, provoca fatigapatológica. El timo es anormal en el 75 % de los pacientes (65 % hiperplasia, 10 % timoma). Otras enfermedades autoinmunitarias en el 10 %; tiroiditis, enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso, aplasia de células rojas.

Diagnóstico diferencial

1. Síndrome de Lambert-Eaton (autoanticuerpos contra los canales del calcio en las terminales nerviosas motoras presinápticas): disminución de la liberación de ACh; asociado a neoplasia maligna o idiopático.
2. Neurastenia: debilidad o fatiga sin un trastorno orgánico de base.
3. La penicilamina puede causar MG; se resuelve en semanas o meses tras la suspensión del fármaco.
4. Hipertiroidismo
5. Botulismo: la toxina inhibe la liberación presináptica de ACh.
6. Procesos expansivos intracraneales: compresión de los músculos oculares extrínsecos.
7. Oftalmoplejía externa progresiva: se observa en trastornos mitocondriales.

Pruebas complementarias

- Anticuerpos contra el AChR: no guardan relación con la gravedad de la enfermedad; positivos en el 80 % de los pacientes miasténicos; el 50 % con hallazgos oculares exclusivamente son positivos; los anticuerpos positivos son diagnósticos. Aparecen anticuerpos frente a la cinasa muscular específica (MuSK) en el 40 % de los pacientes con MG generalizada con negatividad para anticuerpos anti-AChR.
- Prueba del Tensilon (edrofonio), un anticolinesterásico de acción corta: buscar una mejoría rápida y transitoria de la fuerza; aparecen falsos positivos (respuesta placebo, enfermedad de motoneurona) y falsos negativos.
- EMG: la estimulación repetitiva con frecuencia baja (2-4 Hz) induce una disminución de la amplitud de las respuestas motoras evocadas.
- CT/MRI torácica: descartar timoma.
- Considerar estudios tiroideos y otros (p. ej., ANA) para detección de otros procesos autoinmunitarios.



TRATAMIENTO (Véase fig. 198-1)

La dosis de piridostigmina (Mestinon), un anticolinesterásico, se ajusta para ayudar al paciente en las actividades funcionales (masticar, tragar, fuerza durante el ejercicio); dosis inicial habitual de 60 mg 3-5 veces al día; los comprimidos de acción prolongada son útiles por la noche. Si es necesario, se bloquen los efectos secundarios muscarínicos (diarrea, espasmos abdominales, sialorrea, náuseas) con propantelina. La plasmaféresis y la inmunoglobulina IV (400 mg/kg/día durante 5 días) proporcionan un apoyo temporal en pacientes gravemente enfermos; se emplean para mejorar la situación antes de la cirugía o durante una crisis miasténica (exacerbación intensa de la debilidad). La timectomía mejora la probabilidad de una remisión prolongada en adultos (menos consistente en ancianos). Los glucocorticoides son un aspecto fundamental

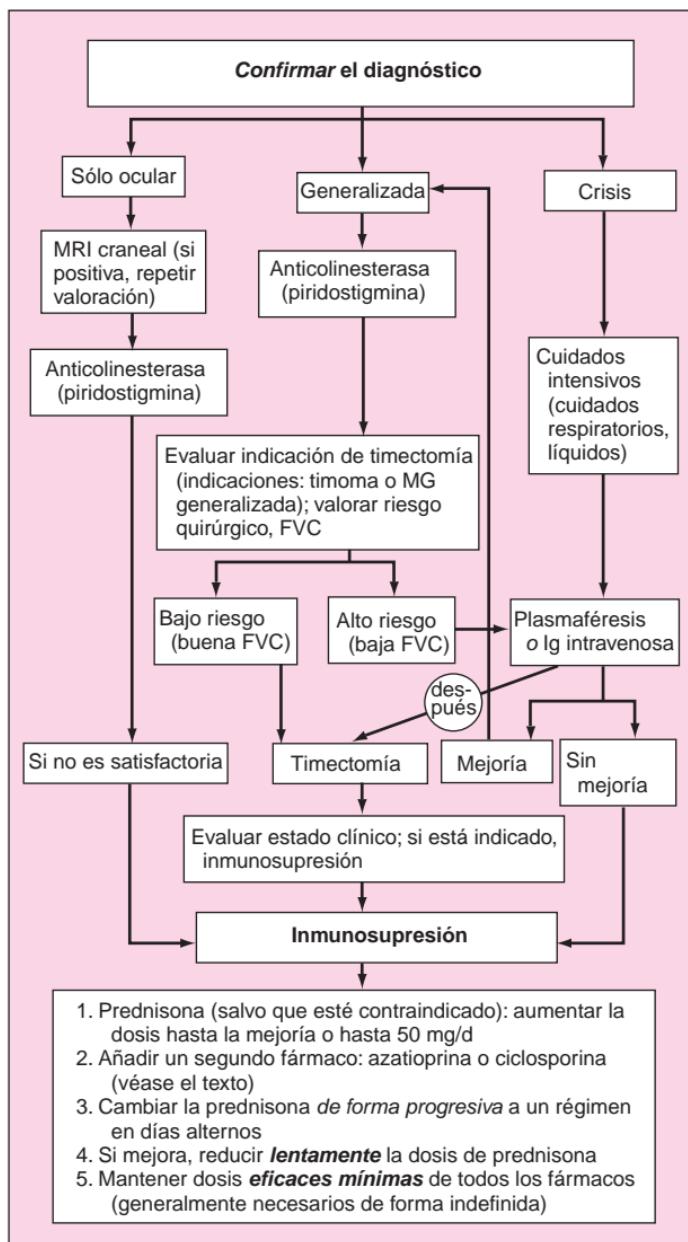


FIGURA 198-1 Algoritmo para el tratamiento de la miastenia grave. FVC = capa de vida forzada.

tal del tratamiento. Comenzar con prednisona en dosis bajas (15-25 mg/día), aumentando 5 mg/día cada 2-3 días hasta que se obtiene una mejoría clínica llamativa o se alcanza una dosis de 50 mg/día. Mantener la dosis elevada durante 1-3 meses, y después disminuir pasando a una pauta a días alternos. Es habitual un tratamiento a largo plazo con dosis bajas de prednisona. Los inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida) pueden reducir la dosis de prednisona necesaria para el control de los síntomas.

tomas; lo más frecuente es emplear azatioprina (2-3 mg/kg/día). Las crisis miasténicas se definen como exacerbación de la debilidad, generalmente con insuficiencia respiratoria, suficiente como para poner en peligro la vida; es esencial el tratamiento experto en una unidad de cuidados intensivos.

Para más detalles, véase Drachman DB: Miastenia grave y otras enfermedades de la unión neuromuscular, cap. 366, en Harrison PMI 16.^a

199

MIOPATÍAS Y DISTROFIAS MUSCULARES

Las miopatías se presentan generalmente como debilidad persistente o intermitente. Suelen ser indoloras; no obstante, puede haber *mialgias*, o dolores musculares. Éstas deben diferenciarse de los *calambres musculares*, o contracciones musculares dolorosas, en general debidas a trastornos neurogénicos. Una *contracción muscular* debida a una incapacidad de relajación después de una contracción muscular se asocia a energía insuficiente en los trastornos glucolíticos. La *miotonía* se produce cuando hay una contracción muscular prolongada seguida de una relajación muscular lenta. Es importante diferenciar entre verdadera debilidad muscular y quejas de fatiga; la fatiga sin hallazgos clínicos o de laboratorio anómalos casi nunca es indicativa de enfermedad muscular verdadera. En las figuras 199-1 y 199-2 se ofrece un resumen del estudio de la debilidad muscular.

DISTROFIAS MUSCULARES

Un grupo de trastornos hereditarios, con degeneración progresiva de los músculos.

Distrofia miotónica

Es la distrofia muscular más frecuente en el adulto. Autosómica dominante con anticipación genética. La debilidad se hace evidente de forma característica en el segundo o tercer decenio, e inicialmente afecta a los músculos de cara, cuello y parte distal de las extremidades. Ello da lugar a una facies típica («cara chupada»), caracterizada por ptosis, atrofia temporal, caída del labio inferior y mandíbula colgante. La miotonía se manifiesta por una incapacidad peculiar para relajar con rapidez los músculos después de un ejercicio fuerte (p.ej., tras apretar la mano con fuerza), así como por una contracción mantenida de los músculos después de la percusión (p. ej., de la lengua o de la eminencia tenar).

Los problemas asociados comprenden la calvicie frontal, cataratas subcapsulares posteriores, atrofia gonadal, problemas respiratorios y cardíacos, anomalías endocrinas, deterioro intelectual e hipersomnia. Las complicaciones cardíacas, como el bloqueo cardíaco completo, pueden amenazar la vida. Es necesario un seguimiento cuidadoso de la función respiratoria, puesto que la hipoxia crónica es capaz de conducir al cor pulmonale.

Estudios de laboratorio CK normal o ligeramente elevada, miotonía característica y datos miopáticos en la EMG, con un patrón típico de lesión de las fibras musculares en la biopsia, que comprende atrofia selectiva de fibras de tipo I. Los pacientes presentan una región inestable de DNA con un mayor nú-

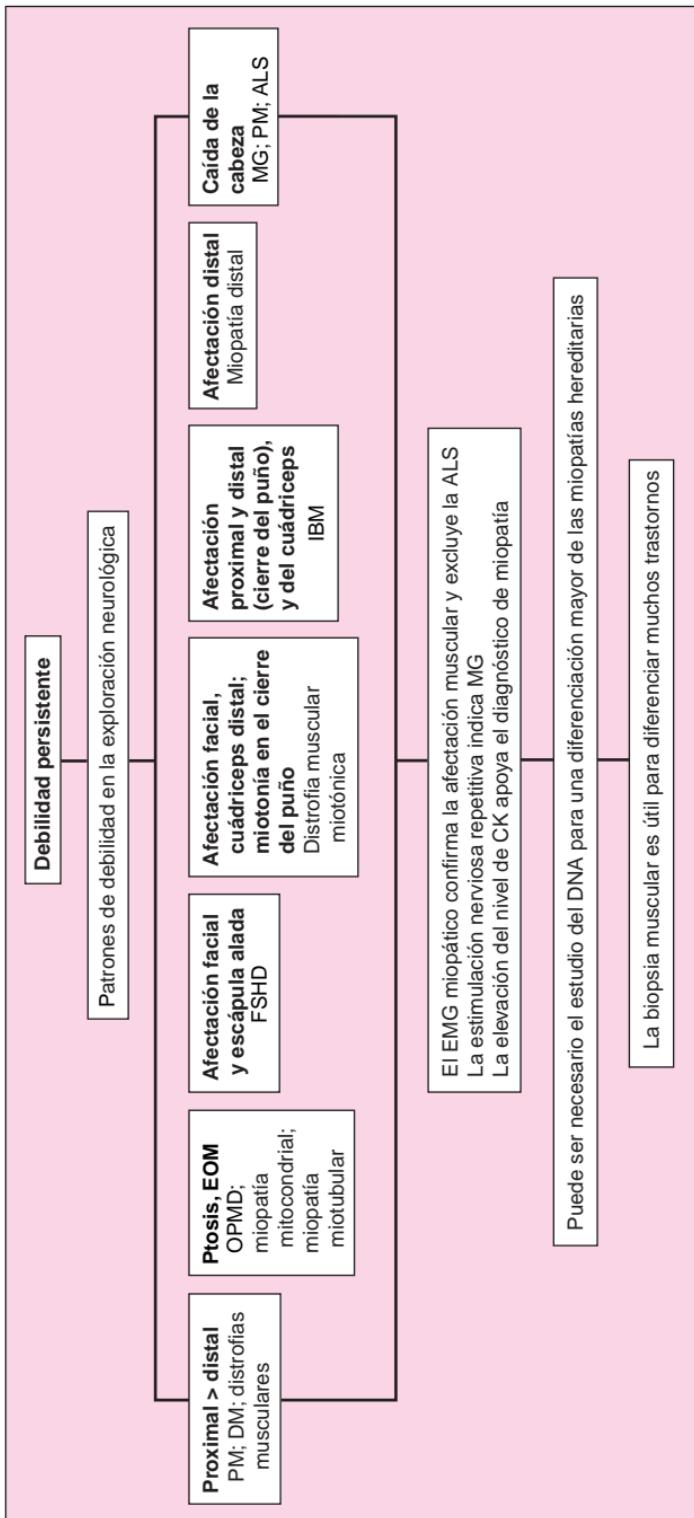


FIGURA 199-1 Evaluación diagnóstica en los cuadros de debilidad persistente. ALS, esclerosis lateral amiotrófica; CK, creatina fosfocinasa; DM, dermatomiositis; EOM, músculos extraoculares; FSHD, distrofia muscular facioescapulohumeral; IBM, miositis con cuerpos de inclusión; MG, miasenia grave; OPMD, distrofia muscular oculofaringea; PM, polimiositis.

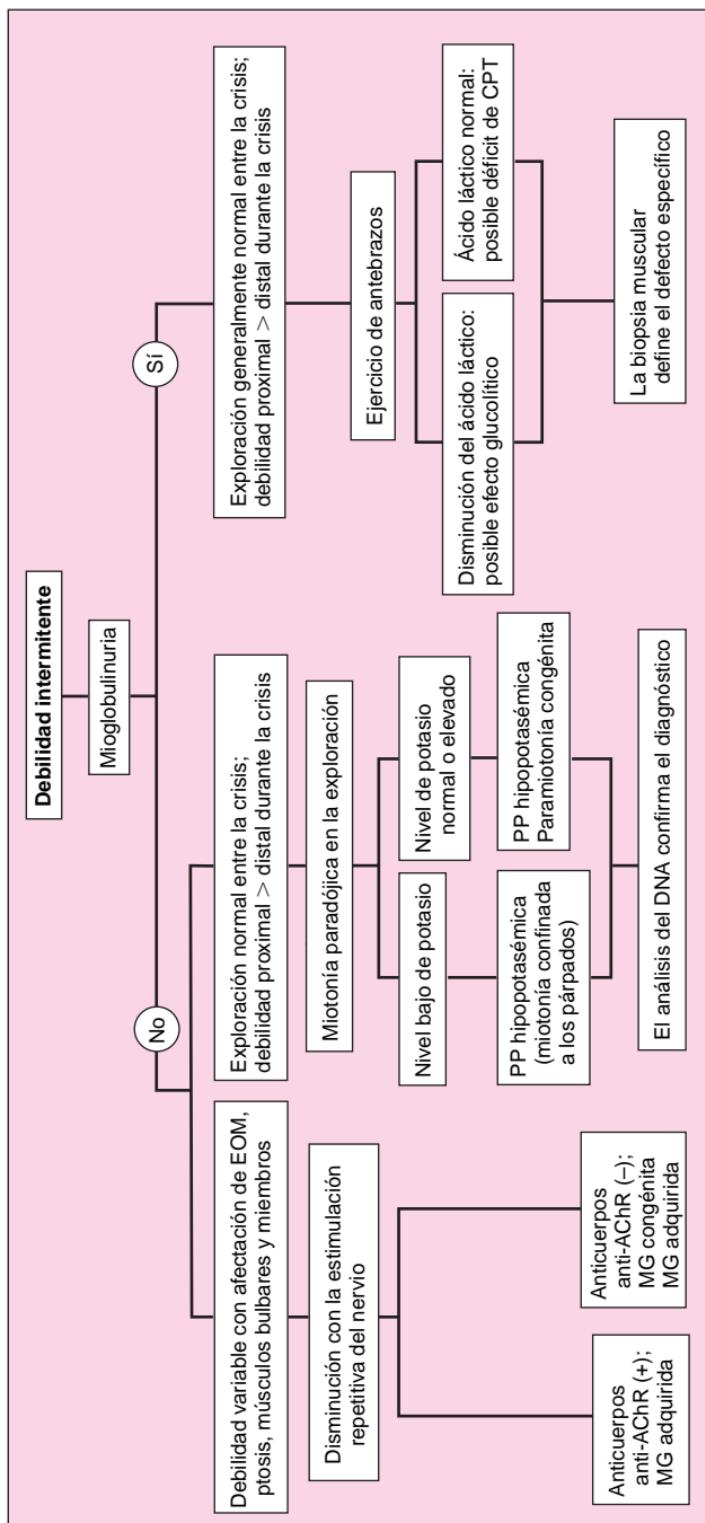


FIGURA 199-2 Evaluación diagnóstica en los cuadros de debilidad intermitente. CPT, carnitina palmitil transferasa; EOM, músculos extraoculares; MG, miastenia grave; PP, parálisis periódica.

mero de repeticiones del trinucleótido CTG en la localización c romosómica 19q13.3. La repetición extendida puede alterar la expresión de un gen de una proteína cinasa próximo. Los estudios de genética molecular pueden ser útiles para la detección precoz y el diagnóstico prenatal.



TRATAMIENTO

La fenitoína, la procainamida y la quinina pueden ser útiles para la miotonía, pero deben utilizarse con cuidado en pacientes con cardiopatía, ya que pueden empeorar la conducción cardíaca. En los pacientes con síncope o bloqueo cardíaco puede ser necesaria la colocación de un marcapasos. Las ortesis pueden controlar el pie péndulo, estabilizar el tobillo y disminuir el número de caídas.

Distrofia facioescapulohumeral

Trastorno de herencia autosómica dominante, lentamente progresivo, que aparece en el tercer o cuarto decenio. La debilidad afecta a los músculos faciales, de la cintura escapular y proximales del brazo, pudiendo dar lugar a atrofia de bíceps, tríceps, escápula alada y hombros caídos. La debilidad facial da lugar a imposibilidad para silbar y a la pérdida de la expresividad facial. El pie péndulo y la debilidad de las piernas pueden causar caídas y dificultad progresiva para la ambulación.

Estudios de laboratorio CK normal o ligeramente elevada, y características miopáticas-neuropáticas mixtas, en el EMG y en la biopsia muscular. Los pacientes presentan mutaciones en el cromosoma 4q35. Para la detección de portadores y el diagnóstico prenatal se puede utilizar una prueba genética.

Distrofia de cinturas

Una constelación de trastornos con debilidad de los músculos proximales que afecta a brazos y piernas como síntoma principal. La edad de comienzo, la velocidad de progresión, la gravedad de las manifestaciones, el patrón de herencia (autosómico dominante o autosómico recesivo) y las complicaciones asociadas (p. ej., cardíacas, respiratorias) varían según el subtipo específico de enfermedad. Los datos de laboratorio consisten en CK elevada y datos miopáticos en el EMG y en la biopsia muscular. Se han identificado como mínimo ocho formas autosómicas recesivas diferentes por análisis de genética molecular.

Distrofia de Duchenne

Mutación recesiva, ligada al cromosoma X, del gen de la distrofina, que afecta de forma casi exclusiva a varones. Comienza hacia los 5 años; debilidad simétrica y progresiva de los músculos de las cinturas pélvica y escapular; a los 12 años, la mayoría es incapaz de andar. Es rara la supervivencia después de los 25 años. Los problemas asociados comprenden contracturas tendinosas y musculares, cifoescoliosis progresiva, alteración de la función pulmonar, miocardiopatía y deterioro intelectual. La debilidad muscular se asocia a aumento de tamaño y de la firmeza de algunos músculos. La distrofia de Becker es una forma menos grave, con una evolución más lenta y una edad de comienzo más tardía (5-15), pero con manifestaciones clínicas, de laboratorio y genéticas similares. Los hallazgos de laboratorio son elevaciones masivas (20-100 veces el valor normal) de las enzimas musculares (CK, aldolasa), patrón miopático en el EMG, y grupos de fibras musculares necróticas con regeneración, fagocitosis y sustitución del músculo por grasa en la biopsia. El diagnóstico se establece mediante la determinación de distrofina en el tejido muscular por análisis de transferencia western, tinción inmunohistoquímica o ambos. La CK sérica está elevada en el 50 % de las mujeres portadoras. En la actualidad se dispone de pruebas para detectar portadores y hacer un diagnóstico prenatal. Los glucocorticoides [prednisona, 0,75 (mg/kg)/día]

retrasan la progresión de la enfermedad en hasta 3 años, aunque los problemas que causa su uso crónico son mayores que sus efectos beneficiosos.

Distrofia oculofaríngea (oftalmoplejía externa progresiva)

Inicio en el quinto o sexto decenio, con ptosis, limitación de los movimientos extrínsecos del ojo, y debilidad facial y cricofaríngea. Casi todos los pacientes son hispanos o de origen francocanadiense. El factor responsable es la mutación en la proteína poly-A de unión al RNA.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Es el grupo más frecuente de trastornos musculares adquiridos y potencialmente tratables. Hay tres formas principales: polimiositis (PM), dermatomiositis (DM) y miositis con cuerpos de inclusión. Generalmente se presentan como debilidad muscular progresiva y simétrica; la musculatura ocularextrínseca no está afectada, pero es frecuente la debilidad faríngea y la caída del cuello. La musculatura respiratoria aparece afectada en los casos avanzados. La polimiositis con cuerpos de inclusión se caracteriza por afectación temprana del cuádriceps y de los músculos distales. En la PM y DM la progresión se produce en semanas o meses, pero es típico que la miositis con cuerpos de inclusión progrese a lo largo de años. La afectación cutánea de la DM puede ser una erupción en heliotropo (de color azulado violáceo) de los párpados superiores con edema, una erupción plana eritematosa en la cara y la parte superior del tronco, y eritema en los nudillos. Diversos cánceres, como el de ovario, mama, melanoma y de colon se asocian a DM. Los criterios diagnósticos se resumen en el cuadro 199-1.



TRATAMIENTO

A menudo resulta eficaz en la PM y DM pero no en la miositis con cuerpos de inclusión. Paso 1: glucocorticoides [prednisona, 1 mg/kg/día durante 3-4 semanas, después disminución muy gradual de la dosis]; paso 2: azatioprina (hasta 3 mg/kg/día) o metotrexato (7.5 mg/semana aumentando gradualmente hasta 25 mg/semana); paso 3: inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg divididos a lo largo de 2-5 días); paso 4: ciclosporina, clorambucilo, ciclofosfamida o micofenolato mofetilo. La miositis con cuerpos de inclusión es en general resistente al tratamiento inmunosupresor; muchos expertos recomiendan un corto ensayo terapéutico con glucocorticoides junto con azatioprina o metotrexato.

MIOPATÍAS METABÓLICAS

Estos trastornos son consecuencia de anomalías en la utilización por el músculo de la glucosa o de los ácidos grasos como fuente de energía. Los pacientes pueden presentar un síndrome agudo de mialgia, miólisis y mioglobinuria, o bien una debilidad muscular crónica progresiva. Para el diagnóstico definitivo se requieren estudios bioquímico-enzimáticos del músculo biopsiado. No obstante, las enzimas musculares, el EMG y la biopsia muscular presentan anomalías en los casos típicos y pueden sugerir trastornos específicos.

Las glucogenosis pueden simular una distrofia muscular o una polimiositis. En algunos tipos, la presentación es en forma de calambres musculares episódicos y fatiga provocados por el ejercicio. La prueba del lactato en el antebrazo isquémico es útil, ya que no se produce la elevación normal del ácido láctico sérico tras el ejercicio. En los adultos, una debilidad muscular progresiva de comienzo en el tercer o cuarto decenio de vida puede deberse a la forma del adulto del déficit de maltasa ácida. La manifestación inicial es a menudo la insuficiencia respiratoria. El déficit de enzima desramificadora cursa con debilidad progresiva que comienza después de la pubertad. La intolerancia al ejercicio con mioglobinuria recurrente puede deberse a defectos glucolíticos como el déficit de

Cuadro 199-1

Criterios para el diagnóstico de las miopatías inflamatorias

Criterio	Polimiositis			Miositis con cuerpos de inclusión
	Definitiva	Probable	Dermatomiositis	
Debilidad muscular miopática ^a	Sí	Sí	Sí ^b	Sí; inicio lento, afectación temprana de los músculos distales, caídas frecuentes Miopático con potenciales mixtos
Hallazgos electromiográficos enzimáticos musculares	Miopático	Miopático	Miopático	
Hallazgos en la biopsia muscular ^c	Elevadas (hasta 50 veces)	Elevadas (hasta 50 veces)	Elevadas (hasta 50 veces) o normales	Infiltrados perifasciculares, perimisiales o perivasculares, atrofia perifascicular
	Inflamación «primaria» con complejos CD8/MHC-I y sin vacuolas	Expresión ubicua de MHC-I con inflamación mínima y sin vacuolas ^d	Infiltrados perifasciculares, perimisiales o perivasculares, atrofia perifascicular	Inflamación primaria con complejos CD8/MHC-I; fibras vacuoladas con depósitos de β -amiloido; fibras con negatividad para la citocromo oxidasa; signos de miopatía crónica ^e
Erupción cutánea o calcinosis	Ausentes	Ausentes	Presentes ^f	Ausentes

^a La debilidad muscular miopática, con afectación de los músculos proximales más que de los distales y sin afectación de los músculos oculares y faciales, se caracteriza por un inicio subagudo (semanas a meses) y por una progresión rápida en pacientes que carecen de antecedentes familiares de enfermedad neuromuscular, que no presentan endocrinopatía, que no han sufrido exposición a fármacos o tóxicos susceptibles de afectar al músculo, y que no presentan enfermedad muscular bioquímica (excluida según los hallazgos de la biopsia muscular).

^b En algunos casos con la erupción cutánea característica la fuerza muscular es aparentemente normal (dermatomiositis sin miositis); a menudo, estos pacientes muestran un cuadro de inicio reciente con tendencia a la fatiga y disminución de la resistencia física. En el estudio cuidadoso del músculo se puede detectar una debilidad muscular de grado leve.

^c Véase el capítulo 369 en Harrison PMI 116.^a En los casos probables está justificado un ciclo de prueba con prednisona u otros agentes inmunosupresores. Si retrospectivamente se demuestra que la enfermedad no responde al tratamiento, es necesario efectuar otra biopsia muscular para excluir diversas enfermedades o una posible evolución hacia miositis con cuerpos de inclusión.

^d Si en la biopsia muscular no se observan fibras vacuoladas pero si fibras hipertróficas con signos de miopatía crónica, inflamación primaria con el complejo CD8/MHC-I y fibras con negatividad para la citocromo oxidasa, el diagnóstico más probable es el de DM.

^e Si no hay erupción cutánea pero los hallazgos de la biopsia muscular son características de dermatomiositis, el diagnóstico más probable es el de DM.

miofisforilasa (enfermedad de McArdle) o *déficit de fosfofructocinasa*. Los trastornos del metabolismo de los ácidos grasos presentan cuadros clínicos similares. En los adultos la causa más frecuente es el *déficit de carnitina palmitoiltransferasa*. Son frecuentes los calambres inducidos por el ejercicio, la miólisis y la mioglobinuria; el cuadro puede semejar una polimiositis o una distrofia muscular. El incremento normal en el nivel venoso de lactato difiere este trastorno de los defectos de la glucólisis. Los enfoques alimentarios (comidas frecuentes y una dieta con bajos niveles de grasas y elevados niveles de carbohidratos, o bien rica en triglicéridos de cadena media) tienen un valor incierto.

MIOPATÍAS MITOCONDRIALES

Denominadas con mayor propiedad *citopatías mitocondriales* debido a que generalmente se afectan a múltiples tejidos, estos trastornos se deben a defectos en el DNA mitocondrial. Los cuadros clínicos muestran grandes variaciones: los síntomas musculares pueden consistir en debilidad, oftalmoparesia, dolor, rigidez, y algunos pacientes son asintomáticos; la edad de inicio oscila entre la lactancia y la edad adulta; las manifestaciones clínicas pueden incluir ataxia, encefalopatía, convulsiones, episodios de tipo accidente cerebrovascular cular y vómitos recurrentes. Hay tres grupos: oftalmoplejía externa progresivacrónica, síndromes con afectación del músculo esquelético y el sistema nervioso central, y cuadros de miopatía pura que imitan a la distrofia muscular. El hallazgo característico en la biopsia muscular son las «fibras rojas rotas» (fibras musculares con acumulaciones de mitocondrias anómalas). El estudio genético demuestra un patrón materno de herencia debido a que los genes mitocondriales se transmiten casi exclusivamente a partir del ovocito.

PARÁLISIS PERIÓDICAS

Se caracterizan por rigidez muscular debida a irritabilidad eléctrica de la membrana muscular (*miotonía*), habitualmente sin debilidad muscular importante hasta fases tardías de su evolución. Inicio normalmente en la niñez o la adolescencia. Es típico que se produzcan los episodios después del reposo o el sueño, a menudo después de haber realizado un ejercicio. Pueden deberse a trastornos genéticos de los canales del calcio (parálisis periódica hipopotasémica), del sodio (parálisis periódica hiperpotasémica) o del cloruro. Los brotes agudos de parálisis periódica hipopotasémica se tratan con cloruro potásico, y suele resultar eficaz la profilaxis con acetazolamida (125-1000 mg/día fraccionados) o diclorfenamina (50 a 200 mg/día). Las crisis de parálisis periódica tiranoxótica (generalmente en hombres asiáticos) tienen características similares a los de la parálisis periódica hipopotasémica.

TRASTORNOS ENDOCRINOS, FÁRMACOS Y TÓXICOS

Las alteraciones de la función tiroidea pueden dar lugar a una amplia gama de trastornos musculares. El hipotiroidismo se asocia a calambres musculares, dolor y rigidez, con debilidad muscular proximal en la tercera parte de los pacientes; la fase de relajación de los reflejos de distensión muscular aparece característicamente prolongada, y el nivel sérico de CK suele estar elevado (hasta 10 veces el valor normal). El hipertiroidismo puede causar debilidad muscular proximal con atrofia; en ocasiones se afectan los músculos bulbares, respiratorios e incluso esofágicos, con disfagia, disfonía y aspiración. Otros trastornos neuromusculares asociados al hipertiroidismo son la parálisis periódica hipopotasémica, la miastenia grave y la miopatía ocular progresiva asociada a proptosis (*oftalmopatía de Graves*). Hay otros trastornos endocrinos que también pueden causar miopatías, como diversos problemas de las glándulas paratiroides, la hipófisis y las glándulas suprarrenales.

Los fármacos (como glucocorticoides, estatinas y otros agentes hipolipemiantes, y zidovudina) y los tóxicos (p. ej., el alcohol) se asocian con frecuencia a miopatía (cuadro 199-2). En la mayor parte de los casos la debilidad es si-

Cuadro 199-2**Miopatías tóxicas**

Fármacos	Reacción tóxica principal
Agentes hipolipemiantes Derivados del ácido fíbrico Inhibidores de la HMG-CoA reductasa Niacina (ácido nicotínico)	Los fármacos que pertenecen a los tres grupos principales de agentes hipolipemiantes pueden dar lugar a un espectro de toxicidad: elevación asintomática del nivel sérico de creatina cinasa, mialgias, dolor inducido por el ejercicio, rabdomiólisis y mioglobinuria.
Glucocorticoides	El tratamiento agudo con glucocorticoides a dosis elevadas puede causar miopatía tetrapléjica aguda. Estas dosis elevadas de esteroides se suelen combinar con bloqueantes neuromusculares no despolarizantes; sin embargo, la debilidad puede aparecer sin estos fármacos. La administración crónica de esteroides causa una debilidad predominantemente proximal. Puede aparecer una miopatía tetrapléjica aguda con o sin glucocorticoides concomitantes.
Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes	
Zidovudina	Miopatía mitocondrial con fibras rojas rasgadas.
Drogas Alcohol Anfetaminas Cocaína Heroína Fenciclidina Petidina	Todas las instancias de este grupo pueden dar lugar a fragmentación muscular difusa, rabdomiólisis y mioglobinuria. Las inyecciones locales causan necrosis muscular, induración cutánea y contracturas en los miembros.
Miopatía tóxica autoinmune D-penicilamina	La D-penicilamina puede causar polimiositis y miastenia grave.
Fármacos catiónicos anfófilos Amiodarona Cloroquina Hidroxicloroquina	Todos los fármacos anfófilos pueden causar debilidad proximal indolora asociada a vacuolas autofágicas en la biopsia muscular.
Fármacos antimicrotubulares Colchicina	Este fármaco causa debilidad proximal indolora, especialmente en el contexto de la insuficiencia renal. La biopsia muscular muestra vacuolas autofágicas.

métrica y afecta a la musculatura proximal de los miembros y de las cinturas. Son síntomas frecuentes la debilidad, las mialgias y los calambres. La elevación del nivel de CK es una indicación importante de toxicidad. El diagnóstico depende a menudo de la desaparición de los signos y síntomas tras la eliminación del agente causal. Otras causas de debilidad muscular son las deficiencias de vitaminas D y E.

Para más detalles, véase Mendell JR: Estudio del paciente con enfermedad muscular, cap. 367; Brown RH Jr., Mendell JR: Distrofias musculares y otras enfermedades musculares, cap. 368; Dalakas MC: Polimiositis, dermatomiositis y miositis con cuerpos de inclusión, cap. 369, en Harrison PMI 16.^a

200**SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA**

El síndrome de fatiga crónica se caracteriza por fatiga debilitante y diversas molestias físicas, generales y neuropsicológicas (cuadro 200-1). Los CDC han desarrollado criterios diagnósticos de síndrome de fatiga crónica basados en los síntomas y en la exclusión de otras enfermedades (cuadro 200-2) en los Estados Unidos cumplen la definición de caso de los CDC entre 100 y 300 personas por 100 000 habitantes.

Patogenia

La causa no está clara, existen muchas hipótesis controvertidas sobre su etiología. A menudo es postinfeccioso; se acompaña de hallazgos inmunológicos menores cuya importancia es incierta; y con frecuencia va acompañado o incluso precedido de molestias neuropsicológicas, preocupación somática y/o depresión. Numerosos estudios han intentado sin éxito relacionar este síndrome con la infección por virus de Epstein-Barr, un retrovirus o con enterovirus. Por lo tanto, aunque las infecciones virales previas se asocian a síndrome defatiga crónica, no se ha demostrado ni es probable una patogenia viral directa. Entre la mitad y dos tercios de los pacientes tienen depresión, y algunos expertos creen que el síndrome de fatiga crónica es fundamentalmente un trastorno psiquiátrico.

Manifestaciones clínicas

Suele aparecer bruscamente en una persona previamente activa. Es dos veces más probable en mujeres, que generalmente tienen entre 25 y 45 años de edad. Una enfermedad de tipo gripal o algún otro estrés agudo deja como secuela un agotamiento severo. Otros síntomas, como la cefalea, dolor de garganta, dolor con la palpación de los cambios linfáticos, artromialgias y las sensación distímeras

Cuadro 200-1**Síntomas específicos informados por los pacientes con síndrome de fatiga crónica**

Síntoma	Porcentaje
Fatiga	100
Dificultad para concentrarse	90
Cefalea	90
Dolor de garganta	85
Ganglios dolorosos	80
Mialgia	80
Artralgia	75
Febrícula	75
Dificultad para dormir	70
Problemas psiquiátricos	65
Alergias	55
Calambres abdominales	40
Pérdida de peso	20
Exantema	10
Pulso rápido	10
Ganancia de peso	5
Dolor torácico	5
Sudación nocturna	5

Fuente: De SE Straus: J Infect Diseases 157:405, 1988; con autorización.

Cuadro 200-2**Criterios de los CDC para el diagnóstico de síndrome de fatiga crónica**

Un caso de síndrome de fatiga crónica se define por la presencia de:

1. Fatiga persistente o recidivante evaluada clínicamente y no explicada de aparición nueva o claramente definida; no es el resultado de un ejercicio continuo; no se alivia con el reposo; y causa una reducción importante de los niveles previos de actividades profesionales, educativas, sociales o personales; y
2. Cuatro o más de los siguientes síntomas que persisten o recidivan durante seis o más meses consecutivos de enfermedad y que no preceden a la fatiga:
 - Déficit de la memoria reciente o la concentración referido por el propio paciente
 - Dolor de garganta
 - Ganglios cervicales o axilares dolorosos
 - Dolor muscular
 - Dolor multiarticular sin rubor ni tumefacción
 - Cefalea de patrón o gravedad nuevos
 - Sueño no reparador
 - Malestar tras el ejercicio que dura ≥24 h

Nota: CDC, Centers for Disease Control and Prevention en Estados Unidos.

Fuente: Adaptado de K Fukuda et al: Ann Intern Med 121:953, 1994; con autorización.

ca frecuente llevan a la creencia de que persiste la infección, y se solicita ayuda médica. A pesar de tranquilizar a los pacientes respecto a que no ocurre nada grave, los síntomas persisten a varias semanas y se hacen evidentes otras características: trastornos del sueño, dificultad para concentrarse y depresión (cuadro 200-1).

La mayoría de los pacientes siguen siendo capaces de cumplir con sus obligaciones a pesar de sus síntomas; inicialmente se abandonan las actividades voluntarias. Algunos se sienten imposibilitados de trabajar y una minoría requiere ayuda para las actividades de la vida diaria. En última instancia, la evolución prolongada del cuadro puede quedar marcada por el aislamiento, la frustración y la resignación. Los pacientes pueden mostrar hostilidad hacia los médicos por su incapacidad de reconocer o resolver sus quejas. Afortunadamente, el síndrome de fatiga crónica no parece progresar. Por el contrario, muchos pacientes experimentan una mejoría gradual, y una minoría se recupera por completo.

Diagnóstico

Para excluir otras causas de los síntomas del paciente se necesitan una anamnesis y exploración física meticulosas, y emplear de forma prudente pruebas de laboratorio. El síndrome de fatiga crónica sigue siendo un diagnóstico de exclusión; no existen pruebas de laboratorio capaces de diagnosticar lo o medir su gravedad. Es frecuente que el paciente presente rasgos que también cumplen criterios de otros trastornos subjetivos como fibromialgia y síndrome del intestino irritable.



TRATAMIENTO

Muchos casos de síndrome de fatiga crónica responden al tratamiento. Los antiinflamatorios no esteroideos alivian la cefalea, el dolor difuso y la sensación distémica. Los síntomas de rinitis y sinusitis pueden mejorarse con antihistamínicos o descongestivos. Aunque el paciente puede rechazar los diagnósticos psiquiátricos, a menudo son llamativas la depresión y la ansiedad, y deben ser

tratadas. A veces es aconsejable una valoración psiquiátrica. Los antidepresivos no sedantes mejoran el estado de ánimo y la perturbación del sueño y pueden atenuar la fatiga. Incluso mejorías discretas de los síntomas pueden suponer una importante diferencia en el nivel de autonomía y de la capacidad de disfrutar de la vida.

Se deben dar orientaciones prácticas respecto a las adaptaciones del estilo de vida. El consumo de comidas pesadas con alcohol y cafeína por la noche puede dificultar el sueño, lo que complica la astenia. El reposo total lleva a una pérdida de forma física y a una autoimagen de ser un inválido, mientras que el ejercicio excesivo puede empeorar el agotamiento. Se debe alentar un régimen moderado y cuidadosamente graduado de ejercicio.

Ensayos clínicos controlados han establecido que el aciclovir, la fludrocortisona y la inmunoglobulina intravenosa, entre otros, son de escasa o nula utilidad en el síndrome de fatiga crónica. Dosis bajas de hidrocortisona proporcionan beneficios discretos, pero pueden provocar supresión suprarrenal. Circulan muchas anécdotas respecto a otros tratamientos tradicionales o no tradicionales; es necesario aconsejar a los pacientes que eviten modalidades terapéuticas tóxicas, costosas o irrationales.

Para más detalles, véase Straus SE: Síndrome de fatiga crónica. Cap 370, en Harrison PMI 16.^a.

**TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS Y POR CONSUMO
DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS**

201

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Los trastornos del ánimo, del pensamiento y de la conducta pueden deberse a un diagnóstico psiquiátrico primario (trastornos psiquiátricos principales del eje I del DSM-IV*) o a un trastorno de personalidad (trastornos del eje II en el DSM-IV), o pueden ser secundarios a alteraciones metabólicas, toxicidad por drogas, lesiones cerebrales focales, trastornos convulsivos o enfermedades neurológicas degenerativas. Cualquier paciente que acuda con síntomas psiquiátricos de aparición reciente debe ser evaluado para descartar un consumo de sustancias psicoactivas, o enfermedades médicas o neurológicas subyacentes, o todos ellos. Los fármacos psicotropos específicos se exponen en el capítulo 202. El Manual DSM-IV-PC (para atención primaria) contiene un resumen de los trastornos mentales más frecuentes en la práctica médica.

**TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS PRINCIPALES
(DIAGNÓSTICOS DEL EJE I)**

Trastornos del estado de ánimo (trastornos afectivos mayores)

DEPRESIÓN MAYOR *Manifestaciones clínicas* Afecta al 15 % de la población general en algún momento de su vida. El diagnóstico se realiza cuando existe un estado de ánimo deprimido o irritable, o una falta del interés normal o de la capacidad de experimentar placer que duran al menos dos semanas, junto con cuatro o más de los síntomas siguientes: 1) cambio en el apetito y en el peso; 2) insomnio o hipersomnia; 3) fatiga o pérdida de energía; 4) agitación o retardo psicomotor; 5) sentimientos de minusvalía o desprecio, autorreproches o sentimientos de culpa; 6) disminución de la capacidad para concentrarse y tomar decisiones; y 7) pensamientos recurrentes de muerte o de su suicidio. Un pequeño número de pacientes con depresión tendrán síntomas psicóticos (alucinaciones y delirios) junto al estado de ánimo deprimido; muchos se presentan con una «depresión enmascarada», incapaces de describir su malestar psicológico, pero con quejas somáticas múltiples y difusas.

El inicio de un primer episodio depresivo se produce de forma característica en el tercer o cuarto decenio de la vida, aunque la depresión mayor puede aparecer a cualquier edad. Los episodios no tratados generalmente se van a resolver espontáneamente en 5-9 meses; no obstante, una fracción considerable de pacientes sufre una depresión crónica, con síntomas que no remiten o con una respuesta parcial al tratamiento. La mitad de los pacientes que experimentan un primer episodio va a tener una evolución recurrente, con un segundo episodio en el transcurso de los dos años siguientes. Los episodios tratados parcialmente o no tratados colocan al paciente en una situación de riesgo de un futuro trastorno del estado de ánimo. Es frecuente que existan antecedentes familiares de trastorno del estado de ánimo, lo que tiende a predecir un curso recurrente. La depresión mayor puede ser asimismo la presentación inicial de un trastorno bipolar (enfermedad maníaco-depresiva).

Suicidio La mayoría de los suicidios se producen en pacientes con trastornos del estado de ánimo, y muchos pacientes buscan el contacto con un médico antes de su intento de suicidio. Los médicos deben preguntar siempre acerca del

* 4.^a edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, de la American Psychiatric Association.

suicidio cuando evalúan a un paciente con depresión. Las manifestaciones que indican que un paciente está en una situación de alto riesgo de conducta suicida son: 1) un plan formulado y un método, así como un intento; 2) intentos previos; 3) consumo concomitante de alcohol o de otras sustancias psicoactivas; 4) síntomas psicóticos; 5) edad avanzada; 6) varón; 7) raza blanca; 8) aislamiento social; 9) enfermedad médica grave; y 10) pérdida reciente, desesperanza profunda, o ambos.

Depresión en pacientes con enfermedad médica Casi todos los medicamentos pueden inducir o empeorar la depresión. Los fármacos antihipertensivos, los agentes anticolesterolemiantes y los agentes antiarrítmicos inducen con frecuencia sintomatología depresiva. Entre los agentes antihipertensivos, los bloqueadores β -adrenérgicos y, en menor grado, los antagonistas del calcio son los que causan con mayor frecuencia síntomas depresivos. También se debe considerar la posibilidad de una depresión iatrogénica en los pacientes tratados con glucocorticoides, antibióticos, analgésicos sistémicos, antiparkinsonianos y antiepilepticos.

Entre el 20 y el 30 % de los pacientes cardíacos sufre un trastorno depresivo. Los antidepresivos tricíclicos (TCA) están contraindicados en los pacientes con bloqueo de rama, y la taquicardia inducida por TCA es un problema adicional en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) no parecen inducir alteraciones en el ECG ni tampoco complicaciones cardíacas, por lo que constituyen un tratamiento de primera línea razonable en los pacientes con riesgo de complicaciones asociadas a los TCA. No obstante, los SSRI pueden interferir con el metabolismo hepático de los anticoagulantes, dando lugar a un incremento de la anticoagulación.

En el *cáncer*, la prevalencia de depresión es del 25 %, aunque esta cifra alcanza el 50 % en los pacientes con cáncer del páncreas o de la orofaringe. La caquexia extrema de origen neoplásico puede ser interpretada erróneamente como una depresión. Los medicamentos antidepresivos mejoran la calidad de vida y el estado de ánimo en los pacientes con cáncer.

La *diabetes mellitus* es otra consideración a tener en cuenta; la gravedad de la alteración del estado de ánimo se correlaciona con el nivel de hiperglucemia y con la presencia de complicaciones diabéticas. Los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAOI) pueden inducir hipoglucemia y aumento del peso corporal. Los TCA pueden dar lugar a hiperglucemia y a deseo irrefrenable de carbohidratos. Los SSRI, como los MAOI, pueden reducir la glucemia en ayunas, pero su uso es más sencillo y también pueden mejorar el cumplimiento de la dieta y de la medicación.

La depresión se observa también en el *hipotiroidismo* y el *hipertiroidismo*, en los *trastornos neurológicos*, en las personas con positividad para VIH y en la *infección crónica por el virus de la hepatitis C* (la depresión empeora con el tratamiento con interferón). Finalmente, algunos trastornos crónicos de etiología incierta, como el *síndrome de fatiga crónica* (cap. 200) y la fibromialgia (cap. 168), se asocian fuertemente a depresión.



TRATAMIENTO

Los pacientes con ideación suicida necesitan ser tratados por un psiquiatra y pueden requerir hospitalización. La mayoría de los pacientes con una depresión mayor unipolar no complicada (una depresión mayor que no forma parte de un trastorno cíclico del estado de ánimo, como el trastorno bipolar) puede ser tratados con éxito por un médico no psiquiatra. Una intervención energética y un tratamiento con éxito parecen asimismo disminuir el riesgo de una recaída posterior. Los pacientes que no responden completamente al tratamiento estándar deben ser derivados a un psiquiatra.

La medicación antidepresiva es la clave del tratamiento; los síntomas mejoran tras 2-6 semanas con dosis terapéuticas. Los antidepresivos se deben continuar durante 6-9 meses. Es necesario controlar cuidadosamente a los pacientes después de la finalización del tratamiento, pues las recaídas son frecuentes. La combinación de farmacoterapia con psicoterapia (generalmente psicoterapia cognitivo-conductual o terapia interpersonal) produce resultados incluso mejores y más duraderos. La terapia electroconvulsiva se reserva en general para pacientes con depresión que amenaza su vida y que no responden al tratamiento farmacológico, o para pacientes en los que está contraindicado desde el punto de vista médico el uso de antidepresivos.

TRASTORNO BIPOLAR (ENFERMEDAD MANÍACO-DEPRESIVA) *Manifestaciones clínicas* Trastorno cíclico del estado de ánimo en el cual los episodios de depresión mayor se intercalan con episodios de manía o hipomanía; afecta al 1 % de la población. La mayoría de los pacientes acude inicialmente con un episodio maníaco en la adolescencia o en el comienzo de la edad adulta, aunque un 20 % se presenta con una depresión mayor. La terapia antidepresiva está generalmente contraindicada en los pacientes con un trastorno cíclico del humor, porque puede provocar un episodio maníaco, o provocar que los ciclos entre la manía y la depresión sean más frecuentes e intensos («cicladores rápidos»). Los pacientes con un episodio depresivo mayor y una historia previa de episodios de exaltación (manía o hipomanía, que puede ser placentera-eufórica o bien irritable-impulsiva), antecedentes familiares de trastorno bipolar, o ambos, no deben ser tratados con antidepresivos y tienen que ser derivados con rapidez a un psiquiatra.

En la manía, son característicos un estado de ánimo elevado, expansivo, irritabilidad, arrebatos de ira e impulsividad. Los síntomas específicos son: 1) aumento de la actividad motriz e inquietud; 2) verborrea; 3) fuga de ideas y pensamiento acelerado; 4) aumento de la autoestima, que puede ser deslirante; 5) disminución de la necesidad de dormir (a menudo la primera manifestación de un episodio maníaco incipiente); 6) disminución del apetito; 7) tendencia a distraerse; 8) implicación excesiva en actividades de riesgo (compras incontroladas, indiscreciones sexuales). Los pacientes con una manía franca pueden desarrollar una psicosis. La hipomanía se caracteriza por síntomas maníacos atenuados y en muchos casos no se diagnostica. En los «episodios mixtos» coexisten simultáneamente tanto síntomas depresivos como maníacos o hipomaníacos.

Un episodio maníaco o depresivo no tratado es característico que dure 1-3 meses, con ciclos de 1-2 episodios por año. El riesgo de un episodio maníaco es mayor en primavera y en otoño. Entre las variantes del trastorno bipolar se encuentran los pacientes cicladores rápidos y ultrarrápidos (con episodios maníacos o depresivos que ocurren en ciclos de semanas, días o horas). En muchos pacientes, especialmente mujeres, los antidepresivos desencadenan los ciclos rápidos y empeoran el curso de la enfermedad. Los pacientes con un trastorno bipolar presentan riesgo de consumo de sustancias psicoactivas, especialmente de abuso de alcohol, así como de las consecuencias médicas de una conducta sexual de riesgo (enfermedades de transmisión sexual).

El trastorno bipolar tiene un fuerte componente genético. Los pacientes con este trastorno son vulnerables a la privación de sueño, a cambios en el fotoperíodo y a los efectos del desfase horario de los vuelos de larga distancia.



TRATAMIENTO

El trastorno bipolar es una enfermedad crónica, grave, que requiere un seguimiento de por vida por un psiquiatra. Los pacientes maníacos agudos a menudo precisan hospitalización, para disminuir la estimulación ambiental y para protegerles a sí mismos y a otros de las consecuencias de su conducta temeraria. Los estabilizadores del estado de ánimo (litio, ácido valproico, gabapen-

tina, lamotrigina y topiramato) son muy eficaces y se utilizan para el tratamiento de los episodios agudos y para la prevención de episodios futuros. Los fármacos antipsicóticos, las benzodiazepinas y antidepresivos como la anfetamina pueden formar parte del régimen de tratamiento. Como en la depresión unipolar, una intervención terapéutica rápida puede disminuir el riesgo de futuras recaídas.

Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos

ESQUIZOFRENIA *Manifestaciones clínicas* Aparece en el 1 % de la población mundial; están afectados entre un 30 y un 40 % de las personas sin hogar. Se caracteriza por una vulnerabilidad recurrente a la psicosis, es decir, una alteración de la capacidad de controlar la realidad, lo que se traduce en una alteración del estado de ánimo, el pensamiento, el lenguaje, las percepciones, la conducta y las relaciones interpersonales. La enfermedad se presenta en general entre la adolescencia tardía y el tercer decenio de la vida, a menudo después de un curso premórbido insidioso con dificultades psicosociales sutiles. Las manifestaciones psicóticas centrales duran 6 meses o más, e incluyen: 1) delirios, que pueden ser paranoides, de celos, somáticos, megalomaníacos, religiosos, nihilistas o simplemente extraños; 2) alucinaciones, a menudo alucinaciones auditivas de una o varias voces que hacen comentarios; 3) trastornos del lenguaje y del pensamiento: incoherencia, pérdida de las asociaciones, pensamientos tangenciales, pensamiento ilógico; 4) afecto inapropiado y extraño, conducta catatónica o abiertamente desorganizada.

El pronóstico depende no de la gravedad de los síntomas sino de la respuesta a los antipsicóticos. En ocasiones tiene lugar una remisión permanente sin recidivas. Se suicida aproximadamente el 10 % de los pacientes esquizofrénicos. Es frecuente el consumo simultáneo de sustancias tóxicas, especialmente de nicotina, alcohol y estimulantes.



TRATAMIENTO

Es necesario el ingreso hospitalario en los pacientes psicóticos agudos, especialmente aquellos con alucinaciones imperativas de contenido violento, que pueden ser peligrosos para sí mismos o para los demás. Los medicamentos antipsicóticos tradicionales son eficaces contra las alucinaciones, la agitación y los trastornos del pensamiento (los también llamados síntomas positivos) en el 60 % de los pacientes, pero a menudo son menos eficaces para la apatía, el embotamiento afectivo, el aislamiento social y la anhedonia (síntomas negativos). Los nuevos antipsicóticos (clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina y otros) se han convertido en la clave del tratamiento, pues son útiles en un subgrupo de pacientes que no responden a los neurolepticos tradicionales, y pueden serlo también sobre los síntomas negativos y cognitivos. Las formas inyectables de larga duración de haloperidol y flufenazina son ideales para los pacientes que no cumplen con el tratamiento. Asimismo, son esenciales la intervención psicosocial, la rehabilitación y el apoyo familiar.

OTROS TRASTORNOS PSICÓTICOS Entre ellos se encuentran el trastorno esquizoafectivo (en el que los síntomas de psicosis crónica se intercalan con episodios afectivos mayores) y los trastornos delirantes (en los que una creencia delirante fija e inquebrantable se mantiene en ausencia de otros estímulos esquizofrénicos). Los pacientes con delirios somáticos pueden ser especialmente difíciles de diagnosticar; se pueden volver violentos contra el médico si se sienten incomprendidos o frustrados, y se resisten a acudir al psiquiatra.

Trastornos de ansiedad

Se caracterizan por ansiedad persistente grave o sensación de amenaza en ausencia de psicosis o de un cambio grave del estado de ánimo. Son las enferme-

dades psiquiátricas de mayor prevalencia en la comunidad; se presentan en el 15 al 20 % de los que acuden a consultas médicas.

TRASTORNO DE ANGUSTIA (DE PÁNICO) Ocurre en un 1-3 % de la población; la proporción mujer:varón es de 2:1. Puede haber agregación familiar. Comienza en el segundo o tercer decenio de la vida. La presentación inicial es casi siempre a un médico no psiquiatra, con frecuencia en el servicio de urgencias, como un posible ataque cardíaco o como un problema respiratorio grave. El trastorno a menudo no se reconoce inicialmente o es mal diagnosticado.

Manifestaciones clínicas Se caracteriza por las crisis de angustia (ataques de pánico), que son paroxismos de terror y de aprensión bruscos, inesperados e insoportables, asociados a múltiples síntomas somáticos. Las crisis duran generalmente 10 minutos, para resolverse lentamente de forma espontánea. Los criterios diagnósticos del trastorno de pánico requieren cuatro o más crisis de angustia en cuatro semanas, que tengan lugar en lugares que no suponen amenaza ni esfuerzo físico, y que deben acompañarse de al menos cuatro de los siguientes síntomas: disnea, palpitaciones, dolor o malestar torácico, sensación de asfixia o de ahogo, sensación de inestabilidad, mareo o vértigo, sentimientos de irreabilidad, parestesias, episodios de calor y de frío, sudor, temblor, miedo a morir, a volverse loco o a hacer algo sin control durante una de las crisis. Este trastorno se asocia a menudo a una depresión mayor concomitante.

Cuando el trastorno no es reconocido ni tratado, los pacientes experimentan una morbilidad significativa: se vuelven temerosos de salir por miedo a tener un ataque de pánico, y comienzan a desarrollar ansiedad anticipada, agorafobia y otras fobias ampliadas; muchos se automedican con alcohol o benzodiazepinas.

Las crisis de pánico deben diferenciarse de trastornos cardiovasculares y respiratorios. Entre los trastornos que pueden imitar o empeorar un ataque de pánico se encuentran el hiper y el hipotiroidismo, el feocromocitoma, la hipoglucemia, la ingestión de drogas y fármacos (anfetaminas, cocaína, cocaína, afeína, descongestivos nasales simpaticomiméticos) y los síndromes de abstinencia (alcohol, barbitúricos, opiáceos, tranquilizantes menores).



TRATAMIENTO

La psicoterapia cognitivo-conductual (identificar y abortar las crisis de angustia a través de la relajación y las técnicas de respiración), sola o combinada con fármacos puede ser efectiva. La clave del tratamiento es la medicación antidepresiva. Los TCA imipramina y clomipramina son útiles en el 75-90 % de los pacientes con trastorno de angustia. Inicialmente se administran en dosis bajas (10 a 25 mg/día) para evitar el incremento transitorio de la ansiedad asociado al aumento en los niveles de monoaminas. Los SSRI también son eficaces; se deben comenzar con una dosis que es la tercera parte o la mitad de la dosis antidepresiva habitual (5-10 mg de fluoxetina, 25-50 mg de sertralina, 10 mg de paroxetina). Las benzodiazepinas (alprazolam, 0,5-1 mg al día, o clonazepam, 1-2 mg dos veces al día) se pueden utilizar a corto plazo en espera de que los antidepresivos induzcan su efecto.

TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA Se caracteriza por una ansiedad crónica, persistente, sin los síntomas específicos de los trastornos fóbicos, de pánico u obsesivo-compulsivos; aparece en el 5-6% de la población.

Manifestaciones clínicas Los pacientes experimentan una preocupación persistente, excesiva o irreal asociada a tensión muscular, dificultades de concentración, excitación del sistema nervioso autónomo, sensación de «estar al límite» o de inquietud, e insomnio. Se preocupan excesivamente por cuestiones menores, con un efecto importante de desorganización de sus vidas; a diferencia

del trastorno de angustia, son relativamente infrecuentes los síntomas de disnea, palpitaciones y taquicardia. Es frecuente la depresión secundaria, así como la fobia social.

Rx TRATAMIENTO

Las benzodiacepinas son los agentes de elección cuando la ansiedad generalizada es de gravedad suficiente como para justificar un tratamiento farmacológico. Posteriormente se debe intentar un tratamiento con un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, pues muchos pacientes experimentan un gran alivio con este tipo de fármacos. Los médicos deben estar atentos a la posibilidad de una dependencia psicológica y física de las benzodiacepinas. Un subgrupo de pacientes responde a la buspirona, un ansiolítico no benzodiacepínico. Los antiepilepticos con propiedades GABA-érgicas (gabapentina, oxcarbazepina, tiagabina) también pueden ser eficaces. Pueden ser útiles la psicoterapia y las técnicas de relajación.

TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO Es un trastorno grave que se presenta en el 2-3 % de la población, y se caracteriza por obsesiones recurrentes (pensamientos intrusos persistentes) y por compulsiones (conductas repetitivas) que el paciente experimenta como involuntarias, sin sentido o repugnantes. Los pacientes a menudo se sienten avergonzados de sus síntomas y sólo buscan ayuda cuando se sienten muy debilitados.

Manifestaciones clínicas Las obsesiones más comunes son: pensamientos en relación con la violencia (como matar a un ser querido), lentitud obsesiva por temor a cometer un error, miedo a los gérmenes o a contaminarse, así como dudas excesivas o inseguridad. Ejemplos de compulsiones son las comprobaciones reiteradas para estar seguros de que algo se hizo correctamente, el lavado de manos, las conductas extremas de limpieza y de orden, y los rituales de contar, como numerar los pasos al caminar.

Comienza habitualmente en la adolescencia, con un 65 % de los casos que se manifiesta antes de los 25 años. Es más frecuente en los varones y en los primogénitos. En las familias de los pacientes hay una incidencia mayor tanto de trastorno obsesivo-compulsivo como de síndrome de Gilles de la Tourette. La evolución es generalmente episódica, con períodos de remisión incompleta. Los pacientes con enfermedad grave pueden permanecer completamente confinados en sus casas. Son frecuentes la depresión mayor, el consumo de sustancias tóxicas y las dificultades sociales.

Rx TRATAMIENTO

La clomipramina y los SSRI (fluoxetina, fluvoxamina) son muy eficaces. En la mayoría de los pacientes lo más eficaz es la combinación de tratamiento farmacológico y terapia cognitivo-conductual. También es útil la educación sobre la enfermedad, y remitir a los pacientes a una organización nacional de apoyo.

TRASTORNO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO Se produce en un subgrupo de personas que han estado expuestas a un trauma grave y con riesgo para su vida. Los factores predisponentes son: un antecedente de acontecimiento traumático y/o la tendencia a respuestas de ansiedad. La intervención psicológica precoz tras un acontecimiento traumático puede disminuir el riesgo de cronicidad del trastorno.

Manifestaciones clínicas Los síntomas centrales son: 1) el paciente involuntariamente revive la experiencia del trauma a través de recuerdos intrusos recurrentes, sueños recurrentes o sintiendo bruscamente que el suceso está ocu-

rriendo de nuevo; 2) *evitación y embotamiento*, experimentando el paciente una capacidad de respuesta disminuida al mundo exterior, y a implicarse en el mismo, un sentimiento de tener un futuro limitado, así como evitación de actividades que despierten el recuerdo del acontecimiento traumático; 3) *aumento de la activación*, caracterizado por hipervigilancia, estado de alerta, respuestas exageradas de sobresalto, alteraciones del sueño, sentimiento de culpa por haber sobrevivido a los otros, o culpa por las conductas necesarias para la supervivencia, déficit de memoria o dificultades para concentrarse, e intensificación de los síntomas mediante la exposición a los acontecimientos que simbolizan o se asemejan al acontecimiento traumático. Son comunes la comorbilidad por consumo de sustancias tóxicas, así como otros trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Este trastorno es extremadamente debilitante, en particular a medida que se hace crónico y afecta al funcionamiento psicosocial del paciente. La mayor parte de los pacientes necesitan ser remitidos a un psiquiatra para su cuidado posterior.



TRATAMIENTO

Los fármacos que se utilizan con eficacia diversa son: una combinación de un SSRI y trazodona, 50-200 mg al acostarse; los TCA también pueden ser eficaces. Es útil la psicoterapia de grupo (con otros supervivientes del trauma), sola o en combinación con psicoterapia individual.

TRASTORNOS FÓBICOS *Manifestaciones clínicas* Miedos recurrentes e irrationales a objetos, actividades o situaciones específicos, con conducta secundaria de evitación del estímulo fóbico. El diagnóstico se hace sólo cuando la conducta de evitación es una fuente de malestar significativo o bien interfiere con el funcionamiento social o laboral.

1. *Agorafobia*: miedo a encontrarse en lugares públicos. Puede suceder en ausencia de trastorno de angustia (de pánico), pero casi invariablemente está precedida por esta condición.

2. *Fobia social*: miedo irracional persistente de cualquier situación donde se corre el riesgo de estar bajo el escrutinio de los demás, con la posibilidad de ser humillado o de pasar vergüenza, y necesidad secundaria de evitación. Los ejemplos más frecuentes son el miedo excesivo a hablar en público y el temor excesivo a los compromisos sociales.

3. *Fobias simples*: miedos irracionales y persistentes con evitación de objetos específicos. Los casos más comunes son el miedo a las alturas (acrofobia), a los espacios cerrados (claustrofobia) y a los animales.



TRATAMIENTO

La agorafobia se trata de la misma manera que el trastorno de angustia. Los betabloqueantes (p. ej., propanolol, 20 a 40 mg por vía oral 2 horas antes del episodio) son especialmente eficaces en el tratamiento de la «ansiedad de afrontamiento». Los SSRI son muy útiles en el tratamiento de las fobias sociales. Las fobias sociales y simples responden bien a la terapia cognitivo-conductual y a las técnicas de relajación, así como al tratamiento sistemático de desensibilización y exposición.

TRASTORNOS SOMATOMORFOS *Manifestaciones clínicas* A menudo se atiende en consultas de atención primaria a pacientes con múltiples quejas somáticas que no pueden ser explicadas por un trastorno médico conocido o por los efectos de alguna sustancia (prevalencia del 5%). En el trastorno de somatización, el paciente presenta múltiples quejas somáticas que afectan a sistemas de órganos diferentes. El comienzo es antes de los 30 años, y el trastorno

es persistente; los pacientes con un trastorno de somatización pueden ser impulsivos y demandantes. En el *trastorno de conversión*, los síntomas afectan a la función motora o sensitiva voluntaria. En la *hipocondría*, el paciente cree que tiene una enfermedad médica grave, a pesar de que se le haya tranquilizado y se haya sometido a una evaluación médica correcta. Al igual que en el trastorno de somatización, estos pacientes presentan una historia de relación con los médicos deteriorada, dado que creen que no han recibido la atención debida. La hipocondría puede producir gran incapacidad, y presenta un curso fluctuante. En la *enfermedad facticia*, el paciente se produce voluntaria y conscientemente síntomas físicos; el rol de enfermo le resulta gratificante. El *síndrome de Munchausen* designa a individuos con una enfermedad facticia grave, crónica o espectacular. En las enfermedades facticias se reproducen diversos síntomas, síntomas y enfermedades; los más frecuentes son la diarrea crónica, la fiebre de origen desconocido, la hemorragia intestinal, la hematuria, las crisis convulsivas y la hipoglucemia. En la *simulación*, lo que se busca con la enfermedad es una ganancia externa (narcóticos, una incapacidad).



TRATAMIENTO

Los pacientes con trastorno de somatización están generalmente sujetos a múltiples pruebas diagnósticas y a exploraciones quirúrgicas en un intento de encontrar una enfermedad «real». Este enfoque está condenado al fracaso. El éxito del tratamiento se logra a través de la modificación de la conducta, en la que el acceso al médico se adapta para proporcionar un nivel de apoyo consistente, mantenido y predecible que no sea contingente con los síntomas o el malestar que presente el paciente. Las consultas son breves, de apoyo y estructuradas, sin que se asocien a una necesidad diagnóstica o a una acción terapéutica. A menudo los pacientes se benefician de un tratamiento con antidepresivos. Es esencial la consulta con un psiquiatra.

TRASTORNOS DE PERSONALIDAD (DIAGNÓSTICOS DEL EJE II)

Se definen como un uso inapropiado, estereotipado e inadaptado de un conjunto de características psicológicas; afecta al 5-15% de la población general. Es un patrón de conducta crónico que afecta a las relaciones interpersonales y a la capacidad para funcionar satisfactoriamente en la vida.

Es frecuente que haya comorbilidad con los diagnósticos del Eje I, como el trastorno por consumo de sustancias psicoactivas. En los ambientes médicos y quirúrgicos, los pacientes con trastorno de la personalidad a menudo se implican en conductas hostiles, manipuladoras, o en relaciones no productivas con sus médicos. La psicoterapia a largo plazo es beneficiosa para los pacientes motivados para el cambio. Los antidepresivos y los fármacos antipsicóticos a dosis bajas pueden ser de utilidad, en particular en los episodios de descompensación, pero deben prescribirse después de la consulta con un psiquiatra, pues es frecuente errar en el diagnóstico.

El DSM-IV describe tres categorías principales de trastornos de la personalidad; los pacientes generalmente acuden con una combinación de manifestaciones.

Trastornos de personalidad del grupo A

Estos pacientes son a menudo calificados de «salvajes» o «locos». La personalidad *paranoide* es suspicaz, hipersensible, recelosa, hostil, y a veces pueden mostrarse amenazadores o peligrosos. La personalidad *esquizoide* se caracteriza por el aislamiento social, son fríos e indiferentes, mientras que la personalidad *esquizotípica* se muestra excéntrica, supersticiosa, con pensamiento mágico y creencias inusuales semejantes a la esquizofrenia.

Trastornos de personalidad del grupo B

Los pacientes con estos trastornos son a menudo «salvajes» o «malos». La personalidad *límite* es impulsiva y manipuladora, con estados de ánimo intensos, impredecibles y fluctuantes, y relaciones interpersonales inestables, con miedo al abandono y con breves episodios de furia. El paciente *histriónico* es dramatizador, comprometedor, seductor y demanda atención. El paciente *narcisista* está centrado en sí mismo, tiene un sentimiento exagerado de la propia importancia, junto a una tendencia a devaluar o despreciar a los otros, mientras que los pacientes con una personalidad *antisocial* utilizan a las personas para alcanzar sus propios fines, y explotan y manipulan a los otros sin sentimiento de remordimiento. Algunos aspectos de los trastornos de la personalidad del grupo B parecen estar relacionados con los trastornos del estado de ánimo.

Trastornos de personalidad del grupo C

Los pacientes con estos trastornos son a menudo «plañideros» o «tristes». El paciente *dependiente* teme la separación, intenta comprometer a los otros para que asuman la responsabilidad, y a menudo tiene un estilo de rechazo de la ayuda. Los pacientes con trastorno *compulsivo* de la personalidad son meticulosos y perfeccionistas, pero también inflexibles e indecisos, mientras que aquellos que son *pasivo-agresivos* piden ayuda, parecen cumplidores superficialmente, pero invalidan o se resisten a todos los esfuerzos que pretendan un cambio. Los trastornos de personalidad por *evitación* presentan ansiedad en relación con el contacto social y tienen dificultades para asumir la responsabilidad de su aislamiento social. Los trastornos de la personalidad comparten algunas manifestaciones con los trastornos de ansiedad.

Para más detalles, véase Reus VI: Trastornos mentales, cap. 371, en Harrison PMI 16.^a.

202

PSICOFÁRMACOS

En los adultos se utilizan cuatro clases principales de psicofármacos: 1) antidepresivos, 2) ansiolíticos, 3) antipsicóticos, y 4) estabilizadores del estado de ánimo. Los médicos no psiquiatras deben familiarizarse con uno o dos fármacos de cada grupo para que le resulten bien conocidos las indicaciones, la dosis, la eficacia, los posibles efectos secundarios y las interacciones con otros fármacos.

PRINCIPIOS GENERALES DE UTILIZACIÓN

1. La mayor parte de los errores se deben a medicación dada en dosis insuficientes y a la impaciencia. Para que tenga lugar un ensayo de mediación adecuado, se debe tomar una dosis eficaz durante un tiempo suficiente. Para los antidepresivos, los antipsicóticos y los estabilizadores del estado de ánimo, el efecto completo puede tardar semanas o meses en producirse.
2. El antecedente de una respuesta positiva a un fármaco generalmente indica que habrá de nuevo una respuesta positiva al mismo. Los antecedentes familiares de respuesta positiva a una medicación específica son asimismo de utilidad.

3. Los pacientes que no responden a un fármaco pueden responder a otro de la misma clase; se debe realizar otro intento con un fármaco de mecanismo de acción diferente o con una estructura química diferente. Los pacientes con un tratamiento fallido deben ser derivados a un psiquiatra, al igual que todos los pacientes con síntomas psicóticos o que requieren estabilizadores del estado de ánimo.
4. Evite la polifarmacia; un paciente que no responde a una monoterapia estándar necesita ser derivado a un psiquiatra.
5. En los ancianos puede estar alterada la farmacocinética, menores volúmenes de distribución, disminución del aclaramiento renal y hepático, semividas prolongadas y mayor potencial de toxicidad sobre el SNC. La norma con los pacientes ancianos es «comenzar con dosis bajas y aumentar lentamente».
6. Nunca se debe interrumpir un tratamiento bruscamente; ello es especialmente cierto en el caso de los antidepresivos y los ansiolíticos. En general, las dosis de los fármacos deben disminuirse lentamente y suspenderse a lo largo de 2-4 semanas.
7. Revise los posibles efectos secundarios cada vez que prescriba un fármaco; instruya a los pacientes y a los familiares sobre los posibles efectos secundarios y la necesidad de ser pacientes a la hora de esperar una respuesta.

ANTIDEPRESIVOS

Es útil agruparlos según su acción conocida sobre los sistemas monoaminérgicos del SNC (cuadro 202-1). Los SSRI, o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tienen un efecto predominante sobre la neurotransmisión serotoninérgica, también reflejado en el perfil de efectos secundarios. Los TCA, o antidepresivos tricíclicos, actúan sobre la neurotransmisión nora drenérgica y, en menor medida, sobre la serotoninérgica, presentando también efectos anticolinérgicos y antihistamínicos. La venlafaxina y la mirtazapina tienen efectos noradrenérgicos y serotoninérgicos relativamente «puros». La anfebutamona es un nuevo antidepresivo que potencia la función noradrenérgica. La trazodona y la nefazodona tienen efectos mixtos sobre los receptores serotoninérgicos y sobre otros sistemas de neurotransmisores. Los MAOI inhiben la monoamina oxidasa, la principal enzima responsable de la degradación de monoaminas en la hendidura sináptica.

Los antidepresivos son eficaces contra la depresión mayor, en particular cuando hay síntomas y signos neurovegetativos. En las depresiones muy graves, con muchas manifestaciones endógenas, los TCA y los MAOI son más eficaces que los SSRI. Los antidepresivos también son útiles en el tratamiento del trastorno de angustia (de pánico), en el trastorno por estrés postraumático, en los síndromes de dolor crónico y en el trastorno de ansiedad generalizada. Los SSRI y el TCA clomipramina son eficaces en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo.

Todos los antidepresivos requieren al menos dos semanas de tratamiento en dosis terapéuticas antes de que se observe una mejoría clínica. Todos los antidepresivos tienen el potencial de desencadenar un episodio maníaco o ciclos rápidos cuando se pautan a pacientes con trastorno bipolar. Los MAOI no deben ser prescritos junto con otros antidepresivos o con narcóticos, ya que se pueden producir reacciones potencialmente letales. Cuando se retira bruscamente un antidepresivo, se producen «síndromes de abstinencia», que en general consisten en malestar.

ANSIOLÍTICOS

Las benzodiazepinas se unen a lugares estereoespecíficos en el receptor del ácido gamma-aminobutyrico y presentan tolerancia cruzada con el alcohol y con los

Cuadro 202-1

Antidepresivos

Nombre	Dosis habitual diaria, mg	Efectos secundarios	Comentarios
SSRI			
Fluoxetina (Prozac)	10-80	Cefalea; náuseas y otros efectos GI;	
Sertralina (Zoloft)	50-200	nerviosismo; insomnio; disfunción	
Paroxetina (Paxil)	20-60	sexual; pueden afectar a las	
Fluvoxamina (Luvox)	100-300	concentraciones plasmáticas de otros	
Citalopram (Celexa)	20-60	fármacos (excepto la sertralina);	
Escitalopram (Lexapro)	10-30	acatisia (rara)	
TCA			
Amitriptilina (Elavil)	150-300	Anticolinérgicos (sequedad bucal,	
Nortriptilina (Pamelor)	50-200	taquicardia, estreñimiento, retención	
Imipramina (Tofranil)	150-300	urinaria, visión borrosa; diaforesis;	
Desipramina (Norpramin)	150-300	temblor; hipotensión postural; retraso	
Doxepina (Sinequan)	150-300	en la conducción cardíaca; sedación;	
Clomipramina (Anafranil)	150-300	aumento de peso	

(continúa)

Cuadro 202-1 (Continuación)

Antidepresivos			
Nombre	Dosis habitual diaria, mg	Efectos secundarios	Comentarios
Inhibidores mixtos de la recaptación de noradrenalina/serotonina Venlafaxina (Effexor)	75-375	Náuseas; mareos; boca seca; cefaleas; aumento de la presión arterial; ansiedad e insomnio	Dos o tres veces al día (disponible en comprimidos de liberación sostenida); menor potencial de interacciones con otros fármacos que los SSRI; contraindicados con los MAOI
Mirtazapina (Remeron)	15-45	Somnolencia; aumento de peso; neutropenia (raro)	Una dosis diaria
Fármacos de acción mixta Bupropión (Wellbutrin)	250-450	Nerviosismo; sofocos; convulsiones en los pacientes en riesgo; anorexia; taquicardia, psicosis	Tres veces al día; también comprimidos de liberación sostenida; menos efectos sexuales que los SSRI o los TCA; puede ser útil en el trastorno por déficit de atención del adulto

Trazodona (Desyrel)	200-600	Sedación; sequedad bucal; irritabilidad ventricular; hipotensión postural; rara vez priapismo	De utilidad en bajas dosis para dormir debido a sus efectos sedantes sin efectos anticolinérgicos secundarios Una dosis diaria, al contrario que otros antidepressivos, carece de efectos sobre el sueño REM Sobreddosis mortal; posibles efectos extrapiramidales
Nefazodona (Serzone)	300-600	Sedación; cefalea; boca seca; náuseas; estreñimiento	Pueden ser más eficaces en pacientes con manifestaciones atípicas o en depresiones resistentes al tratamiento
Amoxapina (Asendin)	200-600	Disfunción sexual	
MAOI			
Fenelzina (Nardil)	45-90	Insomnio; hipotensión; anorgasmia; aumento de peso; crisis hipertensivas;	
Tranilcipromina (Parnate)	20-50	reacción tiramínica al queso; reacciones letales con SSRI y narcóticos	
Isocarboxazida (Marpelan)	20-60		

Notas: MAOI: inhibidores de la monoamina oxidasa; REM: movimientos oculares rápidos; SSRI: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; TCA: antidepresivos tricíclicos.

Cuadro 202-2**Ansiolíticos**

Nombre	Dosis oral equivalente, mg	Comienzo de la acción	Semivida, h	Comentarios
Benzodiazepinas				
Diazepam (Valium)	5	Rápido	20-70	Metabolitos activos; bastante sedante
Flurazepam (Dalmane)	15	Rápido	30-100	El flurazepam es un profármaco; los metabolitos son activos; bastante sedante
Triazolam (Halcion)	0.25	Intermedio	1.5-5	Ausencia de metabolitos activos; puede inducir confusión y delirio, especialmente en ancianos
Lorazepam (Activan)	1	Intermedio	10-20	Ausencia de metabolitos activos; conjugación hepática directa a glucuronido; bastante sedante
Alprazolam (Xanax)	0.5	Intermedio	12-15	Metabolitos activos; no de manejado sedante; puede tener efectos antidepresivos y antipánico específicos; se desarrollan con facilidad tolerancia y dependencia
Clordiazepóxido (Librium)	10	Intermedio	5-30	Metabolitos activos; moderadamente sedante
Oxacepam (Serax)	15	Lento	5-15	Ausencia de metabolitos activos; conjugación directa a glucuronido; no excesivamente sedante
Tenazepam (Restoril)	15	Lento	9-12	Ausencia de metabolitos activos; moderadamente sedante
Clonazepam (Klonopin)	0.5	Lento	18-50	Ausencia de metabolitos activos, moderadamente sedante
No benzodiazepínicos				
Buspirona (BuSpar)	7.5	2 semanas	2-3	Metabolitos activos; dosis 3 veces al día (dosis habitual 10-20 mg tres veces al día); no sedante; ausencia de efectos adictivos con el alcohol; útil para la agitación en pacientes con demencia o lesión cerebral

Cuadro 202-3

Antipsicóticos

Nombre	Dosis diaria PO habitual, mg	Efectos secundarios	Sedación	Comentarios
ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS				
De baja potencia				
Clorpromazina (Thorazine) Tirodizina (Mellaril)	100-600 100-600	Efectos anticolinérgicos; ortostatismo, fotosensibilidad, colestasis	+++	EPSE habitualmente no llamativos; pueden provocar delirio anticolinérgico en ancianos
De media potencia				
Trifluoperazina (Stelazine) Perfenazina (Trilafon)	2-15 4-32	Menos efectos secundarios anticolinérgicos; menos EPSE que los agentes de mayor potencia EPSE frecuentes	++ ++	Bien tolerados por la mayoría de los pacientes
Loxapina (Loxitane) Molindona (Moban)	20-250 50-225	EPSE frecuentes	++	Aumento del peso corporal escaso
De alta potencia				
Haloperidol (Haldol) Flufenazina (Prolixin) Tiotixeno (Navane)	0.5-10 1-10 2-20	Ausencia de efectos anticolinérgicos; los EPSE son a menudo llamativos EPSE frecuentes	0 0/+ 0/+	A menudo se prescriben en dosis excesivas; se dispone de preparados de haloperidol y flufenazina inyectables de acción prolongada
NUEVOS ANTIPSICÓTICOS				
Clozapina (Clozari)	200-600	Agranulocitosis (1%); aumento de peso; convulsiones; baba; hipertermia Ortostatismo	++	Requiere inicialmente recuento leucocitario semanal; después, cada 2 semanas
Risperidona (Risperdal)	2-6		+	Requiere ajustar lentamente la dosis; se observan EPSE con dosis >6 mg/día
Olanzapina (Zyprexa)	10-20	Aumento de peso	++	Rápida ganancia de peso; hiperglucemia/resistencia a la insulina; puede causar confusión
Quetiapina (Seroquel) Ziprasidona (Geodon)	350-700 40-60	Sedación; aumento de peso; ansiedad Hipotensión ortostática	+++ +/-	Dosificación dos veces al día Aumento del peso corporal mínimo; incremento del intervalo QT
Aripiprazol (Abilify)	10-30	Náuseas, ansiedad, insomnio	0/+	Agonista/antagonista mixo

Nota: EPSE, efectos secundarios extrapiramidales.

barbitúricos. Tienen cuatro propiedades clínicas: 1) sedantes, 2) ansiolíticas, 3) relajantes del músculo esquelético, 4) anticomiciales. Los fármacos específicos difieren en cuanto a potencia, comienzo de la acción, duración de la acción (relacionada con la semivida y con la presencia de metabolitos activos), y en su metabolismo (cuadro 202-2). Las benzodiazepinas tienen efectos aditivos con el alcohol; como éste, pueden producir tolerancia y dependencia fisiológica, con síndromes de abstinencia graves (temblores, convulsiones, delirio e hiperactividad vegetativa) si se suspenden rápidamente, especialmente en aquellos fármacos con una semivida corta.

La buspirona es un ansiolítico no sedante, sin tolerancia cruzada con el alcohol, que no induce tolerancia ni dependencia. Actúa a través de la vía serotonérígica y requiere al menos 2 semanas en dosis terapéuticas para que tengan lugar sus efectos completos.

Cuadro 202-4

Farmacología clínica de los estabilizadores del estado de ánimo

Agente y dosis	Efectos adversos y otros
Litio Dosis de inicio: 300 mg dos o tres veces al día	<i>Efectos adversos frecuentes:</i> náuseas/anorexia/diarrea, temblor fino, sed, poliuria, fatiga, aumento del peso corporal, acné, folliculitis, neutrofilia, hipotiroidismo <i>Efectos adversos infrecuentes:</i> El nivel sanguíneo se incrementa por efecto de tiazidas, tetraciclinas y antiinflamatorios no esteroideos
Nivel sanguíneo terapéutico: 0.8-1.2 mEq/L	El nivel sanguíneo disminuye por efecto de los broncodilatadores, el verapamilo y los inhibidores de la anhidrasa carbónica <i>Efectos adversos infrecuentes:</i> neurotoxicidad, toxicidad renal, hipercalemia, alteraciones en el ECG
Ácido valproico Dosis de inicio: 250 mg tres veces al día Nivel sanguíneo terapéutico: 50-125 µg/mL	<i>Efectos adversos frecuentes:</i> náuseas/anorexia, aumento del peso corporal, sedación, temblor, erupción cutánea, alopecia Inhibe el metabolismo hepático de otros medicamentos <i>Efectos adversos infrecuentes:</i> pancreatitis, hepatotoxicidad, síndrome de Stevens-Johnson
Carbamazepina/oxcarbazepina Dosis de inicio: 200 mg dos veces al día para la carbamazepina, y 150 mg dos veces al día para la oxcarbazepina Nivel sanguíneo terapéutico: 4-12 µg/mL para la carbamazepina	<i>Efectos adversos frecuentes:</i> náuseas/anorexia, sedación, erupción cutánea, mareo/ataxia La carbamazepina, pero no la oxacarbazepina, induce el metabolismo hepático de otros medicamentos <i>Efectos adversos infrecuentes:</i> hiponatremia, agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson
Lamotrigina Dosis de inicio: 25 mg/día	<i>Efectos adversos frecuentes:</i> erupción cutánea, mareo, dolor de cabeza, temblor, sedación, náusea <i>Efectos adversos infrecuentes:</i> Síndrome de Stevens-Johnson

FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

Comprenden los neurolépticos típicos (o tradicionales), que actúan bloqueando los receptores dopaminérgicos D₂, y los neurolépticos atípicos (nuevos), que actúan sobre la dopamina, la serotonina y sobre otros sistemas de neuorreceptores. En horas o días después de iniciar el tratamiento se produce algún efecto antipsicótico, pero la producción de los efectos completos requiere 6 semanas a varios meses de tratamiento diario en dosis terapéuticas.

ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS Es útil agruparlos en neurolépticos de alta, media y baja potencia (cuadro 202-3): los neurolépticos de alta potencia son menos sedantes, casi no tienen efectos secundarios anticolinérgicos y tienen una fuerte tendencia a inducir efectos secundarios extrapiramidales. Los efectos extrapiramidales se producen horas a semanas después de iniciar el tratamiento, y comprenden distonías agudas, acatisia y pseudoparkinsonismo. Los síntomas extrapiramidales responden bien al trihexifenidil, 2 mg dos veces al día, o al mesilato de benzotropina, 1 a 2 mg dos veces al día. Los neurolépticos de baja potencia son muy sedantes, pueden causar hipotensión ortostática, y son anticolinérgicos y por tanto no tienden a inducir efectos extrapiramidales.

Hasta el 20 % de los pacientes tratados con antipsicóticos típicos durante más de un año desarrollan discinesia tardía (probablemente debida a hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos), un trastorno en el que se producen movimientos anormales involuntarios observables con mayor frecuencia en la cara y en la parte distal de las extremidades. El tratamiento comprende la retirada gradual del neuroléptico, posiblemente pasando a uno de los nuevos neurolépticos; los agentes anticolinérgicos pueden empeorar el trastorno.

El 1-2 % de los pacientes expuestos a neurolépticos desarrolla el síndrome maligno por neurolépticos, una complicación que amenaza la vida y cuya tasa de mortalidad asciende hasta el 25 %. Son síntomas característicos: fiebre alta, hiperractividad neurovegetativa, rigidez muscular, obnubilación y agitación, asociadas a leucocitosis, elevación de la CPK y mioglobinuria. El tratamiento consiste en la suspensión inmediata del neuroléptico, el tratamiento de soporte, y el uso de dantroleno y bromocriptina.

NUEVOS ANTIPSICÓTICOS Son una nueva clase de fármacos que se han convertido en el tratamiento de primera línea (cuadro 202-3); son eficaces en los pacientes resistentes al tratamiento, no tienden a inducir efectos extrapiramidales ni discinesia tardía, y parecen tener propiedades únicas sobre los síntomas negativos y la disfunción cognitiva. El principal problema es la ganancia de peso secundaria (sobre todo con la clozapina y la olanzapina) pueden inducir el inicio de una diabetes mellitus).

ESTABILIZADORES DEL ESTADO DE ÁNIMO

De uso común hay cuatro: litio, carbamazepina, ácido valproico y lamotrigina (cuadro 202-4). El litio es el «patrón de referencia» y el mejor estudiado, y junto con la carbamazepina y el ácido valproico, se utiliza para el tratamiento del episodio maníaco agudo; requieren 1-2 semanas para alcanzar los efectos completos. En la prevención, reducen la frecuencia y la gravedad tanto de los episodios maníacos como de los depresivos en los pacientes con trastornos cílicos del estado de ánimo. En los pacientes bipolares refractarios, pueden ser beneficiosas las combinaciones de este tipo de fármacos.

Para más detalles, véase Reus VI: Trastornos mentales, cap. 371, en Harrison PMI 16.^a

TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

Definiciones

La *anorexia nerviosa* se caracteriza por la negativa a mantener un peso corporal normal, lo que tiene como consecuencia un peso corporal <85 % del peso esperado para la edad y la talla. La *bulimia nerviosa* se caracteriza por episodios repetidos de atracones seguidos de conductas compensadoras anormales, como los vómitos autoprovocados, el abuso de laxantes o el ejercicio excesivo. El peso se mantiene en límites normales o por encima.

Tanto la anorexia nerviosa como la bulimia nerviosa se dan fundamentalmente en mujeres jóvenes previamente sanas que empiezan a preocuparse en exceso con la imagen y el peso corporal. Los atracones y las conductas de purgación pueden darse en ambos procesos, y la diferenciación crucial entre los dos se basa en el peso. Los criterios diagnósticos de ambos trastornos se muestran en los cuadros 203-1 y 203-2.

Manifestaciones clínicas

ANOREXIA NERVIOSA

- General: hipotermia.
- Piel, pelo, uñas: alopecia, lanugo, acrocanosis, edema.
- Cardiovasculares: bradicardia, hipotensión.
- Gastrointestinales: aumento de tamaño de glándulas salivales, vaciamiento gástrico lento, estreñimiento, elevación de enzimas hepáticas.
- Hematopoyéticas: anemia normocrómica, normocítica; leucopenia.
- Líquidos/electrólitos: aumento del BUN, aumento de la creatinina, hiponatremia, hipopotasemia.
- Endocrinas: niveles bajos de hormona luteinizante y hormona foliculostimulante con amenorrea secundaria, hipoglucemia, tirotropina normal con tiroxina en el límite inferior de lo normal, aumento del cortisol plasmático, osteopenia.

BULIMIA NERVIOSA

- Gastrointestinales: aumento de tamaño de glándulas salivales, erosión dental.
- Líquidos/electrólitos: hipopotasemia, hipocloremia, alcalosis (por los vómitos) o acidosis (por abuso de laxantes).
- Otras: pérdida del esmalte dental, callo en el dorso de las manos.



TRATAMIENTO

Anorexia nerviosa El objetivo fundamental del tratamiento de la anorexia nerviosa es el restablecimiento del peso al 90 % del peso previsto. La intensidad del tratamiento inicial, incluida la necesidad de hospitalización, está determinada por el peso actual del paciente, la rapidez de la pérdida de peso reciente, y la gravedad de las complicaciones médicas y psicológicas (fig. 203-1). Es necesario identificar y corregir los desequilibrios electrolíticos graves. Casi siempre es posible realizar la reposición nutricional mediante alimentación oral. En pacientes con pérdida de peso grave, se debe planificar aportar suficientes calorías, inicialmente en comidas fraccionadas en forma de alimentos o suplementos líquidos para mantener el peso y permitir la estabilización del equilibrio hidroelectrolítico (aporte de 1500-1800 kcal/día). Se pueden aumentar gradualmente las calorías para lograr una ganancia de peso de 1 a 2

Cuadro 203-1**Criterios diagnósticos de anorexia nerviosa**

1. Rechazo a mantener el peso corporal igual o por encima del valor mínimo normal considerando la edad y la talla (p. ej., pérdida de peso que da lugar a un peso <85 % del esperable, o fracaso en conseguir el aumento de peso normal durante el período de crecimiento, dando como resultado un peso corporal <85 % del peso esperable).
2. Miedo intenso a ganar peso o a convertirse en obeso, incluso estando por debajo del peso normal.
3. Alteración de la percepción del peso o la silueta corporales, exageración de su importancia en la autoevaluación o negación del peligro que com porta el bajo peso corporal.
4. En las mujeres pospúberes, presencia de amenorrea, es decir, ausencia de al menos tres ciclos menstruales consecutivos. (Se considera que una mujer presenta amenorrea cuando sus menstruaciones aparecen únicamente con tránsitos hormonales, p. ej., con la administración de estrógenos.)

Especificar tipo:

Tipo restrictivo: Durante el episodio de anorexia nerviosa, la persona no ha experimentado de forma regular atracones o conductas de purgación (p. ej., vómitos autoprovocados o empleo inadecuado de laxantes, diuréticos o enemas).

Tipo de atracones/purgativo: Durante el episodio de anorexia nerviosa la persona ha experimentado de forma regular atracones o conductas de purgación (p. ej., vómitos autoprovocados o empleo inadecuado de laxantes, diuréticos o enemas).

Fuente: American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4.^a ed., Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.

Cuadro 203-2**Criterios diagnósticos de bulimia nerviosa**

1. Presencia de atracones recurrentes. Un atracón se caracteriza por:
 - a. Ingestión de alimento en un corto espacio de tiempo (p. ej., en un período de 2 horas) en cantidad superior a la que la mayoría de las personas ingerirían en un período de tiempo similar y en las mismas circunstancias
 - b. Sensación de pérdida de control sobre la ingestión del alimento (p. ej., sensación de no poder parar de comer o no poder controlar el tipo o la cantidad de comida que se está ingiriendo).
2. Conductas compensadoras inapropiadas, de manera repetida, con el fin de no ganar peso, como son: provocación del vómito, uso excesivo de laxantes, diuréticos, enemas u otros fármacos, ayuno, y ejercicio excesivo.
3. Los atracones y las conductas compensadoras inapropiadas tienen lugar, como promedio, al menos dos veces a la semana durante un período de 3 meses.
4. La autoevaluación está exageradamente influida por el peso y la silueta corporales.
5. La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de la anorexia nerviosa.

Especificar tipo:

Tipo purgativo: Durante el episodio actual de bulimia nerviosa la persona ha practicado de forma regular conductas de purgación (p. ej., vómitos autoprovocados o empleo excesivo de laxantes, diuréticos o enemas).

Tipo no purgativo: Durante el episodio actual de bulimia nerviosa, la persona ha empleado otros mecanismos de compensación inapropiados como el ayuno o el ejercicio excesivo, pero no ha practicado de forma regular conductas como vómitos autoprovocados o empleo excesivo de laxantes, diuréticos o enemas).

Fuente: American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4.^a ed., Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.

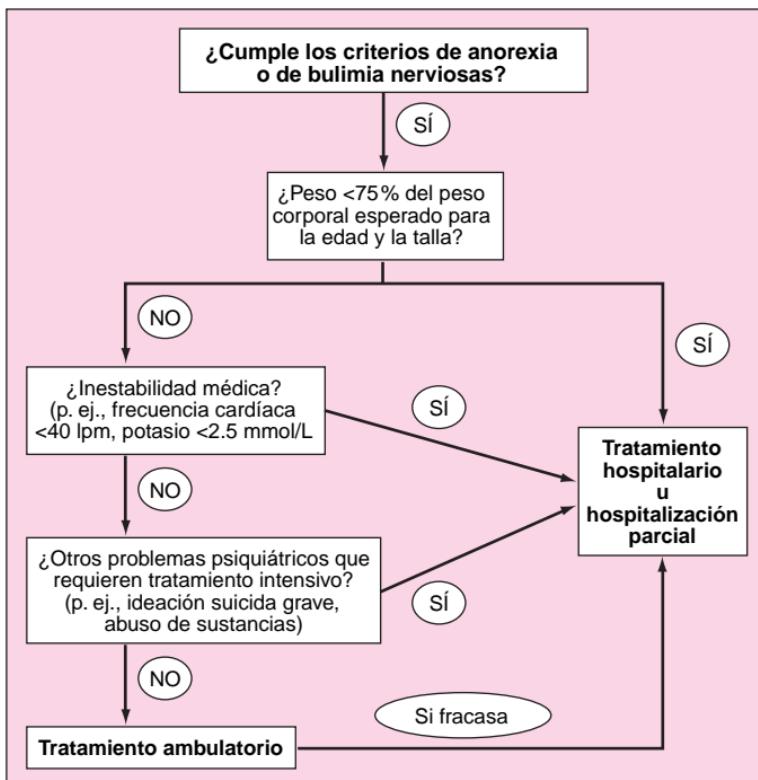


FIGURA 203-1

kilogramos por semana (aporte de 3000-4000 kcal/día). Es necesario supervisar las tomas de alimentos. El aporte de vitamina D (400 UI/diarias) y de calcio (1500 mg/día) debería ser suficiente para minimizar la pérdida ósea. Suele ser necesaria la ayuda de psiquiatras o psicólogos expertos en el tratamiento de la anorexia nerviosa. En el tratamiento de la anorexia nerviosa no se ha establecido el valor de ningún medicamento psicotrópico. En ocasiones se producen complicaciones médicas durante la realimentación; la mayoría de los pacientes retienen excesivos líquidos de forma transitoria, y en ocasiones aparece edema periférico. Se han descrito casos de insuficiencia cardíaca congestiva y dilatación gástrica aguda cuando la realimentación es rápida. A veces aparecen elevaciones discretas transitorias de los niveles séricos de enzimas hepáticas. Es necesario reponer los niveles bajos de magnesio y fósforo. La mortalidad es del 5 % por decenio, bien por hambre crónica o por suicidio.

Bulimia nerviosa La bulimia nerviosa se suele poder tratar de forma ambulatoria (fig. 203-1). Las terapias de primera línea son la terapia cognitivo-conductual y la fluoxetina (Prozac). La dosis recomendada de tratamiento con fluoxetina (60 mg/día) es más alta de la dosis típica de tratamiento de la depresión.

204**ALCOHOLISMO**

El alcoholismo y el abuso de alcohol se definen por el consumo regular y excesivo de alcohol junto a problemas concomitantes de tipo social, laboral y físico; el alcohol está relacionado con la mitad de los fallecimientos por accidentes de tráfico y la mitad de los homicidios. En la *dependencia de alcohol*, el consumo regular de alcohol produce un estado de tolerancia y dependencia fisiológicas. Un paciente puede no haber presentado nunca síntomas de abstinencia alcohólica y a pesar de ello reunir criterios de *abuso de alcohol*.

El alcoholismo es un trastorno multifactorial en el que interactúan factores de tipo genético, biológico y sociocultural. Típicamente, el primer problema significativo por consumo excesivo de alcohol aparece al principio de la edad adulta, seguido de períodos de exacerbación y remisión; la esperanza de vida del alcohólico está acortada una media de 15 años debido al aumento de riesgo de muerte por enfermedad cardíaca, cáncer, accidentes o suicidio.

Manifestaciones clínicas

Uno de cada cinco pacientes de un médico promedio va a padecer alcoholismo. La atención médica sistemática debe prestar atención a las posibles enfermedades relacionadas con el alcohol así como al alcoholismo:

1. Neurológicas: desvanecimientos, convulsiones, delirium tremens, degeneración cerebelosa, neuropatía, miopatía.
2. Gastrointestinales: esofagitis, gastritis, pancreatitis, hepatitis, cirrosis, hemorragia digestiva.
3. Cardiovasculares: hipertensión, miocardiopatía.
4. Hematológicas: macrócitosis, déficit de ácido fólico, trombopenia, leucopenia.
5. Endocrinas: ginecomastia, atrofia testicular, amenorrea, infertilidad.
6. Esqueléticas: fracturas, osteonecrosis.
7. Cáncer: de mama, bucal, esofágico, rectal.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes alcohólicos no van a presentar síntomas físicos espectaculares pero sí dificultades psicosociales. Son frecuentes los problemas conyugales, laborales (retrasos, absentismo), y los problemas legales resultado de conducir en estado de embriaguez. Una respuesta positiva a cualquiera de las preguntas del cuestionario CAGE indica una alta probabilidad de alcoholismo: ¿Está usted... reduciendo el consumo, o siente la necesidad de hacerlo? ¿Se enfada cuando la gente critica lo que usted bebe? ¿Se siente culpable acerca de lo que bebe? ¿Se despierta con una bebida por las mañanas? Típicamente, los pacientes van a referir una serie de dificultades, pero negarán que tengan un problema de abuso de alcohol. La negación es una característica, si no el síntoma central, de alcoholismo.

El alcohol es un depresor del SNC que actúa sobre los receptores del ácido gammaaminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso. Con niveles de alcoholemia tan bajos como 4-7 mmol/L (20-30 mg/dL), lo que se alcanza tras la ingestión de tan sólo una o dos copas, se pueden producir cambios conductuales, cognitivos y psicomotores. Una intoxicación leve a moderada ocurre con niveles de 17-43 mmol/L (80-200 mg/dL). Con dosis progresivamente superiores de alcohol en sangre se produce falta de coordinación, temblor, ataxia, confusión, estupor, coma e incluso la muerte.

El consumo crónico de alcohol produce dependencia del SNC. En estos individuos, el signo más precoz de abstinencia de alcohol es el temblor («sacudidas»), que generalmente aparece en las primeras 5-10 horas después de la última bebida. Esto se puede seguir de convulsiones generalizadas en las prime-

ras 24-48 h, que no requieren iniciar una terapia con fármacos anticomiales. Con la abstinencia grave, se produce una hiperactividad vegetativa (sudor, hipertensión, taquicardia, taquipnea, fiebre), acompañada de insomnio, pesadillas, ansiedad y síntomas digestivos.

El *delirium tremens*, que puede empezar de 3 a 5 días después de la última bebida, es un síndrome de abstinencia muy grave caracterizado por intensa hiperactividad del sistema nervioso autónomo, confusión extrema, agitación, delirios vívidos y alucinaciones (a menudo visuales y táctiles); la mortalidad es de un 5-15 %. La encefalopatía de Wernicke es un síndrome relacionado con el alcohol caracterizado por ataxia, oftalmoplejía y confusión, a menudo asociadas a nistagmo, neuropatía periférica, signos cerebelosos e hipotensión; hay un déficit en la memoria a corto plazo, falta de atención y labilidad emocional. El síndrome de Korsakoff se instaura a medida que la encefalopatía y los hallazgos oculares se resuelven; se caracteriza por amnesia anterógrada y retrógrada, y confabulación. El síndrome de Wernicke-Korsakoff está causado por un déficit crónico de tiamina, que daña los núcleos del tálamo, los cuerpos mamilares, y las estructuras del tronco del encéfalo y cerebelosas.

Datos de laboratorio

Los datos indicativos de alcoholismo son anemia leve con macrocitosis, deficiencia de folato, trombocitopenia, granulocitopenia, alteración en las pruebas de función hepática, hiperuricemia y elevación de los triglicéridos. Dos pruebas sanguíneas que muestran una sensibilidad y una especificidad de 170-80 % son la γ -glutamilo transferasa (>30 U) y la transferrina con déficit de carbohidratos (>20 U/L); la combinación de ambas pruebas posiblemente tiene una precisión mayor que la correspondiente a cada una de las mismas por separado en la detección de los pacientes con consumos de alcohol elevados. Es frecuente la disminución en los niveles séricos de K, Mg, Zn y PO₄. Hay varias pruebas diagnósticas que pueden indicar una disfunción de los órganos secundaria al alcohol.



TRATAMIENTO

Abstinencia aguda La abstinencia aguda de alcohol se trata con múltiples vitaminas B incluyendo tiamina (50-100 mg IV o 100 mg IV o PO diariamente, durante 1 semana o más) para llenar los depósitos vacíos; si se sospecha un síndrome de Wernicke-Korsakoff, debe utilizarse la vía IV, puesto que la absorción intestinal es poco fiable en los alcohólicos. Cuando hay convulsiones o hiperactividad del sistema nervioso autónomo se utilizan fármacos depresores del SNC. Estos fármacos detienen el estado de abstinencia del SNC y permiten una reducción más lenta y controlada de la sustancia. Los fármacos de elección son las benzodiazepinas de baja potencia con semivida larga (p. ej., diazepam, clordiazepóxido), porque producen niveles plasmáticos de fármaco estables y tienen un amplio margen de dosis con la que trabajar. Estos beneficios se deben valorar en relación con el riesgo de sobremedicación y sedación excesiva, que se producen con menos frecuencia con agentes de semivida corta (p. ej., oxazepam, lorazepam). Las dosis típicas son 5-10 mg de diazepam o 25-50 mg de clordiazepóxido PO cada 1-4 h, según la necesidad en función de los signos objetivos de abstinencia alcohólica (como pulso <90).

En la abstinencia grave o *delirium tremens* suelen ser necesarias dosis elevadas de benzodiazepinas. El médico debe también buscar signos de traumatismo o infección, que pueden quedar enmascarados por los llamativos síntomas de abstinencia pero que contribuyen al estado de debilidad del paciente. Asimismo se debe vigilar el estado hidroelectrolítico y los niveles de glucosa en sangre. La monitorización cardiovascular y hemodinámica son cruciales, pues no son raros el colapso hemodinámico y las arritmias cardíacas. Las convulsiones generalizadas por abstinencia no suelen requerir una intervención farmacológica.

ca activa más allá de la que se aplica en los pacientes que sufren el síndrome de abstinencia, es decir, de las dosis suficientes de benzodiazepinas.

Recuperación y abstinencia Los abordajes de la rehabilitación pueden ser de varias categorías generales. En primer lugar se intenta que el alcohólico alcance y mantenga un elevado un nivel de motivación relativa a la abstinencia. Entre estas medidas están la educación respecto al alcoholismo y la formación de los familiares y los amigos para que dejen de proteger al paciente de los problemas causados por el alcohol. El segundo paso es el de ayudar al paciente a readjustar su vida sin el alcohol y a establecer un estilo de vida funcional a través de las orientaciones, la rehabilitación laboral y los grupos de autoayuda como Alcohólicos Anónimos. El tercer componente, denominado *prevención de la recidiva*, le ayuda al paciente a identificar las situaciones en las que puede tener más posibilidades de beber, con formulación de los mecanismos para controlar estos riesgos y con el desarrollo de estrategias de superación que incrementan las posibilidades de vuelta a la abstinencia en caso de que tenga lugar un desliz. No hay pruebas convincentes de que la rehabilitación en el contexto hospitalario sea más eficaz que la que se aplica en el contexto ambulatorio.

El disulfiram (Antabuse; 250 mg/d), un fármaco que inhibe la aldehído deshidrogenasa y causa síntomas de toxicidad (náuseas, vómitos, diarrea, temblor) si el paciente consume alcohol, se utiliza en algunos centros. El disulfiram causa numerosos efectos secundarios y las reacciones con el alcohol pueden ser peligrosas. Los estudios preliminares con naltrexona y acamprosato muestran que pueden disminuir las recaídas en el alcohólico abstinent.

Para más detalles, véase Schuckit MA: **Alcohol y alcoholismo, cap. 372, en Harrison PMI 16.^a**

205

ABUSO DE NARCÓTICOS

Los narcóticos, u opiáceos, se unen a receptores de opiáceos específicos en el SNC y en otros lugares del cuerpo. Estos receptores median los efectos de los opiáceos de analgesia, euforia, depresión respiratoria y estreñimiento. Los péptidos opiáceos endógenos (encefalinas y endorfinas) son ligandos naturales para los receptores de opiáceos y parecen desempeñar un papel en la analgesia, la memoria, el aprendizaje, las conductas de recompensa, la regulación del estado de ánimo y la tolerancia al estrés.

Los opiáceos tipo, la morfina y la codeína, derivan del jugo de la adormidera, *Papaver somniferum*. Las drogas semisintéticas producidas a partir de la morfina son la hidromorfona (Dilaudid), la diacetilmorfina (heroína) y la oxicodeona. Los agentes sintéticos puros son la petidina (meperidina), el propoxifeno, el difenoxilato, el fentanilo, la buprenorfina, el tramadol, la pentazocina y la metadona. Todas estas sustancias producen analgesia y euforia, así como dependencia física cuando se toman en dosis suficientemente altas durante períodos prolongados.

El 1 % de la población estadounidense reúne criterios de abuso o dependencia de narcóticos en algún momento de su vida. El 70 % de los individuos adictos a narcóticos presenta otro trastorno psiquiátrico (generalmente depresión, alcoholismo o trastorno de personalidad). Se pueden identificar tres grupos de pacientes: 1) consumidores «médicos»: pacientes con síndromes de dolor crónico que utilizan mal sus analgésicos prescritos; 2) médicos, enfermeras, odontó-

logos y farmacéuticos con fácil acceso a los narcóticos; y 3) personas que compran drogas «en la calle». El adicto de la calle suele ser un individuo con un nivel previo de funcionamiento mayor que comenzó consumiendo tabaco, alcohol y marihuana, y posteriormente se pasó a los opiáceos.

Manifestaciones clínicas

De forma aguda, todos los opiáceos tienen los efectos siguientes sobre el SNC: sedación, euforia, disminución de la percepción dolorosa, disminución del estímulo respiratorio y vómitos. En dosis mayores, se producen intensa disminución de la respiración, bradicardia, miosis pupilar, estupor y coma. Además, las sustancias adulterantes que sirven para «cortar» las drogas de la calle (quinina, fenacetina, estricnina, antipirina, cafeína, leche en polvo) pueden producir lesión neurológica permanente, p. ej., neuropatía periférica, amiloidopatía y mielopatía. El uso compartido de agujas contaminadas es la causa principal de los abscesos cerebrales, endocarditis aguda, hepatitis aguda, hepatitis B, SID A, artritis séptica e infecciones de partes blandas. Al menos el 25% de los adictos de la calle mueren al cabo de 10-20 años del inicio del consumo activo de opiáceos.

El consumo crónico de opiáceos producirá tolerancia (por lo que se requerirán dosis superiores para alcanzar los efectos psicotropos) y dependencia física. Con los opiáceos de acción corta, como la heroína, la morfina o la oxicodona, los síntomas de abstinencia comienzan 8-12 h después de la última dosis, alcanzan su punto máximo a los 2-3 días y remiten en 7-10 días. Con los opiáceos de acción prolongada, como la metadona, los síntomas de abstinencia se inicián 2 a 4 días después de la última dosis, alcanzan un máximo a los 3-4 días y duran varias semanas.

La abstinencia da lugar a diarrea, tos, lagrimeo, rinorrhea, diaforesis, sacudidas musculares, piloerección, fiebre, taquipnea, hipertensión, dolores difusos por el cuerpo, insomnio y bostezos. El alivio de estos desagradables síntomas mediante la administración de narcóticos desemboca en un consumo de narcóticos más frecuente. Finalmente, todas las energías de la persona segastan en sus conductas de búsqueda de drogas.

Rx TRATAMIENTO

Sobredosis Las dosis altas de opiáceos, ya sea tomadas en un intento de suicidio o bien de forma accidental cuando se calcula mal la potencia de la droga, son a menudo letales. La toxicidad tiene lugar inmediatamente después de la administración IV y con un retraso variable después de la ingestión oral. Los síntomas son: miosis, respiración superficial, bradicardia, hipotermia, estupor o coma, y edema pulmonar. El tratamiento requiere soporte cardiorrespiratorio y la administración del antagonista de opiáceos naloxona (0.4 mg IV, que se repite a los 3-10 min si no ha habido respuesta o ésta sólo ha sido parcial). Debido a que los efectos de la naloxona disminuyen a las 2-3 h, en comparación con los efectos duraderos de la heroína (hasta 24 h) o la metadona (hasta 72 h), los pacientes deben permanecer en observación al menos 1-3 días por la posibilidad de que reaparezca el estado tóxico.

Abstinencia Un tratamiento de abstinencia requiere la administración de cualquier opiáceo (p. ej., 10 a 25 mg de metadona dos veces al día) el día 1, con objeto de reducir los síntomas. Al cabo de varios días de tratamiento con un fármaco de estabilización, se reduce el opiáceo en un 10-20% cada día respecto a la dosis del primer día. No obstante, la desintoxicación con opiáceos está prohibida o limitada en la mayor parte de los Estados. Así, el tratamiento farmacológico se centra generalmente en el alivio de los síntomas de diarrea con loperamida, de la «moquera» mediante descongestionantes, y del dolor con analgésicos no opiáceos (p. ej., ibuprofeno). Se puede aumentar la calidad de vida de los pacientes mediante la administración del agonista α_2 -adrenérgico clonidina en dosis de hasta 0.3 mg administradas dos a cuatro ve-

ces diarias, con objeto de reducir la hiperactividad del sistema nervioso simpático. Es necesario un control estrecho de la presión arterial. Algunos clínicos potencian este régimen con dosis bajas o intermedias de benzodiazepinas durante 2 a 5 días, con objeto de reducir la agitación.

Mantenimiento de los opiáceos El mantenimiento de la metadona es una estrategia terapéutica muy utilizada para el control de la adicción a opiáceos. La metadona es un opiáceo de acción prolongada cuya dosis óptima es de 80 a 120 mg/día (con incremento gradual a lo largo del tiempo). Este nivel tiene una eficacia óptima para el bloqueo de la euforia inducida por la heroína, con disminución del ansia por la misma y con mantenimiento de la abstinencia respecto a los opiáceos ilegales. Más de las tres cuartas partes de los pacientes tratados en clínicas de metadona supervisadas adecuadamente pueden permanecer sin consumir heroína durante ≥ 6 meses. En el programa, la metadona se administra en forma líquida por vía oral una vez al día, y las dosis correspondientes al fin de semana las toma el paciente en su hogar. Los análogos de acción prolongada, como el LAAM, se pueden administrar en dosis de hasta 80 mg dos o tres veces a la semana. Tras un período de mantenimiento (generalmente, 6 meses a ≥ 1 año), el clínico puede empezar a disminuir lentamente la dosis en aproximadamente un 5% semanal. Un medicamento adicional que se han utilizado como tratamiento de mantenimiento es el agonista opiáceo μ y antagonista κ buprenorfina.

Antagonistas de los opiáceos Los antagonistas de los opiáceos (p. ej., naltrexona) compiten con la heroína y con otros opiáceos a nivel de los receptores, reduciendo los efectos de los agonistas opiáceos. Administrados a lo largo de períodos prolongados de tiempo con el objetivo de bloquear la «estimulación» opiácea, estos fármacos pueden ser útiles como parte del abordaje terapéutico global que incluye las medidas de orientación y apoyo. La naltrexona a dosis de 50 mg/día antagoniza 15 mg de heroína durante 24 horas; las dosis mayores (125 a 150 mg) son probablemente más eficaces y bloquean los efectos de 25 mg de heroína intravenosa durante un período de hasta 3 días. Para evitar la aparición de un síndrome de abstinencia, los pacientes se deben mantener sin recibir opiáceos durante un mínimo de 5 días antes de comenzar el tratamiento con naltrexona, que se debe iniciar mediante 0.4 o 0.8 mg del agente de acción breve naloxona para comprobar que el paciente puede tolerar el antagonista de acción prolongada.

Programas sin drogas La mayor parte de las personas con dependencia de opiáceos debe participar en programas terapéuticos fundamentados principalmente en abordajes cognitivo-conductuales para la potenciación del compromiso con la abstinencia, para ayudar a los pacientes a reconstruir sus vidas sin necesidad de sustancias, y para prevenir las recidivas. Con independencia de si estos programas se realizan en el ámbito hospitalario o ambulatorio, los pacientes no reciben medicamentos.

Prevención Excepto en lo que se refiere a los enfermos terminales, los clínicos deben controlar cuidadosamente el consumo de opiáceos por parte de los pacientes, manteniendo las dosis en los niveles menores posibles y administrándolas durante el período más breve posible mientras que el dolor del paciente justifique su uso. Los clínicos deben vigilar también su propensión de abuso y dependencia de opiáceos; nunca se deben prescribir a sí mismos estos fármacos. En lo que se refiere a las personas que muestran dependencia intravenosa de estos fármacos por razones extramedicas, es necesario tomar todas las medidas para prevenir el SIDA, la hepatitis, la endocarditis bacteriana y otras consecuencias del uso de agujas contaminadas, tanto mediante el mantenimiento con metadona como a través de programas de intercambio de agujas.

Para más detalles, véase Shuckit MA, Segal DS: *Abuso y dependencia de opiáceos*, cap. 373, en *Harrison PMI 16.^a*.

SECCIÓN 16
REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS

206

REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS

Las reacciones adversas a fármacos son uno de los problemas que con más frecuencia se encuentran en la clínica y representan una de las causas más comunes de hospitalización. Aparecen casi siempre en pacientes tratados con múltiples fármacos y están causadas por:

- Errores en la autoadministración de los fármacos prescritos (bastante frecuentes en los ancianos).
- Exageración del efecto farmacológico buscado (p. ej., hipotensión en un paciente tratado con antihipertensivos).
- Administración simultánea de fármacos con efectos sinérgicos (p. ej., aspirina y warfarina).
- Reacciones citotóxicas (p. ej., necrosis hepática debida a paracetamol).
- Mecanismos inmunitarios (p. ej., trombocitopenia inducida por quinidina, lupus eritematoso sistémico inducido por hidralazina).
- Defectos enzimáticos determinados genéticamente (p. ej., anemia hemolítica inducida por primaquina en el déficit de G6PD).
- Reacciones idiosincrásicas (p. ej., anemia aplásica inducida por clorfenicol).

DIAGNÓSTICO La historia clínica es fundamental. Se tendrá en cuenta:

- Fármacos y agentes tópicos de libre dispensación como causas posibles.
- Reacción previa a fármacos idénticos.
- Asociación temporal entre la administración del fármaco y la aparición de manifestaciones clínicas.
- Desaparición de las manifestaciones cuando se suprime el fármaco o se reduce la dosis.
- Recidiva de las manifestaciones con la reanudación cuidadosa de la administración (en las reacciones menos peligrosas).
- *Raras: a) anomalías bioquímicas, por ejemplo, déficit de G6PD eritrocitaria como causa de anemia hemolítica inducida por fármacos, b) anticuerpos séricos anormales en pacientes con agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica.*

En el cuadro 206-1 se reseña una serie de manifestaciones clínicas de los efectos adversos de los fármacos, que no pretende ser exhaustiva ni completa.

Cuadro 206-1

Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a fármacos

MANIFESTACIONES MULTISISTÉMICAS

Anafilaxia

Cefalosporinas
Dextrano
Fármacos o contrastes yodados
Insulina
Lidocaína
Penicilinas
Procaína

Angioedema

Inhibidores de la ACE
Enfermedad del suero
Aspirina
Penicilinas
Propiltiouracilo
Sulfamidas

(continúa)

Cuadro 206-1 (Continuación)**Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a fármacos****MANIFESTACIONES MULTISISTÉMICAS (Continuación)****Fiebre**

Ácido aminosalicílico
Anfotericina B
Antihistamínicos
Penicilinas

Fenitoína
Hidralazina
Isoniazida
Metildopa
Procainamida
Quinidina
Sulfamidas
Tiouracilo
Yoduros

Hiperpirexia

Antipsicóticos

Lupus eritematoso inducido por fármacos

Cefalosporinas

MANIFESTACIONES ENDOCRINAS**Disfunción sexual**

Anticonceptivos orales
Betabloqueantes
Clonidina
Diuréticos
Guanetidina
Litio
Metildopa
Sedantes
Tranquilizantes mayores

Isoniazida
Metildopa
Testosterona

Síndrome addisoniano

Busulfán
Ketoconazol

Tiroides, alteraciones de las pruebas de función

Acetazolamida
Amiodarona
Anticonceptivos orales
Clofibrato
Clorpropamida
Colestipol y ácido nicotínico
Fenilbutazona
Fenitoína
Fenotiazinas
Litio
Sales de oro
Sulfamidas
Tolbutamida
Yoduros

Galactorrea (pueden causar también amenorrea)

Antidepresivos tricíclicos
Fenotiacinas
Metildopa

Ginecomastia

Antagonistas del calcio
Digital
Espiranolactona
Estrógenos
Fenitoína
Griseofulvina

MANIFESTACIONES METABÓLICAS**Acidosis metabólica**

Acetazolamida
Espiranolactona
Paraldehído
Salicilatos

Furosemida
Glucocorticoides
Hormona de crecimiento
Tiazidas

Hiperbilirrubinemia

Rifampicina

Hiperpotasemia

Amilorida
Citotóxicos
Espiranolactona
Heparina
Inhibidores de la ACE
Litio

Hipercalcemia

Antiácidos con álcalis absorbibles
Tiazidas
Vitamina D

Preparados de potasio, incluidos los sustitutos de la sal
Sales de potasio de los fármacos
Sobredosis de digital
Succinilcolina
Triamtereno

Hiperglucemias

Ácido etacrínico
Anticonceptivos orales
Clortalidona
Diazóxido
Encainida

(continúa)

MANIFESTACIONES METABÓLICAS (Continuación)**Hiperuricemia**

Ácido etacrínico
Aspirina
Citotóxicos
Furosemida
Hiperalimentación
Tiazidas

2. Pérdida de sal:

Diuréticos
Enemas
Manitol

Hipopotasemia

Abuso de laxantes
Alcalosis inducida por álcalis
Anfotericina B
Diuréticos osmóticos
Diuréticos
Gentamicina
Insulina
Mineralocorticoides, algunos
glucocorticoides
Símpaticomiméticos
Teofilina
Tetraciclina
Vitamina B₁₂

Hipoglucemias

Hipoglucemiantes orales
Insulina
Quinina

Hiponatremia

1. Por dilución:
Carbamazepina
Ciclofosfamida
Clorpropamida
Diuréticos
Vincristina

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS**Acné**

Anticonceptivos orales
Bromuros
Esteroides anabolizantes y androgénicos
Glucocorticoides
Isoniazida
Yoduros

Sulfamidas

Sulfonas
Tetraciclinas
Tiazidas

Eritema nudoso

Anticonceptivos orales
Penicilinas
Sulfamidas

Erupciones farmacológicas fijas

Barbitúricos
Captopril
Fenilbutazona
Quinina
Salicilatos
Sulfamidas

Erupciones liquenoides

Ácido aminosalicílico
Antipalúdicos
Clorpropamida
Fenotiazinas
Metildopa
Sales de oro

Exantemas (inespecíficos)

Alopurinol
Ampicilina
Barbitúricos
Fenitoína
Indapamida
Metildopa

Fotodermatitis

Ácido nalidíxico
Anticonceptivos orales
Captopril
Clordiacepóxido
Fenotiazinas
Furosemida

Alopecia

Anticonceptivos orales (supresión)
Citotóxicos
Etionamida
Heparina

Dermatitis exfoliativa

Barbitúricos
Fenilbutazona
Fenitoína
Penicilinas
Quinidina
Sales de oro
Sulfamidas

Eccema

Anestésicos locales tópicos
Antihistamínicos tópicos
Antimicrobianos tópicos
Captopril
Conservantes de cremas y lociones
Lanolina

Eritema multiforme o síndrome de Stevens-Johnson

Barbitúricos
Clorpropamida
Codeína
Fenilbutazona
Fenitoína
Penicilinas
Salicilatos

Cuadro 206-1 (Continuación)**Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a fármacos****MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS (Continuación)**

Griseofulvina	Fenilbutazona
Sulfamidas	Fenitoína
Sulfonilureas	Penicilinas
Tetraciclinas, sobre todo demeclociclina	Sulfamidas
Tiazidas	Yoduros
Hiperpigmentación	Necrosis cutánea
Anticonceptivos orales	Warfarina
Antipalúdicos	Púrpura (véase también Trombocitopenia)
Bleomicina	Alopurinol
Busulfán	Ampicilina
Ciclofosfamida	Aspirina
Cloroquina y otros	Glucocorticoides
Corticotropina	
Fenotiazinas	Urticaria
Hipervitaminosis A	Aspirina
Sales de oro	Barbitúricos
Necrólisis epidérmica tóxica (ampollosa)	Captopril
Ácido nalidíxico	Enalapril
Alopurinol	Penicilinas
Barbitúricos	Sulfamidas
Bromuros	

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

Agranulocitosis (véase también Pancitopenia)	Procainamida
Antidepresivos tricíclicos	Quinidina
Captopril	Rifampicina
Carbamazol	Sulfamidas
Citotóxicos	
Cloranfenicol	Anemia megaloblástica
Fenilbutazona	Antagonistas de folatos
Fenotiazinas	Anticonceptivos orales
Indometacina	Fenitoína
Metimazol	Fenobarbital
Oxifenbutazona	Óxido nitroso
Propiltiouracilo	Primidona
Sales de oro	Triamtereno
Sulfamidas	Trimetoprima
Tolbutamida	
Anemia hemolítica	Anemias hemolíticas en el déficit de G6PD Véase cuadro 64-3
Ácido aminosalicílico	
Ácido mefenámico	Anomalías de la coagulación/hipoprotrombinemia
Cefalosporinas	Cefamandol
Clorpromazina	Cefoperazona
Dapsone	Moxalactam
Fenacetina	
Insulina	Aplasia eritrocitaria pura
Isoniazida	Azatioprina
Levodopa	Clorpropamida
Melfalán	Isoniazida
Metildopa	Fenitoína
Penicilinas	

(continúa)

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS (Continuación)

Estolato de eritromicina	Trimetadiona
Imipramina	Zidovudina (AZT)
L-Triptófano	Trombocitopenia (véase también Pancitopenia)
Metotrexato	Acetazolamida
Nitrofurantoína	Aspirina
Procarbazina	Carbamazepina
Sulfamidas	Carbenicilina
Leucocitosis	Clorpropamida
Glucocorticoides	Clortalidona
Litio	Fenilbutazona
Linfadenopatía	Fenitoína y otras hidantoínas
Fenitoína	Furosemida
Primidona	Heparina
Pancitopenia (anemia aplásica)	Indometacina
Carbamazepina	Isoniazida
Citotóxicos	Metildopa
Cloranfenicol	Moxalactam
Fenilbutazona	Quinidina
Fenitoína	Quinina
Mefenitoína	Sales de oro
Quinacrina	Tiazidas
Sales de oro	Ticarcilina
Sulfamidas	

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

Arritmias	Antiinflamatorios no esteroideos
Adriamicina	Ciclosporina
Antiarrítmicos	Clonidina (supresión)
Anticolinesterasas	Corticotropina
Antidepresivos tricíclicos	Glucocorticoïdes
Atropina	Inhibidores de la monoamina oxidasa con simpaticomiméticos
Betabloqueantes	Simpaticomiméticos
Digital	
Emetina	
Fenotiazinas	
Hormona tiroidea	
Litio	
Simpaticomiméticos	
Verapamilo	
Bloqueo AV	Hipotensión
Clonidina	Antagonistas del calcio
Metildopa	Diuréticos
Verapamilo	Fenotiazinas
Exacerbaciones de angina	Levodopa
Betabloqueantes (supresión)	Morfina
Bloqueantes alfa	Nitroglicerina
Ergotamina	Protamina
Hidralazina	Quinidina
Metisergida	Sangre citratada
Minoxidil	
Nifedipino	
Oxitocina	
Tiroxina excesiva	
Vasopresina	
Hipertensión	Miocardiopatía
Anticonceptivos orales	Adriamicina
Antidepresivos tricíclicos con simpaticomiméticos	Daunorrubicina
	Emetina
	Fenotiazinas
	Litio
	Simpaticomiméticos
	Sulfamidas
	Pericarditis
	Emetina
	Hidralazina
	Metisergida
	Procainamida

(continúa)

Cuadro 206-1 (Continuación)**Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a fármacos****MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES (Continuación)**

Retención de líquidos o insuficiencia cardíaca congestiva	Fenilbutazona Indometacina Manitol Minoxidil
Antagonistas del calcio	
Betabloqueantes	
Esteroides	
Estrógenos	
	Tromboembolia
	Anticonceptivos orales

MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS

Obstrucción de las vías respiratorias	Infiltrados pulmonares
Antiinflamatorios no esteroideos	Aciclovir
Betabloqueantes	Amiodarona
Cefalosporinas	Azatioprina
Colinérgicos	Bleomicina
Estreptomicina	Busulfán
Penicilinas	Carmustina (BCNU)
Pentazocina	Ciclofosfamida
Tartrazina (fármacos con colorante amarillo)	Clorambucilo
	Melfalán
Tos	Metisergida
Inhibidores de la ACE	Metotrexato
Edema de pulmón	Nitrofurantoína
Heroína	Procarbazina
Medios de contraste	Sulfamidas
Metadona	
Propoxifeno	

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES

Ictericia colestásica	Sulfato ferroso
Andrógenos	Verapamilo
Anticonceptivos orales	
Clorpropamida	Lesión hepatocelular difusa
Esteroides anabolizantes	Ácido aminosalicílico
Estolato de eritromicina	Alopurinol
Fenotiazinas	Dapsone
Metimazol	Estolato de eritromicina
Nitrofurantoína	Etionamida
Sales de oro	Fenitoína
Diarrea o colitis	Gliburida
Antibióticos (amplio espectro)	Halotano
Colchicina	Inhibidores de la monoamino oxidasa
Digital	Isoniazida
Magnesio de antiácidos	Ketoconazol
Metildopa	Metildopa
Estreñimiento o íleo	Metimazol
Antidepresivos tricíclicos	Metotrexato
Carbonato cálcico	Metoxifluorano
Fenotiazinas	Niacina
Hidróxido de aluminio	Nifedipino
Opiáceos	Paracetamol
Resinas de intercambio iónico	Piridio
Sulfato de bario	Propiltiouracilo

(continúa)

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES (Continuación)

Propoxifeno	Procesos abucales
Rifampicina	1. Hiperplasia gingival: Antagonistas del calcio
Salicilatos	Ciclosporina
Sulfamidas	Fenitoína
Tetraciclinas	2. Tumefacción de las glándulas salivales: Bretilio
Valproato sódico	Clonidina
Zidovudina (AZT)	Fenilbutazona
Malabsorción	Guanetidina
Ácido aminosalicílico	Yoduros
Antibióticos (amplio espectro)	3. Trastornos del gusto: Biguanidas
Citotóxicos	Captopril
Colchicina	Griseofulvina
Colestipol	Litio
Colestiramina	Metronidazol
Fenitoína	Penicilamina
Fenobarbital	Rifampicina
Neomicina	4. Ulceraciones: Aspirina
Náuseas o vómitos	Citotóxicos
Cloruro potásico	Violeta de genciana
Digital	Isoprenalina (sublingual)
Estrógenos	Pancreatina
Levodopa	Úlcera péptica o hemorragia
Opiáceos	Ácido etacrínico
Sulfato ferroso	Antiinflamatorios
Teofilina	no esteroideos
Tetraciclinas	Aspirina
Pancreatitis	Glucocorticoides
Ácido etacrínico	Úlcera intestinal
Anticonceptivos orales	Preparaciones sólidas de KCl
Azatioprina	
Furosemida	
Glucocorticoides	
Opiáceos	
Sulfamidas	
Tiazidas	

MANIFESTACIONES RENALES/URINARIAS

Acidosis tubular renal	Disfunción vesical
Acetazolamida	Anticolinérgicos
Anfotericina B	Antidepresivos tricíclicos
Tetraciclina degradada	Disopiramida
Cálculos	Inhibidores de la monoamino oxidasa
Acetazolamida	Necrosis tubular
Vitamina D	Aminoglucósidos
Cistitis hemorrágica	Anfotericina B
Ciclofosfamida	Ciclosporina
Defecto de concentración con poliuria (diabetes insípida nefrogénica)	Colistina
Demeclocicilina	Medio de contraste radiológico yodado
Litio	Metoxifluorano
Metoxifluorano	Polimixinas
Vitamina D	Sulfamidas
Disfunción renal	Tetraciclinas
Antiinflamatorios no esteroideos	Nefritis intersticial
Ciclosporina	Alopurinol
Triamtereno	

(continúa)

Cuadro 206-1 (Continuación)**Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a fármacos****MANIFESTACIONES RENALES/URINARIAS (Continuación)**

Fenindiona	Fenindiona
Furosemida	Penicilamina
Penicilinas, esp. meticilina	Probenecida
Sulfamidas	Sales de oro
Tiazidas	Uropatía obstructiva
Nefropatías	Extrarenal: metisergida
Debidas a analgésicos (p. ej., fenacetina)	Intrarrenal: citotóxicos

Síndrome nefrótico

Captopril

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Cefalea	Neuropatía periférica
Ergotamina (supresión)	Ácido nalidíxico
Hidralazina	Amiodarona
Indometacina	Antidepresivos tricíclicos
Nitroglicerina	Clofibrato
Crisis epilépticas	Cloranfenicol
Ácido nalidíxico	Cloroquina
Analépticos	Clorpropamida
Anfetaminas	Demeclociclina
Antidepresivos tricíclicos	Disopiramida
Fenotiazinas	Estreptomicina
Fisostigmina	Etambutol
Isoniazida	Etionamida
Lidocaína	Fenitoína
Litio	Glutetimida
Penicilinas	Hidralazina
Teofilina	Isoniazida
Vincristina	Metisergida
Efectos extrapiramidales	Metronidazol
Anticonceptivos orales	Nitrofurantoína
Antidepresivos tricíclicos	Polimixina, colistina
Butirofenonas, p. ej., haloperidol	Procarbazina
Fenotiazinas	Tolbutamida
Levodopa	Vincristina
Metildopa	Pseudotumor cerebral (o hipertensión intracraneal)
Metoclopramida	Amiodarona
Exacerbación de miastenia	Anticonceptivos orales
Aminoglucósidos	Glucocorticoides, mineralocorticoides
Polimixinas	Hipervitaminosis A
ictus	Tetraciclinas
Anticonceptivos orales	

MANIFESTACIONES OCULARES

Alteraciones de la visión de los colores	Cataratas
Barbitúricos	Busulfán
Digital	Clorambucilo
Estreptomicina	Fenotiazinas
Metacualona	Glucocorticoides
Tiazidas	

(continúa)

MANIFESTACIONES OCULARES (Continuación)

Edema corneal	Fenotiazinas
Anticonceptivos orales	Isoniazida
Glaucoma	Penicilamina
Midriáticos	Quinina
Símpaticomiméticos	
Neuritis óptica	Opacidades corneales
Ácido aminosalicílico	Cloroquina
Cloranfenicol	Indometacina
Estreptomicina	Vitamina D
Etambutol	
Fenilbutazona	Retinopatía
	Cloroquina
	Fenotiazinas

MANIFESTACIONES AUDITIVAS

Sordera	Furosemida
Ácido etacrínico	Nortriptilina
Aminoglucósidos	Quinina
Aspirina	
Bleomicina	Trastornos vestibulares
Cloroquina	Aminoglucósidos
Eritromicina	Quinina

MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

Miopatía o mialgia	Trastornos óseos
Anfotericina B	1. Osteoporosis: Glucocorticoides Heparina
Anticonceptivos orales	2. Osteomalacia: Hidróxido de aluminio Anticonvulsivos Glutetimida
Clofibrato	
Cloroquina	
Glucocorticoides	
Miositis	
Gemfibrozilo	
Lovastatina	

MANIFESTACIONES PSQUIÁTRICAS

Hipomanía, manía o reacciones de excitación	Depresión
Antidepresivos tricíclicos	Antihipertensivos de acción central (reserpina, metildopa, clonidina)
Glucocorticoides	Betabloqueantes
Inhibidores de la monoamino oxidasa	Glucocorticoides
Levodopa	Levodopa
Símpaticomiméticos	Supresión de anfetamina
Delirios o estados confusionales	Estados de alucinación
Amantadina	Amantadina
Aminofilina	Antidepresivos tricíclicos
Anticolinérgicos	Betabloqueantes
Antidepresivos	Levodopa
Cimetidina	Narcóticos
Digital	Pentazocina
Fenotiazinas	Meperidina
Glucocorticoides	
Isoniazida	Reacciones esquizoides o paranoides
Levodopa	Ácido lisérgico
Metildopa	Anfetaminas
Penicilinas	Antidepresivos tricíclicos
Sedantes e hipnóticos	

(continúa)

Cuadro 206-1 (*Continuación*)

Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a fármacos

MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS (*Continuación*)

Bromuros	Metildopa
Glucocorticoïdes	Tranquilizantes mayores
Inhibidores de la monoamino oxidasa	Trastornos del sueño
Levodopa	Anorexígenos
Somnolencia	Inhibidores de la monoamino oxidasa
Ansiolíticos	Levodopa
Antidepresivos tricíclicos	Símpaticomiméticos
Antihistamínicos	
Clonidina	

Fuente: Adaptado de AJJ Wood: Harrison PMI 15.^a.

Para más detalles, véase Roden DM: Principios de farmacología clínica, cap. 3, en Harrison PMI 16.^a; Wood AJJ: Reacciones adversas a los medicamentos, cap. 71, en Harrison PMI 15.^a.

SECCIÓN 17
LA SALUD DE LA MUJER

207

LA SALUD DE LA MUJER

Las causas más frecuentes de muerte, tanto en hombres como en mujeres son: 1) cardiopatía, 2) cáncer y 3) enfermedad cerebrovascular, siendo el cáncer de pulmón la primera causa de muerte por cáncer, a pesar del error extendido de que el cáncer de mama es la causa más común de muerte en las mujeres. Estos conceptos equivocados perpetúan una atención inadecuada a los factores de riesgo modificables en las mujeres, como son la dislipidemia, la hipertensión y el consumo de cigarrillos. Además, dado que las mujeres de los Estados Unidos viven un promedio de 5.7 años más que los hombres, la mayoría de la carga de enfermedad de muchos trastornos relacionados con la edad recae sobre las mujeres. En el capítulo 178 se trata acerca de la transición menopáusica y la hormonoterapia posmenopáusica.

DIFERENCIAS DE GÉNERO EN LA SALUD Y ENFERMEDAD

Enfermedad de Alzheimer (Véase también cap. 190)

La enfermedad de Alzheimer afecta aproximadamente al doble de mujeres que hombres, debido a la mayor cantidad de mujeres que sobreviven hasta edades avanzadas y a diferencias sexuales en el tamaño, la estructura y la organización funcional cerebral. La terapia hormonal en la posmenopausia puede empeorar la función cognitiva y el desarrollo de la enfermedad.

Cardiopatía isquémica (Véase también cap. 123)

La cardiopatía isquémica tiene una presentación distinta en las mujeres, que suelen tener 10-15 años más que los hombres con la enfermedad y eras que es más probable la presencia de comorbilidad como hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva y diabetes. Es más frecuente que las mujeres tengan síntomas atípicos, como náuseas, vómitos e indigestión y dolor en la parte superior de la espalda. Los médicos sospechan menos cardiopatía en las mujeres con dolor torácico y es menos probable que realicen procedimientos diagnósticos y terapéuticos cardíacos en las mujeres. Los factores de riesgo convencionales de cardiopatía isquémica son iguales en los dos sexos, pero en las mujeres se realizan menos intervenciones sobre los factores de riesgo modificables.

Diabetes mellitus (Véase también cap. 176)

La prevalencia de diabetes mellitus (DM) de tipo 2 es más alta en las mujeres, lo cual está en parte relacionado con la mayor prevalencia de obesidad femenina. El síndrome del ovario poliquístico y la diabetes mellitus gestacional son procesos frecuentes en mujeres premenopáusicas que llevan aparejado un aumento del riesgo de DM tipo 2. Las mujeres premenopáusicas con DM tienen la misma prevalencia de cardiopatía isquémica que los varones.

Hipertensión (Véase también cap. 122)

A partir de los 60 años, la hipertensión, un trastorno relacionado con la edad, es más frecuente en las mujeres que en los hombres. Los fármacos antihipertensivos parecen tener la misma eficacia en ambos sexos; no obstante, las mujeres experimentan más efectos secundarios.

Trastornos autoinmunitarios (Véase también cap. 161)

La mayoría de los trastornos autoinmunitarios son más frecuentes en las mujeres; entre ellos encuentran la patología tiroidea y hepática autoinmunitarias, lupus, artritis reumatoide, esclerodermia, esclerosis múltiple y púrpura trombocitopénica idiopática. Los mecanismos de estas diferencias sexuales siguen siendo oscuros.

Infección por VIH (Véase también cap. 91)

El tipo de transmisión de VIH que crece más rápidamente es el contacto heterosexual con una pareja de riesgo. Las mujeres con VIH experimentan descensos más rápidos en sus recuentos de células CD4 que los varones. Otras enfermedades de transmisión sexual, como las infecciones por clamidias y la gonorrea, son causas importantes de esterilidad en las mujeres, y el virus del papiloma predispone al cáncer de cuello uterino.

Osteoporosis (Véase también cap. 180)

La prevalencia de la osteoporosis es mucho más elevada en mujer es posmenopáusicas que en varones de la misma edad, porque los hombres acumulan más masa ósea y pierden el hueso más lentamente que las mujeres. El aporte de calcio, la vitamina D y el estrógeno son importantes en la formación y pérdida óseas.

Farmacología

En promedio, las mujeres tienen pesos corporales menores, órganos más pequeños, un porcentaje mayor de grasa corporal, y un contenido más bajo de agua corporal total que los hombres. Los esteroides gonadales, la fase del ciclo menstrual y el embarazo pueden afectar a la acción de los medicamentos. Además, las mujeres consumen más medicamentos que los hombres, incluidos los preparados de dispensación sin receta y suplementos. El mayor empleo de medicamentos, combinado con las diferencias biológicas, puede explicar la mayor frecuencia declarada de reacciones adversas a medicamentos en las mujeres.

Trastornos psicológicos (Véanse también caps. 201 y 203)

La depresión, la ansiedad, los trastornos de la conducta alimentaria (bulimia y anorexia nerviosa) son más frecuentes en las mujeres. Se produce depresión en el 10 % de las mujeres durante el embarazo y en el 10-15 % durante el período posparto.

Abuso de sustancias y tabaco (Véase también cap. 204)

El abuso de sustancias es más frecuente en los varones que en las mujeres. Sin embargo, es menos probable que se diagnostique el alcoholismo femenino que el masculino, y las mujeres tienden a pedir menos ayuda. Cuando lo hacen, es más probable que lo soliciten a un médico que a un centro de tratamiento. Las mujeres alcohólicas beben menos que los varones alcohólicos pero sufren el mismo grado de deterioro. Son más los varones que fuman tabaco, pero la prevalencia del tabaquismo disminuye más rápidamente en los varones que en las mujeres.

Violencia contra las mujeres

La violencia doméstica es la causa más frecuente de lesión física en las mujeres. Ésta se puede presentar con síntomas de dolor abdominal crónico, cefaleas, abuso de sustancias y trastornos de la conducta alimentaria, aparte de las manifestaciones evidentes como traumatismos. Las agresiones sexuales constituyen uno de los delitos más frecuentes contra las mujeres y es más probable que su autor sea un cónyuge, excónyuge o conocido que un extraño.

Para más detalles, véase Dunaif A: *La salud de la mujer*, cap. 5, en Harrison PMI 16.^a.

SECCIÓN 18
DETECCIÓN SISTEMÁTICA Y PREVENCIÓN
DE ENFERMEDADES

208

**MANTENIMIENTO DE LA SALUD Y PREVENCIÓN
DE ENFERMEDADES**

Un objetivo fundamental de la atención sanitaria es prevenir las enfermedades o detectarlas con la precocidad suficiente como para que las intervenciones sean más eficaces. En general, la detección sistemática es más eficaz cuando se aplica a trastornos relativamente frecuentes que suponen una elevada carga de enfermedad y poseen un período de latencia prolongado. La detección precoz de la enfermedad tiene el potencial de disminuir tanto la morbilidad como la mortalidad; sin embargo, el cribado de personas asintomáticas comporta algunos riesgos. Los resultados falsos positivos pueden conducir a análisis y procedimientos invasores innecesarios y aumentar la ansiedad del paciente. Se han obtenido varias medidas para evaluar mejor la ganancia potencial de las intervenciones de detección sistemática y prevención:

- Número de personas a las que es necesario realizar la detección sistemática para modificar el desenlace en un individuo.
 - Impacto absoluto de la detección sistemática (p. ej., vidas salvadas por 1000 personas sometidas a detección sistemática).
 - Impacto relativo de la detección sistemática sobre el desenlace de la enfermedad (p. ej., porcentaje de reducción de las muertes).
 - Coste por año de vida salvado.
 - Aumento de la esperanza de vida media de una población.

Las recomendaciones actuales incluyen la realización de un examen de salud sistemático cada 1-3 años antes de los 50 años y anualmente después de esa edad. La anamnesis debe comprender el empleo de medicamentos, alergias, historia dietética, consumo de alcohol y tabaco, prácticas sexuales, prácticas de seguridad (uso del cinturón de seguridad y del casco, posesión de armas), y una historia familiar meticulosa. Entre las mediciones sistemáticas se incluyen la talla, peso, índice de masa corporal y presión arterial. También se debe considerar realizar la detección de violencia doméstica y depresión.

En las consultas de cuidado de la salud el personal sanitario debe proporcionar orientación. La inmensa mayoría de los factores que influyen sobre las muertes evitables son el consumo de alcohol y tabaco, la dieta y el ejercicio. Aunque a menudo resulta difícil lograr cambios de conducta, se debe reseñar que los estudios muestran que incluso una orientación breve (<5 minutos) sobre el tabaco realizada por médicos obtiene una tasa significativa de abandonos del hábito a largo plazo. En estas consultas de prevención se debe aleccionar también sobre la autoexploración (p. ej., de la piel, la mama, los testículos).

En el cuadro 208-1 figuran las principales causas de mortalidad específicas por edades y las correspondientes estrategias de prevención. En el cuadro 208-2 se enumeran las recomendaciones formales de la *Preventive Services Task Force* estadounidense.

Cuadro 208-1**Causas de mortalidad específicas por edades y las correspondientes opciones preventivas**

Grupo de edad	Primeras causas de mortalidad específica por edades	Intervenciones de detección sistemática/prevención a considerar en cada población específica
<35	1. Accidentes 2. Suicidio 3. Homicidio 4. Neoplasia maligna 5. Cardiopatía 6. VIH	<ul style="list-style-type: none"> • Orientación sobre el empleo sistemático del cinturón de seguridad (1). • Tratar acerca de los peligros del alcohol y conducción. • Interrogar acerca del empleo de armas de fuego y/o su posesión (2,3). • Evaluar los antecedentes de abuso de sustancias incluido el alcohol (2,3). • Detección sistemática de violencia doméstica (2,3). • Detección sistemática de la depresión y/o ideas de suicidio/homicidio (2,3). • Citología anual para detección del cáncer de cuello uterino. • Recomendar la autoexploración de la piel, la mama y el testículo (4). • Recomendar evitar la luz UV y el empleo regular de filtros solares (4). • Medición anual de la presión arterial, talla, peso e índice de masa corporal (5). • Tratar acerca de los riesgos para la salud del consumo de tabaco, valorar hacer énfasis en cuestiones estéticas y económicas para mejorar los índices de abandono de fumadores jóvenes (4,5). • Detección sistemática de <i>Chlamydia</i> y orientación sobre anticoncepción en mujeres con actividad sexual (6). • Pruebas de VIH, hepatitis B y sífilis si existe conducta sexual de alto riesgo o cualquier antecedente de enfermedad de transmisión sexual. <p><i>Las anteriores y considerar además...</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Volver a abordar la cuestión del tabaquismo, fomentar el abandono en cada consulta (1,3). • Obtenga antecedentes familiares detallados de neoplasias malignas y comience con programas de detección sistemática/prevención si el paciente tiene un aumento del riesgo significativo (1). • Evalúe todos los factores de riesgo cardíaco (incluida la detección sistemática de diabetes e hiperlipidemia) y considere la prevención primaria con aspirina en pacientes con un riesgo de suceso vascular a los 10 años >10 % (3). • Evalúe el abuso crónico de alcohol, factores de riesgo de hepatitis viral, y otros factores de riesgo de hepatopatía crónica (6).
35-44	1. Neoplasia maligna 2. Accidentes 3. Cardiopatía 4. Suicidio 5. VIH 6. Hepatopatía crónica	

(continúa)

Cuadro 208-1 (Continuación)**Causas de mortalidad específicas por edades y las correspondientes opciones preventivas**

Grupo de edad	Primeras causas de mortalidad específica por edades	Intervenciones de detección sistemática/prevención a considerar en cada población específica
45-54	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neoplasia maligna 2. Cardiopatía 3. Accidentes 4. Hepatopatía crónica 5. Enfermedades cerebrovasculares 6. Suicidio 	<p><i>Las anteriores y considerar además las siguientes...</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Volver a abordar la cuestión del tabaco, fomentar el abandono en cada consulta (1,2). • Comience la detección sistemática del cáncer de mama con mamografía anual a la edad de 40 o de 50 (1). • Considere la detección sistemática del cáncer de próstata con PSA y tacto rectal anuales a los 50 años de edad (o posiblemente antes en afroamericanos o en pacientes con antecedentes familiares) (1). • Comience la detección sistemática del cáncer colorrectal con: prueba de sangre oculta en heces, sigmoidoscopia flexible, enema de contraste de bario o colonoscopia (1). • Reevalúe la situación de la vacunación a los 50 años de edad y preste atención especial a vacunas contra <i>S. pneumoniae</i>, influenza, tétanos y hepatitis viral (10).
55-64	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neoplasias malignas 2. Cardiopatía 3. Enfermedad respiratoria crónica 4. Enfermedad cerebrovascular 5. Diabetes 6. Accidentes 7. Neumonía/gripe 	<p><i>Las anteriores y considerar además...</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Volver a abordar la cuestión del tabaco, fomentar el abandono en cada consulta (1,2,3). • Reevaluar la situación funcional cardíaca y los factores de riesgo (2,5). • Iniciar la prevención primaria o secundaria de cardiopatía isquémica (2,5). • Considerar la realización de ergometría de detección para estratificar el riesgo de cardiopatía isquémica (2,5). • Considerar la realización de pruebas de función respiratoria en todos los fumadores de larga evolución para evaluar el desarrollo de enfermedad crónica obstructiva de las vías aéreas (3,7). • Vacunar a todos los fumadores contra la gripe y <i>S. pneumoniae</i> a los 50 años (3,7). • Realizar pruebas de detección sistemática de osteoporosis en todas las mujeres posmenopáusicas (y todos los varones con factores de riesgo) (6).
65-74	(1-7 igual que en el grupo de 55-64 años)	<p><i>Todas las anteriores y considerar además...</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Volver a abordar la cuestión del tabaco, fomentar el abandono en cada consulta (1,2,3). • Reevaluar la situación de vacunación a los 65 años de edad, haciendo hincapié en la gripe y <i>S. pneumoniae</i> (3,7). • Pruebas de detección sistemática de demencia y depresión (4,6). • Pruebas de detección sistemática de problemas de vista y oído, cuestiones de seguridad en el hogar, y abuso de los ancianos (4,6).

Cuadro 208-2**Servicios clínicos de prevención para adultos de riesgo normal recomendados por la *Preventive Services Task Force* estadounidense**

Prueba o trastorno	Población ^a , años	Frecuencia
Presión arterial, talla y peso	>18	Periódicamente
Colesterol	Varones >35 Mujeres >45	Cada 5 años Cada 5 años
Diabetes	>45 o antes, si existen factores de riesgo adicionales	Cada 3 años
Citología de Papanicolaou	En los tres primeros años desde el comienzo de la actividad sexual o 21-65	Cada 1-3 años
<i>Chlamydia</i>	Mujeres 18-25	Cada 1-2 años
Mamografía ^a	Mujeres >40	Cada 1-2 años
Cáncer colorrectal ^a	>50 Sangre oculta en heces y/o sigmoidoscopia o colonoscopia	Cada año Cada 5 años Cada 10 años
Osteoporosis	Mujeres >65; >60 con riesgo	Periódicamente
Consumo de alcohol	>18	Periódicamente
Vista, oído	>65	Periódicamente
Inmunización en adultos		
Tétanos-difteria (Td)	>18	Cada 10 años
Varicela (VZV)	Sólo susceptibles, >18	Dos dosis
Sarampión, parotiditis, rubeola (MMR)	Mujeres en edad fértil	Una dosis
Neumocócica >65		Una dosis
Antigripal	>50	Anual

^a La detección sistemática se realiza antes y más frecuentemente si existen antecedentes familiares cargados. Ensayos clínicos de asignación aleatoria y controlados han demostrado que la prueba de sangre oculta en heces proporciona una disminución de la mortalidad del 15 al 30 %. Aunque no se han realizado ensayos clínicos de asignación aleatoria con la sigmoidoscopia o la colonoscopia, ensayos bien diseñados de casos y controles sugieren una eficacia similar o mayor que con la prueba de sangre oculta en heces.

Nota: La prueba de antígeno prostático específico (PSA) es capaz de aumentar la detección de cáncer de próstata en estadio precoz, pero la evidencia respecto a si mejoran los resultados de salud no es concluyente. Varias organizaciones profesionales recomiendan la prueba del PSA, y se emplea extensamente en la práctica clínica, pero en la actualidad no es recomendada por la *Preventive Services Task Force* estadounidense.

Fuente: Adaptada de U.S. Preventive Services Task Force: *Guide to clinical Prevention Services*, 2.^a y 3.^a ediciones (www.ahrq.gov/clinic/uspsfix.htm).

Para más detalles, véase Martin GJ. Detección sistemática y prevención de enfermedades, cap. 4, en Harrison PMI 16.^a

SECCIÓN 19
VALORES DE LABORATORIO

209

APÉNDICE: VALORES DE LABORATORIO DE IMPORTANCIA CLÍNICA

Al preparar este Apéndice, los autores han tenido en cuenta que el sistema internacional de unidades (SI, *Système International d'Unités*) se utiliza actualmente en la mayor parte de los países y en algunas de las revistas médicas y científicas. Sin embargo, muchos laboratorios clínicos comunican sus resultados en unidades tradicionales. Por tanto, en este Apéndice se recogen ambos sistemas. Las conversiones de un sistema al otro se pueden realizar conforme a las siguientes fórmulas

$$\text{mmol/L} = \frac{\text{mg/dL} \times 10}{\text{peso atómico (o peso molecular)}}$$

$$\text{mg/dL} = \frac{\text{mmol/L} \times \text{peso atómico (o peso molecular)}}{10}$$

Para una relación más completa, consultense los Apéndices de Harrison PMI 16.^{a*}.

VALORES DE REFERENCIA PARA LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

Cuadro 209-1

Hematología y coagulación

Constituyentes	Unidades SI	Unidades convencionales
Antitrombina III		
Antigénica	220-390 mg/L	22-39 mg/dL
Funcional	0.8-1.30 U/L	80-130 %
Carboxihemoglobina		
No fumadores	0-0.023	0-2.3 %
Fumadores	0.021-0.042	2.1-4.2 %
Dímero D	<0.5 mg/l	<0.5 µg/mL
Eosinófilos totales	$70-140 \times 10^6/\text{L}$	70-440/mm ³
Ferritina		
Hombres	30-300 µg/L	30-300 ng/mL
Mujeres	10-200 µg/L	10-200 ng/mL
Fibrinógeno	1.50-4.00 g/L	150-400 mg/dL
Folato (ácido fólico): normal	7.0-39.7 nmol/L	3.1-17.5 ng/mL
Fórmula diferencial		
Neutrófilos	0.40-0.70	40-70 %
Formas en banda	0.0-0.10	0-10 %

(continúa)

* Hay diversos factores que pueden influir en los valores de referencia. Los valores ofrecidos en este Apéndice representan los rangos de referencia habituales en el adulto. Los rangos de referencia pediátricos pueden variar significativamente respecto a los del adulto. Siempre que sea posible, en la interpretación de los datos analíticos se deben utilizar los valores de referencia proporcionados por el laboratorio que realiza la prueba.

Cuadro 209-1 (Continuación)**Hematología y coagulación**

Constituyentes	Unidades SI	Unidades convencionales
Fórmula diferencial (<i>cont.</i>)		
Linfocitos	0.22-0.44	22-44 %
Monocitos	0.04-0.11	4-11 %
Eosinófilos	0.0-0.8	0-8 %
Basófilos	0.0-0.03	0-3 %
Haptoglobina	0.16-1.99 g/L	16-199 mg/dL
Hematocrito		
Hombres adultos	0.41-0.53	41.0-53.0
Mujeres adultas	0.36-0.46	36.0-46.0
Hemoglobina		
Plasma	0.01-0.05 g/L	1-5 mg/dL
Sangre completa:		
Hombres adultos	8.4-10.9 mmol/L	13.5-17.5 g/dL
Mujeres adultas	7.4-9.9 mmol/L	12.0-16.0 g/dL
Electroforesis		
Hemoglobina A	0.95-0.98	95-98 %
Hemoglobina A ₂	0.015-0.035	1.5-3.5 %
Hemoglobina F	0-0.02	0-2.0 %
Concentración media de hemoglobina corpuscular (MCHC)	310-370 g/L	31.0-37.0 g/dL
Hemoglobina corpuscular media (MCH)	26.0-34.0 pg/célula	26.0-34.0 pg/célula
Hierro	5.4-28.7 µmol/L	30-160 µg/L
Capacidad de fijación	40.8-76.7 µmol/L	228-428 µg/dL
Homocisteína	0-12 µmol/L	0-12 µmol/L
Inhibidor del activador del plasminógeno 1	4-43 µg/dL	4-43 ng/mL
Metahemoglobina		Hasta el 1 % del total
Plasminógeno		
Antigénico	84-140 mg/L	8.4-14.0 mg/dL
Funcional	0.80-1.30	80-130 %
Productos de degradación de la fibrina (fibrinógeno)	<2.5 mg/L	<2.5 µg/L
Proteína C	0.70-1.40	70-140 %
Proteína S	0.70-1.40	70-140 %
Recuento de reticulocitos	0.005-0.025 hematíes	0.5-2.5 % de hematíes
Recuento eritrocitario		
Hombres adultos	4.50-5.90 × 10 ¹² /L	4.50-5.90 × 10 ⁶ /mm ³
Mujeres adultas	4.00-5.20 × 10 ¹² /L	4.00-5.20 × 10 ⁶ /mm ³
Recuento plaquetario	150-350 × 10 ⁹ /L	150-350 × 10 ³ /mm ³
Tiempo de hemorragia (adulto)	2-9.5 min	2-9.5 min
Tiempo de protrombina	11.1-13.1 s	11.1-13.1 s
Tiempo de trombina	16-24 s	16-24 s
Tiempo de tromboplastina parcial, activado	22.1-35.1 s	22.1-35.1 s
Velocidad de sedimentación eritrocitaria		
Mujeres	1-25 mm/h	1-25 mm/h
Hombres	0-17 mm/h	0-17 mm/h
Vitamina B ₁₂	185 pmol/L	>250 pg/mL
Volumen corpuscular medio (MCV)		
Hombres (adultos)	78-100 fl	78-100 µm ³
Mujeres (adultas)	78-102 fl	78-102 µm ³

Cuadro 209-2**Bioquímica clínica**

Constituyentes	Unidades SI	Unidades convencionales
α_1 -Antitripsina	0.8-2.1 g/L	85-213 mg/dL
Ácido úrico		
Hombres	150-480 μ mol/L	2.5-8.0 mg/dL
Mujeres	90-360 μ mol/L	1.5-6.0 mg/dL
Albúmina	35-55 g/L	3.5-5.8 g/dL
Aldolasa	0-100 nkat/L	0-6 U/L
Alfafetoproteína (adulto)	<15 μ g/L	<15 ng/mL
Amilasa	0.8-3.2 μ kat/L	60-180 U/L
Aminotransferasas		
de aspartato (AST, SGOT)	0-0.58 μ kat/L	0-35 U/L
de alanina (ALT, SGPT)	0-0.58 μ kat/L	0-35 U/L
Amoníaco, como NH ₃	6-47 μ mol/L	10-80 μ g/dL
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	0.0-3.4 ug/L	0.0-3.4 ng/mL
Antígeno prostático específico (PSA)		
Mujeres	<0.5 μ g/L	<0.5 ng/mL
Hombres		
<40 años	0.0-2.0 μ g/L	0.0-2.0 ng/mL
>40 años	0.0-4.0 μ g/L	0.0-4.0 ng/mL
β_2 -Microglobulina	1.2-2.8 mg/L ≤200 μ g/L	1.2-2.8 mg/L ≤200 μ g/L
Bilirrubina		
Total	5.1-17 μ mol/L	0.3-1.0 mg/dL
Directa	1.7-5.1 μ mol/L	0.1-0.3 mg/dL
Indirecta	3.4-12 μ mol/L	0.2-0.7 mg/dL
Brecha aniónica	7-16 mmol/L	7-16 mmol/L
CA-15-3	0-30 kU/L	0-30 U/mL
CA 19-9	0-37 kU/L	0-37 U/mL
CA 27-29	0-32 kU/L	0-32 U/mL
CA 125	0-35 kU/L	0-35 U/mL
Calcio	2.2-2.6 mmol/L	9-10.5 mg/dL
Calcio, ionizado	1.1-1.4 mmol/L	4.5-5.6 mg/dL
Calcitonina		
Hombres	3-26 ng/L	3-26 pg/mL
Mujeres	2-17 ng/L	2-7 pg/mL
Cloruro	98-106 mmol/L	98-106 mEq/L
Creatina cinasa (CK) (total)		
Mujeres	0.67-2.50 μ kat/L	40-150 U/L
Hombres	1.00-6.67 μ kat/L	60-400 U/L
Creatina cinasa-MB	0-7 μ g/L	0-7 ng/mL
Creatinina	<133 μ mol/L	<1.5 mg/dL
Enzima de conversión de la angiotensina (ACE)	<670 nkat/L	<40 U/L
Eritropoyetina	5-36 U/L	

(continúa)

Cuadro 209-2 (Continuación)**Bioquímica clínica**

Constituyentes	Unidades SI	Unidades convencionales
Ferritina		
Mujeres	10-200 $\mu\text{g}/\text{L}$	10-200 ng/mL
Hombres	15-400 $\mu\text{g}/\text{L}$	15-400 ng/mL
Fosfatasa, ácida	0.90 nkat/L	0-5.5 U/L
Fosfatasa, alcalina	0.5-2.0 nkat/L	30-120 U/L
Fósforo, inorgánico	1.0-1.4 mmol/L	3-4.5 mg/dL
Fracciones proteicas:		
Albúmina	35-55 g/L	3.5-5.5 g/dL (50-60 %)
Globulina	20-35 g/L	2.0-3.5 g/dL (40-50 %)
Alfa ₁	2-4 g/L	0.2-0.4 g/dL (4.2-7.2 %)
Alfa ₂	5-9 g/L	0.5-0.9 g/dL (6.8-12 %)
Beta	6-11 g/L	0.6-1.1 g/dL (9.3-15 %)
Gamma	7-17 g/L	0.7-1.7 g/dL (13-23 %)
Gammaglutamil transferasa	1-94 U/L	1-94 U/L
Gasometría en sangre arterial		
[HCO ₃ ⁻]	21-28 mmol/L	21-30 mEq/L
P _{CO₂}	4.7-5.9 kPa	35-45 mmHg
pH	7.38-7.44	
P _{O₂}	11-13 kPa	80-100 mmHg
Glucosa (en ayunas)		
Normal	4.2-6.4 mmol/l	75-115 mg/dL
Diabetes mellitus	>7.0 mmol/L	>125 mg/dL
A las 2 h posprandiales	<6.7 mmol/l	<120 mg/dL
Hemoglobina A _{lc}	Fracción de 0.038-0.064 de hemoglobina	3.8-6.4 %
Hierro	9-27 $\mu\text{mol}/\text{L}$	50-150 $\mu\text{g}/\text{dL}$
Capacidad de fijación	45-66 $\mu\text{mol}/\text{L}$	250-370 $\mu\text{g}/\text{dL}$
Saturación de la capacidad de fijación	0.2-0.45	20-45 %
Homocisteína	4-12 $\mu\text{mol}/\text{L}$	4-12 $\mu\text{mol}/\text{L}$
Lactato	0.6-1.7 mmol/L	5-15 mg/dL
Lactato deshidrogenasa	1.7-3.2 $\mu\text{kat}/\text{L}$	100-190 U/L
Lipasa	0-2.66 $\mu\text{kat}/\text{L}$	0-160 U/L
Lipoproteínas	0-300 mg/L	0-30 mg/dL
Magnesio	0.8-1.2 mmol/L	1.8-3 mg/dL
Microalbuminuria en la orina de 24 horas	<0.2 g/L o <0.031 g/24 h	<20 mg/L o <31 mg/24 h
Orina muestra AM	<0.03 g de albúmina/ g de creatinina	<0.03 g de albúmina/ mg de creatinina
Mioglobina		
Hombres	19-92 $\mu\text{g}/\text{L}$	
Mujeres	12-76 $\mu\text{g}/\text{L}$	

(continúa)

Cuadro 209-2 (Continuación)**Bioquímica clínica**

Constituyentes	Unidades SI	Unidades convencionales
Monóxido de carbono	Síntomas con saturación de hemoglobina del 20 %	
Nitrógeno ureico	3.6-7.1 mmol/L	10-20 mg/dL
Osmolalidad	285-295 mmol/kg de agua en el suero	285-295 mosmol/kg de agua en el suero
Osteocalcina	3.1-14 µg/L	3.1-14 ng/mL
Péptido natriurético de tipo cerebral (BNP)	Especificidad de edad y sexo: <167 ng/L	Especificidad de edad y sexo: <167 pg/mL
Péptido C		
Péptido relacionado con la hormona paratiroides	<1.3 pmol/L	<1.3 pmol/L
pH	7.38-7.44	
Porcentaje de saturación de oxígeno (a nivel del mar)	97 %	
Potasio	0.97 mol/mol 0.60-0.85 mol/mol	60-85 %
Proteínas, totales	3.5-5.0 mmol/L	3.5-5.0 mEq/L
PSA, libre, en los hombres de 45-75 años, con valores de PSA entre 4 y 20 µg/L	55-80 g/L >0.25 asociado a hiperplasia prostática benigna	5.5-8.0 g/dL >25 % asociado a hiperplasia prostática benigna
Sodio	136-145 mmol/L	136-145 mEq/L
Tensión del dióxido de carbono (P_{CO_2})	4.7-5.9 kPa	35-45 mmHg
Tensión de oxígeno (P_{O_2})	11-13 kPa	80-100 mmHg
Transferrina	2.3-3.9 g/L	230-390 mg/mL
Triglicéridos	<1.8 mmol/L	<160 mg/dL
Troponina I	0-0.4 µg/L	0-0.4 ng/mL
Troponina T	0-0.1 µg/L	0-0.1 ng/mL

Cuadro 209-3**Pruebas metabólicas y endocrinas**

Constituyentes	Unidades SI	Unidades convencionales
Ácido 5-hidroxiindolacético [5-HIAA] (orina)	10.5-36.6 µmol/d	2-7 mg/d
Ácido vanililmandélico (VMA) (orina)	7.6-37.9 µmol/d	0.15-1.2 mg/d
Adrenalina (en orina)	0-109 nmol/d	0-20 µg/d
Adrenocorticotropina (ACTH)	1.3-16.7 pmol/L	6.0-76.0 pg/mL
Aldosterona (adulto)		
En decúbito supino, cantidad normal de sodio en la dieta	55-250 pmol/L	2-9 ng/dL
En bipedestación, cantidad normal de sodio en la quieta		Incremento de 2 a 5 veces sobre el valor en decúbito supino
En decúbito supino, cantidad de sodio baja en la dieta		Incremento de 2 a 5 veces sobre el valor con una cantidad de sodio

(continúa)

Cuadro 209-3 (Continuación)**Pruebas metabólicas y endocrinas**

Constituyentes	Unidades SI	Unidades convencionales
17-Cetosteroides (orina)	10-42 µmol/d	3-12 mg/d
Cortisol		
En ayunas, 8 AM-mediodía	138-690 nmol/L	5-25 µg/dL
Mediodía-8 AM	138-414 nmol/L	5-15 µg/dL
8 PM-8 AM	0-276 nmol/L	0-10 µg/dL
Cortisol, libre (en orina)	55-193 nmol/24 h	20-70 µg/24 h
Estradiol		
Mujeres		
Premenopáusicas		
Fase folicular	184-532 pmol/L	20-145 pg/mL
Nivel máximo en la mitad del ciclo	411-1626 pmol/L	112-443 pg/mL
Fase luteínica	184-885 pmol/L	20-241 pg/mL
Posmenopáusicas	<217 pmol/L	<59 pg/mL
Varones	<184 pmol/L	<20 pg/mL
Gastrina	<100 ng/L	<100 pg/mL
Gonadotropina coriónica humana (HCG)	<5 IU/L	<5 mIU/mL
17-Hidroxiprogesterona (adultos)		
Varones	0.15 nmol/L	5-250 ng/dL
Mujeres		
Fase folicular	0.6-3.0 nmol/L	20-100 ng/dL
Nivel máximo en la mitad del ciclo	3-7.5 nmol/L	100-250 ng/dL
Fase luteínica	3-15 nmol/L	100-500 ng/dL
Posmenopáusicas	≤2.1 nmol/L	≤70 ng/dL
Hormona de crecimiento (en reposo)	0.5-17.0 µg/L	0.5-17.0 ng/mL
Hormona estimulante del folículo (FSH)		
Mujeres		
Premenopáusicas		
Fase folicular	3.0-20.0 IU/L	3.0-20.0 U/L
Fase ovulatoria	9.0-26.0 IU/L	9.0-26.0 U/L
Fase luteínica	1.0-12.0 IU/L	1.0-12.0 U/L
Posmenopáusicas	18.0-153.0 IU/L	18.0-153.0 U/L
Varones	1.0-12.0 IU/L	1.0-12.0 U/L
Hormona estimulante del tiroides	0.5-4.7 mU/L	0.5-4.7 µU/mL
Hormona luteinizante		
Mujeres		
Premenopáusicas		
Fase folicular	2.0-15.0 U/L	2.0-15.0 U/L
Fase ovulatoria	22.0-105.0 U/L	22.0-105.0 U/L
Fase luteínica	0.6-19.0 U/L	0.6-19.0 U/L
Posmenopáusicas	16.0-64.0 U/L	16.0-64.0 U/L
Varones	2.0-12.0 U/L	2.0-12.0 U/L

(continúa)

Cuadro 209-3 (Continuación)**Pruebas metabólicas y endocrinas**

Constituyentes	Unidades SI	Unidades convencionales
Hormona paratiroides (PTH)	10-60 ng/L	10-60 pg/mL
Hormonas tiroideas		
Índice de fijación de hormonas tiroideas (THBI o T ₃ RU)	Cociente 0.83-1.17 mol	0.83-1.17
Índice de tiroxina (libre)	4.2-13	4.2-13
Tiroglobulina	0-60 µg/L	0-60 ng/mL
Tiroxina, libre (T ₄)	10.3-35 pmol/L	0.8-2.7 ng/dL
Tiroxina, total (T ₄)	58-140 nmol/L	4.5-10.9 µg/dL
Triyodotironina, libre (T ₃)	0.22-6.78 pmol/L	1.4-4.4 pg/mL
Triyodotironina, total (T ₃)	0.92-2.78 nmol/L	60-181 ng/dL
Metanefrina (orina)	0.03-0.69 mmol/mol de creatinina	0.05-1.20 µg/mg de creatinina
Noradrenalina (orina)	89-473 nmol/d	15-80 µg/d
Progesterona		
Mujeres		
Fase folicular	<3.18 nmol/L	<1.0 ng/mL
Fase luteína media	9.54-63.6 nmol/L	3-20 ng/mL
Varones	<3.18 nmol/L	<1.0 ng/mL
Prolactina		
Mujeres	0-20 µg/L	1.9-25.9 ng/mL
Varones	0-15 µg/L	1.6-23.0 ng/mL
Renina (adulto, dieta con contenido normal de sodio)		
En decúbito supino	0.08-0.83 ng/(L-s)	0.3-3.0 ng/(mL/h)
En bipedestación	0.28-2.5 ng/(L-s)	1-9.0 ng/(mL/h)
Somatomedina-C (IGF-1) (adultos)		
16-24 años	182-780 µg/L	182-780 ng/mL
25-39 años	114-492 µg/L	114-492 ng/mL
40-54 años	90-360 µg/L	90-360 ng/mL
>54 años	71-290 µg/L	71-290 ng/L
Testosterona, total, muestra de la mañana		
Mujeres	0.21-2.98 nmol/L	6-86 ng/dL
Varones	9.36-37.10 nmol/L	270-1070 ng/dL

Nota: s, suero.

Cuadro 209-4
Toxicología y niveles de fármacos

Fármaco	Rango terapéutico		Unidades convencionales	Unidades SI	Nivel tóxico
	Unidades convencionales	Unidades SI			
Amikacina					
Pico	25-35 $\mu\text{g}/\text{mL}$	43-60 $\mu\text{mol}/\text{L}$	>35 $\mu\text{g}/\text{mL}$	>69 $\mu\text{mol}/\text{L}$	
Valle	4-8 $\mu\text{g}/\text{mL}$	6.8-13.7 $\mu\text{mol}/\text{L}$	>10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	>17 $\mu\text{mol}/\text{L}$	
Ciclosporina	Depende del momento tras la dosis y del tipo de trasplante; oscila entre 100 y 400 ng/mL	Depende del momento tras la dosis y del tipo de trasplante; oscila entre 83 y 333 nmol/mL	Varía según el tiempo transcurrido desde la dosis y según el tipo de trasplante	Varía según el tiempo transcurrido desde la dosis y según el tipo de trasplante	Varía según el tiempo transcurrido desde la dosis y según el tipo de trasplante
Cocaína	0.8-2.0 ng/mL	1.0-2.6 nmol/L	>1000 ng/mL	>3300 nmol/L	
Digoxina			>2.5 ng/mL	>3.2 $\mu\text{mol}/\text{L}$	
Etilanol	>20 mg/dL	>4.3 mmol/L	>300 mg/dL	>65 mmol/L	
Modificaciones del comportamiento					
Intoxicación clínica	>100 mg/dL	>1 g/L			
Fenitoína	10-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$	40-79 $\mu\text{mol}/\text{L}$			
Gentamicina					
Pico	8-10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	16.7-20.9 $\mu\text{mol}/\text{L}$	>10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	>21 $\mu\text{mol}/\text{L}$	
Valle	2-4 $\mu\text{g}/\text{mL}$	4.2-8.4 $\mu\text{mol}/\text{L}$	>4 $\mu\text{g}/\text{mL}$	>8.4 $\mu\text{mol}/\text{L}$	
Ibuprofeno	10-50 $\mu\text{g}/\text{mL}$	49-243 $\mu\text{mol}/\text{L}$	100-700 $\mu\text{g}/\text{mL}$	485-3395 $\mu\text{mol}/\text{L}$	

Litio	0.6-1.2 mEq/L	0.6-1.2 nmol/L	>2 mEq/L
Metadona	10-400 ng/mL	0.32-1.29 μmol/L	>2000 ng/mL
Paracetamol	10-30 μg/mL	66-199 μmol/L	>200 μg/mL
Procainamida	4-10 μg/mL	17-42 μmol/L	>10-12 μg/mL
Quinidina	2-5 μg/mL	6-15 μmol/L	>6 μg/mL
Salicilatos	150-300 μg/mL	1086-2172 μmol/L	>300 μg/mL
Teofilina	8-20 μg/mL	44-111 μmol/L	>20 μg/mL
Tobramicina	8-10 μg/mL	17-21 μmol/L	>10 μg/mL
Pico	<4 μg/mL	<9 μmol/L	>4 μg/mL
Valle			>9 μmol/L
Vancomicina	18-26 μg/mL	12-18 μmol/L	>80-100 μg/mL
Pico	5-10 μg/mL	3-7 μmol/L	>55-69 μmol/L
Valle			

Cuadro 209-5**Vitaminas y oligoelementos minerales seleccionados**

Elemento	Unidades SI	Unidades convencionales
Ácido fólico	7-36 nmol/L células	3-16 ng/mL células
Aluminio	<0.2 µmol/L	<5.41 µg/L
	5-30 µg/L	0.19-1.11 µmol/L
Arsénico	0.03-0.31 µmol/L	2-23 µg/L
	0.07-0.67 µmol/d	5-50 µg/d
Cinc	11.5-18.5 µmol/L	75-120 µg/dL
Mercurio	3.0-294 nmol/L	0.6-59 µg/L
Plomo (adultos)	<0.5-1 µmol/L	<10-20 µg/dL
Vitamina A	0.7-3.5 µmol/L	20-100 µg/dL
Vitamina B ₁ (tiamina)	0-75 nmol/L	0-2 µg/dL
Vitamina B ₂ (riboflavina)	106-638 nmol/L	4-24 µg/dL
Vitamina B ₆	20-121 nmol/L	5-30 ng/mL
Vitamina B ₁₂	148-590 pmol/L	200-800 pg/mL
Vitamina C (ácido ascórbico)	23-57 µmol/L	0.4-1.0 mg/dL
Vitamina D ₃ , 1,25-dihidroxi	60-108 pmol/L	25-45 pg/mL
En verano	37.4-200 nmol/L	15-80 ng/mL
En invierno	34.9-105 nmol/L	14-42 ng/mL
Vitamina E	12-42 µmol/L	5-18 µg/mL
Vitamina K	0.29-2.64 nmol/L	0.13-1.19 ng/mL

Cuadro 209-6**Clasificación del LDL-colesterol, el colesterol total y el HDL-colesterol****LDL-colesterol**

<100	Óptimo
100-129	Cercano a la normalidad o superior a la misma
130-159	Límite alto de la normalidad
160-189	Alto
≥190	Muy alto

Colesterol total

<200	Óptimo
200-239	Límite alto de la normalidad
≥240	Alto

HDL-colesterol

<40	Bajo
≥60	Alto

Nota: HDL, lipoproteínas de densidad alta; LDL, lipoproteínas de densidad baja.

Fuente: Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III): JAMA 285:2486, 2001.

VALORES DE REFERENCIA PARA CONSTITUYENTES ESPECÍFICOS

Cuadro 209-7

Líquido cefalorraquídeo^a

Constituyentes	Unidades SI	Unidades convencionales
pH	7.31-7.34	
Glucosa	2.22-3.89 mmol/L	40-70 mg/dL
Proteínas totales, punción lumbar	0.15-0.5 g/L	15-50 mg/dL
IgG	0.009-0.057 g/L	0.9-5.7 mg/dL
Índice de IgG ^b	0.29-0.59	
Bandas oligoclonales	<2 formas en banda en la muestra de suero equiparada	
Presión del LCR		50-180 mmH ₂ O
Hematíes	0	
Leucocitos		
Total	0-5 células mononucleares por mm ³	
Fórmula diferencial		
Linfocitos	60-70 %	
Monocitos	30-50 %	
Neutrófilos	Ninguno	

^a Debido a que las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo representan valores de equilibrio, se recomienda la determinación de los mismos parámetros en la muestra de plasma sanguíneo obtenida en el mismo momento. No obstante, hay un retraso cronológico en la obtención del equilibrio y las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo de los constituyentes plasmáticos que pueden fluctuar rápidamente (como la glucosa) pueden no alcanzar valores estables hasta transcurrir ido un período de tiempo significativo.

^b Índice IgG = IgG en el LCR (mg/dL) × albúmina en suero (g/dL)/IgG en suero (g/dL) × albúmina en el LCR (mg/dL)

Cuadro 209-8

Análisis de orina

	Unidades SI	Unidades convencionales
Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)	10-47 µmol/d	2-9 mg/d
Ácido úrico (dieta normal)	1.49-4.76 mmol/d	250-800 mg/d
Calcio (10 mEq/día o 200 mg/día de calcio en la dieta)	<7.5 mmol/d	<300 mg/d
Cociente del aclaramiento amilasa/creatinina [Cl _{am} /Cl _{cr} × 100]	1-5	1-5
Creatinina	8.8-14 mmol/d	1.0-1.6 g/d
Densidad	1.001-1.035	
Eosinófilos	<100 eosinófilos/mL	<100 eosinófilos/mL
Fosfato (fósforo) (varía con el consumo)	12.9-42.0 mmol/d	400-1300 mg/d
Glucosa, real (método de la oxidasa)	0.3-1.7 mmol/d	50-300 mg/d
«Microalbúmina»	<0.02 g/L	<20 mg/L
Oxalato	228-684 µmol/d	20-60 mg/d
pH	5.0-9.0	5.0-9.0
Potasio (varía con el consumo)	25-100 mmol/d	25-100 mEq/d
Proteínas	<0.15 g/d	<150 mg/d
Sodio (varía con el consumo)	100-260 mmol/d	100-260 mEq/d

PRUEBAS FUNCIONALES ESPECIALES

Cuadro 209-9

Pruebas de función circulatoria

Prueba	Unidades SI (rango)	Unidades convencionales (rango)
Diferencia arteriovenosa de oxígeno	30-50 mL/L	30-50 mL/L
Fracción de eyección; volumen de eyección/ volumen telediastólico	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 de superficie corporal por minuto	2.5-3.6 L/m ²) de superficie corporal por minuto
Índices de contractilidad		
Ventricular izquierdo máximo dp/dt (dp/dt)/DP cuando DP = 5.3 kPa (40 mmHg)	220 kPa/s (176-250 kPa/s) (37.6 ± 12.2)/s	1650 mmHg/s (1320-1880 mmHg/s) (37.6 ± 12.2)/s
Tasa de eyección sistólica media normalizada (angiografía)	3.32 ± 0.84 volúmenes telediastólicos por segundo	3.32 ± 0.84 volúmenes telediastólicos por segundo
Velocidad media del acortamiento circunfencial de las fibras (angiografía)	1.83 ± 0.56 circunferencias por segundo	1.83 ± 0.56 circunferencias por segundo
Resistencia vascular pulmonar	2-12 (kPa·s)/L	20-130 (dinas·s)/cm ⁵
Resistencia vascular sistémica	77-150 (kPa·s)/L	770-1600 (dinas·s)/cm ⁵
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)

Nota: DP, presión diastólica.

Fuente: E Braunwald y cols., *Heart Disease*, 6.^a ed. Philadelphia, Saunders, 2001, con permiso.

Cuadro 209-10**Resumen de los valores útiles en fisiología pulmonar**

Símbolo	Valores típicos		
	Varones de 40 años de edad, 75 kg de peso, 175 cm de estatura	Mujeres de 40 años de edad, 60 kg de peso, 160 cm de estatura	
MECÁNICA PULMONAR			
Espirometría: curvas volumen-tiempo	FVC	4.8 L	3.3 L
Capacidad vital forzada	FEV ₁	3.8 L	2.8 L
Volumen espiratorio forzado en 1 s	FEV ₁ %	76 %	77 %
FEV ₁ /FVC	MMF (FEF 25-75)	4.8 L/s	3.6 L/s
Flujo medio espiratorio máximo	MEFR (FEF 200-1200)	9.4 L/s	6.1 L/s
Tasa de flujo espiratorio máximo	V _{max} 50 (FEF 50 %)	6.1 L/s	4.6 L/s
Espirometría: curvas flujo-volumen	V _{max} 75 (FEF 75 %)	3.1 L/s	2.5 L/s
Flujo espiratorio máximo al 50% de la capacidad vital espirada			
Flujo espiratorio máximo al 75% de la capacidad vital espirada			
VOLÚMENES PULMONARES			
Capacidad pulmonar total	TLC	6.4 L	4.9 L
Capacidad residual funcional	FRC	2.2 L	2.6 L
Volumen residual	RV	1.5 L	1.2 L
Capacidad inspiratoria	IC	4.8 L	3.7 L
Volumen de reserva espiratoria	ERV	3.2 L	2.3 L
Capacidad vital	VC	1.7 L	1.4 L

(continúa)

Cuadro 209-10 (Continuación)

Resumen de los valores útiles en fisiología pulmonar

	Valores típicos	
	Varones de 40 años de edad, 75 kg de peso, 175 cm de estatura	Mujeres de 40 años de edad, 60 kg de peso, 160 cm de estatura
INTERCAMBIO DE GASES (A NIVEL DEL MAR)		
Tensión arterial de O ₂	P _{aO₂} 12.7 ± 0.7 kPa (95 ± 5 mmHg)	
Tensión arterial de CO ₂	P _{aCO₂} 5.3 ± 0.3 kPa (40 ± 2 mmHg)	
Saturación arterial de O ₂	S _{aO₂} 0.97 ± 0.02 (97 ± 2 %)	
pH en la sangre arterial	pH 7.40 ± 0.02	
Bicarbonato en sangre arterial	HCO ₃ ⁻ 24 + 2 mEq/L	
Exceso de bases	BE 0 ± 2 mEq/L	
Capacidad de difusión para el monóxido de carbono (respiración única)	DL _{CO} 0.42 mL CO/s por mmHg (25 mL CO/min por mmHg)	
Volumen del espacio muerto	V _D 2 mL/kg de peso corporal	
En reposo		≤35 % V _T
En ejercicio		≤20 % V _T
Espacio muerto fisiológico; cociente espacio muerto/volumen corriente	V _D /V _T	
Diferencia alveoloarterial de O ₂	P(A - a) _{O₂} ≤2.7 kPa ≤20 kPa (≤20 mmHg)	

Cuadro 209-11**Pruebas gastrointestinales**

Prueba	Unidades SI (rango)	Unidades convencionales (rango)
Pruebas de absorción		
D-xilosa: tras ayuno nocturno, se administran 25 g de xilosa en solución acuosa por vía oral		
Orina, recogida durante las 5 horas siguientes	33-53 mmol (o >20 % de la dosis ingerida)	5-8 g (o >20 % de la dosis ingerida)
Suero, 1 hora después de la dosis	1.7-2.7 mmol/L >50% recuperado en 6 horas	25-40 mg/dL >3.6 (± 1.1) $\mu\text{g}/\text{mL}$ a los 90 min >50% recuperado en 6 horas
Jugo gástrico		
pH	1.6-1.8	1.6-1.8
Producción de ácido		
Basal		
Mujeres (media \pm 1 SD)	0.6 \pm 0.5 $\mu\text{mol}/\text{s}$	2.0 \pm 1.8 mEq/h
Varones (media \pm 1 SD)	0.8 \pm 0.6 $\mu\text{mol}/\text{s}$	3.0 \pm 2.0 mEq/h
Máxima (tras estimulación)		
Mujeres (media \pm 1 SD)	4.4 \pm 1.4 $\mu\text{mol}/\text{s}$	16 \pm 5 mEq/h
Varones (media \pm 1 SD)	6.4 \pm 1.4 $\mu\text{mol}/\text{s}$	23 \pm 5 mEq/h
Cociente producción basal de ácido/producción máxima de ácido	≤ 0.6	≤ 0.6
Gastrina, suero	40-200 $\mu\text{g}/\text{L}$	40-200 pg/L

Cuadro 209-12**Valores normales de las determinaciones ecocardiográficas Doppler en el adulto**

	Rango	Media
RVD (cm) determinada en la base en la proyección apical de 4 cavidades	2.6 a 4.3	3.5 \pm 0.4
LVID (cm), determinada en la proyección longitudinal paraesternal	3.6 a 5.4	4.7 \pm 0.4
Grosor parietal posterior del LV (cm)	0.6 a 1.1	0.9 \pm 0.4
Grosor del IVS (cm)	0.6 a 1.1	0.9 \pm 0.4
Dimensión auricular izquierda (cm), dimensión anteroposterior	2.3 a 3.8	3.0 \pm 0.3
Dimensión de la raíz aórtica (cm)	2.0 a 3.5	2.4 \pm 0.4
Separación de las valvas aórticas (cm)	1.5 a 2.6	1.9 \pm 0.4
Porcentaje de acortamiento fraccional	34 a 44 %	36 %
Flujo mitral (m/s)	0.6 a 1.3	0.9
Flujo tricuspídeo (m/s)	0.3 a 0.7	0.5
Arteria pulmonar (m/s)	0.6 a 0.9	0.75
Aorta (m/s)	1.0 a 1.7	1.35

Nota: IVS, tabique interventricular; LV, ventrículo izquierdo; LVID, dimensión interna del ventrículo izquierdo; RVD, dimensión del ventrículo derecho.

Fuente: Tomado de A Weyman: *Principles and Practice of Echocardiography*, 2.^a ed, Philadelphia, Lea & Febiger, con permiso.

APÉNDICE

Abreviaturas utilizadas en *Harrison Manual de Medicina, 16.^a ed.*

Abreviatura	Correspondencia en inglés	Significado en español
ABG	<i>Arterial blood gases</i>	Gases en sangre arterial
ABPA	<i>Allergic bronchopulmonary aspergillosis</i>	Aspergilosis broncopulmonar alérgica
ACE	<i>Angiotensin converting enzyme</i>	Enzima convertidora de angiotensina
ACEI	<i>Angiotensin-converting enzyme inhibitor</i>	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
ACh	<i>Acetylcholine</i>	Acetilcolina
AChR	<i>Acetylcholine receptor</i>	Receptor de acetilcolina
ACTH	<i>Adrenocorticotrophic hormone</i>	Hormona adrenocorticotrópica o corticotropina
AD	<i>Alzheimer disease</i>	Enfermedad de Alzheimer
ADA	<i>Adenosine deaminase</i>	Desaminasa de adenosina
ADCC	<i>Antibody-dependent cellular cytotoxicity</i>	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
ADH	<i>Antidiuretic hormone</i>	Hormona antidiurética o vasopresina
ADPKD	<i>Autosomal dominant polycystic kidney disease</i>	Enfermedad renal poliquística autosómica dominante
AF	<i>Atrial fibrillation</i>	Fibrilación auricular
AG	<i>Anion gap</i>	Brecha aniónica
AION	<i>Anterior ischemic optic neuropathy</i>	Neuropatía óptica isquémica anterior
ALL	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acute lymphoblastic leukemia</i> • <i>Acute lymphocytic leukemia</i> • <i>Acute lymphoid leucemia</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia linfoblástica aguda • Leucemia linfocítica aguda • Leucemia linfoide aguda
ALS	<i>Amyotrophic lateral sclerosis</i>	Esclerosis lateral amiotrófica
ALT	<i>Alanine aminotransferase</i>	Aminotransferasa de alanina
AMA	<i>Antimitochondrial antibody</i>	Anticuerpos antimitocondriales
AMI	<i>Acute myocardial infarction</i>	Infarto agudo de miocardio
AML	<i>Acute myeloid leucemia</i>	Leucemia mieloide aguda
ANA	<i>Antinuclear antibodies</i>	Anticuerpos antinucleares
ANCA	<i>Antineutrophil cytoplasmic antibodies</i>	Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
AOM	<i>Acute otitis media</i>	Otitis media aguda
AOP	<i>Aortic pressure</i>	Presión aórtica
APC	<i>Adenomatous polyposis coli</i>	Poliposis adenomatosa del colon
APL	<i>Acute promyelocytic leukemia</i>	Leucemia promielocítica aguda
APP	<i>Amyloid precursor protein</i>	Proteína precursora del amiloide

(continúa)

Abreviatura	Correspondencia en inglés	Significado en español
AR	<i>Aortic regurgitation</i>	Insuficiencia aórtica
ARB	<i>Angiotensin receptor blockers</i>	Bloqueadores del receptor de angiotensina
ARDS	<i>Acute respiratory distress syndrome</i>	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (del adulto)
ARF	<i>Acute renal failure</i>	Insuficiencia renal aguda
AS	<i>Aortic stenosis</i>	Estenosis aórtica
AST	<i>Aspartate aminotransferase</i>	Aminotransferasa de aspartato
ATL	<i>Adult T-cell leukemia/lymphoma</i>	Leucemia/linfoma de células T del adulto
AUC	<i>Area under the curve</i>	Área bajo la curva
AV	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Arteriovenous</i> • <i>Auriculoventricular</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Arteriovenosa • Auriculoventricular
AVP	<i>Arginine vasopressin</i>	Arginina-vasopresina
BAER	<i>Brainstem auditory evoked responses</i>	Respuestas provocadas auditivas del tallo encefálico
BAL	<i>Bronchoalveolar lavage</i>	Lavado broncoalveolar
BCC	<i>Basal cell carcinoma</i>	Carcinoma basocelular
BCG	<i>Bacille Calmette-Guérin</i>	Bacilo de Calmette-Guérin
BLS	<i>Basic life support</i>	Soporte vital básico
BMD	<i>Bone mineral density</i>	Densidad mineral ósea
BMI	<i>Body mass index</i>	Índice de masa corporal
BNP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Brain natriuretic peptide</i> • <i>B-type natriuretic peptide</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Péptido natriurético cerebral • Péptido natriurético de tipo B
BP	<i>Blood pressure</i>	Presión arterial
BPH	<i>Benign prostatic hypertrophy</i>	Hipertrofia prostática benigna
BPPV	<i>Benign paroxysmal positional vertigo</i>	Vértigo postural paroxístico benigno
BUN	<i>Blood urea nitrogen</i>	Nitrógeno ureico sanguíneo
CABG	<i>Coronary artery bypass grafting</i>	Injerto (quirúrgico) de derivación de arterias coronarias
CAD	<i>Coronary artery disease</i>	Arteriopatía coronaria
CADASIL	<i>Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy</i>	Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía
CAH	<i>Congenital adrenal hyperplasia</i>	Hiperplasia suprarrenal congénita
CBD	<i>Corticobasal degeneration</i>	Degeneración corticobasal
CD	<i>Crohn's disease</i>	Enfermedad de Crohn
CDAD	<i>Clostridium difficile associated disease</i>	Enfermedad asociada a <i>Clostridium difficile</i>
CEA	<i>Carcinoembryonic antigen</i>	Antígeno carcinoembrionario
CHD	<i>Coronary heart disease</i>	Cardiopatía coronaria
CHF	<i>Congestive heart failure</i>	Insuficiencia cardíaca congestiva
CHR	<i>Corticotropin releasing hormone</i>	Hormona liberadora de corticotropina
CI	<i>Cardiac index</i>	Índice cardíaco
CK	<i>Creatine kinase</i>	Creatina cinasa
CKD	<i>Chronic kidney disease</i>	Insuficiencia renal crónica

Abreviatura	Correspondencia en inglés	Significado en español
CLL	• <i>Chronic lymphocytic leukemia</i> • <i>Chronic lymphoid leukemia</i>	• Leucemia linfocítica crónica • Leucemia linfoide crónica
CML	• <i>Chronic myelocytic leukemia</i> • <i>Chronic myelogenous leukemia</i>	• Leucemia mielocítica crónica • Leucemia mielógena crónica
CMV	• <i>Chronic myeloid leukemia</i> • <i>Cytomegalovirus</i> • <i>Cisplatin, methotrexate, vinblastine</i>	• Leucemia mieloide crónica • Citomegalovirus • Cisplatino, metotrexato, vinblastina
CO	<i>Cardiac output</i>	Gasto cardíaco
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>	Enfermedad pulmonar (neumopatía) obstructiva crónica
COX	<i>Cyclooxygenase</i>	Ciclooxygenasa
CP	<i>Carotid pulse</i>	Pulso carotideo
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i>	Presión positiva continua en las vías respiratorias; presión respiratoria positiva continua
CPK	<i>Creatine phosphokinase</i>	Creatina fosfocinasa
CPP	<i>Cerebral perfusion pressure</i>	Presión de perfusión cerebral
CPPD	<i>Calcium pyrophosphate dihydrate</i>	Pirofosfato cálcico dihidratado
CPR	<i>Cardiopulmonary resuscitation</i>	Reanimación cardiopulmonar
CREST	<i>Calcinosis, Raynaud, esophageal dysmotility, sclerodactyly, telangiectasias (syndrome)</i>	Síndrome de calcinosis, Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia, telangiectasias
CRH	<i>Corticotropin-releasing hormone</i>	Hormona liberadora de corticotropina
CRP	<i>C-reactive protein</i>	Proteína C reactiva
CRRT	<i>Continuous renal replacement therapies</i>	Tratamiento sustitutivo renal continuo
CT	<i>Computed tomography</i>	Tomografía computarizada
CUPS	<i>Cancer of unknown primary site</i>	Cáncer de origen desconocido
CVL	<i>Central venous line</i>	Vía venosa central
CVP	<i>Central venous pressure</i>	Presión venosa central
CWP	<i>Coal worker's pneumoconiosis</i>	Neumoconiosis de los trabajadores del carbón
DAEC	<i>Diffusely adherent E. coli</i>	<i>E. coli</i> con adherencia difusa
DCC	<i>Deleted in colorectal cancer</i>	Gen eliminado del cáncer colorrectal
DDAVP	<i>Desmopressin</i>	Desmopresina
DFA	<i>Direct (immuno)fluorescent antibody</i>	Inmunofluorescencia directa
DI	<i>Diabetes insipida</i>	Diabetes insípida
DIC	<i>Disseminated intravascular coagulation</i>	Coagulación intravascular diseminada
DKA	<i>Diabetic ketoacidosis</i>	Cetoacidosis diabética

(continúa)

Abreviatura	Correspondencia en inglés	Significado en español
DL _{CO}	<i>Carbon monoxide diffusing capacity of the lung</i>	Capacidad de difusión del monóxido de carbono en el pulmón
DM	<i>Diabetes mellitus</i>	Diabetes mellitus
DM	<i>Dermatomyositis</i>	Dermatomiositis
DMARD	<i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i>	Fármacos antirreumáticos con capacidad de modificación de la enfermedad
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>	Ácido desoxirribonucleico
DRE	<i>Digital rectal examination</i>	Examen rectal digital
DSM-IV	<i>Fourth Diagnostic and Statistical Manual (American Psychiatric Association)</i>	Manual diagnóstico y estadístico, 4. ^a ed. (Asociación estadounidense de Psiquiatría)
DU	<i>Duodenal ulcer</i>	Úlcera duodenal
DVT	<i>Deep venous thrombosis</i>	Trombosis venosa profunda
EAEC	<i>Enteroaggregative E. coli</i>	<i>E. coli</i> enteroagregante
EBV	<i>Epstein-Barr virus</i>	Virus de Epstein-Barr
ECG	<i>Electrocardiogram</i>	Electrocardiograma
ECHO	<i>Echocardiogram</i>	Ecocardiograma
ED	• <i>Emergency department</i> • <i>Erectile dysfunction</i>	• Departamento de urgencias • Disfunción eréctil
EDTA	<i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>	Ácido etilendiaminotetraacético
EDX	—	Estudios electrodiagnósticos
EEG	<i>Electroencephalogram</i>	Electroencefalograma
EGF	<i>Epidermal growth factor</i>	Factor de crecimiento epidérmico
EHEC	<i>Enterohemorrhagic E. coli</i>	<i>E. coli</i> enterohemorrágica
EIA	<i>Enzyme immunoassay</i>	Inmunoanálisis enzimático
EIEC	<i>Enteroinvasive E. coli</i>	<i>E. coli</i> enteroinvasora
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>	Prueba de inmunosorbencia ligada a enzimas
EMG	<i>Electromyography</i>	Electromiografía/electromiograma
ENT	<i>Ear, nose, and throat surgeon</i>	Otorrinolaringólogo
EOM	<i>Extraocular muscles</i>	Músculos extraoculares
EPEC	<i>Enteropathogenic E. coli</i>	<i>E. coli</i> enteropatógena
EPSE	<i>Extrapyramidal side effects</i>	Efectos adversos extrapiramidales
ERCP	<i>Endoscopic retrograde cholangiogram</i>	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
ERV	<i>Expiratory reserve volume</i>	Volumen de reserva espiratoria
ESBL	<i>Extended-spectrum beta-lactamases</i>	Betalactamasas de espectro ampliado
ESR	<i>Erythrocyte sedimentation rate</i>	Velocidad de eritrosedimentación
ESRD	<i>End-stage renal disease</i>	Nefropatía terminal
ETEC	<i>Enterotoxigenic E. coli</i>	<i>E. coli</i> enterotoxígena
FAB	<i>French-American-British</i>	Franco-anglo-estadounidense (clasificación tumoral)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	Organismo estadounidense que se encarga de la aprobación de alimentos y fármacos para consumo humano o animal

Abreviatura	Correspondencia en inglés	Significado en español
FEV ₁	<i>Forced expiratory capacity in 1 s</i>	Volumen espiratorio forzado en 1 segundo
FLAIR	<i>Fluid-attenuated inversion recovery</i>	Recuperación de inversión atenuada por líquido
FNA	<i>Fine-needle aspiration</i>	Aspiración con aguja fina
FNHTR	<i>Febrile nonhemolytic transfusion reaction</i>	Reacción transfusional febril no hemolítica
FPC	<i>Familial polyposis coli</i>	Poliposis colónica familiar
FRC	<i>Functional residual capacity</i>	Capacidad funcional residual
FSH	<i>Follicle-stimulating hormone</i>	Hormona foliculoestimulante
FTA	<i>Fluorescent treponemal antibody absorption test</i>	Prueba con fluorescencia de la absorción de anticuerpos antitreponémicos
FVC	<i>Forced vital capacity</i>	Capacidad vital forzada
G6PD	<i>Glucose-6-phosphate dehydrogenase</i>	Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
GABA	<i>Gamma-aminobutyric acid</i>	Ácido gamma-aminobutírico
GAS	<i>Group A Streptococcus</i>	Estreptococos del grupo A
GBS	<i>Guillain-Barré syndrome</i>	Síndrome de Guillain-Barré
G-CSF	<i>Granulocyte colony stimulating factor</i>	Factor estimulante de colonias de granulocitos
GFR	<i>Glomerular filtration rate</i>	Tasa de filtración glomerular
GGT	<i>Gamma-glutamyl transpeptidase</i>	Gamma-glutamiltranspeptidasa
GH	<i>Growth hormone</i>	Hormona del crecimiento
GHRH	<i>Growth hormone-releasing hormone</i>	Hormona liberadora de hormona de crecimiento
GI	<i>Gastrointestinal</i>	Gastrointestinal
GIST	<i>Gastrointestinal stromal cell tumors</i>	Tumores de células del estroma gastrointestinal
GM-CSF	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
GnRH	<i>Gonadotropin-releasing hormone</i>	Hormona liberadora de gonadotropinas
GU	<i>Gastric ulcer</i>	Úlcera gástrica
HA	<i>Calcium hydroxyapatite</i>	Hidroxiapatita cálcica
HAART	<i>Highly active antiretroviral therapy</i>	Tratamiento antirretroviral de gran actividad
HAV	<i>Hepatitis A virus</i>	Virus de la hepatitis A
Hb	<i>Hemoglobin</i>	Hemoglobina
HBcAg	<i>Hepatitis B core antigen</i>	Antígeno central del virus de la hepatitis B
HBeAg	<i>Hepatitis B e antigen</i>	Antígeno e del virus de la hepatitis B
HB Ig	<i>Hepatitis B immune globulin</i>	Inmunoglobulina contra la hepatitis B
HBsAg	<i>Hepatitis B surface antigen</i>	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
HBV	<i>Hepatitis B virus</i>	Virus de la hepatitis B
hCG	<i>Human chorionic gonadotropin</i>	Gonadotropina coriónica humana
HCV	<i>Hepatitis C virus</i>	Virus de la hepatitis C

(continúa)

Abreviatura	Correspondencia en inglés	Significado en español
HD	<i>Hodgkin disease</i>	Enfermedad de Hodgkin
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>	Lipoproteína de alta densidad
HDV	<i>Hepatitis D virus</i>	Virus de la hepatitis D
HEV	<i>Hepatitis E virus</i>	Virus de la hepatitis E
HHS	<i>Hyperglycemic hyperosmolar state</i>	Estado hiperosmolar hiperglucémico
HHV	<i>Human herpes virus</i>	Herpesvirus humano
5-HIAA	<i>5-Hydroxyindolacetic acid</i>	Ácido 5-hidroxiindolacético
Hib	<i>Haemophilus influenzae type b</i>	<i>H. influenzae</i> de tipo b
HLA	<i>Histocompatibility locus antigens</i>	Antígenos de histocompatibilidad
HMG-CoAR	<i>Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase</i>	Hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa
HPV	<i>Human papilloma virus(es)</i>	Virus del papiloma humano
HSV	<i>Herpes simplex virus</i>	Virus del herpes simple
HTLV-I	<i>Human T cell lymphotropic virus</i>	Virus linfotrópico de células T humanas de tipo I
HUS	<i>Hemolytic uremic syndrome</i>	Síndrome hemolítico urémico
ICD	<i>Implantable cardioverter defibrillators</i>	Implantación de desfibrilador cardioversor
ICP	<i>Intracranial pressure</i>	Presión intracranal
ICSI	<i>Intracytoplasmic sperm injection</i>	Inyección intracitoplásmica de espermatozoides
ICU	<i>Intensive care unit</i>	Unidad de cuidados intensivos
IFA	<i>Indirect immunofluorescence assay</i>	Inmunofluorescencia indirecta
IFG	<i>Impaired fasting glucose</i>	Trastorno de la glucosa en ayunas
IFN	<i>Interferon</i>	Interferón
IGF-1 (IGF-2)	<i>Insulin-like growth factor 1 (insulin-like growth factor 2)</i>	Factor del crecimiento similar a la insulina 1 (ó 2)
IGT	<i>Impaired glucose tolerance</i>	Alteración de la tolerancia a la glucosa
IL	<i>Interleukine</i>	Interleucina
IM	<i>Intramuscular</i>	Intramuscular
INR	<i>International normalized ratio</i>	Índice internacional normalizado
ISDN	<i>Isosorbide dinitrate</i>	Dinitrato de isosorbida
ITP	<i>Idiopathic thrombocytopenic purpura</i>	Púrpura trombocitopénica idiopática
IV	<i>Intravenous</i>	Intravenoso
IVP	<i>Intravenous pyelography</i>	Pielografía intravenosa
JAK, JAK2	<i>Janus kinases; Janus kinase 2</i>	Cinasas de Janus; cinasa de Janus 2
JVD	<i>Jugular venous distention</i>	Distensión de las venas yugulares
LA	<i>Left auricle</i>	Aurícula izquierda
LAAM	<i>Levo-acetyl-α-methadol</i>	Acetato de levometadilo
LAP	<i>Leucocyte alkaline phosphatase</i>	Fosfatasa alcalina leucocitaria

Abreviatura	Correspondencia en inglés	Significado en español
LBBB	<i>Left bundle branch block</i>	Bloqueo de la rama izquierda del haz de His
LCA	<i>Leukocyte common antigen</i>	Antígeno leucocitario común
LCR	—	Líquido cefalorraquídeo
LDH	<i>Lactate dehydrogenase; lactic dehydrogenase</i>	Deshidrogenasa de lactato
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>	Lipoproteína de baja densidad
LH	<i>Luteinizing hormone</i>	Hormona luteinizante
LKM	<i>Liver-kidney microsomal (antibodies)</i>	Anticuerpos antimicrosomas de hígado y riñón
LMWH	<i>Low-molecular-weight heparin</i>	Heparina de bajo peso molecular
LSD	<i>Lysergic acid diethylamide</i>	Dietilamida del ácido lisérgico
LV	<i>Left ventricle</i>	Ventrículo izquierdo
MAC	<i>Mycobacterium avium complex</i>	Complejo de <i>Mycobacterium avium</i>
MALT	<i>Mucosa-associated lymphoid tissue</i>	Tejido linfoide asociado a mucosas
MAOI	<i>Monoamine oxidase inhibitors</i>	Inhibidores de la monoamino oxidasa
MAP	<i>Mean arterial pressure</i>	Presión arterial media
MCH	<i>Mean cell hemoglobin</i>	Hemoglobina corpuscular media
MCHC	<i>Mean corpuscular hemoglobin concentration</i>	Concentración media de hemoglobina corpuscular
MCV	<i>Mean corpuscular volume</i>	Volumen corpuscular medio
MDS	<i>Myelodysplastic syndrome</i>	Síndrome mielodisplásico
MEFR	<i>Maximum expiratory flow rate</i>	Velocidad máxima del flujo mesoespiratorio
MEN	<i>Multiple endocrine neoplasia</i>	Neoplasia endocrina múltiple
MG	<i>Myasthenia gravis</i>	Miastenia grave
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i>	Complejo principal de histocompatibilidad
MI	<i>Myocardial infarction</i>	Infarto de miocardio
MIC	<i>Minimal inhibitory concentration</i>	Concentración inhibidora mínima
MODY	<i>Maturity-onset diabetes of the young</i>	Diabetes de tipo adulto de comienzo en la juventud
MPGN	<i>Membranoproliferative glomerulonephritis</i>	Glomerulonefritis membranoproliferativa
MR	<i>Mitral regurgitation</i>	Insuficiencia mitral
MRA	<i>Magnetic resonante angiography</i>	Angiografía por resonancia magnética
MRI	<i>Magnetic resonance imaging</i>	Imágenes por resonancia magnética
MRSA	<i>Methicillin-resistant S. aureus</i>	<i>S. aureus</i> resistente a meticilina
MS	<i>Mitral stenosis</i>	Estenosis mitral
MSLT	<i>Multiple sleep latency test</i>	Prueba múltiple de latencia del sueño
MSM	<i>Midsystolic murmur</i>	Soplo mesosistólico
MuSK	<i>Muscle-specific kinase</i>	Cinasa mioespecífica

(continúa)

Abreviatura	Correspondencia en inglés	Significado en español
MVP	<i>Mitral valve prolapse</i>	Prolapso de la válvula mitral
NDI	<i>Nephrogenic diabetes insipidus</i>	Diabetes insípida nefrogénica
NK	<i>Natural killer (cells)</i>	Células citolíticas naturales
NPH	<i>Normal-pressure hydrocephalus</i>	Hidrocefalia normotensa
NSAID	<i>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i>	Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
NSTEMI	<i>Non-ST-elevation myocardial infarction</i>	Infarto del miocardio sin elevación de ST
OAE	<i>Otoacoustic emissions</i>	Emisiones otoacústicas
OH	<i>Orthostatic hypotension</i>	Hipotensión ortostática
OPMD	<i>Oculopharyngeal muscular dystrophy</i>	Distrofia muscular oculofaríngea
OS	<i>Opening snap</i>	Chasquido de apertura
PAC	<i>Pulmonary artery catheter</i>	Catéter de arteria pulmonar dirigido por el flujo
PCI	<i>Percutaneous coronary intervention</i>	Intervención coronaria percutánea
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>	Reacción en cadena de la polimerasa
PCW (PCWP)	<i>Pulmonary capillary wedge (pressure)</i>	Presión capilar pulmonar de enclavamiento o presión en cuña de los capilares pulmonares
PD	<i>Parkinson's disease</i>	Enfermedad de Parkinson
PE	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Phenytoin equivalents</i> • <i>Pulmonary embolism</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Equivalente de fenitoína • Embolia pulmonar
PEEP	<i>Positive end-expiratory pressure</i>	Presión positiva teleespiratoria
PEFR	<i>Peak expiratory flow rate</i>	Flujo espiratorio máximo
PET	<i>Positron emission (computed) tomography</i>	Tomografía (computarizada) con emisión de positrones
PICC	<i>Peripherally inserted central catheter</i>	Catéter central de inserción periférica
PK	<i>Pyruvate kinase</i>	Piruvato cinasa
PM	<i>Polymyositis</i>	Polimiositis
PMN	<i>Polymorphonuclear neutrophil(ic) (leukocytes)</i>	Leucocitos polimorfonucleares
PMR	<i>Polymyalgia rheumatica</i>	Polimialgia reumática
PND	<i>Paraneoplastic neurologic disorders</i>	Trastornos neurológicos paraneoplásicos
PO	<i>Per oris</i>	Vía oral
PPD	<i>Purified protein derivative</i>	Derivado proteínico purificado
PPI	<i>Proton pump inhibitor</i>	Inhibidor de bomba de protones
PRL	<i>Prolactin</i>	Prolactina
PRPP	<i>Phosphoribosyl pyrophosphate</i>	Fosforribosilpirofósfato
PS	<i>Pulmonary stenosis</i>	Estenosis de la pulmonar
PSA	<i>Prostate specific antigen</i>	Antígeno prostático específico
PSP	<i>Progressive supranuclear palsy</i>	Parálisis supranuclear progresiva
PT	<i>Prothrombin time</i>	Tiempo de protrombina

Abreviatura	Correspondencia en inglés	Significado en español
PTCA	<i>Percutaneous transluminal coronary angioplasty</i>	Angioplastia coronaria transluminal percutánea
PTH	<i>Parathyroid hormone</i>	Hormona paratiroidea
PTHrP	<i>Parathyroid hormone-related peptide</i>	Péptido relacionado con la hormona paratiroidea
PTT	<i>Partial thromboplastin time</i>	Tiempo parcial de tromboplastina
PUVA	<i>Psoralen plus ultraviolet light</i>	Psoraleno combinado con luz ultravioleta
RA	• <i>Rheumatoid arthritis</i> • <i>Right auricle</i>	• Artritis reumatoide • Aurícula derecha
RAA	<i>Renin-angiotensin-aldosterone</i>	Renina-angiotensina-aldosterona
RBBB	<i>Right bundle branch block</i>	Bloqueo de la rama derecha del haz de His
RDA	<i>Recommended dietary allowance</i>	Aporte alimentario recomendado
REM	<i>Rapid eye movement</i>	Fase de sueño de movimientos oculares rápidos
RI	<i>Reticulocyte index</i>	Índice reticulocitario
RIBA	<i>Recombinant immunoblot assay</i>	Análisis de inmunotransferencia recombinante
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>	Ácido ribonucleico
RSV	<i>Respiratory syncytial virus</i>	Virus sincitial respiratorio
RT	<i>Radiation therapy</i>	Radioterapia
RTA	<i>Renal tubular acidosis</i>	Acidosis tubular renal
RT-PCR	<i>Reverse transcriptase polymerase chain reaction</i>	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
RV	• <i>Residual volume</i> • <i>Right ventricle</i>	• Volumen residual • Ventrículo derecho
SAH	<i>Subarachnoid hemorrhage</i>	Hemorragia subaracnoidea
SARS	<i>Severe acute respiratory syndrome</i>	Síndrome respiratorio agudo grave
SBP	<i>Systolic blood pressure</i>	Presión sistólica
SC	• <i>Subcutaneous</i> • <i>Systolic click</i>	• Subcutáneo • Chasquido sistólico
SCA	<i>Spinocerebellar ataxia</i>	Ataxia espinocerebelosa
SCC	<i>Squamous cell carcinoma</i>	Carcinoma epidermoide
SGOT	<i>Serum glutamic-oxalo-acetic transaminase</i>	Transaminasa glutámico-oxalacética sérica
SGPT	<i>Serum glutamate pyruvate transaminase</i>	Transaminasa glutámico-pirúvica sérica
SIADH	<i>Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion</i>	Síndrome de secreción inadecuada de ADH
SIDA	—	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SL	<i>Sublingual</i>	Sublingual
SLE	<i>Systemic lupus erythematosus</i>	Lupus eritematoso sistémico

(continúa)

Abreviatura	Correspondencia en inglés	Significado en español
SMA	<i>Smooth-muscle antibodies</i>	Anticuerpos antimúsculo liso
SNA	—	Sistema nervioso autónomo
SNC	—	Sistema nervioso central
SNS	<i>Specialized nutrition support</i>	Soporte nutricional especializado
SPEP	<i>Serum protein electrophoresis</i>	Electroforesis de proteínas séricas
SSRI	<i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i>	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
STEC	<i>Shiga toxin-producing E. coli</i>	<i>E. coli</i> productora de toxina tipo Shiga
STEMI	<i>ST-elevation myocardial infarction</i>	Infarto del miocardio con elevación de ST
SVR	<i>Systemic vascular resistance</i>	Resistencia vascular sistémica
SVRI	<i>Systemic vascular resistance index</i>	Índice de resistencia vascular sistémica
TBG	<i>Thyroid-binding globulin</i>	Globulina transportadora de hormonas tiroideas
TCA	<i>Tricyclic antidepressants</i>	Antidepresivos tricíclicos
TCR	<i>T cell (antigen) receptor</i>	Receptores de (antígenos de) las células T
TIA	<i>Transient ischemic attack</i>	Accidente isquémico transitorio
TIBC	<i>Total iron-binding capacity</i>	Capacidad total de fijación de hierro
TLC	<i>Total lung capacity</i>	Capacidad pulmonar total
TMP-SMX	<i>Trimethoprim-sulfamethoxazol</i>	Trimetoprim-sulfametoxazol
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>	Factor de necrosis tumoral
TNG	<i>Nitroglycerin</i>	Nitroglicerina
TNM	<i>Tumor, nodes, metastases</i>	Tumor, ganglios, metástasis
TPN	<i>Total parenteral nutrition</i>	Nutrición parenteral total
t-PA	<i>Tissue-type plasminogen activator</i>	Activador del plasminógeno tisular (endógeno)
TRALI	<i>Transfusion-related acute lung injury</i>	Lesión pulmonar aguda por transfusión
TRH	<i>Thyrotropin-releasing hormone</i>	Hormona liberadora de tirotropina
TRUS	<i>Transrectal ultrasound</i>	Ecografía transrectal
TS	<i>Tricuspid stenosis</i>	Estenosis tricuspídea
TSH	<i>Thyroid stimulating hormone</i>	Hormona estimulante del tiroides (tirotropina)
TSS	<i>Toxic shock syndrome</i>	Síndrome de choque tóxico
TTKG	<i>Transtubular K⁺ concentration gradient</i>	Gradiente de concentración transtubular del potasio
TPP	<i>Thrombotic thrombocytopenic purpura</i>	Púrpura trombocitopénica trombótica
TUMT	<i>Transurethral microwave thermotherapy</i>	Termoterapia transuretral con microondas
TURP	<i>Transurethral resection of the prostate</i>	Extirpación transuretral de la próstata
UA	<i>Unstable angina</i>	Angina inestable
UC	<i>Ulcerative colitis</i>	Colitis ulcerosa
UDP	<i>Uridine-5'-diphosphate</i>	Uridina-5'-difosfato

Abreviatura	Correspondencia en inglés	Significado en español
UIP	<i>Usual interstitial pneumonia</i>	Neumonía intersticial habitual
UMN	<i>Upper motor neuron</i>	Motoneurona superior
URI	<i>Upper respiratory infections</i>	Infecciones de las vías respiratorias superiores
US	<i>Ultrasound</i>	Ecografía
UTI	<i>Urinary tract infection</i>	Infección de vías urinarias
UTO	<i>Urinay tract obstruction</i>	Uropatía obstructiva
VC	<i>Vital capacity</i>	Capacidad vital
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>	Pruebas de laboratorio para la investigación de enfermedades venéreas
VF	<i>Ventricular fibrillation</i>	Fibrilación ventricular
VIH	—	Virus de la inmunodeficiencia humana
VIP	<i>Vasoactive intestinal peptide</i>	(Poli)Péptido intestinal vasoactivo
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i>	Lipoproteína de muy baja densidad
VMA	<i>Vanillylmandelic acid</i>	Ácido vanililmandélico
VS	<i>Vital signs</i>	Signos vitales
VT	<i>Ventricular tachycardia</i>	Taquicardia ventricular
Vwf	<i>von Willebrand factor</i>	Factor de von Willebrand
VZV	<i>Varicella-zoster virus</i>	Virus varicela-zoster
WDHA	<i>Watery diarrhea with hipokalemia and achlorhydria</i>	Síndrome de diarrea acuosa con hipopotasemia y aclorhidria

ÍNDICE

Los números que aparecen en negrita indican el inicio de una ex posición detallada de la cuestión correspondiente; los números seguidos de «» y los seguidos de «c» se refieren a páginas de figuras y cuadros, respectivamente.

- Abacavir, en las infecciones por VIH, 454c
Abdomen
 agudo, 213
 rígido, 214
Abducción, 926
Abejas, picadura por, 117
Abiotrophia, infección, 485
Ablación ovárica, en el cáncer de mama, 334
Absceso. Véanse *localizaciones específicas*
 amebiano hepático, 401
 cerebral, 101c, 103, 949
 por anaerobios, 519-520
 diagnóstico, 949
 estreptocócico, 485
 por nocardiosis, 521
 por *Pseudomonas aeruginosa*, 501
 tratamiento, 949-950
 epidural
 espinal, 101c, 103, 992
 por *Staphylococcus aureus*, 472
 esplénico, 401
 hepático
 amebiano, 400-401
 estreptocócico, 485
 intraabdominal, 399
 pancreático, 803
 pérvico, por clostrídios, 517
 perinéfrico, 401
 pulmonar, 723
 por anaerobios, 519
 renal, 401
 retroperitoneal, 400
 visceral, 400-401
Absorciometría de rayos X con energía dual, 908
Abuso de alcohol, 1033
ABVD, régimen de quimioterapia, en la enfermedad de Hodgkin, 319
Acalasia, 211
 tratamiento, 211
Acantocitos, 275
Acarbosa, en la diabetes mellitus, 887c
Accidente cerebrovascular, 59
 causas, 64c
 cuadro clínico, 59
 diagnóstico, 62
 embólico, 66
 factores de riesgo, 63, 65c
 hemorrágico, 59
 inducido por medicamentos, 1046c
 isquémico, 59, 61-62, 64c
 causas de, 63c
 tratamiento, 60
 localización anatómica, 60c
 prevención, 63-66
 tratamiento, 60-62, 61c
Accidente isquémico transitorio (TIA), 59
Accidentes, prevención de los, 1052c-1053c
Aceite mineral, en el estreñimiento, 219
Aceites de pescado, en la hiperlipidemia, 915c
Acetato
 de calcio, en la hiperfosfatemia, 753
 de cortisona, en el hipopituitarismo, 863
 de glatiramer, en la esclerosis múltiple, 958
 de potasio, en la hipopotasemia, 7
Acetazolamida
 en la alcalosis metabólica, 13
 en el glaucoma, 250-251
N-Acetilcisteína, en la intoxicación por paracetamol, 88, 809
Aciclovir
 en la encefalitis viral, 948
 en la esofagitis viral, 212
 en el herpes genital, 424, 426
 en el herpes zoster, 430c, 560
 en las infecciones por virus del herpes simple, 250, 555-556, 558c-559c
 en la meningitis viral, 947
 en la parálisis de Bell, 978
 en la varicela, 557
Ácido
 acetilsalicílico, en el dolor, 27c
 bicloroacético, en las infecciones por el virus del papiloma humano, 427

- clorhídrico, en la alcalosis metabólica, 14
- etacrínico, en el edema, 202c
- fíbrico, derivados del, en la hiperlipidemia, 915c, 916
- paraaminosalicílico, en la tuberculosis, 529c
- retinoico
 - en el acné vulgar, 271
 - en la leucemia mieloide aguda, 304
 - en la leucoplasia oral, 295-296
 - en la prevención del cáncer de cabeza y cuello, 324
 - salicílico, en la sarna, 629
 - tricloroacético, en las infecciones por el virus del papiloma humano, 427
- undecilínico, en las infecciones por dermatofitos, 270
- ursodesoxicólico
 - en la cirrosis biliar primaria, 817
 - en la colangitis esclerosante primaria, 800
 - en la colelitiasis, 797
- valproico, 1029
 - en las crisis convulsivas, 934c-935c, 936c
 - dosificación y efectos adversos, 1028c
 - en el mioclonio, 183
 - en el trastorno bipolar, 1015
 - en los tumores cerebrales, 937
- Acidosis**
 - hiperclorémica, 767c
 - láctica, 13
 - metabólica, 11-12, 11f
 - causas, 12c
 - inducida por medicamentos, 1041c
 - tratamiento, 13
 - respiratoria, 11f, 14
 - tratamiento, 14
 - tubular renal, **768**
 - distal (tipo I), 768
 - inducida por medicamentos, 1045c
 - proximal (tipo II), 768
 - tratamiento, 768
 - tipo IV, 768
- Acinetobacter**, infección por, **500**
 - nosocomial, 466
 - tratamiento, 500
- Acitretina, en la psoriasis, 267
- Aclaramiento de creatinina, 235
- Acné, 271
 - inducido por medicamentos, 1041c
- rosácea, 266f, 271
 - tratamiento, 271
- vulgar, 264f, 266f, 271
 - tratamiento, 271
- Acrodermatitis atrófica crónica**, 538
- Acrofobia**, 1019
- Acromegalia**, **862**
 - paraneoplásica, 361c
 - tratamiento, 863
- Acropaquias**, 200
- ACTH**, 859, 861c
 - deficiencia, 864
 - hipersecreción, 876
 - síndrome de producción ectópica de, 363
 - tratamiento sustitutivo, 864c
 - tumor secretor de, 859
- Actinobacillus actinomycetemcomitans**. Véase HACEK, microorganismos
- Actinomicetoma**, 522
- Actinomicosis**, **523**
 - torácica, 523
 - tratamiento, 524
- Activador del plasminógeno tisular (tPA)**
 - en el accidente cerebrovascular, 62, 63f
 - en el infarto miocárdico, 664f
 - en los trastornos trombóticos, 290
- Actividad eléctrica sin pulso**, tratamiento de la parada cardíaca, 43f
- Acúfenos**, 256
 - tratamiento, 256
- Adalimumab**, en la artritis reumatoide, 833
- Addison**, enfermedad de, 879
 - tratamiento, 879
- Adefovir**, en la hepatitis B crónica, 811, 813c
- Adenoma**
 - hipofisario, **859**
 - diagnóstico, 859, 861c
 - no funcinante, **863**
 - productor de gonadotropinas, **863**
 - productor de TSH, 863
 - tratamiento, 861
 - intestino delgado, 338
 - tiroideo, **874**
 - tóxico, **873**
 - tiroídes, 874
- Adenosina**
 - en las arritmias, 811c
 - desaminasa, deficiencia, 828

- Adenovirus, infección por, 573
neumonía, 722, 723
- ADMIT, exploración física y vital (mnemotécnica para la hospitalización), 1-2
- Aeromonas*, infección por, 500
celulitis, 429
diagnóstico, 370c
tratamiento, 500
- Afasia, 185
aislada, 186c
anómica, 186c
características clínicas de la, 186c
de conducción, 186, 186c
global, 186, 186c
transcortical no fluida, 186c
tratamiento, 187
- Agammaglobulinemia, ligada a X, 829
- Agente delta. *Véase Hepatitis D*
- Agentes
alquilantes, 299c
anticolinérgicos, intoxicación, 79
biológicos, en la quimioterapia antineoplásica, 300c
fibrinolíticos, 290
midriáticos, 250
nerviosos
armas biológicas, 129-130
organofosforados, 129-130
tratamiento de la exposición a los, 130, 131c
quelantes
fijación de materiales radiactivos, 135
en la hemocromatosis, 917
- Aglutinación, 606
- Agorafobia, 1019-1020
- Agranulocitosis, inducida por medicamentos, 1042c
- Agua, restricción de
en la hiponatremia, 5-6
en el síndrome de secreción inapropiada de ADH, 105
- Agujero occipital
lesiones compresivas del, 974, 976
lesiones próximas al, 990
- Aislamiento, técnicas, 465
- Albendazol
en la ascariasis, 620
en la enterobiasis, 622
en la equinococosis, 627
en la estrongiloidiasis, 621
en la infestación por larva migrans, 620
en la triquinosis, 619
en la uncinariasis, 620
- Albúmina
gradiiente suero-ascitis, 232-233, 234c
suero, 230, 230c
- Alcaloideos ergotamínicos, en la enfermedad de Parkinson, 969c
- Alcalosis
metabólica, 11f, 11-13
causas, 13, 13c
tratamiento, 14
respiratoria, 11f, 14
tratamiento, 14
- Alcohol isopropílico, intoxicación por, 80
- Alcoholemia, 1033
- Alcoholismo, 1033
abstinencia del alcohol, 1033-1034
características clínicas, 1033
y demencia, 963
detección, 1052c-1053c
evaluación analítica, 1034
y pancreatitis crónica, 803-804
tratamiento, 1034-1035
interrupción aguda, 1034
prevención de recaídas, 1035
recuperación y abstinencia, 1035
- Alefacet, en la psoriasis, 267
- Alemtuzumab, en la leucemia/linfoma linfocítica crónica, 313
- Alendronato, en la osteoporosis, 908
- Alergia, a los agujones de insectos, 117
- Alexia pura, 186c
- Alfafetoproteína, en el cáncer testicular, 349
- Alodinia, 25, 987, 994
- Alopecia, inducida por medicamentos, 1041c
- Alopurinol
en la gota, 850
en la leucemia mieloide crónica, 305
en la nefrolitiasis, 779c
en el síndrome de la lisis tumoral, 106
- Alosetrón, en el síndrome del colon irritable, 793
- Alprazolam
dosificación y efectos adversos, 1026c
en el trastorno de angustia, 1017
- Alteraciones
cromosómicas en el cáncer
de cabeza y cuello, 322-323
leucemia mieloide, 302
linfoma de Burkitt, 316
neoplasias malignas linfoides, 311

- de origen desconocido, 359c
- de pulmón, 324
- testicular, 349
- urinarias
 - aproximación diagnóstica, 744c, 745
 - asintomáticas, 745, 763, 763c
 - causas glomerulares, 763c
 - y composición de la orina, 237
 - y volumen de orina, 236
- en la visión de los colores, inducidas por medicamentos, 1047c
- Alucinaciones**, 1016
 - hipnagógicas, 190c, 191
 - inducidas por medicamentos, 1047c
- Alucinógenos**, intoxicación por, 80
- Alveolitis alérgica extrínseca**, 715
- Amantadina**
 - en la enfermedad de Parkinson, 970
 - en la gripe, 567-568
 - en la profilaxis de la gripe, 569
- Amaurosis fugaz**, 59, 177
- Amebiasis**
 - diagnóstico, 376c
 - y diarrea, 410
 - tratamiento, 410-411
- Amenorrea**, 893
 - aproximación diagnóstica, 893, 894f
 - primaria, 893
 - secundaria, 893
 - tratamiento, 895
- Amikacina**
 - en las infecciones por *Klebsiella*, 499
 - en las infecciones micobacterianas no tuberculosas, 536
 - en las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, 504c
- Amilasa, en suero**, 801
- Amiloidosis**, 856
 - $\text{A}\beta_2\text{M}$, 857
 - amiloide A, 856
 - cadenas ligeras y, 857
 - características clínicas, 857
 - disfunción autonómica en la, 985
 - heredofamiliar, 857
 - localizada o limitada a órganos, 857
 - nefropatía en la, 764c
 - neumonitis intersticial y, 732c
 - tratamiento, 857-858
- Amilorida**
 - en la diabetes insípida, 866
 - en el edema, 202c
- Aminofilina**
 - en la anafilaxia, 107-108
 - en el asma, 713
- Aminoglucósidos**, mecanismos, indicaciones y efectos adversos de los, 380
- Aminosalicilatos**, en la enfermedad inflamatoria intestinal, 791-792, 791c-792c
- Aminotransferasas**, en la sangre, 228-229, 230c
- Amiodarona**
 - en las arritmias, 681c
 - enfermedad tiroidea causada por, 873
 - en la miocardiopatía dilatada, 648
 - en la miocardiopatía hipertrófica, 651
 - en la parada cardíaca, 43f
 - en la taquicardia ventricular, 665
- Amitriptilina**
 - en el dolor, 28c
 - dosisificación y efectos adversos, 1023c
 - en la esclerosis múltiple, 958
 - en la intoxicación por ciguatera, 114
 - en la profilaxis de la migraña, 148-149, 148c
 - en el síndrome del colon irritable, 792
- Amodiaquina**, en el paludismo, 608c
- Amonáico**, en la sangre, 230
- Amoxapina**, dosificación y efectos adversos, 1024c
- Amoxicilina**
 - en la borreliosis de Lyme, 538
 - en el carbunco, 124c
 - en la COPD, 721
 - en la erradicación de *Helicobacter pylori*, 785c
 - en las infecciones neumocócicas, 470
 - en las infecciones de vías urinarias, 772c
 - en la leptospirosis, 541
 - en la neumonía, 724c
 - en la otitis media, 259c, 261
 - en la profilaxis de la endocarditis, 398c
 - en la sinusitis, 258c
- Amoxicilina/clavulanato**
 - en las infecciones por *Haemophilus influenzae*, 493
 - en las infecciones por mordedura de animales, 109c, 430c
 - en la neumonía, 724c
 - en la otitis media, 259c
 - en la sinusitis, 258c
- Ampicilina**
 - en la actinomicosis, 525

- en la endocarditis, 394c-395c
- en la endocarditis por microorganismos HACEK, 496c
- en la enfermedad diverticular, 794
- en la fascitis necrosante, 430c
- en las infecciones por *Bartonella*, 511c-512c
- en las infecciones enterocócicas, 484
- en las infecciones neumocócicas, 471
- en las infecciones de vías urinarias, 772c-773c
- en la leptospirosis, 541
- en la listeriosis, 491-492
- mecanismos, indicaciones y efectos adversos, 378
- en la meningitis bacteriana, 945c, 946c
- en la osteomielitis, 436c
- en la peritonitis, 399-400
- en la profilaxis de la endocarditis, 398c
- en la shigelosis, 408-409
- Ampicilina/sulbactam**
 - en la colecistitis aguda, 799
 - en la endocarditis por microorganismos HACEK, 496c
 - en la epiglotitis, 262
 - en las infecciones por mordedura de animales, 109c, 110c, 430c
 - en la neumonía, 724c
 - en la osteomielitis, 436c
- Amprenavir, en las infecciones por VIH, 459c**
- Amrinona**
 - en el infarto miocárdico, 667c
 - en la insuficiencia cardíaca, 693
- Anaerobios facultativos, 518**
- Anafilaxia, 107**
 - inducida por medicamentos, 1039c
 - prevención de, 107
 - tratamiento, 107
- Anagrelida, en la trombocitosis esencial, 308**
- Anakinra, en la artritis reumatoide, 833**
- Analgesia (percepción del dolor reducida), 24**
- Analgésico(s), 26, 27c-28c**
- Análisis**
 - de orina
 - análisis toxicológico, 76
 - en la insuficiencia renal aguda, 747-750, 749c
 - en la insuficiencia renal crónica, 752
- en las infecciones de las vías urinarias, 770
- valores de referencia para compuestos específicos, 1065c
- urocultivo, 370c
- toxicológico, en la intoxicación o sobredosis medicamentosa, 76**
- Análogos de los nucleósidos, 450**
- Anaplasmosis, 546c, 547**
- Anastrazol, en el cáncer de mama, 334**
- Ancianos, artralgias, 169**
- Ancylostoma**
 - braziliense*, infección por, 620
 - duodenale*, infección por, 620
- Anemia, 240, 277. Véanse también tipos específicos de anemia aplástica**
 - monocitopenia en la, 285
 - tratamiento, 282
- de células falciformes, 279
- y nefropatía, 778
 - tratamiento, 281-282
- clasificación de las, 241, 241f
- diagnóstico, 279c
- de la enfermedad crónica, 277
 - tratamiento, 281-282
- ferropénica, 277, 278f, 279c, 278c
 - tratamiento, 281
- hemolítica**
 - clasificación, 280c
 - inducida por medicamentos, 1043c
 - macroangiopática, 280-281
 - microangiopática, 280-281
- hipoproliferativa, 277-278
 - diagnóstico, 279c
- en la inflamación, 279c
- inmunohemolítica, 280
 - por anticuerpos calientes, 280
 - por anticuerpos fríos, 280
 - megaloblástica, inducida por medicamentos, 1043c
 - sideroblástica, 279, 279c
- en la insuficiencia renal, 752-753
- microcítica, 279
- relacionada con quimioterapia, 299c-300c, 297-298
 - tratamiento, 281-282
- Anémona de mar, picadura de, 113**
- Aneurisma**
 - aórtico, 694
 - abdominal, 694
 - evaluación analítica en el, 694
 - torácico, 694
 - tratamiento, 695
 - ventricular
 - e infarto miocárdico, 670

- manifesto, 670
y seudoaneurisma, 670
- Anfebutamona, 1022
 - en el abandono del hábito de fumar, 720
 - dosisificación y efectos adversos de, 1024c
 - en el síncope, 173
 - en el trastorno bipolar, 1015
- Anfotericina B, 591-592
 - en la aspergilosis, 595
 - en la blastomicosis, 600
 - en la candidosis, 212, 594
 - en la coccidioidomicosis, 600
 - en la criptococosis, 596
 - en la esporotricosis, 602
 - en la fusariosis, 601
 - en la histoplasmosis, 598
 - en la leishmaniosis, 611, 612
 - en la neutropenia, 284
 - en la paracoccidioidomicosis, 600
 - en la peniciliosis marneffei, 601
 - en la seudoalesqueriosis, 602
- Angitis y granulomatosis alérgica, 836-837
- Angina
 - abdominal, 795
 - de pecho, 137, **671**
 - evaluación analítica, 671
 - inducida por medicamentos, 1043c
 - inestable, **675**
 - características de alto riesgo en la, 677c
 - tratamiento, 289c, 677-678, 676f
 - prueba de esfuerzo, 671, 672f, 673c
 - recurrente, tras MI, 670
 - signos y síntomas, 671
 - tratamiento, 673-675
 - revascularización mecánica, 674-675, 675c
 - supresión a largo plazo, 673-675
 - Angiodisplasia, 225
 - colónica, **795**
 - Angioedema, 200, **823**
 - inducido por medicamentos, 1039c
 - tratamiento, 824
 - Angiografía
 - hepatobilial, 230-231
 - pulmonar, 702f, 710
 - con resonancia magnética, en la estenosis de la arteria renal, 775
 - Angioma, senil, 265f
 - Angiomatosis bacilar, 511c, **513**
 - tratamiento, 430c-431c
 - Angioplastia transluminal percutánea, en la angina de pecho, 674, 675c
 - Anisocitosis, 275
 - Anorexia nerviosa, **1030**
 - características clínicas, 1030
 - criterios de diagnóstico, 1031c
 - tipo compulsivo/purgativo, 1031c
 - tipo restrictivo, 1031c
 - tratamiento, 1030, 1032f
 - Anosmia, 966
 - Anosognosia, 59
 - Anovulación, 892-893
 - Ansiolíticos, **1022**
 - dosisificación y efectos adversos, 1026c
 - Antagonistas del receptor de la angiotensina
 - en la glomerulonefritis, 765
 - en la hipertensión, 657, 660c
 - en el infarto miocárdico, 665
 - en la insuficiencia cardíaca, 690c, 691
 - en la insuficiencia renal crónica, 753
 - en la miocardiopatía dilatada, 648
 - en la nefropatía diabética, 762
 - Antebrazo, músculos e inervación, 922c-923c
 - Antiácidos
 - complicaciones de los, 219
 - en la enfermedad por reflujo gastroesofágico, 206-207
 - en la gastropatía erosiva, 786
 - Antiarrítmicos
 - en el dolor, 26, 28c
 - intoxicación por, 80
 - Anticoagulantes, 288-290
 - en el accidente cerebrovascular, 62, 66
 - en el infarto miocárdico, 665
 - en el prolапso de la válvula mitral, 645
 - Anticoncepción
 - femenina, **900**
 - poscoital, 900
 - Anticonceptivos orales
 - en la amenorrea, 895
 - en el dolor pélvico en las mujeres, 895
 - en la evitación del embarazo, 900
 - en la hemorragia endometrial patológica, 892- 893
 - en el hirsutismo femenino, 896
 - en los síntomas menopáusicos, 898

- Anticonvulsivos
 en el dolor, 26, 28c
 en la exposición a agentes nerviosos, 129
 en la hemorragia subaracnoidea, 67
 intoxicación, 80-81
- Anticuerpos
 anti-AChR, 1000
 antineuronales, paraneoplásicos, 365c
 heterófilos, determinación de, 565
- Antidepresivos, **1022**
 en el dolor, 26, 28c
 intoxicación por, 81-82
 en el síndrome de fatiga crónica, 1011-1012
 tricíclicos, 1022
 dosificación y efectos adversos, 1023c
- Antígeno prostático específico (PSA), 293c
 en el cáncer de próstata, 354-355, 356f
 en la hiperplasia prostática, 354
 unido y libre, 355
- Antihistamínicos
 en la intoxicación por pescado escombroide (intoxicación histamínica), 115
 en la pitiriasis rosada, 268
- Antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)
 en la artritis psoriásica, 843
 en la artritis reumatoide, 833
 en la artrosis, 846
 en la colecistitis aguda, 799
 en el dolor, 26
 y enfermedad ulcerosa péptica, 783
 en la fiebre, 164, 165f
 en la gota, 848
 en el lumbago, 156
 en la migraña, 146-148, 147c
 en el síndrome de fatiga crónica, 1011
 en la tendinitis, 853
- Antimetabolitos, en la quimioterapia del cáncer, 299c
- Antimonato de meglumina, en la leishmaniosis, 611
- Antiplaquetarios, 291
 en el accidente cerebrovascular, 62
 como prevención, 63-66
 en el infarto miocárdico, 665
- Antipsicóticos, **1029**
 dosificación y efectos adversos, 1027c
 nuevos, 1027c, 1029
 típicos, 1027c, 1029
- Antitoxina
 botulínica, 516
 diftérica, 487
 α_1 -Antitripsina, deficiencia de, 719
- Antivenenos, 113-114, 116
- Ántrax, 473
- Antrectomía, en la enfermedad ulcerosa péptica, 785c
- Aorta
 arteritis de la, **697**
 coartación de la, hipertensión en, 657
 enfermedades de la, **694**
 abdominales, oclusivas, 697
 ecocardiografía en las, 641
- APACHE II, 20
- Aparato digestivo, funciones, 215
- Apetito, medicamentos que suprimen el, 882
- Aplasía eritrocitaria pura, inducida por medicamentos, 1043c
- Apnea del sueño, **741**
 central, 189, 741
 mixta, 189
 obstructiva, 189, 190, 741, 741c
 tratamiento, 741-742, 741c
- Apo
 B100, defecto familiar, 910, 911c
 CII, deficiencia familiar, 911c, 914
- Apoplejía hipofisaria, 859, 861
- Apoyo nutricional
 árbol de decisión para el inicio del, 16f
 nutrición enteral, 15-17
 nutrición parenteral, 15-17
- Apraclonidina, en el glaucoma, 250-251
- Aprepitant, en las náuseas y vómitos, 204, 297-298
- Aracnoiditis, dolor lumbar en la, 155
- Arbovirus, infección por, **583**
 encefalitis, 946c, 947, 948c
 meningitis, 944-945, 946c
- Arcadas, 204
- Arcanobacterium haemolyticum*, infección por, 487
- Argatroban
 en los trastornos trombóticos, 290
 en la trombocitopenia inducida por heparina, 288
- Aripiprazol, dosificación y efectos adversos, 1027c
- Aromatasa, inhibidores de la, en el cáncer de mama, 332-334
- Arritmia(s), **678**
 diagnóstico, 678-679

- electrocardiografía en las, 679f, 685
 evaluación preoperatoria, 37
 inducidas por medicamentos, 1043c
 y síncope, 171c
 supraventricular miocárdica
 e infarto, 666-667
 tratamiento, 684-685, 686c-687c
 ventricular, e infarto miocárdico,
 665
- Arsénico, intoxicación por, 82
 Artemeter, en el paludismo, 609c
 con lumefantrina, 609c
- Arteria renal
 estenosis, **775**
 características clínicas, 776c
 hipertensión, 656-657
 oclusión
 aguda, **774**
 e hiperazemia, 236f
 trombosis, 774
- Arteriografía
 cefáca, 819
 mesentérica, 222, 819
- Arteriosclerosis, en las arterias periféricas, **697**
 tratamiento, 697-698
- Arteritis
 de células gigantes, 837, 839
 y cefalea, 146c
 y pérdida de visión, 177
 de la temporal. Véase Arteritis de células gigantes
- Artesunato, en el paludismo, 608c
 Articulación, sustitución de, en la artrosis, 847
- Artralgias, **166**
 y análisis de líquido sinovial, 168, 169f
 en el anciano, 169
 antecedentes de, 167
 evaluación inicial, 166, 167f
 exploración física, 168
 pruebas de laboratorio, 168-169
 y técnicas de imagen, 168
- Artritis. Véanse también tipos específicos
 por arbovirus, 585
 dolor en la, 167f
 enteropática, **851**
 tratamiento, 851
 en la esclerosis sistémica, 833
 gonocócica, 419, 432
 gotosa, 847-848
 infecciosa, **432**
 diagnóstico, 432
 tratamiento, 432
- juvenil, y dolor, 162f
 en el lupus eritematoso sistémico, 830
 meningocócica, 489
 mutilante, 842
 psoriásica, 267, 842,
 y dolor, 167f
 patrón de afectación articular, 842
 tratamiento, 843
- reactiva, **843**
 tratamiento, 844
- reumatoide, **832**
 enfermedad pulmonar intersticial, 733
 tratamiento, 832-833, 833f
 y derrame pleural, 734
 y dolor del cuello, 157
 y dolor, 167f
- séptica
 estreptocócica, 482
 por brucelosis, 506
 por microorganismos HACEK, 495
 por *Staphylococcus aureus*, 473, 479
- Artropatía
 neuropática, **851**
 por parvovirus, 577
- Artrópodos
 infección viral transmitida por, **583**
 mordeduras/picaduras por, **115**
- Artroscopia, desbridamiento y lavado, en la artrosis, 847
- Artrosis, **845**
 características clínicas, 845-846
 y dolor de espalda, 154
 erosiva, 845
 generalizada, 845
 primaria, 845
 secundaria, 845
 tratamiento, 846-847
- Asbestosis, 716-717
- Ascariasis, 620
 tratamiento, 620
- Ascitis, 201, **232**
 características del líquido, 234c
 clasificación por el gradiente de albúmina suero-ascitis, 232-233, 234c
 en la cirrosis, 233, 234c
 en las enfermedades no peritoneales, 232
 en las enfermedades peritoneales, 232
 en la pancreatitis aguda, 803

- Asistolia, tratamiento de la parada cardíaca, 44f
- Asma, 710**
- alérgica, 710
 - aproximación diagnóstica, 711-712
 - crónica, 713
 - diagnóstico, 706c
 - evaluación de laboratorio, 711
 - idiosincrásica, 711
 - insomnio en el, 188
 - ocupacional, 718
 - tos, 196
 - tratamiento, 712-713, 714c
 - urgencias, 713
- L-Asparaginasa, en la leucemia/linfoma linfoide aguda, 315
- Aspartamo aminotransferasa, 801
- Aspergiloma, 595
- Aspergilosis, **594**
- abcesos cerebrales, 949
 - broncopulmonar alérgica, 595-596
 - endobronquial pulmonar saprofítica, 595
 - invasora, 595
 - meningitis, 592c
 - nosocomial, 467
 - sinusitis, 260, 595
 - tratamiento, 595-596
 - VIH y, 595
- Aspiración
- nasogástrica, en la hemorragia GI, 222
 - pulmonar con aguja percutánea, 709
- Aspirados, cultivo de, 372c
- bronquial, 369c
- Aspirina
- en el accidente cerebrovascular, 62
 - en la angina de pecho, 674
 - en la artritis reumatoide, 834
 - en la cefalea tensional, 150c
 - en el dolor, 26
 - en la fiebre, 164
 - en el infarto miocárdico, 661, 664f, 665
 - en la migraña, 147c
 - en el prolапso de la válvula mitral, 645
 - en la pericarditis aguda, 652
 - en la prevención de los accidentes cerebrovasculares, 63-66, 66c
 - en la profilaxis del infarto miocárdico, 670
 - en los síndromes coronarios agudos, 675
 - en los trastornos trombóticos, 290
- Asterixis, 183
- Astrocitoma, 938
- Ataxia
- cerebelosa, 971, 972c
 - espinocerebelosa, 971
- Ataxia-telangiectasia, 828
- Atazanavir, en las infecciones por VIH, 460c
- Atelectasias, 21
- diagnóstico, 706c
- Atenolol, en el síncope, 173
- Ateroembolia renal, 775
- Aterosclerosis, de la aorta abdominal, 697
- Chlamydia pneumoniae* y, 552
 - prevención de las complicaciones de la, 916
- Atetosis, 184
- Atorvastatina, en la hiperlipidemia, 915c
- Atovacuona
- en la babesiosis, 98c, 610
 - en las infecciones por *Pneumocystis*, 604, 604c
 - como profilaxis, 605c
- Atovacuona-proguanil
- en el paludismo, 609c, 613c
 - como profilaxis, 610, 612c
- Atrofia
- gástrica, 786
 - muscular, 926
 - de sistemas múltiples, 985
- Atropina
- en las arritmias, 666
 - en el asma, 712-713
 - en la enfermedad inflamatoria intestinal, 789
 - en la exposición a agentes nerviosos, 129, 131c
 - en la intoxicación por glucósidos cardíacos, 84
 - en la parada cardíaca, 44f
- Audifono, 256
- Audiometría, 253, 926
- de tonos puros, 253
 - verbal, 253
- Auer, bastones de, 276
- Auscultación, **632**
- Avispas, picadura por, 116
- 5-Azacitidina, en los síndromes mielodisplásicos, 307
- Azatioprina
- en la artritis reactiva, 844
 - en la artritis reumatoide, 834
 - en la enfermedad inflamatoria intestinal, 790c-791c, 798
 - en la esclerosis múltiple, 959
 - en la hepatitis autoinmunitaria, 815

- en el lupus eritematoso sistémico, 831
- en la miastenia grave, 1000
- en la miocarditis, 651
- en las miopatías inflamatorias, 1006
- en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 997
- en la vasculitis, 839
- Azelastina, en la rinitis alérgica, 825
- Azitromicina
 - en la babesiosis, 98c, 610
 - en el chancroide, 427
 - en la diarrea, 385
 - del viajero, 402
 - en la donovanosis, 427
 - en la endocarditis por microorganismos HACEK, 496c
 - en las infecciones
 - por *Bartonella*, 511c-512c
 - por *Chlamydia pneumoniae*, 552
 - gonocócicas, 421c
 - por *Haemophilus influenzae*, 493
 - por *Legionella*, 502-506
 - micobacterianas no tuberculosas, 535
 - por *Mycoplasma pneumoniae*, 549
 - neumocócicas, 502
 - en la neumonía, 724c, 726c
 - en la profilaxis de la infección meningocócica, 490c, 944
 - en la shigelosis, 408-409
 - en la tos ferina, 494
 - en la uretritis masculina, 413
- Azoemia, **235**, 765
 - prerrenal, 747, 749c
 - renal intrínseca, 749c
- Aztreonam
 - en las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, 504c
 - en las infecciones de las vías urinarias, 772c-773c
 - en la neumonía, 726c
 - en la sepsis, 52c
- Azul
 - de metileno, en la metahemoglobinemía, 86-87
 - de Prusia, en la intoxicación por talió, 90
- Babesiosis, 97, 98c, 610
 - diagnóstico, 376c
 - tratamiento, 610-611
- Babinski, signo, 926
- Bacillus*
 - anthracis*, infección por, 122-123.
- Véase también Carbunclo
- cereus*, infección por, 403
- fragilis*, infección por, 518-519
- Baclofeno
 - en la esclerosis múltiple, 958
 - en la neuralgia del trigémino, 978
 - en las mioclonías, 183
- Bacterias
 - entéricas gramnegativas, infecciones por, **497**
 - microaerófilas, 518
- Bacteriemia
 - por anaerobios, 520
 - por clostrídios, 517
 - Escherichia coli*, 498
 - estreptocócica, 482-483
 - Pseudomonas aeruginosa*, 500-501
 - Staphylococcus aureus*, 473
- Bacteriuria, asintomática, 770
- Bacteroides fragilis*, infección por, 418-419
 - meningitis, 946c
 - por mordedura de animales, 110c
- Balanitis, circinada, 844
- Bannwarth, síndrome de, 952c
- Barbitúricos, 82
- Barrett, esófago de, 206
- Bartonella*, infección por, 111, **510**
 - tratamiento, 511c-512c
- Basofilia, 284
- Baylisascaris procyonis*, meningitis por, 1057c
- Becker, distrofia de, 1005
- Beclometasona
 - en el asma, 712-713
 - en la rinitis alérgica, 825
- Bechterew, enfermedad de, 839
- Behçet, síndrome de, 837
- Bell, parálisis de, 554, 978-979
 - tratamiento, 979
- Bencílpénicilina
 - en la endocarditis, 394c
 - en la gangrena gaseosa, 430c
 - en las infecciones meningocócicas, 490c
 - en las infecciones por *Staphylococcus aureus*, 476c, 479
 - en las infecciones estreptocócicas, 484-485
 - en la leptospirosis, 541
 - en la meningitis bacteriana, 945c, 946c
 - procaínica, en la difteria, 487
- Benznidazol, en la enfermedad de Chagas, 615
- Benzodiazepinas, dosificación y efectos adversos de, 1026c

- Benztropina
en los efectos adversos extrapiramidales, 1029
en la enfermedad de Parkinson, 970
en la intoxicación por neurolépticos, 88
Berger, enfermedad de, **763**
Beriliosis, 717
Betabloqueadores
en el asma, 711-712
en la angina de pecho, 673-674
en las arritmias supraventriculares, 666
en la disección aórtica, 696, 696c
en la estenosis mitral, 642
en la hipertensión, 657-658, 660c
en el infarto miocárdico, 662-665
en la insuficiencia cardíaca, 690c, 691-693
intoxicación por, 82-83
en la miocardiopatía dilatada, 648
en la miocardiopatía hipertrófica, 650
en la profilaxis del infarto miocárdico, 670
Betacaroteno
en la degeneración macular, 251
en la porfiria, 919
Betalactámicos
en las infecciones por *Escherichia coli*, 498
mecanismos, indicaciones y efectos adversos, 378-379
Betanecol, en la disfunción vesical, 958
Betaxolol, en el glaucoma, 251
Bicarbonato sódico
en la acidosis metabólica, 13
en el choque, 49
en la hipertotasemia, 10c
en la intoxicación por hierro, 85
en la parada cardíaca, 42, 43f-44f
potásico, en la hipotasemia, 7
tratamiento con, en la acidosis metabólica, 13
Biguanida, en la diabetes mellitus, 887c
Bilirrubina
análisis de sangre, 228, 801
conjugada, 225
no conjugada, 225
metabolismo de la, 225
Biopsia. Véanse también órganos específicos
cultivo del material de biopsia, 372c
hepática, percutánea, 231
meníngea, 953
pleural, 710
Bioquímica clínica, valores de referencia en las pruebas de laboratorio, 1057c-1059c
Bioterrorismo, 468
microbiano, **121**
agentes de categorías A, B y C de los CDC, 122c
características de los agentes usados como armas biológicas, 121c
carbunco, 122-123
 fiebres virales hemorrágicas, 125, 127
 peste, 125c, 126
 preparativos, 128
 prevención, 128
 toxina del botulismo, 121c, 127, 516
 tularemia, 125c, 127
 viruela, 125c, 126-127
 químico, **128**
 agentes nerviosos, 129-130
 vesicantes, 128-129
 radiación, **132**
Bisfosfonatos
en la hipercalcemia, 362
en la osteoporosis, 908
Bisniosis, 717
Blakemore-Sengstaken, taponamiento con sonda de, en las varices esofagogastricas, 820
Blastomicosis, 600
y meningitis, 952c
sudamericana, 600
tratamiento, 600
Blefaroconjuntivitis, 250
tratamiento, 250
Blefaroespasmo, 979
Bleomicina
en el cáncer testicular, 349
en el tumor de células germinales extragonadal, 358
Bloqueo AV
inducido por medicamentos, 1044c
infarto miocárdico y, 666
cardíaco, **685**
Mobitz I, 688
Mobitz II, 688
de primer grado, 679f, 685
de rama
derecha, 636f, 679f, 684c
electrocardiografía, 636f
izquierda, 636f, 684c
de segundo grado, 679f
de tercer grado, 679f, 688

- Bloqueantes de los canales del calcio
en la angina de pecho, 673-675
en la angina variante de Prinzmetal, 678
en la hipertensión, 652, 660c, 659
en la hipertensión pulmonar, 703
intoxicación por, 83
- Bocio, 863, 868
subesternal, 873
no tóxico, **873**
tóxico nodular, **873**
- Boerhaave, síndrome de, 204
- Bomba de balón intraaórtica, en el infarto miocárdico, 670
- Bordetella pertussis*, infección por.
Véase Tos ferina
- Bornholm, enfermedad de, 580
- Borrelia burgdorferi*, infección por. Véase Borreliosis de Lyme
- infección por, fiebre recidivante, **540**
- Bortezomib, en el mieloma múltiple, 317
- Bosentano
en la esclerosis sistémica, 835
en la hipertensión pulmonar, 703
- Botas de compresión neumática, 699
- Botulismo, 127, **515**
disfunción autoinmunitaria en el, 987
herida, 516
intestinal, 516
transmitido por alimentos, 516
tratamiento, 125c, 516
- Bowen, enfermedad de, 322
- Bradiarritmia
infarto miocárdico y, 666
tratamiento de la parada cardíaca, 44f
- Bradicinesia, 181
- BRCA*, genes, 330-331, 350
- Brecha aniónica, 11, 14-15
negativa, 12
normal, 12
- Bretilio, en las arritmias, 681c
- Brill-Zinser, enfermedad de, 545
- Brimonidina, en el glaucoma, 251
- Broca, afasia de, 186, 186c
- Bromocriptina
en la enfermedad de Parkinson, 969c
en la hiperprolactinemia, 862
- Broncodilatadores, en la COPD, 720, 720c
- Bronconeumonía, 722
- Broncoscopia, 709
- Bronquiolitis, virus sincitial respiratorio, 572
- Bronquitis, crónica, **718**
- Brown-Sequard, síndrome hemimedular de, 989
- Brucelosis, **506**
diagnóstico diferencial con la tuberculosis, 508c
osteomielitis, 435
tratamiento, 507
- Brugia*, infección por, 622
- Bruton, tirosina cinasa de, 829
- Budesonida, en el asma, 713
- Buerger, enfermedad de, **698**
- Bulimia nerviosa, **1030**
características clínicas, 1030
criterios de diagnóstico, 1031c
tipo purgativo, 1031c
tipo no purgativo, 1031c
tratamiento, 1030, 1032f
- Bullas, 263, 428
- Bumetanida
en el edema, 202c
pulmonar, 54
- Buprenorfina
abuso de, **1035**
en el abuso de opiáceos, 1037
- Burkholderia cepacia*, infección por, **502**
tratamiento, 502
- mallei*, infección por, 502
- pseudomallei*, infección por, 502
- Burkitt, linfoma de, 316, 565, 566c
tratamiento, 316
- Bursitis, **853**
dolor en la, 167f
tratamiento, 854
- Buspirona, 1028
dosificación y efectos adversos, 1026c
en el trastorno de ansiedad generalizado, 1017
- Butalbital, en la cefalea tensional, 150c
- Butorfanol, en el dolor, 28c
- Cabergolina, en la hiperprolactinemia, 862
- Cabeza y cuello, infecciones
actinomicosis, 523
por anaerobios, 518-519
- Cafeína
en la cefalea tensional, 150c
en la migraña, 147c
- CAGE, preguntas, 1033

- Calambre muscular, 1002
 Calcio, tratamiento con
 en la acidosis tubular renal, 768
 en la colangitis esclerosante primaria, 800
 en la hemorragia GI, 224
 en la hipermagnesemia, 906
 en la hipocalcemia, 904
 en la intoxicación por betabloqueantes, 83
 en la intoxicación por etilenglicol, 84
 en la osteoporosis, 908
 en la prevención del cáncer colorectal, 294
 Calcipotriol, en la psoriasis, 267
 Calcitonina, en la hipercalcemia, 903c
 Calcitriol
 en la hipocalcemia, 904
 en la osteomalacia, 909
 Cálculos
 de ácido úrico, 778, 779c, 848
 «en asta de ciervo», 778
 biliares, 796-798
 de cistina, 778-779, 779c
 renales, **778**
 Calicivirus, infección por, diarrea, 403
 California (La Crosse), encefalitis, 586c, 948c, 949
 Calmette-Guérin, bacilo de, 530
 instilación intravesical del, 347
Calymmatobacterium granulomatis,
 infección por. Véase *Donovanosis*
 Cambio antigénico, virus de la gripe, 567-568
Campylobacter, infección por, 408
 artritis reactiva, 843
 diagnóstico, 368c
 proctocolitis, 418
 tratamiento, 408
 Cáncer. Véanse también *tipos y localizaciones específicos*
 en el alcoholismo, 1033
 anal, 343
 de cabeza y cuello, **322**
 enfermedad local, 323
 enfermedad localmente avanzada, 323
 factores de riesgo de, 295
 prevención, 295
 recurrente o metastásico, 323
 síndromes paraneoplásicos, 361c
 tratamiento, 323
 colorrectal, **340**
 clasificación, 341, 342c
 detección, 293c, 294, 343, 1053c,
 1054c
 etiología, 341
 factores de riesgo, 294, 341
 prevención, 294, 343
 pronóstico, 341, 342c
 tratamiento, 342
 crecimiento tumoral, 296-297
 del cuello uterino, **353**
 clasificación y supervivencia, 352c, 353
 detección, 353, 1052c
 factores de riesgo, 295
 prevención, 295
 tratamiento, 353-354
 y demencia, 961c
 y depresión, 1014
 detección del, **291**, 293c, 1051
 precoz del, **291**, 293c
 endometrial, **351**
 clasificación y supervivencia, 351, 352c
 tratamiento, 353
 esofágico, **335**
 tratamiento, 336
 factores del estilo de vida que reducen el riesgo de, 292c
 gástrico, 336
 clasificación, 338c
 tratamiento, 337
 gastrointestinal, **336**
 de ano, 343
 carcinoma hepatocelular, 343
 colorrectal, 340-341
 esofágico, 335
 gástrico, 336
 pancreático, 344
 genitourinario, **347**
 renal, 348-349
 testicular, 349-350
 de vejiga, 347-348
 ginecológico, **350**
 cervical, 353
 endometrial, 351-353
 ovárico, 350-351
 en grupos de alto riesgo, 292-295
 infecciones en los pacientes con cáncer, **438**
 inmunización de pacientes con cáncer, 444c
 linfadenopatía en el, 245c
 de mama, **330**
 clasificación, 332, 333c
 derrame pleural, 734
 detección, 292, 293c, 294, 1053c
 diagnóstico, 294, 331-332, 331f

- factores de riesgo, 294, 330
 genética, 330-331
 incidencia y epidemiología, 330
 metástasis en el sistema nervioso,
 939c
 prevención, 294
 pronóstico, 334c
 síndromes paraneoplásicos, 361c,
 365c
 tratamiento, 332-334
 nasofaríngeo, 322, 565, 566c
 obesidad y, 882
 de origen desconocido (CUPS), **357**
 cuadro clínico del, 358
 evaluación anatopatológica de
 las biopsias en el, 359c-
 360c
 pronóstico del, 358-359
 osteoporosis y, 907c
 ovárico, **350**
 clasificación y supervivencia,
 351, 352c
 síndromes paraneoplásicos, 365c
 pancreático, 344
 de piel, **320**
 carcinoma de células basales, 321
 carcinoma epidermoide, 322
 detección, 293c
 melanoma, 320
 prevención, 321
 prevención del, **291**, 1052c-1053c
 de próstata, **354**
 biopsia, 355, 356f
 detección, 292, 293c, 1053c
 diagnóstico, 355, 356f
 factores de riesgo, 295
 metástasis óseas, 360
 prevención, 295
 tratamiento, 355-357
 de pulmón, **324**
 asbestosis y, 716
 características clínicas, 325
 clasificación, 324-325, 326c-
 327c
 y derrame pleural, 734
 detección, 292, 293c
 factores de riesgo, 294, 325
 metastásico, 325
 y metástasis en el sistema nervio-
 so, 939c
 microcítico, 324, 328c, 329
 no microcítico, 324, 328c, 329
 prevención, 295
 síndromes paraneoplásicos, 361c,
 365c
 tratamiento, 325-330, 327c-328c
 rectal. Véase Cáncer colorrectal
 renal, **348**
 síndromes paraneoplásicos, 361c
 tratamiento, 348
 testicular, **349**
 y síndromes paraneoplásicos,
 361c
 tratamiento, 349-350
 tiroideo, 868, **874**
 tratamiento, 874-875
 tumores metastásicos en el sistema
 nervioso, 939, 939c
 urgencias oncológicas, **103**
 de la vejiga, **347**
 síndromes paraneoplásicos, 361c
 tratamiento, 347
 Candesartán, en el infarto miocárdico,
 665
 Candidemia, 593
 Candidosis, 270, 593
 bucal, 593
 cutánea, 593
 esofágica, 212, 593-594
 tratamiento, 212
 etiolología y patogenia de la, 593
 invasora profunda, 594
 mucocutánea, 829
 nosocomial, 466
 oral, 593
 prevención de la, 594
 tratamiento, 271, 594
 vías urinarias, 593
 vulvovaginal, 414c-415c, 416, 593-
 594
 Cánula, vascular, en la angina de pe-
 cho, 674-675, 675c
 Caolín-pectina, en la diarrea, 218
 Capacidad
 de difusión pulmonar, 709
 inspiratoria, 705f
 pulmonar total, 705, 705f, 707c
 residual funcional, 705f
 vital, 705f, 707c
 forzada, 705, 707c
 Capecitabina, en el cáncer de mama,
 334-335
Capnocytophaga canimorsus, infec-
 ción por, 102, 109c, 111
 celulitis, 429
 Capsaicina, en la artrosis, 846
 Capsulitis adhesiva, **854**
 tratamiento, 854
 Captoril
 en el infarto miocárdico, 665
 en la insuficiencia cardíaca, 691,
 692c

- en la profilaxis del infarto miocárdico, 670
- Carbamazepina**
 - en las crisis convulsivas, 934c-935c, 936c
 - en el dolor, 27c
 - en la esclerosis múltiple, 958
 - en la neuralgia glosofaríngea, 980
 - en la neuralgia del trigémino, 978
 - en el trastorno bipolar, 1015-1016
 - en el tumor cerebral, 938
- Carbamazepina/oxcarbazepina, dosificación y efectos adversos, 1028c**
- Carbidopa/levodopa, en la enfermedad de Parkinson, 967, 968c, 970**
- Carbimazol, en la tirotoxicosis, 870-871**
- Carbón vegetal, activado, 79**
 - en la porfiria, 919
- Carbonato de calcio, en la hiperfosfatemia, 753**
- Carboplatino**
 - en el cáncer de cabeza y cuello, 324
 - en el cáncer ovárico, 351
 - en el cáncer de vejiga, 347-348
 - en la carcinomatosis peritoneal, 358
- Carboxihemoglobinemía, 199c**
- Carbunco**
 - del aparato digestivo, 123
 - como arma biológica, 121-122
 - cutáneo, 123
 - inhalación, 103, 123
 - microbiología y características clínicas, 123, 124c
 - prevención, 123
 - tratamiento, 124c, 123
- Carcinoma**
 - bronquioloaalveolar, 324
 - tratamiento, 328c, 330
 - de células basales, 266f
 - cutáneo, **321**
 - tratamiento, 321
 - epidermoide, 266f
 - cutáneo, **321**
 - esofágico, 335
 - hepatocelular, **343**
 - sobre cicatriz, 322
 - verrugoso, 322
 - Carcinomatosis, peritoneal, en las mujeres, 358
 - Cardiobacterium hominis.* Véase **HA-CEK, microorganismos**
 - Cardiopatías.** Véanse también *las enfermedades específicas* y *Enfermedad cardiovascular*
 - en la amiloidosis, 856
 - arritmias, 678-688
 - congénitas, ecocardiografía, 641
 - cor pulmonale, 693
 - coronariopatía, 671-678
 - y depresión, 1014
 - y disnea, 192
 - ecocardiografía, 635-641
 - electrocardiografía, 635-641
 - enfermedades del pericardio, 652-655
 - exploración física cardíaca, 631-634
 - infarto miocárdico. Véase **Infarto miocárdico**
 - insuficiencia cardíaca, 689-693
 - miocardiopatías, 648-651
 - miocarditis, 651
 - y pérdida de peso, 208c
 - prevención, 1052c-1053c
 - profilaxis de la endocarditis, 397c
 - valvular, 642-647
 - Cardioversión, en la fibrilación auricular, 685**
 - Carteolol, en el glaucoma, 251**
 - Cartografía de campos visuales, 177, 178f**
 - Carvedilol, en la insuficiencia cardíaca, 691**
 - Caspofungina, 592**
 - en la aspergilosis, 595
 - en la candidosis, 594
 - Castleman, enfermedad de, 561**
 - Cataplejía, 190c, 191**
 - Cataratas, 251**
 - inducidas por medicamentos, 1047c
 - Catarro. Véase **Gripe****
 - Catéter central con inserción periférica (PICC), en la nutrición parenteral, 16**
 - Cateterismo cardíaco**
 - en la hipertensión pulmonar, 701, 702f
 - en la miocardiopatía, 649c, 650
 - en la pericarditis constrictiva, 655
 - en el taponamiento cardíaco, 654
 - Cauda equina, lesión de la, 991**
 - Causalgia, 25**
 - Cefadroxilo, en la profilaxis de la endocarditis, 398c**
 - Cefalea, **143****
 - causas graves de, 146c
 - clasificación, 144c-145c
 - inducida por medicamentos, 1046c
 - migraña, 144-146, 178
 - posconclusión, 151
 - y punción lumbar, 151

- en racimos, 144c, 150-151
 síntomas que sugieren una enfermedad subyacente, 146c
 tensional, 144c, 150
 tratamiento, 150c
 y tos, 151
- Cefalexina**
 en la faringitis, 258c
 en las infecciones por *Bartonella*, 511c-512c
 en la profilaxis de la endocarditis, 398c
- Cefalosporinas**
 en la listeriosis, 491-492
 mecanismos, indicaciones y efectos adversos de las, 379
- Cefazolina**
 en la endocarditis, 395c
 en infecciones estreptocócicas, 484
 en infecciones por *Staphylococcus aureus*, 476c
 indicaciones de la, 379
 en la osteomielitis, 436c
 en la profilaxis de endocarditis, 398c
- Cefdinir**, en la otitis media, 259c
- Cefepima**
 en las infecciones neumocócicas, 470
 en las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, 504c
 indicaciones de la, 379
 en la meningitis bacteriana, 945c
 en la neumonía, 727c
 en la sepsis, 52c
- Cefixima**, en las infecciones gonocócicas, 421c
- Cefoperazona**, en las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, 503c
- Cefotaxima**
 en el absceso cerebral, 949
 en las infecciones gonocócicas, 421c
 en las infecciones neumocócicas, 470
 en la meningitis bacteriana, 945c, 946c
 en la neumonía, 724c
 en la nocardiosis, 523c
 en la peritonitis bacteriana espontánea, 233
 en la sepsis, 52c
- Cefotetán**
 en la enfermedad pélvica inflamatoria, 417
 indicaciones, 379
 en las infecciones gonocócicas, 421c
 en la osteomielitis, 436c
- Cefoxitina**
 en la enfermedad diverticular, 795
 en la enfermedad pélvica inflamatoria, 417
 en las infecciones gonocócicas, 421c
 en las infecciones por *Klebsiella*, 499
 en las infecciones micobacterianas no tuberculosas, 536
 en las mordeduras de animales, 109c
- Cefpodoxima**
 en las infecciones neumocócicas, 470
 en las infecciones de vías urinarias, 772c
 en la neumonía, 724c
 en la uretritis masculina, 413
- Ceftazidima**
 en el absceso cerebral, 949-950
 en las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, 503c
 en la neutropenia, 284
 en la osteomielitis, 436c
 en la sepsis por gramnegativos, 98c
- Ceftizoxima**
 en las infecciones gonocócicas, 421c
 en la nocardiosis, 523c
- Ceftriaxona**
 en el absceso cerebral, 949
 en la artritis infecciosa, 433
 en la borreliosis de Lyme, 538
 en la brucelosis, 507
 en el chancroide, 426
 en la endocarditis, 392, 394c-395c
 bacteriana aguda, 101c
 por microorganismos HACEK, 496c
 en la enfermedad pélvica inflamatoria, 417
 en la epididimitis, 413
 en la fiebre tifoidea, 354
 indicaciones de la, 379
 en las infecciones
 por *Bartonella*, 511c-512c
 gonocócicas, 421c
 por *Haemophilus influenzae*, 493
 meningocócicas, 99c, 490c
 por *Mycoplasma pneumoniae*, 549-550
 neumocócicas, 469-470
 de las vías urinarias, 772c-773c
 en la meningitis bacteriana, 100c, 945c, 946c
 en las mordeduras de animales, 110c
 en la neumonía, 724c-725c, 726c-727c

- en la nocardiosis, 523c
- en la osteomielitis, 436c
- en la otitis media, 259c
- en la peritonitis, 399
- en la profilaxis
 - de la infección meningocócica, 490c
 - de la meningitis meningocócica, 944
- en la púrpura fulminante, 99c
- en la sepsis, 53c
 - por grampositivos, 98c
- en la uretritis masculina, 412
- Cefuroxima**
 - indicaciones, 379
 - en la neumonía, 724c, 726c-727c
- Ceguera, monocular transitoria**, 177
- Celecoxib**, en el dolor, 27c
- Células**
 - diana, 275
 - falciformes, 275
 - «en gota», 275
- Celulitis**, 429, **429**
 - por anaerobios, 517
 - auricular, 260
 - por *Escherichia coli*, 498
 - estreptocócica, 482
 - por *Klebsiella*, 498
 - por nocardiosis, 521
 - tratamiento, 430c-431c
- Cerumen**, 252
- Cervicitis**
 - gonocócica, 419
 - mucopurulenta, **416**
- Cetirizina**, en la rinitis alérgica, 825
- Cetoacidosis diabética**, **91**, 91c, 92c
 - características de laboratorio, 91c
 - tratamiento, 92c
- Cetuximab**, en el cáncer de cabeza y cuello, 323
- Cevimeline**, en el síndrome de Sjögren, 835
- Chagas**, enfermedad de, 614
 - aguda, 614-615
 - crónica, 614-615
 - tratamiento, 615
- Chancroide**, **426**
 - tratamiento, 426
- Charcot**,
 - articulación de, 167f, 851
 - tríada de, 799
- Chlamydia pneumoniae***, infección por, 550, **552**, 722, 723
 - aterosclerosis y, 522
 - tratamiento, 522
- psittaci**, infección por, 522, **553**
- trachomatis***, infección por, **420**, 550
 - artritis reactiva, 843
 - cervicitis mucopurulenta, 416
 - conjuntivitis con cuerpos de inclusión del adulto, 550
 - enfermedad pélvica inflamatoria, 416
 - epididimitis, 413
 - proctitis, 419
 - síndrome de uretritis/uretral en las mujeres, 412-416
- tracoma**, 550
 - tratamiento, 422
 - de vías urinarias, 769
- CHOP**, régimen de quimioterapia
 - en el cáncer gástrico, 337
 - en el linfoma, 314-315
- Choque**, 20, **44**. Véanse también los tipos específicos de choque
 - aproximación diagnóstica, 45
 - cardiógeno, 45c, 46c, 49, 667, 688c
 - tratamiento, 667, 669
 - distributivo, 45, 45c, 46c
 - evaluación analítica, 46
 - exploración física, 45-46
 - formas, 45c
 - en la hemorragia GI, 221
 - hipovolémico, 45, 45c, 46c
 - medular, 989
 - obstructivo, extracardíaco, 45c, 46c
 - perfíles hemodinámicos, 46c
 - séptico, **45**, **49**
 - características clínicas, 50-51
 - epidemiología y factores de riesgo, 49-50
 - tratamiento, 51-53, 52c
 - tratamiento, 46-49, 47f
 - y vasopresores, 48c
- Churg-Strauss**, síndrome de, 836-837
- Cianosis**, **198**
 - aproximación diagnóstica, 199-200
 - causas, 199c
 - central, 198-199, 199c
 - periférica, 199, 199c
- Cianuro**, intoxicación por, 71, 83
- Cicatriz**, 264
- Ciclobenzaprina**, en el lumbago, 156
- Ciclofosfamida**
 - en la artritis reumatoide, 834
 - en el cáncer de mama, 332-334
 - en la enfermedad pulmonar intersticial, 733
 - en la esclerosis múltiple, 958

- en la esclerosis sistémica, 834
- en la glomerulonefritis, 759
- en la granulomatosis de Wegener, 759
- en la insuficiencia renal aguda, 750
- en el lupus eritematoso sistémico, 831
- en la miastenia grave, 100
- en las miopatías inflamatorias, 1006
- en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 997
- en la vasculitis, 839
- Ciclopirox olamina**, 591
- en las infecciones por dermatofitos, 270
- Ciclosporiosis**, 406
 - tratamiento, 406
- Ciclosporina**
 - en la artritis reumatoide, 833
 - en la enfermedad intestinal inflamatoria, 790c-791c, 792
 - inmunosupresión en el trasplante renal, 756
 - en la miastenia grave, 999
 - en las miopatías inflamatorias, 795
 - en la psoriasis, 267
- Cidofovir**
 - en las infecciones por adenovirus, 573
 - en las infecciones por citomegalovirus, 564
 - en las infecciones por virus del herpes simple, 559c
- Cilostazol**, en la arteriosclerosis, 698
- Cimetidina**
 - en la gastropatía erosiva, 786
 - en la mordedura de serpiente, 112
- Cinasa Zap70**, deficiencia de, 828
- Cinc**
 - deficiencia de, 17c
 - tratamiento con
 - en la degeneración macular, 251
 - en la enfermedad de Wilson, 920
- Ciprofloxacino**
 - en la artritis infecciosa, 433
 - en la campilobacteriosis, 408
 - en el carbunclo, 123, 124c
 - en la ciclosporiosis, 406
 - en el chancreoide, 427
 - en la enfermedad inflamatoria intestinal, 790c-791c
 - en la fascitis necrosante, 430c
 - en la fiebre Q, 548
 - en la fiebre tifoidea, 406
- en las infecciones
 - por *Aeromonas*, 500
 - por *Bartonella*, 511c-512c
 - gonocócicas, 421c
 - por *Pseudomonas aeruginosa*, 504c
 - por *Staphylococcus aureus*, 478c
- en la isosporiasis, 405
- en las mordeduras de animales, 109c
- en la neumonía, 724c, 727c
- en la osteomielitis, 436c
- en la peritonitis bacteriana espontánea, 233
- en la peste, 513
- en la profilaxis
 - de la infección meningocócica, 490c, 944
 - de la peritonitis, 399-400
 - de la peste, 513
- en la sepsis, 52c
- en la seudoobstrucción intestinal, 795
- en la shigelosis, 408-409
- en el tifus ricketsiósico, 544
- en la tuberculosis, 528
- en la uretritis masculina, 412
- Ciproheptadina**
 - en la profilaxis de la migraña, 149c
 - en el síndrome serotoninérgico, 89
 - en la urticaria/angioedema, 824
- Circulación pulmonar, trastornos**, 707
- Cirrosis**, **815**
 - ascitis en la, 233, 234c
 - biliar primaria, 817
 - características clínicas, 815
 - clasificación de Child y Turcotte, 820c
 - complicaciones, 233-235
 - diagnóstico, 816
 - y edema, 200, 201f, 203
 - tratamiento, 817
- Cirugía**
 - de derivación gástrica, 883
 - de reducción del volumen pulmonar, 721
 - torácica, asistida por vídeo, 709
- Cisaprida**
 - en la enfermedad por reflujo gastroesofágico, 206-207
 - en la gastroparesia, 204
- Cisplatino**
 - en el cáncer
 - de cabeza y cuello, 323
 - del cuello uterino, 353
 - del endometrio, 353
 - esofágico, 335

- gástrico, 337
- ovárico, 351
- de pulmón, 325-330
- testicular, 349
- de vejiga, 347-348
- en la carcinomatosis peritoneal, 358
- en la metástasis en ganglios cervicales, 360
- en el tumor de células germinales extragonadal, 358
- Cistectomía, en el cáncer de vejiga, 347-348
- Cisticercosis, 626**
 - diagnóstico, 626, 627c
 - meningitis, 931c
 - tratamiento, 626
- Cistitis, 769**
 - características clínicas, 769-770
 - tratamiento, 712c-713c
- Citalopram, dosificación y efectos adversos, 1023c
- Citarabina
 - en la leucemia/linfoma linfoides agudo, 315
 - en la leucemia mieloide aguda, 304
- Citoadherencia, 606
- Citomegalovirus, infección por, 562-564
 - congérito, 562
 - mononucleosis, 563
 - en pacientes con inmunosupresión, 563
 - perinatal, 562
 - en el SIDA, 563
 - tratamiento, 564
- Citopatías mitocondriales, 1008
- Citrato
 - de amilo, en la intoxicación por cianuro, 83-84
 - de bismuto, en la erradicación de *Helicobacter pylori*, 785c
 - de clomifeno, en la infertilidad femenina, 900
 - suplementos, en la nefrolitiasis, 779c
- Citrobacter, infección por, 500**
 - tratamiento, 500
- Clamidias, infección por, 550
- Claritromicina
 - en la erradicación de *Helicobacter pylori*, 785c
 - en las infecciones
 - por *Haemophilus influenzae*, 493
 - micobacterianas no tuberculosas, 535-536
 - por *Mycoplasma pneumoniae*, 549
- neumocócicas, 471
- en la neumonía, 724c
- en la profilaxis de la endocarditis, 398c
- en la tos ferina, 494
- Claudicación intermitente, 697
- Claustrofobia, 1019
- Clindamicina
 - en la babesiosis, 98c, 611
 - en el carbunco, 123, 124c
 - en la difteria, 486
 - en la endocarditis por microorganismos HACEK, 496c
 - en la enfermedad pélvica inflamatoria, 417
 - en la fascitis necrosante, 100c, 430c, 482
 - en la gangrena gaseosa, 430c
 - en las infecciones
 - por anaerobios, 520
 - por clostrídios, 100c, 518
 - estreptocócicas, 485
 - neumocócicas, 471
 - por *Pneumocystis*, 603, 604c
 - mecanismos, indicaciones y efectos adversos, 380
- en las mordeduras de animales, 109c, 110c
- en la neumonía, 726c
- en la osteomielitis, 436c
- en la sepsis, 52c
- en el síndrome del choque tóxico, 99c, 480-481, 582
- en la vaginosis bacteriana, 415c
- Clofazimina, en la lepra, 534
- Clomipramina, 1022
 - dosificación y efectos adversos, 1023c
 - en la hipersomnia, 191
 - en el trastorno de angustia, 1057
 - en el trastorno obsesivo-compulsivo, 1018
- Clonazepam
 - en las crisis convulsivas, 936c
 - dosificación y efectos adversos, 1026c
 - en las mioclonías, 71, 183
 - en el trastorno de angustia, 1017
 - en el vértigo, 176c
- Clonidina
 - en la abstinencia de opiáceos, 1036
 - en los síntomas menopáusicos, 900
- Clonorquiasis, 625
- Clopidogrel
 - en la prevención de accidentes cerebrovasculares, 63-64

- en la profilaxis del infarto miocárdico, 670
 en los síndromes coronarios agudos, 677
 en los trastornos trombóticos, 290
- Clorambucilo**, en las miopatías inflamatorias, 1006
- Cloranfenicol**
 en la fiebre recidivante, 542
 en las infecciones
 por *Bartonella*, 511c-512c
 meningocócicas, 490c
 mecanismos, indicaciones y efectos adversos, 380
 en la peste, 510
 en el tifus murino, 544
 en el tifus ricketsiósico, 544
 en la tularemia, 508
- Clordiazepóxido**
 en la abstinencia del alcohol, 1034-1035
 dosificación y efectos adversos del, 1026c
- Clorofenol**, en la tularemia, 125c
- Cloroquina**
 en el paludismo, 608c
 en la porfiria, 919
 en la profilaxis del paludismo, 612c
- Clorpromazina**
 dosificación y efectos adversos, 1027c
 en la migraña, 148c
 en el síndrome serotoninérgico, 89
- Clorpropamida**, en la diabetes insípida, 866
- Clortalidona**, en el edema, 202c
- Cloruro**
 de magnesio, en la hipomagnesemia, 905
 potásico
 en la alcalosis metabólica, 13-14
 en la hipopotasemia, 7
- Clostridium**
botulinum, infección por. Véase Botulismo
difficile, enfermedad asociada a (CDAD), 411
 tratamiento, 411
 infección por, 517
perfringens, infección por, 516-517
 intoxicación alimentaria, 403
septicum, infección por, 517
tetani. Véase Tétanos
- Clotrimazol**, 591
 en la candidosis, 212, 593
- Clozapina**, 1029
 dosificación y efectos adversos, 1027c
 en la esquizofrenia, 1016
- Coagulación intravascular diseminada (DIC)**
 tratamiento, 287-288
 trombocitopenia en la, 286
- Coartación aórtica, e hipertensión**, 656
- Cobre**, acumulación tóxica de, 920
- Coccidioidomicosis**, 599
 diseminada, 599
 meningitis, 952c
 pulmonar fibrocavitaria crónica, 599
 pulmonar primaria, 599
 tratamiento, 600
- Cociente**
 amilasa-aclaramiento de creatinina, en orina, 801
 ertroide: granulocítico, médula ósea, 277
 respiratorio, 708
- Codeína**
 abuso de, 1035
 en el dolor, 27c
 en la hemoptisis, 197
 en la tos, 194
- CODOX-M**, régimen, en el linfoma de Burkitt, 316
- Cogan**, síndrome de, 837
- Colangiografía**, 231
 con resonancia magnética, 797c
 transhepática percutánea, 797c
- Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada**, 797c, 799
- Colangitis**, 800
 esclerosante primaria, 800
 tratamiento, 800
 tratamiento, 799
- Colapso cardiovascular**, 41
 diagnóstico diferencial, 41c
- Colchicina**
 en la amiloidosis, 858
 en la cirrosis biliar primaria, 817
 en la fiebre, 165f
 en la gota, 849
- Colecistectomía**
 en la colecistitis aguda, 798-799
 en la coledocolitiasis/colangitis, 799
 en la colelitiasis, 797
- Colecistitis**
 aguda, 798
 tratamiento, 798
 crónica, 798

- Colecistografía, 797c
- Colectomía, en la enfermedad inflamatoria intestinal, 792
- Coledocolitis, **799**
 - tratamiento, 799-800
- Colelitasis, **796**
 - y pancreatitis, 801
 - tratamiento, 797-798
- Cólera, **403**
 - tratamiento, 403
- Colesevelam, en la hiperlipidemia, 915c
- Colesteatoma, 253
- Colesterol, en la sangre, 910
 - clasificación del, 1064c
 - control del, 1054c
- Colestipol, en la hiperlipidemia, 915c
- Colestiramina
 - en la cirrosis biliar primaria, 815
 - en la colangitis esclerosante primaria, 800
 - en la hepatitis viral, 810
 - en la hiperlipidemia, 915c
 - en la intoxicación por *Pfiesteria*, 115
 - en la nefrolitiasis, 779c
 - en la porfiria, 919
 - en el síndrome del colon irritable, 792
- Colistina, en las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, 504c
- Colitis ulcerosa, 788
 - y artritis, 851
 - manifestaciones extraintestinales, 789
 - tratamiento, 790-792, 790c-791c
- Coloide, en la hiponatremia, 5
- Colonoscopia, 343, 1053c
- Columna
 - cervical
 - enfermedad discal, dolor en, 157, 161
 - traumatismo, dolor en, 157
 - en bambú, 840
- Coma, **55**
 - aproximación diagnóstica, 55-57
 - diagnóstico diferencial, 55c
 - en la encefalopatía hipóxico-isquémica, 72f
 - evaluación neurológica, 57-58
 - examen radiológico, 58
 - hiperosmolar, **91**
 - inducido por medicamentos, 55
 - mixedematoso, 868
 - tratamiento, 869
 - muerte cerebral, 58
- en el traumatismo craneoencefálico, 70
- Conciencia, deterioro de la, **55**
 - aproximación diagnóstica, 55
 - evaluación neurológica, 57-58
 - examen radiológico, 58
 - traumatismo craneoencefálico, 69-70
- Concusión, 69
 - cefalea posconcusión, 151
- Condiloma
 - anal, **796**
 - plano, 422
- Conducción nerviosa, estudio de la, en la polineuropatía, 994
- Confusión, **55**
 - evaluación neurológica, 56-58
 - examen radiológico, 58
- Congelación, **120**
 - tratamiento, 120, 120c
- Conjuntivitis, 250
 - por cuerpos de inclusión del adulto, 550
 - enteroviral, 580
 - tratamiento, 551
- Consejos para los viajes, **385**
 - en el embarazo, 387
 - enfermedades del aparato digestivo, 385
 - prevención del paludismo, 385
 - problemas después del retorno, 390
 - vacunaciones, 383, 389c
 - en el viajero infectado por VIH, 390
- Consumo calórico, 3
- Contaminación del aire, 718
- Contracciones
 - auriculares ectópicas, 679f
 - ventriculares ectópicas, 679f
- Contractura muscular, 1002
- Coordinación, evaluación de la, **927**
- Cor pulmonale, **693**
 - causas, 693
 - evaluación de laboratorio de, 693
 - tratamiento, 694
- Coral «de fuego», 114
- Corazón, exploración física, **631**
- Coreoatetosis, 184
- Coriomeningitis linfocitaria, **583**
- Coriorretinititis, por virus del herpes simple, 554
- Coronariografía, 672, 678
- Coronariopatía (CAD), 671. Véase también Angina de pecho
 - evaluación de laboratorio, 671
 - evaluación preoperatoria, 36
 - en las mujeres, 1049

- Corteza
 cerebral, enfermedades de, y debilidad, 182c, 183c
 visual, lesiones de la, 178f
- Cortisol, exceso, 876
- Corynebacterium diphtheriae*, infección por. Véase también Difteria
 faringitis, 262
jeikeium, infección por, 487
urealyticum, infección por, 487
- Costra, 264, 428
- Coxiella burnetii*, infección por. Véase también Fiebre Q
 neumonía, 723
- Creatina fosfocinasa, en el infarto miocárdico, 661
- CREST, síndrome, 834
- Crioglobulinemia, 764c
 esencial mixta, 837
- Crioprecipitado, 19
 en la enfermedad de von Willebrand, 288
- Cryptococosis, **596**
 absceso cerebral, 949
 meningitis, 952c
 tratamiento, 597
 VIH y, 596
- Cryptosporidiosis, 405
 diagnóstico, 376c
 tratamiento, 405
- Crisis
 aplásica, por parvovirus, 578
 colinérgica, de los agentes nerviosos, 129-130
 convulsivas, **929**. Véase también Epilepsia
 de ausencia (*petit mal*), 929, 934c, 936c
 causas, 929, 930c, 931c
 clasificación, 929
 diagnóstico diferencial, 931c
 con el síntope, 172, 931c
 y electroencefalografía, 931, 936
 evaluación clínica, 930, 932f-933f
 generalizadas, 929
 inducidas por medicamentos, 931c, 941c
 y neuroimagen, 936
 parciales
 focales, 929, 934c, 936c
 complejas, 929
 simples, 929
 por sobredosis/intoxicación medicamentosa, 78-79
- tónico-clónicas (*grand mal*), 929, 934c, 936c
 tratamiento, 934c-935c, 936, 936c
- miasténica, 1002
- tirotóxica, 871
 tratamiento, 871-872
- Cristaloides
 en el choque, 47f
 en la hiponatremia, 5
- Crohn, enfermedad de, **789**
 artritis en la, 851
 manifestaciones extraintestinales, 789
 tratamiento, 790-792, 790c-791c
- Cromoglicato sódico
 en el asma, 713, 714c
 en la mastocitosis sistémica, 826
 en la rinitis alérgica, 785
- Croup, 262
- Cuadrantanopsia, 178f
- Cuello rígido, 941
- Cuerpo
 elemental, 550
 reticular, 550
- Cultivo
 diagnóstico de las enfermedades infecciosas, 367, 368c-373c, 375
 recogida y transporte de muestras, 368c-373c
- Cunninghamella*, infección por, 597
- Cushing, síndrome de, 876
 diagnóstico, 876-877, 877f
 hipertensión en el, 657
 inducido por medicamentos, 876
 paraneoplásico, 361-362, 361c
 tratamiento, 878
- Dacarbazina, en el melanoma, 321
- Danazol, en la púrpura trombocitopenica idiopática, 388
- Dantroleno, en la hipertermia maligna, 166
- Dapsone
 en las infecciones por *Pneumocystis*, 604
 en la lepra, 534
 en la profilaxis de las infecciones por *Pneumocystis*, 605c
- Daptomicina
 en las infecciones por *Staphylococcus aureus*, 478c
 en la osteomielitis, 436c
- Daunorrubicina
 en la leucemia/linfoma linfoide aguda, 315
 en la leucemia mieloide aguda, 304

- DeBakey, clasificación, de la disección aórtica, 695f
- Debilidad, 181
- aproximación diagnóstica, 184c
 - causas, 183c
 - en el cuello, **981**
 - en diferentes áreas del sistema nervioso, 182c
 - facial, **978**
 - bilateral, 979
 - muscular, 1002
 - aproximación diagnóstica, 1003f, 1004f
 - intermitente, 1004f
 - persistente, 1003f
- Decorticación, 57
- Dedos del pie, músculos e inervación, 922c-923c
- Defecación, 215
- Deferoxamina
- en la hemocromatosis, 917
 - en la intoxicación por hierro, 85
- Deficiencia
- de andrógenos, 888-889
 - características clínicas, 889
 - tratamiento, 889-890
 - de carnitina palmitiltransferasa, 1008
 - del complejo receptor de linfocitos T, 828
 - de la enzima desramificante, 1006
 - de folato
 - y anemia, 278
 - tratamiento, 281 - motora, en enfermedades de la medula espinal, 989
 - de vitamina D, 909
- Degeneración
- cerebelosa, paraneoplásica, 364, 365c
 - macular, 178f, 179, 251
 - húmeda, 251
 - seca, 251
 - olivopontocerebelosa, 971
- Delavirdina, en la infección por VIH/SIDA, 455c, 462
- Delirio, 959-960, 1016
- inducido por medicamentos, 1047c
- Delirium tremens*, 1033-1034
- Demencia, 959
- aproximación diagnóstica, 960-963, 964c
 - del boxeador, 959-963
 - con cuerpos de Lewy, 960, 962c, 965
- diagnóstico, 960
 - diferencial, 961c
 - las demencias graves, 962c
 - enfermedad de Alzheimer, 963-965
 - enfermedad de Huntington, 966
 - frontotemporal, 960, 962c, 965
 - multiinfarto, 963
 - tratamiento, 964-965
 - vascular, 963c, 965
- Democlociclina, en el síndrome de secreción inapropiada de ADH, 105, 867
- Dengue, **584**
- Densidad mineral ósea, 906, 908c
- Depo-Provera, 900
- Depresión
- asociada a enfermedad médica, 1014
 - detección, 1052c
 - en la enfermedad de Alzheimer, 963
 - inducida por medicamentos, 1014, 1047c
 - mayor, 1013
 - tratamiento, 1014
- Derivación
- en la ascitis, 233
 - cardiopulmonar, recalentamiento por, 119
 - portosistémica intrahepática transjugular (TIPS), 820
 - vascular, anatómica, y cianosis, 198, 199c
- Dermatitis
- atópica, 264f, 265f, 268
 - tratamiento, 269
 - por contacto, 266f
 - alérgica, 268
 - irritativa, 268
 - de estasis, 265f
 - inducida por medicamentos, 1041c
 - seborreica, 266f, 269
 - tratamiento, 269
- Dermatofibroma, 265f
- Dermatofitosis, infección por, 270
- tratamiento, 270
- Dermatómeras, 924f, 925f
- Dermatomiositis, 1006, 1007c
- tratamiento, 1006
- Derrame
- paraneumónico complicado, 737
 - pericárdico
 - y ecocardiografía, 641
 - sintomático, aproximación diagnóstica, 655
 - tratamiento, 104
 - urgencia oncológica, 104

- pleural, **734**
 aproximación diagnóstica, 736f
 eosinofílico, 737
 exudativo, 735c
 inducido por medicamentos, 735c
 en la neumonía, 723
 en la pancreatitis aguda, 803
 paraneumónico, 737
 pruebas diagnósticas, 737c
 transudativo, 735c
- Descamación, 264
- Descerebración, 57
- Descontaminación gastrointestinal, 78
- Desfase horario, 191
- Desfibrilación, en la fibrilación/taquicardia ventricular, 41, 43f
- Desfibrilador automático implantable, en la miocardiopatía hipertrófica, 651
- Deshidrogenasa láctica, sérica, 801
- Desipramina
 en el dolor, 28c
 dosificación y efectos adversos, 1023c
- Desloradina, en la rinitis alérgica, 825
- Desmopresina
 en la diabetes insípida, 866
 en la hipernatremia, 6
 en el hipopituitarismo, 864
- Devic, síndrome de, 959
- Dexametasona
 en el aumento de la presión intracranal, 69c
 en la compresión de la médula espinal, 104, 990
 en la crisis tirotóxica, 873
 en la fiebre tifoidea, 406
 en el hirsutismo femenino, 898
 en las infecciones por *Haemophilus influenzae*, 492-493
 en la meningitis bacteriana, 944
 en el mieloma múltiple, 317
 en las náuseas y vómitos, 298
 en el tumor cerebral, 937
- Dextroanfetamina, en la hipersomnia, 191
- Dextrometorfano, en la tos, 194
- Dextrosa, en el estado epiléptico, 73
- Diabetes
insípida, 865
 características clínicas, 865-866
 central, 6-7, 237, 238f, 865
 diagnóstico, 866
 inducida por medicamentos, 1045c
- nefrogénica, 6-7, 237, 238f, 865
 tratamiento, 866
- mellitus, 883**
 características clínicas, 884
 complicaciones, 884-886
 y depresión, 1014
 diagnóstico, 883
 disfunción autónoma, 985
 factores de riesgo, 884c
 gestacional, 883
 hipertensión en la, 659
 en las mujeres, 1049
 nefropatía, **762**, 885-886
 en el paciente hospitalizado, 886-888
 retinopatía, 251
 de tipo adulto de comienzo en la juventud, 883
 tipo 1 (dependiente de la insulina), 883
 tipo 2 (independiente de la insulina), 883
 tratamiento, 93, 95f, 885-888, 886c, 887f, 888c
- Diagnóstico serológico, 375
- Diálisis, **754**
 hemodiálisis, 754-755
 en la hipercalcemia, 903c
 en la hipermagnesemia, 906
 en la hipertirosia, 10c
 indicaciones de la, 750-751, 754
 en la insuficiencia renal aguda, 750
 en la insuficiencia renal crónica, 754
 en la intoxicación por metanol, 87
 en la intoxicación por teofilina, 90
 peritoneal, 754-755
 ambulatoria crónica, y peritonitis, 400
 complicaciones, 755, 755c
 en el síndrome de lisis tumoral, 106
 en la sobredosis de tóxicos/medicamentos, 75
- Diarrea, 215
 aguda, tratamiento, 218, 219f
 por amebosis, 410
 aproximación diagnóstica, 402
 asesoramiento en viajes, 385, 387, 390
 por calicivirus, 403
 por campilobacterias, 408
 por ciclosporiasis, 407
 por cólera, 403
 por criptosporidiosis, 405
 crónica, tratamiento, 218, 220f
 por enfermedad asociada a *Clostridium difficile*, 414

- por *E. coli* enterohemorrágica, 408
 - evaluación, 216-217
 - examen de heces, 217
 - exudativa, 216
 - por giardiasis, 404-405
 - inducida por medicamentos, 1044c
 - infecciosa, **402**
 - inflamatoria, 406-411
 - no inflamatoria, 402-405
 - por intoxicación alimentaria, 402
 - por isosporiosis, 405
 - por microsporidiosis, 406
 - por motilidad intestinal alterada, 216
 - osmótica, 215
 - por rotavirus, 404
 - por salmonelosis, 406-407
 - secretora, 302
 - por shigelosis, 408
 - en el SIDA, 217c
 - del viajero, 402
 - por *Vibrio parahaemolyticus*, 403
 - por virus de Norwalk, 403
 - por yersiniosis, 409-410
- Diascopia, 267
- Diazepam
 - en la abstinencia del alcohol, 1034
 - dosificación y efectos adversos, 1026c
 - en envenenamiento por peces, 113
 - en la esclerosis múltiple, 958
 - en la exposición a agentes nerviosos, 129
 - en el infarto miocárdico, 662
 - en el tétanos, 514
 - en el vértigo, 176c
- Dicicloamina
 - en la enfermedad diverticular, 794
 - en el síndrome del colon irritable, 793
- Diclofenaco, en la cefalea tensional, 150c
- Dicloralfenazona, en la migraña, 148c
- Didanosina, en las infecciones por VIH, 452c
- Dietilcarbamazina, en la filariasis, 622
- Difenhidramina
 - en la anafilaxia, 107
 - en la intoxicación por neurolépticos, 87-88
 - en la mordedura de serpiente, 113
 - en la urticaria/angioedema, 825
- Difenoxilato
 - abuso de, **1035**
 - en la diarrea, 218
- en la enfermedad inflamatoria intestinal, 789
- en el síndrome del colon irritable, 792
- Difilobiotrosis, **628**
- Difteria, **485**
 - prevención, 487
 - respiratoria, 486
 - tratamiento, 487
- DiGeorge, síndrome de, 828
- Digital
 - en la estenosis mitral, 642
 - en la insuficiencia cardíaca, 690c
- Digoxina
 - en las arritmias supraventriculares, 666
 - en el cor pulmonale, 693
 - en la insuficiencia cardíaca, 691
 - en la insuficiencia mitral, 644
 - intoxicación por, 84
- Dihidroergotamina, en la migraña, 147c-148c
- Dilatación con sonda de balón, en la acalasia, 211
- Diltiazem
 - en las arritmias, 681c
 - en la disección aórtica, 696
 - en la estenosis mitral, 642
 - en la miocardiopatía hipertrófica, 605
- Dimenhidrinato
 - en las náuseas y vómitos, 204
 - en el vértigo, 176c
- Dimercaprol
 - en la intoxicación por arsénico, 82
 - en la intoxicación por mercurio, 86
- Dinitrato de isosorbida
 - en la acalasia, 211
 - en la angina de pecho, 674c
 - en el espasmo esofágico, 212
 - en la insuficiencia cardíaca, 691-692
- Dipirimadol, en la prevención de accidentes cerebrovasculares, 64
- Dipivefrina, en el glaucoma, 251
- Diplejía facial, 982
- Diplopía. Véase Visión doble
- Disautonomía, 982
 - paraneoplásica, 987
- Disbetalipoproteinemia, 912c, 916
- Discinesia(s), 967
 - tardía, 1029
- Disco herniado, 992
 - cervical, 161
- Discriminación de dos puntos, 927

- Disección aórtica, **695**
 clasificación de la, 695f
 dolor torácico en la, 137, 139f
 evaluación de laboratorio en la, 696
 tratamiento, 696, 696c
- Disestesias, **25**
- Disfagia, **209, 980**
 aproximación diagnóstica, 209-210
 esofágica, 211-212
 orofaríngea, 210
- Disfonía, **980**
- Disfunción
 eréctil, **891**
 aproximación diagnóstica, 891-892, 891f
 características clínicas, 891-892
 causas, 891
 inducida por medicamentos, 891
 tratamiento, 891f, 892
- laberíntica
 bilateral aguda, 175
 unilateral aguda, 175
 recurrente, 175
 de los músculos respiratorios, 192
- olfatoria, **979, 980c**
 de la primera neurona motora, 181
 y debilidad, 182c, 183c
 de la segunda neurona motora, 181
 sexual, inducida por medicamentos, 1040c
 de la trompa de Eustaquio, 253
- Dismenorrea, **893**
 primaria, 896
- Disnea, **192**
 aproximación diagnóstica, 192-193
 causas, 192-193
 de origen cardíaco, diagnóstico diferencial con la de origen pulmonar, 193c
 paroxística nocturna, 189
- Disopiramida
 en las arritmias, 686c
 en la miocardiopatía hipertrófica, 650
- Dispepsia, **206**
 funcional, 206-207
 no ulcerosa, 783
- Distensión
 lumbar, 152
 visceral, y dolor, 141c
- Distonía, **184**
- Distrofia
 miotónica, **1002**
 tratamiento, 1005
 muscular, **1002**
 de cinturas, **1005**
- de Duchenne, 1005-1006
 facioescapulohumeral, 1005
 oculofaríngea, **1006**
- Disulfiram, en el alcoholismo, 1035
- Diuresis
 alcalina, forzada
 en la intoxicación por salicilatos, 89
 en la sobredosis de medicamentos, 78
 salina, en la sobredosis/intoxicación medicamentosa, 78
 de solutos, 238f
- Diuréticos
 de asa, 202c
 en el aumento de la presión intracranial, 68
 complicaciones, 203c
 en el cor pulmonale, 693
 en la diabetes insípida, 866
 en el edema, 202c
 en la estenosis mitral, 642
 hipopotasemia causada por, 7
 en la hipertensión, 657-658, 660c
 pulmonar, 703
 en el infarto miocárdico, 668c
 en la insuficiencia
 cardíaca, 666, 690, 690c
 mitral, 644
 tricuspidéa, 647
 en la miocardiopatía restrictiva, 650
 en la nefrolitiasis, 779c
 osmóticos, en el incremento de la presión intracranial, 68
 sin retención de potasio, 202c
 en el vértigo, 176c
- Diverticulitis, **794**
- Diverticulosis, **225**
- Dobutamina
 en el choque, 48c, 49
 en el edema pulmonar, 55
 en el infarto miocárdico, 667c, 668c
 en la insuficiencia cardíaca, 666-667, 693
- Dofetilida, en las arritmias, 681c
- Dohle, cuerpos de, 276
- Dolor, **24**
 abdomen agudo, 213
 abdominal, **140**
 agudo, catastrófico, **213**
 tratamiento, 214
 aproximación diagnóstica, 141-142
 142, 214
 características, 141-142
 causas, 136c
 por cuadrantes, 214

- estudios de laboratorio y radiológicos, 143
- exploración física, 142, 213-214
- síntomas asociados, 142
- agudo, tratamiento, 26, 27c-28c
- articular, **166**
- en la artrosis, 845
- costocondral, 137, 138f
- crónico, 26
 - tratamiento, 26, 27c-28c
- en el cuello, **157**, 160c
 - causas, 157
 - tratamiento, 161
- por desaferentación, 145c
- dental, 147
- en la enfermedad de la médula espinal, 989
- en la enfermedad diverticular, 794
- esofágico, 137, 138f
- de espalda
 - bajo. Véase Lumbago
 - en la espondilitis anquilosante, 840
- espontáneo, 987
- evaluación, 25-26, 25c
- facial, 145c, 151, 249c, 977
- gástrico, 138f
- en el hombro, **157**, 160c
- musculoesquelético, **166**
 - antecedentes, 167
 - evaluación inicial, 166, 167f
 - exploración física, 168
 - pruebas de laboratorio, 168
 - técnicas de imagen, 168
- neuropático, 25, 25c
- ocular, 249-250
- organización de las vías del dolor, 24-25
- de origen biliar, 138f
- pared torácica, 137, 138f
- pélvico, 895
 - crónico, **774**
 - en la mujer, **895**
 - síndrome de dolor pélvico crónico, 774
 - tratamiento, 896
- referido, 26
 - abdominal, 141c
- región lumbar, **151**
- somático, 25c
- torácico, **137**, 210
 - angina de pecho, 671-675
 - aproximación diagnóstica, 139f, 140
 - causas graves, 138
 - causas menos graves, 137-138
- en la espondilitis anquilosante, 840
- diagnóstico diferencial, 138f, 139f, 140c
- en el infarto miocárdico, 661
- de origen extracardíaco, 210
- tratamiento, 24
- en troncos nerviosos, 145c
- visceral, 25c
- Donepezilo, en la enfermedad de Alzheimer, 964-965
- Donovanosis, **427**
 - tratamiento, 427
- Dopamina
 - agonistas de la
 - en la enfermedad de Parkinson, 967, 969c
 - en la hiperprolactinemia, 862
- en el aumento de la presión intracranial, 69c
- en el choque, 48c, 49
- en el infarto miocárdico, 667c
- en la insuficiencia cardíaca, 693
- en el vasoespasmo de la hemorragia subaracnoidal, 67
- Doxepina
 - en el dolor, 27c
 - dosificación y efectos adversos, 1023c
- Doxiciclina
 - en el carbunco, 123, 124c
 - en el cólera, 403
 - en la borreliosis de Lyme, 538
 - en la brucelosis, 507
 - en la COPD, 720-721
 - en la donovanosis, 426
 - en la enfermedad pélvica inflamatoria, 417
 - en la epididimitis, 413
 - en la fiebre
 - de las Montañas Rocosas, 99c, 543
 - Q, 544
 - recidivante, 542
 - en las infecciones
 - por *Bartonella*, 511c-512c
 - por *Chlamydia*, 420
 - gonocócicas, 421c
 - por *Legionella*, 506
 - por *Mycoplasma pneumoniae*, 549
 - neumocócicas, 471
 - en la leptospirosis, 504
 - mecanismos, indicaciones y efectos adversos, 381
 - en las mordeduras de animales, 110c

- en la neumonía, 724c
- en la oncocercosis, 623
- en la peste, 513
- en la profilaxis
 - del paludismo, 612c
 - de la peste, 513
- en el tifus
 - epidémico, 544
 - murino, 544
 - ricketsiósico, 544
- en la tularemia, 125c
- en las treponematosis endémicas, 539
- en la uretritis masculina, 413
- Doxorrubicina**
 - en el cáncer del endometrio, 353
 - en el cáncer de mama, 332
 - en el mieloma múltiple, 317
 - en el síndrome de Zollinger-Ellison, 787
 - en el tumor carcinoide, 344
 - en los tumores pancreáticos de cé-lulas de los islotes, 347
- Drusas**, 251
- DTaP** (difteria, toxoide tetánico, tos ferina acelular), vacuna, 487
- DTP** (difteria, tétanos, tos ferina), va-cuna, 384f
 - en pacientes con inmunosupresión, 444c
- Duchenne**, distrofia de, **1005**
- Duela(s)**
 - del pulmón, **625**
 - hepática, **625**
 - sanguíneas, diagnóstico, 376c
- Duke**, criterios, en la endocarditis in-fecciosa, 393c
- Eccema**, 268-269
 - asteatósico, 265f
 - dishidrótico, 264f
 - herpético, 554
 - inducido por medicamentos, 1041c
 - en las manos, 264f
- Ecocardiografía**, **635**
 - en el aneurisma aórtico, 694
 - en el cor pulmonale, 693
 - en el choque, 46
 - 2-D, 640c, 640f
 - Doppler, 640c
 - de esfuerzo, 639c
 - en la endocarditis, 392
 - en la estenosis
 - aórtica, 645
 - mitral, 642
 - en la hipertensión pulmonar, 701, 702f
 - indicaciones, 640c, 639-641
 - en el infarto miocárdico, 661
 - en la insuficiencia
 - aórtica, 645
 - cardíaca, 689
 - mitral, 643
 - en la miocardiopatía, 648, 649c, 650
 - en la miocarditis, 651
 - en la pericarditis
 - aguda, 652
 - constrictiva, 655
 - en el prolапso de la válvula mitral, 644
 - en el taponamiento cardíaco, 654
 - transesofágica, 639c
 - valores normales, 1069c
 - en la valvulopatía, 639, 641f
- Ecografía**
 - en el abdomen agudo, 214
 - en el aneurisma aórtico, 694
 - en la disección aórtica, 696
 - en el dolor abdominal, 143
 - Doppler, en la vasculopatía perifé-rica, 697-698
 - endoscópica, 788
 - en las enfermedades del tracto bi-liar, 797c
 - hepatobiliar, 230
 - indicaciones, 33-34
 - neuroimagen, 928c
 - en la osteomielitis, 435c
 - en la pancreatitis, 802, 804
 - renal, 751
 - utilidad, 34
- Ecolalia**, 186c
- Ectima gangrenoso**, 113, 501
- Ectoparásitos**, 629
- Ectopias ventriculares**, 682c
- Edema**, **200**
 - aproximación diagnóstica, 201f
 - generalizado, 201
 - con fóvea, 700
 - idiopático, 203
 - inducido por medicamentos, 203
 - localizado, 200
 - periférico, 690
 - pulmonar
 - agudo, **53**
 - diagnóstico, 706c
 - factores precipitantes, 54c
 - inducido por medicamentos, 1044c
 - tratamiento, 54-55
 - tratamiento, 203
 - y diuréticos, 202c

- Edetato cálcico disódico, en la intoxicación por plomo, 88
- Efalizumab, en la psoriasis, 267
- Efavirenz, en la infección por VIH/SIDA, 456c, 462
- Efectos colaterales extrapiramidales, 1029, 1046c
- Efedrina, en el vértigo, 176c
- Eflornitina, en la enfermedad del sueño, 616
- Ehrlquiosis
ewingii, **546**, 546c
humana monocitotrópica, 545, 546c
- Eikenella corrodens*. Véase HACEK
- Electrocardiografía (ECG)
en el accidente cerebrovascular, 62
en las arritmias, 678, 679f
en el bloqueo AV, 685
en el bloqueo de rama, 636f
en el coma, 58
en el cor pulmonale, 693
en la coronariopatía, 672
en el choque, 46
eje medio en el, 635
en la estenosis aórtica, 645
en la estenosis mitral, 642
en el dolor abdominal, 142
y frecuencia cardíaca, 635
en la hemorragia subaracnoides, 67
en la hipertotasemia, 9, 9f
en la hipertrofia cardíaca, 638-639, 639c
en el infarto miocárdico, 637f, 638f, 638, 638c, 654c, 661
en la insuficiencia aórtica, 645
intervalo
PR, 636
QRS, 636
QT, 636
en la miocardiopatía, 648, 649c, 650
en la miocarditis, 651
ondas ST, 638
en la pericarditis
aguda, 652, 653f, 654c
constrictiva, 655
preoperatorio, 36
ritmo, 635
sistema de derivaciones, 635f
en el síndrome Wolff-Parkinson-White, 685
en los síndromes coronarios agudos, 677
en el taponamiento cardíaco, 654
en la taquicardia ventricular, 684c
- Electrococleografía, 253
- Electroencefalografía
en el coma, 58
en la crisis convulsiva, 931, 936
- Electromiografía
en las miopatías inflamatorias, 1007c
- Elipsocitos, 275
- Embarazo
consejos sobre viajes, 387
y gonorrrea, 419
e hipertensión, 659
e infección estreptocócica, grupo B, 485
y listeriosis, 490-491
y paludismo, 607
y sífilis, 425c
toxemia del, 777
- Embolia
arterial, **698**
tratamiento, 698
origen cardíaco de la, 639
pulmonar, **728**
aproximación diagnóstica, 727f
y derrame pleural, 735c
y disnea, 192
y dolor torácico, 137, 139f
e hipertensión pulmonar, 701c
tratamiento, 289c, 290, 730, 730f
- Emisiones otoacústicas, 467
- Empiema, 517, 519, 737
estreptocócico, 482
por nocardiosis, 521
tuberculoso, 526-527
- Emtricitabina
en el alcoholismo, 1033
en las infecciones por VIH, 454c
- Enalapril, en la insuficiencia cardíaca, 692c
- Encefalitis
aguda, **940**
aproximación diagnóstica, 940, 942f-943f
arboviral, 585, 586c
europea central, 586c
equina
del Este, 585, 586c, 948c
del oeste, 586c, 948c
venezolana, 586c, 948c
japonesa, 585, 586c
vacuna frente a la, 389c
- límbica, paraneoplásica, 363
- Powassan, 586c
- rusa de primavera-verano, 586c
- de San Luis, 586c, 948c

- por sarampión, 574
viral, **947**
 coxsackie, 579
 diagnóstico, 947
 etiología, 946c, 947, 948c
 herpes simple, 554, 559c
 del Nilo occidental, 585, 586c,
 947, 948c, 949
 tratamiento, 948-949
- Encefalomieltitis, diseminada aguda, **959**
- Encefalopatía
 hepática, **821**
 tratamiento, 821
 hipóxico-isquémica, **71**
 pronóstico, 72f
 tratamiento, 71
- Endarterectomía carotídea, 66
- Endocarditis
 aguda, 391
 bacteriana, 101c, 103
 características clínicas, 391
 con cultivos negativos, 511c-512c,
 513
 diagnóstico, 392, 393c
 ecocardiografía en la, 639-641
 enterocócica, 394c, 484
 epidemiología, 391
 estafilocócica, 394c-395c
 coagulasa-negativa, 475
 estreptocócica, 394c, 485
 etología, 391-393
 infecciosa, **390**
 por *Listeria*, 490-491
 por microorganismos HACEK,
 395c, 495, 496c
 neumocócica, 469
 tratamiento, 470
 nosocomial, 391
 paravalvular, 392
 en adictos a drogas por vía IV, 391
 profilaxis
 en la cardiopatía, 397c
 indicaciones de la, 397c, 398c
 regímenes antimicrobianos, 397c,
 398
 por *Pseudomonas aeruginosa*, 501
 por *Staphylococcus aureus*, 474,
 479
 subaguda, 391
 tratamiento, 479
 antimicrobianos, 393, 394c-395c
 quirúrgico, 396, 396c
 sobre válvula nativa, 390-391
 tricúspide, 392
 de válvula protésica, 391, 474
- Endometritis, 416
- Endoscopia, en la hemorragia GI, 222,
 223f, 224f
- Endurecimiento del trabajo, 156-157
- Enema de bario, con contraste por aire,
 342
- Enfermedad(es)
 alérgica, hipersensibilidad de tipo
 inmediato, **823**
 por almacenamiento de lípidos, y
 linfadenopatía, 245c
- de Alzheimer, 959, 962c, 963, **963**
 en las mujeres, 1049
 tratamiento, 964, 965
- anorrectales, 795
- del aparato digestivo. *Véanse también enfermedades específicas*
en la amiloidosis, 856
angioidiplasia colónica, 795
cirrosis, 815-817
 biliar primaria, 817
colangitis esclerosante primaria,
 800
- coleistitis
 aguda, 798
 crónica, 799
- coledocolitiasis/colangitis, 799
colelitiasis, 796-798
y consejos antes de los viajes,
 385, 387
- por clostridios, 517
- y derrame pleural, 735c
- en la esclerosis sistémica, 834
- gastropatías, 786
- hepatitis
 alcohólica, 816-817, 1033
 aguada, 803-804
 crónica, 811-815
- hipertensión portal, 819-822
inducidas por medicamentos,
 1044c-1045c
- infecciosas, en pacientes con in-
 munosupresión, 440
- insuficiencia hepática, aguda,
 810
- por *Listeria*, 490-491
- y osteoporosis, 907c
- pancreatitis, 801-804
- y pérdida de peso, 208c
- y sarampión, 574
- seudoobstrucción intestinal, 794
- síndrome del colon irritable, 792-
 793
- síndrome de Zollinger-Ellison,
 787-788
- y tuberculosis, 527

- tumores endocrinos, 344-346, 345c
úlcera péptica, 783-786
valores de referencia en las pruebas de laboratorio, 1069c
vasculares, 795
por arañoazo de gato, 111, 511c, **513**
articulares
en la enfermedad inflamatoria intestinal, 789
infecciones por anaerobios, 519
infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, 501
y tumefacción, **166**
autoinmunitarias
en las mujeres, 1050
neutropenia en la, 284
de las cadenas pesadas, 338-339
con cambios mínimos, **761**
cardiovascular. Véanse también *enfermedades específicas*; Corazón
en el alcoholismo, 1033-1034
aórtica, 694-696
en la artritis reumatoide, 832
arritmias, 678-688
cardiopatía valvular, 642-647
cor pulmonale, 693
coronariopatía, 671-678
ecocardiografía, 635-641
electrocardiografía, 635-641
en la esclerosis sistémica, 834
estreñimiento en la, 221c
exploración física del corazón, 631-634
hipertensión, 656-661
pulmonar, 700-703
infarto miocárdico, 661-671
insuficiencia cardíaca, 689-693
miocardiopatías, 648-650
miocarditis, 651
y nefropatía, 766c
pericárdica, 652-655
pruebas de función circulatoria, 1066c
en la sarcoidosis, 854
sífilis, 423-424
síncope en la, 171c
vasculitis, 836-839
vasculopatía periférica, 697-700
cerebrovasculares
prevención, 1053c
y síncope, 171c
del colágeno vascular
derrame pleural en las, 735c
y enfermedad intersticial pulmonar, 733
eosinofilia en las, 584
monocitosis en, 284
cutáneas. Véanse también *las enfermedades específicas*
acné, 271
antecedentes, 265
en la amiloidosis, 856
en la artritis reumatoide, 832
características de las lesiones
disposición y configuración, 263
distribución, 263, 264f-266f
por clostridios, 517
comunes, **267**
diagnóstico, 266-267
eccematosas, 268
en la enfermedad inflamatoria intestinal, 789
en la esclerosis sistémica, 834
estafilocócicas, 473
estreptocócicas, 481-482
inducidas por medicamentos, 273, 1041c-1042c
infecciosas, 269-270, 428-432
por anaerobios, 520
por *Pseudomonas aeruginosa*, 501
larva migrans, 619
lesiones primarias, 263
lesiones secundarias, 264
en el lupus eritematoso sistémico, 830
en la malnutrición, 3
en pacientes con inmunosupresión, 437
papuloescamosas, 267-268
en la sarcoidosis, 855
y trastornos vasculares, 271-272
en el viajero que retorna, 390
del disco lumbar, y dolor, 152
diverticular, 794
tratamiento, 794
endocrinas. Véanse también *las enfermedades específicas*
de la adenohipófisis, 859-865
en el alcoholismo, 1033
en la amiloidosis, 856
demencia en las, 961c
diabetes mellitus, 883-888
inducidas por medicamentos, 1040c
y linfadenopatía, 245c
miopatía en las, 1008
de la neurohipófisis, 865-867
y osteoporosis, 907c

- pérdida de peso en las, 208c
 suprarrenales, 876-881
 del tiroides, 868-875
 trastornos del sistema reproductor
 femenino, 892-900
 masculino, 888-892
 valores de referencia en las pruebas de laboratorio, 1059c-1061c
 esqueléticas. *Véase* Enfermedades óseas; Enfermedades musculares
 genitourinaria, infecciosa, en pacientes immunodeprimidos, 438
 glomerulares, **758**
 granulomatosa, y monocitosis, 284
 hematológicas. *Véanse también enfermedades específicas*
 en el alcoholismo, 1034
 en la amiloidosis, 856
 en la artritis reumatoide, 832
 examen de médula ósea, 276-277
 frotis sanguíneo, **275**
 inducidas por medicamentos, 1042c-1043c
 en el lupus eritematoso sistémico, 830
 y neutropenia, 284
 y osteoporosis, 907c
 valores de referencia en las pruebas de laboratorio, 1055c-1056c
 inducidas por medicamentos, **1039**
 accidente cerebrovascular, 952c
 acidosis
 metabólica, 1041c
 tubular renal, 1045c
 acné, 1041c
 agranulocitosis, 1042c
 alopecia, 1041c
 alteraciones
 de la coagulación, 1042c
 de la visión de los colores, 1047c
 alucinaciones, 1048c
 anafilaxia, 1039c
 anemia
 hemolítica, 1043c
 megaloblástica, 1043c
 angina, 1043c
 angioedema, 1039c
 del aparato digestivo, 1044c-1045c
 aplasia pura de la serie roja, 1043c
 arritmias, 1043c
 bloqueo auriculoventricular, 1044c
 cardiovasculares, 1043c-1044c
 cataratas, 1047c
 cefalea, 1046c
 cistitis, 1045c
 coma/estupor, 55
 crisis convulsivas, 731, 1046c
 delirio, 1047c
 depresión, 1014, 1047c
 dermatitis, 1047c
 derrame pleural, 735c
 desequilibrio del potasio, 7
 diabetes insípida, 1045c
 diarrea, 1044c
 disfunción
 eréctil, 891
 sexual, 1040c
 vesical, 1045c
 eczema, 1041c
 edema, 203
 pulmonar, 1044c
 eosinofilia, 1042c
 eritema
 multiforme, 1041c
 nudoso, 1041c
 erupciones cutáneas, 1042c
 líquenoides, 1042c
 esofagitis, 213
 estreñimiento, 1044c
 fiebre, 1040c
 fotodermatitis, 1042c
 galactorrea, 1040c
 glaucoma, 1047c
 glomerulonefritis, 760c
 golpe de calor, 164
 hematológica, 1042c-1043c
 hepáticas, 1044c
 hepatitis, 810
 hiperbilirrubinemia, 1040c
 hipercalcemia, 1040c
 hiperglucemia, 1040c
 hiperpigmentación, 1041c
 hiperpirexia, 1040c
 hiperpotasemia, 1040c
 hipertensión, 1044c
 hiperuricemia, 1041c
 hipoacusia, 253, 1047c
 hipoglucemia, 1040c
 hipomanía, 1047c
 hiponatremia, 1041c
 hipopotasemia, 1041c
 hipotensión, 984, 988, 1044c
 ortostática, 983, 988
 hirsutismo, 896

- ictericia, 226c, 228, 1044c
 infiltrados pulmonares, 1044c
 insomnio, 188
 insuficiencia cardíaca, 1044c
 leucocitosis, 1043c
 linfadenopatía, 1037c
 lupus, 831, 1039c
 malabsorción, 1044c
 medicamentosa fija, 1041c
 miastenia, 1046c
 miocardiopatía, 1044c
 miopatía, 1009, 1047c
 miositis/mialgias, 1047c
 en las mujeres, 1050
 náuseas/vómitos, 1044c
 necrólisis epidérmica tóxica, 1042c
 necrosis
 de la piel, 1042c
 tubular, 1045c
 nefritis intersticial, 765-767, 1045c
 nefropatía, 1045c
 neuritis óptica, 1047c
 neurológica, 1045c-1046c
 neuropatía periférica, 1046c
 neutropenia, 284
 niveles de medicamentos, 1062c-1063c
 obesidad, 882
 obstrucción de vías respiratorias, 1044c
 oculares, 1047c
 del oído, 1047c
 osteomuscular, 1045c-1046c
 osteoporosis, 906
 pancitopenia, 1043c
 pancreatitis, 1045c
 pérdida de peso, 208c
 pericarditis, 1044c
 de la piel, 1040c-1041c
 problemas orales, 1044c
 púrpura, 1042c
 reacción esquizofreniforme, 1047c
 reacciones cutáneas, 273
 retinopatía, 1047c
 respiratorias, 1044c
 seudotumor cerebral, 1047c
 síndrome
 addisoniano, 1040c
 de Cushing, 876
 de secreción inapropiada de ADH, 867c
 nefrótico, 1045c
 somnolencia, 1048c
 del suero, 1040c
 tiroideas, 1040c
 tos, 196, 1044c
 trastornos
 corneales, 1047c
 óseos, 1047c
 psiquiátricos, 1047c-1048c
 del sueño, 1048c
 vestibulares, 1047c
 trombocitopenia, 286, 287, 1043c
 tromboembolia, 1044c
 úlceras pépticas, 1045c
 urinarias, 1045c
 uropatía, 1045c
 urticaria, 1042c
 vasculitis, 837
 infecciosas. Véanse también las enfermedades específicas
 absceso cerebral, 949-950
 actinomicosis, 523-524
 por *Acinetobacter*, 500
 por adenovirus, 573
 adquiridas en el hospital, 465-468
 por *Aeromonas*, 500
 por anaerobios. Véase Anaerobios
 del aparato reproductor, 412-427
 artritis, 432-433
 aspergilosis, 594-595
 por bacterias entéricas gramnegativas, 497
 por *Bartonella*, 510-513, 511c-512c
 barreras normales frente a las, 439c
 blastomicosis, 600
 borreliosis de Lyme, 537-538
 brucelosis, 506-507
 por *Cepacia burkholderia*, 502-506
 candidosis, 593
 coccidioidomicosis, 599-600
 criptococosis, 596-597
 por citomegalovirus, 562-564
 por *Citrobacter*, 500
 por clamidias, 550-552
 por coronavirus, 571
 por *Corynebacterium*, 487
 y consejos de viaje, 385-390
 y demencia, 961c
 y derrame pleural, 735c
 diagnóstico, 97, **367**
 cultivo, 375, 368c-374c, 375
 detección de antígenos, 367

- microscopia, 367
- pruebas de sensibilidad, 375
- serología, 375
- sondas de ácidos nucleicos, 375
- diarrea, 402-403
- difteria, 485-486
- ehrlquiosis, 545-546
- encefalitis, aguda, 940-949
- endocarditis, 390-398
- por *Enterobacter*, 500
- enterocócicas, **484**
- enterovirales, 578-581
- esporotricosis, 602
- estafilocócicas, 471-480
- estreptocócicas, 480-485
- por espiroquetas, 537-541
- fiebre de las Montañas Rocosas, 542-543
- fiebre Q, 547-548
- fiebre recidivante, 540-541
- fúngicas, 591-602
- fusariosis, 601
- gripe, 567-569
- por *Haemophilus influenzae*, 492-493
- helmínticas, 618-630
- histoplasmosis, 598-599
- infecciones focales con evolución fulminante, 101c, 103
- infecciones neurológicas, 100c, 103, 438
- intraabdominales, 399-401
- por *Klebsiella*, 498-499
- por *Legionella*, 502-504
- lepra, 530-534
- leptospirosis, 539-540
- y linfadenopatía, 245c
- por *Listeria*, 490-492
- por *Malassezia*, 601
- meningitis
 - agudas, 940-949
 - crónicas, 951-954
- meningocócicas, 488-490
- metaneumovirus, 572
- micobacterias no tuberculosas, 534
- por microorganismos HACEK, 495
- y mielopatía, 993
- por *Moraxella catarrhalis*, 494
- por *Morganella*, 499-500
- mucormicosis, 597
- por *Mycoplasma*, 549-550
- neumocócicas, 468-471
- y neutropenia, 284
- nocardiosis, 521-522
- osteomielitis, 434-437
- en los pacientes con cáncer, 437-440
- paracoccidioidomicosis, 600
- parotiditis, 576
- por parvovirus B19, 577-578
- peniciliosis marneffei, 601
- y pérdida de peso, 208c
- en personas con inunosupresión, 437-443
- peste, 509-510
- de la piel, 269-270, 438
 - y los tejidos blandos, 428-432
- por *Pneumocystis*, 602-605
- por *Proteus*, 499
- por protozoos, 606-618
- por *Providencia*, 494-500
- por *Pseudomonas*, 500-502
- rabia, 581-583
- en receptores de trasplante, **440**
- relacionadas con catéter, 438, 440
- relacionadas con transfusión, 18, 19c
- por rickettsias, 542-548
- por rinovirus, 570
- rubeola, 575
- sarampión, 574-576
- sepsis
 - con afectación de tejidos blandos/músculo, 100c, 102
 - con infección primaria obvia, 97, 98c
 - con manifestaciones en la piel, 97, 99c, 102
- por *Serratia marcescens*, 500
- por *Stenotrophomonas maltophilia*, 502
- seudoalesqueriosis, 600-601
- de transmisión sexual, 412-427
- tifus
 - epidémico, 544-545
 - de las malezas, 545
 - murino, 544
 - ricketsiósico, 543
 - tos ferina, 492-494
 - tratamiento antibacteriano, 377-383
- treponematosis endémicas, 538-539
- tuberculosis, 525-536
- tularemia, 507-509
- urgencias, **96**
- vacunación, 383-390
- virales
 - transmitidas por animales, **581**

- transmitidas por insectos, 581
 transmitidas por roedores, 583
 por VIH/SIDA. *Véase VIH/SIDA*
 por virus de Epstein-Barr, 564-567
 por virus herpes, 553-561
 humano tipos 6, 7 y 8, 561
 por virus parainfluenza, 572-573
 por virus sincitial respiratorio, 571-572
 por virus varicela-zoster, 566-570
inflamatoria intestinal, 788
 colitis ulcerosa, 788
 enfermedad de Crohn, 789
 manifestaciones extraintestinales, 789
 tratamiento, 790-792, 790c-791c
 injerto contra huésped, 732c
 relacionada con transfusión, 18, 19c
 por inmunodeficiencia
 evaluación de laboratorio, 827c
 combinada grave, 827-828
 de linfocitos T, 828
 y linfopenia, 285
 primarios, 826
 síndromes de deficiencia de inmunoglobulinas, 829
 inmunológica
 y dolor de espalda, 156
 renal, 766c
 inmunoproliferativa del intestino delgado (IPSID), 388-389
 del intestino irritable, 792
 diagnóstico, 793, 793c
 tratamiento, 793
 de los legionarios, 505
 linfoproliferativa, y virus de Epstein-Barr, 565-566
 mano-pie-boca, 580
 mediastínicas, **738**
 de la médula espinal, **989**
 agudas, 991-992
 aproximación diagnóstica, 991
 cervical, 990
 complicaciones, 993
 y debilidad, 182c, 183c
 lumbar, 990
 mielopatía crónica, 993
 sacra, 990
 signos específicos según el nivel medular, 990
 síntomas y signos, 989
 susceptible de tratamiento, 990c
 traumatismo, y disfunción autónoma, 985
metabólicas. *Véanse también las enfermedades específicas*
 y dolor abdominal, 141c
 inducidas por medicamentos, 1040c
 y síncope, 171c
 valores de referencia en las pruebas de laboratorio, 1059c-1061c
 mixta del tejido conjuntivo, **835**
musculares, 1002. *Véanse también las enfermedades específicas*
 y debilidad, 182c, 183c
 distrofias, 1002-1006
 inflamatorias, 1006-1008
 metabólicas, 1006-1008
 mitocondriales, 1008
 parálisis periódica, 1008
 paraneoplásicas, 364c, 366
 tóxicas, 1008, 1009c
 en los trastornos endocrinos, 1008
neurológicas. *Véanse también las enfermedades específicas*
 en el alcoholismo, 1033
 absceso cerebral, 949-950
 aguda, 941-949
 en la amiloidosis, 856
 en la artritis reumatoide, 832
 crisis convulsivas, 929-937
 crónica, 951-954
 demencias, 959-966
 y depresión, 1014
 diagnóstico, 921-927
 encefalitis, aguda, 940-949
 esclerosis múltiple, 954-959
 en la infección por VIH/SIDA, 449
 inducidas por medicamentos, 1045c-1046c
 infecciosas, 100c, 102-103
 por anaerobios, 519
 en pacientes con inmunosupresión, 438
 e insomnio, 188
 en la lepra, 534
 leucocefalopatía multifocal progresiva, 950
 en el lupus eritematoso sistémico, 830
 en la malnutrición, 3
 de la médula espinal, 989-993
 miastenia grave, 999-1002

- neuroimagen, 927-929
de la neurona motora, 973-976
neuropatía periférica, 994-999
de Parkinson, 966-970
y pérdida de peso, 208c
relacionadas con radioterapia, 940
en la sarcoidosis, 854
trastornos
 atáxicos, 971-973
 de los pares craneales, 977-982
 del sistema nervioso autónomo, 982-989
tumores del sistema nervioso, 937-939
de la neurona motora, **973**
 aguda, 974c, 997
 crónica, 974c
 esclerosis lateral amiotrófica, 973-976
 etiología y evaluación, 975c
ocular, **249**
 en la artritis reactiva, 843
 en la artritis reumatoide, 832
 causas de, 249c
 diplopía, **177**, 249
 en la enfermedad inflamatoria intestinal, 789
 evaluación, 249
 inducida por medicamentos, 1047c
 infección, 250
 por *Pseudomonas aeruginosa*, 501
 por virus herpes simple, 554
 inflamación, 250
 larva migratoria, 619
 en la malnutrición, 4
 ojo rojo/doloroso, 249-250
 pérdida de visión
 aguda, **177**, 249-250
 crónica, 250-252
 en la sarcoidosis, 854
 toxoplasmosis, 617
 tratamiento, 250
del oído
 externo, infecciones, 260
 inducidas por medicamentos, 1047c
 infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, 501
 medio, infecciones, 261
 trastornos auditivos, 252-256
 vértigo, **174**
óseas. Véanse también *Enfermedades específicas* y *Enfermedades musculares*
dolor del cuello en las, 157
inducidas por medicamentos, 1047c
infecciones
 por anaerobios, 520
 por *Pseudomonas aeruginosa*, 501
osteomalacia, 909
osteoporosis, 906-908
pérvica inflamatoria (PID), 416
 tratamiento, 417
pericárdicas, **652**
 pericarditis
 aguda, 652
 constrictiva, 655
 taponamiento cardíaco, 654
peritoneales
 y ascitis, 232
 y dolor, 141c
pleurales, **734**
 tuberculosis, 526-527
por priones, 960, 962c
pulmonar intersticial, **731**
pulmonar obstructiva crónica (COPD), 718
 características clínicas, 719
 diagnóstico, 706c
 e insomnio, 189
 tratamiento, 720-721
pulmonar tromboembólica, 701c
pulmonares. Véanse también las *Enfermedades específicas* y *Enfermedades respiratorias ambientales*, **716**
 en la artritis reumatoide, 832
 y cianosis, 198, 199c
 coccidioidomicosis, 599-600
 cor pulmonale, 693
 criptococosis, 596
 en la esclerosis sistémica, 834
 factores postoperatorios de riesgo, 38c
 hipertensión pulmonar, 701c
 histoplasmosis, 598-599
 infecciones por anaerobios, 520
 por micobacterias no tuberculosas, 535-536
 mucormicosis, 597
 nocardiosis, 521
sin pulso, **697**
por reflujo gastroesofágico, 206
 e insomnio, 189
 tratamiento, 207
renal poliquística, 767
renales. Véase *Nefropatía respiratorias*. Véanse también las *Enfermedades específicas* y *Enfermedades pulmonares*

- ambientales, 716-718
 - en la amiloidosis, 856
 - apnea del sueño, 741-742
 - ARDS, 39-40
 - asma, 710-713
 - COPD, 718-721
 - por *Chlamydia pneumoniae*, 552
 - diagnóstico, **708**
 - embolia pulmonar, 728-730
 - especímenes para cultivo, 369c-370c
 - inducidas por medicamentos, 1044c
 - infecciosas, en pacientes con inmunosupresión, 438
 - de las vías respiratorias superiores, 256
 - insuficiencia respiratoria, 721
 - meningocócicas, 489
 - neumonía, 722-728
 - neumonitis
 - por hipersensibilidad, 715-716
 - intersticial, 731-734
 - obstructivas, 706c, 707c
 - y pérdida de peso, 208c
 - prevención, 1053c
 - por *Pseudomonas aeruginosa*, 500
 - restrictivas
 - extraparenquimatosas, 706c, 707c
 - parenquimatosas, 706c, 707c
 - en la sarcoidosis, 854
 - por *Staphylococcus aureus*, 475
 - y trastornos ventilatorios, 739-740
 - virales, 567
- simulada, 1020
- del sueño, 615
- tratamiento, 615
- del suero, 837
- inducida por medicamentos, 1040
- del tejido conjuntivo, **830**
- artritis reumatoide, 832-833
 - enfermedad pulmonar intersticial, 732c
 - esclerosis sistémica, 834
 - lupus eritematoso sistémico, 832
 - mixta, 835
 - síndrome de Sjögren, 835-836
- tiroideas, **868**
- adenoma tóxico, 874
 - bocio
 - no tóxico, 873
 - tóxico multinodular, 873
 - hipotiroidismo, 868
- inducidas por medicamentos, 1040c
 - neoplásicas, 868
 - relacionadas con amiodarona, 873
 - síndrome del eutiroideo enfermo, 873
 - tirotoxicosis, 870-872
- de transmisión sexual, **412**
- cervicitis mucopurulenta, 416
 - chancroide, 426
 - donovanosis, 427
 - enfermedad pélvica inflamatoria, 416-417
 - enteritis, 418
 - enterocolitis, 418
 - epididimitis, 413
 - gonorrea, 418-419
 - infecciones
 - por *Chlamydia*, 420-422
 - por micoplasmas, 422
 - por virus del herpes simple, 424-425
 - por virus del papiloma humano, 427
 - vulvovaginales, 413, 416
 - lesiones genitales ulcerosas, 418
 - proctitis, 418
 - proctocolitis, 418
 - sífilis, 422-426
 - síndrome uretral en las mujeres, 413
 - uretritis
 - en los hombres, 412-413
 - en las mujeres, 413
- tubular renal, **765**
- aproximación diagnóstica, 745, 745c
 - causas, 766
 - y disfunción del transporte, 767c
 - tubulointersticiales, 765
- ulcerosa péptica, 206, 346, 783
- aproximación diagnóstica, 775
 - causas, 783
 - diagnóstico, 784, 784c, 787
 - duodenal, 783-784
 - gástrica, 783-784
 - y hemorragia GI, 222
- inducida por medicamentos, 1045c
- tratamiento
 - médico, 784, 785c
 - quirúrgico, 785-786, 785c
- vasculorrenales, **774**
- esclerodermia, 777
 - estenosis de la arteria renal, 775-776
 - nefroesclerosis arteriolar, 777

- nefropatía
 - drepanocítica, 777
 - isquémica, 776
- occlusión
 - de la arteria renal, 774
 - de la vena renal, 236f
- síndrome hemolítico-urémico, 777
- toxemia del embarazo, 777
- vasculitis, 777
- viral, diagnóstico, 367, 374c
- visceral, y dolor de espalda, 155, 155c
- Enfisema, 718**
 - mediastínico, dolor torácico en el, 137
- Enfvirtida, en la infección por VIH/SIDA, 460c, 462**
- Enoxaparina**
 - en el infarto miocárdico, 666
 - en la insuficiencia cardíaca, 689-690
 - en la trombosis venosa profunda, 698
- Entacapona, en la enfermedad de Parkinson, 970**
- Entamoeba histolytica, infección por, 410**
- Enteritis, 418**
 - tratamiento, 418
- Enterobacter, infección por, 500**
 - nosocomial, 466
 - osteomielitis, 436c
 - tratamiento, 500
 - vías urinarias, 769
- Enterobiosis, 622**
 - tratamiento, 622
- Enterococos, infección por, 484**
 - endocarditis infecciosa, 394c-395c
 - nosocomial, 466
 - tratamiento, 485
 - vías urinarias, 769
- Enterocolitis, 418**
 - infecciosa, 789
 - tratamiento, 418
- Enterocytozoon, infección por, 406**
- Enteropatía con pérdida de proteínas, 218**
- Enterovirus, infección por, 578**
 - encefalitis, 846c, 947
 - meningitis, 944, 946c
 - poliovirus, 578-579
 - tratamiento, 581
 - virus coxsackie, 579
- Entesitis, 843**
- Entumecimiento facial, 977
- Envenenamiento**
 - hidroide, 113
 - por peces siluro, 113-114
- Eosinofilia, 284**
 - inducida por medicamentos, 1042c
- Eosinopenia, 285**
- Ependimoma, 938**
- Epididimitis, 413**
 - tratamiento, 413
- Epiglotitis, 262**
 - por *Haemophilus influenzae*, 493
- Epilepsia, 929. Véase también Crisis convulsivas**
 - estado epiléptico, 73
 - lóbulo temporal, 936
- Epinefrina**
 - en el asma, 711
 - en la anafilaxia, 107, 117
 - en el glaucoma, 251
 - en la parada cardíaca, 43f-44f
- Epirrubicina, en el cáncer gástrico, 337**
- Epley, procedimiento, 177**
- Epoprostenol**
 - en la esclerosis sistémica, 835
 - en la hipertensión pulmonar, 703
- Eptifibatida, en los síndromes coronarios agudos, 677**
- Equilibrio**
 - acidobásico, 5
 - electrolítico, 5. Véanse también electrolitos específicos
- Equinocandinas, 592**
- Equinocitos, 275**
- Equinococosis, 627**
 - tratamiento, 628
- Ergotamina**
 - en la migraña, 147c
 - en la profilaxis de la cefalea en racimos, 150
- Erisipela, 269, 429, 482**
- Eritema**
 - infeccioso, 377
 - migratorio, 538
 - multiforme, 272, 554, 559c
 - inducido por medicamentos, 1041c
 - tratamiento, 272
- nudoso, 271**
 - inducido por medicamentos, 1041c
 - leproso, 533
 - tratamiento, 271
- Eritrocitosis. Véase Policitemia**
- Eritrodermia, 102**

- Eritromicina
 en el acné vulgar, 271
 en la angiomatosis bacilar, 430c
 en la borreliosis de Lyme, 538
 en la campilobacteriosis, 318
 en el cólera, 403
 en la conjuntivitis por cuerpos de inclusión del adulto, 550
 en el chancreide, 427
 en la difteria, 487
 en la faringitis, 258c
 en la fiebre recidivante, 542
 en la gastroparesia, 204
 en las infecciones
 por *Bartonella*, 511c-512c
 por *Chlamydia*, 420, 552
 estreptocócicas, 481, 485
 en la leptospirosis, 541
 en las mordeduras de animales, 109c
 en la profilaxis del tracoma, 550
 en la psitacosis, 552
 en la tos ferina, 494
- Eritropoyesis
 hipoproliferativa, 241
 ineficaz, 225, 241
- Eritropoyetina, 277, 752
 en la anemia, 300
 sérica, 308
- Erosión, 264
- Ertapenem, 379
- Erupciones cutáneas
 en alas de mariposa, 830
 clasificación, 163
 inducidas por medicamentos, 1042c
 medicamentosa fija, 1041c
- Escalas de gravedad de la enfermedad, 20
- Escarra, 429
- Escarlatina, 481
- Escitalopram, dosificación y efectos adversos, 1023c
- Esclerodermia, **834**. Véase también
 Esclerosis sistémica
 cutánea difusa, 834
 cutánea limitada, 834
 y disfagia, 212
 y dolor, 167f
 y enfermedad vasculorrenal, 777
- Esclerosis
 lateral amiotrófica (ALS), **793**
 familiar, 793
 tratamiento, 975-976
- múltiple (MS), **954**
 aguda (variante Marburg), 959
 características clínicas, 954
- criterios diagnósticos, 955c
 y participación de la médula espinal, 993
- progresiva
 primaria, 956
 secundaria, 955
 recidivante, 956
- pruebas de laboratorio, 956
 con recidivas y remisiones, 955
 y trastornos del nervio facial, 979
 trastornos que simulan la, 956c
 tratamiento, 956-958, 957f
 profilaxis frente a las recaídas, 956
 recaídas agudas, 956-958
 síntomas progresivos, 958
 variantes clínicas, **959**
- sistémica, **834**
 y neumonitis intersticial, 731
 tratamiento, 834-835
- Escleroterapia, en las varices esofagogástricas, 820
- Escopolamina
 en las náuseas y vómitos, 206
 en el vértigo, 176c
- Escorpión
 picadura de, 116
 tratamiento, 116
- Escotoma, 178f
- Escrófula, 526
- Escherichia coli*, infección por
 con enteroagregación y adhesión difusa (EAEC/DAEC), 497
 enterohemorrágica (ECEH), 408, 497
- enteroinvasiva (EIEC), 497
 enteropatógena (EPEC), 497
 enterotoxígena (ETEC), 402
 extraintestinal, 497-498
 tratamiento, 498
- intestinal, 497
 tratamiento, 497
- meningitis, 941c
- neumonía, 723
- O157:H7, 370c, 409
- osteomielitis, 436c
- prostatitis, 771
- toxina Shiga (STEC), 497
- de vías urinarias, 769, 771
- Esferocitos, 275
- Esfinterotomía biliar, endoscópica, 799-800
- Esmolol, en la disección aórtica, 696c
- Esofagitis
 por comprimidos, 213

- hemorragia GI en la, 222
por levaduras, 212-213
en el SIDA, 213
viral, 212
tratamiento, 212
por virus del herpes simple, 555
- Esófago**
de Barrett, 206-207
en cascanueces, 211
- Esofagogastroskopía, 819
- Espasmo**
coronario, **678**
esofágico
disfagia en el, 210-212
tratamiento, 212
hemifacial, 979
muscular, y lumbago, 152
visceral, y dolor, 141c
- Especтинomicina, en las infecciones gonocócicas, 421c
- Espironolactona**
en la ascitis, 233
en el edema, 202c
en el hiperaldosteronismo, 878
en el hirsutismo femenino, 896
en la insuficiencia cardíaca, 690c, 691
en la miocardiopatía dilatada, 648
- Espiroquetas, infección por, 537
- Esplenectomía**, 248
infección postesplenectomía, 97
tratamiento, 52c
en las varices esofagogastricas, 820
- Esplenomegalia**, **247**
enfermedades asociadas, 246c-247c
mecanismos, 246c-247c, 248
tropical, 607
- Espondilitis anquilosante**, **839**
diagnóstico, 840, 841f
tratamiento, 840-841
- Espondilolistesis**, y dolor, 154
- Espondilosis, cervical**, y dolor, 157, 161
- Esporotricosis**, 602
extracutánea, 602
linfangitis, 602
meningitis, 952c
en placa, 602
tratamiento, 602
- Esporozoftos**, 606
- Esputo**
cultivo del, 369c
estudio del, 709, 723
- Esquistocitos**, 275
- Esquistosomosis**, **624**
aguda, 624
- crónica, 624
diagnóstico, 376c
invasión por cercarias, 624
tratamiento, 625
- Esquizofrenia**, **1016**
tratamiento, 1016
- Esquizonte**, 606
- Estabilizadores del estado de ánimo, 1028c, **1029**
- Estado**
epiléptico, 73
generalizado tónico-clónico, 73
tratamiento, 73, 74f
- hipercoagulable, 288-291
tratamiento, 288-290, 289c, 291f
- hiperglucémico hiperosmolar, **92**
características analíticas, 91c
tratamiento, 93
- de hiperviscosidad, tratamiento, 20
- mental, evaluación, **921**, 921c
- nutricional, evaluación, 3
- Estatinas, 915c
- Estavudina, en las infecciones por VIH, 454c
- Esteatosis hepática, 816
- Estenosis**
aórtica, **645**
y ecocardiografía, 641f
evaluación de laboratorio en la, 645
tratamiento, 645, 646f
- carotídea
asintomática, 66
sintomática, 66
- espinal, y dolor, 154
- mitral, **642**
y ecocardiografía, 641f
evaluación de laboratorio, 642
tratamiento, 642, 643f
- tricúspide, **647**
tratamiento, 647
- Estereognosia, 927
- Estibogluconato sódico, en la leishmaniosis, 611, 614
- Estimulación**
cerebral profunda, en la enfermedad de Parkinson, 970
nerviosa eléctrica percutánea, en el lumbago, 156
- Estomatitis, aftosa**, 266f
- Estradiol**
frente a los síntomas menopáusicos, 900
en la hemorragia uterina patológica, 893
en el hipopituitarismo, 864

- Estramustina, en el cáncer de próstata, 355, 357
- Estreñimiento, 218**
- causas, 218
 - inducido por medicamentos, 1044c
 - tratamiento, 219
- Estreptocinasa
- en el infarto miocárdico, 662
 - en los trastornos trombóticos, 290
- Estreptograminas, mecanismos, indicaciones y efectos adversos, 382
- Estreptomicina, en la brucelosis, 507
- en las infecciones enterocócicas, 484
 - en las infecciones micobacterianas
 - no tuberculosas, 535
 - en la peste, 125c, 510
 - en la tuberculosis, 528, 529c
 - en la tularemia, 125c, 508
- Estreptoziotocina
- en el síndrome de Zollinger-Ellison, 787
 - en el tumor carcinoide, 344
 - en los tumores pancreáticos de células de los islotes, 346
- Estrógenos
- conjugados
 - en la amenorrea, 895
 - en la hemorragia endometrial patológica, 893
 - en los síntomas menopáusicos, 900
 - en la hiperprolactinemia, 862
 - en el hipopituitarismo, 864
- Estrongiloidosis, 621
- diagnóstico, 376c
 - tratamiento, 622
- Estruvita, cálculos, 778, 779c
- Estudio radiológico con bario, tracto GI superior, 336-337
- prevención, 256
 - tratamiento, 256
- Estupor, 55
- Etambutol
- en las infecciones micobacterianas
 - no tuberculosas, 535-536
 - en la tuberculosis, 528
- Etanercept
- en la artritis psoriásica, 843
 - en la artritis reumatoide, 834
 - en la espondilitis anquilosante, 840
 - en la psoriasis, 267
- Etanol, administración terapéutica de
- en la intoxicación por etilenglicol, 84
 - en la intoxicación por metanol, 87
- Etilenglicol, intoxicación por, 84
- Etinilestradiol, en la telangiectasias GI, 225
- Etopósido
- en el cáncer testicular, 349
 - en el tumor de células germinales extragonadal, 358
- Etosuximida, en las crisis convulsivas, 934c-935c, 936c
- Evaluación
- audiológica, 253
 - sensorial, 924f, 925f, 927f
- Evitación y entumecimiento, 1019
- Examen
- neurológico, 921
 - en la confusión y el coma, 55-58
 - coordinación y marcha, 927
 - determinación de los reflejos, 926
 - evaluación
 - del estado mental, 921-922, 921c
 - motora, 922c-923c, 926
 - de los pares craneales, 922-926
 - sensitiva, 924f, 925f, 927
 - rectal digital, 293c, 1055c
 - en los trastornos de próstata, 354-355, 356f
- Exanguinotransfusión, 18
- en el paludismo, 607
- Exantema súbito, 561
- Exceso de andrógenos, en las mujeres, 896
- Excoriación, 264
- Exemestano, en el cáncer de mama, 334
- Exploración motora, 922c-923c, **926**
- Exposición a radón, 718
- Extremidad inferior, edema, 200
- Ezetimibe, en la hiperlipidemia, 915c
- Factor
- estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), indicaciones, 298, 301c
 - VIII, sustitución, 288
- Factores de riesgo cardíacos, 670, 1052c-1053c
- evaluación del paciente quirúrgico, 35-38, 36c, 35f
- Fallo multiórgano, 22
- Famciclovir
- en el herpes genital, 426
 - en el herpes zoster, 560
 - en las infecciones por virus del herpes simple, 556, 558c-559c
 - en la meningitis viral, 947

- Famotidina, en la gastropatía erosiva, 786
- Fanconi, síndrome de, 767c
- Faringe, infecciones necrosantes de la, 518
- Faringitis
- aguda, 261
 - diagnóstico, 258c
 - tratamiento, 258c
 - bacteriana, 262
 - por estreptococos del grupo A, 480-481
 - tratamiento, 481
 - viral, 261
 - por virus del herpes simple, 553
- Fármacos hipolipemiantes, 915c
- Fasciculaciones, 926
- Fascioliasis, 625
- Fascitis necrosante, 100c, 102, **429**
- estreptocócica, 482
 - infección mixta por anaerobios-aerobios, 519-520
 - tratamiento, 430c-431c
- Fatiga, 1002
- síndrome de fatiga crónica, 1010-1012
- Fecundación *in vitro*, 890
- Felbamato, en las crisis convulsivas, 936c
- Fenelzina
- dosisificación y efectos adversos, 1025c
 - en la profilaxis de la migraña, 149c
- Fenilefrina
- en el aumento la presión intracranial, 69c
 - en el choque, 48c, 49
 - en el vasoespasmo de la hemorragia subaracnoidea, 67
- Fenitoína
- en las crisis convulsivas, 934c-935c, 936c
 - en la distrofia miotónica, 1005
 - en el dolor, 28c
 - en la esclerosis múltiple, 958
 - en el estado epiléptico, 73, 74f
 - en la neuralgia del trigémino, 977
 - en los tumores cerebrales, 937
- Fenobarbital
- en las crisis convulsivas, 936c
 - en el estado epiléptico, 73, 74f
- Fenofibrato, en la hiperlipidemia, 915c
- Fenoprofeno, en el dolor, 27c
- Fenoterol, en el asma, 712
- Fenotiazina, en las náuseas y vómitos, 206
- Fenoximetilpenicilina
- en la faringitis, 258c
 - en las infecciones estreptocócicas, 481
 - en los portadores de estreptococos, 481
 - potásica, en la mordedura de animales, 110c
- Fentanilo
- abuso de, **1035**
 - en el dolor, 26, 27c
- Fentolamina, en la intoxicación por simpaticomiméticos, 89
- Feocromocitoma, 876
- e hipertensión, 656-657
- Ferriman-Gallwey, puntuación de, 896
- Fexofenadina, en la rinitis alérgica, 825
- Fibra, alimentaria, 218
- en la enfermedad diverticular, 794
 - en el síndrome del colon irritable, 792
- Fibras rojas rotas, 1008
- Fibrilación
- auricular, 680c
 - profilaxis antitrombótica en la, 66, 66c
 - tratamiento, 684, 685, 688f
 - ventricular, 679f, 642c
 - e infarto miocárdico, 665
 - tratamiento de la parada cardíaca, 41, 43f
- Fibromialgia, **852**
- y depresión, 1014
 - dolor en la, 167f
 - tratamiento, 852
- Fibrosis
- posradiación, 161
 - pulmonar, 732c
 - idiopática, **731**
- Fiebre, **161**
- amarilla, **589**
 - vacuna frente a la, 390c
 - características clínicas, 163
 - definiciones, 161-162
 - diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril, 440, 441f
 - con erupción cutánea, 163
 - faringoconjuntival, 573
 - hemoglobinúrica, 670
 - hemorrágica, viral, **588**
 - como arma biológica, 125c, 127
 - con síndrome renal, 588
 - tratamiento, 125c
 - inducida por medicamentos, 1040c
 - manchada
 - transmitida por ácaros, **542**

- transmitida por garrapatas, **542**
- de las Montañas Rocosas, 99c, 102, **542**
 - tratamiento, 543
- por mordedura de rata, 111
- de origen desconocido (FUGO), **162**
 - aproximación diagnóstica, 163, **165f**
 - asociada a VIH, 162
 - clásica, 161-162
 - neutropénica, 162, 440, 441f
 - nosocomial, 161-162
 - tratamiento, 164
- Oroya, 512c, **513**
- Pontiac, 505
- Q, 547**
 - aguda, 547
 - crónica, 548
 - tratamiento, 542
- recidivante, **540**
 - fase de escalofríos, 541
 - fase de sofocos, 541
 - transmitida
 - por garrapatas, **540**
 - por piojos, **540**
 - tratamiento, 541
- reumática, aguda, 480
- tifoidea, 407
 - tratamiento, 407
 - y tratamientos antineoplásicos, 106
 - tratamiento, 106
 - de las trincheras, 512, **513**
 - del valle del Rift, 588
 - en el viajero que retorna, 390
- Fijadores
 - de ácidos biliares, en la hiperlipide-mia, 915c
 - de fosfato de aluminio, en la hiper-fosfatemia, 905
- Filariosis, **622**
 - formas con periodicidad nocturna, 622
 - formas subperiódicas, 622
 - linfática, 622
 - oncocercosis, 623
 - tratamiento, 623
- Finasterida
 - en la hiperplasia de próstata, 354
 - en la prevención del cáncer de próstata, 295
- Fisher, síndrome de, 997
- Fisostigmina, la intoxicación por
 - anticolinérgicos, 79
 - antidepresivos cílicos, 81
 - miorrelajantes, 88-89
- Fisura anal, **796**
- Fitz-Hugh-Curtis, síndrome de, 417
- Flebotomía
 - en el edema pulmonar, 55
 - en la hemocromatosis, 917
 - en la policitemia, 243
 - en la porfiria, 919
- Flecainida, en las arritmias, 686c
- Floxuridina, en el cáncer colorrectal, 342
- Fluconazol, 591-593
 - en la blastomicosis, 600
 - en la candidosis, 212, 415c, 594
 - en la coccidioidomicosis, 600
 - en la criptococosis, 597
- Fluctuaciones motoras, 967
- Fludarabina, en la leucemia/linfoma linfocítica crónica, 312
- Fludrocortisona
 - en el choque séptico, 51
 - en el diagnóstico diferencial de la hiperpotasemia, 8
 - en la enfermedad de Addison, 879
 - en el hiperaldosteronismo, 880
 - en la hipotensión ortostática, 988
 - en la insuficiencia suprarrenal, 104
- Flufenazina
 - dosificación y efectos adversos, 1027c
 - en la esquizofrenia, 1016
- Fluidoterapia
 - en el ARDS, 40
 - en la cetoacidosis diabética, 92c
 - en el cólera, 403
 - en el choque séptico, 53
 - en el estado hiperosmolar hiperglucémico, 93
 - en la nefrolitiasis, 780
- Flumazenilo
 - en la encefalopatía hepática, 821
 - en la intoxicación por antiepilepticos, 80-81
 - en la intoxicación por benzodiazepinas, 82
- Flunisolida, en el asma, 712
- Fluoroquinolonas
 - en la diarrea, 385
 - en la endocarditis por microorganismos HACEK, 496c
 - mecanismos, indicaciones y efectos adversos, 381
 - en la mordedura de animales, 109c, 110c
- 5-Fluorouracilo (5-FU)
 - en el cáncer
 - anal, 343
 - de cabeza y cuello, 323
 - del cuello uterino, 353

- esofágico, 335
- gástrico, 336
- en la hipersomnia, 191
- en las metástasis en ganglios cervicales, 360
- en el síndrome de Zollinger-Ellison, 787
- en el tumor carcinoide, 344
- Fluoxetina**
 - en la bulimia nerviosa, 1030
 - dosificación y efectos adversos, 1023c
 - en la esclerosis sistémica, 834
 - en la hipersomnia, 191
 - en el trastorno de angustia, 1017
 - en el trastorno obsesivo-compulsivo, 1018
- Flurazepam**, dosificación y efectos adversos, 1026c
- Flutamida**, en el cáncer de próstata, 355
- Flúter auricular**, 679f, 681c
- Fluticasona**, en la rinitis alérgica, 825
 - más salmeterol, en el asma, 713, 714c
- Fluvastatina**, en la hiperlipidemia, 915c
- Fluvoxamina**
 - dosificación y efectos adversos, 1023c
 - en el trastorno obsesivo-compulsivo, 1019
- Fobia**
 - simple, 1019
 - social, 1019-1020
- Foliculitis**, 264f, 429
 - del baño en agua caliente, 429, 501-502
 - por *Staphylococcus aureus*, 472-473
- Fomepizol**
 - en la intoxicación por etilenglicol, 84
 - en la intoxicación por metanol, 87
- Fondaparinux**, en los trastornos trombóticos, 290
- Foniatría**, 187
- Formación «en cilindro»**, 275
- Formoterol**, en el asma, 714c
- Fosa posterior**, tumor en la, 68
- Fosamprenavir**, en las infecciones por VIH, 459c
- Foscarnet** en las infecciones
 - por citomegalovirus, 564
 - por virus del herpes simple, 559c
- Fosfatasa alcalina**, en la sangre, 228, 801
- Fosfato**
 - cálcico, cálculos de, 778, 779c
 - tratamiento con, en la hipofosfatemia, 905
- Fosfenitoína**, en el estado epiléptico, 73, 74f
- Fosfofructocinasa**, deficiencia de, 1008
- Fosforilasa de nucleósidos de purina**, deficiencia, 828
- Fotodermatitis**, inducida por medicamentos, 1042c
- Fototerapia**, en la cirrosis biliar primaria, 817
- Fractura(s)**
 - en la osteoporosis, 906-908
 - y dolor, 167f
 - vertebral, 154, 906-908
- Frambesia**, 538-539
- Francisella tularensis**, infección por, 111, 127. Véase también Tularemia
- Friedreich**, ataxia de, 971, 973
- Frotis sanguíneo**, 275
 - alteraciones de
 - los eritrocitos, 275
 - los leucocitos, 275-276
 - las plaquetas, 275-276
- Función**
 - respiratoria, trastornos
 - y angiografía pulmonar, 710
 - y aspiración pulmonar, 709
 - y biopsia pleural, 710
 - y broncoscopia, 709
 - y circulación pulmonar, 707
 - y examen del esputo, 709
 - y gammagrafía, 709
 - e intercambio de gases, 707-708
 - e intervención quirúrgica torácica asistida por vídeo, 709
 - y lavado broncoalveolar, 709
 - y mediastinoscopia, 710
 - mecanismos, 708
 - pruebas cutáneas, 708-709
 - y pruebas de función pulmonar, 709
 - y técnicas de imagen, 708
 - y toracentesis, 710
- ventilatoria**, trastornos, 705, 705f, 706f, 706c, 707c, 739
 - extraparenquimatosos, 707
 - obstructivos, 706c, 707
 - parenquimatosos, 707
 - restrictivos, 706c, 707
- Furazolidona**, en la giardiasis, 405

- Furosemida
 en la ascitis, 233
 en el edema, 202c
 pulmonar, 54
 en la hipercalcemia, 362, 903c
 en la hipertotasemia, 10c
 en la insuficiencia cardíaca, 666,
 690
 en el infarto miocárdico, 668c
 en el síndrome de secreción inapropiada de ADH, 105
- Furúnculo, 473
- Fusariosis, **601**
 tratamiento, 601
- Fusobacterium*, infección por, 518-521
- meningitis, 946c
- Gabapentina
 en las crisis convulsivas, 936c
 en el dolor, 26
 en el trastorno generalizado de ansiedad, 1017
- Galactorrea, inducida por medicamentos, 934c
- Galantamina, en la enfermedad de Alzheimer, 964-965
- Gametocitos, de *Plasmodium*, 606
- Gammagrafía
 en las enfermedades del tracto biliar, 797c
 nuclear V/Q, en la hipertensión pulmonar, 700-701, 702f
 ósea, en la osteomielitis, 435c
 pulmonar, 709
- Ganciclovir
 en la esofagitis viral, 212
 en las infecciones por citomegalovirus, 564
- Ganglio(s)
 biopsia, 244
 cervicales, y metástasis, 359
 de la Hermana María José, 232
- Gangrena gaseosa, 517
 tratamiento, 430c-431c
- Gardner, síndrome de, 339-340, 340c
- Garganta, cultivo, 369c, 481
- Gases en sangre arterial
 en el ARDS, 39
 en el asma, 711
 en la cianosis, 199
 en la COPD, 720
 en el choque, 46
 en el edema pulmonar, 53
 en la hipertensión pulmonar, 702f
 en la hipoventilación alveolar, 739
- en la neumonitis por hipersensibilidad, 715
- Gastrinoma, 344-345, **787**
- Gastritis
 atrófica, 786
 crónica, **786**
 tratamiento, 224
 superficial, 786
 tipo A, 786
 tipo B, 786
- Gastroparesia, 204
- Gastropatía, **786**
 erosiva, 786
 y hemorragia GI, 222
 tratamiento, 786
- Gastroplastia, vertical en banda, 883
- Gatifloxacino
 en las infecciones neumocócicas, 471
 en la neumonía, 724c-725c, 726c
 en la tuberculosis, 528
- Gefitinib, en el carcinoma broncoalveolar, 328c, 330
- Gemcitabina
 en el cáncer de mama, 334
 en el cáncer pancreático, 344
 en el cáncer de vejiga, 350
- Gemfibrozilo, en la hiperlipidemia, 915c
- Gentamicina
 en la artritis séptica, 483
 en la brucelosis, 507
 en la endocarditis, 392, 394c-395c
 por microorganismos HACEK, 496c
 en la enfermedad pélvica inflamatoria, 417
 en la fascitis necrosante, 100c
 en las infecciones
 por *Abiotrophia*, 485
 por *Bartonella*, 511c-512c
 enterocócicas, 484
 por *Pseudomonas aeruginosa*, 503c
 de las vías urinarias, 772c-773c
 en la listeriosis, 491
 en la meningitis bacteriana, 945c, 946c
 en la peste, 124c, 513
 en la profilaxis de la endocarditis, 397c
 en la sepsis, 52c
 por grampositivos, 98c
 en la tularemia, 124c, 507
- Germinoma, 938

- Giardiasis, 404-405, 418
 diagnóstico, 376c
 tratamiento, 405
- Gilbert, síndrome de, 226
- Ginecomastia
 inducida por medicamentos, 1040c
 paraneoplásica, 361c
- Gingivitis
 infección por anaerobios, 518-519
 ulceronecrosante aguda, 519
- Gingivoestomatitis, por virus del herpes simple, 553
- Ginkgo biloba, 965
- Glándulas suprarrenales, trastornos de la corteza suprarrenal, **876**
 enfermedad de Addison, 879
 feocromocitoma. Véase Feocromocitoma
 hiperaldosteronismo, 878-879
 hiperfuncionamiento, 876-878
 hiperplasia congénita, 898
 hipoadosteronismo, 880
 hipofuncionamiento, 879-880
 masa suprarrenal, incidental, 880
 síndrome de Cushing, 876-878
- Glaucoma, 178f, 251
 agudo de ángulo cerrado, 251
 y cefalea, 146c
 inducido por medicamentos, 1047c
 tratamiento, 251
- Glibenclamida, en la diabetes mellitus, 887c
- Glicerol yodado, en la tos, 196
- Glimepirida, en la diabetes mellitus, 887c
- Glipizida, en la diabetes mellitus, 887c
- Globo faríngeo, 209
- Globulinas, análisis de sangre, 230
- Glomerulonefritis
 aguda, 743, **758**
 causas, 759c
 crónica, 765
 e hiperazoemia, 236f
 inducida por medicamentos, 760c
 membranoproliferativa, **762**
 membranosa, **761**
 postinfecciosa, **758**
 postestreptocócica, 480, **758**
 rápidamente progresiva, 743, **759**
 causas, 760c
- Glomeruloesclerosis, focal, 761
- Glucagón, tratamiento con, en la intoxicación por betabloqueantes, 83
- Glucagonoma, 346, 345c
- Glucogenosis, 1006
- Glucólisis, alteraciones de la, 1006
- Gluconato de calcio
 en la hiperpotasemia, 10c
 en la hipocalcemia, 904
 en las picaduras por peces venenosos, 113
- Glucorticoides. Véanse también medicamentos específicos
 en la anafilaxia, 107
 en la artritis
 reactiva, 844
 reumatoide, 833
 en la artrosis, 846
 en el asma, 712, 714c
 en la capsulitis adherente, 854
 en la cisticercosis, 626
 en la COPD, 720, 721c
 en la dermatitis
 atópica, 268
 seborreica, 269
 efectos adversos, 880-881, 881c
 en la enfermedad inflamatoria intestinal, 790c-791c, 792
 en la esclerosis sistémica, 834
 en la espondilitis anquilosante, 841
 en la fiebre, 163-164
 en la glomerulonefritis, 761-762
 en la gota, 849
 en la hipercalcemia, 105
 en las infecciones
 meningocócicas, 489
 por *Pneumocystis*, 603
 por virus de Epstein-Barr, 566
 en la insuficiencia
 renal aguda, 750
 respiratoria, 721
 en el liquen plano, 268
 en la lepra, 534
 en el lupus eritematoso sistémico, 831
 en la mastocitosis sistémica, 825
 en las miopatías inflamatorias, 1006
 en la neumonitis por hipersensibilidad, 716
 en las picaduras de himenópteros, 116
 en la pitiriasis rosada, 268
 preparaciones, 880c
 en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 997
 en la psoriasis, 267
 en la sarcoidosis, 856
 en el SARS, 571
 en el síndrome de Sjögren, 835
 en la tendinitis, 853
 en la toxoplasmosis, 617
 en la triquinosis, 819

- en urticaria/angioedema, 824
- usos clínicos, 880-881, 881c
- en el vértigo, 176c
- Glucosa**
 - en la hipoglucemia, 94
 - en la intoxicación por glucósidos cardíacos, 84
 - plasmática, 883
- Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, deficiencia de**, 280
- medicamentos que causan hemólisis en la, 281c
- Glucosamina y condroitina, en la artrosis**, 846-847
- Golpe de calor**, 164
 - de esfuerzo, 164
 - inducido por medicamentos, 164
 - sin relación con el esfuerzo, 164
- Goma sifilitico**, 424
- Gonadotropina coriónica humana**
 - en el cáncer testicular, 349
 - en el hipopituitarismo, 863-864
- Gonadotropina(s)**, 859, 861c
 - deficiencia, 864-865
 - hipersecreción, 863
 - en la infertilidad femenina, 900
 - en la menopausia, en el hipopituitarismo, 864-865
 - tratamiento de sustitución, 864c
- Gonorrea, 418**
 - anorrectal, 419
 - en el embarazo, 419
 - faríngea, 261-262, 419
 - ocular, 419
 - tratamiento, 420, 421c
 - uretritis en los hombres, 412-413
- Goodpasture, síndrome de**, **733, 759, 764c**
- Goserelina, en el cáncer de próstata**, 355, 357
- Gota, 847**
 - artritis aguda, 847-848
 - características clínicas, 848
 - y dolor, 167f
 - evaluación, 848
 - tratamiento, 848-849
- Grafestesia**, 927
- Gram, tinción de**, 367
- Granulaciones tóxicas**, 276
- Granuloma eosinófilo**, **733**
- Gránulos de azufre**, 523
- Graves**
 - enfermedad de, 870
 - oftalmopatía de, 1008
- Gripe, 567**
 - características clínicas, 568
- complicaciones, 568-569
- epidemiología, 567
- y neumonía, 722, 723
- prevención, 569
- tratamiento, 569
- vacuna contra la, 384f, 386f, 388f, 569, 570c, 1053c, 1054c
 - en los pacientes con inmunosupresión, 444c
- de verano, 579
- Griseofulvina**, 591
 - en las infecciones por dermatofitos, 270
- Guillain-Barré, síndrome de**, 982, 987, 996-999
- HAART, régimen terapéutico**, 450-462
- Hábito de fumar cigarrillos**, 916
 - abandono, 38, 720, 734, 1051, 1052c, 1053c
 - y cáncer del pulmón, 324-325
 - humo pasivo, 718
 - interrupción del, 720, 734, 1051, 1052c, 1053c
 - preoperatoria, 38
- HACEK, microorganismos**, 495
 - endocarditis infecciosa, 395c
 - tratamiento, 496c
- Haemophilus**. Véase HACEK, microorganismos
- ducreyi**, infección por. Véase Chancroide
- influenzae**, infección por, **492**
 - epiglotitis, 262, 493
 - meningitis, 492-493, 941c, 946c
 - en las mordeduras de animales, 109c
 - neumonía, 493, 722
 - nosocomial, 466
 - prevención, 493
 - sinusitis, 257
 - tipo b, vacuna, 384f, 493
 - en los pacientes con inmunosupresión, 444c
 - tratamiento, 493
- parainfluenzae**, infección por, epiglotitis, 262
- Haloperidol**
 - dosificación y efectos adversos, 1027c
 - en la enfermedad de Alzheimer, 965
 - en la esquizofrenia, 1016
 - en las náuseas y vómitos, 204
 - en los tics, 185
- Halopropina, en las infecciones por dermatofitos**, 270

- Hantaan, virus, 588
 Hantavirus, síndrome pulmonar por, **589**
 HDL-colesterol, 910, 911c-912c
 clasificación, 1064c
 objetivos en el paciente, 916
 Heces, evaluación
 diagnóstico de enfermedades infecciosas, 370c
 en la diarrea, 217
 Heerfordt-Waldenstrom, síndrome de, 854
 Heimlich, maniobra de, 41
 Heinz, cuerpos de, 275
Helicobacter pylori, infección por
 detección, 784, 784c
 erradicación, 784, 785c
 y enfermedad ulcerosa péptica, 783
 en los linfomas, 310
 Hemaféresis, terapéutica, **19**
 Hemalbúmina, en la porfiria, 919
 Hemarginato, en la porfiria, 919
 Hematemesis, 221
 Hematóf(e)s
 alteraciones
 intracelulares, 280
 de la membrana, 280
 concentrados, 18
 inclusiones, 275
 morfología, 241f, 242, 275
 Hematina, en la porfiria, 919
 Hematoma
 epidural espinal, 992
 subdural, 960
 Hematopoyesis, extramedular, 246c
 Hematoquezia, 221
 Hematuria, 239, 745, 763c
 aproximación diagnóstica, 239f
 causas, 240c
 macroscópica, 239
 microscópica, 239
 Hemianopsia
 bilateral, 178f
 homónima derecha, 178f
 Hemiparesia, 59-60, 182c
 Hemisferio cerebral, accidente cerebrovascular, 60c
 Hemocromatosis, **917**
 aproximación diagnóstica, 917, 918f
 hereditaria, 917
 tratamiento, 917
 Hemocultivo, 368c
 en la endocarditis, 392
 de micobacterias, 368c
 Hemodiafiltración, 751
 Hemodiálisis, 754
 complicaciones, 754, 755c
 en la insuficiencia renal aguda, 751
 intermitente, 751
 recalentamiento mediante, 119
 Hemofilia
 A, 287
 tratamiento, 287
 B, 287
 tratamiento, 287
 Hemoglobina, patológica, 199-200, 199c
 Hemólisis autoinmunitaria, tratamiento, 282
 Hemoptisis, **196**
 aproximación diagnóstica, 196, 198f
 diagnóstico diferencial, 197c
 masiva, 196
 tratamiento, 197
 Hemorragia. Véanse tipos y localizaciones específicas
 digestiva, **221**
 alta, 222
 causas, 222
 evaluación, 222, 223f
 tratamiento, 224
 en la angiodisplasia colónica, 795
 baja, 222-223
 causas, 222
 evaluación, 223, 224f
 tratamiento, 224
 en la enfermedad diverticular, 794
 causas, 222
 de origen desconocido, 223
 por varices esofagogastricas, 222, 819
 endometrial
 disfuncional (por anovulatorios), 893
 patológica, **892**
 tratamiento, 893
 intracerebral, 68
 tratamiento, 62
 intracraneal, 59-60
 y cefalea, 146c
 síntomas, 221
 subaracnoidea (SAH), **67**
 evaluación analítica, 67
 con hidrocefalia, 67
 recidivante, 67
 tratamiento, 67
 Hemorroides, 795
 Hemosiderosis, pulmonar idiopática, 733
 Hemotórax, 737
 Henoch-Schönlein, púrpura de, 837
 y nefropatía, 759, 764c

- Heparina
 en el accidente cerebrovascular, 62
 de bajo peso molecular, 289c
 en el accidente cerebrovascular, 62
 en los síndromes coronarios agudos, 675
 en la embolia arterial, 698
 en la embolia pulmonar, 730
 no fraccionada, 288, 289c
 en los síndromes coronarios agudos, 675
 en el infarto miocárdico, 662, 664f, 665
 en la prevención de la trombosis venosa profunda, 698
 en los trastornos trombóticos, 289-290
 en la trombosis venosa profunda, 698, 730
- Hepatitis.** Véanse también *hepatitis específicas*
 aguda, **805**
 alcohólica, 816
 autoinmunitaria, **813**
 tipo I, 813
 tipo II, 813
 tipo III, 813
 tratamiento, 815
 crónica, **811**
 tóxica/inducida por medicamentos, **809**, 811
 tratamiento, 809
 viral, **805**
 tratamiento, 809
- Hepatitis A**
 aguda, **805**, 806c
 características clínicas y de laboratorio, 807f
 en los pacientes con inmunosupresión, 444c
 prevención, 805
 vacuna frente a la, 384f, 386f, 388f, 389f, 805, 815
- Hepatitis B**, 839
 aguda, **805**, 806c
 características clínicas y de laboratorio de, 807f
 y carcinoma hepatocelular, 343
 crónica, **811**
 tratamiento, 812, 813c
 en los pacientes con inmunosupresión, 444c
 prevención, 807
 vacuna frente a la, 384f, 386f, 388f, 389c, 808
- Hepatitis C, 839
 aguda, 806c, **808**
 evolución serológica, 808f
 prevención, 808
 y carcinoma hepatocelular, 343
 crónica, 811, **812**, 1014
 tratamiento, 812, 814c
- Hepatitis D**
 aguda, 806c, **808**
 crónica, 811
- Hepatitis E**, aguda, 806c, **809**
- Hepatomegalia**, **226**
- Hepatopatía.** Véanse también las enfermedades específicas
 alcohólica, **816**
 tratamiento, 817
 en la amiloidosis, 856
 en la enfermedad intestinal inflamatoria, 789
 inducida por medicamentos, 1044c
 prevención, 1052c-1053c
 en la sarcoidosis, 854
 técnicas de imagen hepatobiliarias, **230**
 y trastornos de coagulación, 287
 tumores benignos, **343**
- Heridas** por mordedura, y microorganismos HACEK, 495
- Herniación cerebral**, 68
- Heroína**, abuso de, **1035**
- Herpangina**, 580
- Herpes**
 genital, 413-416, **426**, 554, 558c
 «de gladiador», 554
 labial, 266f
 simple, 269
 zoster, 264f, 270, **557**
 complicaciones, 557
 y dolor en el cuello, 157
 tratamiento, 430c-431c, 560
- Herpesvirus humano** 6, 7, 8, **561**
 en las neoplasias linfoides malignas, 309-311
- Hidralazina**
 en la insuficiencia cardíaca, 692-693, 692c
 en la insuficiencia mitral, 643
 en la miocardiopatía dilatada, 648
- Hidrocefalia**
 en la hemorragia subaracnoidea, 67
 obstructiva, 68
 con presión normal, 960, 963, 965
- Hidroclorotiazida**, en el edema, 202c
- Hidrocodona**, en la hemoptisis, 197

- Hidrocortisona
 en el choque séptico, 53
 en el coma mixedematoso, 869
 en la enfermedad de Addison, 879
 en la enfermedad inflamatoria intestinal, 798
 en el hipopituitarismo, 864
 en las infecciones meningocócicas, 488
 en la insuficiencia suprarrenal, 106
 en el síndrome de fatiga crónica, 1012
- Hidrofludrocortisona, en el síncope, 173
- Hidromorfona
 abuso de, **1035**
 en el dolor, 27c
- Hidronefrosis, 236f, 781
- Hidroterapia, en el lumbago, 156
- Hidroxiapatita, artropatía por, **850**
- Hidroxicarbamida
 en la anemia de células falciformes, 282
 en el cáncer del cuello uterino, 353
 en la trombocitosis esencial, 308
- Hidroxicloroquina
 en la artritis reumatoide, 834
 en la fiebre Q, 548
 en el lupus eritematoso sistémico, 831
 en la porfiria, 919
 en el síndrome de Sjögren, 835
- Hidróxido
 de magnesio, en la intoxicación por *Pfiesteria*, 115
 potásico, preparación, 267
- Hidroxiprogesterona
 en el cáncer endometrial, 353
 en la hemorragia endometrial patológica, 893
- Hidroxizina
 en la intoxicación por ciguatera, 114
 en la urticaria/angioedema, 824
- Hierro
 intoxicación por, 85
 oral, en la anemia, 281-282
- Higiene
 de las manos, 466
 del sueño, 189
 insuficiente, 188
- Himenoptera, picadura por, 116
 tratamiento, 117
- Hiosciamina, en el síndrome del intestino irritable, 792
- Hiperaldosteronismo, **878**
 e hipertensión, 656-657
- primario, 878
 secundario, 878
 tratamiento, 879-880
- Hiperalgesia, 25
- Hiperbilirrubinemia
 causas de, 225, 226c
 inducida por medicamentos, 1040c
- Hipercalemia, **901**
 causas, 901-902, 901c
 diagnóstico diferencial, 902c
 hipocalciúrica familiar, 902, 904
 inducida por medicamentos, 1040c
 paraneoplásica, 105, 361c, 362, 901, 901c, 902c, 904
 tratamiento, 105, 902-904, 903c
- Hipercaleciuria, 902
- Hipercapnia, 708
- Hipercolesterolemia, **1013**
 aislada, 911c, **910**
 aproximación diagnóstica, 910, 913f, 915c
 familiar, 911c, 910
 con hipertrigliceridemia, 911c, **914**
 poligénica, 911c, 910
 tratamiento, 910, 913f, 915c
- Hiperesplenismo, 281, 284
- Hiperestesia, 25
- Hiperfosfatemia, **905**
 tratamiento, 753
- Hiperglucemia, inducida por medicamentos, 1040c
- Hiperhidrosis, primaria, 987
- Hiperlipidemia, **910**, 911c
 combinada, 911c, **916**
- Hiperlipoproteinemias, **910**
- Hipermagnesemia, **906**
- Hipernatremia, 6-7
 tratamiento, 6-7, 7c
- Hiperoxaluria, 778
- Hiperparatiroidismo
 familiar, 901
 primario, 901-902
 secundario, 902, 904, 909
 terciario, 902, 904
- Hiperpatía, 987, 988, 994
- Hiperpigmentación, inducida por medicamentos, 1041c
- Hiperpirexia, inducida por medicamentos, 1040c
- Hiperplasia
 inmunitaria, 246c
 prostática, **354**
 tratamiento, 354-355
 del sistema reticuloendotelial, 246c
- Hiperpotasemia, 8
 causas, 8c

- en la enfermedad tubulointersticial, 767c
- y electrocardiograma, 8, 9f
- inducida por medicamentos, 1040c
- tratamiento, 10c, 753
- Hiperprolactinemia, 861**
- tratamiento, 862
- Hipersensibilidad**
 - del seno carotídeo, 171c
 - de tipo inmediato, 823
 - angioedema, 823-824
 - mastocitosis sistémica, 825-826
 - rinitis alérgica, 824-825
 - urticaria, 823-824
- Hipersomnia, 189, 190c**
- tratamiento, 191
- Hipertensión, 656**
 - aproximación, 656-657
 - diagnóstica, 744c, 746
 - definición, 656
 - en la diabetes mellitus, 661
 - en el embarazo, 659
 - esencial, 656
 - evaluación preoperatoria, 38
 - inducida por medicamentos, 1044c
 - en la insuficiencia renal, 753
 - maligna, 661
 - y pérdida de visión, 177
 - en las mujeres, 1049
 - portal, **819**
 - clasificación, 819, 819c
 - pulmonar, **700**
 - arterial, 701c
 - causas, 701c
 - evaluación analítica, 700
 - primaria, **701**
 - aproximación diagnóstica, 702f
 - diagnóstico diferencial, 702-703
 - evaluación analítica, 701
 - tratamiento, 703
 - venosa, 701c
 - secundaria, 656
 - aproximación diagnóstica, 656-657
 - sistólica aislada, 656
 - tratamiento, 657-658, 658f-659f, 660c
 - vasculorenal, 775-776
- Hipertermia, 164**
 - maligna, 164
 - tratamiento, 166
- Hipertiroidismo**
 - con adenoma secretor de TSH, 863
 - y depresión, 1014
- y enfermedad muscular, 1008
- e insomnio, 189
- subclínica, 873-874
- Hipertransfusión, tratamiento mediante, 18**
- Hipertrigliceridemia, 910**
 - aislada, 911c, **914**
 - familiar, 911c, 916
 - con hipercolesterolemia, 911c, **916**
 - en la pancreatitis aguda, 801-802
 - tratamiento, 914
- Hipertrofia**
 - cardíaca, electrocardiografía en la, 638, 640c
 - ventricular, 639
- Hiperuricemia**
 - asintomática, 848
 - inducida por medicamentos, 1041c
- Hiperventilación, 742**
 - en el aumento de la presión intracranal, 69, 69c
- Hipoacusia**
 - causas, 253-256
 - de conducción, 253
 - inducida por medicamentos, 253, 1047c
 - inducida por ruido, 256
 - neurosensorial, 253-254
- Hipoalbuminemia, 904**
 - en la pancreatitis aguda, 801
- Hipoaldosteronismo, 880**
 - hiporeninémico, 880
- Hipoalgesia, 25**
- Hipocalcemia, 904, 905**
 - en la pancreatitis aguda, 801
 - tratamiento, 904
- Hipocondria, 1020**
- Hipofosfatemia, 905**
 - tratamiento, 905
- Hipogammaglobulinemia**
 - del lactante, transitoria, 829
 - transitoria infantil, 829
- Hipoglucemias, 93**
 - autoinmunitaria, 95f
 - de ayuno, 94
 - diagnóstico, 93-94, 95f, 96c
 - inducida por medicamentos, 1040c
 - paraneoplásica, 361c
 - posprandial, 94
 - reactiva, 95f
 - tratamiento, 94-96
- Hipoglucemiantes orales, en la diabetes mellitus, 885, 887c**
- Hipogonadismo**
 - hipogonadotrópico, 888-889

- y osteoporosis, 907c
primario, 888, 890
secundario, 888
- Hipomagnesemia, 905, 905**
tratamiento, 906
- Hipomanía, inducida por medicamentos, 1047c**
- Hiponatremia, 5-7**
por dilución, 690
euvolémica, 5-6
hipervolémica, 5
hipovolémica, 5
inducida por medicamentos, 1041c
paraneoplásica, 362-363
tratamiento, 6
- Hipoparatiroidismo, 904-905**
- Hipopituitarismo, 863**
tratamiento, 865, 864c
- Hipopnea, 741**
- Hipopotasemia, 7**
causas, 8c
inducida por medicamentos, 1041c
tratamiento, 7
- Hipotálamo, 860f**
- Hipotensión**
inducida por medicamentos, 1044c
e infarto miocárdico, 669, 669f
ortostática, 172, 984
aproximación diagnóstica, 984-985
inducida por medicamentos, 984, 988
tratamiento, 173, 988, 988c
- Hipotermia, 118**
en la encefalopatía hipóxico-isquémica, 71
factores de riesgo, 118c
neuroprotección en el accidente cerebrovascular, 62
tratamiento, 119
- Hipotiroidismo, 868-869**
causas, 869, 869c
clínico (evidente), 868
y demencia, 906
y depresión, 1014
y edema, 203
y enfermedad muscular, 1008
evaluación, 868-869, 870f
subclínico (leve), 868
tratamiento, 869
- Hipoventilación alveolar, 739**
- Hipoxemia**
aproximación diagnóstica, 706f
mecanismos patogénicos, 708
nocturna, 741
en la pancreatitis aguda, 801
- Hipoxia, 71
histotóxica, 71
nocturna, 741
- Hirsutismo**
inducido por medicamentos, 896
en la mujer, 896
aproximación diagnóstica, 896, 897f
tratamiento, 898
- Histamina, bloqueadores de la, en el tumor carcinoma, 344**
- Histerectomía, en el cáncer del cuello uterino, 353**
- Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, 733**
- Histoplasmosis, 598**
diseminada, 598
fibrosis mediastínica, 598
meningitis, 592c
pulmonar
aguda, 598
crónica, 598-599
tratamiento, 599
- HMG-CoA reductasa, inhibidores**
en la hiperlipidemia, 915c, 916
en los síndromes coronarios agudos, 678
- Hodgkin, enfermedad de, 310c, 318**
asociada a EBV, 565
clasificación, 319, 319c
síndromes paraneoplásicos, 365c
tratamiento, 319
- Hombro**
capsulitis adherente, 854
congelado, 854
músculos e inervación, 922c-923c
- Homicidio, 1052c**
- Hongos dimorfos, 591**
- Hormona**
antidiurética, 865
alteraciones de la, 865-866
de crecimiento, 859, 861c
deficiencia, 863-864
hipersecreción, 862-863
tratamiento de sustitución, 864c
estimulante de la glándula tiroides (TSH), 859, 861c, 868
deficiencia de, 863-864
tratamiento de sustitución, 864c
estimulante del folículo, 859
liberadora de gonadotropinas (GnRH)
deficiencia, 889
liberadora de tirotropina (TRH), 868
luteinizante, 859
paratiroidea, en la osteoporosis, 908

- Howell-Jolly, cuerpos de, 275
 Huésped inmunocomprometido
 e infección por citomegalovirus, 562-563
 e infección por parvovirus, 577
 e infecciones, 437
 y toxoplasmosis, 617
 y vacunaciones, 443, 444c
Huntington, enfermedad de, 960, **966**
- Ibuprofeno**
 en la cefalea tensional, 150c
 en el dolor, 27c
 en el lupus eritematoso sistémico, 831
Ibutilida, en las arritmias, 681c
Ictericia, 225
 causas, 226, 226c
 colestática, 229c
 evaluación, 226, 227f
 inducida por medicamentos, 226c, 1004c
 trastornos hepatocelulares que causan, 228c
Idarubicina, en la leucemia mieloide aguda, 304
Idebenona, en la ataxia, 973
Ifosfamida, en el cáncer del cuello uterino, 353
IgA, deficiencia aislada, 829
IgG, deficiencia, 829
Imatinib
 en el cáncer gástrico, 337
 en la leucemia mieloide crónica, 305
Imidazoles, 591
Imipenem
 en la enfermedad diverticular, 794
 en las infecciones
 por anaerobios, 520c
 enterocócicas, 484
 en las mordeduras de animales, 109c
 en la neumonía, 724c-725c, 727c
 en la nocardiosis, 523c
 en la peritonitis, 399
Imipenem-cilastina
 en las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, 503c
 en las infecciones de las vías urinarias, 772c-773c
 en la pancreatitis aguda, 802
 en la sepsis, 52c
Imipramina
 en el dolor, 28c
 torácico extracardíaco, 210
- dosificación y efectos adversos, 1023c
 en el trastorno de angustia, 1017
Imiquimod, en las infecciones por virus del papiloma humano, 427
Impétigo, 269, 481
 ampollar, 269
 tratamiento, 269
Índice(s)
 eritrocitarios, 241
 de masa corporal, 881
 de respiración superficial rápida (RSBI), 21-22
 de reticulocitos, 241-242, 241f
 de riesgo cardíaco, 36c
Indigestión, 206
 tratamiento, 207
Indometacina
 en la artritis reactiva, 844
 en la diabetes insípida, 866
 en el dolor, 27c
 en la espondilitis anquilosante, 840
 en la pericarditis aguda, 652
Infarto miocárdico
 y aneurisma ventricular, 670
 y angina recurrente, 670
 y arritmias supraventriculares, 665-666
 y arritmias ventriculares, 665
 y bloqueo auriculoventricular, 666
 y bradiarritmias, 666
 características de riesgo alto, 677c
 y choque cardiogénico, 667, 668c
 complicaciones, 665-668
 hemodinámicas, 668c
 mecánicas, 669-670
 diagnóstico diferencial con la pericarditis aguda, 654c
 y dolor, 137, 138f, 139f
 torácico, 661
 con elevación del segmento ST, **661**
 sin elevación del segmento ST, **675**
 electrocardiografía, 637f, 638, 638f, 638c, 654, 662
 evaluación analítica, 662
 e hipotensión, 669, 669f
 e insuficiencia cardíaca, 666
 con onda Q, 637f, 638, 639
 sin onda Q, 638, 661
 y pericarditis, 670
 prevención secundaria, 670
 y ritmo idioventricular acelerado, 665
 tratamiento, 289c, 290, 662-663, 663f, 664f, 667c, 677-678, 676f

- Infeción(es)
- abdominal
 - actinomicosis, 523
 - Escherichia coli*, 498
 - Klebsiella*, 498
 - por anaerobios, **514**
 - botulismo, 515-516
 - celulitis, 429
 - clostridios, 516-517
 - diagnóstico, 373c
 - mixta, **519**
 - neumonía, 720
 - osteomielitis, 436c
 - tétanos, 514-515
 - tratamiento, 520, 520c
 - bacteriana, diagnóstico de, **367**
 - por cestodos, **626**
 - cisticercosis, 626-627
 - difilobotriosis, 628
 - equinococosis, 627
 - teniosis
 - saginata, 626
 - sodium, 626
 - por clostridios, 516-517
 - de las mordeduras de animales, 110c
 - nosocomial, 467
 - tratamiento, 518
 - por coronavirus, **570**
 - del dispositivo intravascular, 467-468
 - por bacterias entéricas gramnegativas, 500
 - estafilocócica, 472
 - y artritis, 432
 - y endocarditis, 394c-395c
 - por estafilococos coagulasa-negativos, 475
 - y endocarditis, 475
 - y meningitis, 941, 946c
 - relacionada con prótesis, 475
 - tratamiento, 479
 - de las vías urinarias, 769
 - estreptocócica, **480**
 - celulitis, 429
 - endocarditis infecciosa, 394c
 - escarlatina, 481
 - por estreptococos del grupo A, 480
 - bacteriemia, 482
 - celulitis, 482
 - epiglotitis, 262
 - erisipela, 481-482
 - faringitis, 261, 480-481
 - fascitis necrosante, 482
 - glomerulonefritis estreptocócica, 758
 - impétigo, 481
 - neumonía, 482, 723
 - nosocomial, 467-468
 - sepsis puerperal, 482
 - síndrome de choque tóxico, 482-483, 483c
 - por estreptococos del grupo B
 - enfermedad pélvica inflamatoria, 416
 - infección neonatal, 483-484
 - meningitis, 940, 941c
 - tratamiento, 484
 - por estreptococos del grupo C, 482
 - por estreptococos del grupo D, 484
 - por estreptococos del grupo G, 482
 - estreptococos con variación nutricional, 485
 - estreptococos viridans, 485
 - osteomielitis, 435c
 - por mordedura de perros, 109c
 - patrones hemolíticos, 480
 - piel y tejidos blandos, 481-482
 - síndrome del choque tóxico, 102
- fúngicas, **591**
 - diagnóstico, **367**, 371c-373c
 - tratamiento, **590**
- helmíntica, **618**
 - cestodos, 626-628
 - nematodos, 618-619
 - trematodos, 624-625
- de la herida
 - cultivo del material de la herida, 372c
 - nosocomial, 467
- intraabdominal, **399**
 - absceso, 400-401
 - por clostridios, 517
 - peritonitis, 399-400
- intracranial, supurativa, 100c
- intrahospitalaria. *Véase* Infección(es) nosocomiales
- meningocócica, **488**
 - y meningitis, 941, 941c, 946c
 - prevención, 489, 490c
 - profilaxis, 944
 - quimioprofilaxis, 490c
 - tratamiento, 489, 490c
- neumocócica, **97**, **480**
 - endocarditis, 470-471
 - epiglotitis, 262
 - meningitis, 469, 941, 941c, 945c
 - neumonía, 468-471, 722, 723
 - nosocomial, 466

- otitis media, 261, 469
- prevención, 471
- resistente a penicilina, 469
- sinusitis, 257, 468
- tratamiento, 470-471
- nosocomiales, 466**
 - del dispositivo intravascular, 467
 - herida quirúrgica, 466
 - neumonía, 466, 728
 - prevención, 1, 465
 - problemas epidémicos y emergentes, 467
 - de vías urinarias, 466-467
 - tratamiento, 890
- pélvica**
 - actinomicosis, 523
 - por anaerobios, 519
 - por *Escherichia coli*, 498
- relacionada con catéter, 438-439
 - urinario, 466, 770
 - vascular, 467
- de la sínfisis del pubis, 501
- vaginal**
 - diagnóstico, 414c
 - tratamiento, 414c
- de las vías respiratorias superiores, **256**
 - farngitis, 261
 - inespecífica, 257
 - de la laringe y la epiglotis, 261-262
 - del oído, 260-261
 - sinusitis, 257-260
- viral**
 - transmitida por animales, **581**
 - transmitida por insectos, **581**
- vulvovaginal, 413**
- Infertilidad**
 - femenina, **900**
 - causas de, 900, 900f
 - tratamiento, 900
 - masculina, **890**
- Infiltrados pulmonares, inducidos por medicamentos, 1044c**
- Infliximab**
 - en la artritis psoriásica, 843
 - reumatoide, 844
 - en la enfermedad inflamatoria intestinal, 790c-791c
 - en la espondilitis anquilosante, 840
- Inhalación de humos, 717**
- Inhibidores**
 - de la ACE
 - en la esclerosis sistémica, 834
 - en la glomerulonefritis, 765
 - en la hipertensión, 657-660, 660c
 - en el infarto miocárdico, 665
 - en la insuficiencia aórtica, 647
 - cardíaca, 690c, 691, 692c
 - mitral, 643
 - renal crónica, 753
- en la miocardiopatía dilatada, 648
- en la nefropatía diabética, 762
- en la profilaxis del infarto miocárdico, 670
- en los síndromes coronarios agudos, 678
 - ytos, 194, 1044c
- de fusión, 460c
- de la monoamino oxidasa (MAOI), 1022
 - dosisificación y efectos adversos, 1025c
- selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), 1022
 - dosisificación y efectos adversos, 1023c
- de la transcriptasa inversa, 451c-452c
 - no nucleósidos, 462
- Inseto de derivación coronaria (CABG)**
 - en la angina de pecho, 675, 675c
 - indicaciones, 663f
- Inmunoanálisis enzimático (EIA), 367**
- Inmunocomplejos, trastornos por, tratamiento, 20**
- Inmunodeficiencia combinada grave (SCID), 828**
 - por deficiencia de adenosina desaminasa, 828
 - ligada a X, 828
 - de tipo suizo, 827
 - tratamiento, 828
 - ligada a X con incremento de IgM, 829
- de linfocitos T, 828**
 - tratamiento, 829
 - variable común, 829
- Inmunofluorescencia, tinción, 367**
- Inmunoglobulina antitetánica, 515**
- botulínica, 516**
 - frente al virus sincitial respiratorio, 572
- Inmunoglobulinas, intravenosas**
 - en la deficiencia de inmunoglobulinas, 829
 - en la leucemia/linfoma linfocítica crónica, 311-312

- en la miastenia grave, 1000
- en las miopatías inflamatorias, 1006
- en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 997
- en el síndrome de choque tóxico, 480
 - estreptocócico, 482
- en el síndrome de Guillain-Barré, 996-997
- Insecticidas organofosforados
 - intoxicación por, 85
- Insectos, picaduras, 117
- Inseminación intrauterina, 900
- Insomnio, **187**, 190c
 - y compensación de sueño, 187-188
 - a corto plazo, 187
 - en la enfermedad psiquiátrica, 189
 - extrínseco, 187
 - inducido por medicamentos, 188
 - e inicio del sueño, 187-188
 - a largo plazo (crónico), 187
 - psicofisiológico, 188
 - de rebote, 188
 - transitorio, 188
 - coyuntural, 188
 - en los trastornos
 - médicos, 189, 190c
 - del movimiento, 188
 - tratamiento, 189
- Insuficiencia, 204-205
 - aórtica, **645**
 - ecocardiografía en la, 641f
 - evaluación de laboratorio en la, 646
 - tratamiento, 647
 - cardíaca, **689**
 - y ascitis, 234c
 - y edema, 200, 201f, 203
 - evaluación
 - de laboratorio, 689
 - preoperatoria, 36
 - factores precipitantes, 689
 - inducida por medicamentos, 1044c
 - procesos que imitan la, 689-690
 - tratamiento, 666, 689-693, 690c, 692c
 - hepática
 - aguda, **810**
 - fulminante, 68
 - tratamiento, 810
 - mesentérica, crónica, **795**
 - mitral, **642**
 - aguda, 669-670
 - y ecocardiografía, 641f
 - tratamiento, 643
 - ovárica, 893, 895
 - renal
 - aguda, **747**
 - aproximación diagnóstica, 743, 744
 - causas, 748c
 - definición, 747
 - diagnóstico diferencial, 747
 - intrínseca, 747, 748c, 750
 - posrenal, 747, 748c, 750
 - prerrenal, 747, 748c, 750
 - resultados y examen diagnóstico, 747-750, 749c
 - tratamiento, 750-751
 - crónica, **751**
 - aproximación diagnóstica, 743
 - causas, 752c
 - diagnóstico diferencial, 751-752
 - y edema, 200, 201f
 - y enfermedad vasculorrenal, 776
 - evaluación analítica, 752
 - retraso en la progresión de la, 753
 - tratamiento, 753
 - respiratoria, **21**, **23**, 721
 - aguda, 23
 - crónica, 23
 - disfunción
 - del mecanismo de bomba, 23-24
 - de los mecanismos de control, 23-24
 - de la red alveolar, 23-24
 - vascular pulmonar, 23-24
 - evaluación clínica, 23-24
 - tratamiento, 21, 24
 - tipo I (hipoxémica aguda), 21
 - tipo II, 21
 - tipo III, 21
 - tipo IV, 21
 - suprarrenal
 - paraneoplásica, 106
 - primaria, 879
 - secundaria, 879
 - tratamiento, 106
 - testicular, 888
 - tricúspide, **647**
 - tratamiento, 647
 - vertebrobasilar, y pérdida de visión, 177
 - Insulina
 - en la cetoacidosis diabética, 92c
 - en la diabetes mellitus, 885-886, 886c

- en el estado hiperglucémico hiperosmolar, 93
- farmacocinética de las preparaciones de insulina, 886c
- en la hiperpotasemia, 10c
- en la intoxicación por glucósidos cardíacos, 84
- Insulinoma, 95f, 96c, 346, 345c
- Intercambio
 - de gases, trastornos del, 707-708 de plasma
 - en la esclerosis múltiple, 958
 - en la glomerulonefritis, 761
 - en la insuficiencia renal aguda, 750
- Interferón, tratamiento alfa
 - en el cáncer renal, 348
 - en los condilomas anales, 796
 - en la hepatitis
 - B crónica, 811, 813c
 - C crónica, 812, 814c
 - viral, 809
 - en la leucemia mieloide crónica, 305
 - en el melanoma, 320
 - en el síndrome de Ellison Zollinger, 787
 - en la trombocitosis esencial, 308
 - en el tumor carcinoide, 344
- beta, en la esclerosis múltiple, 956-958
- en las infecciones por el virus del papiloma humano, 427
- Interleucina 2, tratamiento
 - en el cáncer renal, 348
 - en el melanoma, 321
- Intervención coronaria percutánea (PCI)
 - en la angina de pecho, 674, 675c
 - en el choque cardiogénico, 669
 - en el infarto miocárdico, 661-662, 663f
 - en los síndromes coronarios agudos, 678
- Intoxicación, 75
 - alimentaria
 - bacteriana, 402
 - estafilocócica, 475
 - por ácidos, 79-80
 - por agentes anticolinérgicos, 79
 - por alcalinos, 79
 - y ácidos, 79
 - por alcohol isopropílico, 80
 - por alucinógenos, 86
 - por animales marinos, 114
 - por anticonvulsivos, 80-81
- por antidepresivos, cíclicos, 81-82
- por arsénico, 82
- por barbitúricos, 82
- por betabloqueantes, 82-83
- por bloqueantes de los canales del calcio, 83
- por cadmio, 83
- por carbamato, 85
- por cianuro, 71, 83-84
- por ciguatera, 114
 - tratamiento, 114
- por digoxina, 84
- por etilenglicol, 84
- por glucósidos cardíacos, 84
- por hierro, 85
- por insecticidas, 85
- por isoniazida, 85
- por litio, 86
- por medicamentos antiarrítmicos, 80
- por mercurio, 86
- por metanol, 87
- por miorrelajantes, 88
- por moluscos causantes de parálisis, 114
- por monóxido de carbono, 71, 75, 87
- por neurolépticos, 87-88
- por paracetamol, 75, 88, 809
- por plomo, 88, 768
- potenciación de la eliminación del tóxico, 77c, 78-79
- prevención de la absorción, 77c, 78
- por relajantes musculares, 88
- por salicilatos, 89
- por simpaticomiméticos, 89
- por talio, 90
- por teofilina, 90
 - tratamiento, 76-79
- Involucro, 434
- Inyección
 - de alprostadil, en la disfunción erétil, 892
 - de esteroideos, en la artritis psoriásica, 843
 - intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI), 890, 900
- Ipratropio
 - en el asma, 712-713
 - en la COPD, 720
 - en la tos, 196
- Irinotecan, en el cáncer
 - colorrectal, 342
 - del cuello uterino, 353
 - de mama, 334
- Iritis, 250

- Irrigación
en la artrosis, 1055
intestinal completa, 78
- Isocarboxazida, dosificación y efectos adversos de, 1025c
- Isoetarina, en el asma, 712
- Isometepeno, en la migraña, 148c
- Isoniazida
en las infecciones micobacterianas
no tuberculosas, 536
intoxicación por, 85
en la tuberculosis, 85, 529c
- Isoproterenol, en el asma, 710
- Isosporiosis, 405
tratamiento, 405
- Isotretinoína, en el acné vulgar, 271
- Isquemia
cardíaca, insomnio en la, 189
encefalopatía hipóxico-isquémica,
71, 72f
mesentérica
aguda, **795**
mecanismos, 795
silente, 672
- Itraconazol, 591-593
en la aspergilosis, 595
en la blastomicosis, 600
en la candidosis, 212, 594
en la coccidioidomicosis, 599
en la esporotricosis, 602
en la histoplasmosis, 598
en la paracoccidioidomicosis
600
en la peniciliosis marneffei, 601
en la seudoalesqueriosis, 601
- Ivermectina
en la escabiosis, 629
en la estrongiloidiosis, 621
en la larva migrans, 620
en la oncocercosis, 623
en la pediculosis, 630
- Jarabe de ipecacuana, 78-79, 90
- Jarisch-Herxheimer, reacción de, 424
- Kala-azar, 611
- Kallmann, síndrome de, 889
- Kaposi, sarcoma de, 449, 561
- Katayama, fiebre, 624
- Kawasaki, enfermedad de, 837
- Kayexalato
en la hipertotasemias, 10c, 753
en la intoxicación por glucósidos
cardíacos, 84
- Ketanserina, en la esclerosis sistémica, 834
- Ketoconazol, 591
en la candidosis esofágica, 212
en el síndrome de Cushing, 878
en el síndrome de producción ectópica de ACTH, 363
- Ketorolaco, en el dolor, 27c
- Kingella kingae*, infección por. Véase
también HACEK, microorganismos
artritis, 432
- Klebsiella*, infección por, **498**
neumonía, 723
nosocomial, 466
prostatitis, 771
tratamiento, 498-499
- Klinefelter, síndrome de, 888-889
- Koplik, manchas de, 573-574
- Korsakoff, síndrome de, 1034
- K-phos, en la hipofosfatemia, 905
- Kwashiorkor, 3
- La Crosse, encefalitis, 586c, 948c,
949
- Laberintitis, aguda, 175
- Labetalol
en la disección aórtica, 696c
en la hipertensión maligna, 661
- Lactitol, en la encefalopatía hepática,
822
- Lactulosa
en la encefalopatía hepática, 822
en el estreñimiento, 221
- Lágrimas de cocodrilo, 978
- Lambert-Eaton, síndrome de, 365c,
1000
- Lamivudina
en la hepatitis B crónica, 812, 813c
en la infección por VIH/SIDA,
453c, 462
- Lamotrigina, 1029
en las crisis convulsivas, 934c-
935c, 936c
dosificación y efectos adversos,
1028c
en el trastorno bipolar, 1015
- Lansoprazol, en la erradicación de *Helicobacter pylori*, 785c
- Laringitis, 262
- Larva migrans
cutánea, **620**
ocular, **620**
tratamiento, 620
visceral, **620**
- Lassa, fiebre de, 588
- Latanaprost, en el glaucoma, 251
- Latidos auriculares prematuros, 680c

- Lavado
broncoalveolar, 709
gástrico, 78
peritoneal, en el abdomen agudo, 214
- Laxantes, en el estreñimiento, 219
- LDL-colesterol, 910, 911c
clasificación, 1064c
objetivos en los pacientes, 916
- Leflunomida, en la artritis reumatoide, 833
- Legionella*, infección por, **502**
diagnóstico, 373c
nosocomial, 467
neumonía, 722, 723
tratamiento, 506
- Leiomiosarcoma, gástrico, 337
- Leishmaniosis, **611**
cutánea, 611
de las mucosas, 614
tratamiento, 610-614
visceral, 611
- Lemierre, síndrome de, 519
- Lengua
geográfica, 266f
parálisis de la, **981**
- Lennox-Gastaut, síndrome de, 934c-935c
- Lepirudina
en los trastornos trombóticos, 288
en la trombocitopenia inducida por heparina, 287-288
- Lepra, **530**
complicaciones, 533
lepromatosa, 534
tratamiento, 534
tuberculoide, 531
- Leptospirosis, **539**
anictérica, 539
ictérica, 540
por mordedura de animales, 110c
tratamiento, 540
- Leriche, síndrome, 697
- Lesión(es)
circinada, 263
cutánea
anular, 263
lineal, 263
«en gota», 263
- genitales ulcerativas, **418**
herpetiforme, 263
en iris/diana, 263
en latigazo, 157
morbiliforme, 263
nodulares, 429
papulares, 429
- pulmonar aguda, 39
del puño cerrado, 109c, 111
reticular, 263
retroquiasmática, 177, 178f
- Letrozol, en el cáncer de mama, 332, 334
- Leucemia. Véase también Leucemia/linfoma
linfoblástica, aguda, 315
tratamiento, 315
- linfocítica, crónica, 311-312
clasificación, 311, 312c
tratamiento, 312
- mieloide, **302**
aguda, **302**
clasificación, 303c
características, 302-303
incidencia y etiología, 302
tratamiento, 303-304
- crónica, **304**
características, 304-305
evolución, 305
incidencia y etiología, 304
tratamiento, 305-306, 306c
- y monocitopenia, 284
oligoblastica, 306-307
- Leucemia/linfoma
de linfocitos T del adulto, 316
tratamiento, 316
- linfoide
aguda, 310c, **315**
crónica, 310c, **311**
- Leucocitos
inclusiones y alteraciones nucleares, 276
recuentos normales en la sangre, 283c
- Leucocitosis, **282**
inducida por medicamentos, 1043c
en la pancreatitis aguda, 801
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva, **950**
- Leucoférésis, 19
- Leucopenia, **284**
- Leucoplasia, 266f
oral, 295-296
vellosa, 266f, 565
- Leucovorina
en el cáncer gástrico, 337
en las infecciones por *Pneumocystis*, 604c, 605c
- Leuprolida, en el cáncer de próstata, 355
- Levadura, 591
- Levetiracetam, en las crisis convulsivas, 936c

- Levobunolol, en el glaucoma, 251
 Levodopa, en la enfermedad de Parkinson, 967, 970, 968c
 Levofloxacina
 en la enfermedad pélvica inflamatoria, 417
 en la epididimitis, 413
 en las infecciones
 por *Chlamydia pneumoniae*, 552
 gonocócicas, 421c
 por *Legionella*, 506
 por *Mycoplasma pneumoniae*, 549
 por *Pseudomonas aeruginosa*, 504c
 por *Staphylococcus aureus*, 478c
 en la neumonía, 724c-725c, 726c
 en la sepsis, 52c
 en la sinusitis, 258c
 en la tuberculosis, 528
 Levorfanol, en el dolor, 26, 27c
 Levotiroxina
 en el bocio no tóxico, 872
 en el cáncer tiroideo, 875
 en el hipotiroidismo, 869, 872
 Lewisita, 128-129
 Lewy, cuerpos de, 965-966
 Lhermitte, síntoma de, 854
 Lidocaína
 en las arritmias, 686c
 en la parada cardíaca, 43f
 en la taquicardia ventricular, 665
 Ligadura de banda endoscópica, en las varices esofagogástricas, 820
 Lincosamidas, mecanismos, indicaciones y efectos adversos, 380
 Linezolid
 en las infecciones
 enterocócicas, 484
 por *Staphylococcus aureus*, 478c
 mecanismos, indicaciones y efectos adversos, 381-382
 en la osteomielitis, 436c
 Linfadenitis, en la tuberculosis, 526
 Linfadenopatía, **243**
 aproximación diagnóstica, 244
 enfermedades asociadas, 245c
 en la infección por VIH/SIDA, 450
 por infiltración, 244
 inducida por medicamentos, 1044c
 por hiperplasia, 244
 tratamiento, 244
 Linfangiectasia, intestinal, 285
 Linfedema, 200
 tratamiento, 700
 unilateral, 700
 Linfocitosis, 283
 Linfoepiteloma, 323
 Linfogranuloma venéreo, 418
 Linfoma. Véase también Leucemia/linfoma
 agresivo, 310c, **313**
 aproximación diagnóstica, **314**
 asociado al EBV, 565-566
 centrofolicular, 313
 tratamiento, 313
 y derrame pleural, 734
 de evolución lenta, 310c, **313**
 gástrico, 337
 intestinal, 338
 linfoblástico, agudo, 315
 tratamiento, 315
 y linfopenia, 285
 primario del SNC, 938
 pronóstico, 314c
 síndromes paraneoplásicos, 365c
 tratamiento, 314-315
 Linfopenia, 285
 Liotironina
 en el cáncer tiroideo, 875
 en el coma mixedematoso, 869
 Lipasa, en suero, 801
 Lipemia retiniana, 814
 Lipodistrofia, síndrome, relacionada con HAART, 450
 Lipoproteína lipasa, deficiencia, familiar, 911c, 914
 Lipoproteínas, determinación, 910
 Líquen
 plano, 264f, 266f, 268
 simple crónico, 265f
 Liquefacción, 264
 Líquido(s)
 cefalorraquídeo, análisis del cultivo, 371c
 en la encefalitis viral, 947-948
 en la esclerosis múltiple, 956
 en la leuкоencefalopatía multifocal progresiva, 950
 en la meningitis
 bacteriana aguda, 941-944,
 941c
 crónica, 951
 viral, 947
 valores de referencia de constituyentes específicos, 1065c
 corporales, cultivo de, 370c-373c
 sinovial, análisis del, 168, 169f
 en la gota, 848
 ventricular, drenaje de, 68
 Lisinopril, en la insuficiencia cardíaca, 692c

- Listeriosis, **490**
 en el embarazo, 491-492
 meningitis, 941, 944, 946c
 neonatal, 491-492
 tratamiento, 491
- Litio, **1029**
 dosificación y efectos adversos, 1028c
 intoxicación, 86
 en la profilaxis de la cefalea en racimos, 150
 en el trastorno bipolar, 1015
- Litotricia extracorpórea con ondas de choque, **797**
- Lo/Ovral, **900**
- Locura megaloblástica, **993**
- Loffler, síndrome de, **620**
- Lofgren, síndrome de, **854**
- Looser, zonas de, **909**
- Loperamida
 en la abstinencia de opiáceos, 1037
 en la diarrea, 218, 385
 del viajero, 402
 en la enfermedad inflamatoria intestinal, 789
 en el síndrome del colon irritable, 792
- Lopinavir/ritonavir, en las infecciones por VIH, **460c**
- Loratadina, en la rinitis alérgica, **825**
- Lorazepam
 dosificación y efectos adversos, 1026c
 en el estado epiléptico, 73, 74f
- Losartán
 en la esclerosis sistémica, 834
 en la insuficiencia cardíaca, 691
- Lovastatina, en la hiperlipidemia, **915c**
- Loxapina, dosificación y efectos adversos, **1027c**
- Ludwig, angina de, **519**
- Lumbago, **151**
 agudo, tratamiento, 156-157, 158f-159f
 causas, 152-156, 154c
 crónico, tratamiento, 156
 exploración física, 152, 153c
 tipos, 151
- Lupus
 eritematoso sistémico (SLE), **831**
 y dolor, 167f
 y nefropatía, 758-759, 764c
 y neumonitis intersticial, 733
 tratamiento, 831
 inducido por medicamentos, 1039c
- Lyme, borreliosis de, **537**
 artritis, 537-538
 infección
 diseminada, 537
 localizada, 537
 meningitis, 952c
 infección, 537
 prevención de, 538
 tratamiento, 538
- Lynch, síndrome de, **339, 340c**
- Maalox, en la gastropatía erosiva, **786**
- Machado-Joseph, enfermedad de, **971**
- Macrólido polieno, **591**
- Macrólidos, mecanismos, indicaciones y efectos adversos, **380**
- Mácula, **263**
- Malabsorción, síndromes de, **218**
 causas, 221c
 inducida por medicamentos, 1044c
- Malaria. Véase Paludismo
- Malassezia*, infección por, **601**
- Malatión, en la pediculosis, **630**
- Malformación vascular, y mielopatía crónica, **993**
- Malnutrición, **3**
 características clínicas, 4
 grave, 4
 proteínico-calórica, 3
- Maltasa ácida, deficiencia de, **1006**
- Mallory-Weiss
 desgarro de, 222
 síndrome de, **204**
- Mama
 autoexamen de la, 293c, 331-332
 exploración clínica de la, 293c
 masa en la
 aproximación diagnóstica, 331-332, 331f
 biopsia, 331-332
- Mamografía, como prueba de detección, 293c, 331-332, 1053c, 1054c
- Manía, inducida por medicamentos, **1047c**
- Manitol, en el aumento de la presión intracranial, **68, 69c**
- Mano, músculos e inervación, **922c-923c**
- Mantenimiento de la salud, **1051**
- Marasmo, **3**
- Marca cutánea, **265f-266f**
- Marcadores biológicos cardíacos
 en el infarto miocárdico, **661**
 en los síndromes coronarios agudos, **675**

- Marcapasos, artificial
indicaciones, 666-667
en la miocardiopatía hipertrófica, 651
- Marcha, análisis de la, **927**
- Mareo, **170, 173, 173-175**
- Marie-Strumpell, enfermedad de, **788**
- Masa
mediastínica, 738, 738c
suprarrenal, incidental, **880**
- Mastectomía, radical modificada, 332
- Mastitis, por *Staphylococcus aureus*, 473
- Mastocitosis, sistémica, 825
diagnóstico, 825, 826c
tratamiento, 826
- Mastoiditis, 261
- McArdle, enfermedad de, 1008
- Mebendazol
en la ascariasis, 620
en la enterobiosis, 623
en la triquinosis, 619
en la uncinariosis, 620
- Meclizina, en el vértigo, 176c
- Medias de compresión, 700
- Mediastinitis, **738**
- Mediastinoscopia, 710
- Medicación inmediata, 2
- Medicamentos
antirreumáticos que modifican la enfermedad (DMARD), en la artritis reumatoide, 833
antitiroideos
en el bocio multinodular tóxico, 873-874
en la tirotoxicosis, 870-871
- Medicina de cuidados intensivos, fundamentos, **20**
- Medroxiprogesterona
en la amenorrea, 893
en la hemorragia endometrial patológica, 895
en los síntomas menopáusicos, 900
- Médula espinal
anatomía, 991f
compresión
de origen neoplásico, 939, 939f, 992
tratamiento, 104
como urgencia oncológica, 104
infarto, 992
ósea
aspiración de la, 276
biopsia de la, 276
- celularidad de la, 276
cociente eritroide:granulocítico, 277
evaluación de la, **276**
insuficiencia, 284
- trasplante
infecciones en los receptores de trasplante de, 440-442, 442c
en la inmunodeficiencia combinada grave, 828
en la leucemia mieloide aguda, 304
crónica, 305
en los síndromes mielodisplásicos, 306-307
- Medusa(s), «guerrera portuguesa», 113
picadura por, 113
- Mefloquina
en el paludismo, 608c
en la profilaxis de el paludismo, 612c
- Megastrol, en el cáncer endometrial, 353
- Meglitinida, en la diabetes mellitus, 887c
- Melanoma, **320**
diseminación superficial, 320
lentiginoso acro, 320
léntigo maligno, 320
metástasis en el sistema nervioso, 939c
nodular, 320
síndromes paraneoplásicos, 365c
tratamiento, 321
- Melarsoprol, en la enfermedad del sueño, 616
- Melasma, 266f
- Melenia, 221
- Meleney, gangrena de, 520
- Melfalán, en el mieloma múltiple, 317
- Melioidosis, 502
- Memantina, en la enfermedad de Alzheimer, 965
- Ménière, enfermedad de, 175, 253-254
tratamiento, 176
- Meningioma, 938
- Meningitis
aguda, **941**
aproximación diagnóstica, 940, 942f-943f
aséptica, 579
bacteriana, 100c, 102-103
aguda, **941**
características clínicas, 941

- diagnóstico diferencial, 944
- tratamiento, 944, 945c, 946c
- y cefalea, 146c
- crónica, 951**
 - aproximación diagnóstica, 953
 - bacteriana, 952c
 - causas, 952c, 953c
 - síntomas y signos, 951c
 - tratamiento, 953
 - viral, 952c
- por *Escherichia coli*, 498
- estreptocócica, 484
- por *Haemophilus influenzae*, 492-493
- meningocócica, 488-490
- neumocócica, 469
 - tratamiento, 470
- parotiditis, 576
- por *Pseudomonas aeruginosa*, 501
- tuberculosa, 527
- viral, **944**
 - crónica, 952c
 - diagnóstico, 947
 - etología, 944, 946c
 - y prevalencia estacional de los virus, 946c
 - tratamiento, 947
 - por virus del herpes simple, 555, 559c
- Meningococemia, 488-489
 - tratamiento, 99c
- Meningoencefalitis, por criptococosis, 596
- Menometrorragia, 892
- Menopausia, **898**
 - e insomnio, 189
 - tratamiento, síntomas, 898-900
- Menorragia, 892
- Meperidina. Véase Petidina
- 6-Mercaptourina, en la enfermedad inflamatoria intestinal, 790c, 791c-798c
- Mercurio, intoxicación por, 86
- Meropenem
 - en el absceso cerebral, 949
 - en las infecciones
 - por anaerobios, 520c
 - meningocócicas, 490c
 - por *Pseudomonas aeruginosa*, 503c
 - en la meningitis bacteriana, 945c
 - en la neumonía, 724c, 727c
 - en la sepsis, 52c
- Merozoítos, 606
- Mesa basculante, prueba, 985
- Mesilato
 - de nelfinavir, en las infecciones por VIH, 458c
- de saquinavir, en las infecciones por VIH, 457c
- Mesotelioma, 717
- Metabolismo lipídico, trastornos del, 910
- Metadona
 - en la abstinencia de opiáceos, 1036
 - abuso de, **1035**
 - en el dolor, 26, 27c
 - tratamiento de mantenimiento, 1036
- Metahemoglobinemia, 86-87, 199, 199c
- Metamucil, en el síndrome del colon irritable, 793
- Metaneumovirus, infección por, **572**
- Metanfetamina, en la hipersomnia, 191
- Metanol, intoxicación por, 87
- Metástasis
 - leptomenígeas, 939, 939c
 - vertebrales, y dolor de espalda, 155-156
- Metenamina, en la nefrolitiasis, 779c
- Metformina, en la diabetes mellitus, 885, 887c
- Metilfenidato, en la hipersomnia, 190c, 191
- Metilprednisolona
 - en el asma, 914c, 712-713
 - en la esclerosis múltiple, 956-958
 - en la mielopatía transversa aguda, 992
 - en la neuritis óptica, 179
 - en el rechazo del trasplante renal, 756
- Metimazol, en la tirotoxicosis, 871
- Metipranolol, en el glaucoma, 251
- Metirapona
 - en el síndrome de Cushing, 878
 - en el síndrome de producción ectópica de ACTH, 363
- Metisergida, en la profilaxis de la migraña, 149c
- Metocarbanol, en el lumbago, 156
- Metoclopramida
 - en la esclerosis sistémica, 835
 - en la migraña, 148c
 - en las náuseas y vómitos, 206
- Metolazona, 203
 - en el edema, 202c
 - en la insuficiencia cardíaca, 690
- Metoprolol
 - en el infarto miocárdico, 665
 - en la profilaxis del infarto miocárdico, 670
 - en el síncope, 173
 - en los síndromes coronarios agudos, 678

- Metotrexato
 en la artritis
 psoriásica, 843
 reactiva, 843
 reumatoide, 833
 en el cáncer de cabeza y cuello, 324
 en la esclerosis múltiple, 958
 en la espondilitis anquilosante, 840
 en la leucemia/linfoma linfocitario agudo, 315
 en las miopatías inflamatorias, 1006
 en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 997
 en la psoriasis, 267
 en la sarcoidosis, 856
 en la vasculitis, 839
- Metronidazol
 en el absceso cerebral, 101c, 949
 en el acné rosácea, 271
 en la amebiasis, 410
 en la encefalopatía hepática, 821
 en la enfermedad inflamatoria intestinal, 790c-791c, 798
 en la enfermedad pélvica inflamatoria, 417
 en las enfermedades asociadas a *Clostridium difficile*, 411
 en la erradicación de *Helicobacter pylori*, 785c
 en la giardiasis, 404-405
 en las infecciones
 por anaerobios, 520c, 521
 intracraneales, 100c
 mecanismos, indicaciones y efectos adversos, 382
 en la meningitis bacteriana, 945c, 946c
 en la neumonía, 725c
 en la peritonitis, 400
 en la seudoobstrucción intestinal, 795
 en el tétanos, 515
 en la uretritis masculina, 413
 en la vaginitis por tricomonas, 415c
 en la vaginosis bacteriana, 415c
- Metrorragia, 892
- Mexiletina, en las arritmias, 686c
- Mezlocilina
 en la endocarditis por microorganismos HACEK, 496c
 en las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, 503c
- MHC clase II, deficiencia, 828
- Mialgias, 1002
 inducidas por medicamentos, 1047c
- Miasis, **630**
- Miastenia grave, **999**
 características clínicas, 999
 diagnóstico diferencial, 1000
 y diplopía, 179
 paraneoplásica, 365c
 resultados de laboratorio, 1000
 tratamiento, 1000-1001, 1001f
- Micobacterias, infección por
 y absceso cerebral, 949
 diagnóstico, 368c, 373c
 no tuberculosas, **534**
 en la infección por VIH/SIDA, 535
 tratamiento, 535-536
- Micofenolato mofetilo
 en la inmunosupresión en el trasplante renal, 757
- en el lupus eritematoso sistémico, 831
 en la miastenia grave, 101
 en las miopatías inflamatorias, 1006
- Miconazol, 591
 en la candidosis vulvovaginal, 415c
- Micoplasmas, infección por, **549**
 genital, **422**
 tratamiento, 422
- Microalbuminuria, 237, 886
- Micronutrientes, deficiencia, 17, 17c
- Microscopia, diagnóstica, 367
- Microsporidiosis, 406
 tratamiento, 406
- Midazolam
 en la hipertensión intracraneal, 69c
 en el estado epiléptico, 73, 74f
- Midodrina, en la hipotensión ortostática, 988
- Mielofibrosis, 283
 idiopática, 307
- Mielografía, 929
- Mieloma múltiple, 316-317
 clasificación, 318c
 y nefropatía, 764c
 tratamiento, 317
- Mielopatía
 asociada a retrovirus, 993
 espondilitica, 993
 espondilosica, 161
 infecciosa, 992
 transversa aguda, 992
- Mielotisis, 283
- Miglitol, en la diabetes mellitus, 887c
- Migraña, **143**, 144c, 178
 clásica, 144-145
 común, 146
 diagnóstico diferencial con las crisis convulsivas, 931c

- tratamiento, 146, 147c-148c
 - abordaje escalonado, 149c
 - profiláctico, 149c
- Milrinona, en el infarto miocárdico, 667c
- Miltefosina, en la leishmaniasis, 611
- Minixeramen del estado mental, 921c
- Minitrasplante
 - en la leucemia/linfoma linfocítica crónica, 313
 - en el linfoma del centro folicular, 313
- Minociclina
 - en las infecciones por *Staphylococcus aureus*, 478c, 479
 - en la lepra, 534
 - en la nocardiosis, 523c
- Miocardiopatía dilatada, **648**
 - tratamiento, 648
 - evaluación de laboratorio, 649c, 650
 - hipertrófica obstructiva, **650**
 - ecocardiografía en la, 641
 - tratamiento, 651
 - inducida por medicamentos, 1044c
 - restrictiva, **648**
 - tratamiento, 651
- Miocarditis, **651**
 - en la difteria, 485
 - evaluación de laboratorio, 651
 - tratamiento, 651
 - por virus coxsackie, 580
- Mioclono, 183
 - posthipódico, 71
- Miofosforilasa, deficiencia de, 1006
- Mionecrosis, **432**
 - por clostridios, 100c, 102, 517
- Miopatía
 - inducida por medicamentos, 1009c, 1047c
 - inflamatoria, **1006**
 - diagnóstico, 1007c
 - metabólica, **1006**
 - mitocondrial, **1008**
 - con simulación de la distrofia muscular, 1008
 - tóxica, 1008, 1009c
- Mioquimias faciales, 978
- Miorrelajantes, intoxicación por, 88-89
- Miositis, **432**
 - con cuerpos de inclusión, 1006, 1007c
 - tratamiento, 1006
 - inducida por medicamentos, 1047c
- Miotonía, 1002, 1008
 - Mirtazapina, 1022
 - dosificación y efectos adversos, 1024c
 - Misoprostol, en la gastropatía erosiva, 786
 - Mitomicina, en el cáncer anal, 343
 - Mitotano, en el síndrome de Cushing, 878
 - Mitoxantrona
 - en el cáncer de próstata, 355
 - en la esclerosis múltiple, 958
 - Mittelschmerz*, 896
 - MMR, vacuna triple vírica (sarampión, parotiditis, rubeola), 384f, 386f, 388f, 1054c
 - en los pacientes con inmunosupresión, 444c, 577
 - Modafinilo, en la hipersomnia, 189, 190c
 - Moho, 591
 - Molindona, dosificación y efectos adversos, 1027c
 - Mollaret, meningitis de, 555
 - Monocitopenia, 285
 - Monocitosis, 284
 - Mononeuropatía, 998c, 999
 - Mononitrato de isosorbida, en la angina de pecho, 674
 - Mononucleosis
 - por citomegalovirus, 562
 - por virus Epstein-Barr, 564-567, 566c
 - Monóxido de carbono, intoxicación por, 71, 75, 87
 - Montelukast, en el asma, 713c, 714
 - Moraxella catarrhalis*, infección por, 494
 - neumonía, 722
 - otitis media, 261
 - sinusitis, 260
 - tratamiento, 495
 - Mordedura
 - de animales, tratamiento, 109c-110c, 112, 430c-431c
 - de araña reclusa, 115
 - tratamiento, 116
 - de araña viuda, 116
 - tratamiento, 116
 - de gatos, 111
 - humana, ocasional, 109c, 111
 - de mamífero, **108**, 109c-110c
 - de mono, 110c, 111
 - de perro, 102, 108, 109c
 - de serpiente
 - de cascabel, 112
 - tratamiento, 112-113

- Morfina
 abuso de, **1035**
 en el aumento la presión intracranal, 69c
 en el dolor, 26, 27c
 en el edema pulmonar, 55
 en el infarto miocárdico, 663
 en los síndromes coronarios agudos, 783
- Morganella*, infección por, **499**
- Mortalidad, causas específicas según la edad, 1052c-1053c
- Mórulas, 545
- Mostaza
 de azufre, 128-129
 exposición al tratamiento con, 129-130
 nitrogenada, 128-129
- Motilidad intestinal, 215
 alterada, 216
- Movimiento(s)
 antigénico, virus de la gripe, 567-568
 e insomnio, 188
 oculares, en la confusión y el coma, 57
 sacádicos, 924
 trastornos del, 181
- Moxifloxacina
 en las infecciones por *Legionella*, 502
 en la neumonía, 724c-725c, 726c
 en la tuberculosis, 528
- Mucormicosis, **597**
 nariz y senos paranasales, 597
 pulmonar, 597
 rinocerebral, 103, 257
 tratamiento, 598
- Mucosas, en la malnutrición, 4
- Muermo, 502
- Muerte
 cerebral, 58
 súbita, **41**
- Muestra de heces, en el diagnóstico de parásitos, 375-377, 376c
 múltiple, 999
- Munchausen, síndrome de, 1019-1020
- Muñeca, músculos e inervación, 922c-923c
- Mupiroicina, mecanismos e indicaciones, 382
- Muslo, músculos e inervación del, 922c-923c
- M-VAC, régimen, en el cáncer de la vejiga, 348
- Mycobacterium*
abscessus, infección por, 536
avium, complejo, infección por, 535
chelonae, infección por, 536
fortuitum, infección por, 536
kansasii, infección por, 535-536
leprae, infección por. Véase *Lepra*
marinum, infección por, 536
tuberculosis, infección por. Véase *Tuberculosis*
ulcerans, infección por, 536
- Mycoplasma*
genitalium, infección por
 cervicitis mucopurulenta, 416
 enfermedad pélvica inflamatoria, 416
 uretritis, 412
pneumoniae, infección por, **549**
 neumonía, 722, 723
 tratamiento, 549
- Nadolol
 en la hemorragia por varices, 224, 820
 en el síncope, 173
- Nafcilina
 en la celulitis, 430c
 en la endocarditis, 394c-395c
 en las infecciones por *Staphylococcus aureus*, 476c
 en la meningitis bacteriana, 945c, 946c
 en la osteomielitis, 436c
 en la sepsis, 52c
- Naloxona
 en la cirrosis biliar primaria, 817
 en el estado epiléptico, 73
 en la sobredosis de opiáceos, 1036
- Naltrexona, en el abuso de opiáceos, 1037
- Naproxeno
 en la cefalea tensional, 150c
 en el dolor, 27c
- Naratriptán, en la migraña, 147c
- Narcolepsia, 191, 190c
 síntomas, 191c
- Náusea y vómitos, **204**
 causas, 205c
 complicaciones, 204
 inducidos por medicamentos, 1044c
 relacionados con quimioterapia, 298, 299c,-300c
 tratamiento, 206
- Necator americanus*, infección por, 620
- Necrólisis epidérmica tóxica, inducida por medicamentos, 1042c

- Necrosis
 avascular. *Véase Osteonecrosis*
 cutánea, inducida por medicamentos, 1042c
 pancreática, 802
 papilar, **771**
 tubular
 aguda, e hiperazoemia, 236f
 inducida por medicamentos, 1045c
 Nedocromilo sódico, en el asma, 713, 714c
 Nefazodona, 713
 dosificación y efectos adversos, 1023c
 Nefrectomía, en el cáncer renal, 349
 Nefritis
 aguda, aproximación diagnóstica, 744c
 inducida por medicamentos, 1045c
 intersticial
 aguda (alérgica), 765
 crónica, 767
 hiperazoemia, 236f
 Nefroesclerosis, arteriolar, **777**
 Nefrolitiasis, **778**
 aproximación diagnóstica, 744c, 746, 778, 779c
 composición de los cálculos, 778, 779c
 signos y síntomas, 778
 tratamiento, 780, 779c
 Nefropatía. *Véanse también las enfermedades específicas*
 por ácido úrico, 848
 en la amiloidosis, 856
 por analgésicos, 767-768
 y anemia, 279c
 de células falciformes, 777
 aproximación diagnóstica, 743, 744c
 diálisis, 754-755
 enfermedad tubular renal, 746, 765-768
 enfermedades vasculorrenales, 774-777
 en la esclerosis sistémica, 834
 glomerular, 758-765
 en las enfermedades multisistémicas, 764
 e hipertensión, 661
 por IgA, **763**
 inducida por medicamentos, 1045c
 e infecciones de las vías urinarias, 745, 769-774
 insuficiencia renal. *Véase Insuficiencia renal*
- isquémica, **776**
 nefrolitiasis, 746, 778-780
 y obstrucción de las vías urinarias, 746, 780-782
 parenquimatosa, e hipertensión, 657
 y pérdida de peso, 208c
 en la sarcoidosis, 854
 síndrome nefrótico, 743
 trasplante renal, 756-758
 Nefrosis por urato, 848
 Negri, cuerpos de, 582
Neisseria
 gonorrhoeae, infección por. *Véase también Gonorrea*
 artritis, 432
 cervicitis mucopurulenta, 416
 diseminada, 420, 421c
 enfermedad pélvica inflamatoria, 416
 epididimitis, 413
 proctitis, 418
 uretritis/ síndrome uretral en las mujeres, 413
 en las vías urinarias, 769
meningitis, infección por. *Véase Infección meningocócica*
 Nelson, síndrome de, 878
 Nemátodos, infestación por, **618**
 ascariasis, 620
 enterobiosis, 622
 estrongiloidosis, 621-622
 filariosis, 622-623
 intestinal, 620-623
 larva migrans, 619
 oncocercosis, 623
 tisular, 618-619
 triquinosis, 618-619
 uncinariosis, 620
 Neomicina, en la encefalopatía hepática, 821
 Neoplasia
 endocrina múltiple (MEN), MEN1, 786-788
 intraepitelial cervical, 295
 maligna linfoide, **309**
 clasificación, 309, 310c
 definición, 309
 diagnóstico y clasificación, 311
 incidencia y etiología, 309-310
 Nervio(s)
 accesorio (par craneal XI), 926
 trastornos del, 980-981
 facial (VII), 924-925
 parálisis de Bell, 978
 trastornos del, **978**

- hipogloso (XII), 926
 - trastornos del, 981
- motor ocular externo (par craneal VI), parálisis, 57-58
- olfatorio (I), 922
 - trastornos del, **979**, 980c
- óptico, trastornos del, 178f
 - tumores, 251-252
- periféricos, áreas cutáneas inervadas por, 924f, 925f
- trigémino (V), 924
 - divisiones sensoriales, 977f
 - trastornos del, 977, 978c
- vago (X), 926
 - trastornos del, 980
- Nesiritida**
 - en el edema pulmonar, 54
 - en la insuficiencia cardíaca, 692, 692c
- Netaglenida, en la diabetes mellitus, 887c
- Neumoconiosis de los trabajadores del carbón, 717
- Neumonía, 722**
 - asociada a respirador, 501
 - aspiración, 519, 722, 723, 725c
 - por bacterias entéricas gramnegativas, 499
 - bronconeumonía, 722
 - por *Chlamydia pneumoniae*, 550
 - diagnóstico, 706c
 - difteria, 486
 - por *Escherichia coli*, 498
 - eosinófila, 732c, **733**
 - estreptocócica, 482
 - extrahospitalaria, 722-728
 - características clínicas, 722-723
 - complicaciones, 723
 - diagnóstico, 723
 - en los hospitales de enfermos crónicos, 723
 - tratamiento, 724c, 725-728
 - por *Haemophilus influenzae*, 493
 - hospitalaria, 728
 - tratamiento, 724c, 726c-727c
 - intersticial, 722, 732c
 - convencional, **731**
 - descamativa, **731**
 - por *Klebsiella*, 498
 - lobular, 722
 - miliar, 722
 - por *Moraxella catarrhalis*, 494
 - por *Mycoplasma pneumoniae*, 549-550
 - y nocardiosis, 521
 - nosocomial, 466
- neumocócica, 468-471
 - tratamiento, 470
- por *Pneumocystis*, 449, 602-605, 723
- por *Pseudomonas aeruginosa*, 500
- por *Staphylococcus aureus*, 473
- por *Toxoplasma*, 617
- y varicela, 557
- vías de infección, 722
- por virus sincitial respiratorio, 572
- y virus de la gripe, 568
- Neumonitis**
 - por hipersensibilidad, 715, 732c
 - tratamiento, 716
 - necrosante, 519
 - por virus del herpes simple, 555
- Neumopatía. Véanse también las enfermedades específicas ambiental, 716**
 - aproximación diagnóstica, 716
 - polvos
 - inorgánicos, 716-717
 - orgánicos, 717
 - productos químicos tóxicos, 717-718
 - tratamiento, 718
- intersticial, 731**
 - aproximación diagnóstica, 731
 - categorías, 732c
 - diagnóstico, 706c
 - tratamiento, 734
- parenquimatosa difusa, y disnea, 192
 - en la sarcoidosis, 854
- Neumotórax, 738**
 - y dolor, 139f
 - tratamiento, 977
- Neuralgia, 25**
 - craneal, 144c-145c
 - glosofaríngea, 171c, 980
 - tratamiento, 980
 - posherpética, 557-560
 - del trigémino, 151, 977
- Neurastenia, 1000**
- Neuritis**
 - braquial, aguda, 157
 - óptica, 178f, 179
 - inducida por medicamentos, 1046c
- Neuroborreliosis, 537-538**
- Neurocisticercosis, 626, 949**
- Neuroimagen, 927**
 - en el absceso cerebral, 949
 - en las crisis convulsivas, 936
 - directrices, 928c
 - en la encefalitis, 948
 - en la esclerosis múltiple, 956

- en la leucoencefalopatía multifocal progresiva, 950
- en la meningitis crónica, 951-953
- en los tumores cerebrales, 937
- Neurolépticos**, intoxicación por, 87-88
- Neurinoma del acústico, 979
- Neuromielitis óptica, 959
- Neuronitis vestibular, 175
- Neuronopatía sensorial, paraneoplásica, 365
- Neuropatía**
 - autónoma autoinmunitaria, 987
 - axonal motora aguda, 997
 - cubital, 998c, 999
 - del mediano, 998c, 999
 - motora multifocal con bloqueo de la conducción, 976
 - óptica, 178f
 - isquémica anterior, 179
 - periférica
 - abordaje diagnóstico de la, 995f y debilidad, 182c, 183c
 - y disfunción autónoma, 985
 - inducida por medicamentos, 1045c
 - mononeuropatía, 998c, 999
 - polineuropatía, 994-999
 - peroneal común, 998c
 - del trigémino, **978**
 - causas, 977-978, 978c
- Neurosífilis, 422-423, 425c, 952c
- Neutrafos, en la hipofosfatemia, 905
- Neutrofilia, 283
- Neutrones, 132
- Neutropenia, 284
 - febril, diagnóstico y tratamiento, 440, 441f
 - relacionada con el tratamiento del cáncer, 106, 298, 299c-300c
 - tratamiento, 106
 - y sepsis, tratamiento, 52c
 - tratamiento, 284
- Nevirapina, en la infección por VIH/SIDA, 455c, 462
- Niacina
 - deficiencia de, 17c
 - en la hiperlipidemia, 915c, 916
- Nicotina, tratamiento de sustitución, 719
- Nifedipina
 - en la acalasia, 211
 - en la esclerosis sistémica, 835
 - en el espasmo esofágico, 512
 - en la hipertensión pulmonar, 703
 - en la insuficiencia aórtica, 647
- en los trastornos vasoespásticos, 698
- Nifurtimox**, en la enfermedad de Chagas, 615
- Nilodipina, en el vasoespasio de la hemorragia subaracnoidea, 67
- Nipah, virus, 947
- Nistagmo, 924
- Nistatina, 591
 - en la candidosis, 212, 594
- Nitazoxanida, en la criptosporidiosis, 405
- Nitratos**
 - en la angina de pecho, 673, 674c
 - en la variante de Prinzmetal 678
 - en la insuficiencia cardíaca, 692c
 - en la miocardiopatía dilatada, 648
- Nitrito sódico, en la intoxicación por cianuro, 83
- Nitrofurantoína**
 - en las infecciones de las vías urinarias, 772c
 - como profilaxis, 771
 - mechanismos e indicaciones, 382
- Nitrógeno líquido, en los condilomas anales, 796
- Nitroglicerina**
 - en la angina de pecho, 673, 674c
 - en el edema pulmonar, 55
 - en la fisura anal, 796
 - en la hipertensión maligna, 661
 - en el infarto miocárdico, 662, 667c, 668c
 - en la insuficiencia cardíaca, 666, 692c
 - en los síndromes coronarios agudos, 675
 - en las varices esofagogastricas, 820
- Nitroprusiato**
 - en el infarto miocárdico, 667c, 670
 - en la insuficiencia cardíaca, 666, 692, 692c
 - mitral, 644
 - sódico, en la disección aórtica, 696, 696c
- Nivel sensorial, 104
- Niveles de medicamentos, 1062c-1063c
- Nocardiosis**, **521**
 - absceso cerebral, 949
 - tratamiento, 522, 523c
- Nódulo, 263
 - pulmonar solitario, 326
 - aproximación diagnóstica, 329f
 - tiroideo, solitario, 874
 - aproximación diagnóstica, 875f

- Norepinefrina
 en el aumento de la presión intracraneal, 69c
 en el choque, 48c, 49
- Noretisterona, en las telangiectasias GI, 224
- Norfloxacina, en la peritonitis bacteriana espontánea, 233
- Norplant, 900
- Nortriptilina
 en el dolor, 26, 27c
 dosificación y efectos adversos, 1023c
 en la profilaxis de la migraña, 149c
- 5'-Nucleotidasa, sérica, 229, 230c
- Nutrición
 enteral, **15**
 árbol de decisión para iniciar, 16f
 fórmulas para la, 15
 parenteral, **15**
 árbol de decisión para iniciar, 16f
- Nutrientes, absorción GI de los, 215
- Obesidad, **881**
 causas, 881-892
 central, 881
 características clínicas, 882
 definida, 881
 e hipoventilación, 740, 740c
 inducida por medicamentos, 882
 tratamiento, 882-883
- Obstrucción
 ureteral, 780
 venosa, y edema, 200, 201f
 de las vías respiratorias
 y disnea, 193
 inducida por medicamentos, 1044c
- Obtención de muestras tisulares del endometrio, 293c
- Oclusión
 de la arteria retiniana, 178f
 de la vena retiniana, 178f, 179
- Octreotida
 en la acromegalia, 863
 evaluación con, 787
 en la hemorragia por varices, 225
 en el tumor carcinoide, 344
 en los tumores pancreáticos de células de los islotes, 346
 en las varices esofagogástricas, 820
- Odinofagia, 209
- Ofloxacina
 en la enfermedad pélvica inflamatoria, 417
- en la epididimitis, 413
 en la fiebre tifoidea, 407
 en las infecciones gonocócicas, 421c
 en la lepra, 534
 en profilaxis de la infección meningoatóxica, 490c
- Oftalmía del recién nacido, 419, 421c
- Oftalmoplejía, 982
 externa progresiva, **1006**
 crónica, 1008
- Oído del nadador, 260, 501
- Ojo rojo, 249-250, 249c
 tratamiento, 250
- Olanzapina, 1029
 dosificación y efectos adversos, 1027c
 en la esquizofrenia, 1016
- Olfato, trastornos del, **979**, 980c
- Oligodendrolioma, 938
- Oligoelementos minerales, valores de referencia en las pruebas de laboratorio, 1064c
- Oliguria, 236
- Omeprazol
 en el dolor torácico extracardíaco, 210
 en la enfermedad por reflujo gastroesofágico, 207
 en la erradicación de *Helicobacter pylori*, 785c
 en la esclerosis sistémica, 834
 en el síndrome de Zollinger-Ellison, 787
- Oncocercosis, **623**
 tratamiento, 624
- Ondansetrón, en las náuseas y vómitos, 206
- Opiáceo(s)
 en el abdomen agudo, 213-214
 abuso de, **1035**
 características clínicas, 1036
 prevención, 1037
 tratamiento
 abstinencia, 1036
 antagonistas opioides, 1037
 mantenimiento con opioides, 1037
 programas libres de drogas, 1037
 sobredosis, 1036
 en el dolor, 27c
 en la migraña, 148c
- Opistorquiasis, 625
- Orciprenalina, en el asma, 712

- Órdenes de hospitalización, **1**
 lista de verificación, mnemotécnica, **1-2**
- Orientia tsutsugamushi*, infección por.
 Véase Tifus de las malezas
- Orlistat, en la obesidad, **882**
- Oro, compuesto de, en la artritis reumatoide, **833**
- Orquiectomía, en el cáncer testicular, **349**
- Orquitis, en la parotiditis, **576**
- Oseltamivir
 en la gripe, **569**
 como profilaxis, **569**
- Osteoartropatía hipertrófica, **852**
 tratamiento, **852**
- Osteocondritis, **501**
- Osteomalacia, **909**
 tratamiento, **909**
- Osteomielitis, **434**
 brucelosis, **506**
 por contigüidad, **434, 437**
 crónica, **435, 437**
 y dolor, **156**
 estafilocócica, **434**
 hematógena aguda, **434-437**
 por microorganismos HACEK, **495**
 por *Pseudomonas aeruginosa*, **501**
 por *Staphylococcus aureus*, **472-473, 479**
 técnicas de imagen, **434, 435c**
 tratamiento, **436c, 437**
 vertebral, **437**
- Osteonecrosis, **853**
 y dolor, **167f**
 tratamiento, **853**
- Osteoporosis, **906**
 detección de la, **1052c, 1054c**
 y dolor de espalda, **155**
 enfermedades asociadas, **907c**
 factores de riesgo de fractura, **907c**
 inducida por medicamentos, **906**
 en las mujeres, **1050**
 tratamiento, **908**
- Otitis
 externa, **260, 501**
 crónica, **260**
 difusa aguda, **260**
 localizada aguda, **260**
 maligna o necrosante, **260**
 media
 aguda, **261**
 crónica, **261**
 diagnóstico, **259c**
 por *Moraxella catarrhalis*, **494**
 neumocócica, **468**
- sarampión, **574**
- serosa, **261**
 tratamiento, **259c**
- Otoesclerosis, **253**
- Ovral, **900**
- Oxacilina
 en el absceso
 cerebral, **101c**
 epidural, **101c**
 en la artritis infecciosa, **433**
 en la celulitis, **430c**
 en la endocarditis, **394c-395c**
 en las infecciones
 intracraneales, **100c**
 por *Staphylococcus aureus*, **476c**
 mecanismos, indicaciones y efectos
 adversos, **378**
- en la osteomielitis, **436c**
- en la sepsis, **52c**
- en el síndrome del choque tóxico, **99c**
- Oxalato
 cálcico, cálculos de, **778, 779c**
 enfermedad por depósito de, **850**
- Oxaliplatin, en el cáncer colorrectal, **342**
- Oxalosis, **768**
- Oxazepam, dosificación y efectos adversos, **1026c**
- Oxcarbazepina, en el trastorno generalizado de ansiedad, **1018**
- Oxcarbazina, en el dolor, **28c**
- Oxibutinina, en la disfunción vesical, **958**
- Oxicodona
 abuso de, **1035**
 en el dolor, **27c**
- Oxído nítrico, inhalado, en el cor pulmonale, **693**
- Oxigenoterapia
 en la cefalea en racimos, **151**
 en la COPD, **720**
 en el cor pulmonal, **693**
 en las crisis convulsivas, **936**
 en el choque, **48**
 en el choque cardiogénico, **669**
 en el edema pulmonar, **55**
 en la enfermedad pulmonar intersticial, **733**
 hiperbárica
 en las infecciones por clostrídios, **518**
 en la intoxicación por monóxido de carbono, **71**
 en la hipertensión pulmonar, **703**

- en el infarto miocárdico, 662
- en la insuficiencia cardíaca, 666
- respiratoria, 721
- en la intoxicación por monóxido de carbono, 87
- Oxime, tratamiento con, en la exposición a agentes neriosos, 129, 131c
- Oximetría de pulso, 708
- Oxitocina, 865
- Oxiuros, **622**

- Paciente
 - en estado crítico
 - aproximación diagnóstica, 20-21
 - control en la ICU, 22
 - prevención de complicaciones, 22
 - hospitalizado, asistencia del
 - dolor y control del dolor, 24-27
 - equilibrio
 - acidobásico, 5-15
 - electrolítico, 5-15
 - evaluación nutricional, 3
 - insuficiencia respiratoria, 23-24
 - medicina de cuidados intensivos, 20-22
 - nutrición
 - enteral, 15-17
 - parenteral, 15-17
 - órdenes de admisión, **1**
 - procedimientos realizados por los internistas, 29
 - técnicas de imagen, **33**
 - transfusión y aféresis, 18-20
 - quirúrgico, evaluación del, **35**
 - pulmonar, 38, 38c
 - del riesgo cardíaco, 35-38, 36c, 37f
- Paclitaxel
 - en el cáncer
 - de cabeza y cuello, 323
 - de mama, 334
 - ovárico, 351
 - de la vejiga, 348
 - en la carcinomatosis peritoneal, 358-359
- Palonosetrón, en las náuseas y vómitos, 206
- Palpación, precordial, 632, 632f
- Pallidotomía, en la enfermedad de Parkinson, 970
- Paludismo, **606**
 - características clínicas, 606-607
 - cerebral, 101c, 606
 - diagnóstico, 376c
- en el embarazo, 607
- prevención, 610
 - en los viajeros, 385
- quimioprofilaxis, 610, 612c
- transfusión, 609
- tratamiento, 608c-609c, 609
 - autotratamiento, 613c
- Pamidronato, en la hipercalcemia, 105, 362, 903c
- Pamoato de pirantel
 - en la ascariasis, 620
 - en la enterobiosis, 622
 - en la uncinariosis, 621
- Panadizo, herpético, 554, 558c
- Pancitopenia, inducida por medicamentos, 1043c
- Pancreatectomía, subtotal, 804
- Pancreatitis
 - aguda, **801**
 - complicaciones, 802-803, 803c
 - tratamiento, 802
 - y ascitis, 234c
 - crónica, **803**
 - complicaciones, 804
 - tratamiento, 804
 - y derrame pleural, 734
 - edematoso, 801
 - inducida por medicamentos, 1045c
 - necrosante, 801-802
- Panencefalitis esclerosante subaguda, 574
- Papanicolaou, prueba de, 293c, 353, 1052c, 1054c
- Papiledema, 179
- Pappenheimer, cuerpos de, 275
- Pápula, 263
- Paracentesis, 32
 - en el abdomen agudo, 214
 - diagnóstica, 232
 - de gran volumen, en la ascitis, 233
- Paracetamol
 - en la artrosis, 846
 - en la cefalea tensional, 150c
 - en el dolor, 26, 27c
 - en la fiebre, 164
 - intoxicación por, 75, 88, 809
 - en el lumbago, 156
 - en la migraña, 147c-148c
- Paracoccidioidomicosis, **600**
 - tratamiento, 601
- Parada cardíaca, **41**
 - diagnóstico diferencial de la, 41c
 - seguimiento de la, 43
 - tratamiento de la, 41-42, 42f-44f
- Paragonimus, infección por, 626
- Parálisis, **181**
 - diafragmática, 738

- laríngea, 980-981
- ocular motora, 180
- de pares craneales múltiples, **981**
- periódica, **1008**
 - hiperpotasémica, 1008
 - hipopotasémica, 1008
- por picadura de garrapatas, **117**
- del sueño, 190, 191
- supranuclear progresiva, 962c, 963
- Paraparesia, 182c
- Paraplejía, 989
 - espástica familiar, 993
- Parásitos
 - detección de anticuerpos y antígenos, 377
 - diagnóstico, **377**
 - directo, 375-377, 376c
 - en los hematíes, 275
 - intestinales, diagnóstico, 375-377, 376c
 - de la sangre y los tejidos, diagnóstico, 376c, 377
- Parche
 - anticonceptivo, 900
 - mucoso, 422
- Pared torácica
 - dolor, 137, 138f
 - trastornos, disnea en los, 192
- Pares craneales
 - examen de, **922**
 - I. Véase Nervio olfatorio (I)
 - II, 922
 - III, 923-924
 - IV, 923-924
 - V. Véase Nervio trigémino (V)
 - VI, 923-924
 - VII. Véase Nervio facial (VII)
 - VIII, 925
 - IX, 926
 - X. Véase Nervio vago (X)
 - XI. Véase Nervio accesorio (XI)
 - XII. Véase Nervio hipogloso (XII)
- Parestesias, en las enfermedades de la médula espinal, 989
- Parkinson, enfermedad de, **966**
 - características clínicas, 966
 - diagnóstico diferencial, 967
 - etiología, 966
 - tratamiento, 967-970, 968c-969c
- Paromomicina
 - en la amebosis, 410
 - en la criptosporidiosis, 405
- Parotiditis, 576
 - vacuna frente a la, 576
- Paroxetina
 - dosificación y efectos adversos, 1023c
- en el síncope, 173
- en el síndrome del colon irritable, 792
- en el trastorno de angustia, 1017
- Parvovirus B19, infección por, **577**
 - tratamiento, 578
- Pasteurella multocida*, infección por celulitis, 429
 - de las mordeduras de animales, 111, 109c-110c
- Patrón respiratorio, en la confusión y el coma, 58
- Pediculosis, **629**
 - tratamiento, 630
- Pelo, y malnutrición, 4
- Pemolina, en el cáncer de mama, 334
- Penicilamina
 - en la artritis reumatoide, 833
 - en la enfermedad de Wilson, 920
 - en la esclerosis sistémica, 834
 - en la intoxicación por mercurio, 86
 - en la nefrolitiasis, 779c
- Penicilina
 - en el absceso cerebral, 101c
 - en la actinomicosis, 524
 - en la artritis séptica, 483
 - benzatina
 - en la faringitis, 258c
 - en las infecciones estreptocócicas, 481
 - en las treponematosis endémicas, 539
 - en el carbunco, 123
 - en la endocarditis por microorganismos HACEK, 496c
 - en la fascitis necrosante, 100c, 430c, 482
 - en las infecciones
 - por anaerobios, 521
 - por clostrídios, 100c, 518
 - enterocócicas, 485
 - neumocócicas, 470
 - en la listeriosis, 491
 - mecanismos, indicaciones y efectos adversos, 379
 - en la meningococemia, 99c
 - en el síndrome del choque tóxico, 99c, 481
 - estreptocócico, 482
- Peniciliosis marneffei, **601**
 - tratamiento, 601
- Pentamidina
 - en la enfermedad del sueño, 616
 - en las infecciones por *Pneumocystis*, 604c
 - como profilaxis, 605c
 - en la leishmaniosis, 611

- Pentazocina, abuso de, **1035**
- Pentobarbital, coma por, **69c, 74, 74f**
- Pentoxifilina
en la arteriosclerosis periférica, **698**
en la hepatopatía alcohólica, **817**
- Péptido natriurético cerebral (BNP)
en la insuficiencia cardíaca, **689**
en la miocardiopatía, **648**
- Peptostreptococcus*, infección por, **518-519**
- Pérdida
de peso, **207**
causas, **207, 208c**
evaluación analítica, **209c**
inducida por medicamentos, **208c**
de sal, **767c**
de visión
aguda, **177, 249-250**
causas, **251c**
crónica, **250-251**
transitoria o súbita, **177**
- Pergolida, en la enfermedad de Parkinson, **969c**
- Periappendicitis, **417**
- Pericardiectomía, **652**
- Pericarditis
aguda, **652**
causas, **652, 652c**
y dolor, **137, 139f**
evaluación analítica, **652, 654c, 653f**
tratamiento, **654c**
constrictiva, **655**
evaluación analítica, **655**
tratamiento, **655**
inducida por medicamentos, **1044c**
infarto miocárdico y, **670**
tuberculosa, **527**
por virus coxsackie, **579**
- Pericondritis, **260**
- Perihepatitis, **417**
- Perimenopausia, **898**
- Periodontopatía, infección por anaerobios, **518**
- Peritonitis, **399**
bacteriana espontánea, **233-235, 234c, 399**
diálisis peritoneal ambulatoria crónica, **400**
tratamiento, **399**
secundaria, **399**
tuberculosa, **234c**
- Permetrina, en la pediculosis, **630**
- Peróxido de benzoilo, en el acné vulgar, **271**
- Personalidad
antisocial, **1020-1021**
compulsiva, **1021**
dependiente, **1020-1021**
esquizoide, **1020**
esquizotípica, **1020**
de evitación, **1021**
histriónica, **1021**
narcisista, **1021**
paranoide, **1020**
pasiva-agresiva, **1021**
- Pescado escombroide, intoxicación por (histamínica), **115**
- Peso corporal, ideal según la estatura, **4c**
- Peste, **509**
como arma biológica, **125c, 126-127**
bubónica, **509**
neumónica, **126, 510**
septicémica, **509**
tratamiento, **125c, 510**
- Petidina
abuso de, **1035**
en la colecistitis aguda, **798**
en el dolor, **28c**
en la pancreatitis aguda, **802**
- Peutz-Jeghers, síndrome de, **340, 340c**
- Pez escorpión, **113**
- Pfiesteria*, envenenamiento por, **115**
tratamiento, **115**
- Piartrosis esternoclavicular, **501**
- Picadura(s)
de arañas, **115**
de garrapatas, **117**
tratamiento, **117**
de hormigas, **116**
y procesos tóxicos, por animales marinos, **113**
invertebrados, **113**
tratamiento, **113**
vertebrados, **113-114**
- Pie, músculos e inervación, **922c-923c**
- Piel
biopsia, **267**
evaluación, **263**
- Pielonefritis, **769**
características clínicas, **769**
enfisematoso, **771**
e hiperozoemia, **236f**
tratamiento, **772c-773c**
- Píldoras anticonceptivas de urgencia, **900**
- Pilocarpina
en el glaucoma, **250-251**
en el síndrome de Sjögren, **835**

- Piloplastia, en la enfermedad ulcerosa péptica, 785c
- Pinta, 538-539
- Pioglitazona, en la diabetes mellitus, 887c
- Piojos
- de la cabeza, 629-630
 - del cuerpo, 629-630
 - del pubis, 540-541
- Piomiositis, 432
- por *Staphylococcus aureus*, 473
- Piperacilina
- en las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, 503c
 - mecanismos, indicaciones y efectos adversos, 378
 - en la neumonía, 727c
 - en la osteomielitis, 436c
- Piperacilina/tazobactam
- en las infecciones
 - por anaerobios, 520c
 - por *Pseudomonas aeruginosa*, 503c - en la neumonía, 724c-725c, 726c-727c
 - en la osteomielitis, 436c
 - en la peritonitis, 399
 - en la sepsis, 52c
 - por gramnegativos, 98c
- Pirazinamida, en la tuberculosis, 528, 529c, 531c
- Piridostigmina
- en la hipotensión ortostática, 988
 - en la miastenia grave, 1000-1002
- Piridoxina
- en la intoxicación por isoniazida, 85
 - deficiencia de, 17c
- Pirimetamina
- en la isosporosis, 405
 - en el paludismo, 608
 - en la profilaxis de *Pneumocystis*, 605c
 - en la toxoplasmosis, 617
- Pirofosfato cálcico, enfermedad por depósito de, **849**
- tratamiento, 850
- Pirosis, **206**
- Pitiriasis rosada, 264f, 268
- tratamiento, 267
- Piuria, 240, 745
- estéril, 240
- Placa(s)
- lesiones cutáneas, 263
 - lesiones de la esclerosis múltiple, 954
 - pleurales, 717
- Plaquetas
- adhesión, 276
 - recuento, 286
 - transfusión, 18-19
 - trastornos, 285-286
 - funcionales, 286-287
 - trombocitopenia, 286
- Plasma fresco congelado (FFP), 18, 19
- en la púrpura trombocitopénica trombótica, 287
- Plasmaféresis, 20
- en la cirrosis biliar primaria, 817
 - en la insuficiencia renal aguda, 750
 - en la miastenia grave, 1000
 - en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 997
 - en la púrpura trombótica trombocitopénica, 288
 - en la vasculitis, 839
- Plasmocitoma, 317
- Plasmodium*, infección por, **606**. Véase también Paludismo
- Platino, fármacos con
- en el cáncer de mama, 334
 - en la quimioterapia del cáncer, 299c
- Pleconaril, en las infecciones por enterovirus, 581
- Plesiomonas*, infección por, 370c
- Pleuresía, **734**
- y dolor, 137
- Pleurodinia, por virus coxsackie, 579
- Plexo braquial, lesión del, dolor, 161
- Plomo, intoxicación por, 88, 768
- Pneumocystis*, infección por, 449, 602-605, 723
- prevención, 604-605, 605c
 - tratamiento, 603-604, 604c
 - y VIH, 603-605
- Podofilino
- en las infecciones por virus del papiloma humano, 427
 - en las verrugas, 271
- Podofilotoxina, en los condilomas anales, 796
- Podofilox, en las infecciones por virus del papiloma humano, 428
- Poiquilocitosis, 275
- Poliangitis
- microscópica, 537
 - síndrome de superposición, 837
- Poliarteritis
- y nefropatía, 764c
 - nudosa, 759, 837
- Policitemia, **242**
- aproximación diagnóstica, 242f
 - secundaria, 243

- tratamiento, 243
- vera, 243, 308
- Policondritis, recidivante, 851**
 - tratamiento, 852
- Polidipsia, 238f, 885-886**
- Poliétilenglicol, en el estreñimiento, 219**
- Polimialgia reumática, 852**
 - y dolor, 167f
 - tratamiento, 853
- Polimiositis, 1006, 1007c**
 - y dolor, 167f
 - tratamiento, 1006
- Polimixina B, en las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, 504c**
- Polineuropatía, 994**
 - alcohólica, 985-987
 - axonal, 994, 996c
 - características clínicas, 994-996
 - desmielinizante, 994-996c
 - inflamatoria aguda, 996-999
 - inflamatoria crónica, 997
 - diagnóstico, 994, 997c
 - en la difteria, 487
 - electrodiagnóstico, 994
 - evolución cronológica, 997c
- Poliovirus, infección por, 579**
 - y enfermedades que cursan con parálisis, 579
 - síndrome de pospoliomielitis, 579
 - prevención, 581
- Pólitos colónicos, 339**
 - adenoma
 - tubular, 339
 - veloso, 339
 - gástricos, 337
 - hiperplásicos, 339
 - síndromes de poliposis hereditaria, 339-340, 340c
- Poliposis**
 - colónica familiar (FPC), 339, 340c
 - juvenil, 340, 340c
- Politiol, resinas de, en la intoxicación por mercurio, 86**
- Poliuria, 237, 767c**
 - aproximación diagnóstica, 238f
 - causas, 237c
- Polvó, exposición al**
 - de algodón, 717
 - de cereales, 717
- Porfiria, 918**
 - cutánea tarda, 919
 - tratamiento, 919
 - y disfunción autoinmunitaria, 987
 - eritropoyética, 918, 919
 - hepática, 918
- intermitente aguda, 918
- tratamiento, 919
- Porphyromonas*, infección por, 518-519**
- Posaconazol, 591**
- Potasio**
 - en la cetoacidosis diabética, 92c
 - trastornos del, 6-7
- Pott, enfermedad de, 526**
- PPD, prueba cutánea, 527**
- Pralidoxima**
 - en la exposición a agentes nerviosos, 129, 131c
 - en la intoxicación por insecticidas, 85
- Pramipexol**
 - en la enfermedad de Parkinson, 969c
 - en los movimientos periódicos de los miembros durante el sueño, 190c
 - en el síndrome de las piernas inquietas, 188
- Pravastatina, en la hiperlipidemia, 915c**
- Praziquantel**
 - en la difilobiotrosis, 629
 - en las duelas hepáticas, 625
 - en las duelas del pulmón, 625
 - en la equinococosis, 627
 - en la esquistosomosis, 625
 - en la teniosis, 627
 - saginata, 626
- Prazosina, en los trastornos vasoespásticos, 698**
- Precauciones ordinarias, 465**
- Prednisolona**
 - en el asma, 712, 714c
 - en la hepatitis autoinmunitaria, 815
 - en la hepatopatía alcohólica, 817
 - en la insuficiencia respiratoria, 721
- Prednisona**
 - en el asma, 712, 714c
 - en la amiloidosis, 857
 - en la COPD, 721
 - en la distrofia simpática refleja, 852
 - en la enfermedad inflamatoria intestinal, 798
 - en la enfermedad pulmonar intersticial, 734
 - en la esclerosis múltiple, 958
 - en la hepatitis autoinmunitaria, 815
 - en la hepatopatía alcohólica, 817
 - en la hipercalcemia, 902c
 - en el hipopituitarismo, 864

- en las infecciones por *Pneumocystis*, 604c
- en la inmunosupresión tras el trasplante renal, 756-758
- en la leucemia/linfoma linfoides agudos, 313
- en la miastenia grave, 1000
- en el mieloma múltiple, 317
- en la neumonitis por hipersensibilidad, 715
- en la neuritis óptica, 179
- en la parálisis de Bell, 978
- en la pericarditis aguda, 652
- en la policondritis recidivante, 851
- en la polimialgia reumática, 852
- en la profilaxis de la cefalea en racimos, 150
- en la púrpura trombocitopénica idiopática, 287-288
- en la tirotoxicosis, 871
- en la vasculitis, 838-839
- Preeclampsia, 777
- Preleucemia, 307
- Preparación en fresco, 367
- Presbiacusia, 254
- Presión arterial
 - control de la, 1054c
 - diastólica, 658f-659f
 - sistólica, 658f-659f
- capilar pulmonar de enclavamiento (PCW), en el shock, 46, 47f
- intracraneal (ICP)
 - control, 69
 - elevada, 57-58, **68**, 837, 940
 - tratamiento, 68-69, 69c
- venosa central, en el choque, 46, 47f
- Prevención de enfermedades, **1051**
- Prevotella*, infección por, 518-519
- y enfermedad pélvica inflamatoria, 416
- Primaquina
 - en las infecciones por *Pneumocystis*, 603-604, 604c
 - en el paludismo, 610
 - en la profilaxis del paludismo, 610, 612c
- Primidona, en las crisis convulsivas, 936c
- Prinzmetal, angina variante de, 678
- Privación de andrógenos, en el cáncer de próstata, 357
- Probenecid, en la gota, 849
- Procainamida
 - en las arritmias, 686c
 - en la distrofia miotónica, 1005
- en la hipertermia maligna, 164
- en la parada cardíaca, 43f
- en la taquicardia ventricular, 665
- Procedimientos
 - dentales, en la profilaxis de la endocarditis, 396c-398c
 - gastrointestinales, y profilaxis de la endocarditis, 396c, 398c
 - genitourinarios, y profilaxis de la endocarditis, 397c, 398c
 - respiratorios, en la profilaxis de la endocarditis, 397c, 398c
- Procorperazina
 - en la migraña, 148c
 - en las náuseas y vómitos, 206, 298
 - en el vértigo, 176c
- Proctitis, **418**
 - tratamiento, 418
 - por virus del herpes simple, 558c
- Proctocolitis, **418**
 - tratamiento, 418
- Progesterona, en el hipopituitarismo, 864
- Proguanil, en la profilaxis del paludismo, 612
- Prolactina, 859, 861c
 - secreción excesiva, 861-862
- Prolapso de la válvula mitral, **644**
 - y ecocardiografía, 642
 - tratamiento, 645
- Prometazina
 - en las náuseas y vómitos, 206
 - en el vértigo, 176c
- Propafenona, en las arritmias, 686c
- Propiltiouracilo, en la tirotoxicosis, 871-872
- Propionibacterium acnes*, infección por, 518-519
- Propofol
 - en el aumento la presión intracraneal, 69c
 - en el estadio epiléptico, 73, 74f
- Propoxifeno, abuso de, **1035**
- Propranolol
 - en la disección aórtica, 697c
 - en las fobias, 1020
 - en la hemorragia por varices, 225
 - en la profilaxis de la migraña, 149c
 - en la tirotoxicosis, 870, 872
 - en las varices esofagogastricas, 820
- Prostaciclina, en el cor pulmonale, 693
- Prostascint, evaluación, en el cáncer de próstata, 355-357
- Prostatectomía, radical retropúbica, 355-357

- Prostatitis bacteriana, **771**
 aguda, 771
 crónica, 774
- Proteasa, inhibidores de la, 457c-460c
- Proteína C activada, tratamiento con en el choque séptico, 53
 en las infecciones meningocócicas, 488
- Proteinosis alveolar pulmonar, 732c
- Proteinuria, 237-238, 745, 763c, 767c
 rango nefrótico, 238
- Prótesis articular, infección de la, 433, 480
- Proteus*, infección por, 499
 de la mordedura de animales, 110c
 y prostatitis, 774
 tratamiento, 499
 vías urinarias, 769
- Proto-oncogenes, 296
- Protozoos, infección por, **606**
 babesiosis, 610
 intestinal, diagnóstico, 376c
 leishmaniosis, 611-614
 paludismo, 606-610
 sanguínea y tisular, diagnóstico, 376c
 toxoplasmosis, 616-618
 tripanosomosis, 614-615
- Protriptilina
 en la apnea en reposo, 190c
 en la hipersomnia, 191
- Providencia*, infección por, **499**
- Prueba(s)
 de aliento para la urea, 784c
 axonal motora refleja cuantitativa de la sudación, 985
 carotídeas, 62
 de la coagulación, en el accidente cerebrovascular, 62
 cutáneas, en las enfermedades respiratorias, 708-709
 de detección, recomendaciones, **1051**
 de la dexametasona, en el síndrome de Cushing, 876
 de los dímeros D, 699, 728
 de esfuerzo
 en la coronariopatía, 671, 672f, 673f
 después del infarto miocárdico, 670
 de fuerza muscular, 926
 de función circulatoria, valores de referencia, 1066c
 de función hepática, 228-229, 230c
 de función pulmonar, 709
 en el asma, 711
- en la COPD, 718-719
- en la enfermedad ambiental, 716
- en la hipertensión pulmonar, 701, 702c
- en la neumonitis por hipersensibilidad, 715
- preoperatorias, 38, 38c
 valores de referencia, 1067c-1068c
- del parche, 267
- del paseo en tandem, 927
- sanguíneas
 análisis toxicológico, 76
- de sensibilidad, diagnósticas, 375
- de supresión de andrógenos con dexametasona, 896
- de la termorregulación de la sudación, 985
- PSA, densidad del, 355
- Pseudomonas aeruginosa*, infección por, **500**
 características clínicas, 501-502
 y celulitis, 429
 meningitis, 946c
 de la mordedura de animales, 110c
 neumonía, 723, 728
 nosocomial, 466
 osteomielitis, 436c
 otitis externa, 260
 sinusitis, 257
 tratamiento, 502, 503c-504c
 de las vías urinarias, 769
- Psicofármacos, **1021**
 antidepresivos, 1022, 1023c-1025c
 antipsicóticos, 1029
 ansiolíticos, 1022
 estabilizadores del estado de ánimo, 1028c, 1029
 principios de uso, 1029
- Psitacosis, **551**
 tratamiento, 552
- Psoas, absceso, 401
- Psoriasis, 264f, 265f, 267
 tratamiento, 267
- Psyllium, extracto
 en la enfermedad diverticular, 794
 en el estreñimiento, 218
 en el síndrome del colon irritable, 792
- Pulgar, músculos e inervación del, 922c-923c
- Pulmón del agricultor, 717
- Pulso
 alternante, 631, 631f
 carotídeo, 631, 631f
 débil, 631, 631f

- lento, 631, 631f
en mitra, 631, 631f
paradójico, 631
saltón, 631
venoso yugular, 631
- Punción lumbar, **30**
- Punteado basófilo, 275
- Pupilas, en la confusión y el coma, 57
- Púrpura
fulminante, 99c, 100c
inducida por medicamentos, 1042c
trombocitopénica idiopática (ITP),
286
tratamiento, 287
- trombocitopénica trombótica (TTP),
286
tratamiento, 287
- Pústula, 263
- PUVA, tratamiento, en la psoriasis, 267
- Queilosis, 266f
- Queratitis, 250
en la nocardiosis, 521
tratamiento, 250
por virus del herpes simple, 250,
554
- Queratodermia blenorragica, 844
- Queratosis
actínica, 265f, 266f
pilar, 265f
seborreica, 265f
- Quetiapina
dosificación y efectos adversos,
1027c
en la esquizofrenia, 1016
- Quetólidos, mecanismos, indicaciones
y efectos adversos de, 380
- Quiasma óptico, lesión del, 177, 178f,
251-252
- Quilomicrones, 911c-912c, 914
- Quimioterapia antineoplásica, **296**
anemia, 300, 299c-300c
categorías de agentes, 297, 299c-
300c
complicaciones de la, 297
desarrollo de farmacoresistencia,
297, 298c
inmunización de pacientes que reci-
ben, 444c
náuseas y vómitos, 298, 299c-300c
neutropenia, 298, 299c-300c,
posibilidades de curación de los
cánceres con, 298c
toxicidad de la, 297, 299c-300c
- Quinacrina, en la giardiasis, 404
- Quincke, signo de, 645-646
- Quinidina
en las arritmias, 686c
en el paludismo, 607, 608c
- Quinina
en la babesiosis, 99c, 610
en la distrofia miotónica, 1005
en el paludismo, 99c, 607, 608c
- Quinolonas, en las infecciones de las
vías urinarias, 772c-773c
- Quinta enfermedad, 577
- Quinupristina/dalfopristina en las in-
fecciones enterocócicas, 485
por *Staphylococcus aureus*, 478c,
479
- Quiste
hidatídico, 627-628
de inclusión, epidérmico, 264f
lesión cutánea, 263
mamario, 332
mediastínico, **738**
- Rabia, 108, **581**
por animales salvajes, 582
coma y muerte, 582
fase de encefalitis, 582
en el medio urbano, 582
período de disfunción del tronco en-
cefálico, 582
período prodrómico, 582
profilaxis
postexposición, 583, 584c
preexposición, 583
tratamiento, 583
- Raciones alimentarias recomendadas
(RDA), 3
- Radiación
alfa, 132
beta, 132
como bioterrorismo, 132
de cuerpo entero, 132
exposición
contaminación externa, 132
contaminación interna, 132
localizada, 133
radiopatía aguda, 132-135
tipos de radiación, 132-133
gamma, 132
- Radiaciones ópticas, lesiones de las, 178f
- Radiculopatía cervical, 160c
no progresiva, 161
- Radiculopatía lumbosacra, 153c
- Radiografía(s)
abdominal
en el aneurisma aórtico, 694
en las enfermedades del tracto bi-
liar, 797c

- indicaciones de la, 34
- en la pancreatitis, 802, 804
- utilidad de la, 34
- de bario, tracto GI superior, 222-223
- y bioterrorismo, 132
- en la osteomielitis, 435
- de tórax
 - en el accidente cerebrovascular, 62
 - en el aneurisma aórtico, 694
 - en el ARDS, 38
 - en la COPD, 719
 - en el cor pulmonale, 693
 - en el choque, 46
 - en la disección aórtica, 696
 - en el dolor abdominal, 142
 - en el edema pulmonar, 53
 - en las enfermedades respiratorias, 708
 - ambientales, 716
 - intersticiales, 731
 - en la estenosis aórtica, 645
 - mitral, 642
- en la hemoptisis, 196
- en la hipertensión pulmonar, 701, 702f
- indicaciones de la, 33
- en la insuficiencia aórtica, 646
- cardíaca, 689
- en la miocardiopatía, 648, 649c, 650
- en la miocarditis, 651
- en la neumonía, 723
- en la neumonitis por hipersensibilidad, 715
- en la pericarditis
 - aguda, 652
 - constrictiva, 655
- preoperatoria, 36
- en el taponamiento cardíaco, 654
- utilidad de la, 33
- Radioisótopos**
 - exploración con
 - hepatobiliar, 230
 - en la miocardiopatía, 649c
 - en la osteomielitis, 435c
 - ingestión, tratamiento, 134
- Radiopatía, aguda, 133**
 - fases, 133
 - tratamiento, 133-134, 134f
- Radioterapia**
 - en el cáncer, 300c
 - de cabeza y cuello, 323
- colorrectal, 342
- del cuello uterino, 353
- endometrial, 351
- esofágico, 335
- gástrico, 336
- de mama, 334
- de próstata, 355, 357
- del pulmón, 327c-328c, 330
- testicular, 347
- complicaciones del SNC, 940
- en la compresión de la médula espinal, 104
- en la enfermedad de Hodgkin, 319
- Raíz dorsal**
 - ganglionopatía, paraneoplásica, 363-366, 365c
- Raloxifeno**
 - en la osteoporosis, 908
 - en la prevención del cáncer de mama, 294
- Ramsay-Hunt, síndrome, 557, 979**
- Ranitidina**
 - en la enfermedad por reflujo gastroesofágico, 207
 - en la erradicación de *Helicobacter pylori*, 785c
 - en la urticaria/angioedema, 824
- Rasburicasa, en el síndrome de lisis tumoral, 107**
- Ravuconazol, 591**
- Rayas venenosas, 113-114**
- Raynaud, fenómeno de, 698**
- Reacción(es)**
 - leucemoide, 283
 - leucoeritroblástica, 283
 - medicamentosas adversas. **1039.**
 - Véase también Enfermedades inducidas por medicamentos causas, 1039
 - diagnóstico, 1039
 - de tipo esquizofrénico, inducida por medicamentos, 1048c
- Reanimación cardiopulmonar (CPR), 41-42, 42f-44f**
 - en la encefalopatía hipóxico-isquémica, 71
- Recalentamiento**
 - activo, 119
 - pasivo, 119
- Recién nacido**
 - infección
 - estreptocócica, Grupo B, 483-484
 - por listerias, 490-491
 - por virus del herpes simple, 555, 559c
 - tétanos, 514
- Reexperimentación, 1018**

- Reflejo(s)
- abdominales, 926
 - anal, 926
 - en la confusión y el coma, 58
 - esfinteriano, 926
 - evaluación, **926**
 - nauseoso, 926
 - plantar, 926
- Refuerzo de la vacuna del tétanos, 112
- Régimen
- BFM, en el linfoma de Burkitt, 316
 - CMV, en el cáncer de vejiga, 347-348
 - MOPP/ABV, en la enfermedad de Hodgkin, 319
 - MOPP/ABVD, en la enfermedad de Hodgkin, 319
- Reiter, síndrome de, 407, 433, 843
y dolor, 167
- Repaglinida, en la diabetes mellitus, 887c
- Reproducción asistida, técnicas, 890, 900
- Resangrado, en la hemorragia subaracnoidea, 67
- Resección transuretral de la próstata (TURP), 355
- Resfriado común, 257, 570, 572
- Resistencia antibacteriana, 378, 468
- Resonancia magnética (MRI)
- en el accidente cerebrovascular, 62
 - en el aneurisma aórtico, 694
 - aplicaciones, 34-35
 - en el coma, 58
 - en la disección aórtica, 696
 - FLAIR, 936
 - hepatobiliar, 230
 - indicaciones, 34-35
 - en la intoxicación o sobredosis de medicamentos, 76
 - en las neumopatías, 708
 - neuroimagen, 927, 928c, 929
 - en la osteomielitis, 435c
 - en la pericarditis constrictiva, 655
 - en los trastornos de la audición, 253
- Respuesta(s)
- y evaluación de la pérdida de conciencia, 57
 - evocadas auditivas del tronco encefálico (BAER), 253
- Restricción
- de líquidos
 - en la ascitis, 233
 - en la hiponatremia, 362
 - en la insuficiencia cardíaca, 690
 - en el síndrome de secreción inapropiada de ADH, 867
- de sodio
- en la ascitis, 233
 - en el cor pulmonale, 693
 - en la estenosis mitral, 642
 - en el hiperaldosteronismo, 878
 - en la hiponatremia, 5
 - en la insuficiencia cardíaca, 690, 693
 - en la miocardiopatía restrictiva, 650
 - proteica, en la insuficiencia renal crónica, 753
- Reticulocito(s), 275
- Retinitis
- pigmentosa, 178f
 - por virus del herpes simple, 554
- Retinopatía
- diabética, 251
 - inducida por medicamentos, 1047c
 - tratamiento, 251
- Retirada
- de la asistencia, 22
 - de la ventilación mecánica, 21
- Reye, síndrome de, 568
- Rhizomucor*, infección por, 597
- Rhizopus*, infección por, 597
- Ribavirina
- en la encefalitis viral, 948
 - en la fiebre
 - hemorrágica, 588
 - de Lassa, 588
 - viral, 125c
- en la hepatitis C crónica, 812, 814c
- en las infecciones
- por adenovirus, 573
 - por el virus sincitial respiratorio, 572
- en el sarampión, 575
- en el SARS, 571
- Rickettsiosis, **542**
- Rickettsia*
- akari*, infección por. Véase Viruela rickettsiosa
 - rickettsii*, infección por. Véase Fiebre manchada de las Montañas Rocosas
- Rifabutina, en las infecciones micobacterianas, 535-536
- Rifampicina
- en la brucelosis, 507
 - en el carbunco, 123
 - en la cirrosis biliar primaria, 817
 - en la difteria, 487
 - en la endocarditis, 396, 377c
 - en las enfermedades asociadas a *Clostridium difficile*, 411

- en la fiebre Q, 548
- en las infecciones
 - por *Bartonella*, 511c
 - por *Legionella*, 506
 - micobacterianas no tuberculosas, 536
- en la lepra, 534
- mecanismos, indicaciones y efectos adversos, 382
- en los portadores de estreptococos, 481
- en la profilaxis
 - de *Haemophilus influenzae*, 493
 - de la infección meningocócica, 490c, 944
- en la tuberculosis, 528, 529c, 531c-532c
- Riluzol, en la esclerosis lateral amiotrófica, 976
- Rimantadina
 - en la gripe, 569
 - en la profilaxis de la gripe, 569
- Rinitis, alérgica, **824**
 - tratamiento, 825
- Rinne, prueba, 252, 925
- Rinovirus, infección por, **570**
- Risedronato, en la osteoporosis, 908
- Risperidona
 - dosificación y efectos adversos, 1027c
 - en la esquizofrenia, 1016
- Ritmo
 - circadiano, trastorno del, 191
 - idioventricular acelerado, e infarto miocárdico, 665
 - sinusal, 635
- Ritonavir, en las infecciones por VIH, 457c
- Rituximab
 - en el cáncer gástrico, 337
 - en la leucemia /linfoma linfocítica crónica, 313
 - en la púrpura trombocitopénica idiopática, 287
- Rivastigmina, en la enfermedad de Alzheimer, 964-965
- Rizatriptán, en la migraña, 147c
- Roedores
 - infección viral transmitida por, **583**
 - mordedura, 110c 111
- Romana, signo de, 614-615
- Romberg
 - prueba de, 927
 - signo de, 971
- Ropinirol
 - en la enfermedad de Parkinson, 969c
- en el síndrome de las piernas inquietas, 188
- Rosetas, formación de, 606
- Rosiglitazona, en la diabetes mellitus, 887c
- Rosuvastatina, en la hiperlipidemia, 915c
- Rotavirus, infección por, diarrea y, 404
- Rotura
 - esofágica, 138f
 - ventricular septal, 669-670
- Rubeola, **575**
 - congénita, síndrome, 575
 - infantil, 560
 - vacuna, 576
- Rumiación, 204
- Salbutamol
 - en el asma, 712
 - en la COPD, 720
 - en la insuficiencia respiratoria, 721
 - en la tos, 196
- Sales
 - biliares, deficiencia, 221c
 - docusato
 - en el estreñimiento, 221
 - en el infarto miocárdico, 662
- Salicilatos
 - en la artrosis, 846
 - intoxicación por, 89
- Salmeterol
 - en el asma, 712, 714c
 - en la COPD, 720
- Salmonelosis, **406**
 - no tifoidea, 407
 - tratamiento, 407
- Salmonella*, infección por, 406
 - y artritis reactiva, 843
 - diagnóstico, 370c
- Salpingitis, 416
- Salud de la mujer, **1049**
 - y abuso de sustancias psicotrópicas, 1050
 - y coronariopatía, 1049
 - y diabetes mellitus, 1049
 - y enfermedad
 - de Alzheimer, 1049
 - autoinmunitaria, 1050
 - inducida por medicamentos, 1050
 - e hipertensión, 1049
 - e infección por VIH, 1050
 - y osteoporosis, 1050
 - y trastornos psiquiátricos, 1050
 - y violencia, 1050

- Sangre oculta en heces, determinación, 221, 293c, 341-342, 1053c
- Sanguijuelas, infestación por, **630**
- Sarampión, **573**
atípico, 574
características clínicas, 574
complicaciones, 574
prevención, 575
tratamiento, 575
- Sarcoidosis, **854**
aguda, 854
aparición lenta, 855
características clínicas, 854
tratamiento, 856
- Sarcoma
de Kaposi, 449, 560
y síndromes paraneoplásicos, 361c
- Sarcoptes scabiei*. Véase Sarcoptes scabiei
- Sarna, **629**
del nadador, 624
tratamiento, 629
- Schwannoma, 938
vestibular, 255
- Secreciones urogenitales, cultivo, 371c
- Secuestro, 434
- Selegilina
en la enfermedad de Alzheimer, 965
en la enfermedad de Parkinson, 967
- Seminoma, 349
- Sensibilización, 25
- Sepsis
con afectación de tejido blando/músculo, 100c, 102
por clostridios, 517
por gramnegativos, 98c
por grampositivos, 98c
grave, **49**. Véase también Choque séptico
tratamiento antimicrobiano de, 52c-53c
urgencias en patología infecciosa, 96
sin infección primaria obvia, 97, 98c
por listerias, 490
puerperal, 501
estreptocócica, 482
por *Staphylococcus aureus*, 574
con manifestaciones en la piel, 97, 99c, 102c
- Serratia marcescens*, infección por, **500**
de las vías urinarias, 769
- Sertralina
dosificación y efectos adversos, 1023c
en el trastorno de angustia, 1017
- Servicios preventivos, **1051**, 1054c
- Sesgo
por período de retraso, 292
de selección, 292
- Seudoalesqueriosis, **601**
tratamiento, 601
- Seudoconvulsiones, 930
- Seudoefedrina, en la rinitis alérgica, 825
- Seudogota, **849**
y dolor, 167f
- Seudohipoparatiroidismo, 904
- Seudomelena, 221
- Seudoobstrucción intestinal, 794
tratamiento, 794
- Seudoquiste, pancreático, 803
- Seudotrombocitopenia, 286
- Seudotumor cerebral
inducido por medicamentos, 1046c
y pérdida de visión, 177
- Sevelamer, en la hiperfosfatemia, 753
- Shigella*, infección por, 408-409
artritis reactiva, 843
diagnóstico, 370c
proctocolitis, 418
tratamiento, 409
- Sibutramina, en la obesidad, 882
- SIDA. Véase VIH/SIDA
- Sífilis, **422**
cardiovascular, 423-424
congénita, 424
diagnóstico, 424
en el embarazo, 425c
endémica, 538-539
latente, 423, 425c
primaria, 423, 425c
secundaria, 423, 425c
tardía, 423-424
benigna, 423
terciaria, 993
tratamiento, 424, 425c
- Sigmoidoscopia, 293, 342
- Signo
de Laségue, 152
cruzado, 152
inverso, 152-153
del parpadeo de la lechuza, 104-105
- Signos segmentarios, en las enfermedades de la médula espinal, 989
- Sildenafil
en la disfunción erétil, 892
efectos adversos, 663, 677
en la esclerosis sistémica, 834
- Silicosis, 717
- Simpaticomiméticos
en la insuficiencia cardíaca, 693
intoxicación por, 89

- Simvastatina, en la hiperlipidemia, 915c
- Sincinesias, 978
- Síncope, **170**
- aproximación diagnóstica, 172, 172f
 - causas, 171c, 172
 - diagnóstico diferencial con la crisis convulsiva, 172, 931c
 - tratamiento, 173
 - vasopresor, 172
 - vasovagal, 172, 171c, 173
- Síndrome(s)
- addisoniano, inducido por medicamentos, 1040c
 - del agujero yugular, 981
 - de angina cervical, 157
 - carcinoide, 344, 345c
 - del choque tóxico, 99c
 - estafilocócico, 102, 474-475
 - tratamiento, 480
 - estreptocócico, 102, 482, 483c
 - coronarios agudos, **677**
 - de déficit de inmunoglobulinas, **829**
 - tratamiento, 829
 - de desequilibrio (diálisis), 754
 - de dificultad respiratoria aguda (ARDS), 21, 39
 - evolución y fisiopatología clínica, 39-40
 - trastornos asociados, 39c
 - tratamiento, 40
 - de la distrofia simpática refleja, 852, 987
 - tratamiento, 852
 - doloroso regional complejo, **987**
 - del estrecho torácico
 - arterial, 157
 - de origen incierto, 157
 - neurogénico, 157
 - eutiroideo enfermo, **873**
 - de la fase del sueño, adelantada, 189
 - de la fase de sueño retardada, 191
 - de fatiga crónica, **1010**
 - y depresión, 1014
 - diagnóstico, 1011
 - criterios de los CDC, 1011c
 - síntomas, 1010-1011, 1010c
 - tratamiento, 1011-1012
 - de la fiebre hemorrágica
 - choque por dengue, 589
 - sudamericana, 588
 - hemolítico-urémico, **777**
 - de hemorragia pulmonar, 732c
 - hepatorenal, 235
 - hiper-IgE, 829
- hipofisarios de secreción hormonal excesiva, **861**
- de hipovenilación, **739**, 740c
- alveolar primaria, 21, **739**
 - neuromuscular, 740c, 739-740
 - obesidad-hipoventilación, 740, 740c
- de inmunodeficiencia adquirida. Véase VIH/SIDA
- lagunares, 59-60
- linfocutáneo, y nocardiosis, 521
- linfoproliferativo, ligado a X, 829
- de lisis tumoral, 106
- tratamiento, 107
- metabólico, 884
- mielodisplásicos (MDS), **307**
- clasificación, 306
 - sistema de puntuación pronóstica, 307c
 - tratamiento, 307
- mieloproliferativos, **307**
- músculo esquelético-sistema nervioso central, 1008
- nefrítico, 240
- nefrótico, **760**
- aproximación diagnóstica, 743, 744c
 - causas, 761c
 - y edema, 200, 201f
 - evaluación, 763c
 - inducido por medicamentos, 1045c
- neuroléptico maligno, 164, 1029
- neurológico paraneoplásico, 363, 364c
- con afectación del SNC y los ganglios de raíz posterior, 363-364, 364c
 - con afectación del nervio y músculo, 364c, 366
- no polipósico, 340, 340c
- de opsoclono-mioclonia, paraneoplásico, 364
- del ovario poliquístico, 892-893
- paraneoplásico
- emergente, 105
 - endocrino, **361**
 - neurológico, **363**, 364c
 - tratamiento, 362
- parkinsoniano, 960, 963
- de piel escaldada, estafilocócico, 475
- de las piernas inquietas, 188, 190c
- pospoliomielitis, 579
- de preexcitación, **685**

- premenstrual, 896
- de resistencia a insulina, 834
- respiratorio agudo grave (SARS), **571**
 - epidemiología, 571
 - tratamiento, 571
- de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), 49
- retroviral agudo, 446-447, 449
- de secreción inapropiada de ADH (SIADH), **866**
 - causas, 866, 867c
 - inducido por medicamentos, 877c
 - paraneoplásico, 105, 361c, 362-363, 877c
 - tratamiento, 105, 866
- del seno cavernoso, 981f, 982
- serotoninérgico, 89
- de taquicardia postural ortostática, 987
- del túnel carpiano, 999
- urémico, **752**
- uretral, en las mujeres, **413**
- de la vena cava superior, **738**
 - tratamiento, 104
 - como urgencia oncológica, 103-104
- X, 884
- Sintomatología seca, 835
- Sinusitis, 257-260
 - aguda, 257
 - diagnóstico, 258c
 - tratamiento, 257, 258c
 - por *Aspergillus*, 595
 - crónica, 260
 - bacteriana, 260
 - fúngica, 260
 - estreptocócica, 485
 - en la infección por anaerobios, 519
 - neumocócica, 468
- Siringomielia, 993
- Sirolimus, e inmunosupresión en el trasplante renal, 757
- Sistema nervioso
 - autónomo (SNA), trastornos del, **982**
 - activación del, 984c
 - con afectación cerebral, 986c
 - de la médula espinal, 986c
 - características del, 982
 - diagnóstico, 985
 - estructura y función del, 982, 983f
 - neuropatías, 987c
 - síntomas de disfunción, 982-984
- central, síndromes paraneoplásicos, 363-364, 364c
- Sjögren, síndrome de, 835
 - tratamiento, 836
- Sobrecarga, relacionada con transfusiones circulatoria, 18
 - de hierro 18
- Sobrediagnóstico, 292
- Sobredosis de medicamentos, **75**. Véase también Intoxicación
 - tratamiento, 76-79
- Sobrepeso, 881
- Sodio, trastornos del, **5**
- Soja, derivados de la, en la sintomatología menopáusica, 900
- Solución salina, tratamiento con
 - en la alcalosis metabólica, 14
 - en la hipercalcemia, 105, 903c
 - en la hiponatremia, 6
 - en el síndrome de secreción inapropiada de ADH, 867
- Somatostatina, en las varices esofágicas, 820
- Somatostatinoma, 346, 345c
- Somatotropina, en el hipopituitarismo, 864
- Somnolencia diurna, excesiva, **189**, 190c, 147c-148c
- Sonda(s)
 - de alimentación, 14
 - intraaórtica, contrapulsación, 667, 668c, 669
 - de ácidos nucleicos, 375
- Soplo cardíaco, 633-634, 633c, 634f
 - diastólico, 633c, 634
 - sistólico, 633, 633c
- Soporte
 - respiratorio, en la exposición a agentes nerviosos, 130
 - ventilatorio
 - en el ARDS, 40
 - cuidados del paciente, 21
 - en la esclerosis lateral amiotrófica, 976
 - indicaciones en el paciente en estado crítico, 21
 - en la insuficiencia respiratoria, 24, 721
 - retirada, 21
 - vital básico (BLS), 41-42, 42f-44f
- Sordera verbal pura, 186c
- Sotalol, en las arritmias, 681c
- Spirillum minor*, infección por, 111
- Stanford, clasificación de la disección aórtica, 695f

- Staphylococcus aureus*, infección por, **471**
 y bacteriemia, 474
 y colonización en el ser humano, 472
 diagnóstico, 473
 y endocarditis, 474, 479
 enfermedad mediada por toxinas, 473, 474
 enfermedades infiltrantes, 472
 epidemiología, 472
 y epiglotitis, 262
 factores de riesgo, 472
 impétigo, 269
 e intoxicación alimentaria, 402, 475
 meningitis, 940
 de las mordeduras de animales, 109c
 y neumonía, 722, 723
 nosocomial, 467
 osteomuscular, 473, 479
 y osteomielitis, 434, 436c
 de la piel y los tejidos blandos, 473
 prevención, 475
 relacionada con prótesis, 474, 479
 resistente a meticilina, 472
 respiratoria, 473
 sepsis, 474
 síndrome
 del choque tóxico, 102, 474, 481
 de la piel escaldada, 475
 sinusitis, 257
 tratamiento, 476c-477c, 479-480
 de las vías urinarias, 474
- Stauffers, síndrome de, 348
- Stenotrophomonas maltophilia*, infección por, **502**
 tratamiento, 502
- Stevens-Johnson, síndrome de, 272
- Streptobacillus moniliformis*, infección por, de la mordedura de animales, 110c, 111
- Subsalicilato de bismuto
 en la diarrea, 385-386
 del viajero, 402
 en la erradicación de *Helicobacter pylori*, 785c
- Succimero, en intoxicaciones
 por arsénico, 82
 por mercurio, 86
 por plomo, 88
- Sucralfato, en la gastropatía erosiva, 786
- Sueño, no reparativo, 187-188
- Suicidio, 1013-1014, 1016, 1052-1053
- Sulfadiazina, en la toxoplasmosis, 617
- Sulfadoxina, en el paludismo, 608c
- Sulfadoxina/pirimetamina, en el paludismo, 613c
- Sulfamidas
 mecanismos, indicaciones y efectos adversos, 381
 en la nocardiosis, 522, 523c
- Sulfasalazina
 en la artritis psoriásica, 843
 reactiva, 844
 reumatoide, 833
 en la enfermedad intestinal inflamatoria, 789
 en la espondilitis anquilosante, 840
- Sulfato
 de indinavir, en las infecciones por VIH, 458c
 de magnesio
 en la hipomagnesemia, 905
 en la parada cardíaca, 43f
- Sulfimpirazona, en la gota, 849
- Sulfohemoglobinemia, 199, 199c
- Sulfonilureas
 en la diabetes mellitus, 885, 886c
 hipoglucemias por, 95f, 96, 96c
- Sumatriptán
 en la cefalea en racimos, 151
 en la migraña, 147c, 148c
- Suramina, en la enfermedad del sueño, 616
- Sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, 823
- Sustancias psicotrópicas, abuso de
 alcoholismo, 1033-1035
 en las mujeres, 1050
 opióceos, 1035-1037
- Sustitución
 de enzimas pancreáticas, 804
 hormonal, tratamiento de la sintomatología menopáusica, 898
- Tabaquismo. Véase Hábito de fumar
- Tabes dorsal, 993
- Tacrina, en la enfermedad de Alzheimer, 964-965
- Tacrolimús, en la inmunosupresión en el trasplante renal, 757
- Tadalafil, efectos, adversos, 663, 677
- Takayasu, arteritis de, **697**, 837, 839
- Talamotomía, en la enfermedad de Parkinson, 970
- Talasemia, 278, 279c
 tratamiento, 282
- Talidomida
 en la lepra, 534
 en el mieloma múltiple, 317

- Talio
intoxicación por, 90
201, técnicas de imagen, en las coronariopatías, 672
- Talla, y peso ideal, 4c
- Tamoxifeno
en el cáncer
endometrial, 353
de mama, 332-334
como prevención, 294
en el melanoma, 321
- Taponamiento
cardíaco, **654**
evaluación de laboratorio del, 654
tratamiento, 655
- pericárdico, como urgencia oncológica, 104
- Taquiarritmia
y electrocardiografía, 679f
y síncope, 171c
tratamiento, 684-685
- Taquicardia
auricular, 679f
con bloqueo, 680c
multifocal, 680c
sinusal, 679f, 680c
e infarto miocárdico, 665
- supraventricular, 683c
parocística, 679 f, 680c
en la sobredosis/intoxicación medicamentosa, 76-78
- Taquicardia
electrocardiografía en, 684c
e infarto miocárdico, 665
por sobredosis/intoxicación medicamentosa, 78
tratamiento de la parada cardíaca, 43f
ventricular, 679f, 682c
polimorfa en entorchado, 683c
- Tasa de filtración glomerular (GFR), 235
en la enfermedad tubulointersticial, 767c
- Td (tétanos, difteria), vacuna, 396f, 388f, 1054c
- Técnica(s)
de aglutinación en látex, 367
de imagen
diagnósticas, **33**
hepatobiliarias, **230**
con perfusión miocárdica, 662
- Tegaserod, en el síndrome del colon irritable, 794
- Tejidos blandos, infecciones, 428-432
por anaerobios, 520
- por clostridios, 517
estreptocócicas, 481-482
por *Klebsiella*, 498
por *Pseudomonas aeruginosa*, 501
- Telangiectasias, en el tracto GI, 225
- Telitromicina, en la neumonía, 724c
- Temazepam, dosificación y efectos adversos de, 1026c
- Temblor, 181
en la enfermedad de Parkinson, 966
- Temozolamida, en el melanoma, 321
- Temperatura corporal, 161-162
- Tendinitis, **853**
calcificada, **853**
y dolor, 167f
tratamiento, 853
- Tenias. Véase Cestodos, infección por
- Teniosis
saginata, **626**
tratamiento, 626
- sodium, **626**
tratamiento, 627
- Tenofovir, en las infecciones por VIH, 455c
- Tenosinovitis, en la gota, 848
- Tensilon (edrofonio), prueba, 1000
- Teofilina
en el asma, 712, 714c
en la COPD, 720, 720c
intoxicación por, 90
- Terapia. Véase también Quimioterapia antibacteriana, **377**
clases de agentes antibacterianos, 378-383
mecanismos de acción de los fármacos, 378
principios de, 378
electroconvulsiva, en la depresión, 1015
- Teratodermoide, 738
- Terazosina, en la hiperplasia de próstata, 355
- Terbinafina, 591
- Terbutalina, en el asma, 712
- Termoterapia transuretral con microondas (TUMT), en la hiperplasia de próstata, 355
- Testosterona
en la deficiencia de andrógenos, 889-890
en el hipopituitarismo, 864
- Tétanos, **111, 514**
generalizado, 514-515
local, 514

- neonatal, 514
- prevención de, 515
- tratamiento, 515
- Tetraciclina
 - en el acné
 - rosácea, 271
 - en el acné vulgar, 271
 - en la conjuntivitis por cuerpos de inclusión del adulto, 550
 - en la enfermedad diverticular, 794
 - en la erradicación de *Helicobacter pylori*, 786c
 - en las infecciones
 - por *C. chlamydia pneumoniae*, 550
 - por *Moraxella catarrhalis*, 494
 - en el paludismo cerebral, 101c
 - mecanismos, indicaciones y efectos adversos, 381
 - en la profilaxis del tracoma, 552
 - en la psitacosis, 552
 - en la seudoobstrucción intestinal, 795
 - en la tularemia, 508
- Tetraparesia, 182c
- Tetraplejía, 989
- Tetramolibdato, en la enfermedad de Wilson, 920
- Tiabendazol, en la estrongiloidosis, 622
- Tiagabina
 - en las crisis convulsivas, 936c
 - en el trastorno de ansiedad generalizado, 1018
- Tiamina
 - en el alcoholismo, 1034
 - deficiencia de, 17c
 - en el estado epiléptico, 73
- Tic(s), 185
 - doloroso. Véase Neuralgia del trigémino
- Ticarcilina, en las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, 503c
- Ticarcilina/clavulanato
 - en las infecciones
 - por anaerobios, 520c
 - por *Pseudomonas aeruginosa*, 503
 - de las vías urinarias, 773c
 - en la sepsis, 53c
- Tiempo de protrombina, 229, 230c
- Tifus
 - epidémico, 544
 - tratamiento, 544
 - febril transmitido por pulgas, 544
 - de las malezas, 545
- murino, endémico, 544
 - tratamiento, 544
 - transmitido por piojos, 544, 544-545
 - transmitido por pulgas, 544-545
- Timectomía, en la miastenia grave, 1000
- Timolol
 - en el glaucoma, 250-251
 - en la profilaxis
 - del infarto miocárdico, 670
 - de la migraña, 149c
- Timoma, 365c, 738, 829, 1000
- Timpanometría, 253
- Tinción para demostración de bacilos ácido-alcohol resistentes, 367
- Tiña, 270
 - crural, 265f, 270
 - del cuero cabelludo, 270
 - del pie, 264f, 265f, 270
 - de las uñas, 270
- Tioridazina, dosificación y efectos adversos de, 1027c
- Tiosulfato sódico, en la intoxicación por cianuro, 83
- Tiotixeno, dosificación y efectos adversos de, 1027c
- Tirofibán, en los síndromes coronarios agudos, 677
- Tirotoxicosis, 868, 870, 873-874
 - causas, 870
 - evaluación, 871, 872f
 - tratamiento, 871-872
- Tiroxina, 868-875
 - en el hipopituitarismo, 864
- Tobramicina
 - en las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, 504c
 - en la osteomielitis, 436c
 - en la sepsis, 53c
 - por gramnegativos, 98c
- Tofos, 848
- Tolcapona, en la enfermedad de Parkinson, 970
- Tolnaftato, en las infecciones por dermatofitos, 270
- Tolosa-Hunt, síndrome, 982
- Tomografía computarizada (CT)
 - en el aneurisma aórtico, 694
 - en el coma, 58
 - en la disección aórtica, 696
 - en el dolor abdominal, 143
 - en la enfermedad respiratoria, 708 intersticial, 731
 - en las enfermedades del tracto biliar, 797c

- en la hemorragia subaracnoidea, 67
- hepatobiliar, 230
- indicaciones, 34
- en la intoxicación o sobredosis de medicamentos, 76
- en la neumonía, 723
- neuroimagen, 927-929, 928c
- en la osteomielitis, 435c
- en la pancreatitis, 802, 804
- en la pericarditis constrictiva, 655
- en el traumatismo craneoencefálico, 70
- utilidad, 34
- Tonos cardíacos, 632-633, 632f
 - chasquido de apertura, 633
 - chasquido de eyeción, 633
 - chasquido mesosistólicos, 633
 - cuarto, 633
 - primer, 632
 - segundo, 632
 - tercero, 633
- Topiramato
 - en las crisis convulsivas, 936c
 - en el trastorno bipolar, 1016
- Topoisomerasa, inhibidores de la, 299c
- Toracocentesis, 29, 710
- Torunda nasal, 369c
- Tos, 194
 - aproximación diagnóstica a la, 194-195, 195f
 - causas, 194
 - fumadores y, 194
 - inducida por medicamentos, 194, 1044c
 - e inhibidores de la ACE, 658, 1044c
 - tratamiento, 196
- Tos ferina, 493
 - fase catarral, 494
 - fase de convalecencia, 494
 - fase paroxística, 494
 - prevención, 494
 - tratamiento, 494
- Toxemia del embarazo, 777
- Toxicidad digitálica, 691
- Toxina(s)
 - botulínica
 - en la acalasia, 211
 - como arma biológica, 125c, 127, 516
 - en la distonía, 184
 - en la fisura anal, 796
 - y nefropatía, 764c
- Toxoplasmosis, 616
 - absceso cerebral, 949
 - congénita, 617
 - diagnóstico, 376c
- meningitis, 952c
- ocular, 617
- prevención, 618
- tratamiento, 617
- y VIH, 617-618
- Trabajadores sanitarios
 - y abuso de opiáceos, 1035, 1037
 - e infección por VIH, 464-465
- Tracoma, 550
 - tratamiento, 551
- Tracto biliar, enfermedades, 796
 - modalidades radiológicas y de imagen en las, 797c
 - óptico, lesiones del, 178f
- Tramadol
 - abuso de, 1035
 - en la artrosis, 1035
 - en el dolor, 28c
- Tranilcipromina, dosificación y efectos adversos, 1025
- Transaminasas, en la sangre, 228, 230c
- Transformación en armas biológicas, 121
- Transfusión, 18
 - autóloga, 18
 - complicaciones, 18, 19c
 - de componentes plasmáticos, 19
 - en el choque, 47f
 - de eritrocitos, 18
 - de hematíes, 18
 - en la hemorragia GI, 225
 - intercambio, 17, 609
 - de plaquetas, 18
 - de sangre completa, 18
- Traqueobronquitis
 - por *Moraxella catarrhalis*, 494
 - por virus sincitial respiratorio, 450
- Trasplante
 - cardíaco, infecciones en los receptores, 443
 - de células hematopoyéticas
 - en la leucemia/linfoma linfocítica crónica, 313
 - en el linfoma centrofolicular, 313
 - hepático, 818
 - en la cirrosis biliar primaria, 817
 - en la colangitis esclerosante primaria, 800
 - contraindicaciones, 818
 - en la encefalopatía hepática, 821
 - en la hepatitis tóxica/medicamentosa, 809
 - viral, 810

- en la hepatopatía alcohólica, 817
 indicaciones, 818
 infecciones en el receptor de trasplante, 400, 442-443
 por citomegalovirus, 563
 en la insuficiencia hepática aguda, 811
 de órganos sólidos, infecciones en los receptores, 442
 pulmonar
 en la COPD, 720
 infecciones en los receptores del trasplante, 442-443
renal, 756
 complicaciones, 757
 contraindicaciones, 757c
 factores que influyen en la supervivencia del injerto, 756c
 infecciones en los receptores de trasplante, 443
 rechazo, 756
 tratamiento inmunosupresor, 756-757
- Trastorno(s)**
- acidobásicos, 11**
 - acidosis metabólica, 11-12, 11f
 - acidosis respiratoria, 11f, 13-14
 - alcalosis metabólica, 11f, 12-13
 - alcalosis respiratoria, 11f, 14
 - mixtos, 14
 - nomograma de los, 11f
 - de angustia, **1017**
 - tratamiento, 1017
 - de ansiedad, **1016**
 - generalizado, tratamiento, 1018
 - atáxico, **971**
 - aproximación diagnóstica, 972c, 973
 - características clínicas, 971
 - etiología, 972c
 - evaluación, 972c, 973
 - hereditario, 971
 - tratamiento, 973
 - unilateral, 971
 - de la audición, **252**
 - aproximación diagnóstica, 252, 254f
 - estudios de imagen, 253
 - evaluación audiológica, 253
 - por autoanticuerpos, tratamiento, 20
 - bipolar, 1015**
 - tratamiento, 1015
 - de la conducta alimentaria, **1030**
 - características clínicas, 1030
 - tratamiento, 1030-1032, 1032f
 - de las células plasmáticas, 310c, **316**
- de coagulación, 287
 inducido por medicamentos, 1042c
 valores de referencia en las pruebas de laboratorio, 1055c-1056
 tratamiento, 287-288
- de conversión, 1020
- corneal**
- inducido por medicamentos, 1047c
 - infección, 250
- de delirio, 1017
- de la deglución, 209
- emocionales, dolor torácico en los, 138
- eritrocitarios, 277**
- anemia por hemólisis o hemorragia, 279-280
 - anemias hipoproliferativas, 277-278, 279c
 - trastornos de maduración, 278-279
- esquizoafectivo, 1016**
- esofágicos**
- disfagia en los, 210-213
 - inflamación, 312-313
 - trastornos de la motilidad, 211-212
- del estado de ánimo, **1013**
- de estrés postraumático (PTSD), **1018**
- tratamiento, 1019
- fóbico, 1019**
- tratamiento, 1019
- hemolíticos, e ictericia, 226c
- hemorrágicos, 285**
- del aparato digestivo, **221**
 - por defectos de la pared de los vasos sanguíneos, 287
 - por trastornos de la coagulación, 287
 - por trastornos plaquetarios, 286
- de la hipófisis
- anterior, **859**
 - posterior, **865**
- límite de la personalidad, 1020-1021
- maníaco-depresivo. Véase Trastorno bipolar**
- de movimientos periódicos de los miembros, 188, 190c
- obsesivo-compulsivo, 1018**
- tratamiento, 1019
- menstruales, 892-895
- de la pared abdominal, dolor en los, 136c

- de la personalidad, **1020**
 - grupo A, 1020
 - grupo B, 1021
 - grupo C, 1021
- periarticular, **853**
- psiquiátricos, 1013. *Véanse también las enfermedades específicas*
 - y crisis convulsivas, 931c
 - demenzia, 961c
 - depresión, 1013-1015
 - esquizofrenia, 1016
 - inducidos por medicamentos, 1047c
 - e insomnio, 188
 - en las mujeres, 1050
 - y pérdida de peso, 217c
 - y síntope, 171c
- del sistema reproductor, **412**
 - masculino, **888**
 - femenino, **892**
- de somatización, 1019
- somatomorfo, **1019**
 - tratamiento, 1020
- del sueño, **187**
 - aproximación diagnóstica, **187**
 - y crisis convulsivas, 931c
 - inducidos por medicamentos, 1048c
- vestibular, inducido por medicamentos, 1047c
- trombóticos, **288**
- de la unión neuromuscular, y debilidad muscular, 182c, 183c
- vasculares. *Véase también Enfermedad cardiovascular*
 - y afecciones de la piel, 272
 - del aparato digestivo, **795**
 - y cefalea, 144c
 - y dolor abdominal, 141c
 - y síntope, 171c
- vasoespásticos, **698**
 - tratamiento, 698
- Trastuzumab, en el cáncer de mama, 334
- Tratamiento
 - con alcalinos, en la nefrolitiasis, 779c
 - antifúngico
 - agentes sistémicos, 591-592
 - agentes tópicos, 591
 - fibrinolítico
 - en la embolia pulmonar, 731
 - en el infarto miocárdico, 661-663, 663f
- inmunosupresor
 - en el trasplante hepático, 818
 - en el trasplante renal, 756-757
 - renal sustitutivo continuo, 751
 - trombolítico
 - en el accidente cerebrovascular, 62, 63c
 - en la embolia arterial, 698
 - en el infarto miocárdico, 664f
- Traumatismo
 - craneoencefálico, **68**
 - y cefalea, 144c
 - ocular, 249-250
- Trazodona, 1022
 - dosificación y efectos adversos, 1026c
 - en el insomnio, 189
 - en el trastorno de estrés postraumático, 1018
- Trematodos, infección por, **624**
 - duelas hepáticas, 625
 - duelas pulmonares, **625**
 - esquistosomosis, 624-625
- Treponema pallidum*, infección por. *Véase Sífilis*
- Treponematosis, endémica, **538**
 - tratamiento, 539
- Treprostinal, en la hipertensión pulmonar, 703
- Triamcinolona
 - en el asma, 713
 - en la tos, 194
- Triamtereno, en el edema, 202c
- Triazolam
 - dosificación y efectos adversos de, 1026c
 - en el insomnio, 189
- Triazoles, 591
- Triclabendazol, en las duelas hepáticas, 625
- Tricomoniásis, 413, 416
 - uretritis, 412
- Trienteno, en la enfermedad de Wilson, 920
- Trifluoperazina, dosificación y efectos adversos, 1027c
- Trifluorotimidina, en las infecciones por virus del herpes simple, 559c
- Trihexifenidilo
 - en los efectos adversos extrapiramidales, 1029
 - en la enfermedad de Parkinson, 970
- Trimetoprim. *Véase también Trimetroprin-sulfametoaxazol*
 - en las infecciones por *Pneumocystis*, 604c

- mecanismos, indicaciones y efectos adversos, 381
en la profilaxis de la infección de las vías urinarias, 771
- Trimetoprim-sulfametoazol (TMP-SMX)**
en la brucelosis, 507
para ciclosporosis, 406
en la COPD, 720-721
en la endocarditis por microorganismos HACEK, 496c
en las infecciones
 por *Aeromonas*, 500
 por *Burkholderia cepacia*, 502
 por *Haemophilus influenzae*, 493
 por *Legionella*, 506
 por *Moraxella catarrhalis*, 494
 por *Pneumocystis*, 603, 604c
 por *Staphylococcus aureus*, 478c, 479
 por *Stenotrophomonas maltophilia*, 502
 de las vías urinarias, 772c
en la isosporosis, 405
en la listeriosis, 491
en las mordeduras de animales, 109c, 110c
en la nefrolitiasis, 779c
en la nocardiosis, 522, 523c
en la otitis media, 259c
en la peritonitis bacteriana espontánea, 233
en la profilaxis
 de la infección de las vías urinarias, 771
 de la peritonitis, 399
 de *Pneumocystis*, 605c
 de la toxoplasmosis, 618
en la salmonelosis, 407
en la shigelosis, 408
en la sinusitis, 258c
en la tos ferina, 494
- Trimetrexato, en las infecciones por *Pneumocystis***, 604c
- Trióxido de arsénico, en la leucemia mieloide aguda**, 304
- Tripanosomosis, 614**
- Triquinosis, 618**
meningitis, 952c
tratamiento, 619
- Triyodotironina**, 868-875
- Trofozoito**, 606
- Tromboangiitis obliterante, 698**
- Trombocitopenia, 286**
inducida por heparina, 286
tratamiento, 287-288
- inducida por medicamentos, 286, 1043c
tratamiento, 287
- Trombocitosis, 286**
esencial, 308
- Tromboembolia, inducida por medicamentos**, 1044c
- Tromboflebitis, superficial, 699**
- Trombosis**
de la vena renal, 775
venosa profunda (DVT), 699, 730
 factores de riesgo, 699c
 prevención, 700
 tratamiento, 289c, 290, 699, 730
- Tronco encefálico, trastornos del**, 981
y accidente cerebrovascular, 60c
y debilidad, 182c, 183c
- Troponina, específica del corazón**, 662
- Tuberculosis, 525**
y derrame pleural, 734
diagnóstico, 527
diferencial con la brucelosis, 508c
epidemiología, 525
extrapulmonar, 526-527
latente, 530, 531c-532c
miliar, 527
nosocomial, 467
osteomielitis, 435
patogenia, 525
prevención, 530
pulmonar
 enfermedad posprimaria, 526
 enfermedad primaria, 526
con resistencia a múltiples fármacos, 525, 528
y SIDA, 527
tratamiento, 528, 530, 529c, 531c-532c
- Tubulina, tóxicos de la**, 299c
- Tularemia, 97, 108, 507**
como arma biológica, 125c, 127
oculoglandular, 508
orofaríngea, 508
pulmonar, 508
tratamiento, 125c, 509
tifoidea, 508
ulceroglandular, 508
- Tumor(es)**
carcinoide, 344, 361c
tratamiento, 344
de células germinales extragonadal, no diagnosticado, 358
- cerebrales, 937**
aproximación diagnóstica, 937
cefalea en los, 146c

- intracraneales primarios, 938
 - tratamiento, 937
- tumores metastásicos en el sistema nervioso, 939, 939c
- endocrinos
 - del páncreas, **344**, 345c
 - del tracto GI, **344**, 345c
- gástricos, benignos, **337**
- hipofisarios, **252**, **859**
- del intestino delgado, **338**
 - tratamiento, 339
- neuroectodérmico primitivo (PNET), 938
- neuroendocrino de células pequeñas, vesical, **347**
- neurogénico, mediastínico, **738**
- pancreático de células de los islotes, **344**, **361c**
 - tratamiento, 346
- secretor
 - de gonadotropinas, **863**
 - de hormona de crecimiento, **859**, **861**
 - de hormona estimulante de la glándula tiroides, **861**, **863**
 - de hormona liberadora de hormona de crecimiento, **862**
 - de prolactina, **859**, **861**
- del sistema nervioso, **937**
 - aproximación diagnóstica, 937
 - tratamiento, 937
- Tumorectomías, 332
- Turcot, síndrome de, **339**, **304c**
- Tzanck, preparación de, **267**, **555**

- Úlcera
 - de Buruli, **536**
 - cutánea, **264**, **429**
 - por estasis, **265f**
 - péptica. Véase Enfermedad ulcerosa péptica
- Uncinariosis, **620**
 - tratamiento, 621
- Unidad
 - de cuidados intensivos. Véase Paciente en estado crítico
 - y debilidad, **182c**, **183c**
 - motora, disfunción, **181**
- Uñas, en la malnutrición, **3**
- Ureaplasma urealyticum*, infección por, **422**
 - uretritis, **412**
- Ureidopenicilina, en la colecistitis aguda, **798**
- Uretritis, **769**
 - características clínicas, **769**

- gonocócica, **412**-**413**, **418**
 - no gonocócica, **412**-**413**, **420**
 - en los hombres, **412**
 - tratamiento, **413**
 - en las mujeres, **413**
- Urgencias médicas
 - accidente cerebrovascular, **59**-**66**
 - anafilaxia, **107**-**108**
 - asma, **713**
 - aumento de la presión intracranial, **68**-**69**
 - bioterrorismo, **121**-**135**
 - cetoacidosis diabética, **91**-**93**
 - colapso cardiovascular y muerte súbita, **41**-**44**
 - coma/estupor, **55**-**58**
 - coma hiperosmolar, **91**-**93**
 - congelación, **120**
 - choque, **44**-**49**
 - séptico, **49**-**53**
 - edema pulmonar, agudo, **53**-**54**
 - encefalopatía hipóxico-isquémica, **68**-**71**
 - enfermedades infecciosas, **96**-**103**
 - estado epiléptico, **73**-**74**
 - hemorragia subaracnoidea, **67**
 - hipoglucemia, **93**-**96**
 - hipotermia, **118**-**119**
 - intoxicaciones, **75**-**90**
 - mordeduras de mamíferos, **108**-**111**
 - oncológicas, **103**-**104**
 - estructurales/obstructivas, **103**-**105**
 - síndromes paraneoplásicos, **105**
 - tratamiento, complicaciones, **106**
 - síndrome de dificultad respiratoria aguda, **39**-**40**
 - sobredosis de medicamentos, **75**-**90**
 - traumatismo craneoencefálico, **68**-**70**
- Urocinasa, en los trastornos trombóticos, **290**
- Urticaria, **272**, **823**
 - inducida por medicamentos, **1042c**
 - tratamiento, **824**
- Usuario de drogas
 - y endocarditis, **390**
 - y sepsis, tratamiento, **52c**

- Vacuna. Véase también Vacunación anticolérica, **389c**
 - antineumocócica, **384f**, **386f**, **388f**, **471**, **1053c** **1054c**
 - en los pacientes con inmunosupresión, **444c**

- antipoliomielítica, 384f, 579, 581
 en los pacientes con inmunosupresión, 444c
- antirrábica, 389
- antisarampionosa, 574, 575
- antitetánica, 515, 1052c, 1053c, 1054c
 contra el carbunco, 123
 contra la varicela, 560
- meningocócica, 386f, 389c, 489-490, 490c
 en los pacientes con inmunosupresión, 444c
- tifoidea, 389c
- Vacunación, 383**
 activa, 383
 de adultos con trastornos médicos, 388f
 calendario
 en los adultos, 385, 386f-389f, 1054c
 en los niños y adolescentes, 384f, 385
 de pacientes con inmunosupresión, 444c
 pasiva, 383
 en los viajes, 385, 389c
- Vaginitis, por tricomonas, 414c-415c
- Vaginosis, bacteriana, 414c-415c, 413-416, 420, 422
- Vagotomía, en la enfermedad ulcerosa péptica, 785c
- Valaciclovir
 en el herpes genital, 426
 en el herpes zoster, 560
 en las infecciones por virus del herpes simple, 556, 558c-559c
 en la meningitis viral, 947
- Valganciclovir
 en la esofagitis viral, 212
 en las infecciones por citomegalovirus, 564
- Valores de laboratorio de referencia, **1055**
- Valproato sódico
 en el mioclono posthipóxico, 71
 en la profilaxis de migraña, 149c
- Valsalva, maniobra, 985
- Valsartán, en el infarto miocárdico, 665
- Valvulopatías, **642**. Véanse también *las valvulopatías específicas*
 ecocardiografía, 639, 641f
 evaluación preoperatoria, 36
- Valvuloplastía con sonda de balón percutánea, en la estenosis mitral, 642
- Vancomicina
 en el absceso cerebral, 949
 en la artritis infecciosa, 433
 en la encefalopatía hepática, 821
 en la endocarditis, 394c-395c, 396
 bacteriana aguda, 101c
 por microorganismos HACEK, 496c
- en las enfermedades asociadas a *Clostridium difficile*, 411
- en las infecciones
 enterocócicas, 484
 estreptocócicas, 484
 neumocócicas, 470
 por *S. taphylococcus aureus*, 476c-478c, 479
- mecanismos, indicaciones y efectos adversos, 379
- en la meningitis bacteriana, 945c, 946c
- en la neumonía, 725c, 726c-727c
- en la osteomielitis, 436c
- en la profilaxis de la endocarditis, 398c
- en la sepsis, 53c
 por grampositivos, 99c
- Varicela, 544**
 complicaciones, 557
 nosocomial, 467
 prevención, 560
 tratamiento, 560
 vacuna frente a la, 384f, 386f, 388f, 1054c
 en los pacientes con inmunosupresión, 444c
- Varicela-zoster, inmunoglobulinas frente, 561c
- Varices esofagogastricas, 222, **819**
 tratamiento, 224, 819-820
- Vasculitis, 272, **836**
 aislada, del SNC, 837
 aproximación diagnóstica, 837, 838f
 cutánea, 837
 definición y patogenia, 836
 e hiperozoemia, 236f
 y nefropatía, 759, 778
 síndromes primarios, 836
 síndromes secundarios, 837
 tratamiento, 272, 838
- Vasculopatía
 periférica, **697**
 arterial, 697-698
 venosa, 698-699
 pulmonar, diagnóstico, 706c

- Vasodilatadores, en la insuficiencia cardíaca, 666, 691-692, 692c
- Vasopresina, 865
en el choque, 48, 48c
en la diverticulosis, 225
en la parada cardíaca, 43f
tratamiento de sustitución, 864c
en las varices esofagogástricas, 819
- Vasopresores, en el choque, 48c
- Vasoespasmo, en la hemorragia subaracnoidea, 67
- Vena
cava inferior, interrupción de, 731
renal, oclusión, e hiperazolemia, 236f
- Venlafaxina, 1022
en el dolor, 28c
dosificación y efectos adversos, 1026c
- Ventilación mecánica. Véase Soporte ventilatorio
- Verapamil
en las arritmias, 681c
supraventriculares, 666
en la disección aórtica, 696
en la estenosis mitral, 642
en la miocardiopatía hipertrófica, 650
en la profilaxis de la migraña, 146, 149c
- Verruga(s)
anales, 796
genitales, 796
peruana, 513, 512c
plana, 264f
tratamiento, 271
vulgar, 265f
- Vértigo, 174
aproximación diagnóstica, 175
central, 174, 174c, 175
fisiológico, 174
patológico, 174
periférico, 174, 174c
postural
benigno, 175
central, 174c
paroxístico benigno, 174c, 175
psicogénico, 175
tratamiento, 176, 176c
- Vesicantes, 128-129
- Vesícula, 263, 429
biliar
calcificada, 797
en porcelana, 797
- Vías urinarias
infección (UTI), 769
aguda, 769
- aproximación diagnóstica, 744c, 745
por bacterias entéricas gramnegativas, 500
características clínicas de, 769
complicada, 772
enterocócica, 484
por *Escherichia coli*, 497
por *Klebsiella*, 498
necrosis papilar, 771
y nefrolitiasis, 778
nosocomial, 466-467
pielonefritis enfisematoso, 771
prevención, 771
y prostatitis, 771
por *Proteus*, 499
por *Pseudomonas aeruginosa*, 501
por *Staphylococcus aureus*, 474
relacionada con dispositivos, 465-466
tratamiento, 770, 772c
- obstrucción, 780
aproximación diagnóstica, 745c, 746, 781f
características clínicas, 780, 781f
tratamiento, 750, 781-782
- Vibrio*
cholerae, infección por. Véase Córlera
cholerae, no O1, infección por, 403
parahaemolyticus, infección por, y diarrea, 403
vulnificus, infección por, 102
- VIH/SIDA, 445
y alteraciones inmunes, 447
y aspergilosis, 595
características clínicas, 445-446
enfermedad sintomática, 449-450
infección asintomática, 449
síndrome retroviral agudo, 445-446, 449
control de laboratorio, 448, 449
consejos al viajero infectado, 387-390
y criptococosis, 597
definición de SIDA, 445
y depresión, 1014
diagnóstico de la infección, 447-448, 448f
y diarrea, 217c
y encefalitis, 949
enfermedad avanzada, 447
epidemiología, 445
y esofagitis, 213
establecimiento de la infección crónica/persistente, 446

- etología, 445
 factores de riesgo, 445
 y fiebre de origen desconocido, 162-163
 fisiopatología e immunopatogenia, 446-447
 e infección por citomegalovirus, 563
 e infección por *Pneumocystis*, 602-603
 infección primaria, 446-447
 e infecciones micobacterianas no tuberculosas, 535
 y leucoencefalopatía multifocal progresiva, 950
 y linfoma, 315
 y meningitis, 946c, 953-954
 en las mujeres, 1050
 y peniciliosis marneffei, 601
 prevención, 464, 1052c
 pruebas de detección, 447
 respuesta inmunitaria, 447
 y sepsis, tratamiento, 52c
 y trabajadores sanitarios, 464
 tratamiento
 fundamentos, 463c
 medicamentos antirretrovirales, 451c-460c, 450
 indicaciones para cambiar, 463c
 profilaxis frente a las infecciones secundarias, 462-463
 y toxoplasmosis, 617-618
 y tuberculosis, 527
 vacuna contra el, 464
- Vinblastina, en el cáncer del pulmón, 326
- Vincent, angina de, 519
- Vincristina
 en la leucemia/linfoma linfoide aguda, 315
 en el mieloma múltiple, 317
- Vindesina, en el cáncer de pulmón, 326
- Vinorelbina en el cáncer
 de mama, 334
 del pulmón, 326
- Violencia
 doméstica, 1050, 1052c
 contra las mujeres, 1050, 1052c
- VIP, tumor productor de, 346, 345c
- Virilización, 896
- Viruela
 como arma biológica, 125c, 126-127
- hemorrágica, 126
 maligna, 126
 microbiología y características clínicas, 123
 rickettsiosa, 543
 tratamiento, 544
- Virus
 B, 111
 coxsackie, infección por, 579
 Chikungunya, 585
 Ebola, infección por, 590
 Epstein-Barr, infección por, 564, 566c
 características clínicas, 565
 diagnóstico, 565
 encefalitis, 948
 en las neoplasias linfoideas malignas, 309-311
 tratamiento, 566
 herpes simple, infección por, 553
 diagnóstico, 555
 encefalitis, 946c, 949
 epidemiología, 553
 genital, 413, 416, 554, 558c
 «del gladiador», 554
 meningitis, 946c
 neonatal, 555, 559c
 neurológico, 554-555, 559c
 ocular, 554
 oral-facial, 553-554, 558c
 panadizo, 554, 558c
 prevención, 556
 proctitis, 418
 queratitis, 250
 resistente a aciclovir, 559c
 tratamiento, 426, 556, 558c-559c
 uretritis, 412
 síndrome uretral en las mujeres, 413
 de vías urinarias, 769
 visceral, 555, 559c
- de la inmunodeficiencia humana, infección por. Véase VIH/SIDA
- linfotrópico T humano tipo I, en las neoplasias linfoideas malignas, 309
- Marburg, infección por, 554
- Norwalk, infección por, y diarrea, 403
- del papiloma humano (HPV), infección infección por, 427
 tratamiento, 427

- parainfluenza, infección por, **572**
 - neumonía, 723
- Puumala, 588
- del Río Ross, 585
- sincitial respiratorio, infección por, **571**
 - neumonía, 722
 - tratamiento, 572
- Sindbis, 585
- varicela-zoster, infección por, **556**
 - diagnóstico, 560
 - encefalitis, 947-948
- Visión
 - doble, **177**, 249
 - causas de, 179-180, 180c
 - exploración de la, 922-923
- Vitamina(s)
 - A, deficiencia de, 17c
 - en el sarampión, 575
 - B₁₂
 - y anemia, 279
 - deficiencia, 960, 993
 - tratamiento, 281
 - C
 - deficiencia de, 17c
 - en la degeneración macular, 251
 - en la nefrolitiasis, 779
 - D
 - en la cirrosis biliar primaria, 817
 - en la colangitis esclerosante primaria, 800
 - en la osteomalacia, 909
 - en la osteoporosis, 909
 - en la psoriasis, 267
 - E
 - en la degeneración macular, 251
 - en la enfermedad de Alzheimer, 964-965
 - deficiencia, 17c, 973
 - en los síntomas menopáusicos, 899-900
 - K
 - en la cirrosis biliar primaria, 817
 - deficiencia, 17c, 287
 - tratamiento de las deficiencias vitamínicas, 17c
 - valores de referencia en las pruebas analíticas, 1064c
- Vítreo
 - desprendimiento, 179
 - hemorragia, 179
- Volumen
 - corriente, 705f
 - espiratorio forzado en 1 segundo, 705, 707c
 - pulmonar, 705, 705f
- de reserva espiratoria, 705f
- residual, 705, 705f, 707c
- Vómitos, **204**. Véase también Náuseas y vómitos
 - en la enfermedad de von Hippel-Lindau, 348
 - en la enfermedad de von Willebrand, 286
 - tratamiento, 287-288
- Voriconazol, 591-592
 - en la aspergilosis, 595
 - en la fusariosis, 601
 - en la seudoalesqueriosis, 601
- Vuelta al colegio, 156
- Waldenstrom, macroglobulinemia de, 764c
- Warfarina
 - en el cor pulmonale, 693
 - en la estenosis mitral, 642
 - en la miocardiopatía dilatada, 648
 - en la prevención de la trombosis venosa profunda, 699
 - en la prevención del accidente cerebrovascular, 66, 66c
 - en la tirotoxicosis, 871
 - en los trastornos trombóticos, 289c, 290
 - en la trombocitopenia inducida por heparina, 287-288
 - en la trombosis de la vena renal, 775
 - en la trombosis venosa profunda, 698
- Weber, prueba, 252, 926
- Wegener, granulomatosis de, 759, 836, 839
- Weil, síndrome de, 540
- Wernicke, afasia de, 185, 186c
- Wernicke-Korsakoff, síndrome de, 1034
- Whipple
 - enfermedad de, **851**
 - tríada de, 94, 95c
- Wilson, enfermedad de, **920**
 - tratamiento, 920
- Winterbottom, signo de, 615
- Wiskott-Aldrich, síndrome de, 617
- Wolff-Parkinson-White, síndrome de, 679f, **684**
- Wood, lámpara de
 - exploración, 267
- Wuchereria bancrofti*, infección por, 622-623
- Xantelasma, 266f, 914
- Xantoma
 - eruptivo, 914

- tendinoso, 910, 914
tuberoso, 910
- Yersinia pestis*, infección por, 126.
Véase también Peste
- Yersiniosis, 409-410
artritis reactiva, 843
diagnóstico, 370c
tratamiento, 410
- Yodo
deficiencia, 873
radioactivo
en el bocio multinodular tóxico, 873
en el cáncer tiroideo, 875
en la tirotoxicosis, 870-871
- Yododoxirubicina, en la amiloidosis, 858
- Yodoquinol, en la amebosis, 410
- Yoduro potásico, en la esporotricosis, 602
- Zafirlukast, en el asma, 713, 714c
- Zalcitabina, en las infecciones por VIH, 452c
- Zaleplón, en el insomnio, 189
- Zanamivir
en la gripe, 569
como profilaxis, 569
- Zidovudina, en las infecciones por VIH, 451c, 450
- Zileutón, en el asma, 714c, 713
- Ziprasidona, dosificación y efectos adversos, 1027c
- Zoledronato, en la hipercalcemia, 105, 362, 903c
- Zolmitriptán, en la migraña, 147c
- Zolpidem, en el insomnio, 189, 190c
- Zollinger-Ellison, síndrome de, 344-345, 345c, **787**
diagnóstico, 787, 787c
tratamiento, 787-788
- Zonisamida, en las crisis convulsivas, 936c
- Zoster oftálmico, 557, 560



Manual de Medicina

16^a edición

La autoridad de Harrison en un formato adaptado al marco clínico. Cuando no hay tiempo que perder y se requieren respuestas precisas, consulte *Harrison Manual de Medicina*.

Extraído de la referencia de medicina interna más reconocida en todo el mundo, este manual ofrece respuestas inmediatas a las dudas que se plantea el médico diariamente frente a sus pacientes.

Esta nueva edición supera a las anteriores e incluye gran cantidad de figuras, cuadros y algoritmos sencillos, que facilitan el acceso rápido a toda la información correspondiente a:

- ★ Etiología y epidemiología.
- ★ Fisiopatología de conocimiento obligado, clínicamente relevante.
- ★ Signos y síntomas.
- ★ Diagnóstico diferencial.
- ★ Hallazgos físicos y analíticos.
- ★ Tratamiento.
- ★ Directrices prácticas concisas.
- ★ Contenidos rigurosamente revisados por prestigiosos expertos médicos.
- ★ Nueva cobertura exhaustiva de las indicaciones para hospitalización, procedimientos médicos esenciales o cuidados intensivos; los aspectos básicos de la radiología, sobre todo lo relativo al bioterrorismo, entre otros muchos temas.

Para más información sobre todos los recursos de Harrison Medicina Interna, visite
HARRISON16.COM

El mundo de Harrison:

Harrison. Principios de Medicina Interna, 16^a ed.

Harrison. Manual de Medicina, 16^a ed.

Harrison's Manual of Medicine, 16^a ed para PDA

Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed EDICIÓN DIGITAL

Harrison. Principios de Medicina Interna: Preguntas de Autoevaluación

Harrison Online en Español



9 788448 145637

The McGraw-Hill Companies

ISBN: 84-481-4563-1

Este libro fue distribuido por cortesía de:



Para obtener tu propio acceso a lecturas y libros electrónicos ilimitados GRATIS hoy mismo, visita:

<http://espanol.Free-eBooks.net>

Comparte este libro con todos y cada uno de tus amigos de forma automática, mediante la selección de cualquiera de las opciones de abajo:



Para mostrar tu agradecimiento al autor y ayudar a otros para tener agradables experiencias de lectura y encontrar información valiosa,

estaremos muy agradecidos si

["publicas un comentario para este libro aquí"](#)



INFORMACIÓN DE LOS DERECHOS DEL AUTOR

Free-eBooks.net respeta la propiedad intelectual de otros. Cuando los propietarios de los derechos de un libro envían su trabajo a Free-eBooks.net, nos están dando permiso para distribuir dicho material. A menos que se indique lo contrario en este libro, este permiso no se transmite a los demás. Por lo tanto, la redistribución de este libro sin el permiso del propietario de los derechos, puede constituir una infracción a las leyes de propiedad intelectual. Si usted cree que su trabajo se ha utilizado de una manera que constituya una violación a los derechos de autor, por favor, siga nuestras Recomendaciones y Procedimiento de Reclamos de Violación a Derechos de Autor como se ve en nuestras Condiciones de Servicio aquí:

<http://espanol.free-ebooks.net/tos.html>